



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΩΝ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ»**

ΑΡΩΝΗ Ι. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
MSc ΣΤΗ «ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ» ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ,
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

ΤΡΙΠΟΛΗ 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΩΝ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ»**

ΑΡΩΝΗ Ι. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
MSc ΣΤΗ «ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ» ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ,
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρόχας-Χιλ Ανδρέα Παόλα, Επίκουρος Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

Ζυγά Σοφία, Καθηγήτρια (Μέλος)

Τσιρώνη Μαρία, Καθηγήτρια (Μέλος)

ΤΡΙΠΟΛΗ 2019

Copyright © **ΑΡΩΝΗ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ 2019**

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου» στο Τμήμα Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές, που αναφέρω, έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρόχας-Χιλ Ανδρέα Παόλα, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής,
Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Ζυγά Σοφία, Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Τσιρώνη Μαρία, Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου
Πελοποννήσου

Παπαχρήστου Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας,
Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Πατρών

Ιωαννίδης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής,
Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Γιαννακοπούλου Μαργαρίτα, Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Κελέση Μάρθα, Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Δυτικής
Αττικής

Αφιερωμένο στη μνήμη δύο ξεχωριστών ανθρώπων
που με έμαθαν να προσπαθώ και να αγαπώ τη γνώση
ελπίζω να είναι υπερήφανοι από εκεί ψηλά
στους γονείς μου

Αφιερωμένο στο *Δημήτρη μου*
για την υπομονή, τη συμπαράσταση και τη στήριξή του

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	13
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	16
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	17
ABSTRACT	20
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS, AGES)	26
1.1 Ενδογενής σχηματισμός των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)	26
1.2 Εξωγενής προέλευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)	29
1.2.1. AGEs προερχόμενα από τις τροφές	29
1.2.2. AGEs προερχόμενα από το κάπνισμα	33
1.3 Υποδοχείς των AGEs	34
1.4 Μεταβολισμός των AGEs	37
1.4.1 Μεταβολισμός των εξωγενών AGEs	38
1.5 Βιολογικές δράσεις των AGEs	39
1.5.1 Εξωκυττάρια δράση των AGEs	39
1.5.2 Ενδοκυττάρια δράση των AGEs	41
1.5.3 AGEs, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή	44
1.5.4 Επιπτώσεις των AGEs στον οργανισμό	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	53
2.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του νεφρού.....	53
2.2 Ορισμός και στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	59
2.3 Επιδημιολογία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	61
2.4 Αίτια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	64
2.5 Παθοφυσιολογία και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	66
2.6 Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθογένεια και εξέλιξη της ΧΝΝ.....	68
2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	71
2.7.1 Συντηρητική αντιμετώπιση ΧΝΝ	71
2.7.2 Μέθοδοι υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: AGEs ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	77

3.1 Γενικά.....	77
3.2 Διαβητική νεφροπάθεια.....	79
3.3 Η σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή στη ΧΝΝ.....	82
3.4 Η σχέση των εξωγενών AGEs με τη ΧΝΝ.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	86
4.1 Σκοπός μελέτης – Ερευνητικά ερωτήματα.....	86
4.2 Υλικό και μέθοδος.....	87
4.2.1 Πληθυσμός μελέτης.....	87
4.2.2 Τόπος διεξαγωγής της μελέτης.....	88
4.2.3 Στοιχεία δεοντολογίας.....	88
4.2.4 Μέθοδοι συλλογής δεδομένων-ερευνητικά εργαλεία.....	89
4.3 Στατιστική ανάλυση.....	112
4.3.1 Πρώτη φάση μελέτης.....	112
4.3.2 Δεύτερη φάση: μελέτη παρέμβασης.....	113
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	114
5.1 Αποτελέσματα πιλοτικής μελέτης.....	114
Αποτελέσματα πρώτης φάσης μελέτης.....	114
5.2 Περιγραφική Ανάλυση.....	114
5.2.1 Κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία ασθενών και μαρτύρων.....	114
5.2.2 Σωματομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων.....	116
5.2.3 Καθημερινές συνήθειες ασθενών και μαρτύρων.....	116
5.2.4 Ατομικό ιστορικό νεφρικής νόσου των ασθενών.....	117
5.2.5 Ατομικό ιατρικό ιστορικό ασθενών και μαρτύρων.....	118
5.2.6 Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό ασθενών και μαρτύρων.....	119
5.2.7 Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες ασθενών και μαρτύρων.....	121
5.2.8 Διατροφικές Συνήθειες των Ασθενών και των Μαρτύρων και Προσλαμβανόμενα AGEs, ανά Κατηγορία Τροφίμων.....	124
5.2.9 Συνήθειες επεξεργασίας και προετοιμασίας των τροφίμων από τους ασθενείς και τους μάρτυρες.....	128
5.3 Συσχετίσεις.....	130
5.3.1 Συσχέτιση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες με Σακχαρώδη Διαβήτη.....	130
5.3.2 Συσχετίσεις αιματολογικών και βιοχημικών Δεικτών με τα AGEs ανά Κατηγορία Τροφίμων στους ασθενείς και στις ομάδες των μαρτύρων.....	133

Αποτελέσματα δεύτερης φάσης μελέτης.....	146
5.4 Περιγραφική ανάλυση	146
5.4.1 Αποτελέσματα αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών	146
5.4.2 Αποτελέσματα μοριακών δεικτών.....	150
5.5 Ανάλυση πολλαπλής παλλινδρόμησης	151
5.6 Συσχετίσεις των υπό μελέτη μεταβλητών	153
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	156
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	179
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	180
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	183
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	222

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου υπό την επίβλεψη της Επίκουρου Καθηγήτριας κ. Αντρέα Παόλα Ρόχας Χιλ.

Η πορεία υλοποίησης και ολοκλήρωσης της διατριβής αυτής συχνά ήταν επίπονη, με απογοητεύσεις, με στιγμές αυτοαμφισβήτησης και κούρασης, σωματικής, πνευματικής και ψυχικής. Παράλληλα όμως ήταν και πορεία χαράς, ικανοποίησης και αυτοπραγμάτωσης. Μια πορεία που το τέλος της δεν θα είχε φτάσει χωρίς τη σημαντική βοήθεια κάποιων ανθρώπων.

Η σημαντικότερη στήριξη και βοήθεια δόθηκε από την επιβλέπουσα της διατριβής κ. Αντρέα Παόλα Ρόχας Χιλ, η οποία με τίμησε και με εμπιστεύτηκε με την ανάθεση της συγκεκριμένης μελέτης. Θέλω να την ευχαριστήσω θερμά γιατί με στήριξε, με εμπύχωσε και με καθοδήγησε κατά το σχεδιασμό, την οργάνωση, τη συγγραφή και την ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας. Είμαι ευγνώμων για τα μονοπάτια γνώσης και έρευνας που με οδήγησε και για την προσπάθειά της να μου μεταλαμπαδεύσει την ανεξάντλητη διάθεσή της για το άριστο.

Θερμά επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ζυγά Σοφία, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής και Αντιπρύτανη Έρευνας και Δια Βίου Εκπαίδευσης του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου για την καθοριστική της συμβολή κατά την περάτωση της διατριβής αλλά και σε όλο το διάστημα των ακαδημαϊκών μου σπουδών. Πάντα ήταν εκεί ακούραστα να μου προσφέρει τη βοήθειά της, να δώσει λύση στις απορίες μου, να μου συμπαρασταθεί και να με ενθαρρύνει.

Ιδιαίτερη τιμή για μένα ήταν η συμμετοχή της κ. Τσιρώνη Μαρίας, Καθηγήτριας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, στην τριμελή συμβουλευτική μου επιτροπή. Παρούσα πάντα στην πορεία αυτή, βοηθός και συμπαραστάτης σε κάθε μικρό ή μεγάλο πρόβλημα. Της οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες.

Από καρδιάς θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Παπαχρήστου Ευάγγελο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, τον κ. Ιωαννίδη Αναστάσιο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος

Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, την κ. Γιαννακοπούλου Μαργαρίτα, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και την κ. Κελέση Μάρθα, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την ευγένεια και την προθυμία τους να συμμετάσχουν στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή. Η παρουσία τους αποτέλεσε μεγάλη τιμή για μένα.

Τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου οφείλω στους Διοικητές και Προέδρους των Επιστημονικών Συμβουλίων των Νοσοκομείων Άργους, Καλαμάτας, Λαμίας, Σπάρτης και Μολάων για την παραχώρηση άδειας εκπόνησης της μελέτης μου. Για τον ίδιο λόγο θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Διευθυντές και τους συναδέλφους των Μονάδων Τεχνητού Νεφρού στις οποίες διεξήχθη η παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δρακόπουλο Αναστάσιο, Διευθυντή της Μονάδας Εξωνεφρικής Κάθαρσης «Νεφρολογική Βοιωτίας Α.Ε.», την κ. Χήναρη Ελένη, Διευθύντρια της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Άργους και την Προϊσταμένη κ. Λεβεντογιάννη Βασιλική, τον κ. Μπριστογιάννη Γεώργιο, Διευθυντή της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Καλαμάτας και την Προϊσταμένη κ. Ράλλη Μαρία, τον κ. Ανάση Παύλο, Διευθυντή της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Λαμίας και τον συνάδελφο κ. Μωϋσογλου Ιωάννη, την κ. Τζουγανάτου Ανδριάννα, Διευθύντρια της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Σπάρτης και την Προϊσταμένη κ. Κοκκίνη Ιωάννα καθώς και τον κ. Πρέσβελο Δημήτριο, Διευθυντή της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Μολάων όπως και τις φίλες και συναδέλφους νοσηλεύτριες, για την βοήθεια που μου παρείχαν.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Λεγάκη Αντωνία, Διευθύντρια του μικροβιολογικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου Μολάων και τις παρασκευάστριες του εργαστηρίου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Τσίπουρα Πετρούλα και την κ. Τσολίνα Γεωργία, οι οποίες διδάχτηκαν νέες εργαστηριακές τεχνικές προκειμένου να βοηθήσουν στη διεκπεραίωση ενός σημαντικού μέρους της ερευνητικής μελέτης.

Η διατριβή αυτή δεν θα ήταν δυνατόν να υλοποιηθεί χωρίς τη συμμετοχή του συνόλου των ατόμων, ασθενών και μαρτύρων, που έλαβαν μέρος σε αυτή. Ιδιαίτερα

θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ασθενείς που με προθυμία δέχτηκαν να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια και να παραχωρήσουν τις εργαστηριακές τους εξετάσεις αλλά και μέρος των προσωπικών τους δεδομένων. Ακόμη περισσότερο θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους ασθενείς που με προθυμία και χαρά δέχτηκαν να συμμετάσχουν, στην παρέμβαση της μελέτης, τροποποιώντας τις διατροφικές τους συνήθειες παρά τις ιδιαιτερότητες και τους περιορισμούς που τους επιβάλλει τόσο η νόσος όσο και η θεραπεία της αιμοκάθαρσης. Η βοήθειά τους ήταν καθοριστική και χωρίς αυτήν δεν θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί αυτή η προσπάθεια.

Συνοδοιπόρος σε όλο αυτό το ταξίδι της γνώσης ήταν πάντα ο σύζυγός μου. Μέσα από την καρδιά μου θα ήθελα να του εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τη βοήθεια και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, την υπομονή, την αμέριστη συμπαράσταση και την πίστη του σ' εμένα τόσο κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της διδακτορικής μου διατριβής όσο και γενικότερα.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AGEs: Advanced Glycation End Products-Τελικά Προϊόντα Προχωρημένης
Γλυκοζυλίωσης

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

CML: N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη

RAGE: Receptor for AGEs

sRAGE: Soluble Form of Receptor for AGEs

ROS : Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου

NO: Μονοξείδιο του Αζώτου

XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΤΣΧΝΝ: Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος

GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

COX.: Κυκλοοξυγενάση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης ή AGEs είναι μόρια υψηλής δραστηριότητας, τα οποία προκύπτουν από τη μη ενζυμική αντίδραση της γλυκόζης με βιομόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια ή τα νουκλεϊκά οξέα ή προέρχονται από εξωγενείς πηγές όπως είναι η διατροφή και το κάπνισμα. Τα AGEs έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόωγη γήρανση, την παθογένεια πολλών από τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) καθώς και άλλων νοσημάτων του μεταβολισμού αλλά και φλεγμονωδών ή εκφυλιστικών καταστάσεων, ενώ αναφέρονται ανάμεσα στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ).

Σκοπός: Η διερεύνηση των ενδογενών και εξωγενών AGEs και η συσχέτισή τους με τους αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες ασθενών με Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΤΣΧΝΝ) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Επίσης σκοπός ήταν η διερεύνηση της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης, με μείωση των προσλαμβανόμενων AGEs, στους αιματολογικούς, βιοχημικούς και μοριακούς δείκτες που σχετίζονται με την νόσο τους.

Μεθοδολογία: Για τους σκοπούς της μελέτης κατασκευάστηκε δομημένο ερωτηματολόγιο η αξιοπιστία και η εγκυρότητα του οποίου διερευνήθηκε στην πιλοτική φάση της μελέτης ανάμεσα σε 50 συμμετέχοντες. Στην επόμενη φάση σε 605 συμμετέχοντες (305 ασθενείς με ΤΣΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση και 300 μάρτυρες) χορηγήθηκε ερωτηματολόγιο διερεύνησης των εξωγενών AGEs και πάρθηκε δείγμα αίματος όπου αναλύθηκαν οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες. Με βάση τα αποτελέσματα της προηγούμενης φάσης πραγματοποιήθηκε διατροφική παρέμβαση με στόχο τη μείωση των εξωγενών AGEs σε ομάδα 42 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (22 ομάδα μελέτης-20 ομάδα ελέγχου) και ταυτόχρονη λήψη αίματος στην έναρξη της μελέτης και στη λήξη της, ένα μήνα μετά. Πραγματοποιήθηκαν: 1) Έλεγχος σε αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες, 2) Απομόνωση ανθρώπινων μονοπύρηνων κυττάρων και μελέτη της πρωτεϊνικής έκφρασης του υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης RAGE καθώς και των μορίων της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) μέσω ανοσοαποτύπωσης κατά

Western, 3) Μέτρηση των επιπέδων sRAGE με τη μέθοδο ELISA, 4) Προσδιορισμός των επιπέδων CML με τη μέθοδο ELISA.

Αποτελέσματα: Από την πιλοτική μελέτη προέκυψε η ικανοποιητική αξιοπιστία (Cronbach's alpha=0,875) και εγκυρότητα (Sig. (2-tailed)>0,05 κατά πολύ) του ερωτηματολογίου.

Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες διαιτητικών AGEs τόσο σε απόλυτες τιμές όσο και σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου ($p=0,001$), η οποία οφείλεται κυρίως στις μεθόδους επεξεργασίας και μαγειρέματος των τροφίμων. Διαπιστώθηκε επίσης ότι τα διαιτητικά AGEs συσχετίστηκαν ($p<0.005$) με τη γλυκόζη νηστείας και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), με δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ όπως τα τριγλυκερίδια καθώς και με δείκτες φλεγμονής όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), η φερριτίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Οι παραπάνω δείκτες εμφανίζουν αυξημένες εκτός φυσιολογικών ορίων τιμές.

Με την τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών των ασθενών στη μελέτη παρέμβασης που ακολούθησε και συγκεκριμένα με την υιοθέτηση χαμηλής σε AGEs διατροφής, διαπιστώθηκε η σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA1c για το 81% των ασθενών σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδά της αλλά και με την ομάδα ελέγχου ($p<0.0005$). Επίσης, μειώθηκε σημαντικά το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW-CV) ($p:0.014$), η ΤΚΕ ($p:0.022$), η ολική χοληστερόλη ($p:0.016$) και τα τριγλυκερίδια ($p<0.0005$), ενώ η κινάση της φωσφοκρεατίνης (CPK) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς της ομάδας μελέτης μετά τη λήξη της διατροφικής παρέμβασης ($p:0.024$).

Η διαλυτή μορφή του RAGE (sRAGE) βρέθηκε σημαντικά μειωμένη μετά τον ένα μήνα, ανεξάρτητα της διατροφικής παρέμβασης ($p<0.0005$). Αντίστοιχα, η καρβοξυλομεθυλική λυσίνη (CML) αυξήθηκε σημαντικά μετά τον ένα μήνα και στην ομάδα της παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ($p<0.0005$) σαν αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων του sRAGE τα οποία δεν είναι αρκετά για να εξαλείψουν την περίσσεια της κυκλοφορούσας CML.

Τα πρωτεϊνικά επίπεδα του RAGE και του COX-2 στα μονοπύρηνια λευκά αιμοσφαίρια μειώθηκαν σημαντικά ($p < 0.0005$) μετά τον ένα μήνα παρέμβασης μόνο στους ασθενείς που ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση .

Συμπεράσματα: Η κατανάλωση από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τροφίμων που ευνοούν το σχηματισμό των AGEs σε συνδυασμό με τα αυξημένα ενδογενή AGEs, επιβαρύνουν τον οργανισμό με τη βλαπτική τους δράση συμπεράσμα το οποίο συνάγεται τόσο κατά την πρώτη όσο και κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης. Η υιοθέτηση από την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών διατροφικών συνηθειών που θα συνέβαλαν στον περιορισμό ή την αναστολή του σχηματισμού των AGEs θα οδηγούσε στη βελτίωση των αιματολογικών και βιοχημικών τους δεικτών και κατά συνέπεια στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Επιτακτική κρίνεται η ανάγκη ενημέρωσης του συγκεκριμένου πληθυσμού για τις δυσμενείς συνέπειες των AGEs για την υγεία, μέσω της δημιουργίας προγραμμάτων συμβουλευτικής και πρόληψης.

Λέξεις-Κλειδιά: Τελικά Προϊόντα Προχωρημένης Γλυκοζυλίωσης, AGEs, Χρόνια Νεφρική Νόσος, Αιμοκάθαρση, Διατροφή, Σακχαρώδης Διαβήτης, Φλεγμονή, Οξειδωτικό Στρες

ABSTRACT

Introduction: The advanced glycation end products or AGEs are particles of high potency either resulting from a non-enzymatic reaction of glucose with biomolecules such as proteins, lipids or nucleic acids or external factors such as diet or smoking. AGEs have been implicated in premature aging, in pathology of many of micro-vascular and macro-vascular complications of Diabetes Mellitus as well as in other metabolic diseases and also inflammatory or degenerative conditions. Moreover they are being referred among the mechanisms responsible for pathogenesis and development of Chronic Kidney Disease.

Aim: The research of endogenous and exogenous AGEs and their correlation with hematological and biochemical markers of patients with End Stage Renal Disease (ESRD) undergoing hemodialysis. Another aim was the research of dietary intervention effect with a reduction of AGEs intake in hematological, biochemical and molecular marker relative to their disease.

Methodology: For the purposes of this study, a structured questionnaire has been developed, the reliability and validity of which, was explored in the pilot phase of the study among 50 participants. In the next phase, a research questionnaire of the exogenous AGEs was issued to 605 participants (305 ESRD patients undergoing hemodialysis and 300 witnesses) and blood sample was taken through which hematological and biochemical markers were analyzed. On the basis of the findings of the previous phase a dietary intervention took place aiming at the decrease of exogenous AGEs in a group of 42 dialysis patients (22 study group – 20 control group), and simultaneous blood collection on the outset of the study and its termination, a month later. The following were carried out: 1) Biochemical and hematological marker control, 2) Seclusion of human mononuclear cells and study of the protein expression of the advanced glycation end products receptor RAGE as well as of the Cyclooxygenase-2 (COX-2) molecules through Western blot analysis, 3) sRAGE level measuring with ELISA method, 4) CML level measurement with ELISA method.

Results: From the pilot study, the satisfactory reliability (Cronbach's $\alpha=0.875$) and validity (Sig. (2-tailed) $>0,05$ very much so) of the questionnaire came as a result.

It was noted that patients with ESRD consume large quantities of dietary AGEs not only in absolute values but also in comparison with study groups ($p=0,001$), attributed mainly to the methods of product processing as well as cooking. It was also ascertained that dietary AGEs were correlated ($p<0,005$), with fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1c), with lipidemic profile such as triglyceride, as well as inflammation markers such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), ferritin and C reactive protein (CRP). The markers mentioned above show abnormal increased levels.

Through the modification of patients dietary habits in the following intervention study and more specifically in adopting a low in AGEs diet, a significant decrease of HbA1c level, regarding 81% of the patients was noted, in comparison with the control group ($p<0.0005$). Furthermore, red cell distribution width (RDW-CV) ($p:0.014$), ESR ($p:0.022$), total cholesterol ($p:0.016$) and triglycerides ($p<0.0005$) were reduced considerably, while creatine phosphokinase (CPK) was considerably greater in study group patients after the offset of the dietary intervention ($p:0.024$).

The soluble form of RAGE (sRAGE) was significantly reduced after a month, independently of dietary intervention ($p<0.0005$). Respectively carboxymethyl lysine (CML) was significantly increased after a month, both in the intervention and the control group ($p<0.0005$) acting as a result of reduced sRAGE levels which are not enough to eliminate the surplus of circulating CML.

The protein levels of RAGE and COX-2 in mononuclear white blood cells were significantly reduced ($p<0.0005$) after a month of intervention in patients following dietary intervention.

Conclusion: Dialysis patients consuming foods favouring AGEs formations combined with increased endogenous AGEs, burden the body with their harmful action and this is a finding involved during the first as well as in the second phase of the study. Should the specific group of patients adopted dietary habits contributing to the containment or the inhibit of AGEs formation then this would lead to the improvement of their hematological and biochemical markers and in effects of AGEs on their health is deemed imperative, through the creation of consultive and prevention programs.

Key-words: Advanced glycation end products, Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Nutrition, Diabetes Mellitus, Inflammation, Oxidative Stress.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα δημόσιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά τις αλματώδεις επιστημονικές και ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα της βελτίωσης των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αλλά και της διερεύνησης των γενεσιουργών αιτίων και της παθογένειας της νόσου, η συχνότητα και η επίπτωσή της εμφανίζουν αυξανόμενο ρυθμό. Ο αυξανόμενος αυτός ρυθμός μόνο εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου που αποτελεί την κύρια αιτία των αυξημένων ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με ΧΝΝ και κυρίως εκείνων που βρίσκονται στο τελικό της στάδιο και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στην πορεία αποκρυπτογράφησης και αντιμετώπισης της νόσου θα πρέπει να συνυπολογιστούν και παράγοντες όπως η φλεγμονή ή περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής.

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), ενδογενή και εξωγενή, ως προφλεγμονώδεις και προοξειδωτικές ενώσεις, εμπλέκονται στην παθογένεια και την εξέλιξη της ΧΝΝ διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον υψηλό επιπολασμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της επακόλουθης καρδιαγγειακής νόσου.

Η πολυετής επαγγελματική ενασχόληση ως νοσηλεύτρια στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού των νοσοκομείων Άργους και Μολάων και η καθημερινή επαφή με την ιδιαίτερη αυτή κατηγορία ασθενών, έδωσε το έναυσμα πραγματοποίησης της συγκεκριμένης μελέτης. Προσδοκία και ευχή αποτελεί, τα αποτελέσματα που θα προκύψουν να συμβάλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διαρθρώνεται σε δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό και σε εννέα κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο του γενικού μέρους γίνεται εκτενής αναφορά στα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και συγκεκριμένα στον ενδογενή σχηματισμό τους και την εξωγενή προέλευσή τους, στους υποδοχείς, στο μεταβολισμό τους, στις βιολογικές τους δράσεις και στις επιπτώσεις τους στον

οργανισμό καθώς και τη συμμετοχή τους στην εμφάνιση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής.

Το δεύτερο κεφάλαιο του γενικού μέρους αναφέρεται στο νεφρό και τη ΧΝΝ και συγκεκριμένα στα στάδια και την επιδημιολογία, στα αίτια, την παθοφυσιολογία και εξέλιξη της νόσου, στο ρόλο του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθογένειά της καθώς και στις μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Το τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο του γενικού μέρους της διατριβής αναφέρεται στη σχέση των AGEs με την ΧΝΝ, στη διαβητική νεφροπάθεια, στη σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή στη ΧΝΝ καθώς και στο ρόλο των εξωγενών AGEs στην εξέλιξη της νόσου.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, στο ειδικό μέρος της μελέτης, γίνεται αναφορά στο σκοπό και τα ερευνητικά ερωτήματα καθώς και στον πληθυσμό της μελέτης και τους τόπους και χώρους διεξαγωγής της. Επίσης περιγράφονται οι μέθοδοι και τα ερευνητικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν και αναφέρεται αναλυτικά η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε.

Το πέμπτο κεφάλαιο αποτυπώνει τα αποτελέσματα που προέκυψαν στις δύο φάσεις της μελέτης, ενώ στο έκτο κεφάλαιο γίνεται σχολιασμός των αποτελεσμάτων και σύγκρισή τους με εκείνα αντίστοιχων μελετών που έχουν διενεργηθεί.

Στο έβδομο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις αδυναμίες και τους περιορισμούς της μελέτης ενώ στο όγδοο και τελευταίο κεφάλαιο αναφέρονται τα γενικά συμπεράσματα και οι προτάσεις σαν επιστέγασμα των αποτελεσμάτων της διδακτορικής διατριβής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS, AGES)

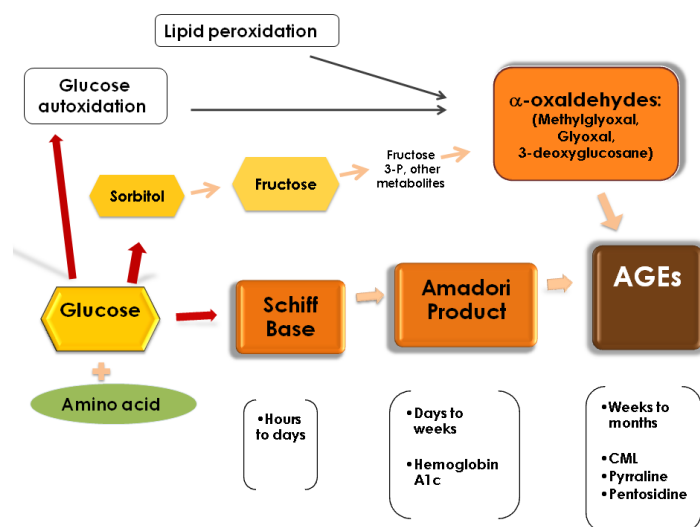
Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) είναι μόρια υψηλής δραστηριότητας, τα οποία προκύπτουν από τη μη ενζυμική αντίδραση της γλυκόζης με βιομόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια ή τα νουκλεϊκά οξέα (γλυκοζυλίωση) ή προέρχονται από εξωγενείς πηγές όπως είναι η διατροφή και το κάπνισμα. Οι ενώσεις αυτές έχουν ποικίλη μοριακή δομή και βιολογική δράση και η αυξημένη συγκέντρωσή τους στην κυκλοφορία αποτελεί συχνά ένδειξη μη αναστρέψιμης βλάβης για τον οργανισμό. Τα AGEs έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόωγη γήρανση, την παθογένεια πολλών από τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη καθώς και άλλων νοσημάτων του μεταβολισμού αλλά και φλεγμονωδών ή εκφυλιστικών καταστάσεων.

1.1 Ενδογενής σχηματισμός των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Τα AGEs σχηματίζονται μέσω της αντίδρασης Maillard, η οποία αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο μη ενζυματικών αντιδράσεων (Henle 2005). Η συγκεκριμένη αντίδραση, που αποτελεί το κλασικό μονοπάτι σχηματισμού των AGEs, αναφέρεται στη διαδικασία εκείνη με την οποία οι καρβονυλικές ομάδες αναγωγικών μονοσακχαριτών, όπως η γλυκόζη και η φρουκτόζη, αντιδρούν με αμινικές ομάδες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων (Henle 2005, Yamagishi 2009). Η αντίδραση Maillard περιλαμβάνει τρία διαφορετικά στάδια μέσω των οποίων σχηματίζονται τα AGEs με ενδιάμεσα προϊόντα τις βάσεις Schiff και τα παράγωγα Amadori. Το πρώτο, αναστρέψιμο στάδιο είναι μια πυρηνόφιλη αντίδραση προσθήκης και λαμβάνει χώρα μεταξύ της ομάδας καρβονυλίου ενός αναγωγικού σακχάρου και της τελικής ελεύθερης αμινικής ομάδας μιας πρωτεΐνης, ενός λιπιδίου ή ενός νουκλεϊκού οξέος, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της βάσης Schiff. Αυτό το μέρος της αντίδρασης διενεργείται μέσα σε χρονικό διάστημα λίγων ωρών και στη συνέχεια εξελίσσεται με την αναδιάταξη των σχηματισμένων βάσεων Schiff σε σταθερές κετοαμίνες που ονομάζονται προϊόντα Amadori. Ένα χαρακτηριστικό και το πλέον αναγνωρίσιμο προϊόν Amadori είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

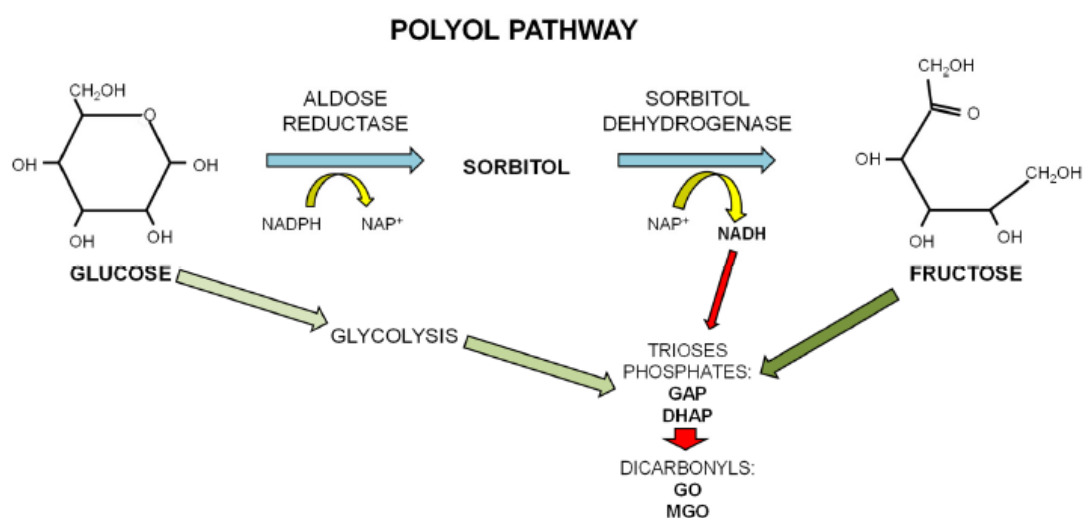
(HbA1c), η οποία μετρά το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει γλυκοζυλιωθεί στην αμινοτελική βαλίνη, της β-αλυσίδας του μορίου της. Το αποτέλεσμα αντιπροσωπεύει την έκθεση του οργανισμού στη γλυκόζη για το χρονικό διάστημα των δύο ή τριών τελευταίων μηνών (Hasslacheretal 2014) καθώς αυτός είναι περίπου ο χρόνος ημίσειας ζωής των προϊόντων Amadori (Bucala and Vlassara 1995). Η διαδικασία σχηματισμού των προϊόντων Amadori γίνεται μέσα σε διάρκεια ημερών και μετά την ολοκλήρωσή της είναι μη αναστρέψιμη. Τα προϊόντα αυτά αποικοδομούνται περαιτέρω, οξειδώνονται ή αφυδατώνονται αποδίδοντας τελικά, μέσα σε χρονικό διάστημα εβδομάδων ή ακόμα και χρόνων, τις πολύ σταθερές ενώσεις που ονομάζονται τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης ή AGEs. (Ahmed 2004, Stirban, Gawlowski, and Roden 2014, Mendez 2010) (Εικόνα 1.1).

Παράλληλα με τη διαδικασία δημιουργίας των AGEs μέσω της αντίδρασης Maillard κινητοποιείται το μονοπάτι του καρβονυλικού stress κατά το οποίο, οι βάσεις Schiff και τα προϊόντα Amadori μπορούν να αυτοοξειδωθούν σχηματίζοντας ενεργές ενδιάμεσες δικαρβονυλικές ενώσεις (γλυοξάλη, μεθυλο-γλυοξάλη, 3-δεοξυγλυκοζόνη). Στο σχηματισμό αυτών των ενδιάμεσων προϊόντων καταλήγει και η υπεροξείδωση των λιπιδίων (Ahmed and Thornalley 2007) καθώς και η οξείδωση της γλυκόζης. Τα ενδιάμεσα αυτά προϊόντα διατηρούν την ικανότητα αλληλεπίδρασης με τις ελεύθερες αμινομάδες των πρωτεϊνών, τροποποιώντας έτσι τη λειτουργικότητά τους και σχηματίζοντας AGEs. (Εικόνα 1.1)



Εικόνα 1.1: Σχηματισμός των AGEs. (Luevano-Contreras 2010)

Επίσης η γλυκόζη είναι δυνατό να σχηματίσει AGEs μέσω της οδού των πολυολών. Συγκεκριμένα η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε σορβιτόλη από το ένζυμο αναγωγή της αλδόξης και στη συνέχεια σε φρουκτόζη από τη δράση της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης. Οι μεταβολίτες της φρουκτόζης μετατρέπονται σε α-οξαλδεΰδες και αλληλεπιδρούν με αμινοξέα για να σχηματίσουν AGEs (Lorenzi 2007). Η μεταβολική οδός των πολυολών αποτελεί παραπληρωματική οδό του μεταβολισμού της γλυκόζης (Εικόνα1.2).



Εικόνα 1.2: Η οδός της Πολυόλης (Aragno and Mastrocola 2017)

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση στα πρώτα στάδια εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης και για το λόγο αυτό έχει σχέση με το Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Αργότερα όμως με το σχηματισμό σταθερών προϊόντων, εξελίσσεται ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης της γλυκόζης (Furth 1997, McCanceetal 1993).

Η παρουσία πολλαπλών μηχανισμών παραγωγής, υποδηλώνει ότι τα AGEs αποτελούν μια μεγάλη ομάδα ετερογενών χημικών σύμπλοκων ενώσεων με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες αλλά με κοινή καταγωγή τη σύνδεση διαφόρων ουσιών με τη γλυκόζη (Baynes and Thorpe 1999). Μία χαρακτηριστική φυσικοχημική ιδιότητα είναι και η ικανότητα φθορισμού που διαθέτουν καθώς και η ικανότητα διασύνδεσης των πρωτεϊνών με τη δημιουργία σταθερών ομοιοπολικών δεσμών ανάμεσα σε αυτές. Με βάση αυτές τις ιδιότητες τα AGEs διακρίνονται σε φθορίζοντα AGEs που σχηματίζουν διασταυρούμενες συνδέσεις, όπως η πεντοσιδίνη,

σε μη φθορίζοντα AGEs που σχηματίζουν διασταυρούμενες συνδέσεις, όπως οι διλυσίνες ιμιδαζολίου, η αλκυλ- φορμυλ- γλυκοζυλ- πυρόλη (AFGP) και η ιμιδαζόλη αργινίνης-λυσίνης (ALI) και σε AGEs που δεν σχηματίζουν διασταυρούμενες συνδέσεις, όπως η πυρραλίνη και η N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (CML) (Wu 1996).

Το σύνολο των AGEs του οργανισμού αποτελείται από τα AGEs που σχηματίζονται εντός των κυττάρων όπως τα μονοπύρηνια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (πρόκειται για προϊόντα γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος και των ριβοζονουκλεϊκών οξέων (RNA) του πυρήνα), από τα AGEs που κυκλοφορούν ελεύθερα στο πλάσμα και συνδέονται με κυτταρικούς υποδοχείς, προκειμένου είτε να ενδοκυττωθούν και να αποδομηθούν είτε να ενεργοποιήσουν κυτταροκίνες καθώς και από τα AGEs που διασυνδέονται με τις πρωτεΐνες των ιστών όπως είναι το κολλαγόνο των αγγείων ή η βασική μεμβράνη του σπειράματος. Στη συγκέντρωση των AGEs στο πλάσμα συμμετέχουν ο ρυθμός σχηματισμού τους, με το γλυκαιμικό προφίλ και το βαθμό του οξειδωτικού στρες να επηρεάζουν αυτό το ρυθμό σχηματισμού, από την κατανάλωση των διατροφικών γλυκοτοξινών, από το ρυθμό μεταβολισμού και απέκκρισής τους καθώς και από την πρωτεόλυση των συμπλόκων AGEs-πρωτεϊνών των ιστών (Ξάνθη 2015).

1.2 Εξωγενής προέλευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Εκτός του ενδογενούς σχηματισμού που περιγράφηκε νωρίτερα, τα AGEs προσλαμβάνονται και εξωγενώς καθώς η διατροφή και το κάπνισμα αποτελούν δύο σημαντικές περιβαλλοντικές πηγές προέλευσής τους.

1.2.1. AGEs προερχόμενα από τις τροφές

Η διατροφή αποτελεί μια μεγάλη πηγή AGEs με φλεγμονώδεις και οξειδωτικές ιδιότητες παρόμοιες με τα AGEs που παράγονται ενδογενώς και συνεισφέρει σημαντικά στη συνολική συσσώρευση των προϊόντων αυτών στο πλάσμα και τους ιστούς. Η κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν υψηλά επίπεδα AGEs, τα οποία ονομάζονται αλλιώς και γλυκοτοξίνες (Kutlu 2016) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των σχετιζόμενων με τα AGEs διαταραχών.

Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν νωρίτερα αναφορικά με τον ενδογενή σχηματισμό των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης λαμβάνουν χώρα και στα τρόφιμα. Παράγοντες όπως η θερμοκρασία, ο χρόνος μαγειρέματος, η υγρασία και το pH, συντελούν στην προώθηση και επιτάχυνση των διαδικασιών σχηματισμού των AGEs (Goldberg et al 2004). Οι γλυκοτοξίνες που λαμβάνονται μέσω της διατροφής, κατά κύριο λόγο σχηματίζονται κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος (Kutlu 2016). Όσο μεγαλύτερη είναι η επεξεργασία που υφίστανται οι τροφές κατά την παρασκευή τους, τόσο μεγαλύτερη και η περιεκτικότητά τους σε AGEs (Sharma 2015).

Η θερμότητα εκτός από τις θετικές επιδράσεις σχετικά με τη βελτίωση της ασφάλειας και της γεύσης καθώς και της βιοδιαθεσιμότητας των τροφίμων μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση των πρωτεϊνών και άλλες καταβολικές αντιδράσεις, προάγοντας την αντίδραση Maillard με αποτέλεσμα την προσθήκη επιθυμητής γεύσης, χρώματος και αρώματος στις τροφές. Μεταξύ άλλων η μέθοδος χρησιμοποιείται σε διαδικασίες όπως η παραγωγή της καραμέλας, το ψήσιμο του ψωμιού, το καβούρντισμα του καφέ και τα προϊόντα της προστίθενται σε διάφορα είδη όπως τα αναψυκτικά ή οι χυμοί, ως συντηρητικά (Faist 2001, O'Brien 1989, McCarty 2005).

Σημαντικό ρόλο στην περιεκτικότητα των τροφίμων σε AGEs θεωρείται πως παίζει η θερμοκρασία και ο τρόπος μαγειρέματός τους και μάλιστα φαίνεται να είναι πιο κρίσιμη για τον σχηματισμό AGEs από το χρόνο μαγειρέματος. Για παράδειγμα, τρόφιμα που έχουν ψηθεί σε θερμοκρασία 230°C για βραχύτερους χρόνους έχουν υψηλότερες τιμές γλυκοτοξινών συγκριτικά με τρόφιμα βρασμένα σε υγρά στους 100°C για μεγαλύτερες περιόδους (Abate 2015). Γενικότερα, παρατηρείται πως το ψήσιμο στα κάρβουνα (225°C) και το τηγάνισμα (177°C) συνδέονται με συσσώρευση μεγαλύτερων ποσοτήτων AGEs στις τροφές, με το ψήσιμο στο φούρνο (177°C) να ακολουθεί. Η μικρότερη περιεκτικότητα σε AGEs εντοπίζεται σε τρόφιμα που έχουν υποστεί βρασμό (110 °C) (Goldberg et al 2004).

Παράγοντες όπως η υγρασία και το pH φαίνεται πως επηρεάζουν σημαντικά το σχηματισμό των γλυκοτοξινών. Συγκεκριμένα, η απουσία επαρκούς υγρασίας κατά το μαγείρεμα προωθεί και επιταχύνει το σχηματισμό τους (Ottum and Mistry 2015).

Επίσης, ο ρυθμός της αντίδρασης Maillard είναι χαμηλός σε συνθήκες χαμηλού pH, ενώ επιταχύνεται καθώς η τιμή του pH αυξάνεται. Αυτό συμβαίνει επειδή σε αλκαλικό pH υπάρχει ανεπάρκεια ιόντων H^+ , τα οποία είναι απαραίτητα για την κατάλυση των διαφόρων σταδίων της αντίδρασης Maillard (O'Brien 1989). Επίσης, ο σχηματισμός των γλυκοτοξινών μειώνεται με την χρήση όξινων συστατικών όπως ο χυμός λεμονιού και το ξύδι κατά την προετοιμασία ή το μαγείρεμα του φαγητού και κυρίως του κρέατος (Uribarri et al 2010).

Ως εκ τούτου, οι διαφορετικές μέθοδοι μαγειρέματος μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά την περιεκτικότητα των AGEs των τροφίμων, χωρίς απαραίτητα να αλλάξουν τη σύνθεση των θρεπτικών τους συστατικών. Για παράδειγμα, η χρήση της ίδιας ποσότητας κοτόπουλου, επεξεργασμένου με διαφορετικές μεθόδους μαγειρέματος για το ίδιο χρονικό διάστημα, θα έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή διαφορετικών ποσοτήτων AGEs. Τρόφιμα πλούσια σε λίπος και πρωτεΐνες, ζωϊκής κυρίως προέλευσης που μαγειρεύονται σε υψηλή θερμοκρασία για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και σε ξηρές συνθήκες είναι οι πλουσιότερες διαιτητικές πηγές των AGEs (Uribarri et al 2015).

Η σύγχρονη δυτικού τύπου διατροφή, ανάλογα και με τον τρόπο παρασκευής των γευμάτων, περιέχει μεγάλες ποσότητες AGEs τα οποία απορροφώνται σε ένα ποσοστό 10-20% από το έντερο και από αυτά το 70% αθροίζεται στους ιστούς, ασκώντας παρόμοια αθηρογόνο δράση με τα ενδογενώς παραγόμενα AGEs, ενώ το υπόλοιπο 30% απεκκρίνεται από τους νεφρούς (Vlassara, Bucala and Striker 1994).

Όπως τα ενδογενή, έτσι και τα εξωγενή AGEs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ενώσεων. Ωστόσο, μόνο λίγα από τα εξωγενή AGEs έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί. Κάποια από τα ενδιάμεσα προϊόντα της αντίδρασης Maillard είναι φουρφουράλες (furfurals), πυραλίνες (pyrralines) και δικαρβονυλικές ενώσεις, όπως η μεθυλογλυοξάλη (MG) (Zhangetal 2009). Ανεξάρτητα από την ετερογένεια που παρουσιάζει η ομάδα των ενώσεων αυτών, η CML θεωρείται ένα από τα AGEs που βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση *in vivo* και είναι ένα από τα πρώτα που εντοπίστηκαν στις τροφές (γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα). Για το λόγο αυτό, η CML επιλέγεται από τις περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία ως δείκτης περιεκτικότητας των εξωγενών (διατροφικών) AGEs (Ames 2008).

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1.1) εμφανίζονται επιλεκτικά διάφορα είδη τροφίμων και η περιεκτικότητά τους σε AGEs και συγκεκριμένα σε CML. Ως μονάδα μέτρησης αναφέρεται το kilo units/100 gr τροφής και το kilo units/ανά μερίδα σερβιρίσματος, η ποσότητα της οποίας προσδιορίζεται σε gr.

	AGEs (CML) kU/100gr	Μερίδα (gr)	AGEs (CML) kU/μερίδα
Μήλο	13	100	13
Μήλο ψημένο	45	100	45
Μπανάνα	9	100	9
Ντομάτα	23	100	23
Πατάτα βραστή	17	100	17
Πατάτα ψητή	218	100	218
Πατάτα τηγανητή στο σπίτι	694	100	694
Πατάτα τηγανητή ταχυφαγείου	1,522	100	1,522
Γάλα πλήρες	5	250	12
Γάλα άπαχο	1	250	2
Τυρί φέτα	8,423	30	2,527
Ψωμί λευκό	150	30	45
Ψωμί φρυγανισμένο	607	30	182
Ζυμαρικά, μαγειρεμένα 8 λεπτά	112	100	112
Ζυμαρικά, μαγειρεμένα 12 λεπτά	242	100	242
Ρύζι βρασμένο λευκό	9	100	9
Κοτόπουλο, στήθος, χωρίς δέρμα, ωμό	769	90	692
Κοτόπουλο, βρασμένο με λεμόνι	957	90	861
Κοτόπουλο, βρασμένο στο νερό, 1 ώρα	1,123	90	1,011
Κοτόπουλο ψητό στο φούρνο	5,828	90	5,245
Κοτόπουλο ψητό στα κάρβουνα	8,802	90	7,922
Κοτόπουλο τηγανητό	9,722	90	8,750
Μπέικον ψημένο	9,023	13	1,173
Μπέικον τηγανητό	91,577	13	11,905
Αυγό βραστό	43	30	13
Αυγό τηγανητό	2.749	45	1,237
Κέτσαπ	13.33	15	2

	AGEs (CML) kU/100gr	Μερίδα (gr)	AGEs (CML) kU/μερίδα
Μαγιονέζα	9.400	5	470
Αμύγδαλα ωμά	5.473	30	1,642
Αμύγδαλα ψημένα	6,650	30	1,995
Καφές φίλτρου	1.60	250	4
Τσάι μαύρο	1.20	250	3
Coca cola	2.80	250	7
Κρασί	11.20	250	28
Ουίσκι	0.40	250	1
Ελαιόλαδο	11,900	5	595
Καλαμποκέλαιο	2,400	5	120
Σησαμέλαιο	21,680	5	1084

Πίνακας 1.1: Περιεκτικότητα διαφόρων τροφίμων σε CML (Uribarri et al 2010).

1.2.2. AGEs προερχόμενα από το κάπνισμα

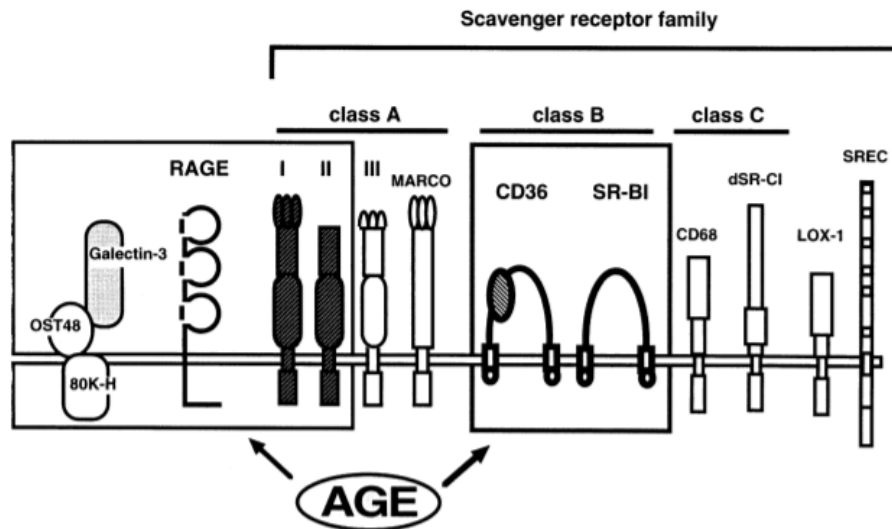
Το κάπνισμα αποτελεί τη δεύτερη πηγή εξωγενών AGEs καθώς ο καπνός έχει αποδειχτεί ότι περιέχει συστατικά με ικανότητες ομοιοπολικής αντίδρασης με πρωτεΐνες του εξωκυττάριου χώρου και του πλάσματος (Nicholl, Bucala 1998).

Οι γλυκοτοξίνες του καπνού εισέρχονται στις κυψελίδες των πνευμόνων όπου αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες του πλάσματος και της εξωκυττάριας ουσίας συμβάλλοντας στο σχηματισμό των AGEs (Prasad, Dhar and Caspar-Bell 2015).

Σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με φλεγμονή και πνευμονική βλάβη παρατηρείται υπερέκφραση AGEs όπως η CML αλλά και του υποδοχέα τους RAGE στο βρογχικό επιθήλιο, στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Η αυξημένη αυτή έκφραση των συγκεκριμένων ενώσεων παρατηρείται εντονότερα στους πνεύμονες των καπνιστών καθώς ο καπνός συνδέεται με οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα των αεραγωγών. Η οξειδωτική αυτή βλάβη οδηγεί στην παραγωγή τροποποιημένων με AGEs πρωτεϊνών και στην ενεργοποίηση του RAGE στα επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα με συνέπεια την παραγωγή κυτοκινών και την παρατεταμένη κατάσταση φλεγμονής (Morbini et al 2006).

1.3 Υποδοχείς των AGEs

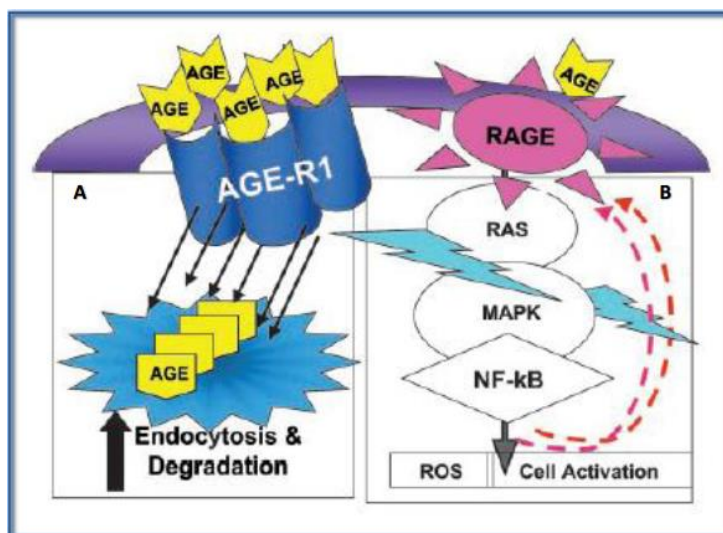
Τα κυκλοφορούντα AGEs μπορούν να συνδεθούν σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης προκαλώντας ενδοκυττάρειες βλάβες και διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό τους (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3: Οι υποδοχείς των AGEs (Ohgami et al 2002)

Οι υποδοχείς των AGEs διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη σχετίζεται με την ενεργοποίηση του οξειδωτικού στρες που οδηγεί σε φλεγμονή και κυτταρική δυσλειτουργία και με την πρόκληση φαινοτυπικών αλλαγών στα διάφορα κύτταρα συμβάλλοντας στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας και της μακροαγγειοπάθειας. Κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της ομάδας υποδοχέων είναι ο RAGE (Receptor for AGEs) (Stitt 1997). Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι υποδοχείς εκείνοι που συμμετέχουν στην κάθαρση του οργανισμού από τα AGEs μετριάζοντας τις αρνητικές τους επιδράσεις. Οι υποδοχείς αυτοί είναι ο υποδοχέας κάθαρσης A τύπου I και τύπου II των μακροφάγων, ο υποδοχέας κάθαρσης B (CD36), ο υποδοχέας της γλυκοξειδωμένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LOX-1) των ενδοθηλιακών κυττάρων (Chen, Zhang and Du 2008) καθώς και οι υποδοχείς της ομάδας AGE-R στην οποία ανήκουν ο υποδοχέας της ολιγοσακχαριδικής μεταφοράσης-48 (AGE-R1), ο υποδοχέας της 80K-H της φωσφοπρωτεΐνης (AGE-R2) και ο υποδοχέας της γαλεκτίνης-3 (AGE-R3)

(Thornalley 1998, Akira 2002). Οι υποδοχείς αυτοί λειτουργούν ως προστατευτικός μηχανισμός για την απομάκρυνση των AGEs μέσω ενδοκύττωσης και αποδόμησης. Επιπλέον, ο AGE-R1 καταστέλλει τις φλεγμονώδεις δράσεις μέσω αρνητικής ρύθμισης του RAGE, η έκφραση του οποίου φαίνεται να υπεραυξάνει σε καταστάσεις όπως ο διαβήτης και το γήρας (Lu et al 2004) (Εικόνα 1.4).



Εικόνα 1.4: Αποτέλεσμα της σύνδεσης των AGEs στους υποδοχείς τους. Α. Σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς κάθαρσης Β. Σύνδεση των AGEs με τον υποδοχέα RAGE (Lu et al 2004)

Ο υποδοχέας RAGE

Ο καλύτερα μέχρι τώρα μελετημένος υποδοχέας των AGEs είναι ο RAGE, ο οποίος είναι ένας κυτταρικός υποδοχέας επιφανείας και ανήκει στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα, στο οποίο διακρίνονται μία μεταβλητή περιοχή (V-type) και δύο σταθερές (C-type) διαμεμβρανικές περιοχές και από ένα ενδοκυττάριο τμήμα, την κυτταροπλασματική ουρά. Η μεταβλητή περιοχή χρησιμεύει για την σύνδεση του υποδοχέα με τα διάφορα μόρια, κυρίως όμως με τα AGEs, ενώ οι σταθερές περιοχές συμβάλλουν στην σταθεροποίηση της μεταβλητής περιοχής (Schmidt, Stern 2000, Bucciarelli 2002).

Ο RAGE εντοπίζεται σε μια ποικιλία κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, τα πειραματικά επιθηλιακά κύτταρα ή τα ποδοκύτταρα και τους νευρώνες (Hudsonetal 2003). Σε ομοιόσταση εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα αλλά σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυτταρική ενεργοποίηση ή stress, όπως ο ΣΔ, η φλεγμονή ή η νόσος Alzheimer, η έκφραση του RAGE αυξάνεται εντυπωσιακά στα προσβαλλόμενα κύτταρα (Schmidtetal 2000). Επίσης ο RAGE εκφράζεται ελάχιστα στους φυσιολογικούς ιστούς και τα αγγεία (Schmidtetal. 2001).

Η έκφρασή του αυξάνεται όταν συσσωρεύονται οι συνδέτες του, όπως τα AGEs, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μονοπύρρηνα σε αγγεία διαβητικών (Neepereetal 1992, Schmidt et al 2000). Σημαντική εξαίρεση αποτελεί ο πνεύμονας, στον οποίο έχουν αναγνωριστεί σχετικά υψηλά επίπεδα έκφρασης RAGE συγκριτικά με άλλους ιστούς (Yan, Ramasamy and Schmidt 2010).

Ο RAGE εκτός από τα AGEs συνδέεται και μια ποικιλία άλλων μορίων όπως τα πεπτιδία του β-αμυλοειδούς τα οποία συσσωρεύεται στη νόσο Alzheimer και το αμυλοειδές-α, το οποίο αυξάνεται στη συστηματική αμυλοειδωση (Bierhaus et al. 2005) (Εικόνα 1.4).

Ο διαλυτός υποδοχέας των τελικών προϊόντων μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (sRAGE)

Ο RAGE έχει μια εκκρινόμενη ισομορφή, που ονομάζεται soluble RAGE (sRAGE). Πρόκειται για το εξωκυττάριο διαλυτό τμήμα του υποδοχέα από το οποίο απουσιάζει η διαμεμβρανική περιοχή με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και να αλληλεπιδρά με όλα τα μόρια που έχουν την ικανότητα σύνδεσης με τον RAGE. Κυρίως όμως αλληλεπιδρά με τα AGEs για τα οποία λειτουργεί ως παγίδα, αδρανοποιώντας τη δράση τους καθώς δεν τους επιτρέπει να συνδέονται με τον RAGE κι έτσι, το σήμα τους δε μεταβιβάζεται στο εσωτερικό του κυττάρου (Sakurai 2003). Η ανασταλτική αυτή επίδραση του sRAGE στη μετάδοση του σήματος έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες σε ποντίκια που είχαν καταστεί διαβητικά και ανενεργά για το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης. Το αποτέλεσμα ήταν η καταστολή της αθηροσκλήρωσης κατά έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Nakamura et al 2007).

1.4 Μεταβολισμός των AGEs

Η απομάκρυνση των AGEs από τον οργανισμό επιτυγχάνεται, όπως έχει αναφερθεί αναλυτικά και στην ενότητα 1.3 μέσω της σύνδεσής τους με τους κατάλληλους υποδοχείς που οδηγούν στην κάθαρση και πιθανή αποδόμησή τους. Πρόκειται για τους υποδοχείς τύπου I και II των μακροφάγων και τους υποδοχείς της ομάδας AGE-R. Συγκεκριμένα, τα μεγαλύτερα γλυκοζυλιωμένα μόρια διασπώνται και τα μικρά διαλυτά πεπτίδια που προκύπτουν αποβάλλονται από τους νεφρούς, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει ένα ικανοποιητικό επίπεδο νεφρικής κάθαρσης (Makita et al 1991, Vitek et al 1994). Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο έχει ταυτοποιηθεί ως η θέση καταβολισμού των προϊόντων AGEs τόσο in vitro όσο και in vivo. Σε ασθενείς βέβαια με ΤΣΧΝΝ τα επίπεδα των AGEs εμφανίζονται αυξημένα έτσι ώστε να θεωρούνται ως μία τάξη ουραιμικών τοξινών (França 2017).

Τα AGEs επίσης διασπώνται με ενζυματική αποδόμηση και κυρίως από το σύστημα της γλυοξαλάσης. Το μονοπάτι αυτό αποτελείται κυρίως από δύο βασικά ένζυμα: τη γλυοξαλάση-1 και τη γλυοξαλάση-2. Οι γλυοξαλάσες 1 και 2 σχηματίζουν ένα από τα βασικότερα ενζυμικά συστήματα κάθαρσης, που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και προστατεύει από τις κυτταρικές βλάβες που προκαλούν οι δραστικές 2-οξοαλδεΐδες, όπως η γλυοξάλη και η μεθυλογλυοξάλη, βασικά πρόδρομα μόρια των AGEs (Principato et al 1983, Thornalley 1990).

Τα προϊόντα αποδόμησης των πρωτεϊνών AGEs που προκύπτουν μετά τη δράση του υποδοχέα AGER1 και άλλων μηχανισμών, με τη συμμετοχή ή μη υποδοχέων, οδηγούν στο σχηματισμό πεπτιδίων τα οποία φυσιολογικά διαπερνούν τη σπειραματική μεμβράνη. Μετά τη σπειραματική διήθηση υφίστανται σωληναριακή επαναρόφηση, περαιτέρω καταβολισμό στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στη συνέχεια απεκκρίνονται με τα ούρα (Saito et al 2003). Η νεφρική συμμετοχή στο μεταβολισμό των AGEs αποδεικνύεται από την αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των AGEs στον ορό και τη νεφρική λειτουργία με βάση τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (Vlassara et al 2009).

Η απομάκρυνση των AGEs, πέρα από τη νεφρική οδό, επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό και με ενεργή ενδοκυτταρική πρόσληψη από ηπατικά κύτταρα του

δικτυοενδοθηλιακού συστήματος όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα Kupffer των κολποειδών τριχοειδών του ήπατος. Τα ηπατοκύτταρα διαθέτουν τους ειδικούς υποδοχείς MSR (scavenger receptors) μέσω των οποίων προσλαμβάνονται και ενδοκυτταρώνονται τα AGEs, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά τους στο πλάσμα (Smedsrof et al 1997). Όταν η διαδικασία αυτή διαταράσσεται ή όταν υπάρχει αυξημένος σχηματισμός ή πρόσληψη γλυκοτοξινών, τα προϊόντα αυτά συσσωρεύονται, ανεξάρτητα από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας (Sano et al 1998).

1.4.1 Μεταβολισμός των εξωγενών AGEs

Περίπου το 10% των γλυκοτοξινών που λαμβάνονται από τα τρόφιμα απορροφώνται από το έντερο. Το ένα τρίτο των γλυκοτοξινών που απορροφώνται στο έντερο απεκκρίνονται από τους νεφρούς σε 48 ώρες. Τα υπόλοιπα 2/3 διατηρούνται στους ιστούς και συσσωρεύονται. Όπως και για τα ενδογενή AGEs, οι νεφροί αποτελούν τα σημαντικότερα όργανα για την απέκκριση των διατροφικών γλυκοτοξινών. Ένα μέρος τους που διηθείται στα σπειράματα καταβόλιζεται στα σωληνάρια και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα (Palimeri, Palioura and Diamanti-Kandarakis 2015).

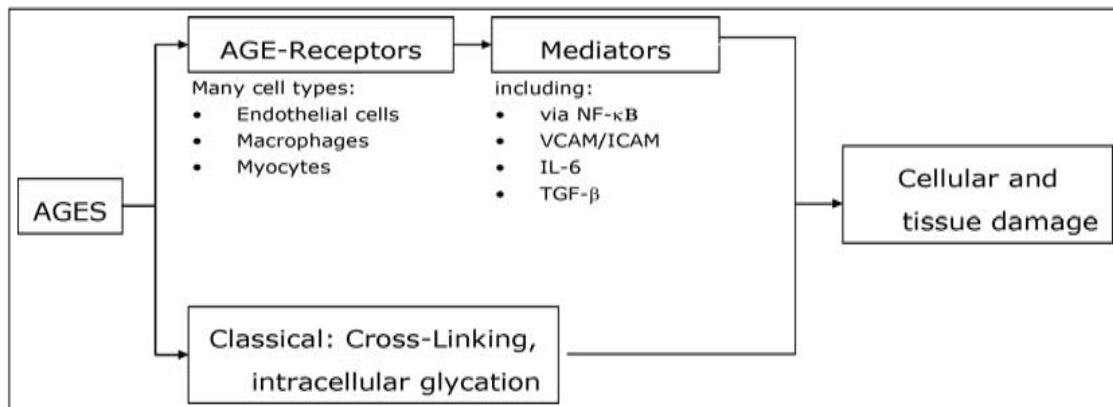
Από τη μελέτη των Geissler και των συνεργατών του έχει διαπιστωθεί η απορρόφηση της πυρραλίνης από το ανθρώπινο εντερικό hPEPT1 μεταφορέα πεπτιδίου. Η πυρραλίνη, όπως ήδη έχει αναφερθεί στην ενότητα 1.2.1, ανήκει στην ομάδα των AGEs που σχηματίζεται στο τελικό στάδιο της αντίδρασης Maillard στα τρόφιμα και *in vivo*. Ανιχνεύεται στα ούρα και έχει ποσοτικοποιηθεί σε τρόφιμα όπως το παστεριωμένο γάλα και η κρούστα του ψωμιού (Geissler et al 2010).

Ο βαθμός απέκκρισης και μεταβολισμού των διάφορων διατροφικών γλυκοτοξινών εξαρτάται από την ημερήσια πρόσληψή τους και για καθένα από αυτά υπάρχει διαφορετικός βαθμός απορρόφησης (Forster, Kuhne and Henle 2005).

Σε καταστάσεις ωστόσο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίες οδηγούν σε μείωση της απέκκρισης των τοξικών για το νεφρό γλυκοτοξινών στα ούρα και σε αύξηση της συσσώρευσής τους στο πλάσμα και τους ιστούς, οι επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία και ειδικά στα εγγύς σωληνάρια που εμπλέκονται στον καταβολισμό των AGEs, μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς (Kutlu 2016).

1.5 Βιολογικές δράσεις των AGEs

Οι βλαπτικές βιολογικές επιδράσεις των AGEs στους διάφορους ιστούς ασκούνται τόσο εξωκυττάρια όσο και ενδοκυττάρια και αποδίδονται στην ικανότητά τους να σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς (cross-link) μεταβάλλοντας τις φυσικοχημικές ιδιότητες των πρωτεϊνών και κυρίως των πρωτεϊνών με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής αλλά και στην ικανότητά τους να συνδέονται με τους υποδοχείς τους μεταβάλλοντας έτσι τις ιδιότητες του κυττάρου (Luevano-Contreras 2010) (Εικόνα 1.5).



Εικόνα 1.5: Μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλούνται βλάβες από τα AGEs (Noordzij, LefrandtandSmit 2008)

1.5.1 Εξωκυττάρια δράση των AGEs

Τα AGEs ασκούν επίδραση σε ένα πλήθος διαφορετικών μορίων της εξωκυττάριας ουσίας μεταξύ των οποίων το κολλαγόνο, τα λιπίδια, η λαμινίνη και η ελαστίνη. Έχει βρεθεί ότι η ικανότητα των AGEs να σχηματίζουν διασταυρούμενες συνδέσεις έχει επίδραση στις ιδιότητες των βασικών μεμβρανών του αγγειακού τοιχώματος (Charonis et al 1990, Huebschmann et al 2006). Το κολλαγόνο αποτελεί την πλέον άφθονη πρωτεΐνη του ανθρώπινου σώματος, με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και βασικό συστατικό του αγγειακού τοιχώματος. Η δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών ανάμεσα στα ινίδια του κολλαγόνου, τύπου I και του κολλαγόνου τύπου IV, το οποίο υφίσταται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση με αποτέλεσμα το σχηματισμό των AGEs, οδηγεί στη μείωση της διατασιμότητας των αγγείων και στην αύξηση της

αρτηριακής δυσκαμψίας αλλά και στην αναστολή του φυσιολογικού σχηματισμού της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Brownlee, Vlassara and Gerami, 1985, Baynes and Thorpe 1999). Με το μηχανισμό αυτό καθώς και με τις μακροχρόνιες επιδράσεις των AGEs από τη στιγμή που σχηματίζονται στα εξωκυττάρια μόρια μακράς διάρκειας ζωής (Kass et al 2001) σχετίζεται η παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης και της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και στο συμπέρασμα αυτό έχουν οδηγήσει μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η διάσπαση των διασταυρούμενων δεσμών, μετά από φαρμακευτική παρέμβαση, βελτίωσε την αρτηριακή ευενδοτότητα (Bakris et al 2004, Kass et al 2001). Η δομή και η λειτουργία επίσης της βασικής μεμβράνης των αγγείων επηρεάζεται με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η διαπερατότητά τους (Forbes, Soldatos and Thomas 2005).

Με τον τρόπο αυτό τα AGEs λειτουργούν ως οξειδωτικά μόρια καθώς η τροποποιημένη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία διεγείρει την αλληλεπίδραση με τα μονοπύρρηνα αλλά και με μακρομόρια όπως οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL). Η LDL είναι ένα από τα μόρια που υφίσταται συχνά μη ενζυμική γλυκοζυλίωση τόσο στο αποπρωτεϊνικό, όσο και στο λιπιδαιμικό τμήμα της (Bucala et al 1993, Bucala et al 1995) με αποτέλεσμα να καθίσταται επιρρεπής στην οξειδωτική τροποποίηση (Bowie et al 1993). Οι γλυκοξειδωμένες LDL, που προκύπτουν σαν αποτέλεσμα της γλυκοζυλίωσης, αναγνωρίζονται από την ομάδα υποδοχέων των μονοκυττάρων-μακροφάγων scavenger receptors, αυξάνεται η πρόσληψή τους και ταυτόχρονα ελαττώνεται η απομάκρυνσή τους από την υπενδοθηλιακή στιβάδα. Τα μακροφάγα, που βρίσκονται πλέον στο αγγειακό τοίχωμα, έχουν προσλάβει μεγάλες ποσότητες οξειδωμένης LDL και μετατρέπονται στα αφρώδη κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους δημιουργούν λιπώδεις γραμμώσεις, που αποτελούν τις αρχικές αλλοιώσεις της αθηρωματικής πλάκας (Klein, Laimins and Lopes-Virella 1995).

Μη ενζυμική γλυκοζυλίωση υφίστανται και τα φωσφολιπίδια καθώς και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) με αποτέλεσμα την ελαττωμένη δραστηριότητα του ενζύμου παραοξονάση-1 (PON) που αποτρέπει την υπεροξείδωση της LDL και την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (Ferretti et al 2001, Ferretti et al 2006). Η PON είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που συντίθεται

από το ήπαρ και συνδέεται κυρίως με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Mackness et al 2010). Το τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης των AGEs στα λιπίδια είναι η αύξηση της αθηρογόνου δράσης της LDL και η μείωση της προστατευτικής δράσης της HDL λιποπρωτεΐνης (Cines et al 1998).

1.5.2 Ενδοκυττάρια δράση των AGEs

Τα AGEs δρουν εκτός από εξωκυτταρικά και ενδοκυτταρικά καθώς και οι ενδοκυττάρια πρωτεΐνες υφίστανται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση μεταβάλλοντας τις λειτουργίες του κυττάρου (Hofmann et al 1999). Επίσης η ενδοκυττάρια δράση των AGEs προκύπτει και ως αποτέλεσμα της σύνδεσης με τους ειδικούς υποδοχείς και της ενεργοποίησής τους.

1.5.2.1 Ενδοκυττάρια σχηματισμός και δράση των AGEs

Ο ενδοκυττάρια σχηματισμός των AGEs συσχετίζεται με διαταραχή πολλών από τις λειτουργίες του κυττάρου που είναι σημαντικές για την αγγειακή ομοίωση, (Negre-Salvayre et al 2009) όπως για παράδειγμα η γλυκοζυλίωση του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (BFGF). Ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών συμμετέχει στη διαδικασία μιτογένεσης και κυτταρικής επιβίωσης και εμπλέκεται σε μια ποικιλία βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, της κυτταρικής ανάπτυξης και της αποκατάστασης των ιστών (Kühn et al 2012).

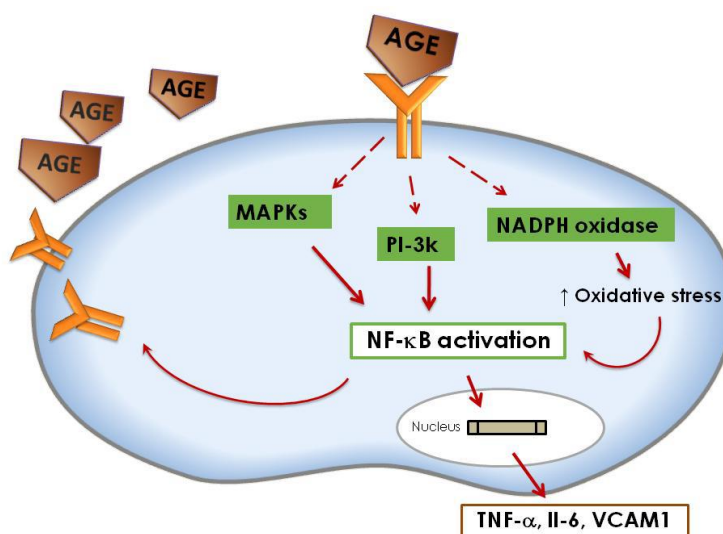
Ο σχηματισμός των AGEs ενδοκυττάρια έχει σαν αποτέλεσμα, επίσης, τη μείωση της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης (eNOS) του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (Soro-Paavonen et al 2010). Η ενδοθηλιακή συνθετάση είναι το ένζυμο παρουσία του οποίου πραγματοποιείται η βιοσύνθεση του NO. Η δυνατότητα διαστολής των αγγείων είναι μια διαδικασία που ρυθμίζεται από το NO του ενδοθηλίου. Το NO αναστέλλει μηχανισμούς που προωθούν την αθηρωμάτωση όπως την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα ή την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο ΣΔ, η αγγειοδιασταλτική αυτή ικανότητα εμφανίζεται μειωμένη σε μεγάλο αριθμό αρτηριών (αν όχι όλων) λόγω της μειωμένης παραγωγής NO. Ανάμεσα στους μηχανισμούς που οδηγούν στην περιορισμένη πρόσβαση του NO στα όργανα στόχους

αναφέρεται η εναπόθεση προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης σε αυτά μέσω της μείωσης της δράσης της ενδοθηλιακής συνθετάσης NO (eNOS) (Vallejo et al 2000).

Στη μείωση του NO συμβάλει επίσης η γλυκοζυλιωμένη LDL, επηρεάζοντας τους φυσιολογικούς μηχανισμούς της αγγειοδιαστολής/αγγειοσύσπασης και επιβαρύνοντας περαιτέρω την αγγειακή δυσλειτουργία (Posch et al 1999).

1.5.2.2 Ενδοκυττάρια δράσεις οφειλόμενες στη σύνδεση με τους υποδοχείς

Η σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους ενεργοποιεί μια σειρά από βιοχημικούς δρόμους που τροποποιούν τις λειτουργικές ιδιότητες των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών ενδοκυττάριας μετάδοσης σημάτων, του ενζύμου MAP κινάσης, της πρωτεϊνικής κινάσης και τέλος του μεταγραφικού παράγοντα NFκB μετατοπίζοντάς τον στον πυρήνα του κυττάρου όπου συνδεόμενος με τα κατάλληλα γονίδια στόχους επάγει τη μεταγραφή τους. Ο NFκB, ο οποίος είναι ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA, την παραγωγή κυτοκίνης και την επιβίωση των κυττάρων (Suryavanshi and Kulkarni 2017), τροποποιεί τη μεταγραφή γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρωσκλήρωση και τη φλεγμονή (Εικόνα 1.6).



Εικόνα 1.6 : Ενδοκυττάρια δράση των AGEs (Luevano-Contreras 2010)

Συνέπεια των διαδικασιών αυτών που προκαλούνται από τη σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους είναι η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού στρες, η αναστολή της ενδοθηλιακής συνθετάσης (eNOS) καθώς και η προαγωγή της σύνθεσης και υπερέκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προσκολλητικών μορίων και αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως, ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθηλίνη-1, ο TGF β , ο VEGF, ο TNF- α , ο VCAM και οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6 (Farmer and Kennedy 2009, Walcher and Marx 2009, Meerwaldt et al 2008).

Δράση των AGEs στα ενδοθηλιακά κύτταρα

Η δράση των AGEs στο ενδοθήλιο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης από τα μονοκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του NF- κ B (Edelstein and Brownlee 1992, Morigi et al 1998). Η σύνδεση επίσης των AGEs με τους RAGE υποδοχείς τους προκαλεί μεταβολή της δομής της κυτταρικής μεμβράνης και μειώνει τη δράση της θρομβομοντουλίνης (Basta, Schmidt and DeCaterina 2004) προάγοντας το σχηματισμό αγγειακών θρόμβων (Isermann et al 2001). Η θρομβομοντουλίνη είναι ένας μεμβρανικός, γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας που βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και δρα ως αντιπηκτικό (Wen et al 1987).

Δράση των AGEs στα μονοκύτταρα-μακροφάγα

Τα AGEs καθώς αυξάνουν την έκφραση των υποδοχέων των εξειδικευμένων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στα ανθρώπινα μακροφάγα, συμμετέχουν στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και κατά συνέπεια στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών (Iwashima et al 2000). Η τροποποίηση επίσης της αλβουμίνης από τα AGEs ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση των IL-1 β και TNF- α (κυτοκίνες, σημαντικοί μεσολαβητές της φλεγμονώδους απόκρισης) (Websster et al 1997).

Δράση των AGEs στα λεία μυϊκά κύτταρα

Τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν ένα από τα κυριότερα στοιχεία του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων και είναι υπεύθυνα μεταξύ άλλων για τη ρύθμιση της ροής

του αίματος και της αρτηριακής πίεσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες διατηρούν έναν εξαιρετικά χαμηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού. Ο πολλαπλασιασμός όμως καθώς και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, παράγοντες που συντελούν στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, προάγονται από την συσσώρευση των AGEs. Τα δεδομένα επίσης που προκύπτουν σαν αποτέλεσμα πολλών μελετών αποδεικνύουν πως η αλληλεπίδραση των AGEs με τον RAGE υποδοχέα τους σχετίζεται με τη δυσλειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων (Li et al 2017).

1.5.3 AGEs, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Το οξειδωτικό στρες είναι η κατάσταση διαταραχής της ισορροπίας ανάμεσα στα επίπεδα των οξειδωτικών παραγόντων, όπως οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και αζώτου, που εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών οι οποίοι ανεπαρκούν. Η περίσσεια των δραστικών ριζών προκαλεί βλάβες στα κυτταρικά λιπίδια, τις πρωτεΐνες ή το DNA, τροποποιώντας έτσι τη λειτουργία τους. Κατά συνέπεια, το οξειδωτικό στρες, ως αποτέλεσμα των παραπάνω καταστάσεων, εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων καθώς και στη διεργασία της γήρανσης (Klatt and Lamas 2000). Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που αναστέλλουν τις αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών και καθυστερούν ή αναστέλλουν την κυτταρική βλάβη (Young and Woodside 2001). Τα αντιοξειδωτικά υπάρχουν τόσο σε ενζυματικές μορφές όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSHPx) όσο και σε μη ενζυματικές μορφές όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, η φυτική πολυφαινόλη, τα καροτενοειδή και η γλουταθειόνη, στο ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό περιβάλλον (Nimse and Pal 2015).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αμφίδρομη σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή ROS, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την έναρξη και εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας και για την πρόκληση μικρο/μακροαγγειοπάθειας. Σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες, όπως συμβαίνει σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας όπου παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση αντιοξειδωτικών ουσιών, ευνοείται ο σχηματισμός των AGEs και η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (Noh and King 2007). Παράλληλα, τα AGEs προάγουν άμεσα την παραγωγή ROS και κατά συνέπεια του οξειδωτικού στρες, τόσο μέσω μείωσης της συγκέντρωσης και δραστηριότητας αρκετών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η γλουταθειόνη και η

καταλάση, όσο και με απευθείας αύξηση της έκλυσης ριζών υπεροξειδίου, μετά από αυτό-οξειδωση των AGEs στα μονοπύρρηνα και ενδοθηλιακά κύτταρα (Li et al 2007).

Η σύνδεση των AGEs με τους RAGE υποδοχείς τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί το μεταγραφικό παράγοντα NF-kB με συνέπεια την παραγωγή ROS και οξειδωτικού στρες καθώς και τη δυσλειτουργία των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και των πρωτεϊνών του εξωκυττάρου συνδετικού ιστού (Evans et al 2003).

Η υπερέκφραση επίσης των RAGE υποδοχέων στα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών, συνδέεται με αύξηση της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης καθώς και με έκφραση της συνθετάσης της κυκλοξυγενάσης-2 και της προσταγλανδίνης E (ουσίες που προωθούν και επιταχύνουν τις διαδικασίες φλεγμονής) (Zheng et al 2002). Πληθώρα ερευνητικών δεδομένων μάλιστα αποδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο που παίζει το οξειδωτικό στρες στην ανάπτυξη και διαίونيση της φλεγμονής επηρεάζοντας όλα τα στάδια της φλεγμονώδους απόκρισης. Με τον τρόπο αυτό το οξειδωτικό στρες συμβάλει στην παθοφυσιολογία πολλών εκφυλιστικών ασθενειών όπως ο ΣΔ και οι επιπλοκές του, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος ή οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Lugrin et al 2014). Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας και της χρόνιας αγγειακής δυσλειτουργίας σε έδαφος ΣΔ είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των μακροφάγων και των μηχανισμών φλεγμονής από τη σύνδεση των AGEs με τους RAGE υποδοχείς τους στα μακροφάγα με τελική συνέπεια τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, τη χρόνια φλεγμονή και την πρόοδο της αθηρωμάτωσης (Schmidt et al 1999).

Σε αυτό το φαύλο κύκλο ανάμεσα στα AGEs, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή σημαντική συμμετοχή έχουν και οι διατροφικές γλυκοτοξίνες καθώς τα επίπεδά τους έχουν συσχετιστεί με δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Συγκεκριμένα διατροφικές γλυκοτοξίνες όπως η N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (CML) και η μεθυλογλυοζάλη (MG) έχουν συσχετιστεί με τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (Uribarri et al 2009).

1.5.4 Επιπτώσεις των AGEs στον οργανισμό

Τα AGEs, είτε σχηματίζοντας διασταυρούμενες συνδέσεις είτε συνδεόμενα με τους υποδοχείς τους, συσσωρεύονται στους ιστούς και θεωρούνται σημαντικοί

μεσολαβητές στην παθογένεια των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη της αθηροσκλήρωσης, της νόσου Alzheimer, της ΤΣΧΝΝ, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του καταρράκτη και άλλων εκφυλιστικών νόσων του οφθαλμού, της νόσου Parkinson, της αγγειακής άνοιας και πολλών άλλων χρόνιων παθήσεων (Singh et al 2001).

Οι βλαπτικές δράσεις των AGEs δεν εξαιρούν παιδιά, εφήβους ή νεαρούς ενήλικες, πάσχοντες κυρίως από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Βέβαια, οι βλαπτικές αυτές επιδράσεις των AGEs εμφανίζουν διαφορετική ανταπόκριση ανάλογα με την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη, τη συνυπόπιση από το διαταραγμένο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, την περίμετρο κοιλίας, το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και την αρτηριακή πίεση (Dettoraki, Rojas Gil and Spiliotis 2009).

AGEs και Σακχαρώδης Διαβήτης

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη διαδικασία γλυκοζυλίωσης και είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ιστούς όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα του φακού του οφθαλμού, και τα νεφρικά κύτταρα, που δεν εξαρτώνται απόλυτα από τη γλυκόζη και μπορούν να καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες και από διαφορετικά μόρια (Tessier 2010). Η γλυκοζυλίωση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο ΣΔ μειώνει την αποτελεσματικότητά τους, οδηγώντας σε μεγαλύτερη συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Lorenzi 2007), ενώ τα AGEs έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για την καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων σε ασθενείς με ΣΔ, πιθανώς μέσω αγγειακών, νευρολογικών ή μεταβολικών τροποποιήσεων (Peppas, Stavroulakis and Raptis 2009).

Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το ΣΔ τύπου II, με τις επιπλοκές του (Ceriello and Motz 2004). Ευθύνεται τόσο για βλάβες στα β-κύτταρα του παγκρέατος από τις ελεύθερες ρίζες, όσο και για τις οξειδωτικές τροποποιήσεις που υφίστανται οι ιστοί από την περίσσεια της γλυκόζης (Evans et al 2003). Βασικός μηχανισμός πρόκλησης των επιπλοκών του ΣΔ είναι η «αντίδραση Maillard», με την οποία η γλυκόζη σε περίσσεια οξειδώνει μη αντιστρεπτά τις πρωτεΐνες, οδηγώντας στη δημιουργία των AGEs (Hatfield and Mulfinger 2005).

Επιπλέον, η οξειδωση της ίδιας της γλυκόζης στο ΣΔ οδηγεί στην παραγωγή ελεύθερων ριζών. Από την άλλη πλευρά, σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας οι ελεύθερες ρίζες συνδέονται παθογενετικά με βλάβες στα β-κύτταρα του παγκρέατος, λόγω της απουσίας αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η καταλάση και η δισμουτάση του σουπεροξειδίου, που θα μπορούσαν να προστατέψουν τα μιτοχόνδρια των κυττάρων αυτών από την οξειδωτική καταστροφή (Maritim, Sanders and Watkins 2003).

Η υπεργλυκαιμία και ίσως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα φαίνεται ότι προκαλούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα αφενός να προκαλούν απευθείας καταστροφή των μακρομορίων, αφετέρου να ενεργοποιούν οδούς ευαίσθητους στο στρες, προκαλώντας κυτταρική καταστροφή και ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη (Tangvarasittichai 2015). Πρώιμος δείκτης της ιστικής καταστροφής, είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στον ΣΔ 2, η υπεργλυκαιμία συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς καθώς επίσης και σε ελάττωση της έκκρισής της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Αν και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου διαδραματίζουν ένα φυσιολογικό ρόλο στη μετάδοση του ενδοκυττάρου σήματος, εντούτοις η αυξημένη παραγωγή τους δραστηριοποιεί την αθηρωματική διαδικασία μέσω της ενεργοποίησης των προαναφερθέντων οδών (Hadi and Suwaidi 2007).

AGEs και Αθηρωμάτωση-Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Η συσσώρευση των AGEs διαχρονικά συμβάλλει σε αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος οι οποίες εμφανίζονται ως αρτηριοσκλήρυνση, διαταραχές χάλασης του καρδιακού μυός, σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αρκετοί συγγραφείς έχουν περιγράψει ορισμένους μηχανισμούς για τις αλλαγές αυτές. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς συνεπάγεται σύνδεση του κολλαγόνου με τα AGEs, η οποία προκαλεί απώλεια της ελαστικότητας των αιμοφόρων αγγείων (Luevano-Contreras 2010).

Η συγκέντρωση των AGEs στους ιστούς συμβαδίζει με τη βαρύτητα της αθηρωματικής βλάβης και τη συσσώρευση λιπιδίων, πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών

στο αγγειακό τοίχωμα (Sims et al 1996). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα AGEs σχετίζονται με περισσότερο διάχυτη στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς τύπου II και ότι στις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών υπάρχει σημαντική έκφραση τροποποιημένων σε AGEs πρωτεϊνών, κυρίως καρβοξυμεθυλυσίνης, καθώς και τοπική υπερέκφραση του υποδοχέα RAGE, σε σχέση με μη διαβητικούς (Hori et al 1995, Toma et al 2009). Τα AGEs προωθούν τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και είναι ιδιαίτερα επιβλαβή για την ακεραιότητα και τη λειτουργία των τοιχωμάτων των αγγείων με διάφορους μηχανισμούς. Ανάμεσα σ' αυτούς αναφέρεται η δυσλειτουργία που προκαλείται από τη δημιουργία δεσμών AGEs μεταξύ των μακρομορίων αγγειακού τοιχώματος όπως είναι το κολλαγόνο. Αυτό οδηγεί σε αλλοίωση της δομής και της λειτουργικότητας των μακρομορίων αυτών και περιορισμό της αγγειοδιαστολής. Μία δεύτερη μορφή βλάβης που προάγει την αθηροσκλήρωση είναι ότι η συσσώρευση των AGEs μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση και προσκόλληση των κυττάρων του αίματος (αιμοπεταλίων και μονοπύρηνων) στα τοιχώματα των αγγείων. Η σύνδεση επίσης με τον RAGE υποδοχέα τους σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων μακροφάγων, ενδοθηλιακών κυττάρων, λείων μυικών κυττάρων, νεφρικών και νευρωνικών κυττάρων, προωθεί μία σειρά από αθηρωγόνες αντιδράσεις (Basta, Schmidt και De Caterina 2004).

AGEs και Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Εμφανίζεται σε περισσότερο από το 60% των διαβητικών ασθενών μακροπρόθεσμα, οδηγώντας σε εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς και σε πολλές περιπτώσεις σε τύφλωση (Fong et al 2004). Αποτελεί μικροαγγειακή επιπλοκή με χαρακτηριστικές βλάβες που συσχετίζονται με την παραγωγή κυτοκινών και οξειδωτικού στρες και με την εναπόθεση AGE-τροποποιημένων πρωτεϊνών (Madsen-Bouterse and Kowluru 2008). Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, έμφρακτα και εξιδρώματα. Ειδικότερα παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων, αύξηση της διαπερατότητάς τους και απώλεια των περικυττάρων (Alghadyan 2011). Η συσσώρευση AGEs στο στάδιο αυτό θεωρείται ότι αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και δημιουργεί κατ' αυτόν τον τρόπο τα εξιδρώματα. Η πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων του

αμφιβληστροειδούς και οι μικροθρομβώσεις οδηγούν σε απόφραξη των αγγείων, ισχαιμία και έκκριση αυξητικών παραγόντων, όπως του αγγειογενετικού αυξητικού παράγοντα με αποτέλεσμα την αγγειογένεση και τη νεοαγγείωση (Vlassara, Bucala and Striker 1994).

Από μελέτη του αμφιβληστροειδούς φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση AGEs στους ιστούς των διαβητικών αρουραίων καθώς και αυξημένη έκφραση του υποδοχέα RAGE (Yamagishi et al 1997).

AGEs και Καταρράκτης

Οι κρυσταλλίνες, οι οποίες είναι πρωτεΐνες των επιθηλιακών κυττάρων του φακού του οφθαλμού συσσωρεύουν χρωστικές χρώματος καφέ και μη αναγωγικά συμπλέγματα πρωτεϊνών AGE μέσω γλυκοξειδωτικών μετατροπών.

Η γλυκοζυλίωση της κρυσταλλίνης υπεισέρχεται στη δημιουργία του καταρράκτη είτε μέσω οξείδωσης είτε διότι προκαλεί ελάττωση της ATPάσης της αντλίας νατρίου-καλίου, διαταράσσοντας τη συγκέντρωση ιόντων και νερού στο φακό και προκαλώντας ωσμωτικό στρες. Αποτέλεσμα είναι η γήρανση και η αλλοίωση της διαφάνειας του φακού και ο σχηματισμός καταρράκτη, όπου στην περίπτωση διαβητικών ασθενών επιταχύνεται (Zhao, Devamanotharan and Varma 2000).

AGEs και Νόσος Alzheimer

Αν και η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, έχει διαπιστωθεί πως τα AGEs συμβάλλουν στην εξέλιξή της με την επιτάχυνση της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Aβ) σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Το β-αμυλοειδές αποτελεί πρωτεΐνη χαρακτηριστική της νόσου Alzheimer (Domínguez et al 2014).

Η γλυκοζυλίωση και ο σχηματισμός τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στις γεροντικές πλάκες και τα νευροϊνιδιακά τυλώματα επιτείνουν την οξειδωτική βλάβη και οδηγούν σε επιπρόσθετη ανάπτυξη ενεργά αντιδρώντων ειδών οξυγόνου, μέσω διαφόρων μηχανισμών. Μερικοί από αυτούς είναι: (α) η απευθείας παραγωγή ριζών, μέσω χημικής οξείδωσης και αποικοδόμησης των AGEs, (β) η επαγωγή οξειδωτικού στρες μέσω δέσμευσης των AGEs σε συγκεκριμένους υποδοχείς και ενεργοποίησης

δευτερογενών οδών σηματοδότησης (AGE-διαμεσολαβούμενα φαινόμενα οξειδωτικής σηματοδότησης) και (γ) η αναπνευστική έκρηξη, μέσω ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων (Thome et al 1996).

Οι νευροτοξικές ιδιότητες της Αβ θα μπορούσαν να αποδοθούν και στους υποδοχείς Αβ1-42 της κυτταρικής επιφάνειας. Σε αυτήν την περίπτωση, ινίδια Αβ αλληλεπιδρούν με υποδοχείς AGEs (RAGE) και με τον περισυλλεκτικό υποδοχέα (SR) στην επιφάνεια κυττάρων (π.χ. μικρογλοιακών), επάγοντας τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Οι τελευταίες εξαπλώνονται κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών επάγοντας λιπιδική υπεροξειδωση και βλάβη των Na^+/K^+ -ΑΤΡασών και Ca^{2+} -ΑΤΡασών. Σαν αποτέλεσμα, επέρχεται εκπόλωση των μεμβρανών, εισροή ασβεστίου και αύξηση της νευροτοξικότητας (Yan et al 1996, Misonou, Morishima-Kawashima and Ihara 2000, Mark et al 1995, Mattson et al 1992, Copani, Kohand and Cotman 1991).

AGEs και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, και προσβάλλει το 5-10% των γυναικών αυτής της ηλικιακής ομάδας (Azziz et al 2004). Πρόκειται για ένα ετερογενές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανωορρηξία, κλινικές ή/και βιοχημικές ενδείξεις υπερανδρογονισμού και ανώμαλη μορφολογία των ωοθηκών.

Στις γυναίκες με PCOS αναφέρθηκε χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή ενώ βρέθηκαν διαταραγμένοι και άλλοι δείκτες φλεγμονής, όπως η ομοκυστεΐνη και τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης. Πρόσφατα, ενδιαφέρουσες μελέτες κατέδειξαν για πρώτη φορά ότι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με ή χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη, έχουν αυξημένα επίπεδα προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης καθώς και αυξημένη έκφραση των υποδοχέων RAGE, ο ρόλος των οποίων έχει τεκμηριωθεί ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η συμμετοχή τους στην αντίσταση της ινσουλίνης έχει δειχθεί και σε μοριακό επίπεδο. Τα μόρια αυτά παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση και με τα ανδρογόνα στις γυναίκες αυτές και έχει δειχθεί ότι εμφανίζονται αυξημένα και στον ωοθηκικό ιστό γυναικών με το σύνδρομο. Τα AGEs εναποτίθενται στον ωοθηκικό ιστό τόσο υγιών γυναικών, όσο

και γυναικών με PCOS. Νεότερα δεδομένα, σε γυναίκες με PCOS, έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις AGEs, αυξημένη έκφραση του υποδοχέα τους (RAGE) στα μονοκύτταρα και θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων με αυτές των ανδρογόνων (Diamanti-Kandarakis et al 2006, Diamanti-Kandarakis et al 2009, Diamanti-Kandarakis et al 2008).

AGEs και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, αυτοάνοση, φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει τον αρθρικό ιστό και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη βλάβη της άρθρωσης, χρόνια πόνο, δυσκαμψία, λειτουργική ανεπάρκεια και πρόωρο θάνατο (Lin 2013). Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 2-5 φορές περισσότερο επιρρεπείς σε καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και δυσλειτουργία, οι οποίες αποτελούν τα πρώτα βήματα της αθηρωσκληρωτικής διαδικασίας (VanDoornum et al. 2003).

Τα AGEs, τα αυξημένα επίπεδα των οποίων συσχετίζονται με την ανάπτυξη μικροαγγειακών και μακροαγγειακών εκδηλώσεων σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, μπορεί να δημιουργηθούν ως αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες το οποίο είναι παρόν σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (de Groot et al 2011).

Με την ενεργοποίηση του υποδοχέα των AGEs (RAGE) η μετατόπιση του NP-κΒ στον πυρήνα ενισχύεται με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η μεταγραφή των προφλεγμονωδών γονιδίων.

Η περίπτωση διαβητικών ασθενών με βαριάς μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγγειοπάθεια έχει διαπιστωθεί πως οφείλεται στη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της IgG καθώς και στη δημιουργία anti-IgG-AGEs πιθανά λόγω παρεμπόδισης της φυσιολογικής διαδικασίας αποβολής των AGEs (Ligier, Fortin and Newkirk 1998).

AGEs και Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ)

Η ΜΑΛΝΗ ή στεάτωση ή λιπώδες ήπαρ, αποτελεί τη συχνότερη αιτία διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας και ορίζεται σαν η συσσώρευση λίπους με τη μορφή

ευμεγέθων «φυσαλίδων» μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων (Neuschwander-Tetri and Caldwell 2003, Παπαζαφειροπούλου και Παππάς 2008). Θεωρείται η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου και παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό σε παχύσαρκα, δυσλιπιδαιμικά και διαβητικά άτομα (Yilmaz 2012, Ahmed, Husain and Almobarak 2015). Περιλαμβάνει διάφορες ασθένειες, από απλή στεάτωση έως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), κίρρωση και ενδεχομένως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Erickson 2009). Βασικός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία.

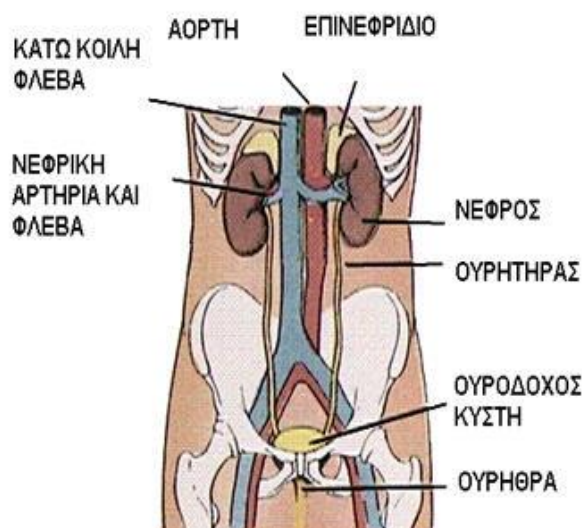
Το ήπαρ δεν αποτελεί μόνο μία σημαντική περιοχή μεταβολισμού των AGEs αλλά και ένα όργανο-στόχο των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Hyogo and Yamagishi 2008).

Τα προχωρημένα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης έχει αποδειχτεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό σύνδρομο και φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ηπατικής ίνωσης. Τα AGEs, όπως έχει ήδη αναφερθεί, προάγουν την παραγωγή ROS και κατά συνέπεια του οξειδωτικού στρες που με τη σειρά του προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό στρες, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων –α καθώς και η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων συμβάλλουν στην εξέλιξη της MAANH (Charlton 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του νεφρού

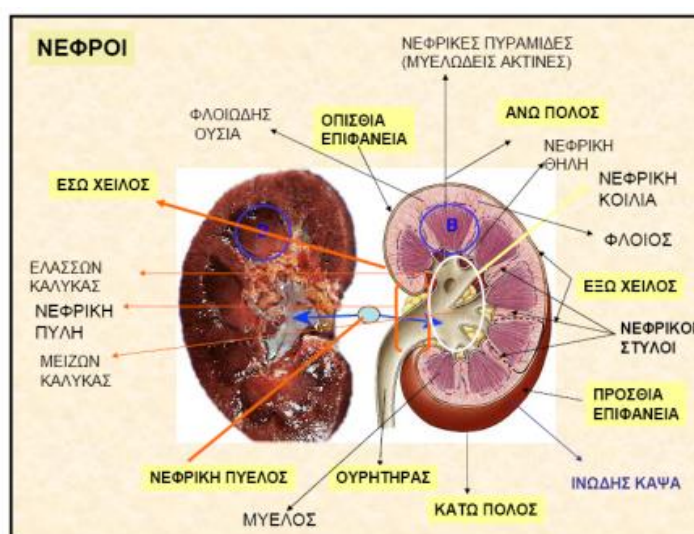
Οι νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Έχουν σχήμα φασολιού και εκτείνονται από τον 12^ο θωρακικό σπόνδυλο μέχρι τον 3^ο οσφυϊκό (Εικόνα 2.1). Ανατομικά κάθε νεφρός έχει δύο επιφάνειες (την πρόσθια και την οπίσθια), δύο χείλη (το έξω και το έσω) και δύο πόλους (τον άνω και τον κάτω). Περιβάλλεται από ινώδη κάψα η οποία καλύπτεται από λιπώδη ιστό. Στο μέσο της κοίλης επιφάνειας της κάψας υπάρχει σχισμή η οποία ονομάζεται πύλη και είναι το σημείο εισόδου της νεφρικής αρτηρίας και εξόδου της νεφρικής φλέβας, των λεμφαγγείων και του ουρητήρα (Μάτζιου-Μεγαπάνου 2009).



Εικόνα 2.1: Η θέση των νεφρών, σχηματικά, σε επιμήκη διατομή (<http://www.nephrologia.gr/neph/articles/article.jsp>)

Μακροσκοπικά, σε εγκάρσια τομή του νεφρικού παρεγχύματος, διακρίνονται η εξωτερική φλοιώδης μοίρα, η εσωτερική μυελώδης μοίρα και η νεφρική πύελος (Εικόνα 2.2). Η φλοιώδης μοίρα περιλαμβάνει τα σπειράματα και αρκετά τμήματα του σωληναριακού συστήματος και έχει κοκκώδη υφή, η οποία οφείλεται στην παρουσία των σπειραμάτων. Η μυελώδης μοίρα περιλαμβάνει τα σκέλη της αγκύλης του Henle, τα ανάστροφα φλεβίδια και το τελικό τμήμα των αθροιστικών σωληναρίων. Αποτελείται από 8-18 κωνοειδείς ανατομικές δομές που

ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες του Malpighi οι βάσεις των οποίων βρίσκονται προς τη φλοιώδη ουσία και οι κορυφές τους προβάλλουν στη νεφρική πύελο. Οι εν λόγω περιοχές αποτελούνται από τα ευθέα σωληνάρια και τα αιμοφόρα αγγεία. Η νεφρική πύελος περιέχει προσεκβολές που ονομάζονται μείζονες και ελάσσονες νεφρικοί κάλυκες. Κάθε ελάσσων κάλυκας (8-18) συλλέγει τα ούρα από τα αθροιστικά σωληνάρια στις πυραμίδες. Οι μείζονες κάλυκες (2-3) παροχετεύουν τα ούρα στη νεφρική πύελο και από εκεί στον ουρητήρα (Λαζαρίδης 2000, Παπαδημητρίου και συν 1992, Davidsons 2004) (Εικόνα 2.2).



Εικόνα 2.2 : Ανατομικά στοιχεία νεφρού, σε εγκάρσια διατομή (Ζηρογιάννης 2001)

Η κύρια λειτουργία του μυελού είναι η αραιώση και συμπύκνωση των ούρων, ενώ στον φλοιό επιτελείται η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η σωληναριακή απέκκριση.

Η αρχιτεκτονική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας που αποτελείται από το νεφρικό σωματίο ή σπείραμα και από το ουροφόρο σωληνάριο. Ο αριθμός των νεφρώνων για κάθε φυσιολογικό νεφρό ανέρχεται σε 1,000,000 περίπου και είναι διαφορετικός από άτομο σε άτομο (Εικόνα 2.3).

Νεφρικό σωματίο ή σπείραμα: τα σπειράματα βρίσκονται στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού, έχουν σχήμα σφαιρικό και αποτελούνται από τα σπειραματικά τριχοειδή, το μεσάγγειο και την κάψα του Bowman. Τα σπειραματικά τριχοειδή αποτελούνται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό τοίχωμα των τριχοειδών, τη βασική μεμβράνη και τα σπλαχνικά επιθηλιακά κύτταρα (ποδοκύτταρα) που καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια των τριχοειδών. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος σε αντίθεση με τα αντίστοιχα των αγγείων, στερούνται διαφραγμάτων στις μεταξύ τους συνδέσεις και έτσι δημιουργούνται πόροι που επιτρέπουν την διέλευση του διήθηματος. Τα ποδοκύτταρα αποτελούν κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης τα οποία δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν με αποτέλεσμα η απώλειά τους από οιονδήποτε βλαπτικό παράγοντα να μην μπορεί να αναπληρωθεί. Μεταξύ των τριχοειδών του σπειράματος παρεμβάλλεται το μεσάγγειο το οποίο αποτελείται από μεσαγγειακά κύτταρα και μεσαγγειακή θεμέλια ουσία παρέχοντας κυρίως στηρικτική λειτουργία στα αγγεία του σπειράματος (Savage 1994). Τα μεσαγγειακά κύτταρα είναι τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα με ικανότητα να συσπώνται, να παράγουν συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας και να εκδηλώνουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες (Latta 1992), ενώ η θεμέλια ουσία του μεσαγγείου, αποτελείται από κολλαγόνο τύπου IV, V και II. (Harveyetal 1998). Η κάψα του Bowman αποτελείται από μια παχιά βασική μεμβράνη και από ένα στρώμα λεπτυσμένων επιθηλιακών κυττάρων. Ο χώρος του Bowman περιβάλλει το αγγειώδες σπείραμα και συγκεντρώνει το διήθημα, το οποίο στη συνέχεια προωθείται στο σωληνάριο (Cecil 2003).

Ουροφόρο σωληνάριο: Το σωληναριακό τμήμα του νεφρώνα αρχίζει με το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (εσπειραμένο α΄ τάξης) που συνεχίζει ως αγκύλη του Henle με το λεπτό κατιόν σκέλος, την αγκύλη και το παχύ ανιόν σκέλος και συνεχίζει ως άπω εσπειραμένο (εσπειραμένο β΄ τάξης) το οποίο καταλήγει στο αθροιστικό σωληνάριο. Πολλοί νεφρώνες εκβάλλουν σε ένα αθροιστικό σωληνάριο, ενώ πολλά αθροιστικά σωληνάρια συνενώνονται και εκβάλλουν μέσω των νεφρικών θηλών στην πύελο (Cecil 2003, Tisher 2007).

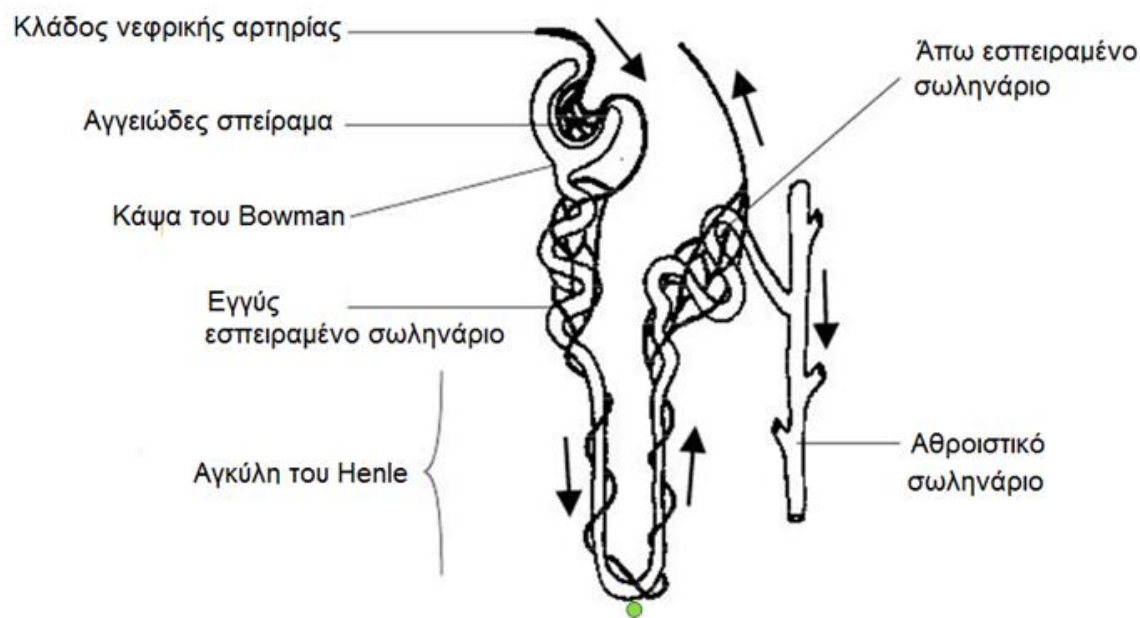
Η παρασπειραματική συσκευή αποτελεί μικρό ενδοκρινικό όργανο του νεφρώνα, το οποίο βρίσκεται στις πύλες του αγγειώδους σπειράματος, στην είσοδο του

προσαγωγού αρτηριδίου. Είναι το μέρος του νεφρικού παρεγχύματος, που η λειτουργία του σχετίζεται με την παραγωγή της ρενίνης και το μεταβολισμό του νατρίου (Boron and Boulpaep 2006, Seldin and Giebisch 2000).

Οι νεφρόνες, ανάλογα με το μήκος και τη θέση τους μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, διακρίνονται σε νεφρόνες της φλοιώδους και σε νεφρόνες της εν τω βάθει μυελώδους μοίρας.

Η λειτουργία του νεφρώνα είναι η υπερδιήθηση του πλάσματος και στη συνέχεια η επαναρρόφηση ή η έκκριση ουσιών στο ουροφόρο σωληνάριο, έτσι ώστε ο όγκος και η σύνθεση των υγρών του σώματος να διατηρείται εντός στενών φυσιολογικών ορίων (Βλαχογιάννης 2009).

Αν και οι νεφροί αντιστοιχούν σε λιγότερο από 0,5% του σωματικού βάρους, υποδέχονται περίπου το 20% του κατά λεπτόν όγκου αίματος (ΚΛΟΑ). Η υψηλή αυτή αιματική ροή εξασφαλίζει την απαραίτητη ποσότητα πλάσματος για τη δημιουργία υπερδιηθήματος στο σπείραμα (Boron and Boulpaep 2006).



Εικόνα. 2.3: Τα μέρη του νεφρώνα (πηγή: Magnus Manske: “Anatomy and physiology of animals Kidney tubule or nephron”)

Λειτουργίες του νεφρού

Ο κύριος ρόλος του νεφρού είναι η διατήρηση σταθερού του εσωτερικού περιβάλλοντος και η εξισορρόπηση τυχόν διακυμάνσεων που οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως ο κυτταρικός μεταβολισμός, η λήψη τροφής, η σωματική άσκηση ή οι περιβαλλοντικές συνθήκες. Στα υγιή άτομα η αποκατάσταση των επερχόμενων διαταραχών επιτελείται άμεσα χωρίς απόκλιση του όγκου και της σύστασης των διαλυμάτων του οργανισμού από το φυσιολογικό. Σε παθολογικές καταστάσεις όμως, που παρατηρούνται μεγάλες αποκλίσεις από το φυσιολογικό, ο νεφρός με τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που διαθέτει δεν μπορεί να ανταποκριθεί με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μόνιμων βλαβών (Μπίτα 2010).

Φυσιολογικά ο νεφρός επιτελεί μία σειρά βασικών λειτουργιών συμμετέχοντας στη διατήρηση της σταθερότητας του εξωκυττάριου χώρου, γεγονός απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία των κυττάρων. Οι λειτουργίες αυτές είναι οι εξής:

- **Ρυθμιστική λειτουργία:** Ο νεφρός είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση της σταθερότητας του εσωτερικού περιβάλλοντος, για την ομοιόσταση των υγρών και τη ρύθμιση του όγκου, της περιεκτικότητας σε ηλεκτρολύτες (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) και της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου υγρού. Έτσι, προσφέρεται το κατάλληλο περιβάλλον στα κύτταρα ώστε να μπορούν να επιτελούν τις φυσιολογικές τους λειτουργίες. Μέσω της ρυθμιστικής λειτουργίας είναι δυνατή η ρύθμιση της επαναρρόφησης και έκκρισης διαφόρων ουσιών ανάλογα με τις συνθήκες πρόσληψής τους και ανεξάρτητα από τυχόν συνυπάρχουσες μεταβολές του ρυθμού της πειραματικής διήθησης (Βλαχογιάννης 1998, Βαργεμέζης & μέλη ΔΕΠ 2005).

- **Ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας:** Ένας από τους βασικούς ρόλους του νεφρού είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας καθώς μέσω ειδικών μεταφορέων καθ' όλο το μήκος των σωληναρίων ρυθμίζει τη συστηματική συγκέντρωση διτανθρακικών (HCO_3^-) αποβάλλοντας την ίδια ποσότητα οξέος με αυτή που παράγεται σε περιοχές του οργανισμού εκτός νεφρού. Οι νεφροί το επιτυγχάνουν αυτό επαναροφώντας την ποσότητα των HCO_3^- που διηθείται στο σπείραμα από τη μία, και από την άλλη παράγοντας νέα μόρια βάσης με την αποβολή

αμμωνίου και τιτλοποιήσιμων οξέων (Nagami and Hamm 2017, Βλαχογιάννης 1998, Βαργεμέζης & μέλη ΔΕΠ 2005).

- Απεκκριτική λειτουργία: αποτελεί μία από τις βασικές νεφρικές λειτουργίες μέσω της οποίας είναι δυνατή η απομάκρυνση από τον οργανισμό των ενδογενών προϊόντων του μεταβολισμού καθώς και των εξωγενών τοξινών ή φαρμάκων. Παράδειγμα ουσιών που είναι απαραίτητη η απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό αποτελούν η ουρία (προϊόν του μεταβολισμού των αμινοξέων), η κρεατινίνη (προϊόν του μεταβολισμού της κρεατίνης των μυών), του ουρικού οξέος (προϊόν του μεταβολισμού των νουκλεϊκών οξέων), τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού της αιμοσφαιρίνης και οι μετα-βολίτες των ορμονών.(Berne and Levy 2011).

- Ενδοκρινική λειτουργία: Οι νεφροί εκκρίνουν ορμόνες αλλά και συμμετέχουν στο μεταβολισμό τους:

- Ερυθροποιητίνη: ορμόνη που συντίθεται στο νεφρό (ινοβλάστες του νεφρικού φλοιού) και είναι απαραίτητη για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και τη διατήρηση της μάζας τους καθώς και την προαγωγή της επιβίωσης και του πολλαπλασιασμού τους (Jelkmann 2011).

- Βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη: σχηματίζεται στο δέρμα μέσω της δράσης της υπεριώδους ακτινοβολίας και μεταφέρεται στο ήπαρ όπου μεταβολίζεται σε 25- υδροξυβιταμίνη D (25-OH-D). Στη συνέχεια υφίσταται επιπλέον υδροξυλίωση στο νεφρό για να σχηματιστεί η βιολογικά ενεργή μορφή της, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)₂.D₃). Η 1,25(OH)₂.D₃ ασκεί βιολογική δράση στο λεπτό έντερο, τους νεφρούς, τους παραθυροειδείς αδένες και τους μυς με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου (Ca⁺²), και φωσφόρου (Pi) στο πλάσμα, ουσιών απαραίτητων στην επιμετάλλωση των οστών (Levin et al 2007).

- Ρενίνη: η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που εκκρίνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, και οδηγεί στο σχηματισμό της αγγειοτενσίνης I (Βλαχογιάννης 2009).

– Κινίνες: οι κινίνες, εκ των οποίων η πιο γνωστή είναι η βραδυκινίνη, σχηματίζονται από τη νεφρική καλλικρεΐνη που παράγεται στα νεφρικά σωληνάκια. Πρόκειται για αγγειοδραστικές ουσίες που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και στην τροποποίηση της νεφρικής ροής του αίματος και στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Vio, Loyola and Velarde 1992, Berne and Levy 2011).

– Προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂): η PGE₂ είναι μία αγγειοδιασταλτική ορμόνη που παράγεται στο νεφρικό μυελό κατά κύριο λόγο αλλά και στο νεφρικό φλοιό σε μικρότερες ποσότητες. Αποτελεί προϊόν μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος με δράση της κυκλοξυγενάσης (COX-1 και COX-2) και της συνθάσης της προσταγλανδίνης E₂. Προκαλεί αύξηση της νεφρικής ροής αίματος μέσω χάλασης των νεφρικών αγγείων και αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) ενώ εμπλέκεται στη ρύθμιση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού (Kim 2008). Παράλληλα, η σύνθεσή της είναι δυνατόν να διεγερθεί σαν απάντηση σε διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως είναι η φλεγμονή (Nørregaard, Kwon and Frøkiær 2015).

2.2 Ορισμός και στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με ιδιαίτερα υψηλό οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας και αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η ΧΝΝ είναι η προοδευτική, μη αναστρέψιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και ορίζεται ως βλάβη η οποία καθορίζεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, που παραμένει για χρονικό διάστημα τριών ή περισσότερων μηνών, με επιπτώσεις για την υγεία. Το χρονικό όριο των τριών μηνών τέθηκε για τη διαφορική διάγνωση από περιπτώσεις Οξείας Νεφρικής Βλάβης (νεώτερος ορισμός της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας). Οι διαταραχές αυτές επιβεβαιώνονται με ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις ή δείκτες νεφρικής βλάβης οι οποίες περιλαμβάνουν διαταραχές στη σύσταση του αίματος ή των ούρων ή βλάβες στον απεικονιστικό έλεγχο (Φουρτούνας 2009, KDIGO 2017).

Ο ορισμός αυτός βασίστηκε σε 2 παραμέτρους: τη λειτουργία των νεφρών, όπως εκτιμάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και τη βλάβη των νεφρών,

που γενικά επιβεβαιώνεται από την παρουσία λευκοματουρίας (Collins and Foley 2012).

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι ένας σημαντικός κλινικός δείκτης της λειτουργίας των νεφρών. (Jin 2008) και εκφράζει τη ροή του αίματος που διέρχεται από το σπείραμα στην κάψα του Bowman στη μονάδα του χρόνου. Η μέση τιμή του GFR σε υγιή νεαρά άτομα είναι μεγαλύτερη από 125 mL/min/1,73 m², ενώ παράγοντες όπως το φύλο, η φυλή, η σωματική διάπλαση, η διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, η σωματική άσκηση, καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη ή η λήψη φαρμάκων φαίνεται πως επηρεάζουν τη διακύμανση της τιμής αυτής. Χρησιμοποιείται για να ταυτοποιήσει την νεφρική λειτουργία στους ασθενείς με ΧΝΝ αλλά και για να καθορίσει τη χρονική στιγμή που θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Levey and Inker 2017).

Σύμφωνα με την KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (2013) τα κριτήρια για τον ορισμό της ΧΝΝ παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2.1):

<u>Σημεία βλάβης του νεφρού (≥ 1)</u> <ul style="list-style-type: none">- Λευκοματουρία (>30 mg/24h)- Παθολογικό ίζημα ούρων- Ηλεκτρολυτικές και άλλες διαταραχές λόγω σωληναριακής βλάβης- Ιστολογικά τεκμηριωμένες βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος- Δομικές βλάβες ανιχνεύσιμες με απεικονιστικές μεθόδους- Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού
<u>Μειωμένος eGFR</u> <ul style="list-style-type: none">- eGFR \leq 60 ml/min/1.73 m² (κατηγορίες 3a-5)

Πίνακας 2.1: Κριτήρια για τον ορισμό της ΧΝΝ. (Πηγή: KDIGO 2013)

Σε ασθενείς με ΧΝΝ το στάδιο της νόσου προσδιορίζεται με βάση το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας, το ρυθμό δηλαδή της σπειραματικής διήθησης (GFR), ανεξάρτητα από την αιτία, σύμφωνα με την K/DOQI σταδιοποίηση της ΧΝΝ.

Συγκεκριμένα η ΧΝΝ ταξινομείται σε πέντε στάδια έτσι όπως απεικονίζεται στον πίνακα 2.2 που ακολουθεί.

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑ GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59
4	Σοβαρή ↓ GFR	15-29
5	Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου	< 15

Πίνακας 2.2: Στάδια ΧΝΝ (James, Hemmelgarn and Tonelli 2010)

2.3 Επιδημιολογία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η ΧΝΝ είναι ένα παγκόσμιο υγειονομικό πρόβλημα με την επίπτωση και τον επιπολασμό της να εμφανίζουν αυξητική τάση. Αυτό σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση για τους ασθενείς αλλά και πολύ υψηλό κόστος για τα συστήματα υγείας της κάθε χώρας.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των ασθενών με ΤΣΧΝΝ αυξάνεται σταθερά με περισσότερα από 1,6 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως να υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας και κυρίως με αιμοκάθαρση. Το 90% περίπου των ασθενών αυτών ζουν σε χώρες του αναπτυγμένου κόσμου, στον οποίο αντιστοιχεί μόνο το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού (Nahas 2005).

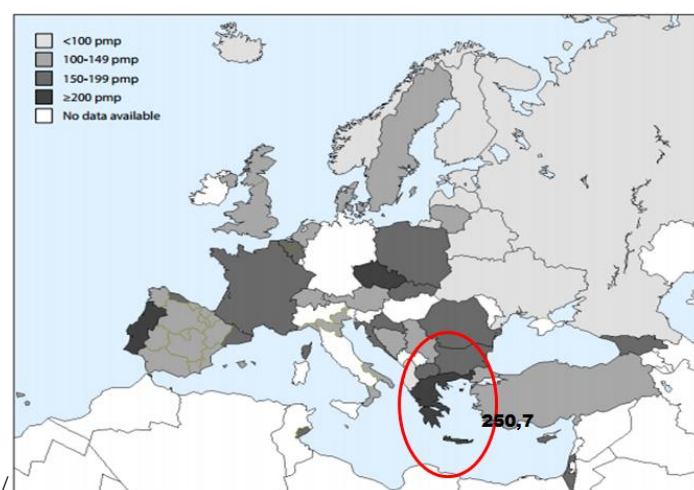
Στις ΗΠΑ οι ασθενείς που πάσχουν από ΤΣΧΝΝ αντιπροσωπεύουν το 10-13% του πληθυσμού, με τα στοιχεία αυτά να επιβεβαιώνονται και για πολλές άλλες χώρες (Collins et al 2010) μεταξύ των οποίων η Αυστραλία και χώρες της Ασίας (Chadban et al 2003, Chen et al 2005).

Σύμφωνα με στοιχεία της μελέτης National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) για τα έτη μεταξύ 1999 και 2004 για άτομα ηλικίας άνω των 20 ετών ο επιπολασμός για τη ΧΝΝ σταδίου 1 έως 4, στις ΗΠΑ είναι 16,8%, ποσοστό αυξημένο

συγκριτικά με στοιχεία από την ίδια μελέτη για τα έτη μεταξύ 1988 και 1994, όπου ο επιπολασμός ήταν 14,5%. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός των τριών πρώτων σταδίων είναι περίπου ο ίδιος: 5,7% του σταδίου 1 και 5,4% των σταδίων 2 και 3 αντίστοιχα. Όσον αφορά στα δύο τελευταία στάδια (4 και 5) ο επιπολασμός και των δύο μαζί είναι 0,4% (Levey et al 2003).

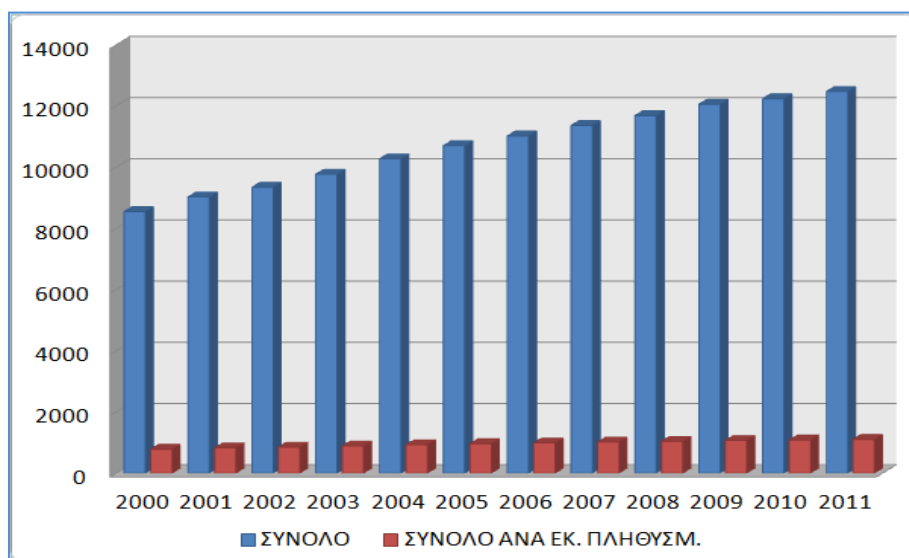
Στην ετήσια έκθεση του Αμερικανικού Εθνικού Συστήματος Δεδομένων για τις νεφρικές παθήσεις (USRDS) αναφέρεται πως για το έτος 2015 οι χώρες με το μεγαλύτερο δείκτη ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού) είναι η Ταϊβάν, το Μεξικό, το Μπρουνέι και οι Η.Π.Α. (476, 411, 393 και 378 ασθενείς ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού, αντίστοιχα). Τα επόμενα υψηλότερα ποσοστά, που κυμαίνονται από 223-338 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, αναφέρονται για την Ταϊλάνδη, τη Σιγκαπούρη, την Ιαπωνία, τη Δημοκρατία της Κορέας, τη Μαλαισία, την Ελλάδα, την Πορτογαλία, την Τσεχική Δημοκρατία και την Ουγγαρία. Τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης της ΤΣΧΝΝ, που κυμαίνονται από 28 έως 99 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, σημειώνονται στη Νότια Αφρική, το Μπαγκλαντές, τη Ρωσία, την Ισλανδία, τη Λετονία, την Αλβανία, την Εσθονία, τη Φινλανδία και τη Νορβηγία (Saran et al 2018).

Σύμφωνα με τα στοιχεία της έκθεσης αυτής, η Ελλάδα κατέχει τη 10^η θέση αναφορικά με την παγκόσμια επίπτωση της νόσου και μία από τις πρώτες θέσεις ανάμεσα στις χώρες της Ευρώπης (ERA-EDTA Registry:2015) (Σχήμα 2.1).

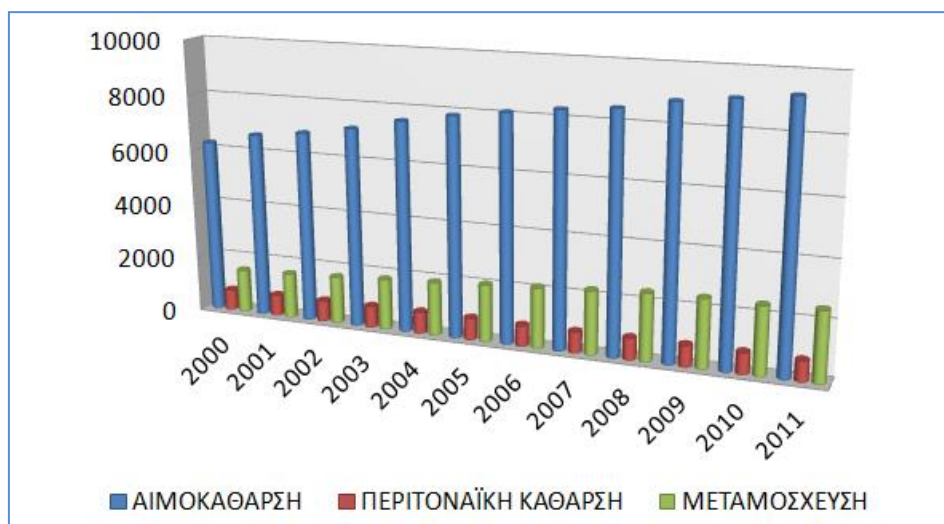


Σχ. 2.1: Ασθενείς με ΤΣΧΝΝ/εκ.πληθ. στην Ευρώπη (πηγή: ERA-EDTA Registry:2015)

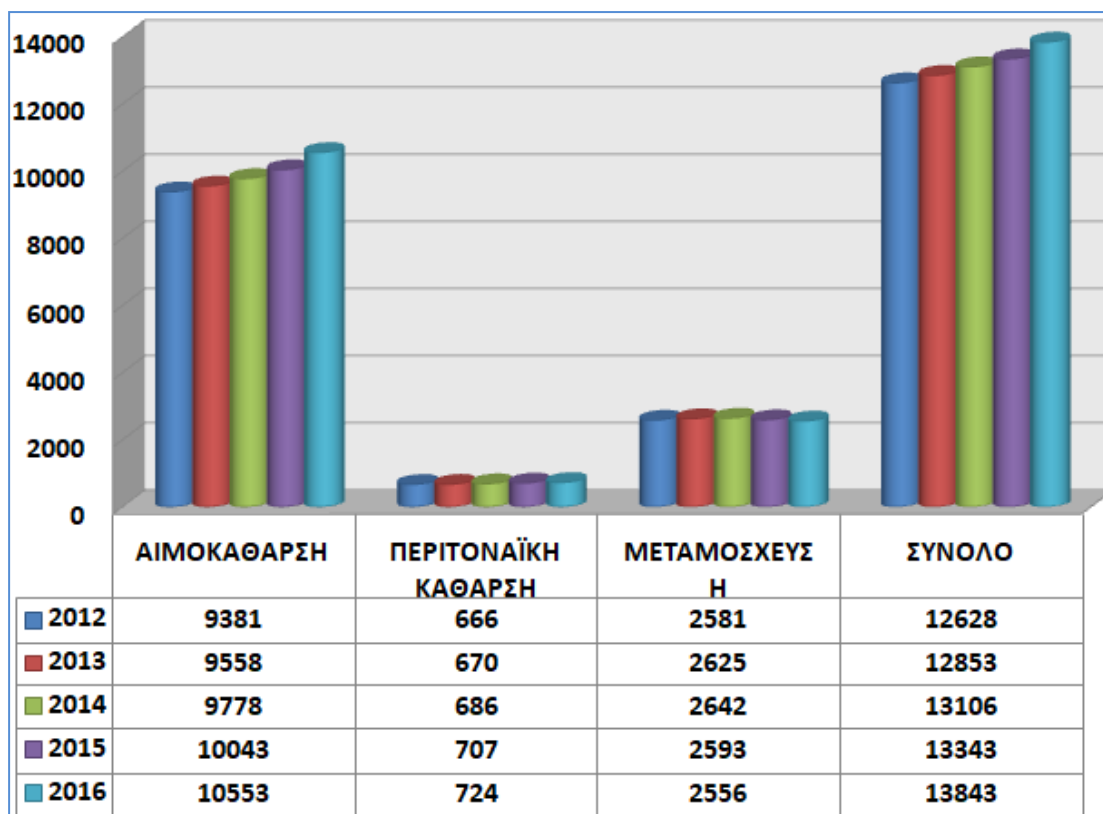
Η υψηλή επίπτωση αλλά και η σταθερή αύξηση του αριθμού των ασθενών με ΤΣΧΝΝ για την Ελλάδα, επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα της Υπηρεσίας Συντονισμού και Ελέγχου Προγράμματος ΤΣΧΝΑ και Μεταμοσχεύσεων (Υ.Σ.Ε.). Τα δεδομένα αυτά για τα έτη μεταξύ 2000 και 2011 αλλά και για την τελευταία πενταετία, όπου υπάρχουν τεκμηριωμένα τα διαθέσιμα στοιχεία (2012-2016), για το σύνολο των ασθενών αλλά και ανά θεραπευτική μέθοδο εμφανίζονται στα γραφήματα 2.1, 2.2 και 2.3 που ακολουθούν.



Γράφημα 2.1: Ασθενείς με ΤΣΧΝΝ σε σύνολο και ανά εκ.πληθ. στην Ελλάδα τα έτη 2000-2011 (πηγή: Υ.Σ.Ε.)



Γράφημα 2.2: Ασθενείς με ΤΣΧΝΝ ανά μέθοδο υποκατάστασης στην Ελλάδα τα έτη 2000-2011 (πηγή: Υ.Σ.Ε.)



Γράφημα 2.3: Ασθενείς με ΤΣΧΝΝ σε σύνολο και ανά μέθοδο υποκατάστασης στην Ελλάδα τα έτη 2012-2016 (πηγή: Υ.Σ.Ε.)

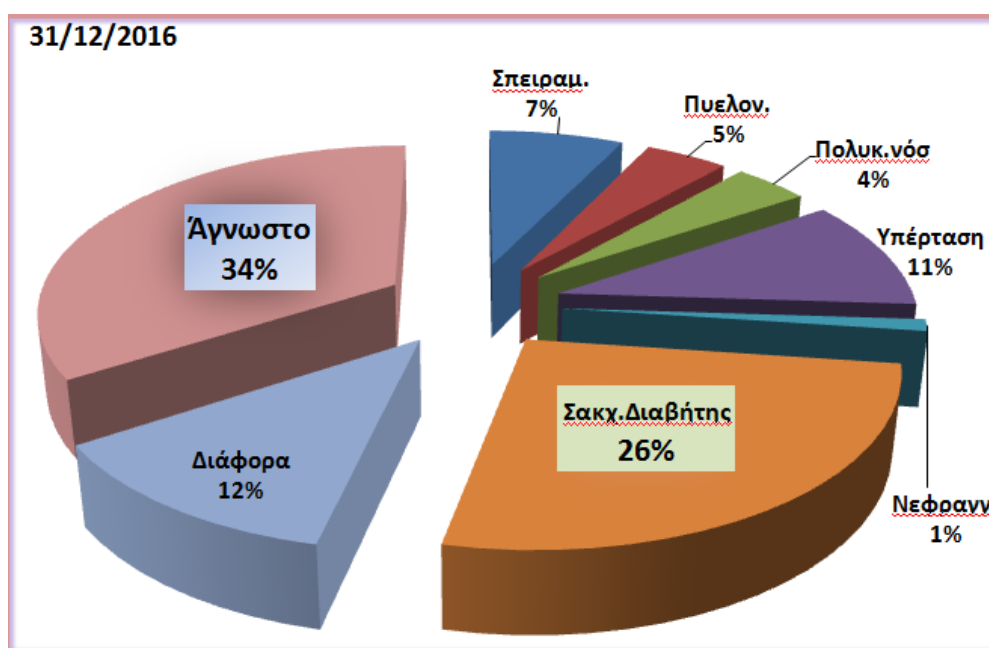
2.4 Αίτια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η διάκριση των αιτιών της ΧΝΝ βασίζεται παραδοσιακά σε δύο παραμέτρους: πρώτον στην παρουσία ή μη υποκείμενων συστηματικών νοσημάτων, κατά την παθολογική διεργασία των οποίων ο νεφρός αποτελεί στόχο και δεύτερον στην ύπαρξη ή μη γνωστών ή εικαζόμενων παθολογοανατομικών ανωμαλιών, όπως είναι ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας, τα ευρήματα από το ίζημα των ούρων ή οι ενδείξεις από τον απεικονιστικό έλεγχο.

Στις αναπτυγμένες, αλλά και σε πολλές από τις αναπτυσσόμενες χώρες, ο ΣΔ και η υπέρταση αποτελούν τις συχνότερες αιτίες ΧΝΝ. Σε πληθυσμούς μάλιστα με υψηλό επιπολασμό των δύο αυτών νοσημάτων δεν είναι πάντα εφικτή η διάκριση ανάμεσα στη ΧΝΝ που οφείλεται σε διαβήτη ή σε υπέρταση ή και σε κάποια άλλη διαταραχή και για το λόγο αυτό απαιτούνται εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η βιοψία νεφρού ή οι δοκιμασίες επεμβατικής απεικόνισης (KDIGO 2013, Engelgau et al 2001).

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα στοιχεία της USRDS για το έτος 2015, σε σύνολο 123.832 ασθενών με ΤΣΧΝΝ υπό θεραπεία στις Η.Π.Α., ο ΣΔ αποτελεί την πιο συχνή αιτία της ΧΝΝ με ποσοστό 45,39% και ακολουθούν η υπέρταση με ποσοστό 28,04%, η σπειραματονεφρίτιδα με ποσοστό 7,43%, η πολυκυστική νόσος των νεφρών με ποσοστό 2,29% ενώ τα υπόλοιπα αίτια ή η αγνώστου αιτιολογίας ΧΝΝ καλύπτουν ποσοστό 16,84% (Saran et al 2018).

Στην Ελλάδα για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε κάποια μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση), τα αίτια κατά την 31^η/12^{ου}/2016 εμφανίζονται στο γράφημα 2.4, ενώ για τα έτη από το 2012 έως και το 2016 αποτυπώνονται στον πίνακα 2.3 που ακολουθεί.



Γράφημα 2.4: Αίτια ΤΣΧΝΝ στην Ελλάδα στις 31/12/2016 (πηγή: Υ.Σ.Ε.)

	2012		2013		2014		2015		2016	
	αριθμ	%	αριθμ	%	αριθμ	%	αριθμ	%	αριθμ	%
Άγνωστης αιτιολογίας	3469	27,4	3590	27,9	3730	28,4	3874	29,0	4046	29,2
Σακχαρώδης Διαβήτης	2362	18,7	2416	18,8	2407	18,3	2497	18,7	2641	19,1
Σπειραματονεφρίτιδα.	2329	18,4	2355	18,3	2334	17,8	2362	17,7	2379	17,2
Υπέρταση	1221	9,7	1185	9,2	1197	9,1	1230	9,2	1301	9,4
Πολυκυστική νόσος των νεφρών	992	7,8	1023	7,9	1065	8,1	1069	8,0	1111	8,0
Πυελονεφρίτιδα.	878	6,9	875	6,8	876	6,7	847	6,3	850	6,1
Νεφραγγειακά νοσήματα	210	1,7	217	1,7	216	1,6	182	1,4	175	1,3
Διάφορα	1184	9,4	1216	9,4	1298	9,9	1298	9,7	1358	9,8
ΣΥΝΟΛΟ	12645	100	12877	100	13123	100	13359	100	13861	100

Πίνακας 2.3: Σύνολο ασθενών ΤΣΧΝΝ (αριθμός & %) ανά ομάδες αιτίων ΧΝΝ, κατ' έτος (Πηγή: Υ.Σ.Ε.)

2.5 Παθοφυσιολογία και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η ΧΝΝ, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της νεφρικής μάζας και του GFR, αποτελεί μία ετερογενή ομάδα διαταραχών, κοινή συνέπεια των οποίων είναι να διαταράσσεται η νεφρική δομή και λειτουργία, ενώ η εγκατάστασή της σταδιακά εξελίσσεται σε ΤΣΧΝΝ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μερική ή πλήρη αποτυχία επίτευξης των φυσιολογικών ομοιοστατικών λειτουργιών του νεφρού που αναφέρθηκαν παραπάνω με συνέπεια τη συσσώρευση στον οργανισμό του νεφροπαθούς ουραιμικών τοξινών, διαταραχές στην οξεοβασική, υδατική και ηλεκτρολυτική ισορροπία (Vander et al 2001). Η προοδευτική απώλεια των νεφρικών λειτουργιών, που οδηγεί σταδιακά στην εξέλιξη και εγκατάσταση της ΧΝΝ, είναι αποτέλεσμα της μη αναστρέψιμης απώλειας νεφρώνων.

Η αρχική βλάβη των νεφρών μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή μπορεί να εμφανιστεί ως απλή αιματουρία μέχρι βαριάς μορφής νεφρική ανεπάρκεια, η οποία να χρειάζεται θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή

κάθαρση. Με την προοδευτική έκπτωση του GFR, συνέπεια της παρατεταμένης νεφρικής βλάβης, ενεργοποιούνται διάφοροι αντιροπιστικοί μηχανισμοί που οδηγούν συχνά σε προοδευτική, μη αντιστρεπτή καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος και μείωση της νεφρικής μάζας, η οποία καθίσταται υπερτροφική λόγω των δομικών και λειτουργικών αλλαγών που υφίσταται. Η αντιροπιστική αυτή υπερτροφία συμβαίνει λόγω της αύξησης της νεφρικής σωληναριακής πίεσης και ροής που δημιουργείται στους εναπομείναντες νεφρώνες και επιτυγχάνεται με την δράση διαφόρων αγγειοδραστικών μορίων, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων. Η αυξημένη ενδονεφρική δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης συμβάλλει στην αρχικά προσαρμοστική υπερδιήθηση αλλά και στην επακόλουθη δυσπροσαρμοστική υπερτροφία και σκλήρυνση. Μακροπρόθεσμα, η υπερδιήθηση σχετίζεται με σκλήρυνση των εναπομεινάντων νεφρώνων, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω απώλεια νεφρώνων και τελικά σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Ο φαύλος κύκλος της προσπάθειας λειτουργικής εξισορρόπησης της νεφρικής λειτουργίας συνεχίζεται μέχρι τη ολοκληρωτική απώλειά της και κατάληξη στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ με ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης (Schrier 1990).

Οι νεφροί έχουν τεράστια λειτουργική εφεδρεία και για το λόγο αυτό ακόμα και αν χαθεί και το 50% των νεφρώνων μπορεί να μην εμφανιστούν, για μικρό χρονικό διάστημα τουλάχιστον, εκδηλώσεις λειτουργικής νεφρικής έκπτωσης. Όταν η ΧΝΝ προσεγγίσει έκπτωση κατά 85-90% της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας τότε το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων, που διαπιστώνεται μετά την απώλεια των εξωκρινικών και ενδοκρινικών νεφρικών λειτουργιών, χαρακτηρίζεται ως ουραιμικό σύνδρομο και είναι ανεξάρτητο από το πρωτοπαθές αίτιο της νεφρικής βλάβης (Vanholder and DeSmet 1999, Gutch 2003).

Το ουραιμικό σύνδρομο αφορά ένα σύνολο συμπτωμάτων και σημείων που οφείλονται στην τοξική δράση των αυξημένων επιπέδων των αζωτούχων ενώσεων (ουραιμικές τοξίνες) και των υπολοίπων άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού που κατακρατούνται λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, τα ουραιμικά συμπτώματα εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση της ουρίας στο αίμα είναι μεγαλύτερη περίπου από 300 mg/dl αίματος (Edward and Zawada 2001).

Οι ουραιμικοί ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα ναυτίας και εμέτων που ξεκινούν αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα και ανορεξίας σε βαθμό που η λήψη τροφής τους κάνει να αισθάνονται «άρρωστοι». Επιπλέον οι ουραιμικοί ασθενείς τις περισσότερες φορές περιγράφουν αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας και χαμηλής θερμοκρασίας σώματος. Αλλαγές σε επίπεδο προσωπικότητας συνοδεύονται από μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, οι οποίες παρόλο που αρχικά είναι ήπιες εξελίσσονται σε σύγχυση μέχρι κωματώδη κατάσταση (Obrador and Pereira 2002). Τα συμπτώματα αυτά και τα αντίστοιχα σημεία που τα συνοδεύουν εκδηλώνονται καθώς οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί που ο οργανισμός έχει ήδη κινητοποιήσει, αδυνατούν πλέον να αντιροπίσουν τη νεφρική βλάβη. Θα πρέπει να διευκρινιστεί πως αρκετά από τα συμπτώματα που αφορούν στο ουραιμικό σύνδρομο δεν οφείλονται αποκλειστικά στην αύξηση της ουρίας αλλά και στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και την επακόλουθη αναιμία, όπως η αδυναμία, η καταβολή, η εμφάνιση/επιδείνωση στηθάγχης, η συγχυτική κατάσταση (Yavuz et al 2005).

Η εμφάνιση του ουραιμικού συνδρόμου αφορά πλέον στην ΤΣΧΝΝ. Κάθε ασθενής, με ΤΣΧΝΝ, μπορεί να εμφανίσει διαφορετικό συνδυασμό συμπτωμάτων αλλά και διαφορετική ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων (Coupe 1998). Οι ασθενείς του τέταρτου σταδίου με GFR 15-30, παρουσιάζουν αζωθαιμία και τις αρχικές συστηματικές διαταραχές της νεφρικής ανεπάρκειας. Ο όρος αζωθαιμία αντικατοπτρίζει τα εργαστηριακά ευρήματα αύξησης της συγκέντρωσης της ουρίας και της κρεατινίνης ή άλλων μη πρωτεϊνικών αζωτούχων μεταβολιτών στο αίμα. Η περαιτέρω μείωση του GFR σε επίπεδα ≤ 15 προϋποθέτει για την επιβίωση του ασθενούς την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση (Molnar et al 2012).

2.6 Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθολογία και εξέλιξη της ΧΝΝ

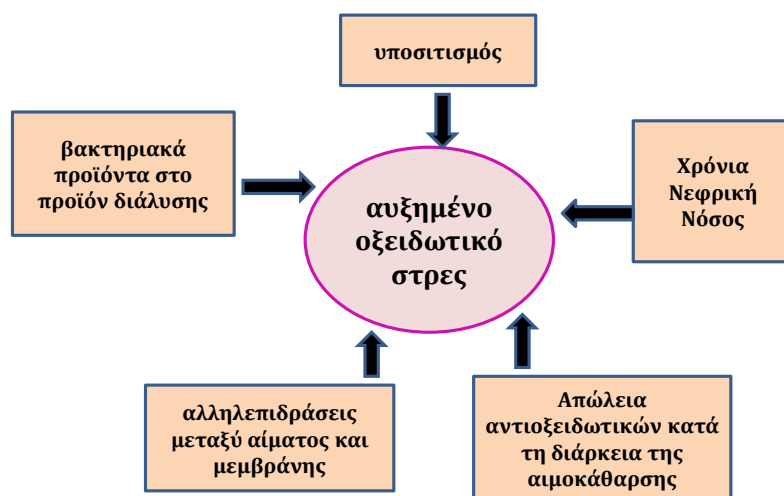
Το ουραιμικό περιβάλλον αποτελεί κατάσταση υψηλού οξειδωτικού στρες, όπου συντελείται αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων και παράλληλα εξασθένιση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών (Dounousi et al 2006). Το οξειδωτικό στρες και η διαταραχή της παραγωγής των ROS, που κυριαρχεί στους ασθενείς με ΧΝΝ, θεωρείται ένας σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός της νόσου ο οποίος

διαδραματίζει βασικό ρόλο και στην εξέλιξή της (Nath and Norby 2000). Τα μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, η γλουταθειόνη (GSH), η υπεροξειδάση της Se-γλουταθειόνης (Se-GSH-Px) και η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουν τα αποτελέσματα μελετών σύμφωνα με τα οποία υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες με δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και οι πρωτεΐνες οξειδίας φάσης σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Ως δείκτης του οξειδωτικού στρες στις μελέτες αυτές μετρήθηκε το F₂-ισοπροπάνιο που ανήκει στην οικογένεια των παραγώγων της προσταγλανδίνης (Handelman et al 2001, Mezzano et al 2001).

Η κυκλοξυγενάση (COX), που συναντάται σε δύο κύριες ισομορφές (COX-1 και COX-2), όπως ήδη έχει αναφερθεί, είναι το κύριο ένζυμο που καταλύει τη σύνθεση των προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Η COX-1 παράγεται συνεχώς και είναι υπεύθυνη για τη συνεχή παραγωγή των PGE₂ οι οποίες συμβάλουν στη διατήρηση της καλής νεφρικής λειτουργίας (Vane and Botting 1996). Η COX-2, που αποτελεί βασικό συστατικό της σύνθεσης των προσταγλανδινών, παράγεται από ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και λείες αγγειακές μυϊκές ίνες καθώς επίσης και από μακροφάγα/μονοκύτταρα μετά από επίδραση με αυξητικούς παράγοντες σε σημεία φλεγμονής έπειτα από επίδραση κυτοκινών (IL-1, TNF) (Περούλης 2006). Η αύξηση της COX-2 μετά από την επίδραση αυτών των βιολογικών ουσιών είναι τριπλάσια σε σχέση με την αύξηση της COX-1. Το COX-2 εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ενώ αυξάνεται σημαντικά σαν απόκριση σε φλεγμονή και νεφρική δυσλειτουργία (Nørregaard, Kwon and Frøkiær 2015).

Για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και κυρίως εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ως θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας, οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου. Η ετήσια θνησιμότητα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση προσεγγίζει το 20% και το 50% των θανάτων οφείλεται σε καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ανάμεσα στους παράγοντες που ενοχοποιούνται γι' αυτό εξέχουσα θέση κατέχει το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή (Filiopoulos et al 2008).

Η βλαπτική επίδραση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οφείλεται σε παράγοντες όπως είναι το ουραιμικό περιβάλλον της νόσου, το υποκείμενο νόσημα ή οι συνυπάρχουσες καταστάσεις (π.χ. ΣΔ, αγγειακή νόσος κτλ), η αναιμία αλλά και η διαδικασία της αιμοκάθαρσης (βιοσυμβατότητα υλικών, τεχνική αιμοκάθαρσης, τύπος αγγειακής προσπέλασης). Η επαρκής γνώση των παραγόντων αυτών και η πρόληψή τους ή η αντιμετώπισή τους, μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της φλεγμονώδους κατάστασης των ασθενών που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση αλλά και στη βελτίωση των δεικτών θνησιμότητάς τους (Jofre, et al. 2006) (Εικόνα 2.4). Παράλληλα συντελείται διαταραχή της αντιοξειδωτικής δράσης κυρίως λόγω της απώλειας υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών ουσιών, κυρίως της βιταμίνης C, επιτείνοντας το αντιοξειδωτικό αμυντικό έλλειμμα των αιμοκαθαιρομένων ασθενών (Γιαννικουρής, Αλιβάνης και Περρέα 2015).



Εικόνα 2.4: Μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση προσαρμοσμένο από: Coombes and Fassett 2012

2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Από τη στιγμή που θα διαγνωστεί η νεφρική βλάβη, απαιτείται έλεγχος για να προσδιοριστεί το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και η παρακολούθηση του ρυθμού εξέλιξης προς το τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου. Οι παρεμβάσεις κατά την περίοδο μεταξύ διάγνωσης της νόσου και έναρξης της εξωνεφρικής κάθαρσης είναι καθοριστικές για τη λειτουργική προσαρμογή του πάσχοντα στις απαιτήσεις της νόσου προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν και να επιβραδυνθούν οι επιπτώσεις της (Obrador and Pereira 2002).

Η θεραπεία της ΧΝΝ περιλαμβάνει τη συντηρητική αντιμετώπιση και την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) ή μεταμόσχευση νεφρού.

2.7.1 Συντηρητική αντιμετώπιση ΧΝΝ

Η συντηρητική αντιμετώπιση της ΧΝΝ ενδείκνυται σε ασθενείς που διατηρούν σχετικά ικανοποιητικό βαθμό νεφρικής λειτουργίας και περιλαμβάνει την εφαρμογή ειδικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας, την ανεύρεση και αποκατάσταση των δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, τον έλεγχο του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της (Luke and Strom 1994).

Εφαρμόζεται σε ασθενείς που διατηρούν σχετικά ικανοποιητική νεφρική λειτουργία (στάδιο I έως και IV). Περιλαμβάνει:

- α) την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς νοσήματος που συνήθως είναι αποτελεσματική αν η ΧΝΝ βρίσκεται σε αρχικά στάδια
- β) τη διόρθωση παραγόντων που επιδεινώνουν τη νεφρική λειτουργία όπως αρτηριακή υπέρταση, αφυδάτωση κ.ά.
- γ) τη διόρθωση διαταραχών του ισοζυγίου του ύδατος, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας
- δ) την εφαρμογή ειδικού διατροφολογικού προτύπου με σκοπό τη μείωση των ουραιμικών εκδηλώσεων και ίσως την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ

διατηρώντας όμως τους ασθενείς σε καλή θρέψη (Μητροπούλου και Λαζαρίδου 2001), και

ε) την επιβράδυνση ή αναστολή της εξέλιξης της ΧΝΝ (Suki and Eknoyan 1995).

2.7.2 Μέθοδοι υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας

Όταν η σπειραματική διήθηση μειωθεί σημαντικά, η συντηρητική θεραπεία δεν κατορθώνει να ελέγξει τις εκδηλώσεις της ουραιμίας και υπάρχει κίνδυνος θανατηφόρων επιπλοκών. Στο στάδιο αυτό, δεν εξασφαλίζεται η βιοχημική, ηλεκτρολυτική και οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού.

Η απομάκρυνση των τοξικών ουσιών από τον οργανισμό μπορεί να γίνει με την εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με την αιμοκάθαρση και με την περιτοναϊκή κάθαρση. Με τις μεθόδους αυτές επιτυγχάνεται η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Διατηρείται έτσι ισορροπία του οργανισμού του νεφροπαθούς και εξασφαλίζεται η επιβίωσή του. Πλήρης αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι δυνατόν να επιτευχθεί μόνο με τη μεταμόσχευση νεφρού (Woffindin and Hoenich 1995, Σόμπολος 1984). Η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται ως θεραπεία εκλογής για κάθε ασθενή που βρίσκεται σε ΤΣΧΝΝ. Σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση, προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής, απαλλαγμένη από τα σωματικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα της μακροχρόνιας κάθαρσης. Ωστόσο, η επιτυχία της μεταμόσχευσης περιορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της συνεχούς αυξανόμενης ανάγκης σε όργανα και της ανεπαρκούς προσφοράς μοσχευμάτων (Abramowicz et al 2017).

2.7.2.1 Αιμοκάθαρση

Η εισαγωγή της αιμοκάθαρσης ως θεραπεία της ΧΝΝ αντιπροσωπεύει μια από τις σημαντικότερες ιατρικές εξελίξεις του 20^{ου} αιώνα. Η ανακάλυψη από τον Willem J. Kolff το 1943 (Kolff et al 1997) του πρώτου μηχανήματος τεχνητού νεφρού αποτέλεσε την αρχή μιας αλματώδους ανάπτυξης στην ιστορία της αιμοκάθαρσης. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που η τελική τους κατάληξη ήταν ο θάνατος στις

αρχές του αιώνα μας, τώρα με την εφαρμογή της χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης έχουν περισσότερα αλλά και πλέον ποιοτικά χρόνια ζωής (Γεωργιάδης και συν 2007).

Η αιμοκάθαρση αποτελεί παγκοσμίως την κυριότερη και πιο διαδεδομένη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο, κατά την οποία απομακρύνονται τα τελικά τοξικά προϊόντα του μεταβολισμού, ρυθμίζεται το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, η ωσμωτικότητα και τέλος η οξεοβασική ισορροπία (ομοιόσταση). Σε σπάνιες περιπτώσεις η μέθοδος χρησιμοποιείται και για την αντιμετώπιση δηλητηριάσεων από φάρμακα ή άλλους τοξικούς παράγοντες.

Ο φυσιολογικός νεφρός επιτυγχάνει την εσωτερική ομοιόσταση κυρίως με τις λειτουργίες του νεφρώνα που είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή παλιρρόφηση και η απέκκριση. Στην περίπτωση της αιμοκάθαρσης όμως οι λειτουργίες αυτές επιτελούνται εν μέρει, δεδομένης της απουσίας των μηχανισμών αυτοελέγχου (feedback) των προγραμματισμένων λειτουργιών της διαδικασίας της μεθόδου.

Η αιμοκάθαρση είναι η διαδικασία κατά την οποία η περιεκτικότητα σε διαλυμένες ουσίες ενός διαλύματος Α μεταβάλλεται όταν αυτό εκτίθεται σε δεύτερο διάλυμα Β μέσω ημιδιαπερατής μεμβράνης. Υποθετικά, η ημιδιαπερατή μεμβράνη μπορεί να θεωρηθεί σαν φύλλο χαρτιού με τρύπες ή πόρους. Τα μόρια του νερού και οι διαλυμένες ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους που περιέχονται στα δύο διαλύματα, μπορούν να διέλθουν από τους πόρους της μεμβράνης και να αναμιχθούν, αλλά μεγαλύτερες διαλυμένες ουσίες όπως οι πρωτεΐνες δεν μπορούν να περάσουν από το ημιδιαπερατό φράγμα και οι ποσότητές τους θα παραμένουν αμετάβλητες και στις δύο πλευρές της μεμβράνης (Daugirdas 2008).

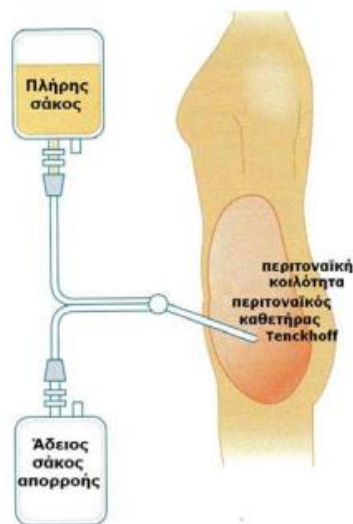
Ως διαδικασία, η αιμοκάθαρση στηρίζεται στην εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας στον ασθενή, η οποία οδηγεί σημαντική ποσότητα αίματος στη συσκευή της αιμοκάθαρσης όπου επιτελείται η κάθαρση του αίματος.

Για τη διενέργεια της αιμοκάθαρσης είναι απαραίτητα τα παρακάτω στοιχεία (Εικόνα 2.5):

- Υπερδιήθηση: πρόκειται για το δεύτερο μηχανισμό μεταφοράς των διαλυμένων ουσιών μέσω των ημιδιαπερατών μεμβρανών. Η διαφορά της υδροστατικής πίεσης μεταξύ αίματος και διαλύματος αντιστοιχεί στο φαινόμενο της υδροστατικής υπερδιήθησης και καθορίζει τη μετακίνηση του ύδατος από το αίμα προς το διάλυμα (αφυδάτωση κατά την αιμοκάθαρση) (Kallenbach et al 2005).

2.7.2.2 Περιτοναϊκή Κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι εναλλακτική μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ (Εικόνα 2.6).



Εικ. 2.6: Διαγραμματική παρουσίαση της ΣΦΠΚ

Πηγή: [http://nemertes.lis.upatras.gr/jsui/bitstream/10889/2956/3/Nimertis_Savidaki\(i\).pdf](http://nemertes.lis.upatras.gr/jsui/bitstream/10889/2956/3/Nimertis_Savidaki(i).pdf)

Η Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΣΦΠΚ) από τη φύση της έχει ως αποτέλεσμα, στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, τη συνεχή και σταθερή ρύθμιση της ύδατο-ηλεκτρολυτικής και οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού και της συγκέντρωσης στο πλάσμα των διαφόρων προϊόντων του μεταβολισμού των λευκωμάτων. Κατά συνέπεια ο ορισμός της επάρκειας της περιτοναϊκής κάθαρσης βασίζεται κυρίως σε δύο λειτουργίες, τη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου και την επαρκή αφαίρεση των ουραμικών τοξινών (Tzamaloukas and Murata 1993, Tzamaloukas 1991).

Το περιτόναιο, ως ημιδιαπερατή μεμβράνη, είναι διαπερατό στο νερό και στις μικρού μοριακού βάρους ουσίες που περνούν διαμέσου πόρων και μεσοκυττάρων ανοιγμάτων στη περιτοναϊκή κοιλότητα. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται επαρκώς η απομάκρυνση ουσιών μικρού μοριακού βάρους, ενώ ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους διατηρούν από το αίμα στο υγρό σε πολύ αργό ρυθμό. Υπολογίζεται ότι με την περιτοναϊκή κάθαρση επιτυγχάνεται πολύ ικανοποιητική κάθαρση ουσιών μέσου μοριακού βάρους (Μπαλάφα 2012).

Η μεταφορά των ουσιών και του ύδατος από την αιματική κυκλοφορία στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται με τη διάχυση, την υπερδιήθηση και την ώσμωση.

- Διάχυση: με τη διάχυση επιτελείται η μεταφορά και διακίνηση μικρομοριακών ενώσεων. Η διακίνηση αυτή πραγματοποιείται λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης της ουσίας στους δύο χώρους.
- Υπερδιήθηση: υπερδιήθηση είναι η μεταφορά διαλύματος μέσω βιολογικών μεμβρανών που οφείλεται στην ύπαρξη διαφοράς υδροστατικής και οσμωτικής πίεσης. Μέσω αυτού του μηχανισμού επιτυγχάνεται ταχεία μετακίνηση ύδατος και διαλυμένων ουσιών από τα τριχοειδή της περιτοναϊκής μεμβράνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα.
- Ώσμωση: με το φαινόμενο της ώσμωσης συμπληρώνεται η υπερδιήθηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο οσμωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται σε διαλύματα διαφόρων πυκνοτήτων παγκοσμίως είναι η γλυκόζη (Kill 1988).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: AGEs ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3.1 Γενικά

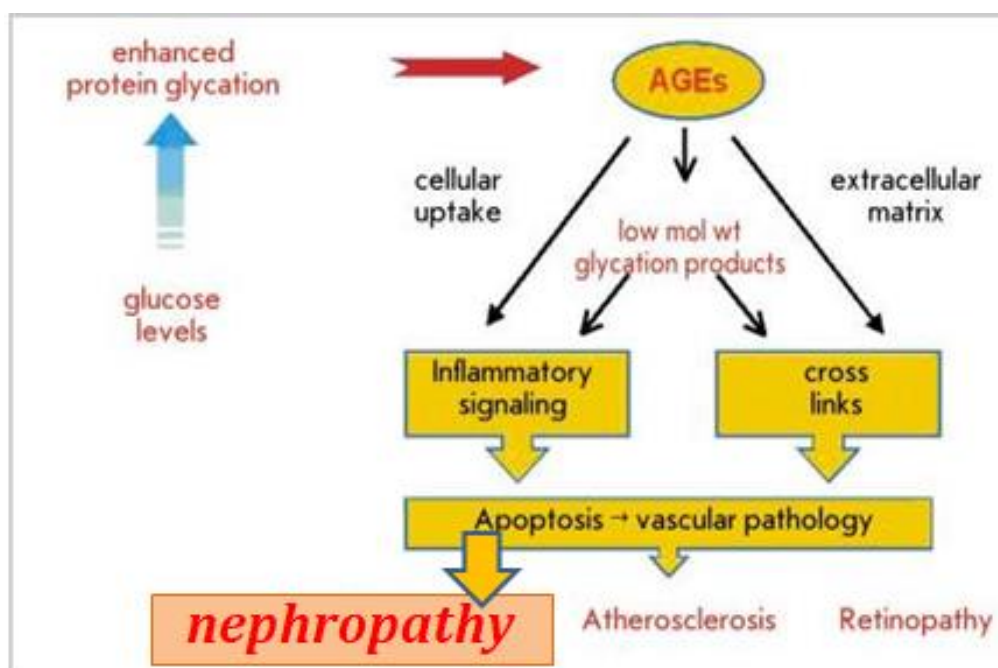
Τα AGEs σχηματίζονται όχι μόνο παρουσία υπεργλυκαιμίας αλλά και σε νοσήματα που συνδέονται με υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, όπως η ΧΝΝ. Στη ΧΝΝ τα υψηλότερα επίπεδα AGEs στην κυκλοφορία οφείλονται τόσο στον αυξημένο σχηματισμό τους όσο και στη μειωμένη νεφρική τους κάθαρση. Τα AGEs μάλιστα και η ΧΝΝ αλληλεπιδρούν αμφίδρομα μεταξύ τους καθώς τα AGEs μέσω των παθογενετικών μηχανισμών που προκαλούν στον νεφρικό ιστό συντελούν στην εγκατάσταση και χρονιότητα της νόσου αλλά και η ΧΝΝ μέσω του αυξημένου οξειδωτικού στρες που προκαλεί, προάγει ακόμα περαιτέρω τον σχηματισμό των AGEs (Miyata, Kurokawa and VanYpersele De Strihou 2000).

Σχεδόν όλες οι νεφρικές δομές, συμπεριλαμβανομένων της βασικής μεμβράνης, των μεσαγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, των ποδοκυττάρων και των σωληναρίων, είναι ευάλωτες στη συσσώρευση των AGEs (Busch et al 2010). Αντιπροσωπεύουν μάλιστα μια κατηγορία ουραιμικών τοξινών που συνδέονται άμεσα με τις επιπλοκές του ουραιμικού συνδρόμου όπως η προερχόμενη από β₂-μικροσφαιρίνη αμυλοείδωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η επιταχυνόμενη αθηρογένεση (Henle 2003).

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η δράση των AGEs σε κύτταρα και ιστούς, μεταξύ των οποίων και ο νεφρικός, μπορεί να είναι αποτέλεσμα της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς τους ή να είναι ανεξάρτητη από τη σύνδεση αυτή.

Τα κυκλοφορούντα AGEs είναι είτε υπολείμματα πρωτεϊνών τροποποιημένων από AGEs στον ορό ή το πλάσμα (π.χ. αλβουμίνη) είτε ελεύθερα τμήματα AGEs στο πλάσμα. Σε κατάσταση ουραιμίας παρατηρείται αδυναμία απομάκρυνσής τους από τον οργανισμό και συσσώρευσή τους με αποτέλεσμα τις δυσμενείς τους συνέπειες για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Αλλά και ο υποδοχέας RAGE φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η ενεργοποίηση και η υπερέκφρασή του, όπως ήδη έχει αναφερθεί, διαταράσσει την εύρυθμη λειτουργία κυττάρων και ιστών που επηρεάζονται από υπεργλυκαιμία, όπως τα αγγεία και οι νεφροί (Wendt et al 2003).

Η σπειραματοσκλήρυνση, η οποία οφείλεται σε συσσώρευση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στις μεσαγγειακές περιοχές με αποτέλεσμα τη σταδιακή εξάλειψη των αγγειακών χώρων, αποτελεί την χαρακτηριστική διεργασία της ΧΝΝ (Doi et al 1992). Τα AGEs έχουν καθοριστικό ρόλο στη γένεση αλλά και την εξέλιξη της διεργασίας αυτής, τόσο μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους RAGE υποδοχείς τους όσο και ανεξάρτητα απ' αυτό. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μάλιστα πορεύεται ανάλογα με τη συσσώρευσή τους στο ουραιμικό περιβάλλον της νόσου (Makita et al 1991, Vlassara et al 1994). Τα AGEs τροποποιούν τη δομική ιστική ακεραιότητα, καθώς αυξάνουν τους διασταυρούμενους δεσμούς των μορίων της μεσοκυττάριας ουσίας, όπως το κολλαγόνο, με συνέπεια την καταστροφή της μεσοκυττάριας ουσίας και των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων (Εικόνα 3.1). Επίσης προκαλούν την έκφραση του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (CTGF) στα σωληνάρια. Κλινικά, η νεφρική έκφραση του CTGF είναι αυξημένη σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και η έκφρασή της συσχετίζεται στενά με τον βαθμό της λευκωματουρίας (Chung et al 2010).



Εικόνα 3.1: Παθολογικές συνέπειες της δράσης των AGEs μεταξύ των οποίων και η νεφροπάθεια (Shcheglova, Makker and Tramontano 2009)

Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης AGEs-RAGE είναι η ενεργοποίηση των TNF- α , IL-1, IGF-1, PDGF που προάγουν τη σύνθεση πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας όπως είναι το κολλαγόνο IV, οδηγώντας σταδιακά σε νεφρική ίνωση μέσω του πολλαπλασιασμού των κυττάρων που προκαλεί. (Bucala and Vlassara 1995, Pugliese et al 1997). Η σύνδεση αυτή ανάμεσα στα AGEs και στους RAGE υποδοχείς τους κινητοποιεί σηματοδοτικούς δρόμους στους οποίους συμμετέχει η πρωτεϊνική κινάση C, η MAP κινάση και μεταγραφικοί παράγοντες όπως ο NF- κ B (Tan, Forbes and Cooper 2007).

3.2 Διαβητική νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί παγκοσμίως την πρώτη αιτία της ΤΣΧΝΝ. Ο ΣΔ είναι μια κατάσταση χρόνιας υπεργλυκαιμίας και κατά συνέπεια οι διεργασίες που εξαρτώνται από τη γλυκόζη εμπλέκονται στη διαβητική νεφροπάθεια. Για παράδειγμα, οι χρόνιες επιδράσεις της γλυκόζης στην πρόκληση βλάβης στους ιστούς, μεταξύ των οποίων και ο νεφρικός, μπορεί να είναι αποτέλεσμα του σχηματισμού και της δράσης των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) (Cooper 1998).

Η διαβητική νεφροπάθεια, που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (O'Connor and Schelling 2005), εξελίσσεται μέσω ενός αριθμού σταδίων που περιλαμβάνουν τη φυσιολογική λευκωματουρία, την αρχόμενη νεφροπάθεια, τη μικρολευκωματινουρία με τελική κατάληξη την ΤΣΧΝΝ (Giacchetti et al 2005, Marshall 2004).

Η ανάπτυξη και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας βασίζεται σε πολλούς μηχανισμούς που είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αιμοδυναμικών (σπειραματική υπερδιήθηση), δομικών (ελάττωση του αριθμού των ποδοκυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερπλασία του μεσάγγειου) και μεταβολικών διαταραχών (αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης, μη ενζυματική γλυκοζυλίωση) καθώς και της γενετικής προδιάθεσης κάθε ατόμου (Bohlender et al 2005, Ishibashi et al 2012) (Εικόνα 3.2).

Η εναπόθεση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στον μεσοκυττάριο χώρο και τη βασική μεμβράνη του σπειράματος διαταράσσει την ελαστικότητα, το πάχος και το

κινητοποιείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) οι οποίες παράγονται από την αλληλεπίδραση των AGEs με τους RAGE υποδοχείς τους σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας (Tan, Forbes and Cooper 2007). Η ενεργοποίηση αυτή της πρωτεϊνικής κινάσης C, η οποία οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αυξημένη έκφραση της ενδοθηλίνης 1 και του αυξητικού παράγοντα VEGF, έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων και τη διαταραχή της ροής του αίματος στα σπειράματα (Kanwar et al 2008). Η αγγειακή βλάβη επιτείνεται επίσης τόσο από τις ROS όσο και από την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB που προκαλούνται από τη σύνδεση AGEs-RAGE, όπως ήδη έχει αναφερθεί (Tan, Forbes and Cooper 2007).

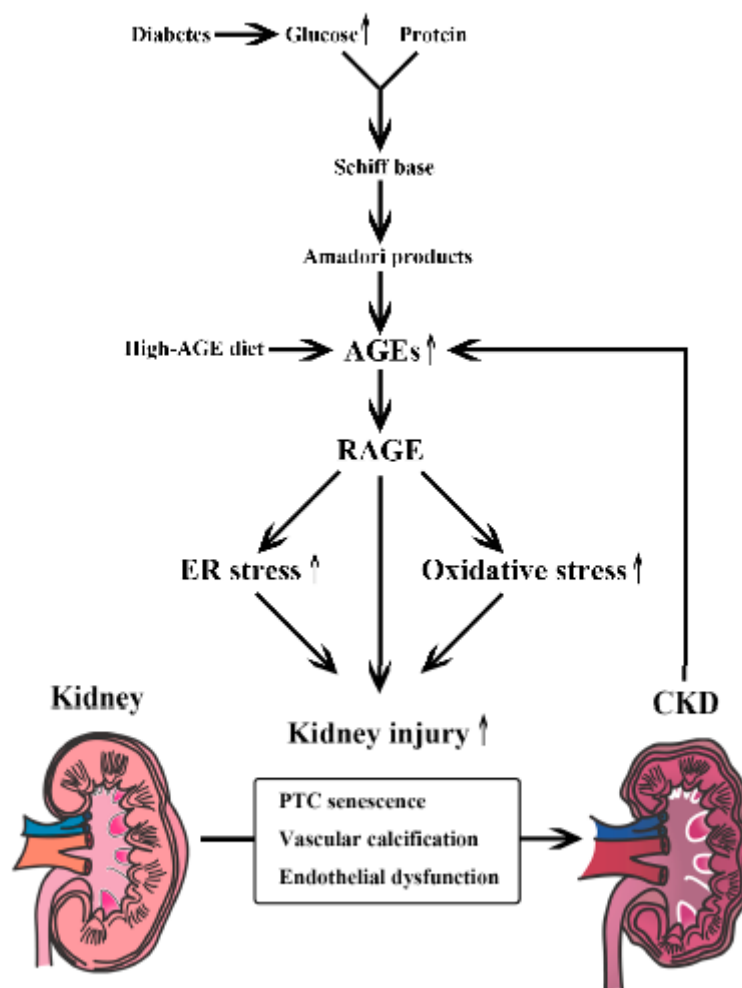
Ο TGF-β, ο οποίος ενεργοποιείται από τα AGEs, τις ROS και την πρωτεϊνική κινάση C, συμβάλει στην υπερτροφία των σπειραμάτων και της μεσαγγειακής ουσίας ενώ η έκφρασή του στο νεφρικό ιστό εμφανίζεται αυξημένη όπως αυξημένη παρατηρείται και η απέκκρισή του στα ούρα ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια (Kanwar et al 2008).

Τα AGEs προκαλούν αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο των μεσαγγειακών κυττάρων τα οποία όπως ήδη αναφερθεί καταλαμβάνουν μια κεντρική ανατομική θέση στο σπείραμα, παρέχοντάς του δομική και λειτουργική στήριξη και ρυθμίζοντας τη σπειραματική διήθηση. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης των AGEs είναι η σπειραματική υπερδιήθηση και η νεφρική δυσλειτουργία σε έδαφος ΣΔ (Yamagishi and Imaizumi 2005).

Τα AGEs διεγείρουν επίσης την έκφραση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) στα μεσαγγειακά κύτταρα (Yamagishi and Imaizumi 2005). Η MCP-1 αυξάνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II και λευκωματουρία ενώ τα επίπεδά της στα ούρα σχετίζονται με την παρουσία διαμεσοσωληναριακής βλάβης, ίνωσης και σπειραματικής βλάβης σε διαβητικούς ασθενείς (Γούμενος και Παπαχρήστου 2016).

3.3 Η σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή στη ΧΝΝ

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ (Yan et al 1994) με τα AGEs να συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία αυτή καθώς αυξάνουν τα επίπεδα του ROS μέσω των μηχανισμών που ήδη έχουν αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια. Η σχηματική απεικόνιση της διεργασίας που οδηγεί από το σχηματισμό των AGEs στη δημιουργία οξειδωτικού στρες και εντέλει σε νεφρική βλάβη και ΧΝΝ φαίνεται στην εικόνα που ακολουθεί (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3: Ο ρόλος των AGEs και του οξειδωτικού στρες στην εξέλιξη της ΧΝΝ (Hasegawa, Jao and Inagi 2017)

Γενικά, με δεδομένη την άμεση σχέση των AGEs τόσο με το οξειδωτικό στρες όσο και με τη ΧΝΝ, γίνεται εύκολα κατανοητό πως οι τρεις αυτές καταστάσεις αλληλεπιδρούν μεταξύ τους δημιουργώντας μία σειρά αρνητικών επιπτώσεων για τον οργανισμό και κυρίως για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Τα AGEs επίσης με την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών στη ΧΝΝ συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αθηρωσκλήρωσης (Sadik, Mohamed and Ahmed 2012). Σύμφωνα μάλιστα με βιβλιογραφικά δεδομένα η τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), μίας πρωτεΐνης οξείας φάσης που αυξάνεται άμεσα σε καταστάσεις φλεγμονής, εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και κυρίως σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Korevaar et al 2004). Στη διαπίστωση αυτή καταλήγουν τα αποτελέσματα και της παρούσας μελέτης όπως θα φανεί στο ειδικό της μέρος.

3.4 Η σχέση των εξωγενών AGEs με τη ΧΝΝ

Παρά το γεγονός πως η συνεισφορά των διατροφικών γλυκοτοξινών στη συνολική συσσώρευση των AGEs στον οργανισμό είναι απόλυτα τεκμηριωμένη, ο ρόλος τους στην παθογένεια και εξέλιξη χρόνιων νοσημάτων όπως ο ΣΔ, η αθηρωσκλήρωση ή η ΧΝΝ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Τα υπάρχοντα δεδομένα προέρχονται κυρίως από παρεμβατικές μελέτες σε πειραματόζωα και κατά κύριο λόγο σε επίμυες και λιγότερο σε ανθρώπους.

Για παράδειγμα η μειωμένη κατανάλωση διατροφικών γλυκοτοξινών μείωσε τα επίπεδα των AGEs στον ορό και κατέστειλε διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες, όπως την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αθηροσκλήρωση και τη διαβητική νεφροπάθεια σε μη παχύσαρκους διαβητικούς ποντικούς, ενώ η χορήγηση μιας πλούσιας σε AGEs διαίτας προκαλεί αύξηση της πρωτεϊνουρίας χωρίς όμως μεταβολή του GFR (Uribarri and Tuttle 2006).

Συμπερασματικά, η κατανόηση των μηχανισμών πρόκλησης παθολογικών επιδράσεων στο νεφρό από τις διατροφικές γλυκοτοξίνες είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματικότερη στοχοθέτηση των θεραπειών της ΧΝΝ που σχετίζεται με τον τρόπο ζωής και για τη βελτίωση των διατροφικών συστάσεων. Τα προερχόμενα από πειραματικά μοντέλα αλλά και από μελέτες σε ανθρώπους δεδομένα, δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη διατροφικών γλυκοτοξινών προάγει

την εξέλιξη της νεφρική βλάβης. Για το λόγο αυτό θα ήταν δόκιμο τα AGEs που προέρχονται από τη διατροφή να αποτελέσουν έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο των νεφρικών νοσημάτων και αντικείμενο ερευνητικών μελετών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Σκοπός μελέτης – Ερευνητικά ερωτήματα

Τα αυξημένα επίπεδα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) εμπλέκονται στην παθογένεια και την εξέλιξη της Χρόνιας νεφρικής Νόσου με τα AGEs της διατροφής να δρουν αθροιστικά στη βλαπτική τους δράση. Από την εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει προκύψει πως ενώ ο δυσμενής ρόλος των AGEs, ενδογενών και εξωγενών, έχει τεκμηριωθεί, δεν υπάρχουν πολλές ερευνητικές μελέτες οι οποίες να εξετάζουν και να αναζητούν τους τρόπους με τους οποίους συσχετίζονται τα ενδογενή με τα εξωγενή AGEs, με το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καθώς και με το βιοχημικό και αιματολογικό προφίλ ασθενών με τελικού σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο.

Η διαλεύκανση των μηχανισμών που συνδέουν τη διατροφή με την πρόκληση βλαβών στους νεφρούς είναι σημαντική προκειμένου να αναζητηθούν θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της ΧΝΝ. Στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα δείχνουν πως η υπερβολική πρόσληψη πρωτεϊνών προάγει τη νεφρική βλάβη, μέσω της επιβάρυνσης από την αύξηση των AGEs. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη του Knight και των συνεργατών του, η ανάλυση παλινδρόμησης της οποίας έδειξε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης ζωϊκής πρωτεΐνης και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (Knight et al 2003).

Κύριος σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης των προσλαμβανόμενων μέσω της διατροφής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), του τρόπου ζωής, της συγκέντρωσης των ενδογενών AGEs και της επίδρασής τους σε δύο ομάδες πληθυσμού:

- Ομάδα ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο, τελικού σταδίου, και
- Ομάδα πληθυσμού χωρίς Χρόνια Νεφρική Νόσο στο ιστορικό της

Επιμέρους σκοπούς αποτέλεσαν:

- Η αναζήτηση των κύριων πηγών των εξωγενών, προερχόμενων από τη διατροφή AGEs, στον υπό μελέτη πληθυσμό.

- Η συσχέτιση των προσλαμβανόμενων AGEs με τη συγκέντρωση των ενδογενών AGEs και τους κυτταρικούς τους υποδοχείς.
- Η συσχέτιση των επιπέδων των ενδογενών AGEs και των κυτταρικών τους υποδοχέων με τον τρόπο ζωής του υπό μελέτη πληθυσμού.
- Η συσχέτιση της πρόσληψης των εξωγενών AGEs με τους δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής βλάβης στις ομάδες της μελέτης.
- Η συσχέτιση της πρόσληψης εξωγενών AGEs και του επιπέδου των ενδογενών AGEs με την εμφάνιση και την πορεία του υπό μελέτη νοσήματος.
- Η συμβολή στην αναζήτηση θεραπευτικών/προληπτικών στόχων οι οποίοι θα βασίζονται στον έλεγχο των AGEs καθώς και στην αποτροπή σχηματισμού νέων AGEs με περιορισμό της κατανάλωσης τροφίμων που συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή, αποτελεί έναν ακόμα σκοπό της συγκεκριμένης εργασίας.
- Τέλος, τα ευρήματα της έρευνας που αφορούν τους συμμετέχοντες οι οποίοι πάσχουν από ΤΣΧΝΝ θα συγκριθούν και θα συσχετιστούν τόσο μεταξύ τους όσο και με αντίστοιχα ευρήματα που αφορούν τους υγιείς συμμετέχοντες.
- Απώτερος σκοπός είναι η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των AGEs στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΝΝ.

4.2 Υλικό και μέθοδος

4.2.1 Πληθυσμός μελέτης

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 605 άτομα εκ των οποίων, οι 305 ανήκαν στη ομάδα των ασθενών καθώς πάσχουν από ΤΣΧΝΝ. Από τους υπόλοιπους 300 συμμετέχοντες, οι οποίοι αποτελούν και την ομάδα ελέγχου, οι 247 είναι ασθενείς με κάποιο μεταβολικό νόσημα, κυρίως με ΣΔ τύπου I ή τύπου II, χωρίς ΧΝΝ στο ιστορικό τους και 53 απόλυτα υγιείς. Ο διαχωρισμός αυτός της ομάδας ελέγχου κρίθηκε απαραίτητος καθώς οι μελέτες που συσχετίζουν τα διατροφικά AGEs επικεντρώνονται κυρίως στους διαβητικούς ασθενείς. Με δεδομένο ότι ο ΣΔ αποτελεί την πρώτη αιτία εμφάνισης της ΧΝΝ παγκοσμίως, η συσχέτιση των δύο ομάδων μεταξύ τους θα καταδείξει κατά πόσο η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε διατροφικά AGEs συμβάλει στην περαιτέρω αρνητική εξέλιξη της ΧΝΝ μετά την εγκατάστασή της και την εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης σαν μέσο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών αυτών.

Τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων ήταν:

1. ηλικία > 18 ετών,
2. ικανότητα επικοινωνίας στην ελληνική γλώσσα,
3. ικανοποιητικό επίπεδο αντίληψης και συνεργασίας,
4. η ομάδα των ασθενών να αποτελείται από άτομα με ΤΣΧΝΝ που να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση,
5. απουσία ενεργής λοίμωξης ή νεοπλασίας,
6. επιθυμία συμμετοχής στη μελέτη.

4.2.2 Τόπος διεξαγωγής της μελέτης

Οι ασθενείς συμμετέχοντες προέρχονται από τις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού της Νοσηλευτικής Μονάδας Μολάων και της Νοσηλευτικής Μονάδας Σπάρτης του Γενικού Νοσοκομείου Λακωνίας, της Νοσηλευτικής Μονάδας Άργους του Γενικού Νοσοκομείου Αργολίδας, της Νοσηλευτικής Μονάδας Καλαμάτας του Γενικού Νοσοκομείου Καλαμάτας, του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας καθώς της Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Νεφρολογική Βοιωτίας Α.Ε. της Λιβαδειάς.

Οι συμμετέχοντες που αποτελούν την ομάδα ελέγχου προέρχονται από τις ίδιες περιοχές με την ομάδα των ασθενών.

4.2.3 Στοιχεία δεοντολογίας

Η παρούσα ερευνητική μελέτη ανταποκρίνεται στις θεμελιώδεις δεοντολογικές αρχές, οι οποίες διέπουν τη διεξαγωγή μιας έρευνας.

Ειδικότερα:

- Έχει ληφθεί έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου της παρούσας διδακτορικής διατριβής από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας της Σχολής Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.
- Έχει ληφθεί η σχετική έγκριση από τα θεσμοθετημένα όργανα των Νοσοκομείων ή δομών υγείας στα οποία παρακολουθούνται οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα (επιστημονικό και διοικητικό συμβούλιο). Συγκεκριμένα: Αποστολή αιτήσεων και λήψη σχετικών αδειών εκπόνησης της ερευνητικής μελέτης στις

ακόλουθες υγειονομικές δομές: Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Νοσηλευτικής Μονάδας Μολάων Γενικού Νοσοκομείου Λακωνίας, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Νοσηλευτικής Μονάδας Σπάρτης Γενικού Νοσοκομείου Λακωνίας, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Νοσηλευτικής Μονάδας Άργους Γενικού Νοσοκομείου Αργολίδας, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Νοσηλευτικής Μονάδας Καλαμάτας Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας και Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Νεφρολογική Βοιωτίας ΑΕ.

- Έχουν ληφθεί σχετικές άδειες από την 6^η Υγειονομική Περιφέρεια (ΑΠ:7356/20-04-2015 και ΑΠ:7321/17-02-2016).
- Έχει πραγματοποιηθεί αποστολή αιτήσεων και λήψη σχετικών αδειών από την αρχή προστασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα (α/α αδ. 1759/ΓΝ/ΕΞ/6597-2/09-11/2016, 1766/ ΓΝ/ΕΞ/6877-2/24-11-2016, 1768/ΓΝ/ΕΞ/7023-2/05-12-2016, 1772/ΓΝ/ΕΞ/7182-2/09-12-2016).
- Έχει ληφθεί ενυπόγραφη άδεια των συμμετεχόντων για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.
- Έχει τηρηθεί πλήρης εχεμύθεια ως προς τις πληροφορίες που αφορούν τους συμμετέχοντες και έχει διαφυλαχθεί η ασφάλεια του σχετικού υλικού.
- Έχει κατοχυρωθεί η ανωνυμία των συμμετεχόντων και έχουν προστατευτεί τα ευαίσθητα προσωπικά τους δεδομένα.
- Τα αποτελέσματα τα οποία έχουν προκύψει χρησιμοποιούνται αποκλειστικά και μόνο για τους σκοπούς της συγκεκριμένης έρευνας.

4.2.4 Μέθοδοι συλλογής δεδομένων-ερευνητικά εργαλεία

4.2.4.1 Σχεδιασμός ερωτηματολογίου μελέτης

Για την υλοποίηση των σκοπών της μελέτης δημιουργήθηκε ερωτηματολόγιο διερεύνησης των εξωγενών πηγών των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Με βάση τους σκοπούς αυτούς και αντλώντας στοιχεία από τη βιβλιογραφία, κατασκευάστηκε το ερωτηματολόγιο το οποίο χωρίστηκε σε τρία μέρη: το πρώτο μέρος περιελάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν τα κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, επάγγελμα, οικογενειακό εισόδημα, τόπο διαμονής), τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, δείκτης μάζας σώματος) καθώς και καθημερινές συνήθειες όπως το κάπνισμα, ο τύπος και ο χρόνος της σωματικής άσκησης, το είδος της

εργασίας και ο ύπνος. Το δεύτερο μέρος αφορούσε το οικογενειακό ιστορικό (νοσήματα, ηλικία και αίτιο θανάτου γονέων και αδερφών) και το ατομικό ιστορικό. Στο τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη συχνότητα και την ποσότητα κατανάλωσης, σε εβδομαδιαία βάση, διαφόρων τροφίμων τα οποία προηγουμένως είχαν ομαδοποιηθεί σε κατηγορίες (π.χ. φρούτα, λαχανικά, κρεατικά, ποτά-ροφήματα κτλ). Επίσης ρωτήθηκαν για τους τρόπους και τους χρόνους μαγειρέματος.

Στην αρχική σελίδα του ερωτηματολογίου υπήρξε η διαβεβαίωση της ανωνυμίας και του απόρρητου των απαντήσεων και ζητήθηκε η ενυπόγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων, τόσο για τη συμμετοχή τους στην έρευνα όσο και για τη λήψη μικροβιολογικών εξετάσεων ή σχετικών στοιχείων από τον ατομικό ιατρικό τους φάκελο.

Το ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε αρχικά σε 12 άτομα στα οποία προηγουμένως είχε αναλυθεί το είδος και ο σκοπός της μελέτης. Τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ακολούθησε συζήτηση με τους συμμετέχοντες σχετικά με αν κάποιες ερωτήσεις ήταν ασαφείς ή δυσνόητες και με το αν ο απαιτούμενος χρόνος συμπλήρωσης ήταν μεγάλος. Από τη συζήτηση προέκυψε η ανάγκη για επαναδιατύπωση της τελευταίας ερώτησης που αφορά το χρόνο μαγειρέματος των καταναλούμενων τροφίμων, για αφαίρεση κάποιων από τα είδη τροφίμων καθώς και για βελτίωση των ερωτήσεων που αφορούσαν τη διερεύνηση του οικογενειακού και ατομικού ιστορικού. Η βελτιωμένη μορφή του ερωτηματολογίου χορηγήθηκε εκ νέου σε 15 διαφορετικά άτομα τα οποία δεν αντιμετώπισαν κάποιο πρόβλημα κατά τη συμπλήρωσή του.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος της εγκυρότητας περιεχομένου από ομάδα 4 ειδικών επιστημόνων και συγκεκριμένα ένα βιολόγο, ένα γιατρό νεφρολόγο, έναν διαιτολόγο-διατροφολόγο και έναν νοσηλεύτη από τους οποίους διαπιστώθηκε πως οι ερωτήσεις ανταποκρίνονται και καλύπτουν το σκοπό της μελέτης

Τελικά το ερωτηματολόγιο, προκειμένου να ελεγχθούν τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά του (αξιοπιστία και εγκυρότητα), χορηγήθηκε σε ομάδα 50 ατόμων (13 νεφροπαθείς και 37 μη νεφροπαθείς) από την περιοχή της Λακωνίας. Ένα μήνα μετά την ημερομηνία της πρώτης χορήγησης χορηγήθηκε και πάλι σε όλους τους

συμμετέχοντες καθώς κανείς τους δεν αρνήθηκε την εκ νέου συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Η γενική και κλινική κατάσταση τόσο των νεφροπαθών όσο και των μη νεφροπαθών δεν παρουσίασε καμία αλλαγή ανάμεσα στις δύο μετρήσεις.

Η διαδικασία σχεδιασμού και δημιουργίας του ερωτηματολογίου καθώς και η τεκμηρίωση της αξιοπιστίας, της εγκυρότητας και της επαναληψιμότητας διενεργήθηκε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουνίου του 2014 και Νοεμβρίου του 2015.

Μετά την ολοκλήρωση και επιβεβαίωση χρήσης του ερωτηματολογίου ως εργαλείο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ξεκίνησε η διαδικασία λήψης αδειών για την διεξαγωγή της μελέτης από τις υγειονομικές δομές, τις υγειονομικές περιφέρειες και την αρχή προστασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα.

4.2.4.2 Διανομή και συμπλήρωση των ερωτηματολογίων

Μετά την ολοκλήρωση της πιλοτικής μελέτης τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν με τη διαδικασία δομημένης συνέντευξης πρόσωπο με πρόσωπο κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου του 2016 (λήψη πρώτης άδειας από αρχή προστασίας δεδομένων) και Μαρτίου του 2017.

4.2.4.3 Αιματολογικοί/Βιοχημικοί Δείκτες

Παράλληλα με τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων, αντλούνταν στοιχεία από τον ατομικό ιατρικό φάκελο αναφορικά με τις βιοχημικές-αιματολογικές εξετάσεις των συμμετεχόντων ασθενών καθώς και λήψη δείγματος αίματος από τους μάρτυρες της μελέτης

Πραγματοποιήθηκε γενική εξέταση αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια) καθώς και ανάλυση βιοχημικών δεικτών και συγκεκριμένα ανάλυση δεικτών νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ), δεικτών γλυκαιμικού προφίλ (γλυκόζη νηστείας και HbA1c), δεικτών φλεγμονής (CRP, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, φερριτίνη), δεικτών λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη -LDL-, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη -HDL-, τριγλυκερίδια, αθηρωματικός δείκτης), ηλεκτρολυτών (κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φώσφορος), ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες –SGOT-SGPT–, γ-γλουταρυλ-τρανσπεπτιδάση

–γ-GT–, αλκαλική φωσφατάση –ALP–), ορμονών θυρεοειδούς αδένος (T₃, T₄, TSH), δεικτών θρέψης (λευκώματα, αλβουμίνη) και σιδήρου. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα μικροβιολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων σε αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές, τύπου Sysmex K-4500 και Advia 1800 Chemistry.

4.2.4.4 Διατροφικά AGEs

Βασισμένοι σε έγκριτους δημοσιευμένους πίνακες που απεικονίζουν την περιεκτικότητα των διαφόρων τροφίμων σε AGEs, έγιναν οι εξής υπολογισμοί: για τρόφιμα των οποίων η περιεκτικότητα σε AGEs/100 gr ήταν μεταξύ 1 και 100 ku έγινε πολλαπλασιασμός των καταναλούμενων ανά εβδομάδα τεμαχίων/μερίδων κάθε τροφίμου επί 1, μεταξύ 101 και 1000 ku επί 10 και για περιεκτικότητες μεγαλύτερες από 1000 ku επί 100.

4.2.4.5 Μελέτη παρέμβασης

Σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου Μολάων πραγματοποιήθηκε μελέτη διατροφικής παρέμβασης για χρονικό διάστημα τριάντα (30) ημερών.

Στάδια παρέμβασης:

α. στο πρώτο στάδιο της μελέτης παρέμβασης τέθηκαν τα **κριτήρια επιλογής** του δείγματος των ασθενών που θα συμμετείχαν σε αυτή και τα οποία ήταν τα εξής:

- ικανοποιητική γενική κατάσταση,
- απουσία ενεργής λοίμωξης ή νεοπλασίας,
- ικανοποιητικό επίπεδο συνεργασίας και επικοινωνίας αλλά και πειθαρχίας για τους ασθενείς που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης παρέμβασης,
- επιθυμία συμμετοχής στην παρεμβατική αυτή διαδικασία.

β. δείγμα μελέτης: με βάση τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω οι ασθενείς που έλαβαν μέρος ήταν συνολικά 45. Από τους ασθενείς αυτούς οι 23, οι οποίοι εμφάνιζαν μεγαλύτερο επίπεδο πειθαρχίας και συνεργασιμότητας, αποτέλεσαν το δείγμα της παρεμβατικής μελέτης και οι υπόλοιποι 22 την ομάδα ελέγχου. Από την πρώτη ομάδα (δείγμα παρέμβασης) ένας ασθενής δεν κατάφερε να ολοκληρώσει τη διαδικασία ενώ από τη δεύτερη ομάδα (ομάδα ελέγχου) ένας ασθενής υπέστη οξύ

έμφραγμα του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα να εξαιρεθεί από τη μελέτη και ένας κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της διαδικασίας απεβίωσε.

γ. χορήγηση ερωτηματολογίου και διατροφικών οδηγιών: το ερωτηματολόγιο της πρώτης φάσης της μελέτης χορηγήθηκε εξ αρχής στους ασθενείς προκειμένου να επικαιροποιηθούν και να διερευνηθούν οι διατροφικές τους συνήθειες. Με τη βοήθεια διαιτολόγου-διατροφολόγου οι συνήθειες αυτές αναλύθηκαν και επεξεργάστηκαν. Για καθέναν από τους ασθενείς που αποτέλεσαν το δείγμα της παρέμβασης δημιουργήθηκε ατομικό έντυπο διατροφικών οδηγιών σύμφωνα με τις οποίες εξαιρούνταν οι πλούσιες σε διατροφικά AGEs τροφές καθώς και οι τρόποι επεξεργασίας και μαγειρέματός τους που ευνοούσαν και ενίσχυαν το σχηματισμό των προϊόντων αυτών. Αντί αυτών προτάθηκε η κατανάλωση τροφίμων από τις ίδιες κατηγορίες με χαμηλή περιεκτικότητα σε AGEs και τρόποι μαγειρέματος που ανέστειλαν τον περαιτέρω σχηματισμό τους. Η θερμιδική αξία καθώς και η σύσταση των θρεπτικών συστατικών δεν αλλοιώθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν ζητήθηκε καμία διατροφική μεταβολή.

δ. λήψη δείγματος αίματος: την πρώτη ημέρα της παρέμβασης λήφθηκε δείγμα αίματος κατά την παρακέντηση της αρτηριοφλεβικής παράκαμψης (φίστουλα ή μόσχευμα) ή από τον έναν από τους δύο αυλούς του μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα αιμοκάθαρσης, πριν την έναρξη της συνεδρίας, για ανάλυση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών καθώς και για απομόνωση των μονοπύρηνων κυττάρων. Το πλάσμα που προέκυψε μετά τη φυγοκέντρηση του αίματος και αφού αναλύθηκαν οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες, τοποθετήθηκε σε σωληνάρια και τοποθετήθηκε στην κατάψυξη για περαιτέρω μελέτη. Η διαδικασία της αιμοληψίας επαναλήφθηκε τριάντα (30) ημέρες αργότερα κατά την ημέρα λήξης της παρεμβατικής διαδικασίας. Ειδικότερα, για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) λήφθηκαν τρία δείγματα, ένα στην αρχή της παρέμβασης, ένα μετά την ολοκλήρωσή της, τριάντα (30) ημέρες μετά και ένα τρίτο εξήντα (60) ημέρες μετά την πρώτη λήψη.

Καθ όλη τη διάρκεια της παρέμβασης οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή ως δείγμα μελέτης, ενημέρωναν για τα είδη των τροφίμων που κατανάλωναν, τις ποσότητες αλλά και τους τρόπους μαγειρέματός τους, ενθαρρύνονταν διαρκώς ώστε να μην

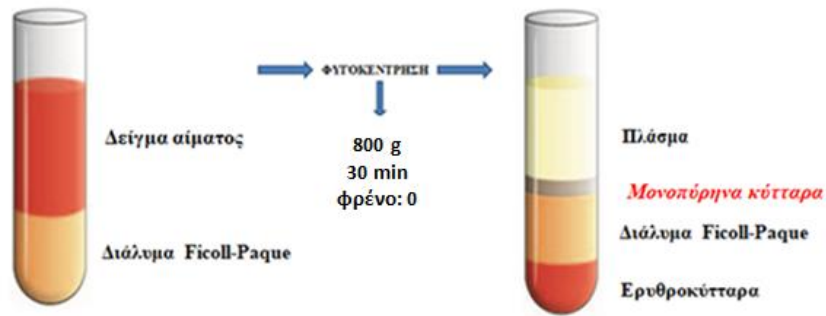
παρεκκλίνουν των διατροφικών οδηγιών, ενώ δόθηκε η δυνατότητα για διαρκή προσωπική ή τηλεφωνική επίλυση πιθανών αποριών σχετικών με την παρέμβαση.

Το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της φάσης παρέμβασης της μελέτης ήταν από τον Νοέμβριο του 2017 έως τον Αύγουστο του 2018.

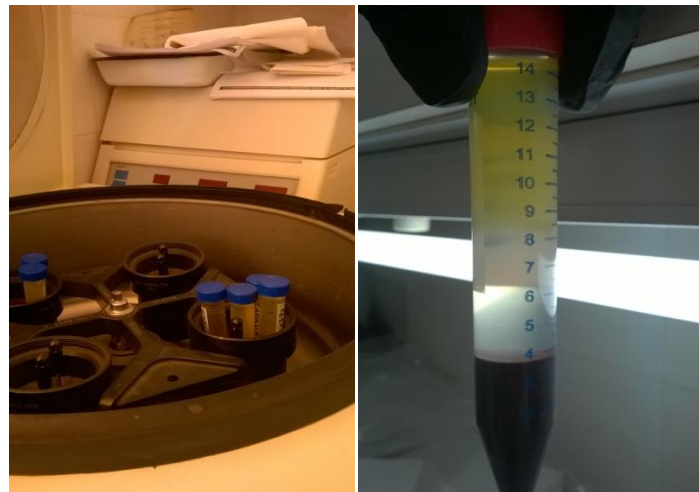
Απομόνωση ανθρώπινων μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMCs)

Μετά από αιμοληψία συλλέχθηκαν 10 ml φλεβικού αίματος σε ηπαρινισμένη σύριγγα (ηπαρίνη, 90 IU/10 ml αίματος) κατά την παρακέντηση της αρτηριοφλεβικής παράκαμψης (φίστουλα ή μόσχευμα) ή από τον έναν από τους δύο αυλούς του μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα αιμοκάθαρσης, πριν την έναρξη της συνεδρίας. Το αίμα τοποθετήθηκε σε σωληνάριο falcon πάνω από 5 ml διαλύματος Ficoll-paque, σε θερμοκρασία δωματίου, με ιδιαίτερη προσοχή, προκειμένου να μην αναμειχθούν μεταξύ τους (αναλογία αίμα/Ficoll: 2/1). Το Ficoll-Paque, το οποίο χρησιμοποιείται στα εργαστήρια βιολογίας για τον διαχωρισμό του αίματος στα συστατικά του (Εικόνα 4.1), είναι ένα υδατικό διάλυμα που περιέχει 5,7 gr Ficoll 400 και 9 gr διατριζοϊκού νατρίου. Το Ficoll 400 είναι ένα συνθετικό πολυμερές υψηλού μοριακού βάρους (400.000) σακχαρόζης και επιχλωρυδρίνης το οποίο είναι εύκολα διαλυτό στο νερό. Το διατριζοϊκό νάτριο είναι μια ένωση που ενδείκνυται για χρήση με το Ficoll 400 αφού σχηματίζει διαλύματα με χαμηλό ιξώδες και υψηλή πυκνότητα. Το δείγμα, στη συνέχεια, φυγοκεντρήθηκε με τις εξής συνθήκες φυγοκέντρησης: 800 g για 30 λεπτά και φρένο 0. Το αποτέλεσμα της φυγοκέντρησης ήταν ο διαχωρισμός τεσσάρων στοιβάδων και συγκεκριμένα από επάνω προς τα κάτω, πλάσμα, μονοπύρηννα κύτταρα (PBMC), διάλυμα Ficoll, συμπυκνωμένα ερυθρά (Εικόνα 4.2).

Με προσοχή και με ήπιες κυκλικές κινήσεις προκειμένου να μην αναμειχθούν οι στοιβάδες και με χρήση πλαστικής πιπέτας έγινε συλλογή των μονοπύρηνων κυττάρων από τη δεύτερη στιβάδα και μεταφορά τους σε νέο κωνικό σωληνάριο χωρητικότητας 1,5 ml τύπου Eppendorf με πάμα. Τα σωληνάρια καταψύχθηκαν άμεσα προκειμένου να ολοκληρωθεί η συλλογή όλων των δειγμάτων και η μεταφορά τους στο εργαστήριο Βιολογίας-Βιοχημείας του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.



Εικόνα 4.1: Απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων από περιφερικό αίμα. Στοιβάδες μετά από την πρώτη φυγοκέντρηση με Ficoll-Paque.



Εικόνα 4.2: Διαδικασία φυγοκέντρησης αίματος και διαχωρισμού σε στοιβάδες

Στη συνέχεια τα PBMCs που είχαν συλλεχθεί με την προηγούμενη διαδικασία, αποψύχθηκαν και πλύθηκαν με θρεπτικό υλικό PBS (Roswell Park Memorial Institute) 1640 (GIBCO Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). Προστέθηκε PBS μέχρι την κάλυψη των Eppendorf (1,5 ml) κι έγινε φυγοκέντρηση με τις παρακάτω ρυθμίσεις: 800 g, 4° C, 10 min, επιτάχυνση: 9, φρένο: 0. Στη συνέχεια αναρροφήθηκε το υπερκείμενο υγρό, προστέθηκαν 1,5 ml PBS και με μια πιπέτα αναδεύτηκε ώστε να γίνει αναδιάλυση του παραχθέντος κυτταρικού ιζήματος. Το εκχύλισμα μεταφέρθηκε σε νέο σωλήνα και συμπληρώθηκε με PBS. Στη συνέχεια, έγινε φυγοκέντρηση με τις συνθήκες που περιγράφηκαν νωρίτερα. Η διαδικασία της

αναρρόφησης, της προσθήκης PBS, της αναδιάλυσης και της φυγοκέντρωσης επαναλήφθηκαν όπως και προηγουμένως.

Μετά την ολοκλήρωση της τέταρτης φυγοκέντρωσης αναρροφήθηκε όλο το υπερκείμενο και προστέθηκε 1 ml ρυθμιστικού διαλύματος PBS (Πίνακας 4.1) ώστε να γίνει μια τελευταία πλύση των κυττάρων. Με μια πιπέτα και PBS αναδιαλύθηκαν τα κύτταρα από τα τοιχώματα του σωλήνα και μεταφέρθηκαν σε νέο σωληνάριο των 1,5 ml. Πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρωση για 2 λεπτά. Αναρροφήθηκε πλήρως όλο το υπερκείμενο και απέμεινε το ίζημα των απομονωθέντων PBMCs. Τα κύτταρα αποθηκεύτηκαν σε κατάψυξη -70°C .

Σύσταση διαλύματος PBS (500ml)	
NaCl [Sigma- Aldrich]	40 gr
KCl [Sigma- Aldrich]	1 gr
Na ₂ HPO ₄ [Sigma- Aldrich]	7,2 gr
KH ₂ PO ₄ [Sigma- Aldrich]	1,2 gr
dH ₂ O [Sigma- Aldrich]	Ως τα 500ml

Διόρθωση pH =7,4

Πίνακας 4.1: Υλικά για την παρασκευή του διαλύματος PBS

Ανοσοαποτύπωση κατά Western σε απομονωμένα PBMCs

Στα πρωτεϊνικά δείγματα των απομονωμένων PBMCs πραγματοποιήθηκε μελέτη της πρωτεϊνικής έκφρασης του υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGE) και των μορίων της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) με τη μέθοδο της ανοσοαποτύπωσης κατά Western. Η ανοσοαποτύπωση κατά Western αποτελεί μια σημαντική τεχνική που χρησιμοποιείται στην κυτταρική και μοριακή βιολογία προκειμένου να είναι δυνατή η αναγνώριση συγκεκριμένων πρωτεϊνών από ένα σύνθετο μίγμα πρωτεϊνών που εξάγονται από τα κύτταρα. Η αρχή λειτουργίας της μεθόδου βασίζεται στη δυνατότητα μετανάστευσης των ηλεκτρικά φορτισμένων πρωτεϊνών του δείγματος μέσω πηκτής πολυακρυλαμιδίου κάτω από την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου σταθερής τάσης. Η πηκτή πολυακρυλαμιδίου είναι ένα τρισδιάστατο πλέγμα από μακριές αλειφατικές αλυσίδες πολυακρυλαμιδίου που ενώνονται μεταξύ τους με μόρια NN-μεθυλεν- bis-ακρυλαμιδίου. Τα πηκτώματα

πολυακρυλαμιδίου είναι τα καταλληλότερα για ηλεκτροφόρηση γιατί αποτελούνται από χημικά ουδέτερες ενώσεις και σχηματίζονται εύκολα.

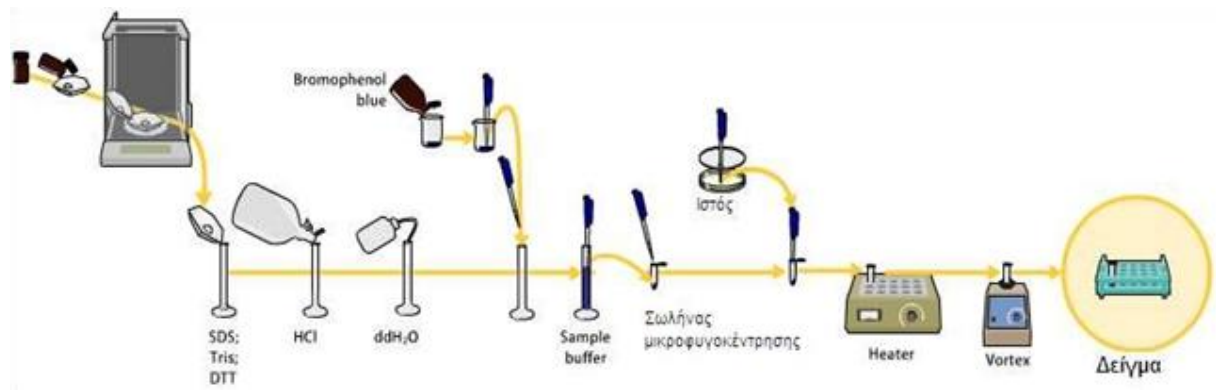
Η ανάλυση των πρωτεϊνών έγινε με ηλεκτροφόρηση στο πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου. παρουσία αποδιατακτικών παραγόντων και συγκεκριμένα του διαλύματος Laemmli sample (2xSDS Sample Buffer) και β-μερκαπτοαιθανόλης. Το SDS (Sodium Dodecyl Sulphate) είναι ένα ανιονικό απορρυπαντικό το οποίο δεσμεύεται στις πρωτεΐνες και αποτελεί ισχυρό αποδιατακτικό παράγοντα, ενώ η β-μερκαπτοαιθανόλη διασπά τους δισουλφιδικούς δεσμούς των πρωτεϊνών. Για κάθε δείγμα χρησιμοποιήθηκαν 50 µl SDS Sample Buffer (Πίνακας 4.2) και 2,5 µl β-μερκαπτοαιθανόλης. Τα πρωτεϊνικά δείγματα των απομονωθέντων PBMCs λύθηκαν και τα θραύσματα των κυττάρων στη συνέχεια βράστηκαν για 5 λεπτά έτσι ώστε να επιτευχθεί πλήρης αποδιάταξη των μορίων (Εικόνα 4.3).

2XSDS (Sample Buffer)	
Απιονισμένο H ₂ O	3,5 ml
0.5M Tris-HCl	2,5 ml
100% Glycerol	2,0 ml
20% SDS	2,0 ml
Bromophenol blue	

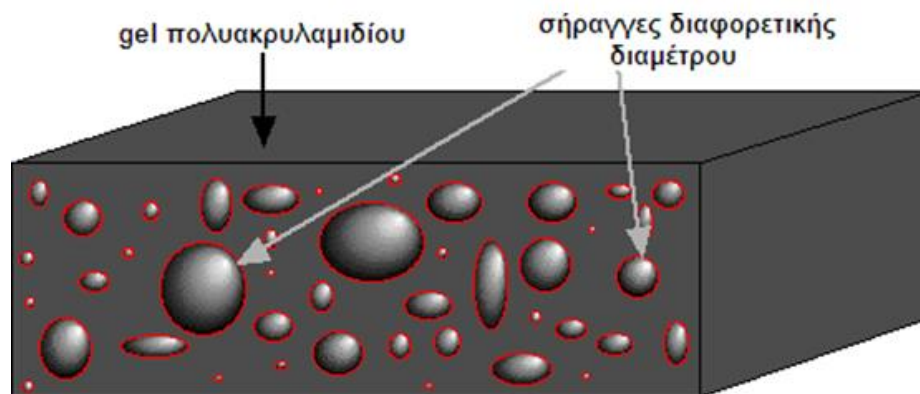
Πίνακας 4.2: Διάλυμα SDS Sample Buffer

Τα δείγματα με τις πρωτεΐνες διαχωρίστηκαν με SDS-PAGE και στη συνέχεια, οι πρωτεΐνες μεταφέρθηκαν στη μεμβράνη νιτροκυτταρίνης. Πιο αναλυτικά, τα δείγματα μετά τη φυγοκέντρηση τοποθετήθηκαν σε πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου και ηλεκτροφορήθηκαν.

Η τεχνική αυτή, που, όπως αναφέρθηκε, ονομάζεται SDS-PAGE, στηρίζεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα έχουν ήδη λυθεί με τη χρήση απορρυπαντικού SDS, οπότε οι πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης διαχωρίζονται βάσει του μοριακού τους μεγέθους καθώς όλα τα μόρια έχουν κοινό ανιοντικό φορτίο (Εικόνα 4.4).

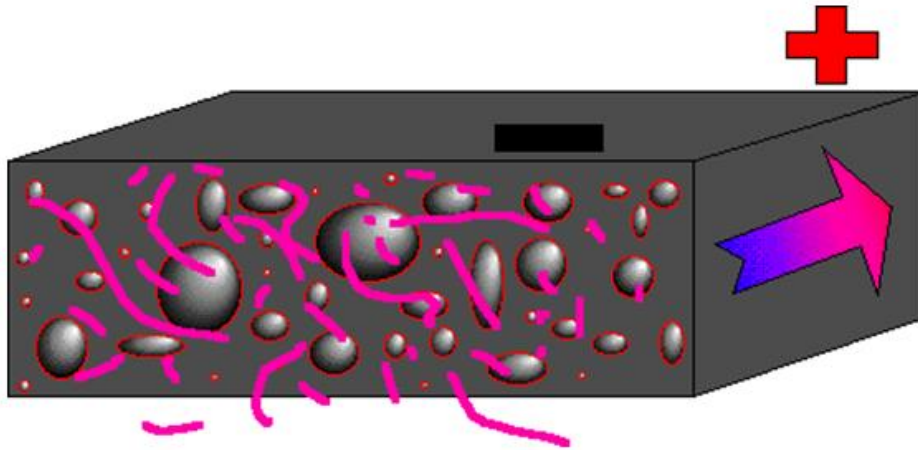


Εικόνα 4.3: Προετοιμασία του δείγματος



Εικόνα 4.4: Το πήκτωμα (gel) σχηματίζεται με πολυμερισμό των μονομερών ακρυλαμιδίου, που οδηγεί στη δημιουργία αλυσίδων πολυακρυλαμιδίου.

Στο συγκεκριμένο είδος ηλεκτροφόρησης χρησιμοποιείται ως μέσο διαχωρισμού το ακρυλαμίδιο, το οποίο δημιουργεί τρισδιάστατα πολυμερή δίκτυα σε μια ευρεία κλίμακα. Το πήκτωμα (gel) σχηματίζεται με πολυμερισμό των μονομερών ακρυλαμιδίου, που οδηγεί στη δημιουργία αλυσίδων πολυακρυλαμιδίου (Εικόνα 4.5).



Εικόνα 4.5: Οι πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης διαχωρίζονται βάσει του μοριακού τους μεγέθους καθώς όλα τα μόρια έχουν κοινό ανιοντικό φορτίο.

Στις αλυσίδες αυτές ενσωματώνονται κατά διαστήματα μόρια NN-μεθυλεν- bis-ακρυλαμιδίου, τα οποία λόγω της δομής τους μπορούν να ενσωματωθούν σε δύο διαφορετικές αλυσίδες κι έτσι να δημιουργηθεί πλέγμα. Ο πολυμερισμός του ακρυλαμιδίου είναι ένα παράδειγμα καταλυτικής δράσης των ελευθέρων ριζών. Η κατάλυση γίνεται μέσω μιας βάσης, της NNN'N'-τετραμεθυλαιθυλενοδιαμίνης (TEMED), με τη βοήθεια ελευθέρων ριζών που δημιουργούνται χημικά με υπερθειϊκά ιόντα ($S_2O_3^{2-}$), χάρη στην παρουσία ενός δεύτερου καταλύτη, του υπερθειϊκού άλατος του αμμωνίου [Ammonium Persulphate (APS)].

Το πήκτωμα ακρυλαμιδίου/bis-ακρυλαμιδίου διακρίνεται σε δύο επιμέρους μέρη: στο πρώτο τμήμα ή πήκτωμα πακεταρίσματος (stacking gel), το οποίο έχει σταθερό ποσοστό ακρυλαμιδίου (4%) και είναι ανεξάρτητο από το μέγεθος των προς ανάλυση πρωτεϊνών και στο δεύτερο τμήμα ή πήκτωμα διαχωρισμού (separating gel), του οποίου το ποσοστό ακρυλαμιδίου εξαρτάται από το μοριακό μέγεθος των προς διαχωρισμό πρωτεϊνών. Η σύσταση των πηκτωμάτων πολυακρυλαμιδίου τίθεται στον πίνακα 4.3.

Πήκτωμα πακεταρίσματος 4%- δόση για πάχος 1,5mm	
Απιονισμένο H ₂ O	3,075ml
0,5 M Tris HCl pH 6,8	1,25ml
20% (w/v) SDS	0,025ml
Acrylamide/Bis-Acrylamide (30% / 0,8% w/v)	0,67ml
10% (w/v) ammonium persulfate APS	0,025ml
TEMED	0,010ml

Πήκτωμα διαχωρισμού-δόση για πάχος 1,5mm				
	7%	10%	12%	15%
Απιονισμένο H ₂ O	5,1ml	4,1ml	3,4ml	2,4ml
1,5 M Tris-HCl pH 8,8	2,5ml	2,5ml	2,5ml	2,5ml
20% (w/v) SDS	0,05ml	0,05ml	0,05ml	0,05ml
Acrylamide/Bis-Acrylamide (30% / 0,8% w/v)	2,3ml	3,3ml	4,0 ml	5,0ml
10% (w/v) ammonium persulfate-APS	0,05ml	0,05ml	0,05ml	0,05ml
TEMED	0,010ml	0,010ml	0,010ml	0,010ml

*Οι καταλύτες APS και TEMED λόγω των ιδιοτήτων τους τοποθετούνται τελευταίοι στο πήκτωμα.

* Το APS παρασκευαζόταν κάθε φορά που γινόταν η ηλεκτροφόρηση.

Πίνακας 4.3: Υλικά για παρασκευή πήκτωματος πακεταρίσματος (stacking gel) 4% και πήκτωματος διαχωρισμού (separating gel) των πρωτεϊνών κατά την ανοσοαποτύπωση κατά Western.

Στον πίνακα 4.4 παρουσιάζονται οι βέλτιστοι συσχετισμοί μεταξύ της συγκέντρωσης ακρυλαμιδίου των πήκτων διαχωρισμού και των αντίστοιχων μοριακών βαρών (σε kd) των προς διαχωρισμό πρωτεϊνών. Στα πειράματα της παρούσας εργασίας η επιθυμητή συγκέντρωση πολυακρυλαμιδίου ήταν 10%.

Συγκέντρωση πηκτής	Εύρος MB σε kd
7%	36-75
10%	16-68
15%	12-43

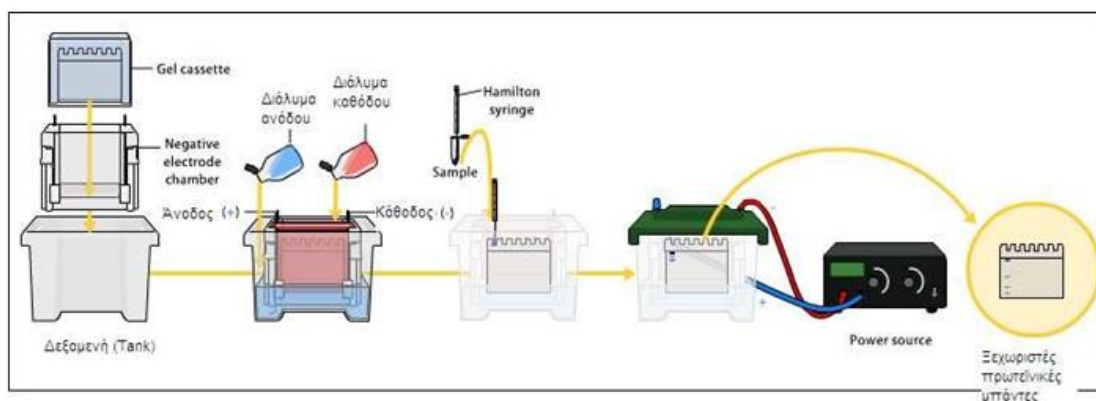
Πίνακας 4.4: Βέλτιστοι συσχετισμοί συγκέντρωσης ακρυλαμιδίου των πήκτων διαχωρισμού και αντίστοιχων μοριακών βαρών (σε kd) των προς διαχωρισμό πρωτεϊνών

Τα δείγματα φορτώθηκαν με την επιθυμητή ποσότητα στα κελιά της πηκτής. Για τον προσδιορισμό της κατάλληλης ποσότητας το πρωτεϊνικό περιεχόμενο στα δείγματα ποσοτικοποιήθηκε με ηλεκτροφόρηση, βάφθηκε με Comassie Blue και διορθώθηκε με

πυκνομετρική μέτρηση της πρωτεϊνικής έκφρασης της β-τουμπουλίνης. Τελικά μαζί με τα δείγματα φορτώθηκαν και 10 μl ladder (μάρτυρας με γνωστά μοριακά μεγέθη). Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε τάση ρεύματος 80 V για όση ώρα οι πρωτεΐνες βρίσκονταν στο πήκτωμα πακεταρίσματος και 120 V αφότου πέρασαν στο πήκτωμα διαχωρισμού. Στην ηλεκτροφόρηση χρησιμοποιήθηκε Running Buffer 1x (Πίνακας 4.5) ως ρυθμιστικό διάλυμα (Εικόνα 4.6).

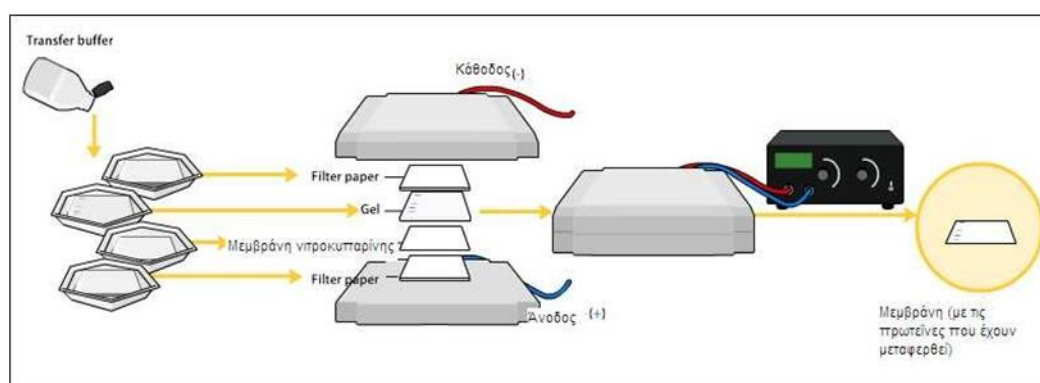
Running buffer 10x, 1000 ml	
Tris-Base	30 gr
Glycine	144 gr
SDS	5 gr
dH ₂ O	Μέχρι τα 1000 ml
Trasfer buffer 10x, 1000 ml	
Tris-Base	30 gr
Glycine	144 gr
dH ₂ O	Μέχρι τα 1000 ml
TBS 10x , pH 7.5 ,1000 ml	
Tris-Base	60,55 gr
NaCl	87,66 gr
dH ₂ O	Μέχρι τα 1000 ml
TBS – Tween 1x, 1000 ml	
TBS 10x	100 ml
Tween 20	1 ml
dH ₂ O	900 ml
Ponceau 10x	
Ponceau	2 gr
Trichloroacetic acid	30 gr
Sulfosalicylic acid	30 gr

Πίνακας 4.5: Ρυθμιστικά διαλύματα για την ανοσοαποτύπωση κατά Western



Εικόνα 4.6: SDS-PAGE

Μετά την ολοκλήρωση της ηλεκτροφόρησης οι πρωτεΐνες μεταφέρθηκαν και καθηλώθηκαν από το πήκτωμα σε μεμβράνη νιτροκυτταρίνης (Amersham Biosciences plc, Buckinghamshire, UK) μέσω μεταφοράς (transfer), διάρκειας 1 ώρας και 20 λεπτών, υπό σταθερής έντασης ρεύμα 300 mA (Εικόνα 4.7). Το ρυθμιστικό διάλυμα μεταφοράς που χρησιμοποιήθηκε είναι το Transfer Buffer 1x (Πίνακας 4.5).



Εικόνα 4.7: Western Blot Transfer

Πριν την επώαση με το αντίσωμα, η μεμβράνη επώαστηκε με διάλυμα «μπλοκαρίσματος» των μη ειδικών θέσεων πρόσδεσης των αντισωμάτων (διάλυμα 'blocking') για 1 ώρα, το οποίο περιείχε άπαχο γάλα σε μορφή σκόνης διαλυμένο σε TBS-Tween 1x (Πίνακας 4.6). Οι μεμβράνες έπειτα υβριδοποιήθηκαν με ειδικά πρωτογενή αντισώματα. Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα εξής πρωτογενή αντισώματα:

- Anti-RAGE IgG συγκέντρωσης 1:250 (Rabbit polyclonal antibody, Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)
- Anti - COX-2 συγκέντρωσης 1:250 (Rabbit polyclonal antibody, Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)
- Anti-β-Tubulin IgG συγκέντρωσης 1:500 (Mouse monoclonal antibody, Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA)

Διάλυμα Blocking 10% , 50 ml	
Άπαχο γάλα	Άπαχο γάλα
TBS - Tween	TBS - Tween
SodiumAzide 20%*	SodiumAzide 20%*
Πρώτα Αντισώματα 10 ml	
RAGE (1:250)	RAGE (1:250)
COX-2 (1:250)	50μl anti-COX-2 σε 10 ml blocking
β-Tubulin (1:500)	50μl anti-β tubulin σε 10 ml blocking
Δεύτερα Αντισώματα 10 ml	
Anti-rabbit (1:1500)	10μl anti-rabbit σε 10 ml blocking χωρίς Sodium Azide
Anti-mouse (1:500)	5μl anti-mouse σε 10 ml blocking χωρίς Sodium Azide

* Η προσθήκη SodiumAzide 20% γινόταν μόνο κατά την παρασκευή πρωτογενούς αντισώματος.

Πίνακας 4.6: Διάλυμα blocking 10% και διαλύματα πρωτογενών και δευτερογενών αντισωμάτων για την επώαση της μεμβράνης νιτροκυτταρίνης κατά την ανοσοαποτύπωση κατά Western σε PBMCs.

Η επώαση της μεμβράνης με τα πρωτογενή αντισώματα πραγματοποιήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας, σε κινούμενη επιφάνεια και σε θερμοκρασία δωματίου. Τα πρωτογενή αντισώματα ήταν αραιωμένα σε διάλυμα 'blocking', παρουσία αζιδίου του νατρίου (Sodium Azide) 20%, το οποίο εμποδίζει την ανάπτυξη μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Μετά από την ολονύκτια επώαση ακολούθησαν τρεις (3) 5λεπτες πλύσεις με TBS-Tween και επώαση για 1 ώρα σε κινούμενη επιφάνεια με τα δευτερογενή αντισώματα, τα οποία ήταν συνδεδεμένα με ένζυμο υπεροξειδάσης. Η επώαση έγινε επίσης σε κινούμενη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου. Για τα ανωτέρω πρωτογενή αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν τα εξής δευτερογενή αντισώματα:

- Anti-rabbit 1:1500 και 1:1000 (Upstate) για τα μόρια RAGE και COX-2 αντίστοιχα και
- Anti-mouse 1: 500 (Upstate) για το μόριο β-Tubulin

Η αραίωση των δευτερογενών αντισωμάτων έγινε με διάλυμα 'blocking', απουσία Sodium Azide 20%, καθώς το τελευταίο καταστρέφει το ένζυμο της υπεροξειδάσης. Ακολούθησαν 3 10λεπτες πλύσεις με TBS-Tween.

Στη συνέχεια έγινε ανίχνευση του εκπεμπόμενου σήματος σε φωτογραφικό φιλμ με τη χρήση του παράγοντα ECL (H_2O_2 και luminol) (GE Healthcare Biosciences AB, Sweden). Η ανίχνευση βασίζεται στο φαινόμενο της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας.

Πιο συγκεκριμένα, η αποτύπωση του σήματος στηρίζεται στο γεγονός ότι το δευτερογενές αντίσωμα φέρει προσδεδεμένο το ένζυμο της υπεροξειδάσης, το οποίο με την επίδραση διαλύματος H₂O₂ σε αλκαλικό περιβάλλον καταλύει την αντίδραση του luminol. Η μέγιστη εκπομπή φωτονίων λαμβάνει χώρα σε μήκος κύματος 428 nm και παρουσιάζει μέγιστη τιμή στα 5-20 λεπτά μετά την προσθήκη των αντιδραστηρίων. Η ανίχνευση επιτυγχάνεται με έκθεση σε φωτογραφικό φιλμ, ευαίσθητο στο μπλε φως. Ο χρόνος έκθεσης του φιλμ εξαρτάται από την ένταση και την ποιότητα του σήματος.

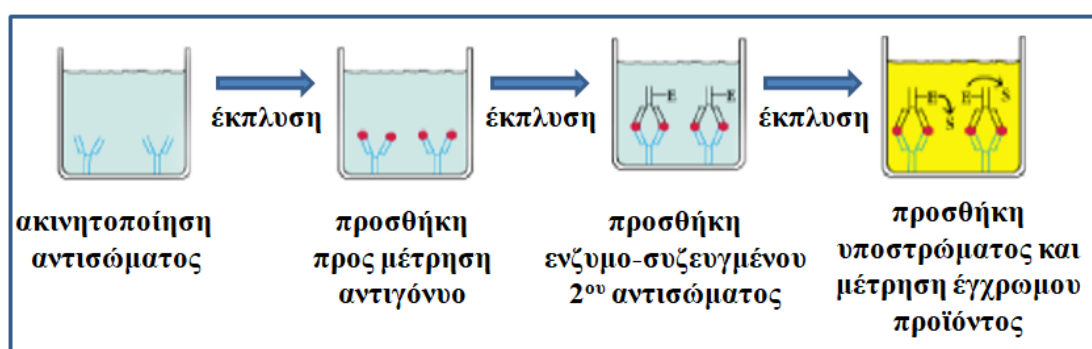
Τέλος, έγινε ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων με την πυκνομετρία με τη χρήση του ηλεκτρονικού προγράμματος Scion Image (version 4.0.3.2; Scion Corporation). Η πρωτεϊνική έκφραση των μορίων RAGE και COX-2 συγκρίθηκε με την πρωτεϊνική έκφραση της β-τουμπουλίνης. Η β-τουμπουλίνη ως δομικό στοιχείο του κυτταροσκελετού θεωρείται πως έχει αμετάβλητη από τις συνθήκες έκφραση, οπότε λειτουργεί ως εσωτερικός μάρτυρας της πρωτεϊνικής έκφρασης. Συνεπώς, η τελική μέτρηση για κάθε μόριο προέκυψε από τη σχέση :

$$\frac{\text{οπτική πυκνότητα ζώνης RAGE/COX-2}}{\text{οπτική πυκνότητα ζώνης β-τουμπουλίνης}} \times 100 (\%)$$

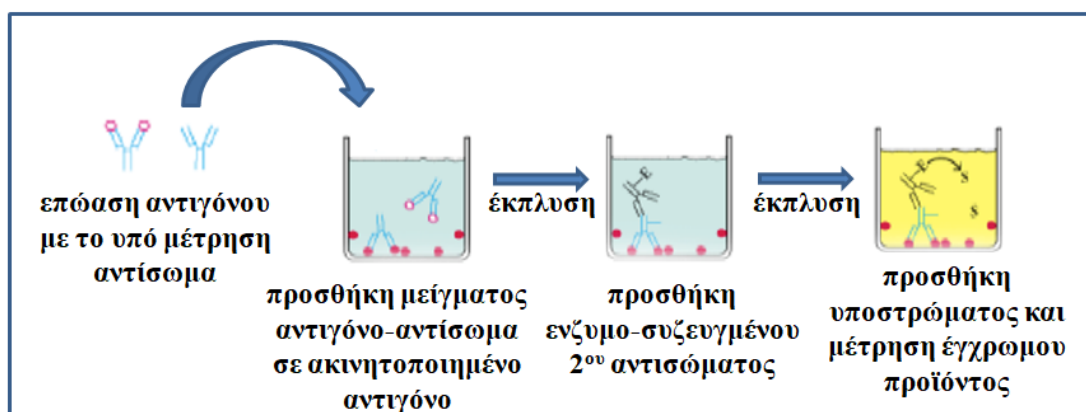
Προσδιορισμός των επιπέδων του κυκλοφορούντος sRAGE

Στα δείγματα πλάσματος που είχαν συλλεχθεί για την ανάλυση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών κατά την έναρξη και τη λήξη της παρέμβασης, στο σύνολο των συμμετεχόντων σε αυτή (δείγμα και μάρτυρες) και στη συνέχεια είχαν καταψυχθεί, μετρήθηκαν τα επίπεδα της εκκρινόμενης ισομορφής των RAGE υποδοχέων των AGEs, του soluble RAGE (διαλυτή μορφή του υποδοχέα RAGE), η δράση του οποίου όπως ήδη αναφερθεί είναι κυτταροπροστατευτική. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων του sRAGE εφαρμόστηκε η ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA (ή Δοκιμασία Ενζυμο Συζευγμένης Ανοσοπροσρόφησης) η οποία αποτελεί μία ευρύτατα χρησιμοποιούμενη μέθοδο τόσο για ερευνητικούς όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς. Πρόκειται για μέθοδο υψηλής ευαισθησίας, η οποία επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων, αντιγόνων, κυτταροκινών, χημικών ουσιών, ορμονών σε βιολογικά υγρά με τη χρήση ενζυμο-συζευγμένων

αντισωμάτων και χρωμογόνου υποστρώματος. Η αρχή της μεθόδου έγκειται στην ειδική αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος και παρουσιάζει πολλαπλές παραλλαγές, όπως η έμμεση ELISA, η ELISA τύπου Sandwich (Εικόνα 4.8), η ανταγωνιστική ELISA (Εικόνα 4.9), η άμεση και η έμμεση κυτταρική ELISA. Σε όλες τις παραλλαγές της μεθόδου, τα βασικά στοιχεία που τη χαρακτηρίζουν είναι: (1) η πρόσδεση και ακινητοποίηση αντιγόνου ή αντισώματος σε στερεή επιφάνεια (Ανοσοπροσρόφηση, Immuno Sorbent), (2) η χρήση ενζυμο-συζευγμένου (Enzyme-Linked) αντισώματος και (3) η χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων, τα οποία μετά από αντίδραση με το ένζυμο παράγουν διαλυτό έγχρωμο προϊόν (χρώμα ή φθορισμό) επιτρέποντας την ποσοτικοποίηση της αλληλεπίδρασης αντιγόνου-αντισώματος. Η ένταση του φωτός είναι ανάλογη με την συγκέντρωση του βιομορίου που μελετάται. Η εμφάνιση χρώματος υποδηλώνει θετική αντίδραση και άρα την ύπαρξη του υπό αναζήτηση μορίου. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του μορίου στο δείγμα.



Εικόνα 4.8 Σχηματική απεικόνιση ELISA τύπου Sandwich (Πηγή: R.A. Goldsby, T.J. Kindt, B.A. Osborne, J. Kuby, Immunology, available at: http://www.bat.uoi.gr/show-news/item/download/686_e033bbe21220efdca038b28830365a49)

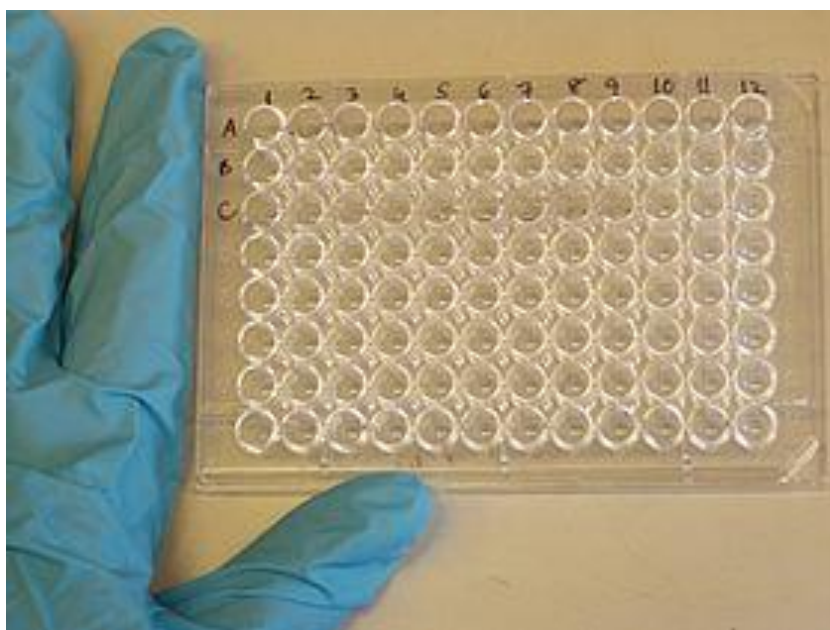


Εικόνα 4.9: Σχηματική απεικόνιση ανταγωνιστικού τύπου ELISA (Πηγή: R.A. Goldsby, T.J. Kindt, B.A. Osborne, J. Kubly, Immunology, available at: http://www.bat.uoi.gr/show-news/item/download/686_e033bbe21220efdca038b28830365a49)

Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα ειδικού τύπου sandwich (Human sRAGE (Soluble Receptor for Advanced Glycation End product, Fine-test, China) ELISA Kit. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών και τα υλικά που περιέχονταν στο kit περιγράφονται στον πίνακα 4.7 που ακολουθεί.

ΕΙΔΟΣ	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ (κελιά 96)
Αποσπώμενη πλάκα ELISA 96 κελιών προ-επιστρωμένες με sRAGE (εικ. 4.10)	8 X 12
Λυοφιλοποιημένο πρότυπο δείγμα ελέγχου sRAGE	2 φιαλίδια
Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης πρότυπου δείγματος ελέγχου sRAGE	20 ml
Συμπυκνωμένο αντίσωμα ανίχνευσης βιοτίνης	120 ul
Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης αντισώματος	10 ml
Αντιδραστήριο σύζευξης, HRP-στρεπταβιδίνης (SABC)	120 ul
Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης SABC	10 ml
Υπόστρωμα TMB (τετραμεθυλοβενζιδίνη ως χρωμογόνο και υπεροξείδιο ως υπόστρωμα)	10 ml
Διάλυμα τερματισμού της αντίδρασης	10 ml
Ρυθμιστικό διάλυμα έκπλυσης (25X)- Wash buffer	30 ml
Σφραγιστικό πλακών	5 τεμάχια
Εγχειρίδιο οδηγιών	1 τεμάχιο

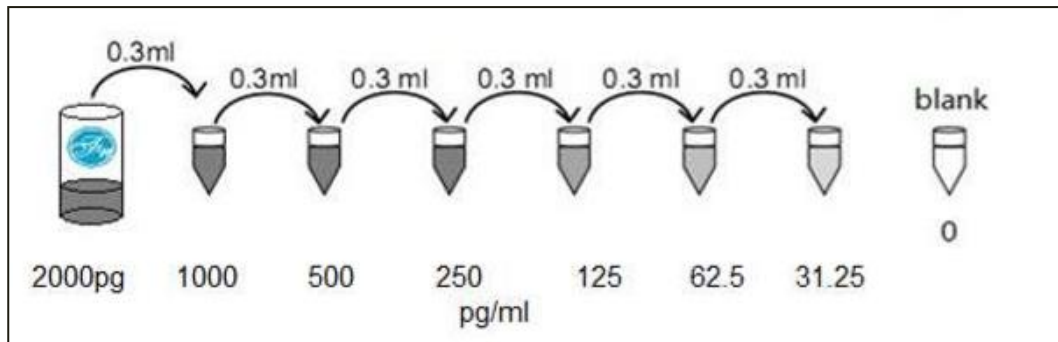
Πίνακας 4.7: Υλικά Human sRAGE (Soluble Receptor for Advanced Glycation End product ELISA Kit



Εικόνα 4.10: Πλάκα ELISA 96 κελιών

Διαδικασία μέτρησης:

1. Αρχικά έγινε προετοιμασία των αντιδραστηρίων, τα οποία βρίσκονταν σε θερμοκρασία δωματίου), ως ακολούθως:
 - Αραίωση των 30 ml του συμπυκνωμένου ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (Wash buffer) με απιονισμένο νερό έως τον όγκο των 750 ml.
 - Αραίωση του πρότυπου δείγματος ελέγχου sRAGE με 1 ml ρυθμιστικού διαλύματος αραίωσης, διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min και καλή ανάμειξη στη συνέχεια (συγκέντρωση διαλύματος 2000 pg/ml).
 - Αραίωση του προηγούμενου διαλύματος όπως φαίνεται στην εικόνα 4.11 που ακολουθεί προκειμένου από το διάλυμα με συγκέντρωση 2000 pg/ml να προκύψει διάλυμα με συγκέντρωση 31,25 pg/ml.



Εικόνα 4.11: Αραίωση του πρότυπου δείγματος ελέγχους RAGE

- Προετοιμασία συμπυκνωμένου αντισώματος ανίχνευσης βιοτίνης 1 ώρα πριν τη διενέργεια του πειράματος. Αρχικά υπολογίζεται η συνολική ποσότητα του διαλύματος βιοτίνης που απαιτείται ως εξής: 0,1 ml/κελί X αριθμό των κελιών και στη συνέχεια αραιώνεται το συμπυκνωμένο αντίσωμα ανίχνευσης βιοτίνης με το ρυθμιστικό διάλυμα αραιώσής του σε αναλογία 1:100 και αναμειγνύεται καλά. Συγκεκριμένα το 1 μl αντισώματος ανίχνευσης βιοτίνης προστίθεται σε 99 μl ρυθμιστικού διαλύματος αραιώσης αντισώματος.
 - Προετοιμασία αντιδραστηρίου σύζευξης, HRP-στρεπταβιδίνης (SABC) 30 λεπτά πριν τη διενέργεια του πειράματος. Αρχικά υπολογίζεται η συνολική ποσότητα του SABC που απαιτείται ως εξής: 0,1 ml/κελί X αριθμό των κελιών και στη συνέχεια αραιώνεται με το ρυθμιστικό διάλυμα αραιώσής του σε αναλογία 1:100 και αναμειγνύεται καλά. Συγκεκριμένα το 1 μl SABC προστίθεται σε 99 μl ρυθμιστικού διαλύματος αραιώσης αντισώματος.
2. Προετοιμασία της πλάκας ELISA των 96 κελιών με ρύθμιση και καταγραφή των θέσεων τοποθέτησης των δειγμάτων.
 3. Πλύσιμο 2 φορές της πλάκας πριν την τοποθέτηση των δειγμάτων
 4. Προσθήκη 0,1 ml πλάσματος των υπό διερεύνηση δειγμάτων ή δείγματος ελέγχου σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση για 90 λεπτά στους 37°C.
 5. Αφαίρεση του καλύμματος, απόρριψη του περιεχομένου και πίεση σε απορροφητικό χαρτί.

6. Προσθήκη 0,1 ml διαλύματος βιοτίνης σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση για 60 λεπτά στους 37°C.
7. Αφαίρεση του καλύμματος και πλύσιμο 3 φορές με το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης του συγκεκριμένου αντισώματος.
8. Προσθήκη 0,1 ml του διαλύματος σύζευξης SABC σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση για 30 λεπτά στους 37°C.
9. Αφαίρεση του καλύμματος και πλύσιμο 5 φορές με το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης SABC το οποίο πρέπει να παραμένει στα κελιά πριν απορριφθεί κάθε φορά για 1-2 λεπτά.
10. Προσθήκη 90 μl χρωμογόνου υποστρώματος TMB σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση στο σκοτάδι για 30 λεπτά στους 37°C.
11. Προσθήκη 50 μl διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης σε κάθε κελί. Το χρώμα αλλάζει αμέσως σε κίτρινο.
12. Η μέτρηση του προϊόντος της χρωμογόνου αντίδρασης πραγματοποιείται με μέτρηση της οπτικής πυκνότητας στα 450 nm σε συσκευή ανάγνωσης μικροπιακών αμέσως μετά την προσθήκη του διαλύματος τερματισμού. Ο υπολογισμός της πρωτεϊνικής συγκεντρώσης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών.

Προσδιορισμός των επιπέδων του κυκλοφορούντος CML

Στα δείγματα πλάσματος που είχαν συλλεχθεί για την ανάλυση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών κατά την έναρξη και τη λήξη της παρέμβασης, στο σύνολο των συμμετεχόντων σε αυτή (δείγμα και μάρτυρες) και στη συνέχεια είχαν καταψυχθεί, μετρήθηκαν τα επίπεδα της καρβοξυμεθυλ-λυσίνης (CML). Για τον προσδιορισμό των επιπέδων της CML εφαρμόστηκε η ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA (ή Δοκιμασία Ενζυμο Σύζευγμένης Ανοσοπροσρόφησης) και συγκεκριμένα το ανταγωνιστικού τύπου (Competitive-ELISA Human CML (Carboxymethyl Lysine) Fine-test, China) ELISA Kit. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι στα κελιά (wells) υπάρχει ήδη δεσμευμένη γνωστή ποσότητα αντιγόνου (coating), ίδιου με το προς ανίχνευση αντιγόνο των δειγμάτων, προκαλώντας, έτσι, τον ανταγωνισμό για τις θέσεις δέσμευσης του αντισώματος. Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες

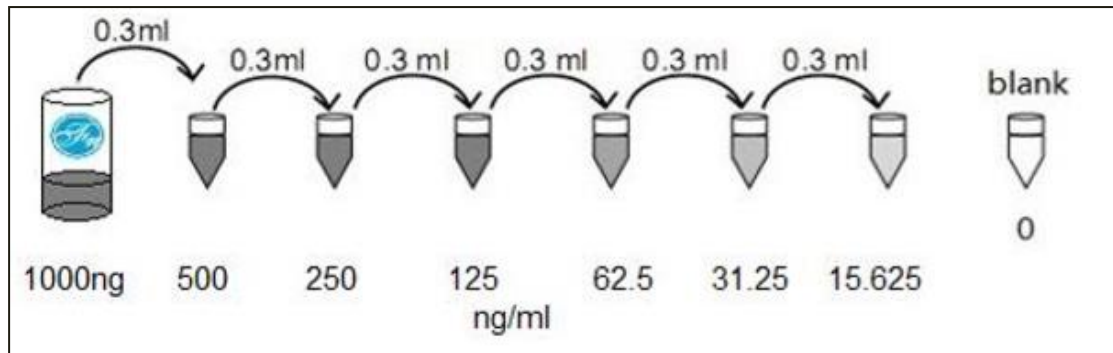
των κατασκευαστών. Τα υλικά που περιέχονταν στο kit περιγράφονται στον πίνακα 4.7.

ΕΙΔΟΣ	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ (κελιά 96)
Αποσπώμενη πλάκα ELISA 96 κελιών προ-επιστρωμένες με CML	8 X 12
Λυοφιλοποιημένο πρότυπο ελέγχου	2 φιαλίδια
Δείγμα / Κανονικό ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης	20 ml
Συμπυκνωμένο αντίσωμα ανίχνευσης βιοτίνης	60ul
Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης αντισώματος	10 ml
Αντιδραστήριο σύζευξης, HRP-στρεπταβιδίνης (SABC)	120ul
Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης SABC	10 ml
Υπόστρωμα TMB (τετραμεθυλοβενζιδίνη ως χρωμογόνο και υπεροξείδιο ως υπόστρωμα)	10 ml
Διάλυμα τερματισμού της αντίδρασης	10 ml
Ρυθμιστικόδιάλυμα έκπλυσης (25X)- Wash buffer	30 ml
Σφραγιστικό πλακών	5 τεμάχια
Εγχειρίδιο οδηγιών	1 τεμάχιο

Πίνακας 4.7: ΥλικόCompetitive-ELISA Human CML (Carboxymethyl Lysine)ELISA Kit

Διαδικασία μέτρησης:

1. Αρχικά έγινε προετοιμασία των αντιδραστηρίων, τα οποία βρίσκονταν σε θερμοκρασία δωματίου), ως ακολούθως:
 - Αραίωση των 30 ml του συμπυκνωμένου ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (Wash buffer) με απιονισμένο νερό έως τον όγκο των 750 ml.
 - Αραίωση του πρότυπου δείγματος ελέγχου CML με 1 ml ρυθμιστικού διαλύματος αραίωσης, διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min και καλή ανάμειξη στη συνέχεια (συγκέντρωση διαλύματος 1000 ng/ml).
 - Αραίωση του προηγούμενου διαλύματος όπως φαίνεται στην εικόνα 4.12 που ακολουθεί προκειμένου από το διάλυμα με συγκέντρωση 1000 ng/ml να προκύψει διάλυμα με συγκέντρωση 15,625 ng/ml.



Εικόνα 4.12: Αραίωση του πρότυπου δείγματος ελέγχου CML

- Προετοιμασία συμπυκνωμένου αντισώματος ανίχνευσης βιοτίνης 1 ώρα πριν τη διενέργεια του πειράματος. Αρχικά υπολογίζεται η συνολική ποσότητα του διαλύματος βιοτίνης που απαιτείται ως εξής: $0,05 \text{ ml/κελί} \times \text{αριθμό των κελιών}$ και στη συνέχεια αραιώνεται το συμπυκνωμένο αντίσωμα ανίχνευσης βιοτίνης με το ρυθμιστικό διάλυμα αραιώσής του σε αναλογία 1:100 και αναμειγνύεται καλά. Συγκεκριμένα το 1 μαντισώματος ανίχνευσης βιοτίνης προστίθεται σε 99 μl ρυθμιστικού διαλύματος αραιώσης αντισώματος.
 - Προετοιμασία αντιδραστηρίου σύζευξης, HRP-στρεπταβιδίνης (SABC) 30 λεπτά πριν τη διενέργεια του πειράματος. Αρχικά υπολογίζεται η συνολική ποσότητα του SABC που απαιτείται ως εξής: $0,1 \text{ ml/κελί} \times \text{αριθμό των κελιών}$ και στη συνέχεια αραιώνεται με το ρυθμιστικό διάλυμα αραιώσής του σε αναλογία 1:100 και αναμειγνύεται καλά. Συγκεκριμένα το 1 μl SABC προστίθεται σε 99 μl ρυθμιστικού διαλύματος αραιώσης αντισώματος.
2. Προετοιμασία της πλάκας ELISA των 96 κελιών με ρύθμιση και καταγραφή των θέσεων τοποθέτησης των δειγμάτων.
 3. Πλύσιμο 2 φορές της πλάκας πριν την τοποθέτηση των δειγμάτων
 4. Προσθήκη 50 μl πλάσματος των υπό διερεύνηση δειγμάτων ή δείγματος ελέγχου σε κάθε κελί και προσθήκη αμέσως 50 μl διαλύματος βιοτίνης σε κάθε

κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση για 45 λεπτά στους 37°C.

5. Μετά από 45 λεπτά, απόρριψη του περιεχομένου και πλύσιμο 3 φορές με το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης του συγκεκριμένου αντισώματος.
6. Προσθήκη 100 μl του διαλύματος σύζευξης SABC σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση για 30 λεπτά στους 37°C.
7. Αφαίρεση του καλύμματος και πλύσιμο 5 φορές με το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης SABC.
8. Προσθήκη 90 μl χρωμογόνου υποστρώματος TMB σε κάθε κελί, κάλυψη της πλάκας με το ειδικό κάλυμμα και επώαση στο σκοτάδι για 20 λεπτά στους 37°C.
9. Προσθήκη και καλή ανάμειξη 50 μl διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης σε κάθε κελί. Το χρώμα αλλάζει αμέσως σε κίτρινο.
10. Η μέτρηση του προϊόντος της χρωμογόνου αντίδρασης πραγματοποιείται με μέτρηση της οπτικής πυκνότητας στα 450 nm σε συσκευή ανάγνωσης μικροπλακών αμέσως μετά την προσθήκη του διαλύματος τερματισμού. Ο υπολογισμός της πρωτεϊνικής συγκεντρώσης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών.

4.3 Στατιστική ανάλυση

4.3.1 Πρώτη φάση μελέτης

Αρχικά διεξήχθη περιγραφική ανάλυση του δείγματος (ασθενείς και μάρτυρες), αναφορικά με την ηλικία, το φύλο και τα κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά, καθώς και σχετικά με την κλινική και βιοχημική εικόνα των ατόμων της μελέτης και το οικογενειακό ιστορικό, τις διατροφικές συνήθειες που αφορούσαν τα AGEs των διατροφικών κατηγοριών και τις συνήθειες των ατόμων στην προετοιμασία του φαγητού. Στη συνέχεια έγινε έλεγχος για τυχόν διαφορές με Fisher's exact test στις ποιοτικές μεταβλητές και για τις παραμετρικές ποσοτικές μεταβλητές με One-Way Anova, ενώ με Kruskal Wallis H test για τις μη παραμετρικές. Επίσης πραγματοποιήθηκε έλεγχος των συσχετίσεων των διαφόρων κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών με αυτών των σκορ AGEs των επιμέρους τροφών και των συνολικών κατηγοριών με Pearson Rho για τις παραμετρικές και Spearman Rho για τις μη παραμετρικές. Τέλος, έγινε ανάλυση πρόβλεψης των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών με τα σκορ των AGEs με διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση και

καμπύλη ROC. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS v.24 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και ως επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε το 0,05.

4.3.2 Δεύτερη φάση: μελέτη παρέμβασης

Αρχικά διεξήχθη περιγραφική ανάλυση του δείγματος στους ασθενείς που ακολούθησαν τη διατροφική παρέμβαση (22 άτομα) και στους ασθενείς ελέγχου (20 άτομα χωρίς παρέμβαση), όσον αφορά την αιματολογική, βιοχημική και μοριακή εικόνα του υπό μελέτη πληθυσμού. Στη συνέχεια έγινε έλεγχος για τυχόν διαφορές στις ποσοτικές μεταβλητές με Two-way mixed Anova, όπου έγιναν μετατροπές στις μη παραμετρικές μεταβλητές για να πληρούν τις προϋποθέσεις. Παράλληλα, έγινε ανάλυση με πολλαπλή παλινδρόμηση πρόβλεψης παραμέτρων που παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές μετά την παρέμβαση και των δεικτών που πιθανόν επηρέαζαν σημαντικά αυτές. Επίσης πραγματοποιήθηκε έλεγχος των συσχετίσεων των διαφόρων κλινικών βιοχημικών και μοριακών χαρακτηριστικών μεταξύ τους με Pearson Rho για τις παραμετρικές και Spearman Rho για τις μη παραμετρικές. Τέλος, έγινε ανάλυση πρόβλεψης των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών με τα σκορ των AGEs με διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση και καμπύλη ROC. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS v.24 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και ως επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε το 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Αποτελέσματα πιλοτικής μελέτης

Από τη διερεύνηση των ψυχομετρικών χαρακτηριστικών του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση των σκοπών της μελέτης προέκυψαν τα εξής:

Εγκυρότητα: Η εγκυρότητα του συγκεκριμένου εργαλείου ελέγχθηκε με το δείκτη Pearson R, ο οποίος μετρά τη συσχέτιση δύο μεταβλητών. Στη συγκεκριμένη περίπτωση μετρήσαμε τη συσχέτιση των απαντήσεων των δύο φάσεων και βρέθηκε πως υπάρχει απόλυτη ταύτιση (ο συντελεστής Pearson είναι απόλυτο ή πολύ κοντά στο απόλυτο 1) και υψηλή σημαντικότητα (sig=0,000), οπότε το ερωτηματολόγιο είναι έγκυρο.

Αξιοπιστία: Ο έλεγχος αξιοπιστίας ενός ερωτηματολογίου μετράται με το δείκτη Cronbach's alpha και για να θεωρηθεί αξιόπιστο πρέπει να είναι πάνω από 0,7. Στην παρούσα μελέτη η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου είναι 0,875, κάτι που το καθιστά απόλυτα αξιόπιστο.

Επαναληψιμότητα: Για την πραγματοποίηση αυτού του ελέγχου, οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια 2 φορές και έγινε σύγκριση των απαντήσεών τους με χρήση του independent Samples T-Test. Αυτό που μας ενδιαφέρει είναι το Sig. (2-tailed), το οποίο αφού είναι μεγαλύτερο κατά πολύ από 0,05 δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Αποτελέσματα πρώτης φάσης μελέτης

5.2 Περιγραφική Ανάλυση

5.2.1 Κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία ασθενών και μαρτύρων

Σύμφωνα με τα δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, τα οποία προέκυψαν από την περιγραφική ανάλυση των αποτελεσμάτων και απεικονίζονται στον πίνακα 5.1, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ήταν άντρες, πάνω από 60 ετών, κάτοικοι αγροτικής περιοχής, παντρεμένοι, με χαμηλό προς μέτριο επίπεδο εκπαίδευσης, συνταξιούχοι, χαμηλού εισοδήματος. Σημαντική απόκλιση από αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσίαζε η ομάδα των μαρτύρων που δεν ανέφεραν κάποιο νόσημα στο ατομικό ιστορικό τους και ήταν

στην πλειοψηφία τους γυναίκες, κάτω των 60 ετών, μέτριας με υψηλής εκπαιδευτικής κατάστασης, δημόσιοι υπάλληλοι.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά		Ασθενείς (N=305) N(%)	Μάρτυρες (N=247) N(%)	Μάρτυρες υγιείς (N=53) N(%)	p value
<i>Φύλο</i>	Άντρες	162 (54.2)	137 (55.7)	25 (47.2)	0.0001
	Γυναίκες	137 (45.8)	109 (44.3)	28 (52.8)	
<i>Ηλικία (έτη)</i> (64.12±14.77) ^f	18-44	30 (9.8)	14 (5.7)	31 (58.5)	0.0001
	45-60	72 (23.6)	71 (28.7)	13 (24.5)	
	60-75	132 (43.3)	87 (35.2)	5 (9.4)	
	75+	71 (23.3)	75 (30.4)	4 (7.5)	
<i>Τόπος Διαμονής</i>	Αστική περιοχή	104 (34.7)	78 (31.6)	26 (49.1)	0.011
	Αγροτική περιοχή	195 (65.0)	168 (68.0)	27 (50.9)	
Κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά		Ασθενείς (N=305) N(%)	Μάρτυρες (N=247) N(%)	Μάρτυρες υγιείς (N=53) N(%)	p value
<i>Οικογενειακή Κατάσταση</i>	Άγαμος-η	39 (13.0)	27 (10.9)	12 (22.6)	0.014
	Έγγαμος-η	213 (71.0)	177 (71.7)	36 (67.9)	
	Διαζευγμένος-η	12 (4.0)	8 (3.2)	4 (7.5)	
	Χήρος-α	36 (12.0)	35 (14.2)	1 (1.9)	
<i>Επίπεδο εκπαίδευσης</i>	Αναλφάβητος	9 (3.0)	9 (3.6)	0	0.0001
	Πρωτοβάθμια	132 (44.0)	124 (50.2)	8 (15.1)	
	Δευτεροβάθμια	117 (39.0)	94 (38.1)	23 (43.4)	
	Τριτοβάθμια	41 (13.7)	19 (7.7)	22 (41.5)	
<i>Εργασιακή Κατάσταση</i>	Άνεργος-η	9 (1.5)	4 (1.6)	1 (1.9)	0.0001
	Δημόσιος Υπάλληλος	21 (6.9)	23 (9.3)	25 (47.2)	
	Ιδιωτικός Υπάλληλος	16 (5.3)	14 (5.7)	7 (13.2)	
	Ελ. Επαγγελματίας	23 (7.6)	9 (3.6)	6 (11.3)	
	Αγρότης	35 (11.6)	52 (21.1)	4 (7.5)	
	Συνταξιούχος	176 (58.1)	131 (53.0)	6 (11.3)	
	Άλλο	23 (7.6)	14 (5.7)	4 (7.5)	

Κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά		Ασθενείς (N=305) N(%)	Μάρτυρες (N=247) N(%)	Μάρτυρες υγιείς (N=53) N(%)	p value
<i>Εισόδημα μηνιαίο (Ευρώ)</i>	Πολύ χαμηλό (0-500)	27 (9.2)	86 (35.2)	2 (4.1)	0.0001
	Χαμηλό (501-1000)	142 (48.6)	120 (49.2)	22 (44.9)	
	Μεσαίο (1.001–1.500)	99 (33.9)	32 (13.1)	10 (20.4)	
	Υψηλό (>1.500)	24 (8.2)	61 (2.5)	15 (30.6)	

¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.1: Δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των ομάδων των μαρτύρων

5.2.2 Σωματομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων

Αναφορικά με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού όπως φαίνονται στον πίνακα 5.2, οι ασθενείς του πληθυσμού είχαν μέτριο προς υψηλό δείκτη μάζας σώματος και περίμετρο μέσης, σημαντικά ωστόσο μειωμένο σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ανέφεραν κάποιο μεταβολικό νόσημα στο ιστορικό τους, όχι όμως με τους μάρτυρες χωρίς μεταβολικό ή κάποιο συνοδό νόσημα.

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	Ασθενείς (N=305) mean ± SD ¹	Μάρτυρες (N=247) mean ± SD ¹	Μάρτυρες υγιείς (N=53) mean ± SD ¹	p value
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	26.50 ± 4.84	30.02 ± 4.85*	27.09 ± 4.21	0.0001
Περίμετρος Μέσης (cm)	90.58 ± 17.66	99.22 ± 14.22*	89.94 ± 15.78	0.0001

¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

*p-value<0.05 σύγκριση ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων με One-wayΑνοαγια τις παραμετρικές και με Kruskal–WallisHtestγια τις μη παραμετρικές.

Πίνακας 5.2: Σωματομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων

5.2.3 Καθημερινές συνήθειες ασθενών και μαρτύρων

Αναφορικά με τις συνήθειες των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι πάνω από το 70% στην κάθε ομάδα δεν είναι καπνιστές και οι περισσότεροι από αυτούς δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Επιπρόσθετα το 70.1% των ασθενών δεν γυμνάζονται καθόλου και σε παρόμοια σχεδόν ποσοστά (69.5%) ακολουθούν οι μάρτυρες με μεταβολικά νοσήματα, ενώ σε σημαντικά (p=0.0001)

χαμηλότερα ποσοστά βρίσκονται οι υγιείς μάρτυρες (42.3%), καθώς ένα 19.2% αυτών γυμνάζεται συστηματικά και ένα 38.5% περιστασιακά, κυρίως στο γυμναστήριο.

5.2.4 Ατομικό ιστορικό νεφρικής νόσου των ασθενών

Τους ασθενείς της μελέτης αποτελούν νεφροπαθείς με Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο, οι οποίοι για την υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας ακολουθούν στη συντριπτική τους πλειοψηφία τη μέθοδο της αιμοκάθαρσης σε Μονάδα Τεχνητού Νεφρού δημόσιου νοσοκομείου, ενώ ένα πολύ μικρότερο ποσοστό έχει υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση. Ως πρωτοπαθές αίτιο αναφέρεται κυρίως η διαβητική νεφροπάθεια αλλά σε αρκετά μεγάλο ποσοστό το αίτιο της νόσου ήταν άγνωστης αιτιολογίας (Πίνακας 5.3).

	Ασθενείς (N=305) N (%)
Στάδιο	
Τελικό	305 (100.0)
Αίτιο	
Διαβητική Νεφροπάθεια	70 (23.0)
Αρτηριακή Υπέρταση	50 (16.4)
Σπειραματονεφρίτιδα	48 (15.7)
Πολυκυστικοί Νεφροί	28 (9.2)
Άγνωστης Αιτιολογίας	61 (20.0)
Δεν γνωρίζω	11 (3.6)
Άλλο	35 (11.5)
Θεραπεία	
Αιμοκάθαρση	303 (99.3)
Μεταμόσχευση	2 (0.7)
Μονάδα αιμοκάθαρσης	
Δημόσια	231 (76.2)
Ιδιωτική	72 (23.8)

Πίνακας 5.3: Ατομικό Ιστορικό Νεφρικής Νόσου των ασθενών της μελέτης

5.2.5 Ατομικό ιατρικό ιστορικό ασθενών και μαρτύρων

Ελέγχοντας το ατομικό ιστορικό των ασθενών και των μαρτύρων σε σχέση με άλλα συνοδά νοσήματα, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον πίνακα 5.4, οι υγιείς μάρτυρες δεν αναφέρουν στο ιστορικό τους μεταβολικά νοσήματα όπως ΣΔ και δυσλιπιδαιμία, καθώς και νοσήματα που επηρεάζουν σημαντικά την γενικότερη κλινική τους εικόνα όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, θυρεοειδοπάθεια και νεοπλασία. Ωστόσο, οι μάρτυρες με κάποιο συνοδό νόσημα αναφέρουν σε αρκετά υψηλότερα ποσοστά από τους ασθενείς ΣΔ και θυρεοειδοπάθεια, τα οποία στην πλειοψηφία τους αντιμετωπίζουν με φαρμακευτική αγωγή per os, ενώ οι ασθενείς αναφέρουν σε υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακά νοσήματα και δυσλιπιδαιμία που επίσης αντιμετωπίζουν με per os φαρμακευτική αγωγή.

Συνοδά νοσήματα	Ασθενείς (N=305) N (%)	Μάρτυρες (N=247) N (%)	Μάρτυρες Χωρίς τίποτα (N=53) N (%)	p value
Νεφρική Νόσος	305 (100.0)	31 (12.6)	-	0.0001
Αιμοκάθαρση	303 (99.3)	-		0.0001
Μεταμόσχευση Τίποτα	2(0.7)	-		
Ηλικία διάγνωσης ¹	55.15 ± 16.78	62.49 ± 9.83		0.006
Σακχαρώδης Διαβήτης	92 (30.2)	202 (81.8)	-	0.0001
Ινσουλίνη	67 (72.0)	66 (32.7)		0.0001
Φάρμακα per os	22 (23.7)	136 (67.3)		
Ηλικία διάγνωσης ¹	49.11 ± 16.51	52.90 ± 14.23		0.049
Καρδιαγγειακή Νόσος	102 (33.4)	51 (20.6)	-	0.0001
Φάρμακα per os	76 (73.8)	44 (86.3)		0.098
Χειρουργική επέμβαση & φάρμακα per os	18 (17.5)	7 (13.7)		
Ηλικία διάγνωσης ¹	61.34 ± 12.04	62.49 ± 9.83		0.692
Αρτηριακή Υπέρταση	164 (53.8)	182 (73.7)	-	0.087
Φάρμακα per os	162 (98.2)	180 (98.9)		0.163
Τίποτα	2 (1.2)	-		
Ηλικία διάγνωσης ¹	51.61 ± 13.11	56.17 ± 9.28		0.001
Νεοπλασία	30 (9.8)	6 (2.4)	-	0.0001
Χημειοθεραπεία	12 (40.0)	-		0.061
Χειρ/κη Επέμβαση	8 (26.7)	1 (16.7)		
Συνδυασμός και των δύο	10 (33.3)	5 (83.3)		
Ηλικία διάγνωσης ¹	62.97 ± 10.99	64.16 ± 9.37		0.852

Συνοδά νοσήματα	Ασθενείς (N=305) N (%)	Μάρτυρες (N=247) N (%)	Μάρτυρες Χωρίς τίποτα (N=53) N (%)	p value
Θυρεοειδοπάθεια	29 (9.5)	55 (22.3)	-	0.002
Φάρμακα per os	22 (71.0)	43 (79.6)		0.049
Χειρ. Επέμβαση	1 (3.2)	1 (1.9)		
Συνδυασμός και των δύο	2 (6.5)	9 (16.7)		
Ηλικία διάγνωσης ¹	44.24 ± 14.88	42.79 ± 10.36		0.451
Δυσλιπιδαιμία	85 (27.9)	55 (22.3)	-	0.007
Φάρμακα per os	80 (94.1)	53 (96.4)		0.170
Τίποτα	4 (4.7)	-		
Ηλικία διάγνωσης ¹	55.80 ± 10.55	57.81 ± 7.76		0.291

¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.4: Ατομικό Ιατρικό Ιστορικό πληθυσμού της μελέτης

5.2.6 Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό ασθενών και μαρτύρων

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 5.5, στην πλειοψηφία του πληθυσμού γενικότερα, οι γονείς και τα αδέρφια τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων είχαν αρτηριακή υπέρταση, με τα μικρότερα ποσοστά να αναφέρονται από τους υγιείς μάρτυρες. Παράλληλα σημαντικά αυξημένα ποσοστά νεφρικής νόσου αναφέρουν για τα αδέρφια τους οι ασθενείς, χωρίς όμως να παρουσιάζονται διαφορετικά ποσοστά από τους μάρτυρες για τους γονείς. Οι μη υγιείς μάρτυρες της μελέτης αναφέρουν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ και καρδιαγγειακών νοσημάτων για τα αδέρφια τους.

Πατέρας	Ασθενείς (N=305) N (%)	Μάρτυρες (N=247) N (%)	Μάρτυρες υγιείς (N=53) N(%)	p value
Σακχαρώδης Διαβήτης	57 (18.7)	56 (22.8)	9 (17.0)	0.509
Νεφρική Νόσος	18 (5.9)	11 (4.5)	1 (1.9)	0.524
Καρδιακή Νόσος	101 (33.1)	86 (35.0)	15 (28.3)	0.662
Αρτηριακή Υπέρταση	150 (49.2)	133 (54.1)	18 (34.0)	0.028
Έχει πεθάνει	245 (80.32)	201 (81.37)	16 (30.19)	
Ηλικία Θανάτου	74.24 ± 16.17	76.05 ± 17.41	72.56 ± 17.28	0.445
<u>αίτιο θανάτου: Νεοπλασία</u>	85 (34.7)	83 (41.3)	2 (12.5)	0.001
Φυσικά αίτια-γήρας	63 (25.7)	65 (32.3)	4 (25.0)	
Καρδιακή Νόσος	33 (13.5)	17 (8.5)	7 (43.8)	
Νεφρική Νόσος	10 (4.1)	1 (0.5)	-	

Μητέρα	Ασθενείς (N=305) N (%)	Μάρτυρες (N=247) N (%)	Μάρτυρες υγιείς (N=53) N(%)	p value
Σακχαρώδης Διαβήτης	108 (35.4)	87 (35.4)	8 (15.1)	0.012
Νεφρική Νόσος	31 (10.2)	24 (9.8)	1 (1.9)	0.149
Καρδιακή Νόσος	57 (18.7)	61 (24.8)	8 (15.1)	0.120
Αρτηριακή Υπέρταση	153 (50.2)	140 (56.9)	14 (26.4)	0.0001
<i>Έχει πεθάνει</i>	223 (73.11)	180 (72.87)	13 (24.53)	
<i>Ηλικία Θανάτου</i>	76.13 ± 16.47	76.31 ± 15.51	79.58 ± 12.74	0.766
<u>αίτιο θανάτου: Νεοπλασία</u>	48 (21.5)	46 (25.6)	1 (7.7)	0.001
Φυσικά αίτια-γήρας	82 (36.8)	56 (31.1)	5 (38.5)	
Καρδιακή Νόσος	44 (19.7)	48 (26.7)	5 (38.5)	
Νεφρική Νόσος	17 (7.6)	6 (3.3)	-	
Αδερφός-ή 1	N (%)	N (%)		p value
Σακχαρώδης Διαβήτης	66 (22.7)	63 (26.6)	1 (2.0)	0.004
Νεφρική Νόσος	30 (10.3)	9 (3.9)	-	0.002
Καρδιακή Νόσος	39 (13.4)	50 (21.5)	1 (2.0)	0.004
Αρτηριακή Υπέρταση	108 (37.1)	124 (53.2)	6 (11.8)	0.0001
<i>Έχει πεθάνει</i>	68 (22.29)	72 (29.15)	2 (3.7)	
<i>Ηλικία Θανάτου</i>	67.21 ± 13.52	70.94 ± 12.41	66.00 ± 8.48	0.231
<u>αίτιο θανάτου: Νεοπλασία</u>	21 (30.9)	35 (48.6)	1 (50.0)	0.562
Φυσικά αίτια-γήρας	3 (4.4)	4 (5.6)	0	
Καρδιακή Νόσος	31 (45.6)	25 (34.7)	1 (50.0)	
Νεφρική Νόσος	4 (5.9)	1 (1.4)	-	
Αδερφός-ή 2	N (%)	N (%)		p value
Σακχαρώδης Διαβήτης	43 (21.4)	32 (22.4)	-	0.066
Νεφρική Νόσος	17 (8.5)	1 (0.7)	-	0.002
Καρδιακή Νόσος	29 (14.4)	22 (15.4)	1 (3.8)	0.551
Αρτηριακή Υπέρταση	83 (41.3)	80 (56.7)	3 (11.1)	0.0001
<i>Έχει πεθάνει</i>	34 (11.14)	17 (6.8)	2 (3.7)	
<i>Ηλικία Θανάτου</i>	71.30 ± 11.18	69.05 ± 15.37	49.00 ± 41.01	0.097
<u>αίτιο θανάτου: Νεοπλασία</u>	12 (35.3)	7 (38.9)	1 (50.0)	0.377
Φυσικά αίτια-γήρας	4 (11.8)	-	-	
Καρδιακή Νόσος	13 (38.2)	7 (38.9)	-	
Νεφρική Νόσος	1 (2.9)	-	-	
Αδερφός-ή 3	N (%)	N (%)		p value
Σακχαρώδης Διαβήτης	11 (12.9)	9 (28.1)	-	0.001
Νεφρική Νόσος	5 (5.8)	1 (3.1)	-	0.863
Καρδιακή Νόσος	14 (16.9)	7 (21.9)	1 (12.5)	0.755
Αρτηριακή Υπέρταση	33 (39.3)	12 (36.4)	3 (37.5)	0.350
<i>Έχει πεθάνει</i>	10 (3.2)	4 (1.3)	-	
<i>Ηλικία Θανάτου</i>	64.90 ± 10.29	60.00 ± 7.07		0.405
<u>αίτιο θανάτου: Νεοπλασία</u>	3 (30.0)	-	-	0.434
Φυσικά αίτια-γήρας	-	-	-	
Καρδιακή Νόσος	2 (20.0)	3 (75.0)	-	
Νεφρική Νόσος	-	-	-	

Πίνακας 5.5: Οικογενειακό Ιατρικό Ιστορικό ασθενών και μαρτύρων

5.2.7 Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες ασθενών και μαρτύρων

Αναλύοντας τα αποτελέσματα των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων των ασθενών και των μαρτύρων, τα οποία απεικονίζονται στον πίνακα 5.6, διαπιστώνονται τα εξής:

Αιματολογικοί δείκτες: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με τους μάρτυρες και των δύο ομάδων, με τα επίπεδα των παραπάνω δεικτών να βρίσκονται στα χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα ή ελαφρώς κάτω από αυτά.

Δείκτες νεφρικής λειτουργίας: Για τους ασθενείς της μελέτης, τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης, όπως ήταν αναμενόμενο, είναι σημαντικά αυξημένα τόσο σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές τους αλλά και συγκριτικά με αυτά των μαρτύρων και των δύο ομάδων. Οι τιμές του ουρικού οξέος για την ομάδα των ασθενών βρίσκεται μέσα σε φυσιολογικά όρια αλλά σημαντικά υψηλότερα των αντίστοιχων τιμών για τις δύο ομάδες μαρτύρων.

Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ: Φυσιολογικά και σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας του αίματος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μόνο των υγιών μαρτύρων, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα τα παρουσίαζαν οι μάρτυρες με κάποιο μεταβολικό νόσημα, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων έπασχε από ΣΔ τύπου I ή τύπου II. Ακόμη όμως και οι ασθενείς της μελέτης εμφανίζουν τιμές για τη γλυκόζη νηστείας αλλά και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε υψηλά επίπεδα, εκτός φυσιολογικών ορίων, ελαφρώς μειωμένα εκείνων της ομάδας των μαρτύρων με ΣΔ.

Δείκτες φλεγμονής: Η φερριτίνη και η Ταχύτητα Καθίζησης των Ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίζονται αυξημένες για τους ασθενείς της μελέτης τόσο αναφορικά με τις φυσιολογικές τιμές όσο και σε σύγκριση με τις δύο ομάδες μαρτύρων, με τους υγιείς μάρτυρες να εμφανίζουν τις χαμηλότερες τιμές. Αναφορικά με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) η τιμή της για την ομάδα των ασθενών είναι αυξημένη, πάνω από τα φυσιολογικά όρια, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ: Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, αυτοί παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένα και μη φυσιολογικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σημαντική ωστόσο αύξηση παρουσίαζαν οι μάρτυρες με κάποιο συνοδό νόσημα στην ολική χοληστερόλη τους χωρίς όμως να ξεπερνούν στην πλειοψηφία τους τις φυσιολογικές τιμές. Σχετικά με τον αθηρωματικό δείκτη αυτός ήταν σημαντικά χαμηλότερος, όπως ήταν αναμενόμενο, στην ομάδα των υγιών μαρτύρων.

Ηλεκτρολύτες: Σημαντικά αυξημένα ήταν τα επίπεδα του καλίου και του φωσφόρου για τους νεφροπαθείς της μελέτης, ενώ το ασβέστιο παρουσίασε μια σημαντική αλλά ήπια μείωση σε σύγκριση με τις ομάδες των μαρτύρων.

Ηπατικά ένζυμα: Σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα των SGPT και SGOT στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, εντός όμως των φυσιολογικών ορίων.

Θυρεοειδικές ορμόνες: Οι ασθενείς της μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα των μη υγιών μαρτύρων εμφανίζουν μειωμένες τιμές για την T₃, την T₄ (εκτός φυσιολογικών ορίων για την T₃ και την T₄) και την TSH αλλά σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα της θυρεοειδορμόνης T₃.

Δείκτες θρέψης: Για την ομάδα των νεφροπαθών η τιμή της αλβουμίνης βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα και σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τους μάρτυρες

Σίδηρος: Οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα σιδήρου συγκριτικά με τους μάρτυρες εντός φυσιολογικών ορίων τιμών.

Αιματολογικοί-Βιοχημικοί δείκτες	Ασθενείς (N=305)	Μάρτυρες (N=247)	Μάρτυρες υγιείς (N=53)	p value
Γενική Αίματος	mean ± SD ¹	mean ± SD ¹	mean ± SD ¹	p value
Ερυθρά αιμοσφαίρια, RBC (χιλιάδες/mm ³)	3975.77 ± 911.06*	4573.62 ± 778.97	4622.62 ± 728.35	0.0001
Λευκά αιμοσφαίρια, WBC (χιλιάδες/mm ³)	7240.95 ± 2179.80	7506.11 ± 2294.16	6957.92 ± 2620.32	0.083
Αιμοπετάλια, PLT (χιλιάδες/mm ³)	204.82 ± 69.59*	244.35 ± 76.80	229.73 ± 74.11	0.0001
Αιματοκρίτης, Ht (%)	35.37 ± 3.48*	39.63 ± 5.23	40.18 ± 3.74	0.0001
Αιμοσφαιρίνη, Hb (g/dl)	11.43 ± 1.21*	13.85 ± 1.61	13.35 ± 1.48	0.0001

Αιματολογικοί-Βιοχημικοί δείκτες	Ασθενείς (N=305)	Μάρτυρες (N=247)	Μάρτυρες υγιείς (N=53)	p value
Δείκτες νεφρικής λειτουργίας	mean ± SD¹	mean ± SD¹	mean ± SD¹	p value
Ουρία, URE(mg/dl)	153.07 ± 44.21*	48.03 ± 28.61	27.60 ± 9.42	0.0001
Κρεατινίνη, CRE(mg/dl)	8.07 ± 2.54*	1.11 ± 0.56	0.73 ± 0.31	0.0001
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6.05 ± 1.34*	5.89 ± 1.87	4.61 ± 0.98	0.0001
Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ				
Σάκχαρο νηστείας (mg/dl)	125.62 ± 62.17	156.77 ± 65.51	92.32 ± 12.28*	0.0001
HbA1c (%)	6.12 ± 1.42	6.98 ± 1.32	5.00 ± 0.52*	0.0001
Δείκτες φλεγμονής				
C-αντιδρώντα πρωτεΐνη, CRP(mg/dl)	4.21 ± 6.96	2.14 ± 1.17	1.55 ± 1.34	0.446
Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, TKE (mm/ώρα)	39.07 ± 25.12*	25.78 ± 14.22	13.00 ± 11.01	0.005
Φερριτίνη (ng/ml)	305.43 ± 242.98*	277.34± 184.69	59.93± 53.41	0.002
Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ				
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	162.92 ± 43.78	178.74 ± 57.53*	151.40 ± 51.55	0.0001
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	86.22 ± 33.05	106.69 ± 34.09*	99.25 ± 24.29	0.0001
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	48.33 ± 15.74	50.82 ± 17.31	58.90 ± 12.64*	0.0001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	185.75 ± 106.58*	159.92 ± 98.10	92.70 ± 43.86	0.0001
Αθηρωματικός Δείκτης	0.585 ± 0.15	0.498 ± 0.13	0.197± 0.08	0.0001
Ηλεκτρολύτες				
Νάτριο, Na ⁺ (mmol/L)	139.95 ± 2.16	140.01 ± 2.25*	139.71 ± 2.88	0.0001
Κάλιο, K ⁺ (mmol/L)	5.14 ± 0.71*	4.70 ± 0.59	4.41 ± 0.41	0.0001
Ασβέστιο, Ca ⁺⁺ (mmol/L)	9.01 ± 0.89*	9.82± 1.37	9.56± 0.25	0.0001
Φώσφορος, Pi (mmol/L)	5.06 ± 1.37*	4.18± 2.04	3.55± 0.92	0.0001
Ηπατικά ένζυμα				
Γλουταμινική Τρανσαμινάση, SGPT (U/L)	15.47 ± 7.96*	23.34± 16.04	18.94± 10.71	0.0001
Οξαλοξική Τρανσαμινάση, SGOT (U/L)	14.49 ± 8.02*	23.09± 14.00	18.65± 12.57	0.0001
γ-Γλουταμινοτρασφεράση, γGT (U/L)	20.45 ± 13.05	27.80± 19.97*	20.55± 12.67	0.0001
Αλκαλική Φωσφατάση, ALP (U/L)	87.73 ± 39.83	92.43± 33.63	60.25± 24.66	0.001
Θυρεοειδικές ορμόνες				
Τριωδοθυρονίνη, T ₃ (ng/ml)	0.78 ± 0.16	4.8 ± 1.68*	-	0.001
Θυροξίνη, T ₄ (mg/ml)	6.63 ± 1.57	10.27 ± 8.83	-	0.312
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, TSH (mIU/lt)	1.60 ± 0.91	1.87 ± 1.74	-	0.823
Δείκτες θρέψης				
Λευκώματα (g/dl)	6.81 ± 0.63	6.55 ± 0.91	7.05 ± 0.35	0.733
Αλβουμίνη (g/dl)	3.99 ± 2.02	5.17 ± 1.15	4.20	0.065
Σίδηρος, Fe ⁺⁺⁺ (μg/dl)	82.97 ± 42.32*	78.50± 28.99	36.5± 17.31	0.046

¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, *p-value<0.05 σύγκριση ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων με One-way Anova για τις παραμετρικές και με Kruskal–Wallis H test για τις μη παραμετρικές.

Πίνακας 5.6: Αιματολογικοί και Βιοχημικοί δείκτες ασθενών και μαρτύρων

5.2.8 Διατροφικές Συνήθειες των Ασθενών και των Μαρτύρων και Προσλαμβανόμενα AGEs, ανά Κατηγορία Τροφίμων

Αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού (Πίνακας 5.7) αναφορικά με την πρόσληψη των AGEs από τις τροφές που καταναλώνουν, οι ασθενείς αναφέρουν τη χαμηλότερη πρόσληψη AGEs ανά εβδομάδα από φρούτα, αλλαντικά, σως όπως είναι η μουστάρδα, η μαγιονέζα, η κέτσαπ ή οι έτοιμες σάλτσες εμπορίου για τη σαλάτα, διάφορες τροφές όπως είναι τα σνακς του εμπορίου, οι ξηροί καρποί ή τα έτοιμα δημητριακά καθώς και από έτοιμο φαγητό, σε σύγκριση με τις δύο υποκατηγορίες των μαρτύρων. Υψηλότερα, ωστόσο, είναι τα επίπεδα πρόσληψης AGEs των ασθενών από τροφές όπως τα λαχανικά, τα γαλακτοκομικά, τα αμυλούχα και τα κρεατικά/ψαρικά σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ οι υγιείς μάρτυρες προσλαμβάνουν σε υψηλότερα επίπεδα AGEs από φρούτα αλλά και από γλυκά, διάφορες τροφές (σνακς του εμπορίου, πατατάκια, μπισκότα, κράκερς, δημητριακά εμπορίου, ξηροί καρποί κτλ), έτοιμο φαγητό, κονσέρβες και ροφήματα.

	Ασθενείς (N=305) mean ± SD¹	Μάρτυρες (N=247) mean ± SD¹	Μάρτυρες υγιείς (N=53) mean ± SD¹	p value
Φρούτα ¹ ανά εβδομάδα	10.15 ± 9.29	11.73± 7.60	24.62± 16.35	0.0001
Συνολικά AGEs	10.15 ± 9.29	11.73 ± 7.60	24.62 ± 16.35	0.0001
Λαχανικά ² ανά εβδομάδα	13.41 ± 7.47	15.54± 7.19	22.43± 10.46	0.0001
Συνολικά AGEs	178.45 ± 171.77	145.58± 104.41	153.02± 109.74	0.893
Γαλακτοκομικά ² ανά εβδομάδα	11.52 ± 6.95	9.32± 6.45	10.75± 6.81	0.0001
Συνολικά AGEs	2310.49 ± 4216.78	1063.94± 1973.99	3177.70± 4806.77	0.003
Αμυλούχα ² ανά εβδομάδα	21.85 ± 11.79	22.78± 13.51	19.02± 2.97	0.005
Συνολικά AGEs	121.75 ± 80.31	85.96± 72.41	55.53± 51.20	0.0001
Κρεατικά/ψαρικά ² ανά εβδομάδα	18.49 ± 10.49	4.12± 1.95	8.79± 7.92	0.0001
Συνολικά AGEs	1827.97 ± 1046.34	403.36± 185.59	833.39± 757.25	0.0001
Αλλαντικά ¹ ανά εβδομάδα	0.18 ± 0.81	0.32± 1.03	1.28± 1.97	0.0001
Συνολικά AGEs	0.06 ± 0.24	0.14± 0.40	0.46± 0.61	0.0001
Σως ³ (μουστάρδα, μαγιονέζα, κέτσαπ κτλ) ανά εβδομάδα	0.01 ± 0.11	0.02± 0.15	0.02± 0.19	0.054
Συνολικά AGEs	98.03 ± 140.80	208.29± 162.33	132.17± 158.99	0.0001
Γλυκά ¹ ανά εβδομάδα	3.12 ± 2.79	7.43± 11.94	22.02± 24.81	0.0001
Συνολικά AGEs	16.78 ± 18.33	7.43 ± 11.94	22.02 ± 24.81	0.0001
Διάφορα ¹ (σνακς, μπισκότα, πατατάκια, ξηροί καρποί, δημητριακά εμπορίου κτλ) ανά εβδομάδα	3.61 ± 4.28	3.21± 3.90	10.77± 11.07	0.0001
Συνολικά AGEs	50.76 ± 85.98	82.61± 149.89	140.85± 155.62	0.0001
Έτοιμο φαγητό ² ανά εβδομάδα	2.59 ± 3.35	2.75± 3.20	4.92± 6.85	0.018
Συνολικά AGEs	259.01 ± 335.10	274.90± 320.47	492.45± 685.24	0.018
Κονσέρβες ¹ ανά εβδομάδα	0.27 ± 1.07	0.15± 0.48	0.38± 1.00	0.048
Συνολικά AGEs	2.25 ± 7.92	2.18± 13.46	6.32± 30.66	0.056
Ροφήματα ² ανά εβδομάδα	12.76 ± 6.46	12.32± 5.81	15.47± 7.52	0.015
Συνολικά AGEs	12.76 ± 6.46	12.32± 5.81	15.47± 7.52	0.015

	Ασθενείς (N=305) mean ± SD¹	Μάρτυρες (N=247) mean ± SD¹	Μάρτυρες υγιείς (N=53) mean ± SD¹	p value
Αλκοολούχα ² ανά εβδομάδα	4.01 ± 4.99	4.09 ± 5.66	4.22 ± 5.90	0.568
Συνολικά AGEs	4.01 ± 4.99	4.09 ± 5.66	4.22 ± 5.90	0.568
Ωμό Ελαιόλαδο ³ ανά εβδομάδα	22.2 ± 16.93	28.97 ± 19.83	21.41 ± 13.83	0.0001
Συνολικά AGEs	222.00 ± 169.37	289.79 ± 198.36	214.15 ± 138.35	0.0001
Συνολικά AGEs	5271.28 ± 5087.77	2786.16 ± 2511.88	5736.07 ± 5917.81	0.0001

¹: τεμάχια, ²: μερίδες, ³: κουταλιές της σούπας

Πίνακας 5.7: Διατροφικές συνήθειες των ασθενών και των μαρτύρων, συνολικά ανά κατηγορία και το σύνολο AGEs αυτών

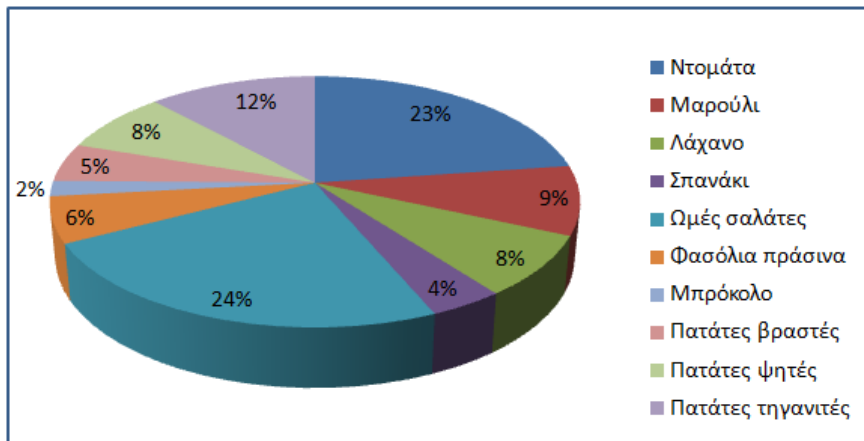
Διατροφικές Συνήθειες των Ασθενών και Προσλαμβανόμενα AGEs ανά Κατηγορία Τροφίμων

Αναλυτικότερα, σχετικά με τις κατηγορίες των τροφών που καταναλώνουν ανά εβδομάδα οι ασθενείς περισσότερο από τους μάρτυρες, όσον αφορά τα λαχανικά αυτά αφορούν στο μεγαλύτερο ποσοστό τις ντομάτες και τις ωμές σαλάτες, ενώ ακολουθούν σε χαμηλότερα αλλά σημαντικά ποσοστά οι πατάτες οι τηγανητές, οι πατάτες οι ψητές, τα μαρούλια και το λάχανο (Γράφημα 5.1).

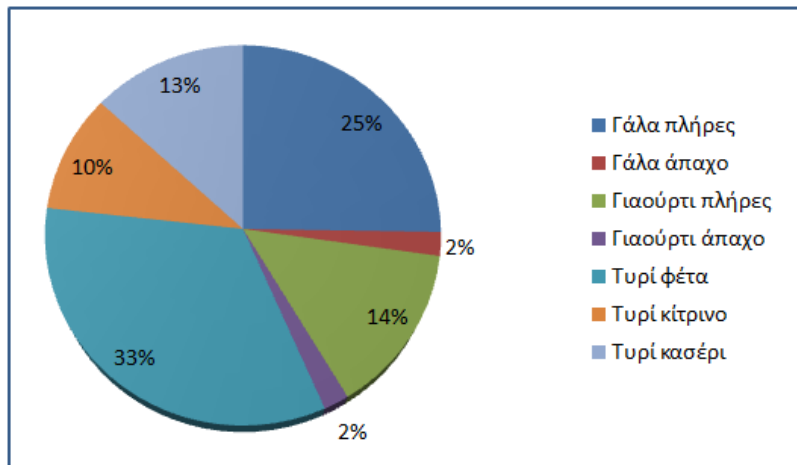
Αντίστοιχα, η μεγαλύτερη ποσοστιαία κατανάλωση σε γαλακτοκομικά προέρχεται από την φέτα και το πλήρες γάλα, με το πλήρες γιαούρτι και το κασέρι να ακολουθούν σε χαμηλότερα ποσοστά (Γράφημα 5.2).

Κύρια πηγή αμυλούχων στους ασθενείς, αποτελεί το λευκό ψωμί και σε χαμηλότερα ποσοστά ακολουθούν οι φρυγανιές και τα ζυμαρικά (Γράφημα 5.3).

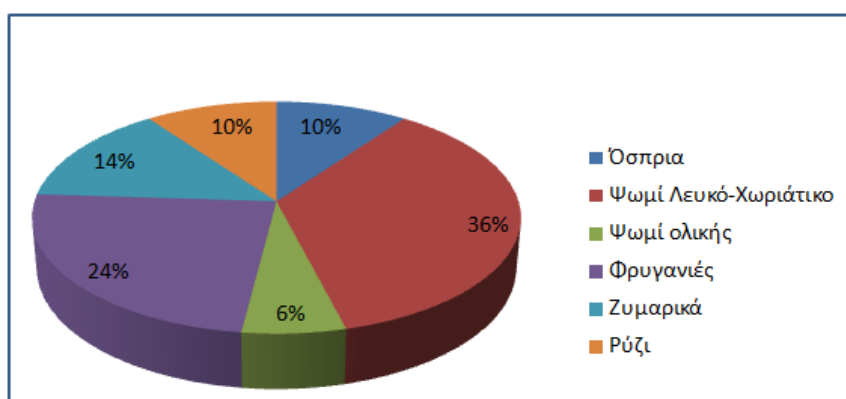
Την υψηλότερη ποσοστιαία κατανάλωση κρεατικών παρουσιάζουν οι ασθενείς όσον αφορά το κοτόπουλο ψητό του φούρνου, του χοιρινού κατσαρόλας και του τηγανητού κοτόπουλου, με το τηγανητό το ψάρι να αποτελεί σε αρκετά χαμηλά ποσοστά την πηγή πρωτεΐνης ψαριών (3%) (Γράφημα 5.4).



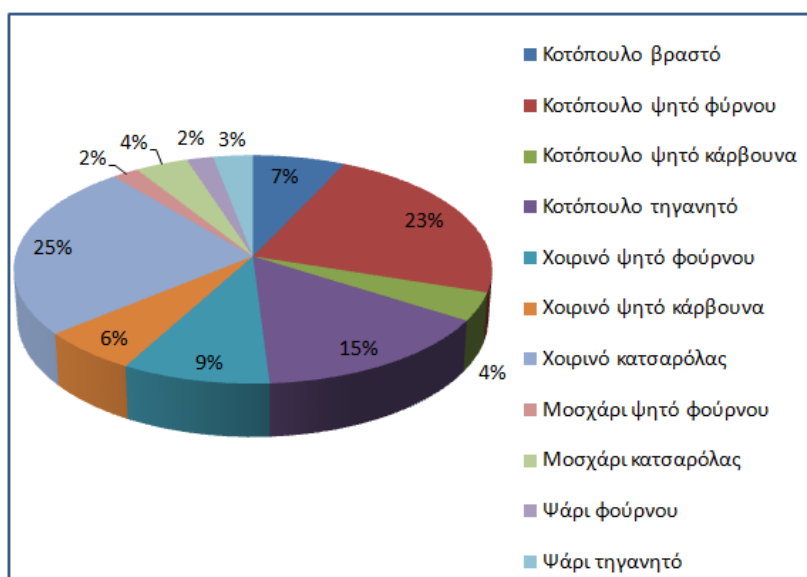
Γράφημα 5.1: Ποσοστιαία κατανομή κατανάλωσης λαχανικών από τους ασθενείς



Γράφημα 5.2: Ποσοστιαία κατανομή κατανάλωσης γαλακτοκομικών από τους ασθενείς



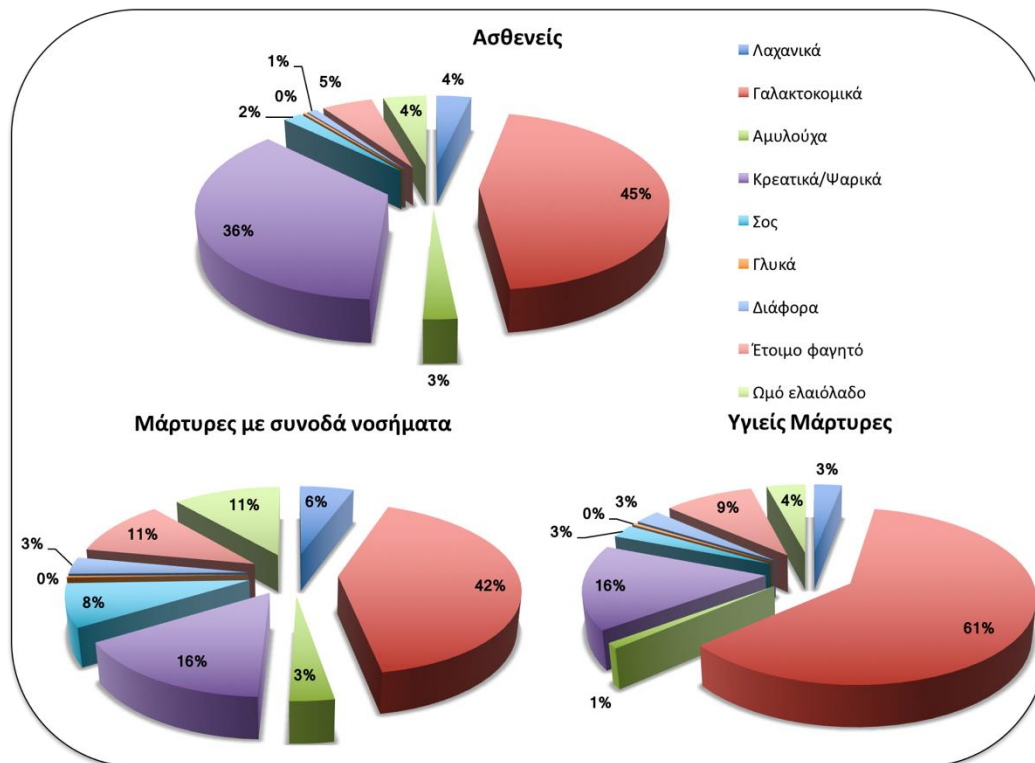
Γράφημα 5.3: Ποσοστιαία κατανομή κατανάλωσης αμυλούχων από τους ασθενείς



Γράφημα 5.4: Ποσοστιαία κατανομή κατανάλωσης κρεατικών/ψαρικών από τους ασθενείς

Πρόσληψη AGEs ανά τροφική κατηγορία για τους ασθενείς και τους μάρτυρες

Ο έλεγχος των κυριότερων πηγών AGEs ανά τροφική κατηγορία μεταξύ των ασθενών και των δύο ομάδων των μαρτύρων έδειξε ότι κυριότερη πηγή διατροφικών AGEs είναι τα γαλακτοκομικά, τα οποία καταναλώνονται σε υψηλότερα ποσοστά από του μάρτυρες χωρίς συνοδά νοσήματα (61%) και ακολουθούν τα κρεατικά/ψαρικά τα οποία καταναλώνονται σε αρκετά υψηλότερα ποσοστά (36%) από τους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες και των δύο υποκατηγοριών (16%). Παράλληλα, οι ασθενείς με συνοδά νοσήματα προσλαμβάνουν περισσότερα AGEs από ωμό ελαιόλαδο, σως και έτοιμο φαγητό, ενώ έτοιμο φαγητό καταναλώνουν και οι μάρτυρες χωρίς συνοδά νοσήματα (Γράφημα 5.5).



Γράφημα 5.5: Ποσοστιαία κατανομή πρόσληψης AGEs από τις κατηγορίες τροφίμων για τους ασθενείς και τους μάρτυρες. Τα γαλακτοκομικά αποτελούν την κυριότερη πηγή AGEs ιδιαίτερα για τους μάρτυρες χωρίς συνοδά νοσήματα (61%) έναντι 45% των ασθενών και 42% των μαρτύρων με συνοδά νοσήματα), ενώ ακολουθεί η κατηγορία των κρεατικών/ψαρικών που αποτελεί σημαντική πηγή AGEs για τους ασθενείς (36% έναντι 16% των μαρτύρων). Οι υγιείς μάρτυρες έχουν αυξημένη πρόσληψη AGEs από το ωμό ελαιόλαδο, τις σως και το έτοιμο φαγητό, ενώ έτοιμο φαγητό καταναλώνουν και οι μάρτυρες με συνοδά νοσήματα.

5.2.9 Συνήθειες επεξεργασίας και προετοιμασίας των τροφίμων από τους ασθενείς και τους μάρτυρες

Αναφορικά με τις συνήθειες προετοιμασίας του φαγητού, η πλειοψηφία του πληθυσμού της μελέτης, χρησιμοποιεί ελαιόλαδο στο μαγείρεμα, το οποίο όμως προσθέτει από την αρχή της προετοιμασίας, με το μεγαλύτερο ποσοστό να το παρουσιάζουν οι μάρτυρες με κάποιο συνοδό νόσημα. Ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό των υγιών μαρτύρων μαγειρεύουν στον ατμό. Λιγότερο συχνά και σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μαγειρεύουν στην χύτρα οι ασθενείς, ενώ προτιμούν περισσότερο το μαγείρεμα για περισσότερη ώρα σε χαμηλή θερμοκρασία και αναφέρουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μαγειρέματος βραστού κοτόπουλου για

μία ώρα συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παράλληλα, τα χαμηλότερα ποσοστά μαγειρέματος ψητού χοιρινού για 2 ώρες και χοιρινού κατσαρόλας για 1 ώρα, καθώς και μοσχαριού κατσαρόλας για 1-2 ώρες αναφέρουν οι μάρτυρες με κάποιο συνοδό νόσημα, ενώ αυτοί φαίνεται να μαγειρεύουν σημαντικά συχνότερα χοιρινό τηγανητό, αρνί για 2 ώρες και ψάρι ψητό για 30 λεπτά με 1 ώρα (Πίνακας 5.8).

	Ασθενείς (N=305) N (%)	Μάρτυρες (N=247) N (%)	Μάρτυρες Χωρίς τίποτα (N=53) N(%)	p value
Χρήση Ελαιολάδου στο μαγείρεμα	304 (99.7)	245 (99.2)	53 (100)	0.628
Προσθήκη λιπαρής ουσίας κατά το μαγείρεμα;				
Αρχή	256 (84.5)	225 (93.4)	40 (75.5)	0.001
Στο τέλος	36 (11.9)	13 (5.4)	9 (17.0)	
Μαγειρεύεται στον Ατμό;				
Ποτέ με σπάνια	294 (96.7)	239 (98.7)	46 (86.8)	0.0001
Μαγειρεύεται στην Χύτρα				
Συχνά;	108 (35.4)	112 (46.3)	24 (45.3)	0.001
Ποτέ με σπάνια	197 (64.5)	130 (53.7)	29 (44.7)	
Μαγειρεύεται σε δυνατή θερμοκρασία για λιγότερη ώρα;	102 (33.7)	109 (45.4)	21 (39.6)	0.020
Μαγειρεύεται σε χαμηλή θερμοκρασία για περισσότερη ώρα;	204 (67.1)	132 (55.0)	31 (58.5)	0.014
Τσιγαρίζετε κατά το μαγείρεμα;	223 (73.1)	181 (75.4)	38 (71.7)	0.130
Χρόνος Μαγειρέματος;				
Κοτόπουλο Βραστό για 1 ώρα	63 (64.9)	25 (38.5)	2 (7.4)	0.0001
Κοτόπουλο Ψητό για 1 ώρα	131 (49.8)	108 (56.0)	28 (68.3)	0.069
Κοτόπουλο Τηγανητό για 15 λεπτά	27 (71.1)	30 (85.7)	5 (71.4)	0.453
Χοιρινό Ψητό για 2 ώρες	43 (29.5)	22 (19.5)	10 (30.3)	0.002
Χοιρινό κατσαρόλας 1 ώρα	51 (45.5)	21 (42.0)	13 (56.5)	0.035
Χοιρινό Τηγανητό για 15 λεπτά	42 (66.7)	60 (76.9)	8 (50.0)	0.049
Μοσχάρι Ψητό για 1 ώρα	81 (62.3)	11 (57.9)	6 (37.5)	0.290
Μοσχάρι Κατσαρόλας για 1-2 ώρες	177 (88.5)	70 (76.1)	31 (88.5)	0.017
Μοσχάρι Τηγανητό για 30 λεπτά	5 (50.0)	4 (100.0)	1 (33.3)	0.215
Αρνί για 2 ώρες	71 (60.7)	41 (78.8)	10 (45.5)	0.007
Κατσίκι για 2 ώρες	53 (48.2)	29 (44.6)	5 (35.7)	0.658
Ψάρι ψητό για 30 λεπτά -1 ώρα	124 (81.6)	70 (89.7)	26 (78.8)	0.021
Ψάρι τηγανητό για 15 λεπτά	139 (92.7)	115 (98.3)	28 (96.6)	0.520
Ψάρι Βραστό για 30 λεπτά	33 (51.6)	12 (52.2)	15 (68.2)	0.110

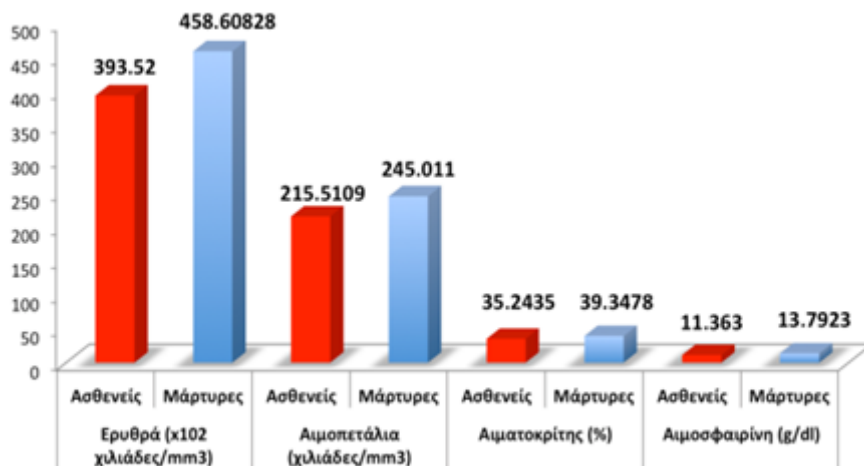
Πίνακας 5.8: Συνήθειες στην προετοιμασία του φαγητού των ασθενών και των μαρτύρων

5.3 Συσχετίσεις

5.3.1 Συσχέτιση των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες με Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο έλεγχος ανάμεσα στους αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες των ασθενών και των μαρτύρων με ΣΔ έδειξε τα εξής:

Αιματολογικοί δείκτες: Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση αναφορικά με τα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με ΣΔ συγκριτικά με τους μάρτυρες με το ίδιο νόσημα, έτσι όπως αποτυπώνεται και στο γράφημα 5.6.



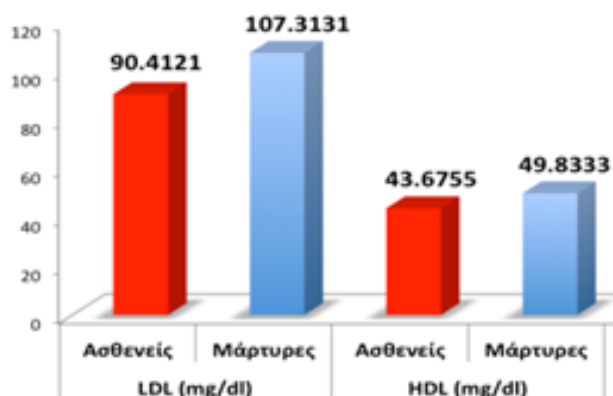
Γράφημα 5.6: Δείκτες γενικής εξέτασης αίματος σε ασθενείς και μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα των ερυθρών, των αιμοπεταλίων, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς ($p < 0.0001$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες

Δείκτες νεφρικής λειτουργίας: Παράλληλα, όπως ήταν αναμενόμενο οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, ουρία, κρεατινίνη και ουρικό οξύ ήταν σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες με ΣΔ, με τα επίπεδα του ουρικού οξέος να είναι σε σχετικά ρυθμισμένα για τη νόσο επίπεδα, όπως φαίνεται και στο γράφημα 5.7.



Γράφημα 5.7: Δείκτες νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς και μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα των δεικτών νεφρικής λειτουργίας (ουρία, ουρικό οξύ και κρεατινίνη) των ήταν σημαντικά αυξημένα ($p \leq 0.016$) συγκριτικά με τους μάρτυρες

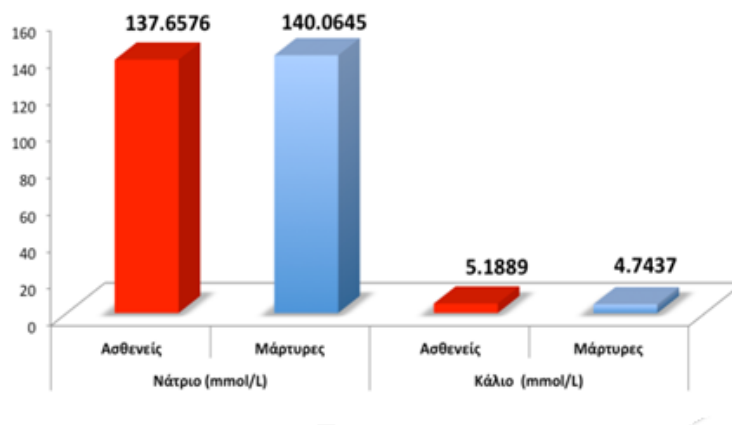
Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ: Τα επίπεδα της LDL και HDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες (Γράφημα 5.8).



Γράφημα 5.8: Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ σε ασθενείς και μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα της LDL και της HDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς ($p \leq 0.02$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες

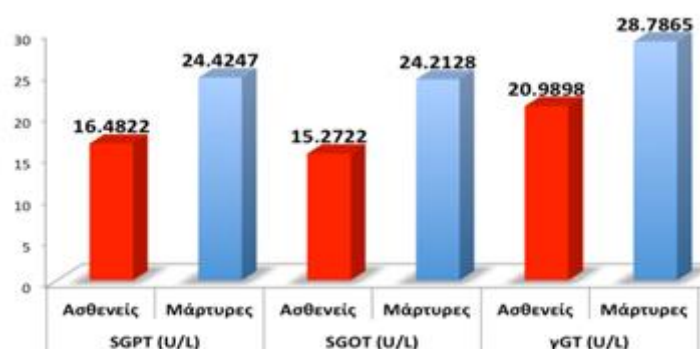
Ηλεκτρολύτες: Τα επίπεδα του νατρίου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν σημαντικά μειωμένα συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα των νατρίου των μαρτύρων που φέρουν το ίδιο νόσημα στο ιστορικό τους, ενώ τα επίπεδα του καλίου ήταν

σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, όπως φαίνεται και στο γράφημα 5.9.



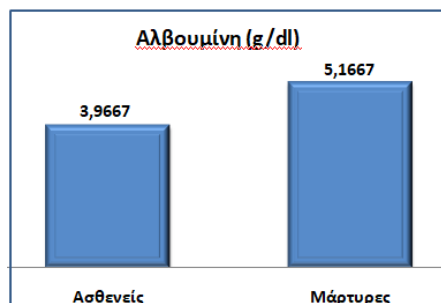
Γράφημα 5.9: Επίπεδα ηλεκτρολυτών στους ασθενείς και τους μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα του νατρίου ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς ($p < 0.0001$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα του καλίου ήταν σημαντικά αυξημένα ($p < 0.0001$).

Δείκτες ηπατικής λειτουργίας: Αναφορικά με τους δείκτες υπατικής λειτουργίας, SGPT, SGOT και γGT παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων τους στους ασθενείς με ΣΔ συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα των δεικτών στους αντίστοιχους μάρτυρες (Γράφημα 5.10).



Γράφημα 5.10: Επίπεδα δεικτών ηπατικής λειτουργίας στους ασθενείς και τους μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα των δεικτών υπατικής λειτουργίας SGPT, SGOT και γGT, ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς ($p \leq 0.02$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες

Δείκτες θρέψης: Η αλβουμίνη ήταν επίσης σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες στο ατομικό ιστορικό των οποίων αναφέρεται ο ΣΔ (Γράφημα 5.11).



Γράφημα 5.11: Επίπεδα αλβουμίνης στους ασθενείς και τους μάρτυρες με σακχαρώδη διαβήτη. Τα επίπεδα της αλβουμίνης ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς ($p \leq 0.02$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες

5.3.2 Συσχετίσεις αιματολογικών και βιοχημικών Δεικτών με τα AGEs ανά Κατηγορία Τροφίμων στους ασθενείς και στις ομάδες των μαρτύρων.

5.3.2.1 Συσχέτιση των Αιματολογικών/Βιοχημικών Δεικτών των Ασθενών με ΤΣΧΝΝ υπό Αιμοκάθαρση με τα AGEs ανά Κατηγορία Τροφίμων

Ο έλεγχος συσχετίσεων με τα συνολικά AGEs για την κάθε διατροφική κατηγορία και για τα συνολικό σκορ των AGEs για τον πληθυσμό των ασθενών έδειξε τα εξής:

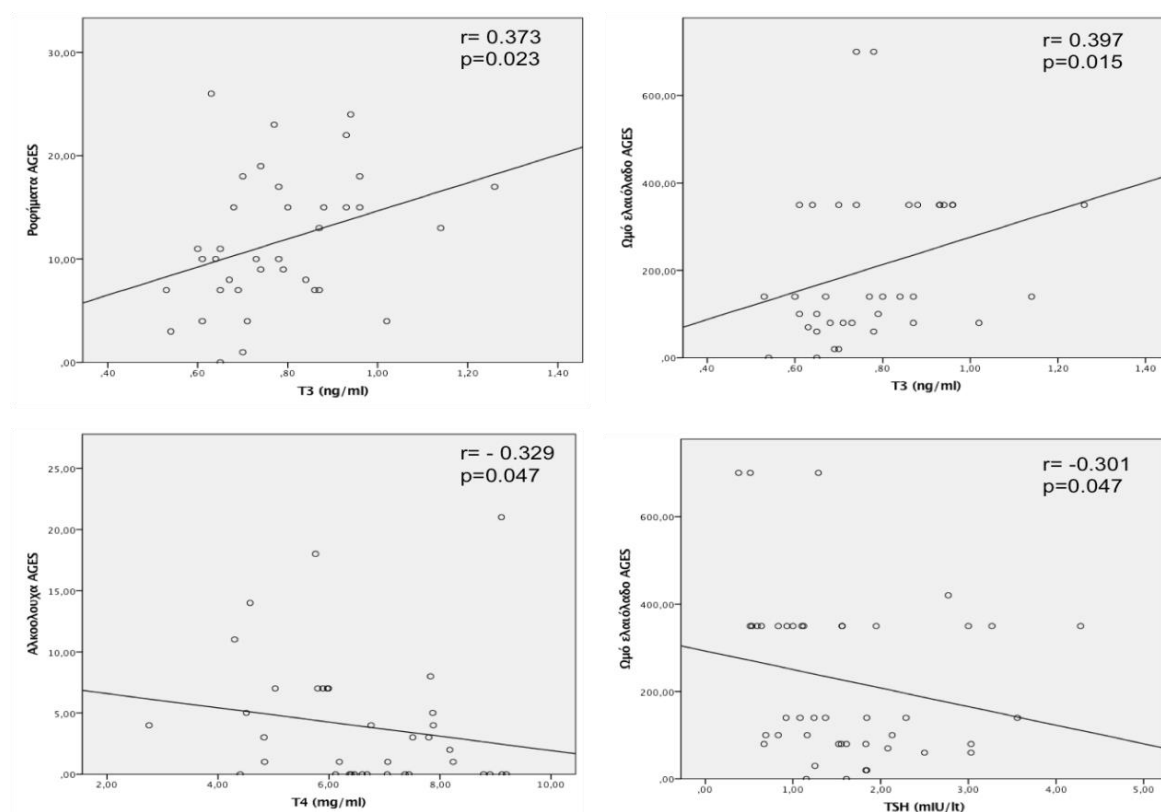
Δείκτες νεφρικής λειτουργίας και διατροφικά AGEs: Η κρεατινίνη συσχετίστηκε θετικά με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία του έτοιμου φαγητού ($r: 0.231$, $p: 0.00$) και το ουρικό οξύ συσχετίστηκε θετικά με τα προερχόμενα από τα αλκοολούχα ποτά AGEs ($r: 0.207$, $p: 0.004$).

Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ και διατροφικά AGEs: Η HbA1c εμφανίζει θετική συσχέτιση με τα AGEs που προκύπτουν από την κατανάλωση φρούτων ($r: 0.200$, $p: 0.00$) και αλκοολούχων ποτών ($r: 0.222$, $p: 0.00$).

Δείκτες φλεγμονής και διατροφικά AGEs: Κανένας από τους δείκτες φλεγμονής δεν συσχετίστηκε με τα AGEs από κάποια κατηγορία τροφίμων.

Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ και διατροφικά AGEs: Τα AGEs που περιέχονται στα ροφήματα και τα αναψυκτικά συσχετίζονται θετικά με τα τριγλυκερίδια ($r: 0.231, p: 0.001$).

Θυρεοειδικές ορμόνες και διατροφικά AGEs: Στην κατηγορία αυτή παρατηρείται μέτρια θετική συσχέτιση της T_3 με τα AGEs των ροφημάτων και αναψυκτικών ($r: 0.373, p: 0.023$) και του ωμού ελαιόλαδου ($r: 0.397, p: 0.015$) και μέτρια αρνητική συσχέτιση της T_4 με τα AGEs των αλκοολούχων ποτών ($r: -0.329, p: 0.047$) και της TSH με τα AGEs του ωμού ελαιόλαδου ($r: -0.301, p: 0.047$) (Γράφημα 5.12).



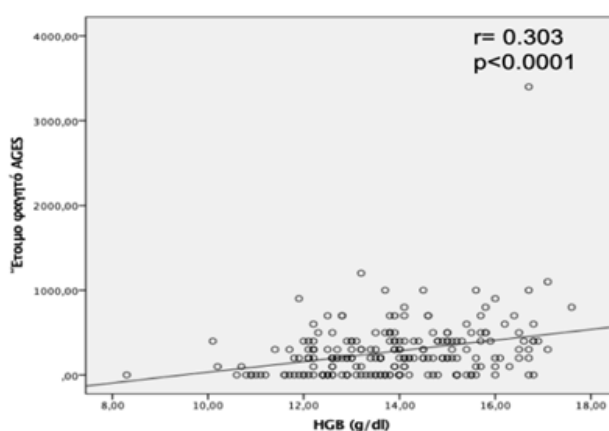
Γράφημα 5.12: Συσχετίσεις των θυρεοειδών ορμονών με τα AGEs των διατροφικών ομάδων στον πληθυσμό των ασθενών.

5.3.2.2 Συσχέτιση των Αιματολογικών/Βιοχημικών Δεικτών των Μαρτύρων με Σακχαρώδη Διαβήτη με τα AGEs ανά Κατηγορία Τροφίμων:

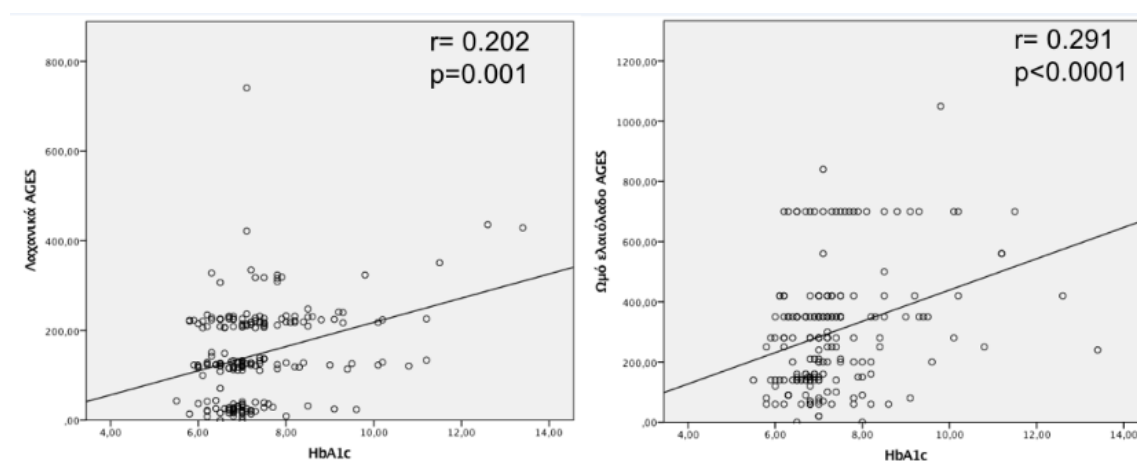
Ο έλεγχος συσχετίσεων με τα συνολικά AGEs για την κάθε διατροφική κατηγορία και για το συνολικό σκορ των AGEs για τον πληθυσμό των μαρτύρων με ΣΔ έδειξε τα εξής:

Αιματολογικοί δείκτες και διατροφικά AGEs: Για την κατηγορία των μαρτύρων η πλειοψηφία των οποίων πάσχει από ΣΔ τύπου I ή II ο έλεγχος συσχέτισε με μέτρια θετική συσχέτιση της αιμοσφαιρίνης (HGB) με τα AGEs του έτοιμου φαγητού ($r: 0,303$ και $p:0.000$) (Γράφημα 5.13).

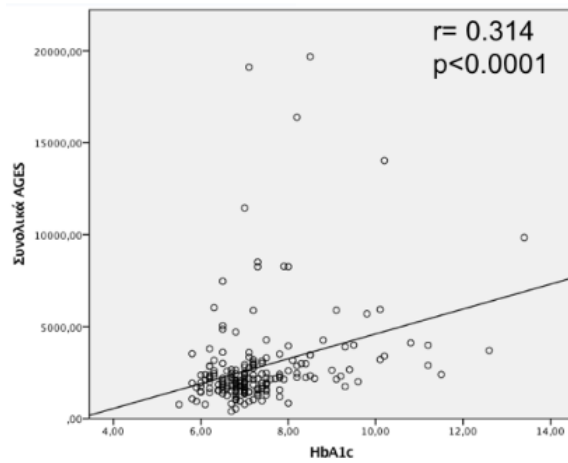
Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ και διατροφικά AGEs: Για τους διαβητικούς που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου η HbA1c συσχέτισε θετικά με τα AGEs των λαχανικών ($r: 0.202$ και $p:0.001$), του ωμού ελαιόλαδου ($r: 0.291$ και $p:0.000$) αλλά και με το σύνολο των AGEs της διατροφής τους ($r: 0.314$ και $p:0.000$) (Γράφημα 5.14 και 5.15).



Γράφημα 5.13: Συσχέτιση της αιμοσφαιρίνης με τα AGEs που προέρχονται από τις κατηγορίες του έτοιμου φαγητού για την ομάδα των μαρτύρων με μεταβολικό νόσημα στο ιστορικό τους

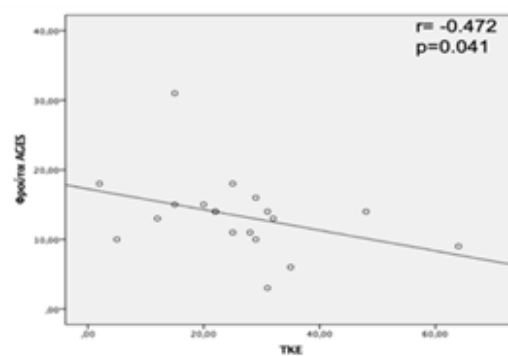
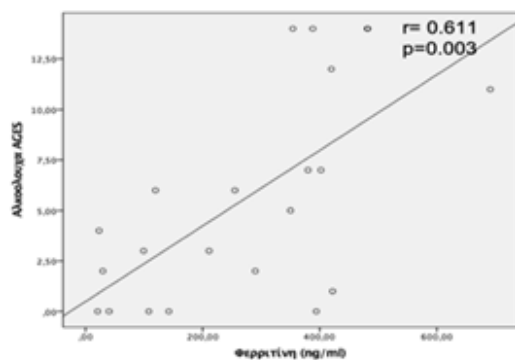


Γράφημα 5.14: Συσχέτιση της HbA1c με τα AGEs που προέρχονται από τις κατηγορίες των λαχανικών και του ωμού ελαιόλαδου για την ομάδα των μαρτύρων με μεταβολικό νόσημα στο ιστορικό τους

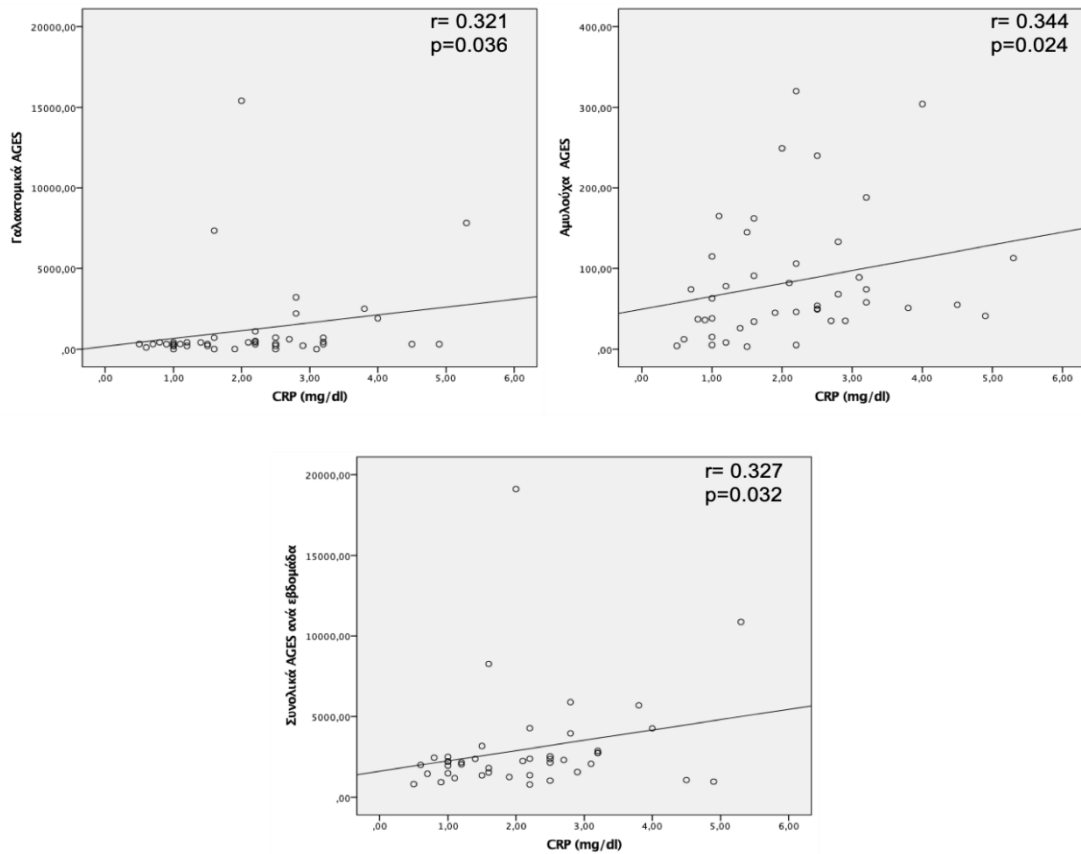


Γράφημα 5.15: Συσχέτιση της HbA1c με τα συνολικά AGEs για την ομάδα των μαρτύρων με μεταβολικό νόσημα στο ιστορικό τους

Δείκτες φλεγμονής και διατροφικά AGEs: Σε αυτή την κατηγορία δεικτών παρατηρείται καλή θετική συσχέτιση ανάμεσα στη φερριτίνη και τα AGEs που προέρχονται από τα αλκοολούχα ποτά ($r: 0.611$ και $p: 0.003$) και αρνητική συσχέτιση ανάμεσα την ΤΚΕ με τα AGEs των φρούτων ($r: -0.472$ και $p: 0.041$) (Γράφημα 5.16). Αναφορικά με τη CRP, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν πως στους διαβητικούς ασθενείς υπάρχει θετική συσχέτιση με τα AGEs που περιέχονται στα γαλακτοκομικά προϊόντα ($r: 0.321$ και $p: 0.036$), στα αμυλούχα τρόφιμα ($r: 0.344$ και $p: 0.024$) και στα συνολικά AGEs ($r: 0.327$ και $p: 0.032$) (Γράφημα 5.17).

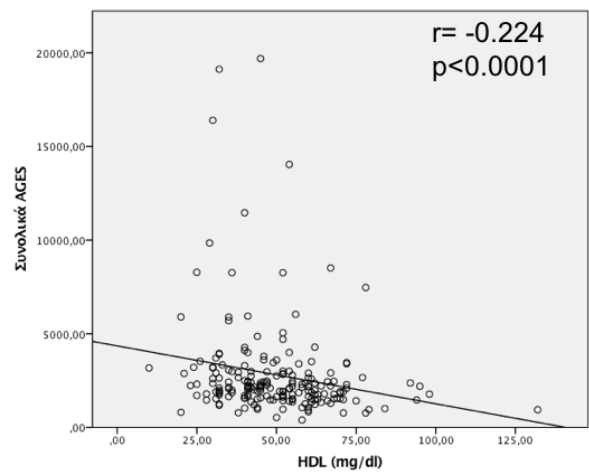


Γράφημα 5.16: Συσχέτιση της φερριτίνης και της ΤΚΕ με τα AGEs που προέρχονται από τις κατηγορίες των αλκοολούχων ποτών και των φρούτων αντίστοιχα



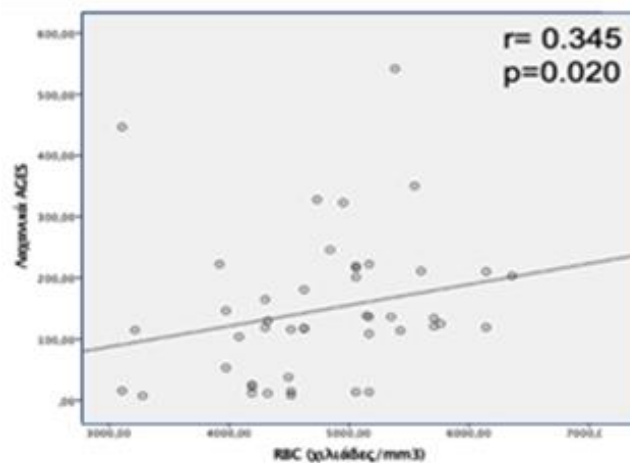
Γράφημα 5.17: Συσχετίσεις της CRP με τα AGEs των γαλακτοκομικών και των αμιλούχων και με τα συνολικά AGEs

Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ και διατροφικά AGEs: Στους διαβητικούς της μελέτης, παρατηρείται αρνητική συσχέτιση της HDL με τα συνολικά AGEs ($r: -0.224$ και $p: 0.0001$) (Γράφημα 5.18).

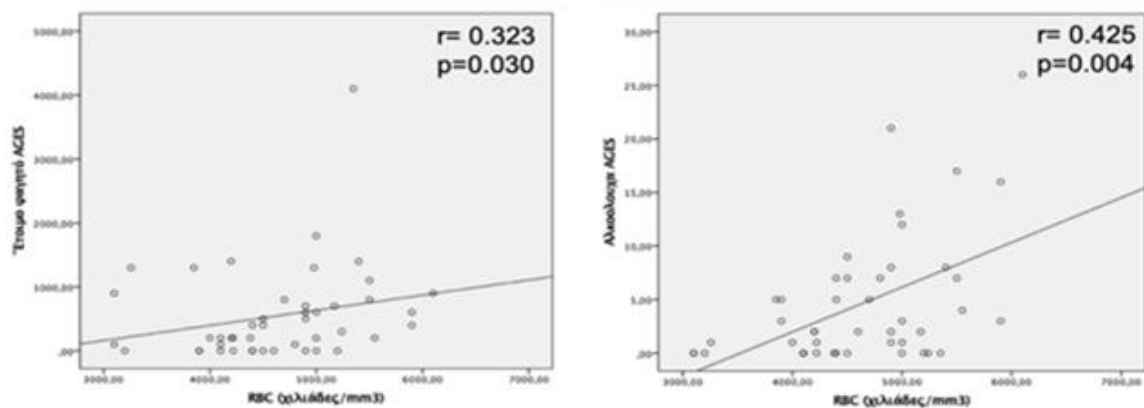


Γράφημα 5.18: Συσχετίσεις της HDL με τα συνολικά AGEs για την ομάδα των μαρτύρων με μεταβολικό νόσημα στο ιστορικό τους

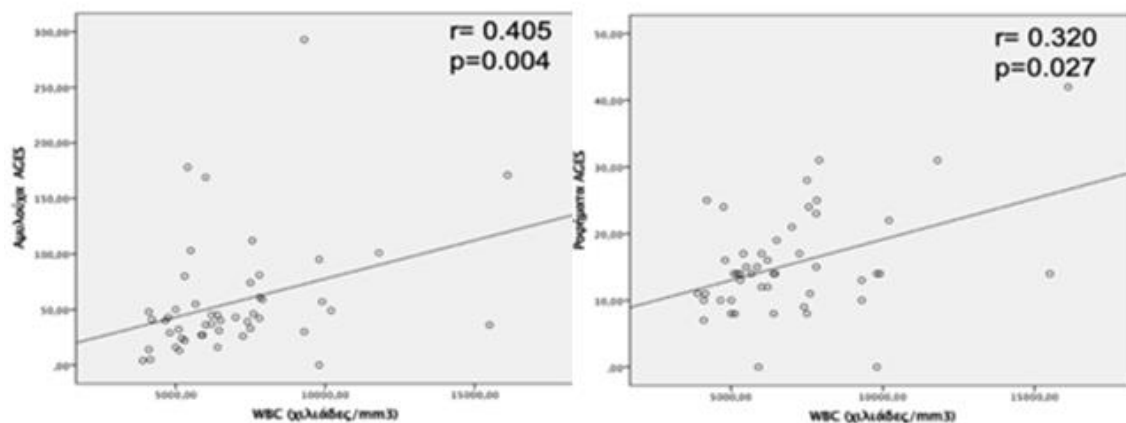
συσχέτιση των αιμοπεταλίων (PLT) με τα AGEs των φρούτων ($r = -0.308$ και $p = 0.033$) (Γράφημα 5.23). Επίσης, μέτρια προς καλή θετική συσχέτιση έδειξε ο αιματοκρίτης (Ht) με τα AGEs τόσο τα συνολικά ($r = 0.322$ και $p = 0.026$) όσο και αυτά του έτοιμου φαγητού ($r = 0.387$ και $p = 0.007$), των ροφημάτων (καφές, τσάι) ($r = 0.314$ και $p = 0.030$) και των αλκοολούχων ποτών ($r = 0.511$ και $p = 0.000$) (Γράφημα 5.24), καθώς και η αιμοσφαιρίνη (HGB) με τα AGEs των αλκοολούχων ποτών ($r = 0.399$ και $p = 0.005$) (Γράφημα 5.25).



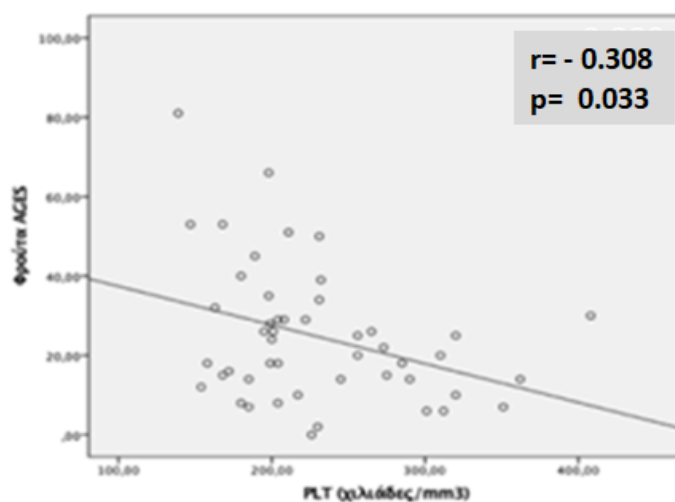
Γράφημα 5.20: Συσχέτιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τα AGEs που προέρχονται από την ομάδα των λαχανικών



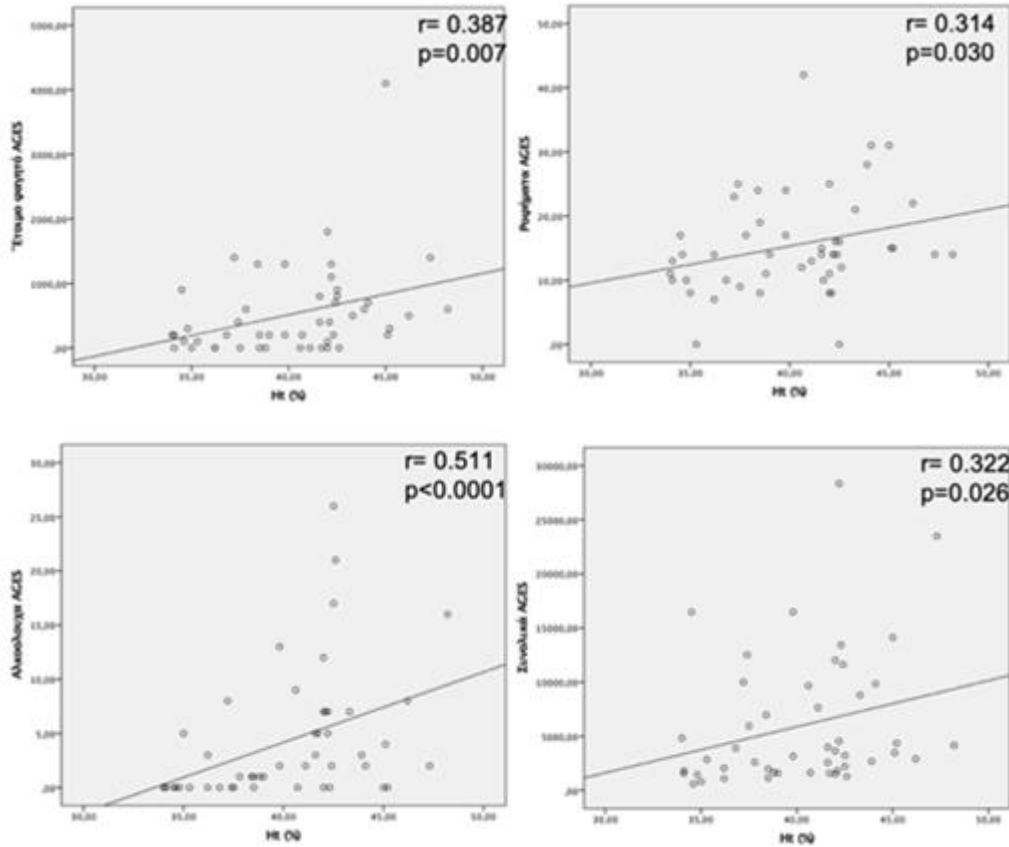
Γράφημα 5.21: Συσχέτιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τα AGEs που προέρχονται από την ομάδα του έτοιμου φαγητού και των αλκοολούχων ποτών



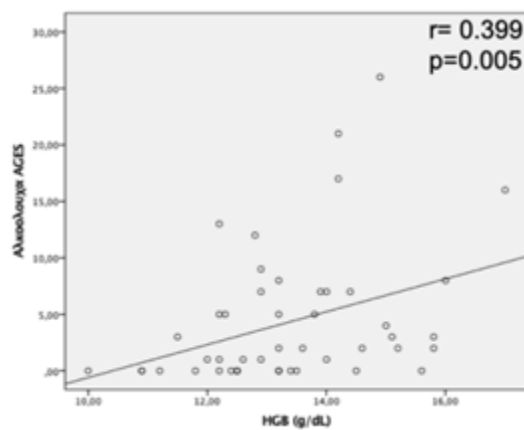
Γράφημα 5.22: Συσχέτιση των λευκών αιμοσφαιρίων με τα AGEs που προέρχονται από την ομάδα των αμυλούχων και των ροφημάτων



Γράφημα 5.23: Συσχέτιση των αιμοπεταλίων με τα AGEs που προέρχονται από την ομάδα των φρούτων

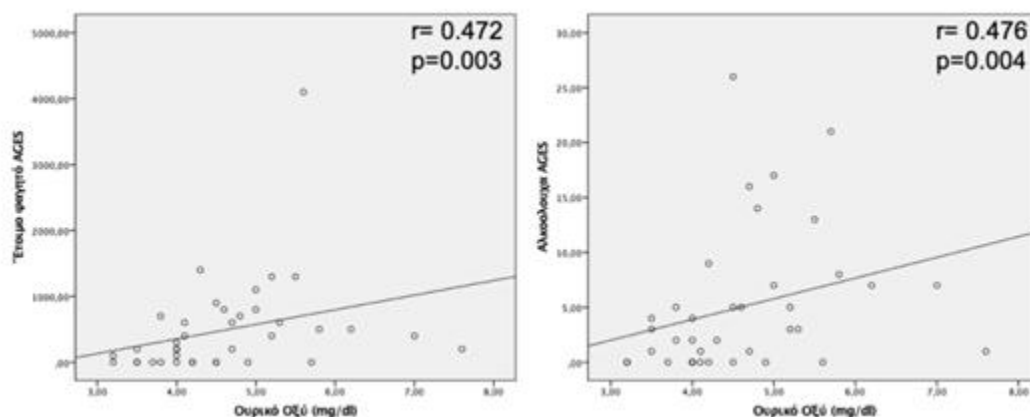


Γράφημα 5.24: Συσχέτιση του αιματοκρίτη με τα AGEs που προέρχονται από την ομάδα του έτοιμου φαγητού, των ροφημάτων, των αλκοολούχων ποτών και τα συνολικά AGEs



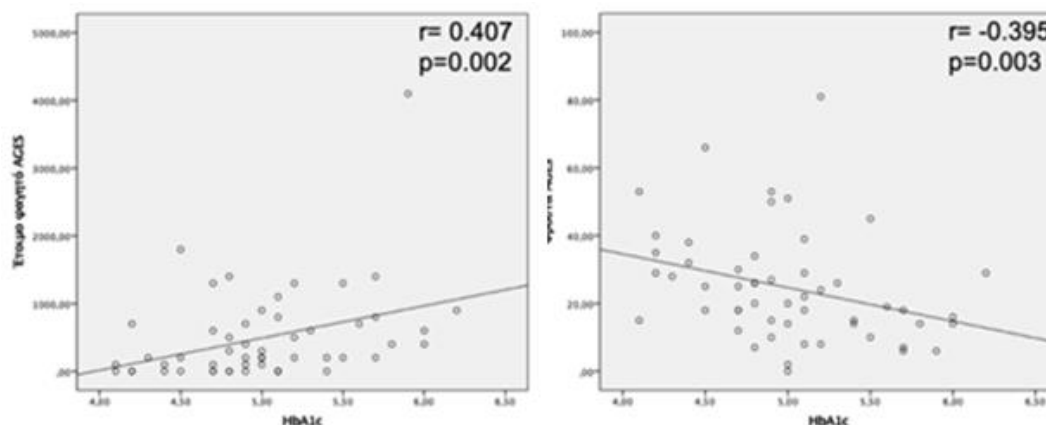
Γράφημα 5.25: Συσχέτιση της αιμοσφαιίνης με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των αλκοολούχων ποτών

Δείκτες νεφρικής λειτουργίας και διατροφικά AGEs: Στους υγιείς μάρτυρες το ουρικό οξύ συσχετίζεται θετικά με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία του έτοιμου φαγητού και των αλκοολούχων ποτών ($r: 0.472$, $p:0.003$ και $r: 0.476$, $p:0.004$ αντίστοιχα) (Γράφημα 5.26).



Γράφημα 5.26: Συσχέτιση του ουρικού οξέος με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία του έτοιμου φαγητού και των αλκοολούχων ποτών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων

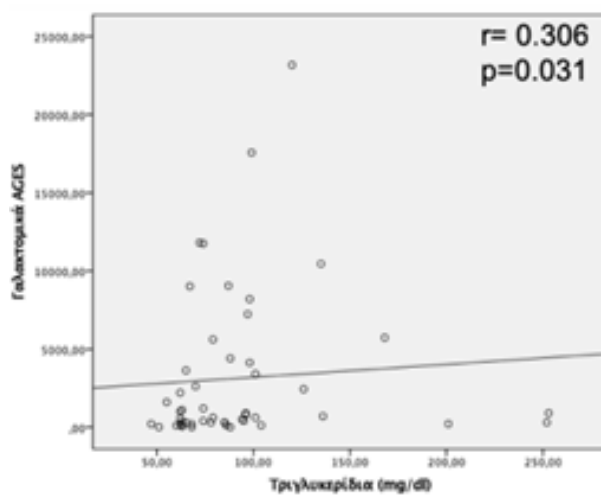
Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ και διατροφικά AGEs: Η γλυκόζη με τα προερχόμενα από τα αλκοολούχα ποτά AGEs για τη συγκεκριμένη ομάδα ελέγχου εμφανίζουν θετική συσχέτιση ($r:0.279$ και $p:0.043$), ενώ η HbA1c συσχετίζεται μέτρια θετικά με τα AGEs που προέρχονται από το έτοιμο φαγητό ($r:0.407$ και $p:0.002$), και μέτρια αρνητικά με τα AGEs των φρούτων ($r:- 0.395$ και $p:0.03$) (Γράφημα 5.27).



Γράφημα 5.27: Συσχέτιση της HbA1c με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία του έτοιμου φαγητού και των φρούτων για την ομάδα των υγιών μαρτύρων

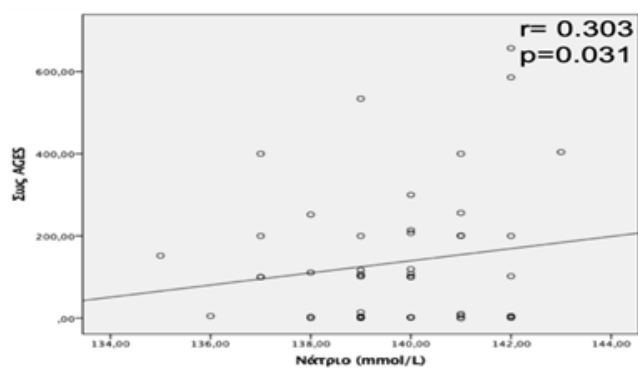
Δείκτες φλεγμονής και διατροφικά AGEs: Θετική συσχέτιση παρατηρείται για την ΤΚΕ και τα προερχόμενα από τα γαλακτοκομικά αλλά και τα συνολικά AGEs ($r: 0.812, p:0.05$ και $r:0.899, p:0.015$ αντίστοιχα) και για την CRP θετική συσχέτιση με τα AGEs των λαχανικών και με τα συνολικά AGEs ($r: 0.750, p:0.05$ και $r: 0.857, p:0.014$ αντίστοιχα).

Δείκτες λιπιδαιμικό προφίλ και διατροφικά AGEs: Η ολική χοληστερόλη και τα AGEs των κρεατικών ($r: 0.243$ και $p: 0.089$) η LDL και τα AGEs των γλυκών ($r: 0.272$ και $p: 0.062$) και τα τριγλυκερίδια και τα AGEs των γαλακτοκομικών ($r: 0.306$ και $p:0.031$), εμφανίζουν τάση για θετική συσχέτιση (Γράφημα 5.28).

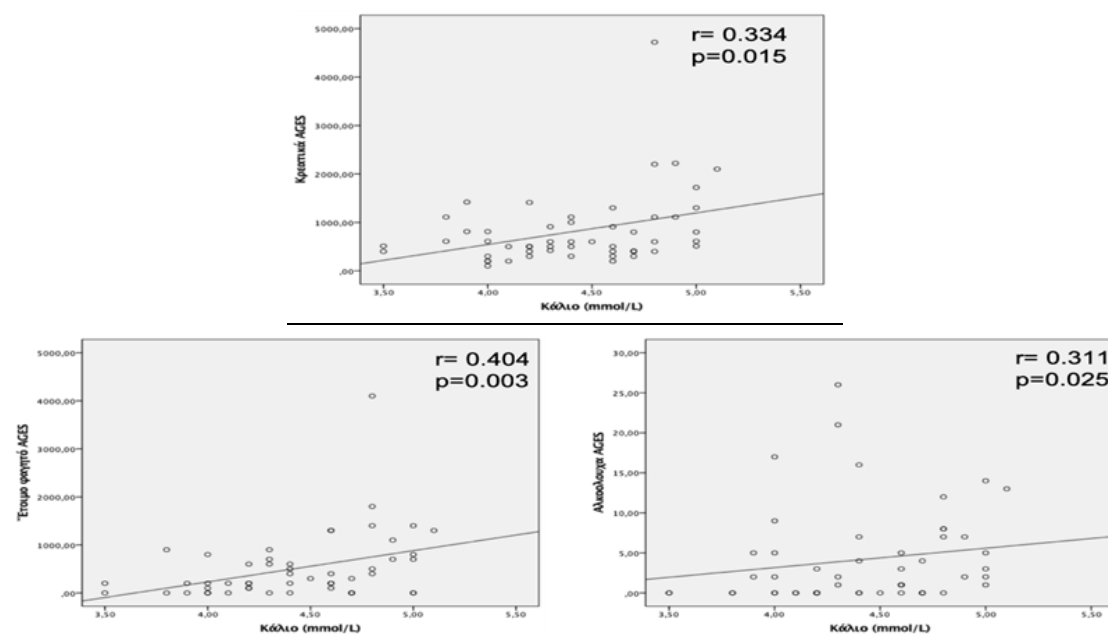


Γράφημα 5.28: Συσχέτιση των τριγλυκεριδίων με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των γαλακτοκομικών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων

Ηλεκτρολύτες και διατροφικά AGEs: Ο έλεγχος συσχετίσεων για την ομάδα των υγιών μαρτύρων έδειξε μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου με τα AGEs που περιέχονται στις διάφορες έτοιμες σάλτσες του εμπορίου ($r: 0.303$ και $p:0.031$) και μεταξύ του καλίου με τα AGEs των κρεατικών($r: 0.334$ και $p: 0.015$), του έτοιμου φαγητού ($r: 0.404$ και $p: 0.003$) και των αλκοολούχων ποτών ($r: 0.311$ και $p: 0.025$) (Γραφήματα 5.29 και 5.30).



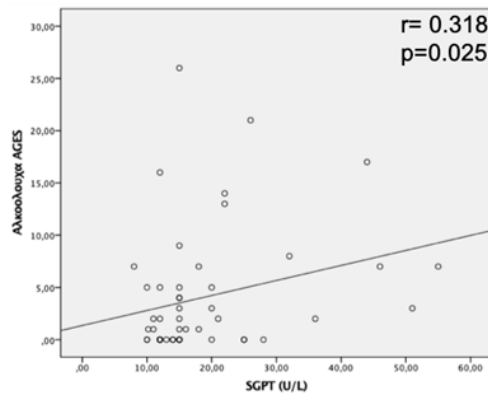
Γράφημα 5.29: Συσχέτιση του νατρίου με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των έτοιμων σαλτσών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων



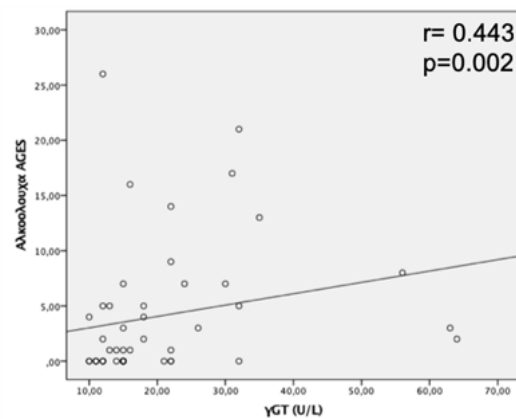
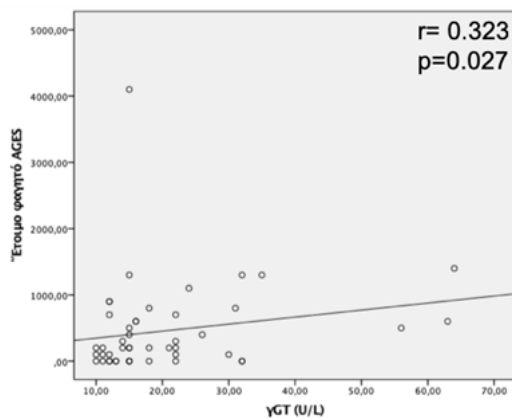
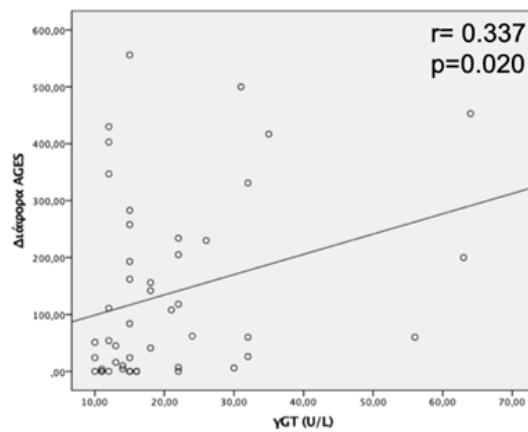
Γράφημα 5.30: Συσχέτιση του καλίου με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των κρεατικών, του έτοιμου φαγητού και αλκοολούχων ποτών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων

Δείκτες ηπατικής λειτουργίας και διατροφικά AGEs: Αναφορικά με τους δείκτες ηπατικής λειτουργίας στους μάρτυρες χωρίς συνοδό νόσημα, υπήρξε στατιστικά σημαντική και μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ της SGPT με τα AGEs των αλκοολούχων ποτών ($r: 0.318$ και $p: 0.025$) (Γράφημα 5.31) και μεταξύ της γ GT με τα AGEs των διαφόρων σνακς (ξηροί καρποί, πατατάκια και γαριδάκια, τα μπισκότα ή τα δημητριακά του εμπορίου κτλ.) ($r: 0.337$ και $p: 0.020$), του έτοιμου φαγητού ($r:$

0.323 και $p: 0.027$) και των αλκοολούχων ποτών ($r: 0.443$ και $p: 0.002$) (Γράφημα 5.32).



Γράφημα 5.31: Συσχέτιση SGPT με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των αλκοολούχων ποτών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων



Γράφημα 5.32: Συσχέτιση της γGT με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των διάφορων σκανς, του έτοιμου φαγητού και αλκοολούχων ποτών για την ομάδα των υγιών μαρτύρων

Αποτελέσματα δεύτερης φάσης μελέτης

Το δεύτερο μέρος της ερευνητικής μελέτης αφορούσε παρέμβαση σε 42 συνολικά ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για χρονικό διάστημα τριάντα (30) ημερών με σκοπό τη διερεύνηση αιματολογικών, βιοχημικών και μοριακών δεικτών. Οι 22 εξ αυτών των ασθενών, όπως διεξοδικά αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας, υπεβλήθησαν σε αλλαγή των διατροφικών τους συνηθειών και συγκεκριμένα σε μείωση των προσλαμβανόμενων διατροφικών AGEs με αντικατάσταση των πλούσιων στις ενώσεις αυτές τροφίμων και κυρίως με αντικατάσταση των τρόπων επεξεργασίας τους.

5.4 Περιγραφική ανάλυση

5.4.1 Αποτελέσματα αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών

Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης παρέμβασης (δείγμα μελέτης και δείγμα ελέγχου) φαίνονται στον πίνακα 5.9 που ακολουθεί.

Αιματολογικοί-Βιοχημικοί δείκτες	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹		p value*
	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά	
Γενική Αίματος					
Ερυθρά αιμοσφαίρια, RBC (χιλιάδες/mm ³)	3.88± 0.49	3.85 ± 0.53	3.69± 0.53	3.79± 0.81	0.449
Μέσος όγκος ερυθρών, MCV (fL)	89.67 ± 6.69	89.43 ± 7.01	89.83 ± 7.70	89.94 ± 8.32	0.298
Εύρος κατανομής μεγέθους ερυθρών, RDW-CV (%)	15.40± 1.24	14.84± 0.92	15.07± 1.37	15.61± 1.68	0.014
Λευκά αιμοσφαίρια, WBC (χιλιάδες/mm ³)	8.31 ± 2.76	7.77 ± 2.02	8.16 ± 1.93	7.90 ± 2.25	0.992
Ουδετερόφιλλα, NEU (χιλιάδες/mm ³)	5.27 ± 1.81	5.91 ± 1,94	6.12 ± 1.80	5.64 ± 1.79	0.634
Λεμφοκύτταρα, Lymph (%)	1.42± 0.34	1.35 ± 0.31	1.57 ± 0.51	1.60 ± 0.49	0.090
Μονοκύτταρα, Mono (%)	0.76 ± 0.38	0.69 ± 0.32	0.86 ± 0.33	0.72 ± 0.30	0.546
Αιματοκρίτης, Ht (%)	34.59 ± 3.56	34.46± 4.08	33.58 ± 3.31	34.06± 3.45	0.529
Αιμοσφαιρίνη, Hb (g/dl)	11.30 ± 1.16	11.12 ± 1.36	10.80 ± 1.15	10.80 ± 1.26	0.259
Μέση περιεκτικότητα Hb, MCH (pg)	29.29 ± 2.52	28.79 ± 2.50	28.93 ± 3.15	28.55 ± 3.16	0.005
Μέση πυκνότητα Hb, MCBC (g/dL)	32.64 ± 0.75	31.14 ± 4.48	32.17 ± 1.42	30.67 ± 4.58	<0.0005
Αιμοπετάλια, PLT (χιλιάδες/mm ³)	209.50 ± 48.03	206.78 ± 49.42	213.95 ± 60.04	219.20 ± 68.51	0.612
Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων, MPV (μm ³)	9.74± 0.72	9.80± 0.83	9.63 ± 0.96	9.67 ± 0.94	0.694

Αιματολογικοί-Βιοχημικοί δείκτες	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹		p value*
	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά	
Δείκτες νεφρικής λειτουργίας					
Ουρία, URE (mg/dl)	157.04 ± 39.82	166.00 ± 39.90	134.00 ± 46.23	135.90 ± 50.68	0.038
Κρεατινίνη, CREA (mg/dl)	7.42 ± 1.86	7.93 ± 1.95	5.96 ± 1.38	6.43 ± 1.39	≤0.007
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6.69 ± 1.30	6.89 ± 1.24	6.14 ± 1.16	6.12 ± 1.48	0.081
Δείκτες γλυκαιμικού προφίλ					
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	120.59 ± 48.11	126.18 ± 47.71	151.30 ± 50.86	123.40 ± 38.32	0.010
HbA1c (%)	5.83 ± 0.95	5.34 ± 0.91**	6.23 ± 1.16	6.43 ± 1.27**	>0.0005
Δείκτες φλεγμονής					
C-αντιδρόντα πρωτεΐνη, CRP (mg/dl)	0.46 ± 0.42	0.41 ± 0.34	0.69 ± 0.68	0.90 ± 0.75	0.066
Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, ΤΚΕ (mm/ώρα)	44.08 ± 22.49	37.19 ± 17.98	58.46 ± 28.93	49.15 ± 21.05	0.022
Δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ					
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	163.82 ± 42.28	149.91 ± 33.49	164.55 ± 39.32	164.15 ± 41.18	0.016
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	70.91 ± 26.82	70.04 ± 20.80	79.20 ± 33.23	80.95 ± 36.11	0.381
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	48.27 ± 11.77	47.32 ± 10.91	47.55 ± 14.47	47.80 ± 15.13	0.976
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	222.19 ± 88.09	167.68 ± 69.19	188.50 ± 71.79	177.25 ± 71.86	<0.0005
Ηλεκτρολύτες					
Νάτριο, Na ⁺ (mmol/L)	136.73 ± 2.86	136.86 ± 2.41	137.20 ± 3.55	138.05 ± 2.99	0.319
Κάλιο, K ⁺ (mmol/L)	5.25 ± 0.56	5.65 ± 0.64	4.75 ± 0.88	5.11 ± 0.86	0.013
Ασβέστιο, Ca ⁺⁺ (mmol/L)	9.20 ± 0.61	9.67 ± 0.57	9.37 ± 0.40	9.62 ± 0.45	<0.0005
Φώσφορος, P (mmol/L)	4.14 ± 1.20	4.30 ± 1.40	3.99 ± 1.29	4.46 ± 2.04	0.961
Ένζυμα					
Κίνηση της φωσφοκρεατινής, CPK (mg/dl)	59.27 ± 29.40	63.00 ± 32.97	41.47 ± 22.02	41.06 ± 21.85	0.024
Γλουταμινική Τρανσαμινάση, SGPT (U/L)	13.31 ± 2.73	13.58 ± 2.74	15.12 ± 4.33	12.62 ± 3.12	0.024
Οξαλοξική Τρανσαμινάση, SGOT (U/L)	14.74 ± 3.23	14.95 ± 3.70	15.70 ± 3.37	16.12 ± 5.37	0.365
γ-Γλουταμινοτρασφεράση, γGT (U/L)	16.62 ± 6.27	16.75 ± 5.28	17.47 ± 3.81	18.23 ± 3.73	0.482
Αλκαλική Φωσφατάση, ALP (U/L)	83.52 ± 24.95	81.38 ± 26.95	80.10 ± 22.02	76.52 ± 18.02	0.570
Χολερυθρίνη (g/dl)	0.33 ± 0.14	0.30 ± 0.09	0.28 ± 0.11	0.27 ± 0.09	0.276
Δείκτες θρέψης					
Λευκώματα (g/dl)	6.95 ± 0.43	6.50 ± 0.47	7.00 ± 0.39	6.55 ± 0.46	<0.0005
Αλβουμίνη (g/dl)	4.17 ± 0.53	4.24 ± 0.72	4.03 ± 0.37	4.04 ± 0.63	0.247

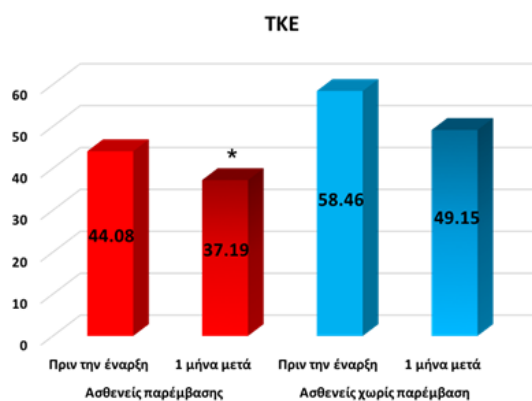
¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

* p-value<0.05 σύγκριση ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων με two-way mixed Anova, οι μη παραμετρικές μετατράπηκαν ώστε να πληρούν τις προϋποθέσεις της παραμετρικής στατιστικής ανάλυσης.

** η συγκεκριμένη ένδειξη της HbA1c αφορά τη λήψη της δύο μήνες μετά την έναρξη της παρέμβασης

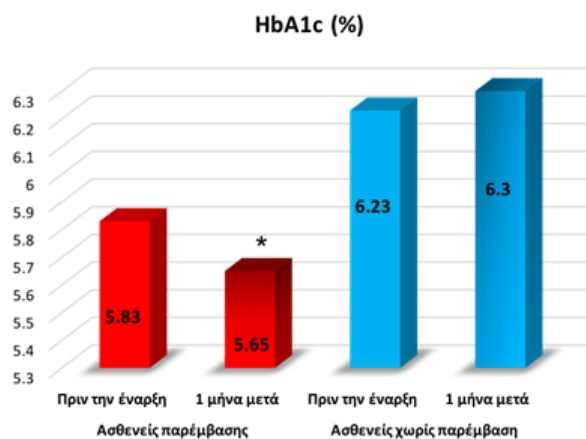
Πίνακας 5.9: Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες πληθυσμού παρέμβασης

Από τα αποτελέσματα οι ασθενείς φαίνεται να μείωσαν σημαντικά την μέση περιεκτικότητα της αιμοσφαιρίνης (MCV), το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) (Γράφημα 5.33) μετά από τον ένα μήνα διατροφικής παρέμβασης.



Γράφημα 5.33: Επίπεδα ΤΚΕ ασθενών μετά τη μηνιαία διατροφική παρέμβασης

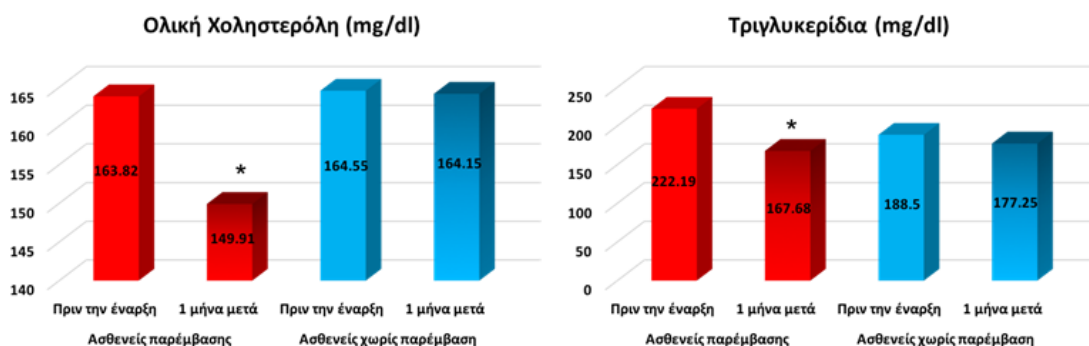
Επιπλέον, οι ασθενείς χωρίς διατροφική παρέμβαση ξεκίνησαν με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε σύγκριση με τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή, ενώ αυτά μειώθηκαν σημαντικά μετά τον ένα μήνα. Το 81% των ασθενών της διατροφικής παρέμβασης μείωσαν ήπια αλλά σημαντικά την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη τους (HbA1c) μετά τον ένα μήνα παρέμβασης σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδά της και ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των ασθενών που δεν ακολούθησαν κάποια διατροφική παρέμβαση (Γράφημα 5.34), ενώ συνέχισαν να την μειώνουν σημαντικά και μετά από δύο μήνες όπου ελέγχθησαν ξανά για το συγκεκριμένο δείκτη.



Γράφημα 5.34: Επίπεδα HbA1c ασθενών μετά τη μηνιαία διατροφική παρέμβασης

Η ουρία ήταν σημαντικά αυξημένη μετά την διατροφική παρέμβαση στους ασθενείς που την ακολούθησαν σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών ελέγχου. Η κρεατινίνη βρισκόταν σε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς που ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών χωρίς διατροφική παρέμβαση, ενώ τα επίπεδα της αυξήθηκαν σημαντικά μετά τον ένα μήνα και στις δύο ομάδες αλλά λιγότερο στους ασθενείς της διατροφικής παρέμβασης. Το κάλιο και το ασβέστιο αυξήθηκαν ήπια αλλά σημαντικά μετά την παρέμβαση και στους ασθενείς της παρέμβασης και στους ασθενείς ελέγχου. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί πως οι τιμές για τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας και για τους ηλεκτρολύτες που αναφέρθηκαν τόσο πριν όσο και μετά την διατροφική παρέμβαση κινούνται μέσα σε αναμενόμενα επίπεδα για ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, πριν την έναρξη της συνεδρίας τους.

Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια ήταν σημαντικά μειωμένα μετά τον ένα μήνα διατροφικής παρέμβασης σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που δεν παρουσιάστηκαν διαφορές (Γράφημα 5.35). Η κινάση της φωσφοκρεατίνης (CPK) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου πριν την έναρξη.



Γράφημα 5.35: Επίπεδα Ολικής Χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων ασθενών μετά τη μηνιαία διατροφική παρέμβασης

Η SGPT μειώθηκε σημαντικά μετά τον ένα μήνα στην ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα παρέμβασης δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές. Τα λευκώματα μειώθηκαν

σημαντικά μετά το τέλος του ενός μηνός και στις δύο ομάδες ανεξάρτητα από την διατροφική παρέμβαση.

5.4.2 Αποτελέσματα μοριακών δεικτών

Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο των μοριακών δεικτών sRAGE, CML, RAGE και COX-2 του πληθυσμού της μελέτης παρέμβασης (δείγμα μελέτης και δείγμα ελέγχου) φαίνονται στον πίνακα 5.10 που ακολουθεί.

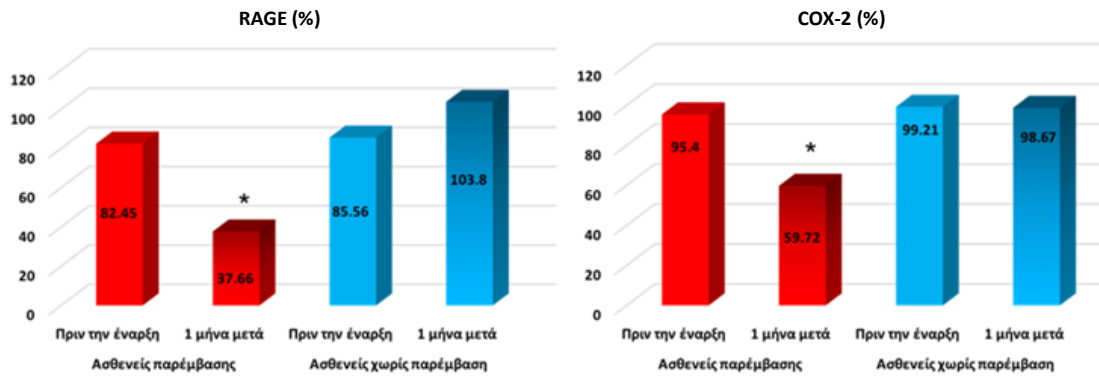
Μοριακοί δείκτες	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹		p value*
Υδατοδιαλυτή μορφή RAGE,sRAGE (pg/ml)	204.46± 133.13	107.61± 68.74	165.85± 59.53	76.51± 39.66	<0.0005
Καρβοξυλομεθυλικήλυσίνη, CML (ng/ml)	269.76± 106.23	355.78± 26.60	83.65± 32.60	210.98± 123.88	<0.0005
Πρωτεΐνη RAGE (RAGE)	82.45 ± 38.17	37.66 ± 27.54	85.56 ± 35.65	103.80 ± 35.88	<0.0005
Πρωτεΐνη COX-2 (COX-2)	95.40 ± 31.90	59.72 ± 25.51	99.21 ± 38.60	98.67 ± 40.01	<0.0005

¹ Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

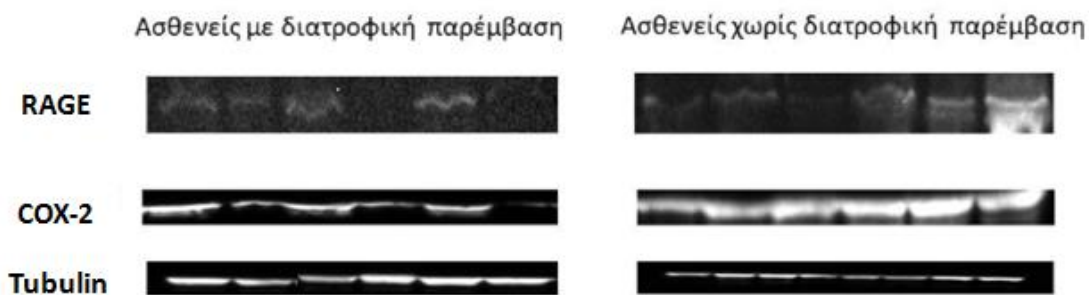
* p-value<0.05 σύγκριση ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων με two-waymixedANOVA, οι μη παραμετρικές μετατράπηκαν ώστε να πληρούν τις προϋποθέσεις της παραμετρικής στατιστικής ανάλυσης.

Πίνακας 5.10: Μοριακοί δείκτες πληθυσμού παρέμβασης

Η διαλυτή μορφή του RAGE (sRAGE) βρέθηκε σημαντικά μειωμένη μετά τον ένα μήνα ανεξάρτητα της διατροφικής παρέμβασης. Αντίστοιχα, η καρβοξυλομεθυλική λυσίνη (CML) αυξήθηκε σημαντικά μετά το τέλος της παρέμβασης και στις δύο ομάδες (ομάδα μελέτης και ομάδα ελέγχου), αλλά τα πρωτεϊνικά επίπεδα του RAGE και του COX-2 μειώθηκαν σημαντικά μετά τον ένα μήνα παρέμβασης μόνο στους ασθενείς που ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση και ήταν χαμηλότερα και από αυτά που μετρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (Γραφήματα 5.36 και 5.37).



Γράφημα 5.36: Πρωτεϊνικά επίπεδα του υποδοχέα RAGE και του ενζύμου COX-2



Γράφημα 5.37: Πρωτεϊνική έκφραση του υποδοχέα RAGE και της πρωτεΐνης COX-2 (Western Immunoblotting) – Ενδεικτικές εκόνες

5.5 Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης

Έγινε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης στην οποία συμπεριελήφθησαν οι μεταβλητές που έδειξαν να μεταβάλλονται σημαντικά με την διατροφική παρέμβαση και ελέγχθηκε εάν και με ποιο τρόπο οι μεταβλητές αυτές προβλέπουν εάν οι ασθενείς βρίσκονταν στην ομάδα παρέμβασης ή στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτή παρουσιάζονται στον πίνακα 5.11 όπου η μείωση της ΤΚΕ, των τριγλυκεριδίων και της CPK καθώς και η αύξηση της SGPT, του sRAGE και του CML προβλέπουν σημαντικά ποιοι ασθενείς ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση.

Μεταβλητή	B	SE _B	β
<i>Ασθενείς χωρίς διατροφική παρέμβαση</i>	3,400	1,709	
Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, ΤΚΕ (mm/ώρα)	-,010	,004	-,404*
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-,005	,001	-,581*
CPK (mg/dl)	-,007	,003	-,404*
SGPT (U/L)	,128	,023	,659*
sRAGE (pg/ml)	,011	,002	,947*
CML (ng/ml)	,003	,001	,496*

Σημείωση: * p<0.05, B= unstandardized regression coefficient, SE_B= Standard error of the coefficient, β= standardized coefficient

Πίνακας 5.11: Πολλαπλή Παλινδρόμηση των μεταβλητών που παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις ομάδες των ασθενών

Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη των τιμών της sRAGE έδειξε ότι η ομάδα παρέμβασης, ο αιματοκρίτης και τα επίπεδα του CML μπορούν να προβλέψουν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της sRAGE και συγκεκριμένα η συμμετοχή των ασθενών στη διατροφική παρέμβαση προβλέπει σημαντική μείωση, ενώ η αύξηση του αιματοκρίτη και του CML προβλέπουν επίσης σημαντική μείωση στην sRAGE (Πίνακας 5.12).

Μεταβλητή	B	SE _B	β
sRAGE	284.945	52.145	
Ομάδα παρέμβασης	36.033	12.682	.395*
Αιματοκρίτης, Ht (%)	-3.173	1.524	-.264*
CML (ng/ml)	-.359	.067	-.749*

Σημείωση: * p<0.05, B= unstandardized regression coefficient, SE_B= Standard error of the coefficient, β= standardized coefficient

Πίνακας 5.12: Πολλαπλή Παλινδρόμηση για την πρόβλεψη του sRAGE

Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη των τιμών της CML έδειξε ότι τα επίπεδα της sRAGE και της COX-2 μπορούν να προβλέψουν σημαντικές αλλαγές σε αυτήν και συγκεκριμένα η αύξηση της sRAGE και της COX-2 προβλέπουν σημαντική μείωση στην CML (Πίνακας 5.13).

Μεταβλητή	B	SE _B	β
CML	459.700	36.709	
sRAGE(ng/ml)	-0.745	0.360	-0.298*
COX-2	-1.053	0.290	-.523*

Σημείωση: * p<0.05, B= unstandardized regression coefficient, SE_B= Standard error of the coefficient, β= standardized coefficient

Πίνακας 5.13: Πολλαπλή Παλινδρόμηση για την πρόβλεψη του sRAGE

5.6 Συσχετίσεις των υπό μελέτη μεταβλητών

Στον πίνακα 5.14 που ακολουθεί αποτυπώνονται οι συσχετίσεις ανάμεσα στους αιματολογικούς, βιοχημικούς και μοριακούς δείκτες των ασθενών που ακολούθησαν τη διατροφική παρέμβαση αλλά και των ασθενών που συμμετείχαν ως ομάδα ελέγχου.

	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹	
	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά
Αιμοσφαιρίνη, Hb (g/dl)	P r=0.450 CPK r=-0.543	TKE r=-0.588 ουρικό οξύ r=0.438 Λευκώματα r=0.439 Αλβουμίνη r=0.575 sRAGE r=-0.503 pCOX2 r=0.459	Χολερυθρίνη r=0.581	TKE r=-0.520 ουρία r=-0.487 Χολερυθρίνη r=0.481
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	Ουρικό οξύ r=0.422 Χοληστερόλη r=- 0.499 LDL r=-0.472 HDL=-0.496	-	Κάλιο r=0.571 Λευκώματα r=0.652 sRAGE r=0.544	Κρεατινίνη r=-0.466 CRP r=-0.602 CPK r=0.463 Αλβουμίνη r=0.470 sRAGE r=0.588 RAGE r=0.506 Κρεατινίνη r=0.466
HbA1c (%)	-	K ⁺ r=0.432	CPK r=0.558 Λευκώματα r=0.504 Αλβουμίνη r=0.482	CPK r=0.525 αλβουμίνη r=0.513
Ουρία, (mg/dl)	Ουρικό οξύ r=0.720 Κρεατινίνη r=0.478	Ουρικό οξύ r=0.621 Κρεατινίνη r=0.427 P r=0.477 Λευκώματα r=0.422	K ⁺ r=0.705 P r=0.724 Χολερυθρίνη r=-0.466	K ⁺ r=0.513 P ⁺ r=0.696 Χολερυθρίνη r=- 0.546 sRAGE r=0.465 RAGE r=0.485
Κρεατινίνη, (mg/dl)	Ουρία r=0.478 Ουρικό οξύ r=0.607	P r=0.538	K ⁺ r=0.594 Αλβουμίνη r=0.5 17	K ⁺ r=0.548 CPK r=0.458 Λευκώματα r=0.445 Αλβουμίνη r=0.549
Ουρικό οξύ (mg/dl)	Κρεατινίνη r=0.60 7 P ⁺ r=0.433 χοληστερόλη r=- 0.479 RAGE r=-0.564	P ⁺ r=0.521	-	P ⁺ r=0.482 CML r=-0.489
CRP (mg/dl)	CPK r=-0.622	Ca ⁺⁺ r=0.561 CPK r=-0.476	-	-

	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹	
	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά		Έναρξη παρέμβασης
TKE (mm/ώρα)	-	-	-	Αιμοσφαιρίνη r=-0.520
K ⁺ (mmol/L)	-	HbA1c r=0.432	P ⁺ r=0.682 Λευκώματα r=0.552 Αλβουμίνη r=0.533 sRAGE r=0.522 CML r=-0.523	P ⁺ r=0.409 Αλβουμίνη r=0.544 sRAGE r=0.518 RAGE r=0.528
Ασβέστιο, Ca ⁺⁺ (mmol/L)	COX-2 r=0.516	-	Τριγλυκερίδια r=-0.468	Λευκώματα r=0.488
Φώσφορος, P ⁺ (mmol/L)	Χοληστερόλη r=-0.545 LDL r=-0.437 HDL r=-0.426 Λευκώματα r=0. RAGE r=-0.449 COX-2 r=-0.483	sRAGE r=-0.452	Ουρία r=0.724	Ουρία r=0.696 Ουρικό οξύ r=0.482 K ⁺ r=0.409
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	LDL, HDL Χολερυθρίνηr=-0.567 pRAGE r=0.568 pCOX2 r=0.646	LDL, HDL RAGE r=0.433 COX-2 r=0.600	LDL, HDL	LDL, HDL CML r=-0.474
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	Γλυκόζη νηστείας r=-0.472 P ⁺ r=-0.437	COX-2 r=0.550	CPK r=-0.584	
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	Αλβουμίνη r=0.480	CPK r=0.435	Τριγλυκερίδια	-
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-	sRAGE r=0.500 RAGE r=0.528 COX-2 r=0.468	CPK r=-0.509	-
Κρεατινική κινάση, CPK (mg/dl)	-	CRP r=-0.476 HDL Χοληστερόλη r=0.435	HbA1c r=0.558 LDL Χοληστερόλη r=-0.584 Τριγλυκερίδια r=-0.509	Αλβουμίνη r=0.900 sRAGE r=0.649
Λευκώματα (g/dl)	Αλβουμίνη r=0.452	Αλβουμίνη r=0.624	Αλβουμίνη r=0.722 sRAGE r=0.672	Αλβουμίνη r=0.470 COX-2 r=0.499
Αλβουμίνη (g/dl)	HDL Χοληστερόλη r=0.480 Λευκώματα r=0.452	Αιμοσφαιρίνη r=0.575 Λευκώματα r=0.624	sRAGE r=0.534	sRAGE r=0.759 RAGE r=0.496
Χολερυθρίνη (g/dl)	-	CML r=-0.560	-	-
Υδατοδιαλυτή μορφή RAGE, sRAGE(pg/ml)	CML r=-0.765	CML r=-0.946	CML r=-0.922	CML r=-0.810 RAGE r=0.785 COX-2 r=0.476
καρβοξυλομεθυλικήλυσίνη CML (ng/ml)	RAGE r=-0.473	Χολερυθρίνη r=-0.560 sRAGE r=-0.946	K ⁺ r=-0.523 sRAGE r=-0.922	Ουρικό οξύ r=-0.489 Ολ. Χοληστερόλη r=-0.474 sRAGEr=-0.810

	Ασθενείς με Διατροφική παρέμβαση (N=22) mean± SD ¹		Ασθενείς χωρίς Διατροφική παρέμβαση (N=20) mean± SD ¹	
	Έναρξη παρέμβασης	Λήξη παρέμβασης 1 μήνα μετά		Έναρξη παρέμβασης
Πρωτεΐνη RAGE (RAGE)	Ουρικό οξύ r=- 0.564 P ⁺ r=-0.449 Ολική Χοληστερόλη r=0.568 CML r=-0.473	Ολική Χοληστερόλη r=0.433 Τριγλυκερίδια r=0.528	COX-2 r=0.474	COX-2 r=0.607
Πρωτεΐνη COX-2(COX-2)	Ca ⁺⁺ r=0.516 P ⁺ r=-0.483 Ολ.Χοληστερόλη r=0.646	Αιμοσφαιρίνη r=0.459 Ολ.Χοληστερόλη r=0.600 LDL r=0.550 Τριγλυκερίδια r=0.468	RAGE r=0.474	Λευκόματα r=0.499 sRAGE r=0.476 RAGE r=0.607

Συσχέτιση των παραμέτρων με Pearson Correlations r. Όλες οι συσχετίσεις είναι στατιστικά σημαντικές p≤0.05.

Πίνακας 5.14: Συσχετίσεις ανάμεσα στους αιματολογικούς, βιοχημικούς και μοριακούς δείκτες του πληθυσμού της διατροφικής παρέμβασης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη διερεύνηση της παθογένειας και της εξέλιξης χρόνιων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και η ΧΝΝ, τα AGEs αποτελούν ένα διαφορετικό πεδίο μελέτης καθώς ο σχηματισμός τους σχετίζεται με την παρουσία υπεργλυκαιμίας αλλά και με καταστάσεις που συνδέονται με υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, όπως η ΧΝΝ.

Συζήτηση αποτελεσμάτων πρώτης φάσης μελέτης

Διατροφικά AGEs και μέθοδοι μαγειρέματος

Αναλύοντας τα αποτελέσματα που παρατέθηκαν παραπάνω, διαπιστώνουμε τα εξής: οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς της μελέτης μας λαμβάνουν μέσω της διατροφής τους ιδιαίτερα σημαντικές ποσότητες AGEs. Συγκριτικά με τις δύο ομάδες ελέγχου, οι νεφροπαθείς καταναλώνουν λιγότερες μερίδες λαχανικών την εβδομάδα και αυτό είναι αναμενόμενο καθώς ανάμεσα στις διαιτητικές συστάσεις που δίνονται σε αυτή την κατηγορία ασθενών είναι η αποφυγή τροφών πλούσιων σε κάλιο όπως είναι τα λαχανικά. Η υπερκαλιαιμία θεωρείται πως συμβάλει στο 2-5% των θανάτων και είναι το αίτιο για το 24% περίπου των περιστατικών έκτακτης αιμοκάθαρσης αυτού του πληθυσμού (Korgaonkar et al 2010). Τα AGEs όμως που προέρχονται από αυτή την κατηγορία τροφίμων είναι αυξημένα και η αύξηση αυτή οφείλεται στην κατανάλωση ψητής και τηγανητής πατάτας.

Τρόφιμα ψητά στο φούρνο ή στα κάρβουνα καθώς και τηγανητά καταναλώνουν οι νεφροπαθείς και από την κατηγορία των κρεάτων και των ψαρικών. Η διαδικασία του τηγανίσματος, μία από τις πιο συχνές μεθόδους μαγειρέματος της δυτικής διατροφής, αυξάνει την ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση του σωματικού βάρους (Djoussé, Petrone and Gaziano 2015). Μεταβάλλει τη θρεπτική σύσταση των τροφίμων καθώς απορροφάται λίπος και χάνεται νερό και συσχετίζεται με διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Guallar-Castillón et al 2012, Sarnak et al 2003). Επιπλέον, το τηγάνισμα αυξάνει τη συγκέντρωση της οξειδωμένης χοληστερόλης (Echarte, Ansorena and Astiasaran 2001) μέσω της ελαττωμένης δραστηριότητας του ενζύμου παραοξονάση-1 (PON) που αποτρέπει την υπεροξείδωση της LDL και την

προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (Ferretti et al 2001, Ferretti et al 2006). Η PON είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που συντίθεται από το ήπαρ και συνδέεται κυρίως με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Mackness et al 2010). Το τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης των AGEs στα λιπίδια είναι η αύξηση της αθηρογόνου δράσης της LDL και η μείωση της προστατευτικής δράσης της HDL λιποπρωτεΐνης (Cines et al 1998). Το τηγάνισμα αλλά και το ψήσιμο στα κάρβουνα, η κατανάλωση παστεριωμένων και πλήρων σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων και τυριών και ψημένων/καβουρντισμένων αμυλούχων τροφών, αποτελούν συνήθειες ευρύτατα διαδεδομένες στη σύγχρονη δυτική διατροφή αλλά και διατροφικές επιλογές των ασθενών της μελέτης μας, οι οποίες προωθούν το σχηματισμό των διατροφικών AGEs.

Διατροφικά AGEs και δείκτες γλυκαιμικού προφίλ

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης οι τιμές για τη γλυκόζη νηστείας καθώς και για τη HbA1c για την κατηγορία των νεφροπαθών, θεωρούνται αρκετά υψηλές, αν συνυπολογίσουμε μάλιστα πως από τους ασθενείς αυτούς μόνο το 30% πάσχει από ΣΔ και το 23% περίπου έχει ως πρωτοπαθή αιτία της νόσου τη διαβητική νεφροπάθεια. Ο διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος και η HbA1c αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ακόμα και μεταξύ εκείνων που δεν είναι διαβητικοί (Menon et al 2005). Οι υψηλές αυτές τιμές της HbA1c για ασθενείς μη διαβητικούς υπό αιμοκάθαρση συγκριτικά με ομάδα μη διαβητικών και νεφροπαθών χωρίς θεραπεία υποκατάστασης, επιβεβαιώνονται και από τη μελέτη του Wang και των συνεργατών του (Wang et al 2004). Αλλά και ο Sangeeta και η ομάδα του διαπίστωσαν πως τα επίπεδα της HbA1c ήταν υψηλότερα για ασθενείς με ΤΣΧΝΝ μη διαβητικούς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (Sangeeta, Lal and Gulshan 2010). Και στις δύο προηγούμενες μελέτες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις τιμές της γλυκόζης νηστείας. Ο Meshram επίσης και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν τις υψηλότερες τιμές του συγκεκριμένου γλυκαιμικού δείκτη για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι μισοί εκ των οποίων ήταν διαβητικοί συγκριτικά με ομάδα μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ μη τελικού σταδίου και με ομάδα υγιών μαρτύρων (Meshram, Khare and Mahajan 2014). Η διαιτητική παρέμβαση μάλιστα της παρούσας μελέτης, στην οποία συμμετείχαν οι

αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς μειώνοντας την πρόσληψη των διατροφικών AGEs, είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA1c και μετά τον ένα μήνα διάρκειας της παρέμβασης αλλά ακόμα και δύο μήνες μετά όπου ουσιαστικά ο χρόνος της παρέμβασης είχε παρέλθει, για την πλειοψηφία των ασθενών, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ΣΔ στο ιστορικό τους. Το γεγονός αυτό πιθανόν υποδηλώνει την πιθανότητα βελτίωσης του γλυκαιμικού προφίλ μετά τον περιορισμό των διατροφικών AGEs.

Για τους ασθενείς της μελέτης παρατηρήθηκε η θετική συσχέτιση της HbA1c με την κατανάλωση φρούτων και αλκοολούχων ποτών και κατά συνέπεια των προερχόμενων από αυτές τις κατηγορίες AGEs, ενώ για την ομάδα των μαρτύρων με ΣΔ παρατηρήθηκε η θετική συσχέτιση της HbA1c με τα AGEs που προέρχονται από την κατηγορία των λαχανικών. Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που αναστέλλουν τις αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών και καθυστερούν ή αναστέλλουν την κυτταρική βλάβη (Young and Woodside 2001) και η ανεπάρκειά τους προάγει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες. Σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας, όπου επικρατούν συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες, παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση αντιοξειδωτικών ουσιών και ευνοείται ο σχηματισμός των AGEs (Noh and King 2007). Παράλληλα, τα AGEs προάγουν άμεσα την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου και κατά συνέπεια του οξειδωτικού στρες (Li et al 2007). Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πλούσιες πηγές ορισμένων αντιοξειδωτικών όπως τα καροτενοειδή και οι βιταμίνες A, C, E και η πρόσληψή τους συμβάλει στη μείωση των τιμών της HbA1c (Tabesh et al 2013). Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει και η μελέτη του Sargeant και των συνεργατών του κατά την οποία η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδέθηκε με μειωμένες τιμές HbA1c (Sargeant et al 2001), αντίθετα με το αποτέλεσμα της παρούσας έρευνας. Παρά ταύτα πρέπει να σημειωθεί πως υπάρχει μία κατηγορία λαχανικών η οποία, αντίθετα με όσα προαναφέρθηκαν, συμβάλλει στην αύξηση της HbA1c και αυτό καταγράφηκε στη μελέτη αυτή για την κατηγορία των μαρτύρων η πλειοψηφία των οποίων πάσχει από ΣΔ, όπως ήδη έχει αναφερθεί. Λαχανικά όπως είναι το σπανάκι, που είναι πλούσιο σε οξαλικό οξύ ή όπως είναι το κρεμμύδι και οι πατάτες, που είναι πλούσια σε πολυφαινόλες όπως το χλωρογενικό οξύ, μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου και προωθούν την ανεπάρκειά του. (Miranda, Deußer and Evers 2013, Germano and Canniatti-Braza 2011, Singh, Bains and Kaur 2016).

Λόγω του μη αντιστρεπτού της γλυκοζυλίωσης της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η γήρανσή τους οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα της HbA1c. Η ανεπάρκεια σιδήρου, που προκαλεί αναιμία, οδηγεί σε αύξηση του μέσου όρου ηλικίας των ερυθρών και κατά συνέπεια σε αύξηση του ποσοστού της HbA1c (Christy et al 2014). Επίσης, η αυξημένη ενεργειακή πυκνότητα και η αυξημένη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ορισμένων λαχανικών όπως είναι η πατάτα είναι δυνατό να συμβάλουν στην αύξηση των επιπέδων της HbA1c (Haimoto et al 2008).

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και κυρίως οίνου, αναστέλλει την ηπατική γλυκονογένεση η οποία αντισταθμίζεται από την αυξημένη γλυκογονόλυση (Bantle, Thomas and Bantle 2008). Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται επίσης με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών παθήσεων σε άτομα με διαβήτη (Howard, Arnsten and Gourevitch 2004). Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, για την κατηγορία των ασθενών, έδειξαν πως η κατανάλωση μέτριας ποσότητας αλκοόλ, κυρίως υπό την μορφή του οίνου, συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα HbA1c αντίθετα με τη μελέτη του Hong και των συνεργατών του, οι οποίοι παρατήρησαν πως η λήψη αλκοολούχων ποτών συσχετίστηκε θετικά με μείωση των επιπέδων της HbA1c σε υγιή όμως άτομα και όχι σε νεφροπαθείς υπό αιμοκάθαρση (Hong, Noh and Kim 2016). Η μεγάλη βέβαια κατανάλωση αλκοόλ και ο αλκοολισμός συνδέονται με το σχηματισμό των AGEs, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις δευτερογενείς επιπλοκές του διαβήτη καθώς η ακεταλδεΐδη, ένας από τους κύριους μεταβολίτες της αλκοόλης, σε περίσσεια μετατρέπεται σε τοξική ουσία σχηματίζοντας ενώσεις προσθήκης με το DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες. Το αλκοόλ επίσης τείνει να επιταχύνει το οξειδωτικό στρες, μέσω της μείωσης των αντιοξειδωτικών, όπως οι βιταμίνες A, C και E, που προκαλεί, συμμετέχοντας έτσι στο σχηματισμό AGEs (Parwani and Mandal 2017).

Διατροφικά AGEs και δείκτες νεφρικής λειτουργίας

Αν και η κατανάλωση έτοιμου φαγητού και τα περιεχόμενα από την κατηγορία αυτή AGEs, από τους ασθενείς της παρούσας μελέτης είναι μικρότερη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, από τα αποτελέσματα προκύπτει πως τα AGEs αυτά συσχετίζονται θετικά με την κρεατινίνη. Η κρεατινίνη είναι προϊόν διάσπασης της φωσφορικής κρεατίνης στους μύες και δείκτης της νεφρικής λειτουργίας ενώ η κάθαρσή της

χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της εξέλιξης της XNN (Gowda et al 2010). Η κρεατίνη στο κρέας μετατρέπεται σε κρεατινίνη κατά το μαγείρεμα, που απορροφάται, προκαλώντας σημαντική αύξηση της κρεατινίνης του ορού και αυτό καταγράφεται και από τις παρεμβάσεις που έγιναν στην έρευνα του Nair και των συνεργατών του (Nair et al 2014). Η κρεατίνη επίσης αυξάνει τα επίπεδα της C-πεντοζιδίνης που ανιχνεύεται στο πλάσμα ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η πεντοζιδίνη, η οποία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δομές AGEs και τα επίπεδά της στο πλάσμα αντανακλούν τη σοβαρότητα της διαβητικής νεφροπάθειας και της XNN, σχηματίζεται από την αντίδραση της ριβόζης με λυσίνη και αργινίνη. Σε καταστάσεις νεφρικής δυσλειτουργίας, όπως η XNN, τα επίπεδα της κρεατίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα της αργινίνης. Σαν συνέπεια η κρεατίνη καταλαμβάνει τη θέση της αργινίνης κατά το σχηματισμό της πεντοζιδίνης, καταλήγοντας τελικά στη C-πεντοζιδίνη (Miyazaki, Nagai and Horiuchi 2002).

Με την κατανάλωση έτοιμου φαγητού για τους υγιείς μάρτυρες της μελέτης μας συσχετίστηκε θετικά το ουρικό οξύ. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού της πουρίνης και, επομένως, η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πουρίνες συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο μέσω της αναστολής της έκφρασης της eNOS και της απελευθέρωσης NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μέσω της αύξησης των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτοκινών εξαιτίας της διέγερσης της σηματοδότησης του υποδοχέα RAGE μέσω του μεταγραφικού παράγοντα HMGB1 (Cai et al 2017). Η αυξημένη πρόσληψη κρέατος και θαλασσινών αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό σε αντίθεση με την πρόσληψη, πλούσιων σε πουρίνες, λαχανικών και στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει η συγχρονική μελέτη του Villegas και της ομάδας του σε μια ομάδα 3.978 ατόμων (Villegas et al 2012).

Το ουρικό οξύ συσχετίστηκε θετικά και με την κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και των προερχόμενων από την κατηγορία αυτή AGEs, για τους υγιείς μάρτυρες της μελέτης μας. Η αιθανόλη αυξάνει τη συγκέντρωση των πουρινών (υποξανθίνη και

ξανθίνη) στο πλάσμα καθώς επιταχύνει την αποικοδόμηση της αδενίνης, που αποτελεί την αζωτούχα βάση των νουκλεοτιδίων και ανήκει στις πουρίνες. Η αιθανόλη αυξάνει επίσης το επίπεδο του γαλακτικού οξέος στο αίμα, το οποίο αναστέλλει την απέκκριση του ουρικού οξέος (Yamamoto, Moriwaki and Takahashi 2005).

Διατροφικά AGEs και δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ

Για την κατηγορία των ασθενών της μελέτης μας καταγράφηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση αναψυκτικών και των AGEs που προέρχονται από αυτά, με τα τριγλυκερίδια. Τα αναψυκτικά, αποτελούν μεγάλη πηγή υδατανθράκων. Η περίσσεια των διατροφικών υδατανθράκων προάγει τη σύνθεση λιπιδίων στο ήπαρ μετατρέποντας τους υδατάνθρακες σε τριγλυκερίδια για μακροπρόθεσμη αποθήκευση ενέργειας (Glimcher and Lee 2009). Η θετική συσχέτιση της αυξημένης κατανάλωσης υδατανθράκων με τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων επιβεβαιώθηκε και από τη μελέτη του Min και της ομάδας του (Min et al 2016). Η κατανάλωση, μαζί με τα γεύματα, αναψυκτικών με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη είχε ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με αναψυκτικά πλούσια σε γλυκόζη έτσι όπως αυτό καταγράφηκε στη μελέτη του Teff και των συνεργατών του (Teff et al 2004), ενώ στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη του Bantle και της ομάδας του ανάμεσα σε 24 υγιείς ενήλικες (12 άντρες και 12 γυναίκες) κατά την οποία η διατροφική φρουκτόζη συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων πλάσματος στους άντρες της μελέτης (Bantle et al 2000).

Τα AGEs που προέρχονται από τις κατηγορίες των γλυκών και των γαλακτοκομικών εμφάνισαν τάσεις θετικής συσχέτισης με τις τιμές της LDL και των τριγλυκεριδίων αντίστοιχα, για τους υγιείς μάρτυρες της μελέτης μας. Τόσο τα γλυκά όσο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα και κυρίως τα πλήρη σε λιπαρά που κυρίως καταναλώνουν οι συμμετέχοντες στην παρούσα έρευνα, αποτελούν τροφές πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα η κατανάλωση των οποίων συνδέεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν την LDL χοληστερόλη αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του υποδοχέα LDL και ενισχύοντας την παραγωγή λιποπρωτεϊνών (Siri-Tarino et al 2010). Η κατανάλωση γάλακτος

αλλά και προϊόντων γάλακτος συνδέεται με την αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων του ορού μεταξύ των οποίων και των τριγλυκεριδίων έτσι όπως καταγράφεται και από τη μελέτη του Chi και των συνεργατών του ανάμεσα σε 1592 συμμετέχοντες (Chi, Nakano and Yamamoto 2004). Τα μειωμένα ποσοστά για την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια αναδείχτηκαν μετά την ολοκλήρωση της διατροφικής παρέμβασης της παρούσας μελέτης για τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή. Οι ασθενείς με XNN διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Τόσο οι καρδιαγγειακές παθήσεις όσο και η XNN αποτελούν φλεγμονώδεις καταστάσεις και η φλεγμονή επηρεάζει αρνητικά την ισορροπία των λιπιδίων. Τα υψηλά τριγλυκερίδια είναι μία από τις πιο συνηθισμένες ανωμαλίες των λιπιδίων σε ασθενείς με XNN. Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό δείχνουν την παρουσία αυξημένων υπολειμμάτων χυλομικρών, τα οποία μπορούν να διεισδύσουν στο αγγειακό ενδοθήλιο και να οδηγήσουν σε αθηροσκλήρωση (Reiss et al 2015). Πλήθος μελετών επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην υπερλιπιδαιμία και την ανάπτυξη και εξέλιξη της XNN (Cases and Coll 2005). Η ελάττωση επομένως των λιπιδίων του ορού των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σαν αποτέλεσμα της μείωσης των διατροφικών AGEs οδηγεί στο συμπέρασμα πως η υιοθέτηση διατροφικών συνηθειών που να περιορίζουν την πρόσληψη των ουσιών αυτών, είναι δυνατόν να συμβάλει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της επαγόμενης εξ' αυτού μείωσης του κινδύνου θνησιμότητας για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.

Διατροφικά AGEs και ορμόνες θυρεοειδούς

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έχει προκύψει η θετική συσχέτιση της T_3 με τα AGEs των ροφημάτων, όπως το τσάι και ο καφές, των αναψυκτικών και του ωμού ελαιόλαδου και αρνητική συσχέτιση της T_4 με τα AGEs των αλκοολούχων ποτών και της TSH με τα AGEs του ωμού ελαιόλαδου για τους νεφροπαθείς ασθενείς μας καθώς και η θετική συσχέτιση της T_4 με τα AGEs που περιέχονται στα αμυλούχα τρόφιμα για την κατηγορία των μαρτύρων με ΣΔ. Η TΣXNN σχετίζεται με διαταραχές στις συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών και με αυξημένο επιπολασμό του υποθυρεοειδισμού (Lo et al 2017). Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών, αλλοιωμένο περιφερικό ορμονικό μεταβολισμό, μειωμένη δέσμευση σε πρωτεΐνες φορείς και

αυξημένη αποθήκευση ιωδίου στο θυρεοειδή αδένα που οδηγεί σε διόγκωση του αδένα. Η μειωμένη απέκκριση του ιωδίου στην ΤΣΧΝΝ προκαλεί αύξηση των επιπέδων του στον ορό (Kutlay et al 2005). Το ένζυμο θυρεοειδική υπεροξειδάση προωθεί την οξειδωση της περίσσειας του ιωδίου με αποτέλεσμα την πρόκληση οξειδωτικού στρες και καταστροφή των κυττάρων του θυρεοειδούς αδένα (Fountoulakis and Tsatsoulis 2004). Το οξειδωτικό στρες έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται τόσο με υπερθυρεοειδισμό όσο και με υποθυρεοειδισμό. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους παράγεται οξειδωτικό στρες σε αυτές τις δύο κλινικές καταστάσεις είναι διαφορετικοί με αυξημένη παραγωγή ROS στον υπερθυρεοειδισμό και χαμηλή διαθεσιμότητα αντιοξειδωτικών στον υποθυρεοειδισμό (Mancini et al 2016). Τα AGEs, κυρίως σε έδαφος ΣΔ, μπορούν να οδηγήσουν σε μορφολογική βλάβη των θυρεοειδικών κυττάρων μέσω της αυξημένης έκφρασης των RAGE υποδοχέων τους και της απενεργοποίησης της οδού SIRT1/Nrf2, που έχει δράση αντιοξειδωτική (Chen et al 2019). Το ελαιόλαδο αντιπροσωπεύει την βασική λιπαρή ουσία της μεσογειακής διατροφής και συσχετίζεται με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης διάφορων παθολογικών, καρδιαγγειακών και φλεγμονωδών καταστάσεων (Manna et al 2002) μέσω και της αντιοξειδωτικής του δράσης (Kouka et al 2017), προστατεύοντας παράλληλα και τον θυρεοειδή αδένα από τις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες.

Η πρόσληψη ουσιών όπως το φθόριο και η καφεΐνη μέσω της κατανάλωσης τροφίμων που τις περιέχουν, όπως τα πράσινα τσάι και ο καφές επιδρούν στις ορμόνες του θυρεοειδούς (T₃, T₄ και TSH) έτσι όπως έχει επιβεβαιωθεί από διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα. Το φθόριο πιθανά λειτουργεί είτε ως ενδοκρινικός διαταράκτης διαταράσσοντας τη λειτουργία των ιστών που απαιτούν ιώδιο είτε ενισχύοντας την επιβλαβή επίδραση της ανεπαρκούς πρόσληψης ιωδίου (Peckham, Lowery and Spencer 2015). Αλλά και η κατανάλωση καφεΐνης σε μεγάλες δόσεις συνδυαστικά με την ανεπάρκεια ιωδίου συμβάλει σε βλάβες του θυρεοειδούς αδένα και αυτό επιβεβαιώθηκε σε μελέτη που διεξήγαγε ο Son και οι συνεργάτες του σε επίμυες (Son et al 2003).

Συζήτηση αποτελεσμάτων δεύτερης φάσης – μελέτης παρέμβασης

Στη δεύτερη φάση της μελέτης η οποία αφορούσε τη διατροφική παρέμβαση στους ασθενείς-δείγμα που υποβάλλονταν σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και συγκεκριμένα τη μετατροπή των υψηλών σε AGEs διατροφικών συνηθειών, τόσο αναφορικά με τα είδη όσο και με τους τρόπους επεξεργασίας, σε χαμηλού σε AGEs διατροφικού προφίλ των ασθενών αυτών για τέσσερις εβδομάδες, διερευνήθηκαν οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες που εξετάστηκαν στην αρχή και το τέλος της παρέμβασης και οι μεταβολές που προέκυψαν στα επίπεδα των κυκλοφορούντων soluble RAGE (sRAGE), της διαλυτής δηλαδή μορφής του υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης RAGE, στα επίπεδα της καρβοξυμεθυλ-λυσίνης (CML), στα επίπεδα του RAGE και συγκεκριμένα της πρωτεϊνικής του έκφρασης, καθώς και των μορίων της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2), τόσο για την ομάδα μελέτης όσο και για την ομάδα ελέγχου.

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στους αιματολογικούς δείκτες

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των αιματολογικών δεικτών πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση ανάμεσα στις δύο ομάδες νεφροπαθών υπό αιμοκάθαρση που συμμετείχαν σε αυτή (ομάδα μελέτης και ομάδα ελέγχου), διαπιστώθηκε η ήπια μη στατιστικά σημαντική μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και η στατιστικά σημαντική μείωση του εύρους κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red Blood Cell Distribution Width - RDW) για την ομάδα μελέτης. Το RDW αποτελεί παράμετρο της απλής γενικής αίματος και δείκτη της απόκλισης ή μεταβολής του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενώ οι υψηλές τιμές του συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι διαταραχές που προκαλούν αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και η αναποτελεσματική ή/και η αυξημένη παραγωγή τους, οι οποίες είναι συχνές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οδηγούν σε αύξηση του RDW (Vashistha et al 2016). Ανάμεσα στους μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για τα αυξημένα επίπεδα του συγκεκριμένου δείκτη είναι τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονής (Förhéc et al 2009). Η φλεγμονή και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αναστέλλουν τη λειτουργία του μυελού των οστών και την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα η

μετανάστευση των δικτυοερυθροκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία να επιταχύνεται και το RDW να αυξάνεται (Okonko et al 2013, Ξανθόπουλος 2016). Επίσης το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αύξηση της ετερογένειας των ερυθρών αιμοσφαιρίων τα οποία, παρά τη μεγάλη αντιοξειδωτική τους ικανότητα, είναι επιρρεπή σε οξειδωτικές βλάβες (Vashistha et al 2016). Η ΤΣΧΝΝ αλλά και οι μέθοδοι υποκατάστασης όπως είναι η αιμοκάθαρση, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αποτελούν καταστάσεις με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Τέλος πρέπει να αναφερθεί πως το RDW έχει αποδειχθεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και οι αυξημένες του τιμές θεωρούνται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό (Vashistha et al 2016).

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στους δείκτες φλεγμονής

Η βελτίωση του επιπέδου φλεγμονής των ασθενών που υιοθέτησαν χαμηλή σε AGEs διατροφή αντανakλάται πιθανόν και από τη μείωση των επιπέδων της Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ) και από την αύξηση των επιπέδων της Κινάσης της Φωσφοκρεατινής (CPK). Και οι δυο αυτοί δείκτες συνδέονται με τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, η ΤΚΕ αποτελεί μία ευρέως χρησιμοποιούμενη εργαστηριακή δοκιμασία για την αξιολόγηση της φλεγμονώδους κατάστασης στην κλινική πρακτική (Tas and Erturk 2017) και εκφράζει την ταχύτητα με την οποία καθιζάνουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια μέσα στον εξεταστικό σωλήνα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία έχουν συσσωματωθεί εξαιτίας φλεγμονωδών καταστάσεων καθιζάνουν πιο γρήγορα αυξάνοντας την τιμή του δείκτη και καθώς η πορεία της φλεγμονής βελτιώνεται η τιμή της ΤΚΕ μειώνεται (Bochen et al 2011). Στη μελέτη τους οι Collares και Vidigal αναφέρουν πως διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως οι χρόνιες φλεγμονώδεις διαδικασίες, ο ΣΔ, η ΧΝΝ, η παχυσαρκία, οι λοιμώξεις, τα νεοπλάσματα ή οι ιστικές βλάβες όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συνοδεύονται με αύξηση των τιμών της ΤΚΕ (Braga et al 2013, Collares and Vidigal 2004). Από μελέτες επίσης έχει επισημανθεί ο ρόλος των AGEs στη σχέση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαβητικών ασθενών αλληλεπιδρούν με τα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας σε αυξημένο οξειδωτικό στρες μέσω της

ενεργοποίησης του NF-κB και οι μεσολαβητές αυτής της αλληλεπίδρασης είναι τα AGEs στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είναι ικανά να δεσμεύονται στον υποδοχέα για τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGE) στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Mangalmurti et al 2010).

Η CPK είναι διμερές ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο μυϊκό ιστό και καταλύει τη μετατροπή της κρεατίνης και της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε φωσφοκρεατίνη και διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) (Leverenz et al 2016) διαδραματίζοντας ένα σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό. Η αύξηση αυτής της μεταβολικής οδού έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ευεργετικά αποτελέσματα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις ιδιαίτερα σε αυτές που προκαλούν ιστική ισχαιμία, υποξία ή οξειδωτικό στρες. Σε αυτές τις καταστάσεις, η κρεατίνη και η φωσφοκρεατίνη προλαμβάνουν την εξάντληση του ενδοκυτταρικού ATP και προάγουν την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών και τη σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών (Kitzenberg, Colgan and Glover 2016). Από τη μελέτη άλλωστε των Bekkelund και Johnsen φαίνεται πως η κίνηση της φωσφοκρεατίνης συνδέεται με μειωμένη φλεγμονή έτσι όπως προκύπτει από την αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της CPK και της CRP (Bekkelund and Johnsen 2018). Αλλά και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει το ίδιο συμπέρασμα καθώς ανάμεσα στους δύο δείκτες, CPK και CRP, σημειώνεται αρνητική συσχέτιση μετά την ολοκλήρωση της μηνιαίας διατροφικής παρέμβασης για τους συμμετέχοντες ασθενείς. Από τη μελέτη του Flahault και των συνεργατών του προέκυψε πως τα επίπεδα της CPK αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας για ασθενείς με ΧΝΝ όχι όμως τελικού σταδίου. Συγκεκριμένα το χαμηλό επίπεδο της CPK συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου για τον πληθυσμό της συγκεκριμένης μελέτης (Flahault et al 2016). Επιπλέον στην παρούσα διατροφική παρέμβαση αποτυπώθηκε η θετική συσχέτιση της CPK με την HDL-χοληστερόλη γεγονός που ενισχύει την άποψη του προστατευτικού ρόλου των υψηλών επιπέδων του δείκτη.

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στα επίπεδα του sRAGE

Το αποτέλεσμα της μελέτης μας ανέδειξε πως τα επίπεδα του sRAGE έπειτα από την υιοθέτηση μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε AGEs για χρονικό διάστημα

ενός μηνός, μειώθηκαν για τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική αυτή διαδικασία ενώ η μείωση αυτή ήταν πολύ μεγαλύτερη για τους ασθενείς-μάρτυρες της μελέτης. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανά αντανάκλα το γεγονός πως η βελτίωση των φλεγμονωδών δεικτών μετά το τέλος της παρέμβασης μειώνει τα επίπεδα του sRAGE καθώς η προστατευτική του δράση έναντι στο βελτιωμένο βιοχημικό και φλεγμονώδες προφίλ είναι ήσσονος σημασίας.

Ενώ υπάρχει αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με τον sRAGE και τις συσχετίσεις του με τον διαβήτη και την καρδιαγγειακή νόσο, ο ρόλος αυτού του δείκτη στην ανάπτυξη νεφροπάθειας δεν είναι καλά χαρακτηρισμένος (Rebholz et al 2015). Τα ευρήματα από μελέτες που αναφέρονται στις συγκεντρώσεις του sRAGE σε χρόνιες καταστάσεις όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα ή η ΤΣΧΝΝ είναι αντιφατικά εμφανίζοντας θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις (Uribarri et al 2015).

Τα δεδομένα που προκύπτουν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας αποτυπώνουν πως τα AGEs που δεσμεύονται στον sRAGE αποτρέπουν τα προφλεγμονώδη φαινόμενα ενεργώντας ως δόλωμα που εξουδετερώνει τη δράση τους (Schmidt et al 1993). Μελέτες σχετικές με τις νεφρικές νόσους έχουν δείξει ότι χαμηλότερα επίπεδα sRAGE συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο ΣΔ και η ΧΝΝ καθώς και της θνησιμότητας που προκύπτει από τα νοσήματα αυτά (Rebholz et al 2015). Ο sRAGE λειτουργεί ως ενδογενής προστατευτικός παράγοντας ενάντια στον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, με τα επίπεδά του στους ασθενείς αυτούς να αυξάνονται, ανεξάρτητα από την αιτία της νεφρικής νόσου. Αναφέρεται μάλιστα πως ο γενετικά τροποποιημένος sRAGE θα μπορούσε να είναι χρήσιμος ως θεραπεία ή προφυλακτικό μέτρο σε διαταραχές που προκαλούνται από τον υποδοχέα RAGE ανεξάρτητα από την κατάσταση του γλυκαιμικού προφίλ (Nakashima et al 2010, Mahajan and Dhawan 2013). Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης τα επίπεδα του sRAGE αυξάνονται περισσότερο από 50% στα πρώτα 15 λεπτά της διαδικασίας και στη συνέχεια μέχρι και το τέλος της συνεδρίας μειώνονται στα επίπεδα προ αιμοκάθαρσης. Αυτή η απελευθέρωση του sRAGE ως προστατευτικός παράγοντας θα μπορούσε να σχετίζεται με τη διέγερση ουδετεροφίλων στη μεμβράνη αιμοκάθαρσης και κατά συνέπεια στην πρόκληση

φλεγμονώδους αντίδρασης και οξειδωτικού στρες. Η παρακέντηση επίσης της αγγειακής προσπέλασης (φίστουλα ή μόσχευμα) μπορεί να οδηγήσει επίσης στο ίδιο αποτέλεσμα (Kalousoná et al 2006).

Στον αντίποδα, η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του sRAGE με την έκταση της βλάβης σε ασθενείς με NSTEMI (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST) και τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές του, τα AGEs, φάνηκε και από τα αποτελέσματα της μελέτης του McNair και των συνεργατών του (McNair et al 2009).

Σύμφωνα με τη μελέτη του Rebholz και των συνεργατών του, τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντος sRAGE συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ πρώιμων σταδίων αλλά και ΤΣΧΝΝ (Rebholz et al 2015). Αλλά και η Kalousonά και οι συνεργάτες της ανέφεραν πως τα επίπεδα του sRAGE του ορού αυξάνονται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και κυρίως σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Δεν έχει βέβαια διευκρινιστεί εάν η αύξηση αυτή προκαλείται μόνο από τη μειωμένη νεφρική λειτουργία ή αν ο sRAGE ρυθμίζεται ανοδικά προκειμένου να παράσχει προστασία από τις τοξικές επιδράσεις των AGEs αλλά και άλλων τοξινών που συσσωρεύονται σε ασθενείς με ουραιμία (Kalousonά et al 2006). Ο Jung και η ομάδα του τέλος ανέφεραν στη μελέτη τους πως ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν αυξημένα επίπεδα sRAGE αλλά όταν η νεφρική λειτουργία των ασθενών αυτών αποκατασταθεί έπειτα από νεφρική μεταμόσχευση, ο μοριακός αυτός δείκτης μειώνεται (Jung et al 2017). Αν λοιπόν υποθέσουμε πως η μειωμένη σε διατροφικά AGEs διατροφή συμβάλει στη βελτίωση του νοσολογικού προφίλ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της παρούσας εργασίας.

Αναφορικά με μελέτες που συνδέουν τη διατροφή με τον sRAGE πρέπει να επισημανθεί ότι είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Θα μπορούσε να υποτεθεί πως εφόσον το sRAGE διαδραματίζει έναν αμυντικό ρόλο, οι δίαιτες με υψηλές συγκεντρώσεις σε AGEs θα μπορούσαν να προκαλέσουν απόκριση στις συγκεντρώσεις του sRAGE στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Μία πιλοτική μελέτη που διεξήχθη για να διερευνηθούν οι μεταγευματικές μεταβολές στον sRAGE μετά από ένα πρότυπο γεύμα δεν έδειξε κάποια σημαντική αλλαγή (Uribarri 2015).

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του sRAGE με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του φωσφόρου για τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρέμβαση και θετική συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια. Στην εργασία της ομάδας του Jung αποτυπώθηκε επίσης η αρνητική συσχέτιση του sRAGE με την αιμοσφαιρίνη αλλά αναφορικά με τον φώσφορο και τα τριγλυκερίδια τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν αντίθετα, ο φώσφορος δηλαδή συσχετίστηκε θετικά με τον sRAGE και τα τριγλυκερίδια αρνητικά (Jung et al 2017).

Για τους ασθενείς που δεν συμμετείχαν στη διατροφική παρέμβαση παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο sRAGE και στη γλυκόζη νηστείας, το κάλιο και την αλβουμίνη, η οποία όμως παρατηρήθηκε και στις δύο δοκιμασίες, στην αρχή και στο τέλος του μήνα. Η θετική συσχέτιση κατά τη δεύτερη δοκιμασία στο τέλος του μηνός παρατηρήθηκε με την ουρία και τη CPK.

Οι λόγοι για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που έχουν σημειωθεί στις διάφορες μελέτες δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών, όπως η παρουσία ή μη υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων, όπως ΣΔ, ΧΝΝ, υπερλιπιδαιμίας ή στεφανιαίας νόσου καθώς και ο χρόνος παρουσίας καθενός από τα νοσήματα αυτά στο ατομικό ιστορικό. Επίσης πιθανό ρόλο θα μπορούσαν να διαδραματίσουν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, η φυλή ή το φύλο. Άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι πως ο sRAGE αποτελείται από έναν ετερογενή πληθυσμό με δράσεις ενδεχομένως διαφορετικές (δύο συγκεκριμένα ισομορφές του συνολικού sRAGE έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα, η ισομορφή esRAGE και η ισομορφή sRAGE) (D'Agati and Schmidt 2010) και για την ανίχνευση των δεικτών αυτών χρησιμοποιούνται διάφορες δοκιμασίες όπως τα διαφορετικά κιτ ELISA. Δηλαδή διαφορετικές ισομορφές ανιχνεύονται με τις διαφορετικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται σε κάθε μελέτη (Δεττοράκη 2011). Αυτό θα μπορούσε να παρέχει ενδεχομένως μία εξήγηση για το γεγονός πως το αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο τόσο για την ομάδα μελέτης όσο και για την ομάδα ελέγχου της παρούσας εργασίας.

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στα επίπεδα της CML

Μέσω της δοκιμασίας ELISA ανιχνεύθηκαν και τα επίπεδα της καρβοξυμεθυλ-λυσίνης (CML) στον ορό αίματος των δύο ομάδων ασθενών (ομάδα μελέτης και ομάδα ελέγχου) που συμμετείχαν στη διατροφική παρέμβαση σύμφωνα με την τεχνική που περιγράφεται στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας της παρούσας διατριβής. Η χρόνια συσσώρευση της CML επιταχύνει την αθηροσκλήρωση και προηγείται της νεφρικής βλάβης και της διάχυτης στεφανιαίας νόσου έτσι όπως έχει προκύψει από μελέτες σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα (Jara et al 2012). Τα AGEs μπορεί να αποτελέσουν μείζονα παράγοντα κινδύνου της αρτηριακής ευενδοτότητας καθώς επάγουν τη διασταυρούμενη σύνδεση του κολλαγόνου στα αρτηριακά τοιχώματα. Επίσης συμβάλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μειώνοντας το νιτρικό οξείδιο, αυξάνοντας την οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, ενισχύοντας τη μετανάστευση των μακροφάγων σε όλο το ενδοθήλιο, αυξάνοντας την παραγωγή των δραστικών ειδών οξυγόνου και τέλος, αυξάνοντας τη ρύθμιση της φλεγμονής μέσω του RAGE (Semba et al 2009). Η μελέτη δε των McNulty, Mahmud και Feely επιβεβαιώνει τη συσχέτιση της CML με την αρτηριακή ευενδοτότητα (McNulty, Mahmud and Feely 2007). Για τους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ η αρτηριακή ευενδοτότητα, κυρίως της αορτής, συνέπεια της υπερβολικής αγγειακής ασβεστοποίησης που προκύπτει από τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (Stinghen et al 2016), αποτελεί την κυριότερη αρτηριακή αλλαγή που παρατηρείται και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας (London 2018).

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψε πως αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά τα επίπεδα του συγκεκριμένου μοριακού δείκτη σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση πριν και μετά την υιοθέτηση διατροφής με μειωμένα AGEs. Από τα αποτελέσματα βρέθηκε πως η CML αυξήθηκε σημαντικά μετά τον ένα μήνα και στην ομάδα της παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου με την αύξηση αυτή να είναι αρκετά μικρότερη για την ομάδα των ασθενών που ακολούθησε τη διατροφική παρέμβαση. Αυτό πιθανώς προκύπτει σαν αποτέλεσμα του ότι τα ολικά επίπεδα sRAGE μπορεί να μην είναι αρκετά για να εξαλείψουν επαρκώς τα περίσσεια επίπεδα κυκλοφορούντος CML, ενός από τους κύριους εκπροσώπους των AGEs. Όπως και για τον sRAGE έτσι και για την CML τα αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας είναι αντιφατικά αλλά και μη

καλά τεκμηριωμένα αναφορικά με τη συσχέτισή τους με διάφορες παθολογικές καταστάσεις μεταξύ των οποίων και η ΧΝΝ.

Ανάλογη διαιτητική παρέμβαση με την παρούσα πραγματοποιήθηκε το 2003 από την ομάδα των Uribarri και Πέππα ανάμεσα σε 18 μη διαβητικούς ασθενείς με ΤΣΧΝΝ οι οποίοι όμως υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση ως μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Το εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης αναφορικά με την CML ήταν αντίθετο από το εύρημα της συγκεκριμένης παρέμβασης καθώς η CML που μετρήθηκε στο τέλος της δοκιμασίας ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με την αρχική τιμή της (Uribarri et al 2003).

Ο Zheng και οι συνεργάτες του σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε διαβητικούς επίμυες με ΣΔ τύπου I και ΣΔ τύπου II στους οποίους χορηγήθηκε διατροφικό σχήμα με χαμηλά AGEs και διατροφικό σχήμα με υψηλά AGEs, αξιολογήθηκαν οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας καθώς και ο χρόνος επιβίωσης των πειραματόζωων. Από τα αποτελέσματα προέκυψαν αλλαγές στα επίπεδα των κυκλοφορούντων AGEs, βελτίωση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας και μεγαλύτερη επιβίωση μετά από την χορήγηση χαμηλής σε AGEs διατροφής (Zheng et al 2002).

Από τη μελέτη που διεξήγαγαν η Ελένη Βλασσάρα και οι συνεργάτες της ανάμεσα σε 24 διαβητικά άτομα, διαπιστώθηκε η μείωση των δεικτών φλεγμονής (CRP, TNF- α και VCAM-1) καθώς και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) μετά τον περιορισμό των διαιτητικών AGEs. Τόσο τα διαιτητικά AGEs όσο και τα AGEs του ορού που μετρήθηκαν αφορούσαν τη CML (Vlassara et al 2002). Αλλά και στην παρούσα διατριβή τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν μέτρια όπως και η LDL-χοληστερόλη, αν και όχι στατιστικά σημαντικά, για τους ασθενείς της παρέμβασης, όχι όμως και για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Σύμφωνα με τη μελέτη του Semba και των συνεργατών του οι συγκεντρώσεις της CML στον ορό ενηλίκων με ΧΝΝ ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε ενήλικες με διαβητική νεφροπάθεια όχι τελικού σταδίου και σε διαβητικούς με αμφιβληστροειδοπάθεια. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των AGEs σχετίστηκαν κυρίως με ενδογενή γλυκοζυλίωση παρά με τα AGEs της διατροφής (Semba et al 2010).

Τα αντιφατικά συμπεράσματα σχετικά με τις συγκεντρώσεις της CML σε ασθενείς με XNN μη τελικού σταδίου αποτυπώνονται και στις μελέτες του Busch και του Wagner και των συνεργατών τους. Συγκεκριμένα, ο Busch και η ομάδα του διαπίστωσαν πως η συσσώρευση της CML δεν ήταν σημαντική, ενώ ο Wagner και οι συνεργάτες του έδειξε αύξηση των συνολικών επιπέδων του δείκτη για τους ασθενείς αυτούς (Busch et al 2006, Wagner et al 2001).

Στη μελέτη του Sukino και των συνεργατών του, η οποία πραγματοποιήθηκε ανάμεσα σε 5 ενήλικα υγιή άτομα με εφαρμογή δίαιτας χαμηλής σε AGEs, η οποία εναλλασσόταν με κανονική διαίτα, προέκυψε πως τα επίπεδα της CML αυξήθηκαν ανεξάρτητα από τον τύπο της διατροφής που λάμβαναν οι συμμετέχοντες (Sukino et al 2018).

Όπως αναφέρθηκε και για τον sRAGE έτσι και για τη CML σημειώνονται, μέσα από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, αμφιβολίες ως προς την αξιοπιστία και την εγκυρότητα της μεθόδου ELISA στην αξιολόγηση των μοριακών αυτών δεικτών. Ο Davis και η ομάδα του συγκεκριμένα, μέσα από τη μελέτη τους προσπάθησαν να εφαρμόσουν και να επιβεβαιώσουν τη μεθοδολογία της ELISA καθώς από αρκετές μελέτες που διερευνούσαν τις συγκεντρώσεις της CML και χρησιμοποιούσαν τη συγκεκριμένη μέθοδο για τη μέτρησή της, προέκυψε το συμπέρασμα πως μετά από κατανάλωση υψηλής σε AGEs διαίτα, η κυκλοφορούσα CML αυξανόταν. Από τη μελέτη αυτή ωστόσο δεν προέκυψε το ίδιο συμπέρασμα αναφορικά με την ELISA και προτάθηκε σαν ιδανικότερη μέθοδος για τον προσδιορισμό του δείκτη αυτού η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης ή απόδοσης (HPLC). Παράλληλα οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η διατροφική CML από μόνη της δεν είναι πολύ σημαντική για τη CML του ορού, τον sRAGE και την CRP (Davis et al 2015). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και ο Semba και οι συνεργάτες του στη μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 2012 (Semba et al 2012). Ο ίδιος ερευνητής το 2014 ανέφερε πως η διατροφική CML δεν ανέδειξε κάποια επίδραση σε φλεγμονώδεις δείκτες ή στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Semba et al 2014). Εκείνο όμως που πρέπει να επισημανθεί είναι πως οι συγκεκριμένες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί ανάμεσα σε άτομα κατά κύριο λόγο υγιή ή παχύσαρκα και όχι σε νεφροπαθείς. Στην εργασία όμως του Piroddi και των συνεργατών του ανάμεσα σε τρεις ομάδες, ομάδα νεφροπαθών με XNN πριν την ένταξη σε αιμοκάθαρση, ομάδα νεφροπαθών με XNN υπό αιμοκάθαρση και ομάδα

υγιών ως μάρτυρες, ελέγχθησαν με τη μέθοδο HPLC η προσλαμβανόμενη από τη διατροφή CML καθώς και τα επίπεδά της στον ορό. Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε πως παρά τη μειωμένη διατροφική πρόσληψη από τις ομάδες των νεφροπαθών (λιγότερο από το ήμισυ της πρόσληψης από τους υγιείς μάρτυρες), πιθανά εξαιτίας της περιορισμένης κατανάλωσης πρωτεϊνών, η CML του ορού βρέθηκε σημαντικά αυξημένη, με την αύξηση αυτή να είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Συνάγεται, ως εκ τούτου, το συμπέρασμα ότι η πρόσληψη της CML μέσω της διατροφής δεν επηρεάζει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας μορφής της στο αίμα (Piroddi et al 2011).

Τα διαφορούμενα αποτελέσματα της μεθόδου ELISA ως προς τον προσδιορισμό της CML σε ασθενείς με ΧΝΝ προκύπτουν και από τις διάφορες δημοσιεύσεις της European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. Συγκεκριμένα, το 2003 η EUTox ανέφερε ότι η μέγιστη συγκέντρωση της CML είναι 6.9 mg/L σε ασθενείς με ΧΝΝ ενώ το 2007 η μέγιστη συγκέντρωση της CML προσδιορίστηκε περίπου στα 40 μg/L ή 0,04 mg/L και το 2012 στα 18,5 mg/L. Αυτές οι διαφορετικές συγκεντρώσεις CML θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγηθούν από τη χρήση διαφορετικών ανιχνευτικών κιτ ELISA γεγονός που καθιστά τη μέθοδο όχι ιδιαίτερα αξιόπιστη (Zhu et al 2012).

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τη συσχέτιση της υψηλής σε AGEs διατροφής με την κυκλοφορούσα CML είναι η διάρκεια των μελετών, η οποία μάλλον λειτουργεί περιοριστικά ως προς το αποτέλεσμά τους. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει η συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών την οποία διενήργησαν ο Clarke και οι συνεργάτες του σύμφωνα με την οποία το μέγεθος της επίδρασης στα κυκλοφορούντα AGEs αλλά και στους δείκτες φλεγμονής μιας χαμηλής σε AGEs διατροφής, φαίνεται να διαφοροποιείται ανάμεσα σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες μελέτες (Clarke et al 2016).

Απομόνωση μονοπύρηνων περιφερικού αίματος

Μέρος της μελέτης αποτέλεσε η απομόνωση των μονοπύρηνων ή μονοκυττάρων προκειμένου να εξεταστούν για την παρουσία της πρωτεϊνικής έκφρασης του υποδοχέα RAGE καθώς και των μορίων της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2), με ανοσοαποτύπωση κατά Western. Τα μονοπύρηννα συγκαταλέγονται στα

λευκά αιμοσφαίρια και παράγονται στο μυελό των οστών απ' όπου αποδεδυμούνται στην κυκλοφορία και στη συνέχεια μεταναστεύουν στους ιστούς ως μακροφάγα. Τα τελευταία εκκρίνουν ουσίες που ονομάζονται κυτταροκίνες οι οποίες συμμετέχουν ενεργά σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, με τα AGEs να πολλαπλασιάζουν και να ενισχύουν αυτή τη διαδικασία. Οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση βρίσκονται σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση με αυξημένο οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και εξασθενημένη ανοσολογική απόκριση με ενεργοποίηση των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος (Liakopoulos et al 2018, Jin et al 2018). Ακόμα και όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων, τα μονοπύρηννα, τα οποία αποτελούν κύρια κυτταρική συνιστώσα του ανοσοποιητικού συστήματος, φαίνεται πως συνδέονται με τις επιπλοκές και την εξέλιξη της ΧΝΝ (Bowe et al 2017, Naicker et al 2018).

Δημοσιευμένα στοιχεία υποδηλώνουν πως η παρακολούθηση της έκφρασης του υποδοχέα RAGE στα μονοπύρηννα του περιφερικού αίματος ή στα μακροφάγα που προέρχονται από τα μονοπύρηννα μπορεί να αντικατοπτρίζει τη δράση αυτού του άξονα σε διαταραχές στις οποίες συσσωρεύονται προσδέματα του RAGE (Schmidt 2017). Στους νεφρούς διαβητικών ασθενών, η είσοδος μονοκυττάρων στο μεσαγγειακό χώρο φαίνεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα RAGE πυροδοτεί την ενδοκυττάρια παραγωγή οξειδωτικών όπως η μαλονδιαλδεΰδη (Malondialdehyde, MDA), η οποία αποτελεί σημαντικό δείκτη λιπιδικής υπεροξειδωσης της LDL, προφλεγμονωδών όπως η κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και προ-θρομβωτικών παραγόντων με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων του αίματος, τη μετακίνησή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο μέσω προσκολλητικών μορίων (ICAM-1, VCAM-1) και την ανάπτυξη αγγειακής δυσλειτουργίας (Κουτρουμάνη 2016).

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στα επίπεδα του υποδοχέα RAGE

Όπως και για τους προηγούμενους δείκτες έτσι και για τη διερεύνηση της πρωτεϊνικής έκφρασης του RAGE σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έπειτα από διατροφική παρέμβαση με μειωμένα AGEs, αυτή είναι η

πρώτη μελέτη που διενεργήθηκε. Γενικότερα οι μελέτες που συνδέουν τα διατροφικά AGEs με τον RAGE και πολύ περισσότερο στη ΧΝΝ, είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Από τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής προέκυψε πως τα πρωτεϊνικά επίπεδα του RAGE μειώθηκαν σημαντικά μετά την ολοκλήρωση της μηνιαίας διατροφικής παρέμβασης μόνο στους ασθενείς που την ακολούθησαν. Ο RAGE εμπλέκεται στην παθογένεση νεφρικών διαταραχών σχετικών με τον ΣΔ ή ανεξάρτητων απ' τον ΣΔ όπως η νεφρίτιδα του λύκου, η σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία ή η υπερτασική νεφροπάθεια. Η έκφραση επίσης του RAGE είναι εμφανής από τα αρχικά στάδια της νόσου όπου συμμετέχει στη διαταραχή της δομής και του αριθμού των ποδοκυττάρων έως και τα μεταγενέστερα στάδια με την ενίσχυση οδών φλεγμονής (D'Agati and Schmidt 2010).

Η Ελένη Βλασσάρα και οι συνεργάτες της υλοποίησαν μία ερευνητική μελέτη ανάμεσα σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 στους οποίους χορηγήθηκε δίαιτα με χαμηλά AGEs αλλά και κανονική διατροφή. Από τα αποτελέσματα, μεταξύ άλλων, προέκυψε η θετική συσχέτιση ανάμεσα στα διατροφικά AGEs και την έκφραση του RAGE για τους ασθενείς αλλά και τους μάρτυρες της μελέτης (Vlassara et al 2009).

Η ερευνητική ομάδα του Pierine μελέτησε την επίδραση της προκλητής παχυσαρκίας από υιοθέτηση διατροφικών συνθηκών που προσομοιάζουν τη δυτική διατροφή και έχει αυξημένη περιεκτικότητα διατροφικών AGEs, στη νεφρική λειτουργία, σε αρσενικούς επίμυες. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η αύξηση των επιπέδων του RAGE και του TNF-α στο νεφρικό ιστό (Pierine et al 2014).

Ο Linden και οι συνεργάτες του ανέδειξαν μία συσχέτιση ανάμεσα στη μειωμένη νεφρική λειτουργία, στα επίπεδα των κυκλοφορούντων AGEs, στην αυξημένη έκφραση του RAGE στα μονοπύρρηνα και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Υποστήριξαν πως καθώς η νεφρική νόσος εξελίσσεται, η αυξημένη συσσώρευση των AGEs και των υποδοχέων τους συμβάλει στην εξασθένηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου (Linden et al 2008).

Η θετική συσχέτιση της έκφρασης του RAGE στα μονοπύρρηνα με την παρουσία ΣΔ αναφέρθηκε στην εργασία του Tam και των συνεργατών του ανάμεσα σε διαβητικούς, μη νεφροπαθείς, ασθενείς και υγιείς μάρτυρες (Tam et al 2011).

Το 2007 ο Cai και η ερευνητική του ομάδα διεξήγαγαν μελέτη σε επίμυες στους μισούς εκ των οποίων χορήγησαν δίαιτα κανονική και στους άλλους μισούς δίαιτα με μειωμένα AGEs. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της χαμηλής σε AGEs δίαιτας για την ομάδα επίμυων που την ακολούθησε και συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα του υποδοχέα RAGE με ταυτόχρονη αυξημένη έκφραση του AGE-R1 ο οποίος, όπως έχει αναφερθεί στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής, ανήκει στην ομάδα υποδοχέων που συμβάλουν στην κάθαρση του οργανισμού από τα AGEs. Επίσης η χαμηλή διατροφική πρόσληψη AGEs συνδέθηκε με μακρύτερη επιβίωση. Τέλος οι επίμυες που τράφηκαν με κανονική δίαιτα είχαν αυξημένη σπειραματοσκλήρυνση και μικρολευκωματινουρία καθώς και σταθερές φαινοτυπικές μεταβολές σε μεμονωμένα μεσαγγειακά κύτταρα, ενώ οι εκπρόσωποι της άλλης ομάδας δεν παρουσίασαν κάποια διαταραχή της νεφρικής τους λειτουργίας. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα πως μία δίαιτα με μικρή περιεκτικότητα σε AGEs συμβάλει στην αποφυγή της εμφάνισης ή εξέλιξης κάποιας νεφρολογικής διαταραχής (Cai et al 2007).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ανέδειξαν επίσης τη θετική συσχέτιση της πρωτεϊνικής έκφρασης του RAGE με την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Τα AGEs, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αλληλεπιδρώντας με τον RAGE υποδοχέα τους ενεργοποιούν την NADPH οξειδάση με αποτέλεσμα την παραγωγή ROS. Παράλληλα η διατροφή που προάγει την υπερλιπιδαιμία προάγει ταυτόχρονα την αθηρωσκλήρωση και την αύξηση του οξειδωτικού στρες (McNair et al 2016). Το συμπέρασμα που θα μπορούσε λοιπόν να εξαχθεί είναι πως με δεδομένη τη βελτίωση της φλεγμονώδους κατάστασης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση που μείωσαν τη διατροφική πρόσληψη των AGEs, τόσο το λιπιδαιμικό προφίλ βελτιώθηκε αλλά και η έκφραση του υποδοχέα RAGE μειώθηκε.

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στα επίπεδα της κυκλοοξυγενάσης COX-2

Από την ανακάλυψή της στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) έχει αναδειχθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Minghetti 2004) με τα επίπεδά της να είναι σαφώς εμφανή στα

μονοκύτταρα ασθενών με ΣΔ ή νεφρική νόσο αλλά όχι στα μονοκύτταρα υγιών ατόμων. Η COX-2 εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στο νεφρό υπό φυσιολογικές συνθήκες αλλά σε υψηλά επίπεδα σαν απόκριση σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και νεφρική βλάβη (Shanmugam et al 2003, Nørregaard, Kwon and Frøkiær 2015). Η COX-2, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση των φλεγμονωδών αποκρίσεων, ρυθμίζεται από το μονοπάτι σηματοδότησης NF-κΒ και προάγει τη σύνθεση των προσταγλανδινών (Lan et al 2015). Τα AGEs μέσω της σύνδεσής τους με τους RAGE υποδοχείς τους μπορούν να οδηγήσουν σε έκφραση COX-2 και ενεργοποίηση μονοκυττάρων καθώς και σε δυσλειτουργία των αγγειακών κυττάρων επιταχύνοντας έτσι την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Shanmugam et al 2003).

Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης που συμμετείχαν στη διατροφική παρέμβαση, μετά την ολοκλήρωσή της, εμφάνισαν τα επίπεδα της COX-2 μειωμένα, κάτι που δεν παρατηρήθηκε για την ομάδα των ασθενών που δεν τροποποίησαν τη διατροφή τους. Αυτό συνηγορεί στην υπόθεση πως ο περιορισμός των διατροφικών AGEs συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση των επιπέδων φλεγμονής και κατά συνέπεια στις επαγόμενες εξ' αυτής επιπτώσεις, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Από τη βιβλιογραφία δεν έχουν προκύψει εργασίες αντίστοιχες που να συσχετίζουν τα AGEs της διατροφής με την COX-2 τόσο σε πληθυσμούς ατόμων με ΤΣΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση όσο και σε πληθυσμούς ασθενών από οποιαδήποτε αιτία ή υγιών ατόμων. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί αναφέρονται κυρίως στο τρόπο με τον οποίο η COX-2 εμπλέκεται στην παρουσία και εξέλιξη του ΣΔ και των επιπλοκών του. Έτσι, ο Shanmugam και οι συνεργάτες του, μέσα από τη μελέτη τους επιβεβαίωσαν πως η υψηλή τιμή της γλυκόζης και ο ΣΔ μπορούν να αυξήσουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, αυξάνοντας την ρύθμιση του COX-2 μέσω πολλαπλών οδών σηματοδότησης, οδηγώντας σε ενεργοποίηση μονοκυττάρων που σχετίζεται με την παθογένεση επιπλοκών του διαβήτη (Shanmugam, Gaw Gonzalo and Natarajan 2004) μεταξύ των οποίων και η ΧΝΝ. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η ερευνητική ομάδα του Giulietti, στην εργασία της οποίας παρατηρήθηκε η αύξηση των επιπέδων της COX-2 στα πλαίσια του υπεργλυκαιμικού περιβάλλοντος στον ΣΔ τύπου I αλλά και στον ΣΔ τύπου II (Giulietti et al 2007).

Ο παθογόνος ρόλος της COX-2 επιβεβαιώνεται και από την ανασταλτική δράση στις φλεγμονώδεις διεργασίες που ασκούν οι διάφοροι αναστολείς του συγκεκριμένου

ενζύμου. Ανάμεσα στους αναστολείς αυτούς αναφέρεται η νετρίνη-1 (netrin-1), η οποία είναι μία εκκρινόμενη πρωτεΐνη λαμινίνης που αναστέλλει τη μετανάστευση των μονοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων, με ενεργοποίηση των υποδοχέων της (Mediero et al 2016). Η νετρίνη-1 περιορίζει τη φλεγμονή μέσω της αναστολής ενεργοποίησης του NFκB και της συνεπαγόμενης καταστολής της επίδρασης της έκφρασης της COX-2 και της παραγωγής PGE2 (Mohamed et al 2012). Στο πλαίσιο της νεφρικής νόσου, τα μεγαλύτερα επίπεδα νετρίνης-1 στο νεφρικό ενδοθήλιο αναστέλλουν άμεσα τη διήθηση των λευκοκυττάρων και τις επακόλουθες φλεγμονώδεις διεργασίες. Επιπλέον, η διακίνηση φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να εξασθενήσει από τη δράση της νετρίνης-1, παρέχοντας προστασία των επιθηλιακών κυττάρων έναντι σε ισχαιμικά ερεθίσματα (Layne, Ferro and Passacquale 2015). Οι ρυθμιστικές λοιπόν πρωτεΐνες που ελέγχουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων, η παθογόνος ενεργοποίηση των οποίων συνδέεται με διάφορες μεταβολικές, φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διαταραχές, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ένας νέος σημαντικός στόχος της φλεγμονής (Ranganathan, Jayakumar and Ramesh 2013) συνδυαστικά με την υιοθέτηση διατροφικών συνηθειών που να περιορίζουν τα διατροφικά AGEs και τις επιβλαβείς επιπτώσεις τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αναφορικά με τις αδυναμίες και τους περιορισμούς της παρούσας έρευνας θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση οι οποίοι συμμετείχαν, αποτέλεσαν δείγμα ευκολίας καθώς υπήρχε μεγαλύτερη και πιο εύκολη δυνατότητα πρόσβασης και προσέγγισής τους. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν δεν είναι δυνατόν να γενικευτούν για το σύνολο της κατηγορίας αυτής ασθενών.

Η πολυπλοκότητα επίσης και η θεραπεία της νόσου καθώς και η χρονιότητά της, δημιουργούν στους νεφροπαθείς πλήθος προβλημάτων και τους επιβάλλουν αρκετούς και ιδιαίτερους περιορισμούς. Ανάμεσά τους αναφέρονται η απαραίτητη τρισεβδομαδιαία προσέλευση στο νοσοκομείο, το αίσθημα εξάρτησης από το μηχάνημα αιμοκάθαρσης αλλά και από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, οι άμεσες και απότερες επιπλοκές της νόσου αλλά και της θεραπείας, τα διάφορα κοινωνικοοικονομικά προβλήματα που προκύπτουν για τους ίδιους αλλά και τις οικογένειές τους καθώς και η πληθώρα των διατροφικών συστάσεων και περιορισμών στους οποίους υποβάλλονται οι νεφροπαθείς υπό αιμοκάθαρση. Συνέπεια των περιορισμών αυτών είναι οι συγκεκριμένοι ασθενείς να μην είναι ιδιαίτερα δεκτικοί ως προς την επιπλέον “επιβολή” διαιτητικών οδηγιών και αλλαγών προκειμένου να συμμετέχουν σε μία διατροφική παρέμβαση. Η δυνατότητα επομένως συμμετοχής στη δεύτερη φάση της μελέτης μεγαλύτερου αριθμού ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αλλά και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα ενίσχυε ακόμα περισσότερο την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Όπως προκύπτει από τα παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα και όπως έχει αναφερθεί στο θεωρητικό μέρος της παρούσας μελέτης, η ΤΣΧΝΝ αποτελεί ένα μείζων υγειονομικό πρόβλημα με αρνητικές συνέπειες για την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και δυσμενείς προεκτάσεις για τα υγειονομικά συστήματα. Απαρχή για την κατανόηση, την αντιμετώπιση αλλά και τον περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου αποτελεί η διερεύνηση των αιτιολογικών καταστάσεων και παραγόντων που συμβάλουν στην παθογένεια και την εξέλιξή της. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς, έτσι όπως έχει αποτυπωθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία για δύο και πλέον δεκαετίες, κυρίαρχο ρόλο έχουν τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).

Ο επιβλαβής ρόλος των ενώσεων αυτών, εν μέρει είναι μη αναστρέψιμος και κατά συνέπεια μη προβλέψιμος και αντιμετωπίσιμος. Ο ενδογενής για παράδειγμα σχηματισμός τους προκαλεί τη συσσώρευσή τους στους ιστούς και τα όργανα με την πάροδο της ηλικίας και συνδέεται με τη δυσμενή έκβαση εκφυλιστικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Παράλληλα, η έκθεση του γενικού πληθυσμού αλλά και των ασθενών με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σε AGEs, έτσι όπως φάνηκε και από την παρούσα μελέτη, είναι υψηλή, επειδή η δυτική διατροφή είναι πλούσια σε AGEs. Το αποτέλεσμα της αυξημένης αυτής πρόσληψης των διατροφικών AGEs συνεργατικά με την αυξημένη ενδογενή παραγωγή είναι να προωθούνται φλεγμονώδεις διαδικασίες και ιστικές βλάβες.

Το καθημερινό διαιτολόγιο των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έτσι όπως προέκυψε από την συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη, περιλαμβάνει αυξημένες ποσότητες διατροφικών AGEs που πέρχονται κυρίως από την κατανάλωση τροφίμων όπως τα κρεατικά/ψαρικά, τα πλήρη γαλακτοκομικά, τα αμυλούχα αλλά ακόμα και τα λαχανικά και λιγότερο από τροφές όπως τα γλυκά ή το έτοιμο φαγητό των ταχυφαγείων. Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι η αύξηση των προσλαμβανόμενων αυτών επιβλαβών ουσιών δεν προκύπτει από τα ίδια τα τρόφιμα αλλά από τους τρόπους που μαγειρεύονται ή επεξεργάζονται και κυρίως από την

αυξημένη συχνότητα χρήσης των μεθόδων τηγανίσματος ή ψησίματος σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες.

Οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας και κυρίως HbA1c, εκτός φυσιολογικών ορίων καθώς και αυξημένες τιμές δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ όπως τα τριγλυκερίδια και δεικτών φλεγμονής όπως η ΤΚΕ, η φερριτίνη και η CRP. Η σημαντική βελτίωση των παραπάνω δεικτών, όπως και του RDW και της CPK που επίσης συνδέονται με καταστάσεις φλεγμονής, μετά την υιοθέτηση για ένα μήνα διατροφικών συνηθειών με τρόφιμα μειωμένων AGEs και μαγειρευμένων με μεθόδους όπως ο βρασμός, ο ατμός ή το ψήσιμο στο φούρνο σε χαμηλές θερμοκρασίες, σκιαγραφούν την ευεργετική επίδραση των συνηθειών αυτών στο αιματολογικό/βιοχημικό προφίλ των ασθενών.

Το τροποποιημένο αυτό διαιτητικό σχήμα είχε σαν αποτέλεσμα επίσης τη σημαντική βελτίωση των μοριακών δεικτών που σχετίζονται με την ενδογενή παραγωγή και δράση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και των υποδοχέων τους καθώς και του μοριακού δείκτη που σχετίζεται με το επίπεδο φλεγμονής των ασθενών αυτών.

Η αυξημένη επομένως συσσώρευση των AGEs, αν και δεν είναι δυνατόν να ανασταλεί πλήρως, σε κάποιο βαθμό μπορεί να περιοριστεί, έμμεσα ή άμεσα, με την υιοθέτηση διατροφικών συνηθειών και τρόπου ζωής που λειτουργούν αποτρεπτικά στο σχηματισμό τους. Η κατάσταση ευγλυκαιμίας, η καταπολέμηση της παχυσαρκίας αλλά και η βελτιωμένη αγγειακή λειτουργία συνέπεια της θετικής τροποποίησης βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής, στα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν οι συνήθειες αυτές, αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο αναστολής του ενδογενούς σχηματισμού των ενώσεων αυτών. Παράλληλα, η περιορισμένη πρόσληψη διαιτητικών AGEs θα μπορούσε άμεσα να συνεισφέρει στη μείωση της συνολικής συσσώρευσης των ουσιών αυτών στον οργανισμό και της επαγόμενης κατά συνέπεια βλαπτικής τους δράσης. Οι πρακτικές αυτές έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα σε ασθενείς όπως αυτοί που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση καθώς η μειωμένη νεφρική τους λειτουργία δεν επιτρέπει την φυσιολογική απομάκρυνση των AGEs μέσω του ουροποιητικού συστήματος.

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η ανάληψη δράσεων και πρωτοβουλιών, κρίνεται επιτακτική και περιλαμβάνει:

- Ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας, ιατρούς, νοσηλευτές, και διαιτολόγους-διατροφολόγους, για τα πορίσματα της συγκεκριμένης μελέτης αλλά και των σχετικών με το θέμα βιβλιογραφικών δεδομένων, προκειμένου να μπορούν να συμβουλευθούν και να κατευθύνουν τον πληθυσμό των ασθενών που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αποδέκτης ωστόσο της ενημέρωσης αυτής πρέπει να είναι και οι ασθενείς με νεφρική νόσο προωμότερων σταδίων αλλά και ο πληθυσμός γενικότερα, με δεδομένα τα ευεργετικά αποτελέσματα της πρόληψης. Η ενημέρωση αυτή θα μπορεί να προκύπτει με την συμμετοχή σε εκπαιδευτικά προγράμματα προς τους επαγγελματίες υγείας αλλά και προς τους πολίτες.
- Σύνταξη εντύπου που να περιγράφει τη βλαπτική δράση των AGEs και τους τρόπους περιορισμού ή αναστολής των δυσμενών συνεπειών τους αλλά και τα πορίσματα της παρούσας μελέτης προκειμένου να ενημερωθούν οι ασθενείς αλλά και οι οικογένειες ή οι φροντιστές τους. Αποστολή των οδηγιών αυτών στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού αλλά και σε υγειονομικές δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.
- Διεξαγωγή και άλλων σχετικών με το θέμα μελετών ώστε να τεκμηριωθούν ακόμα περισσότερο τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής.
- Γνώμονας πάντοτε των δράσεων και των ενεργειών είναι η πρόληψη των δυσμενών συνεπειών για το σύνολο του πληθυσμού αλλά και η αναβάθμιση του επιπέδου ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια πρόγραμμα αιμοκάθαρσης στα πλαίσια αντιμετώπισης της ΧΝΝ τελικού σταδίου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abate G., Delbarba A., Marziano M., Memo M., Uberti D. "Advanced Glycation End Products (AGEs) in Food: Focusing on Mediterranean Pasta." *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 2015: 5:440.

Abramowicz, D., Oberbauer, R., Heemann, U., Viklicky, O., Peruzzi, L., Mariat, C., Crespo, M., Budde, K., Oniscu, GC.. "Recent advances in kidney transplantation: a viewpoint from the Descartes advisory board." *Nephrol Dial Transplant*, 2017: 1-9.

Ahmed MH, Husain NE, Almobarak AO. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease: What Is Important for Primary Care Physicians?" *J Family Med Prim Care.* , 2015 : 4(1): 45–52.

Ahmed, N. "Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications." *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2004: 67:3–21.

Ahmed N, Thornalley PJ. "Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications?" *Diabetes Obes Metab.* 2007: May;9(3):233-45

Akira M., Hitoshi N., Seikon H. "Scavenger Receptors that Recognize Advanced Glycation End Products." *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2002: Vol 12, No 6.

Alghadyan, AA. "Diabetic retinopathy – An update." *Saudi Journal of Ophthalmology*, 2011: 25:99–111.

Ames, JM. "Determination of N epsilon-(carboxymethyl) lysine in foods and related systems." *Ann N Y Acad Sci.*, 2008: 1126:20-4.

Aragno M, Mastrocola R. "Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease." *Nutrients*, 2017 : 9(4), 385;.

Azziz R, Woods Kδ, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. "The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004: 89(6):2745-9.

Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. "Advanced Glycation End-Product Cross-Link Breakers." *American Journal of Hypertension*, 2004: 17:23S–30S.

Bantle AE, Thomas W, Bantle JP. "Metabolic Effects of Alcohol in the Form of Wine in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus." *Metabolism*, 2008 : 57(2): 241–245.

Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A."Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects." *Am J Clin Nutr* , 2000: 72:1128–34.

Basta, G., Schmidt, AM. De Caterina, R. "Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes." *Cardiovasc Res.*, 2004: 63(4):582-92.

Baynes, JW., Thorpe, SR. "Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm." *Diabetes*, 1999: 48:1-9.

Bekkelund SI, Johnsen SH. "Creatine kinase is associated with reduced inflammation in a general population: The Tromsø study." *PLoSOne.* , 2018 : 13(5):e0198133.

Berne, R., Levy, M. “ Στοιχεία της νεφρικής λειτουργίας” στο:Αρχές Φυσιολογίας ΙΙ, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο, 2011: 35:84-107

Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP."Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products." *Journal of Molecular Medicine*, 2005: 83(11):876-86.

Bochen, K., Krasowska, A., Milaniuk, S., Kulczyńska, M., Prystupa, A., Dzida, G. "Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications." *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 2011: 5(2):50-55.

Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. "Advanced glycation end products and the kidney." *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2005: 289(4):F645-59.

Boron, W., and Boulpaep, E. *Ιατρική Φυσιολογία-Κυτταρική και Μοριακή Προσέγγιση, Επιμέλεια-Πρόλογος: Κουτσιλιέρης Μ.* Αθήνα, Πασχαλίδης, 2006.

Bowe B, Xie Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. "Association between Monocyte Count and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD." *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2017: 12(4):603-613.

Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. "Glycosylation low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patients." *Atherosclerosis*, 1993: 102:63-67.

Braga FL, Arruda IK, Diniz Ada S, Cabral PC, Lemos Mda C, Braga MD, Chaves Hde C. "Renal dysfunction and inflammatory markers in hypertensive patients seen in a university hospital." *Arq Bras Cardiol.*, 2013: 100(6):538-45.

Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. "Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein." *Diabetes*, 1985: 34(9):938-41.

Bucala, R., Vlassara H. "Advanced Glycosylation End Products in Diabetic Renal and Vascular Disease." *American Journal of Kidney Diseases*, 1995: 26:875-888.

Bucala R, Mitchell R, Arnold K, Innerarity T, Vlassara H, Cerami A. "Identification of the Major Site of Apolipoprotein B Modification by Advanced Glycosylation End Products Blocking Uptake by the Low Density Lipoprotein Receptor." *J Biol Chem.*, 1995: 270(18):10828-32.

Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. "Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo." *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993: 90:6434-6438.

Bucciarelli L, Wendt T, Rong L, Lalla E, Hofmann M, Groova M, Taguchi A., "RAGE is a multiligand receptor for the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease." *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2002: 59:1117– 1128.

Busch M, Franke S, Wolf G, Brandstädt A, Ott U, Gerth J, Hunsicker LG, Stein G. "The advanced glycation end product N(epsilon)-carboxymethyllysine is not a predictor of cardiovascular events and renal outcomes in patients with type 2 diabetic kidney disease and hypertension." *Am J Kidney Dis.*, 2006: 48(4):571-9.

Busch M, Franke S, Rüster C, Wolf G. "Advanced glycation end-products and the kidney." *European Journal of Clinical Investigation*, 2010: 40 (8): 742–755.

Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Wallenstein S, Striker GE, Vlassara H. "Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet: association with increased AGER1 expression." *Am J Pathol.*, 2007: 170(6):1893-902.

Cai W, Duan XM, Liu Y, Yu J, Tang YL, Liu ZL, Jiang S, Zhang CP, Liu JY, Xu JX. "Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway." *BioMed Research International*, 2017: 2017:1-11

Cases, A., Coll, E. "Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients." *KidneyInternational*, 2005: 68(99):S87–S93.

Cecil, Παθολογία, Μετάφραση Μουτσόπουλος X., 5η εκδ, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2003, 270-281

Ceriello, A., Motz, E. "Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited." *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004: 24(5):816-23.

Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. "Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study." *J Am Soc Nephrol*, 2003: 7(2):S131–S138.

Charlton, M. "Nonalcoholic fatty liver disease: A review of current understanding and future impact." *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004: 2(12):1048-1058.

Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, Tsilibary EC. "Laminin Alterations After In Vitro Nonenzymatic Glycosylation." *Diabetes*, 1990: 39(7): 807-814.

Chen J, Wildman RP, Gu D, Kusek JW, Spruill M, Reynolds K, Liu D, Hamm LL, Whelton PK, He J. "Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years." *Kidney International*, 2005: 68:2837–2845.

Chen X, Zhang T, Du G. "Advanced glycation end products serve as ligands for lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1): biochemical and binding characterizations assay." *Cell Biochem Funct*, 2008: 26: 760–770.

Chen XJ, Gong XH, Jie JP, Yu WH, Chen X, Du X, Zhou Q, Wu WJ. "Receptor for advanced glycation end products reveals a mechanism regulating thyroid hormone secretion through the SIRT1/Nrf2 pathway", *J Cell Biochem.*, 2019: 120(3):4582-4598

Chi D, Nakano M, Yamamoto K. "Milk and milk products consumption in relationship to serum lipid levels: a community-based study of middle-aged and older population in Japan." *Cent Eur J Public Health.*, 2004: 12(2):84-7.

Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. "Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels." *Iran Biomed J.*, 2014: 18(2):88-93.

Chung AC, Zhang H, Kong YZ, Tan JJ, Huang XR, Kopp JB, Lan HY. "Advanced Glycation End-Products Induce Tubular CTGF via TGF- β -Independent Smad3 Signaling." *J Am Soc Nephrol.*, 2010: 21(2): 249–260.

Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. "Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders." *Blood.*, 1998: 91(10):3527-61.

Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. "Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials." *Nutrients.*, 2016: 1;8(3):125.

Collares GB., Vidigal PG. "Recommendations for the use of the erythrocyte sedimentation rate." *Rev Med Minas Gerais*, 2004: 14(1):52-7.

Collins, AJ., Foley RN. "A decade After the KDOQI Guidelines: Impact on the United States and Global Public Policy." *American Journal of Kidney Disease*, 2012: 60(5), 697-700.

Collins AJ, Gilbertson DT, Snyder JJ, Chen SC, Foley RN. "Chronic kidney disease awareness, screening and prevention: Rationale for the design of a public education program." *Nephrology*, 2010: 15(2):37–42.

Coombes JS, Fassett RG."Antioxidant therapy in hemodialysis patients." *Kidney International*, 2012: 81:233–246.

Cooper, M.E. "Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy." *Lancet* , 1998: 352: 213–19.

Copani A, Koh JY, Cotman CW. "Beta-amyloid increases neuronal susceptibility to injury by glucose deprivation." *Neuroreport.*, 1991: 2(12):763-5.

Coupe, D. Predialysis Management and Education, in: *Challinor P., Sedgewick J., Principles and Practice of Renal Nursing*. London: Stanley Thornes, 1998. 90-110.

D'Agati, V., Schmidt, AM. "RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease." *Nat. Rev. Nephro.*, 2010: 6(6):352-60.

Daugirdas, J. "Αρχές Φυσιολογίας και Προτυποποίηση της Κινητικής της Ουρίας." In: *Εγχειρίδιο Αιμοκάθαρσης. Επιμέλεια Ζηρογιάννης Π, Προβατοπούλου Σ.,* by Blake P., IhgT. Daugirdas J. Αθήνα: Τομέας Εκδόσεων Ε.ΚΟ.Ν.Υ., 2008.

Davidsons, MD. *Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής*. Αθήνα: Εκδόσεις Γ. Παρσιάνος, 2004.

Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Adams-Huet B, Imrhan V. "Contribution of dietary advanced glycation end products (AGE) to circulating AGE: role of dietary fat." *British Journal of Nutrition*, 2015: 114:1797–1806.

de Groot L, Hinkema H, Westra J, Smit AJ, Kallenberg CG, Bijl M, Posthumus MD. "Advanced glycation endproducts are increased in rheumatoid arthritis patients with controlled disease." *Arthritis Res Ther.* 2011: 13(6):R205.

Detoraki A, Gil AP, Spiliotis BE. "Association Between Serum Levels of the Soluble Receptor (sRAGE) for Advanced Glycation Endproducts (AGEs) and their Receptor (RAGE) in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children with Type 1 Diabetes Mellitus." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2009: 22(10):895–904.

Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandarakis E, Piouka A, Papavassiliou AG, Panidis D. "Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Clin Endocrinol (Oxf)*., 2008: 69(4):634-41.

Diamanti-Kandarakis E, Piouka A, Livadas S, Piperi C, Katsikis I, Papavassiliou AG, Panidis D. "Anti-mullerian hormone is associated with advanced glycosylated end products in lean women with polycystic ovary syndrome." *Eur J Endocrinol.*, 2009: 160(5):847-53.

Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, Katsilambros N, Kretsas G, Panidis D. "Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin." *Hum Reprod.*, 2006: 21(6):1426-31.

Djousse L, Petrone AB, Gaziano JM. "Consumption of Fried Foods and Risk of Heart Failure in the Physicians' Health Study." *J Am Heart Assoc.*, 2015: 4(4):e001740.

Doi T, Vlassara H, Kirstein M, Yamada Y, Striker GE, Striker LJ. "Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor." *Proc Natl Acad Sci.*, 1992: 89(7): 2873–2877.

Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. "Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis." *Neurologia*, 2014: 29(9):567-72.

Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, Siamopoulos KC, Tsakiris D. "Oxidative Stress Is Progressively Enhanced With Advancing Stages of CKD." *American Journal of Kidney Diseases*, 2006: 48(5):752-760.

Echarte M, Ansorena D, Astiasaran I. "Fatty Acid Modifications and Cholesterol Oxidation in Pork Loin during Frying at Different Temperatures." *Journal of Food Protection*, 2001: 64(7):1062–1066.

Edelstein D, Brownlee M. "Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine." *Diabetes*, 1992: 41(1):26-9.

Edward, T., Zawada. J. Initiation of Dialysis, In: *Daugirdas JT. Blake PG., TS Ing., Handbook of Dialysis*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2001:3-11.

Engelgau, MM., El-Sajarty, S., Kudesia, P., Rajan, V., Rosenhouse, S., Okamoto, K. "Regional aging and disease burden. In: *Capitalizing on the demographic transition: tackling noncommunicable diseases in South Asia*." Washington, DC: World Bank, 2001: 15-40.

Erickson, SK. "Nonalcoholic fatty liver disease." *J Lipid Res.*, 2009: 50(Suppl): S412–S416.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. "Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and B-Cell Dysfunction;" *Diabetes*, 2003: 52:1-8.

Faist, V. Erbersdobler. H.F. "Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction." *Ann Nutr Metab.*, 2001: 45(1): p. 1-12.

Farmer DG, Kennedy S. "RAGE, vascular tone and vascular disease." *Pharmacol Ther.*, 2009: 124(2):185-94.

Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Caldarelli L, Curatola G. "Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity." *Acta Diabetol.*, 2001: 38(4):163-9.

Ferretti G, Bacchetti T, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. "Structural modifications of HDL and functional consequences." *Atherosclerosis*, 2006: 184:1-7.

Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, Sideris V, Takouli L, Anogiati A, Vlassopoulos D. "Inflammation and Oxidative Stress in Patients on Hemodiafiltration." *Am J Nephrol*, 2008: 28:949–957 .

Flahault A, Metzger M, Chassé JF, Haymann JP, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovsnik F, Houillier P, Stengel B, Thervet E, Pallet N. "Low Serum Creatine Kinase Level Predicts Mortality in Patients with a Chronic Kidney Disease." *PLoS One.*, 2016: 11(6):e0156433.

Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship O, Cavallerano JD, Ferris FL "Retinopathy in diabetes." *Diabetes Care.*, 2004: Suppl 1:S84-7.

Forbes JM, Soldatos O, Thomas MC. "Below the Radar: Advanced Glycation End Products that Detour “around the side” ." *Clin Biochem Rev*, 2005: 26(4): 123–134.

Förhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. "Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state." *Am Heart J.*, 2009 : 158(4):659-66.

Förster A., Kühne Y., Henle T. "Studies on Absorption and Elimination of Dietary Maillard Reaction Products." *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2005: 1043: 474–481.

Fountoulakis S, Tsatsoulis A. "On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004: 60(4):397-409.

França RA, Esteves ABA, Borges CM, Quadros KRDS, Falcão LCN, Caramori JCT, Oliveira RB. "Advanced glycation end-products (AGEs) accumulation in skin: relations with chronic kidney disease-mineral and bone disorder." *J Bras Nefrol.* 2017; 39(3):253-260.

Furth, A. "Glycated proteins in diabetes." *Br J Biomed Sci*, 1997; 54: 192-200.

Geissler S, Hellwig M, Zwarg M, Markwardt F, Henle T, Brandsch M. "Transport of the Advanced Glycation End Products Alanylpyrraline and Pyrralylalanine by the Human Proton-Coupled Peptide Transporter hPEPT1." *J. Agric. Food Chem*, 2010: 58 (4), pp 2543–2547.

Germano, RM., Canniatti-Braza, SG. "Iron availability in the presence of β -carotene in different mixtures." *Food Science and Technology*, 2011: 31(2): 327-333.

Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. "The reninangiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes Trends ." *Endocrinol Metab*, 2005: 16:120-126.

Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. "Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory." *Diabetes Res Clin Pract.*, 2007: 77(1):47-57.

Glimcher, LH., Lee, AH. "From Sugar to Fat How the Transcription Factor XBP1 Regulates Hepatic Lipogenesis." *Ann N Y Acad Sci.*, 2009: 1173(1): E2–E9.

Gnudi, L. "Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy." *Nephrol Dial Transplant.*, 2012: 27(7):2642-9.

Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. "Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods." *J Am Diet Assoc*, 2004: 104:1287–1291.

Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. "Markers of renal function tests." *N Am J Med Sci.*, 2010: 2(4): 170–173.

Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, León-Muñoz LM, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Buckland G, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Huerta JM, Larrañaga N, Martínez C, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodriguez L, Sanchez MJ, González CA, Moreno-Iribas C. "Consumption of fried foods and risk of coronary heart disease: Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study." *BMJ*, 2012: 344:e363.

Gutch CF. *Φυσιολογία του Νεφρού και Παθολογία της Νεφρικής Ανεπάρκειας, στο Αγγραφιώτης ΘΚ., Η Αιμοκάθαρση στην Κλινική Πράξη, ο Ρόλος της Υγειονομικής Ομάδας*. 6η. Αθήνα: Τεχνόγραμμα, 2003.

Hadi HA, Suwaidi JA. "Endothelial dysfunction in diabetes mellitus." *Vasc Health Risk Manag.*, 2007: 3(6):853-76.

Haimoto H, Iwata M, Wakai K, Umegaki H. "Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study." *Diabetes Res Clin Pract.* 2008: 79(2):350-6. Epub 2007

Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, Blumberg JB. "Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis." *Kidney Int.*, 2001: 59(5):1960-6.

Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs RM, Hudson BG, Thorner PS. "Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function." *Kidney International*, 1998: 54:1857–1866.

Hasegawa S, Jao TM, Inagi R. "Dietary Metabolites and Chronic Kidney Disease." *Nutrients*, 2017: 9(4): 358.

Hasslacher C, Kulozik F, Platten I, Bermejo JL. "Glycated albumin and HbA1c as predictors of mortality and vascular complications in type 2 diabetes patients with normal and moderately impaired renal function: 5-year results from a 380 patient cohort." *Journal of Diabetes Research & Clinical Metabolism*, 2014: Volume 3, Article 9.

Hatfield J, Mulfinger L. "Advanced Glycation End-products (AGEs) in Hyperglycemic Patients." *Journal of Young Investigators*, 2005: 13(04):575

Henle T. "Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods." *Amino Acid*, 29(4) 2005: 313-22.

Henle T. "AGEs in foods: do they play a role in uremia?" *Kidney Int Suppl.*, 2003: 84:S145-7.

Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. "RAGE Mediates a Novel Proinflammatory Axis: A Central Cell Surface Receptor for S100/Calgranulin Polypeptides." *Cell*, 1999: 97(7):889-901.

Hong JW, Noh JH, Kim DJ. "Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey." *PLoS ONE*, 2016: 11(11): e0167210.

Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX, Nagashima M, Lundh ER, Vijay S, Nitecki D, Morser J, Stern D, Schmidt AM. "The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system." *J Biol Chem.*, 1995: 270(43):25752-61.

Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. "Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review." *Ann Intern Med.*, 2004: 140(3):211-9.

Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, Sakaguchi T, Lalla E, Qu W, Lu Y, Lee L, Stern DM, Naka Y, Ramasamy R, Yan SD, Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM. "Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders." *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2003: 419(1):80-8.

Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. "Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products." *Diabetes Care*, 2006: 29(6): 1420-1432.

Hyogo H, Yamagishi S. "Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease." *Curr Pharm Des.* , 2008: 14(10):969-72.

Isermann B, Hendrickson SB, Zogg M, Wing M, Cummiskey M, Kisanuki YY, Yanagisawa M, Weiler H. "Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and causes juvenile-onset thrombosis." *J Clin Invest.*, 2001: 108(4): 537–546.

Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, Ohta K, Tanoue R, Takeuchi M, Ueda S, Nakamura K, Okuda S. "Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level." *Metabolism.*, 2012: 61(8):1067-72.

Iwashima Y, Eto M, Hata A, Kaku K, Horiuchi S, Ushikubi F, Sano H. "Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages." *Biochem Biophys Res Commun.*, 2000: 277(2):368-80.

Jakus V, Rietbrock N. "Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications." *Physiol Res.*, 2001: 53:131-142.

James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. "Early recognition and prevention of chronic kidney disease." *Renal Medicine*, 2010: 375(9722):1296-1309.

Jara N, Leal MJ, Bunout D, Hirsch S, Barrera G, Leiva L, de la Maza MP. "Dietary intake increases serum levels of carboxymethyl-lysine (CML) in diabetic patients." *Nutr Hosp*, 2012: 27(4):1272-1278.

Jelkmann, W. "Regulation of erythropoietin production." *J Physiol.*, 2011: 589(Pt 6):1251–1258.

Jin R, Grunkemeier G.L, Brown J.R, Furnary A.P. "Estimated Glomerular Filtration Rate and Renal Function." *The Annals of Thoracic Surgery*, 2008: 86(1):1-3.

Jin X, Liu L, Zhang Y, Xiang Y, Yin G, Lu Y, Shi L, Dong J, Shen C. "Advanced Glycation End Products Enhance Murine Monocyte Proliferation in Bone Marrow and

Prime Them into an Inflammatory Phenotype through MAPK Signaling." *J Diabetes Res.*, 2018: 2018:1-10.

Jofré R, Rodriguez-Benitez P, López-Gómez JM, Pérez-García R. "Inflammatory Syndrome in Patients on Hemodialysis." *J Am Soc Nephrol*, 2006: 17: S274 –S280.

Jung ES, Chung W, Kim AJ, PoH, Chang JH, Lee HH, Jung JY. "Associations between Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) and S100A12 (EN-RAGE) with Mortality in Long-term Hemodialysis Patients." *J Korean Med Sci.*, 2017: 32(1):54-59.

Kallenbach J, Gutch C, Stoner M, Corea A. *Review of hemodialysis*. St. Louis.: Elsevier/Mosby, 2005.

Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, Fialová J, Tesar V, Dusilová-Sulková S, Zima T. "Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function." *Am J Kidney Dis.*, 2006: 47(3):406-11.

Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, Chugh S, Danesh FR. "Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression." *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008: 233(1):4-11.

Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. "Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker." *Circulation*, 2001: 104(13):1464-70.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD_Update_Work Group. "Chapter 1: Definition and classification of CKD." *Kidney International Supplements*, 2013: 3:19-62.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. "Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)." *Kidney International Supplements*, 2017: 7(1):1-59

Kill, F. "Mechanism of osmosis." *Kidney International*, 1988: 21:303-8.

Kim GH. "Renal Effects of Prostaglandins and Cyclooxygenase-2 Inhibitors." *Electrolyte & Blood Pressure*, 2008: 6:35-41.

Kitzenberg O, Colgan SP, Glover LE. "Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders." *Clin Transl Med.*, 2016: 5(1):31.

Klatt P, Lamas S. "Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress." *Eur J Biochem*, 2000: 267(16):4928-44.

Klein RL, Laimins M, Lopes-Virella MF. "Isolation, characterization and metabolism of the glycated and nonglycated subfractions of low-density lipoproteins isolated from type I diabetic patients and non diabetic subjects." *Diabetes*, 1995: 44:1093-1098.

Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. "The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency." *Ann Intern Med.* 2003;138(6):460-7.

Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. "The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944." *J Am Soc Nephrol.*, 1997: 8(12):1959-65.

Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. "Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality." *J Am Soc Nephrol.*, 2004: 15(11):2916-22.

Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Pitt B, Saran R. "Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study." *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2010: 5(5):762-9.

Kouka P, Priftis A, Stagos D, Angelis A, Stathopoulos P, Xinos N, Skaltsounis AL, Mamoulakis C, Tsatsakis AM, Spandidos DA, Kouretas D. "Assessment of the antioxidant activity of an olive oil total polyphenolic fraction and hydroxytyrosol from a Greek *Olea europea* variety in endothelial cells and myoblasts." *Int J Mol Med.*, 2017: 40(3): 703–712.

Kühn MC, Willenberg HS, Schott M, Papewalis C, Stumpf U, Flohe S, Scherbaum WA, Schinner S. "Adipocyte-secreted factors increase osteoblast proliferation and the OPG/RANKL ratio to influence osteoclast formation." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012: 349:180–188.

Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, Nergizoglu G, Duman N, Gullu S. "Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community." *Artif Organs.*, 2005: 29(4):329-32.

Kutlu T. "Dietary glycotoxins and infant formulas." *Turk Pediatri Ars*, 2016: 51: 179-85.

Lan KC, Chiu CY, Kao CW, Huang KH, Wang CC, Huang KT, Tsai Kδ, Sheu ML, Liu SH. "Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF-κB-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation." *PLoS One.*, 2015: 10(4):e0124418.

Latta H. "An approach to the structure and function of the glomerular mesangium." *J Am Soc Nephrol.*, 1992: 2(10)::S65-73.

Layne K, Ferro A, Passacuale G. "Netrin-1 as a novel therapeutic target in cardiovascular disease: to activate or inhibit?" *Cardiovasc Res.*, 2015: 107(4):410-9.

Leverenz D, Zaha O, Crofford LJ, Chung CP. "Causes of creatine kinase levels greater than 1000 IU/L in patients referred to rheumatology." *Clin Rheumatol.*, 2016: 35(6):1541-7.

Levey AS, Inker LA. "Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review." *Clin Pharmacol Ther*, 2017: 102 (3): 405-419.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. "National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification." *Ann Intern Med.*, 2003: 139(2):137-47.

Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. "Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease." *Kidney International*, 2007: 71 (1): 31-8.

Li J, Gobe G. "Protein kinase C activation and its role in kidney disease." *Nephrology*, 2006: 11(5):428-34.

Li SY, Sigmon VK, Babcock SA, Ren J. "Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes." *Life Sci*, 2007: 80(11):1051-6.

Li C, Chang Y, Li Y, Chen S, Chen Y, Ye N, Dai D, Sun Y. "Advanced glycation end products promote the proliferation and migration of primary rat vascular smooth muscle cells via the upregulation of BAG3." *Int J Mol Med.*, 2017: 39(5):1242-1254.

Liakopoulos V, Jeron A, Shah A, Bruder D, Mertens PR, Gorny X. "Hemodialysis-related changes in phenotypical features of monocytes." *Scientific Reports* volume, 2018: 8(1).

Ligier S, Fortin PR, Newkirk MM. "A new antibody in rheumatoid arthritis targeting glycosylated IgG: IgM anti-IgG-AGE." *Br J Rheumatol.*, 1998: 37(12):1307-14.

Lin RY, Choudhury RP, Cai W, Lu M, Fallon JT, Fisher EA, Vlassara H. "Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice." *Atherosclerosis.* , 2003: 168(2):213-20.

Lin Y. "Treatments for Arthritis: Conventional Drugs versus Complementary Alternative Medicines." In *Alternative Medicine for the Elderly*, by N. Cherniack P. Cherniack. Springer, 2013.

Linden E, Cai W, He JC, Xue C, Li Z, Winston J, Vlassara H, Uribarri J. "Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation." *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2008: 3(3):691-8.

Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, Kliger AS, Rocco MV, Li M, Chertow GM. "Thyroid function in end stage renal disease and effects of frequent hemodialysis." *Hemodialysis International*, 2017: 21(4):534-541.

London GM. "Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease." *Blood Purification*, 2018: 45:154–158.

Lorenzi M. "The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive and Resilient." *Experimental Diabetes Research*, 2007: 2007:61038.

Lu C, He JC, Cai W, Liu H, Zhu L, Vlassara H. "Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells." *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2004: 101(32):11767-72.

Luevano-Contreras C., Chapman-Novakofski K. "Dietary Advanced Glycation End Products and Aging,." *Nutrients*, 2010: 2:1247-1265.

Lugrin J, Rosenblatt-Vellin N, Parapanov R, Liaudet L. "The role of oxidative stress during inflammatory processes." *Biol Chem.* , 2014: 395(2):203-30.

Luke RG, Strom TB. "Chronic Renal Failure." In *Internal Medicine*, by Stein JH, 2622-45. St Louis, 1994.

Mackness B, Beltran-Debon R, Aragonés O, Joven J, Camps J, Mackness M. "Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA." *IUBMB Life*, 2010: 62(6):480-2.

Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. "Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives." *Rev Endocr Metab Disord.* , 2008: 9(4):315-27.

Mahajan N, Dhawan V. "Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases." *Int J Cardiol.*, 2013: 168(3):1788-94.

Makita Z, Radoff S, Rayfield EI, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. "Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy." *N Engl J Med*, 1991: 325:836-842.

Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. "Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation." *Mediators Inflamm.*, 2016: 2016: 1-12.

Mangalmurti NS, Chatterjee S, Cheng G, Andersen E, Mohammed A, Siegel DL, Schmidt AM, Albelda SM, Lee JS. "Advanced glycation end products on stored red blood cells increase endothelial reactive oxygen species generation through interaction with receptor for advanced glycation end products." *Transfusion.* , 2010 : 50(11):2353-61.

Manna C, D'Angelo S, Migliardi V, Loffredi E, Mazzoni O, Morrica P, Galletti P, Zappia V. "Protective effect of the phenolic fraction from virgin olive oils against oxidative stress in human cells." *J Agric Food Chem.*, 2002: 50(22):6521-6.

Maritim AC, Sanders PA, Watkins JB. "Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review." *J Biochem Mol Toxicol.* , 2003: 17(1):24-38.

Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP. "Amyloid beta-peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidence for a role in loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis and cell death." *J Neurosci.* , 1995: 15(9):6239-49.

Marshall SM. "Recent advances in diabetic nephropathy." *Postgrad Med J.*, 2004: 80(949): 624–633.

Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE. "beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity." *J Neurosci.* , 1992: 12(2):376-89.

McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, Bailie KE, Thorpe SR, Baynes JW, Lyons TJ. "Maillard reaction products and their relation to complications in insulin dependent diabetes mellitus." *J Clin Invest*, 1993: 91(6): 2470-2478.

McCarty, MF. "The Low-Age content of low-fat vegan diets could benefit diabetics - though consurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production." *Medical Hypotheses*, 2005: 64:394-398.

McNair E, Qureshi M, Prasad K, Pearce C. "Atherosclerosis and the Hypercholesterolemic AGE-RAGE Axis." *Int J Angiol.* , 2016: 25(2):110-6.

McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran RS, Pearce C, Orvold J, Devilliers J, Prasad K. "Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients." *Int J Angiol.*, 2009: 18(4):187-92.

McNulty M, Mahmud A, Feely J. "Advanced Glycation End-Products and Arterial Stiffness in Hypertension." *American Journal of Hypertension*, 2007: 20(3):242-247.

Mediero A, Ramkhelawon B, Wilder T, Purdue PE, Goldring SR, Dewan MZ, Loomis O, Moore K, Cronstein BN. "Netrin-1 is highly expressed and required in inflammatory infiltrates in wear particle-induced osteolysis." *Ann Rheum Dis.*, 2016: 75(9):1706-13.

Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, Tio R, Hillebrands JL, Smit A. " The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes." *Cardiovasc Diabetol.*, 2008: 7:29.

Mendez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. "Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications." *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2010: 341:33–41.

Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. "Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease." *J Am Soc Nephrol.* 2005: 16(11):3411-7

Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, González F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J. "Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia." *Kidney Int.*, 2001: 60(5):1844-50.

Meshram A, Khare R, Mahajan SN. "Glycemic status in diabetic and nondiabetic ESRD Patients with or without hemodialysis in rural hospital of Central Maharashtra." *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2014, 3(2):219-223

Min HS, Kang JY, Sung J, Kim MK. "Blood Triglycerides Levels and Dietary Carbohydrate Indices in Healthy Koreans." *J Prev Med Public Health.*, 2016: 49(3): 153–164.

Minghetti L. "Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2004: 63(9):901–910.

Miranda L, Deußer H, Evers D. "The impact of in vitro digestion on bioaccessibility of polyphenols from potatoes and sweet potatoes and their influence on iron absorption by human intestinal cells." *Food Funct.*, 2013: 4(11):1595-601

Misonou H, Morishima-Kawashima M, Ihara Y. "Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid beta-protein (Abeta) in human neuroblastoma cells." *Biochemistry*, 2000: 39(23):6951-9.

Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. "Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications." *Kidney International*, 2000: 58(76):120-125.

Miyazaki K, Nagai R, Horiuchi S. "Creatine Plays a Direct Role as a Protein Modifier in the Formation of a Novel Advanced Glycation End Product." *The Journal of Biochemistry*, 2002: 132:543-550.

Mohamed R, Jayakumar C, Ranganathan PV, Ganapathy V, Ramesh G. "Kidney proximal tubular epithelial-specific overexpression of netrin-1 suppresses inflammation and albuminuria through suppression of COX-2-mediated PGE2 production in streptozotocin-induced diabetic mice." *Am J Pathol.*, 2012: 181(6):1991-2002.

Molnar MZ, Ojo AO, Bunnapradist S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. "Timing of dialysis initiation in transplant-naïve and failed transplant patients." *Nat Rev Nephrol.*, 2012: 8(5):284-92.

Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, Inghilleri S, Luisetti M. "The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease?" *Mod Pathol.*, 2006: 19(11):1437-45.

Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, Remuzzi G. "Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion." *J Clin Invest.*, 1998: 101(9):1905-15.

Nagami GT, Hamm LL. "Regulation of Acid-Base Balance in Chronic Kidney Disease." *Adv Chronic Kidney Dis.*, 2017: 24(5):274-279.

Nahas M. El. "The global challenge of chronic kidney disease." *Kidney International*, 2005: 68:2918–2929.

Naicker SD, Cormican S, Griffin TP, Maretto S, Martin WP, Ferguson JP, Cotter D, Connaughton EP, Denny MC, Griffin MD. "Chronic Kidney Disease Severity Is Associated With Selective Expansion of a Distinctive Intermediate Monocyte Subpopulation." *Frontiers in Immunology*, 2018: 9:2845.

Nair S, O'Brien SV, Hayden K, Pandya B, Lisboa PJ, Hardy KJ, Wilding JP. "Effect of a Cooked Meat Meal on Serum Creatinine and Estimated Glomerular Filtration Rate in Diabetes-Related Kidney Disease." *Diabetes Care*, 2014: 37(2):483-487.

Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, Imaizumi T. "Serum Levels of sRAGE, the Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products, Are Associated with Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes." *Molecular Medicine*, 2007: 13(3-4): 185–189.

Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, Miyamoto T, Anderstam B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. "Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2010: 5(12):2213-9.

Nath KA, Norby SM. "Reactive Oxygen Species and Acute Renal Failure." *The American Journal of Medicine*, 2000: 109(8):665-678.

Neeper, M., Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. "Cloning and Expression of a Cell Surface Receptor for Advanced Glycosylation End Products of Protein." *J Biol Chem.* , 1992: 267(21):14998-5004.

Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augé N, Pamplona R, Portero-Otín M."Hyperglycemia and Glycation in Diabetic Complications." *Antioxid Redox Signal.*, 2009: 11(12):3071-109.

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. "Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference." *Hepatology.* , 2003 : 37(5):1202-19.

Nicholl ID, Bucala, R. "Advanced glycation endproducts and cigarette smoking." *Cell Mol Biol* , 1998: 44(7):1025-33.

Nimse SB. Pal D. "Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms." *The Royal Society of Chemistry*, 2015: 5:27986–28006.

Noh H, King GL. "The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy." *Kidney Int Suppl*, 2007: 106:S49-53.

Noordzij MJ, Lefrandt JD, Smit AJ. "Advanced glycation end products in renal failure: an overview." *J Ren Care.*, 2008: 34(4):207-12.

Nørregaard R., Kwon TH, Frøkiær J. "Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney." *Kidney Res Clin Pract.*, 2015: 34(4):194-200.

Obrador JT, Pereira BJ. "Systemic complications of chronic kidney disease. Pinpointing clinical manifestations and best management." *Postgrad Med.*, 2002: 111(2):115-22.

O'Brien J, Morrissey PA. "Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods." *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 1989: 28(3): p. 211-48.

O'Connor AS, Schelling JR. "Diabetes and the Kidney." *American Journal of Kidney Diseases*, 2005: 46(4):766-773.

Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Miyazaki A, Hakamata H, Horiuchi S, Nakayama H. "Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Miyazaki A, Hakamata H, Horiuchi S, Nakayama H." *J Diabetes Complications*. 2002: Jan-Feb;16(1):56-9.

Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. "Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis." *Int J Cardiol.*, 2013: 166(3):664-71.

Ottum MS, Mistry AM. "Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance." *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2015: 57(1):1-12.

Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. "Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management." *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 2015: 8:415-26

Parwani K, Mandal P. "Association of Advanced Glycation End Products (AGEs) with Diabetic Nephropathy and Alcohol Consumption." *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*, 2017: 5(6):290.

Peckham S, Lowery D, Spencer S. "Are fluoride levels in drinking water associated with hypothyroidism prevalence in England? A large observational study of GP practice data and fluoride levels in drinking water." *J Epidemiol Community Health*, 2015: 69:619–624.

Peppas M, Stavroulakis P, Raptis SA. "Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing." *Wound Rep Reg*, 2009: 17:461–472 .

Pierine DT, Navarro ME, Minatel IO, Luvizotto RA, Nascimento AF, Ferreira AL, Yeum KJ, Corrêa CR. "Lycopene supplementation reduces TNF- α via RAGE in the kidney of obese rats." *Nutr Diabetes.*, 2014: 10;4:e142.

Piroddi M, Palazzetti I, Quintaliani G, Pilolli F, Montaldi M, Valentina V, Libetta C, Galli F. "Circulating levels and dietary intake of the advanced glycation end-product marker carboxymethyl lysine in chronic kidney disease patients on conservative predialysis therapy: a pilot study." *J Ren Nutr.*, 2011: 21(4):329-39.

Posch K, Simecek S, Wascher TC, Jürgens G, Baumgartner-Parzer S, Kostner GM, Graier WF. "Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxide synthesis by inhibition of shear stress-activated L-arginine uptake in endothelial cells." *Diabetes* , 1999: 48(6): 1331-1337.

Prasad K, Dhar I, Caspar-Bell G. "Role of Advanced Glycation End Products and Its Receptors in the Pathogenesis of Cigarette Smoke-Induced Cardiovascular Disease." *Int J Angiol*, 2015: 24:75–80.

Principato GB, Locci P, Rosi G, Talesa V, Giovannini E. "Activity changes of glyoxalases I-II and glutathione reductase in regenerating rat liver." *Biochemistry International*, 1983: 6(2):249-255.

Pugliese G, Pricci F, Romeo G, Pugliese F, Mene P, Giannini S, Cresci B, Galli G, Rotella CM, Vlassara H, Di Mario U. "Upregulation of mesangial growth factor and extracellular matrix synthesis by advanced glycation end products via a receptor-mediated mechanism." *Diabetes*, 1997: 46(11):1881-7.

Ranganathan PV, Jayakumar O, Ramesh G. "Netrin-1-treated macrophages protect the kidney against ischemia-reperfusion injury and suppress inflammation by inducing M2 polarization." *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2013: 304(7):F948-57.

Rebholz CM, Astor BC, Grams ME, Halushka MK, Lazo M, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Coresh J, Selvin E. "Association of plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and risk of kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study." *Nephrol Dial Transplant.*, 2015: 30(1):77-83.

Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. "Cholesterol Metabolism in CKD." *Am J Kidney Dis.* , 2015 : 66(6):1071-82.

Sadik NA, Mohamed WA, Ahmed MI. "The association of receptor of advanced glycated end products and inflammatory mediators contributes to endothelial dysfunction in a prospective study of acute kidney injury patients with sepsis." *Send to*, 2012: 359(1-2):73-81.

Saito A, Nagai R, Tanuma A, Hama H, Cho K, Takeda T, Yoshida Y, Toda T, Shimizu F, Horiuchi S, Gejyo F. "Role of Megalin in Endocytosis of Advanced Glycation End Products: Implications for a Novel Protein Binding to Both Megalin and Advanced Glycation End Products." *journal of the American Society of Nephrology*, 2003: 14: 1123-1131.

Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, Rahman AK, Myint KM, Kim CH, Yamamoto H. "The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy." *J Am Soc Nephrol* , 2003: 14(8 Suppl 3):S259-S263.

Sangeeta K, Lal AK, Gulshan M. "Glycosylated Haemoglobin In Non- Diabetic End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Haemodialysis." *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2010: 4:3191-3195

Sano H, Higashi T, Matsumoto K, Melkko J, Jinnouchi Y, Ikeda K, Ebina Y, Makino H, Smedsrod B, Horiuchi S. "Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products." *Journal of Biological Chemistry*, 1998: 273 (15): 8630-7

Saran R, Robinson B, Abbott KO, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Dietrich X, Eckard A, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, O K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kovesdy CP, Lavalley D, Leslie J, McCullough K, Modi Z, Molnar MZ, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KO, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, PaoP, Repeck K, Rhee CM, Schrage J, Schaubel DE, Selewski DT, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Tamura MK, Xin X, Yin M, You AS, Zhou H, Shahinian V. "US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States." *American Journal of Kidney Diseases*, 2018: 71(3):A7.

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, Welch A, Wareham NJ. "Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: the EPIC-Norfolk Study." *Eur J Clin Nutr.* , 2001: 55(5):342-8.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolworth AO, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention." *Hypertension.*, 2003: 42(5):1050-65.

Savage C. OS. "The biology of the glomerulus: Endothelial cells." *Kidney International*, V, 1994: 45:314—319.

Schmidt AM, Yan SD, Yan S, Stern D,. "The biology of the receptor form advanced glycation end products and its ligands." *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000: 1498:99-111.

Schmidt AM., Stern DM. "RAGE: A New Target for the Prevention and Treatment of the Vascular and Inflammatory Complications of Diabetes." *Trends Endocrinol Metab*, 2000: 11(9):368-375.

Schmidt, AM. "2016 ATVB Plenary Lecture: Receptor for Advanced Glycation Endproducts and Implications for the Pathogenesis an Treatment of Cardiometabolic Disorders: Spotlight on the Macrophage." *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2017: 37(4):613-621.

Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrad R, Stern D. "Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products." *J Clin Invest.*, 1993: 91(5):2155-68.

Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. "Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis." *Circ Res.* 1999 , 1999: 84(5):489-97.

Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. "The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses." *J. Clin. Invest.*, 2001; 108:949–955.

Schrier RW. *Manual of Nephrology-Diagnosis and Therapy*. 3rd. Philadelphia: Little Brown, 1990.

Seldin DW, Giebisch G. *The Kidney Physiology and Pathophysiology*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Semba RD, Ang A, Talegawkar S, Crasto C, Dalal M, Jardack P, Traber MG, Ferrucci L, Arab L. "Dietary intake associated with serum versus urinary carboxymethyl-lysine, a major advanced glycation end product, in adults: the Energetics Study." *Eur J Clin Nutr.*, 2012; 66(1):3-9.

Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, Sun K, Turner R, Silber HA, Talegawkar S, Ferrucci L, Novotny JA. "Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial." *J Nutr.*, 2014; 144(7):1037-42.

Semba RD, Fink JC, Sun K, Windham BG, Ferrucci L. "Serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging." *J Ren Nutr.*, 2010; 20(2):74-81.

Semba RD, Najjar SS, Sun K, Lakatta EG, Ferrucci L. "Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults." *Am J Hypertens.*, 2009; 22(1):74-9.

Shanmugam N, Gaw Gonzalo IT, Natarajan R. "Molecular mechanisms of high glucose-induced cyclooxygenase-2 expression in monocytes." *Diabetes.*, 2004; 53(3):795-802.

Shanmugam N, Kim YS, Lanting L, Natarajan R. "Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products." *J Biol Chem.*, 2003; 278(37):34834-44.

Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. "Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries" *J Food Sci Technol.* 2015; 52(12):7561-76.

Shcheglova T, Makker SP, Tramontano A. "Covalent Binding Antibodies Suppress Advanced Glycation: On the Innate Tier of Adaptive Immunity." *Acta Naturae.*, 2009; 1(2): 66–72.

Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ. "The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening." *Diabetologia.* Aug, 1996: 39(8):946-51.

Singh A, Bains K, Kaur H. "Effect of inclusion of key foods on in vitro iron bioaccessibility in composite meals." *J Food Sci Technol.*, 2016: 53(4):2033-9.

Singh DK, Winocour P, Farrington K. "Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire." *Nat Rev Endocrinol*, 2011: 7(3):176-84.

Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. "Advanced glycation end-products: a review." *Diabetologia*, 2001: 44(2):129–146.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. "Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients." *Curr Atheroscler Rep.*, 2010: 12(6): 384–390.

Smedsrød B, Melkko J, Araki N, Sano H, Horiuchi S. "AGEs are eliminated by scavenger receptor mediated endocytosis of hepatic sinusoidal kupffer cells and endothelial cells." *Biochemical Journal*, 1997: 322:567-573.

Son HY, Nishikawa A, Kanki K, Okazaki K, Kitamura Y, Lee KY, Umemura T, Hirose M. "Synergistic interaction between excess caffeine and deficient iodine on the promotion of thyroid carcinogenesis in rats pretreated with N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine." *Cancer Science*, 2003: 94 (4): 334-337.

Soro-Paavonen A, Zhang WZ, Venardos K, Coughlan MT, Harris E, Tong DC, Brasacchio D, Paavonen K, Chin-Dusting J, Cooper ME, Kaye D, Thomas MC, Forbes JM. "Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via

resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase." *Journal of Hypertension*, 2010; 28(4):780–788.

Stanton, RC. "Oxidative stress and diabetic kidney disease." *Curr Diab Rep.*, 2011; 11(4):330-6.

Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. "Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD." *J Am Soc Nephrol.*, 2016; 27(2):354-70.

Stirban A, Gawlowski T, Roden M. "Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms." *Molecular Metabolism*, 2014; 3(2):94-108.

Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R., Archer DB., Vlassara H. "Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats." *American Journal Pathology*, 1997; 150:523-531.

Suki WN, Eknayan G. "Pathophysiology and Clinical Manifestation of Chronic Renal Failure and the Uremic Syndrome." In *The Principles and Practice of Nephrology*, by Klahr S. Jacobson HR. Striker GE, 603-14. St Louis, 1995.

Sukino S, Nirengi S, Kawaguchi Y, Kotani K, Tsuzaki K, Okada H, Suganuma A, Sakane N. "Effects of a Low Advanced Glycation End Products Diet on Insulin Levels: The Feasibility of a Crossover Comparison Test." *Clin Med Res.*, 2018; 10(5):405-410.

Suryavanshi SV, Kulkarni YA. "NF- κ B: A Potential Target in the Management of Vascular Complications of Diabetes." *Front Pharmacol.*, 2017; 8: 798.

Tabesh M, Hariri M, Askari G, Ghiasvand R, Tabesh M, Heydari A, Darvishi L, Khorvash F. "The Relationship Between Vegetables and Fruits Intake and Glycosylated Hemoglobin Values, Lipids Profiles and Nitrogen Status in Type II Inactive Diabetic Patients." *Int J Prev Med.*, 2013; 4(1): S63–S67.

Tam XH, Shiu SW, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KC. "Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes." *Clin Sci (Lond)*., 2011: 120(2):81-9.

Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. "AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy." *Semin Nephrol.* , 2007: 27(2):130-43.

Tangvarasittichai S. "Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus." *World J Diabetes*, 2015: 6(3):456-80.

Tas F, Erturk K. "Elevated erythrocyte sedimentation rate is associated with metastatic disease and worse survival in patients with cutaneous malignant melanoma." *Mol Clin Oncol.*, 2017: 7(6):1142-1146.

Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. "Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004: 89(6):2963-72.

Tessier FG. "The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation." *Pathol Biol (Paris)*., 2010: 58(3):214-9.

Thome J, Münch G, Müller R, Schinzel R, Kornhuber J, Blum-Degen D, Sitzmann L, Rösler M, Heidland A, Riederer P. "Advanced glycation endproducts-associated parameters in the peripheral blood of patients with Alzheimer's disease." *Life Sci.*, 1996: 59(8):679-85.

Thornalley PJ. " Cell activation by glycated proteins, AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGE. Cell ." *Molecular Biology*, 1998: 44:1013-1023.

Thornalley PJ. "The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life." *Biochem. J.*, 1990: 269(1):1-11.

Tisher CC. *Structure and Function of the Kidneys, in Cecil Medicine*. 23rd. p813-820: Philadelphia, Saunders – Elsevier, 2007.

Toma L, Stancu CS, Botez GM, Sima AV, Simionescu M. "Irreversibly glycated LDL induce oxidative and inflammatory state in human endothelial cells; added effect of high glucose." *Biochem Biophys Res Commun.*, 2009: 390(3):877-82.

Tzamaloukas AH. "Inadequacy of Dialysis and Infectious Complications of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Diagnosis, Management and Prevention." *American Kidney Fund Nephrology*, 1991: 8:29-36.

Tzamaloukas AH, Murata GH. "Adequacy of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis." *International Journal of Artificial Organs*, 1993: 16:557-562.

Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, Macías-Cervantes MH, Markowicz Bastos DH, Medrano A, Menini T, Portero-Otin M, Rojas A, Sampaio GR, Wrobel K, Wrobel K, Garay-Sevilla ME. "Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease." *American Society for Nutrition, Advanced Nutrition*, 2015: 6:461-73.

Uribarri J, Woodruff, S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. "Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet." *J Am Diet Assoc.*, 2010: 110(6): 911–16.

Uribarri J, Tuttle KR. "Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets." *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2006: 1(6):1293-1299.

Uribarri J, Peppas M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, Vlassara H. "Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients." *J Am Soc Nephrol.*, 2003: 14(3):728-31.

Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, Vlassara H.. "Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2009: 62(4): 427–433.

Vallejo S, Angulo J, Peiro C, Nevado J, Sánchez-Ferrer A, Petidier R, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. "Highly glycated oxyhaemoglobin impairs nitric oxide relaxations in human mesenteric microvessels." *Diabetologia*, 2000; 43: 83-90.

Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. "Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function." *Arthritis Rheum.*, 2003; 48(1):72-80.

Vander MD, Sherman D, Lucioano D, Τσακόπουλος Μ. *Φυσιολογία του Αβθρώπου, Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού*. Έκδοση 8η. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2001.

Vane JR, Botting RM. "Mechanism of action of anti-inflammatory drugs." *Scand J Rheumatol Suppl.*, 1996; 102: 9-21.

Vanholder R, De Smet R. "Pathophysiologic Effects of Uremic Retention Solutes." *J Am Soc Nephrol.*, 1999; 10 (8):1815–1823.

Vashistha T, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Moradi H, Soohoo M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. "Red Cell Distribution Width and Mortality in Hemodialysis Patients." *Am J Kidney Dis.*, 2016; 68(1):110-21.

Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Xu WH, Cai H, Cai Q, Linton MF, Fazio S, Zheng W, Shu XO. "Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study." *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2012; 22(5): 409–416.

Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening JM, Stopa E, Vlassara H, Bucala R, Manogue K, Cerami A. "Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease." *Proc. Nati. Acad. Sci*, 1994; Vol. 91, pp. 4766-4770.

Vio C, Loyola S, Velarde V. "Localization of Components of the Kallikrein-Kinin System in the Kidney: Relation to Renal Function." *Hypertension*, 1992; 19(2):10-16

Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, Zhu L, Neade T, Beeri M, Silverman JM, Ferrucci L, Tansman L, Striker GE, Uribarri J. "Protection against

loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1." *J Clin Endocrinol Metab.* , 2009; 94(11):4483-91.

Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppas M, Rayfield EJ. "Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy." *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2002; 99(24):15596-601.

Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, Fuh H, Li YM, Steffes M. "Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats." *Proc Natl Acad Sci*, 1994; 91(24): 11704–11708.

Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. "Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging." *Kidney International*, 2009; 76 (Suppl 114), S3–S11 .

Vlassara H, Bucala R, Striker L. "Pathogenic effect of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging." *Lab Invest*, 1994; 2:138-151.

Wagner Z, Wittmann I, Mazák I, Schinzel R, Heidland A, Kientsch-Engel R, Nagy J. "N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine levels in patients with type 2 diabetes: role of renal function." *American Journal of Kidney Diseases*, 2001; 38(4):785-791.

Walcher D, Marx N. "Advanced glycation end products and C-peptide—modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis." *Semin Immunopathol*, 2009; 31(1):103-11.

Wang X, Peesapati SK, Renedo MF, Moktan S. "Hemoglobin A1c levels in non-diabetic patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving hemodialysis" *J. Endocrinol Invest.*, 2004; Sep · 27 (8): 733-5.

Webster L, Abordo EA, Thornalley PJ, Limb GA. "Induction of TNF alpha and IL-1 beta mRNA in monocytes by methylglyoxal and advanced glycated endproduct-modified human serum albumine." *Biochem Soc Trans*, 1997; 25 (2): 250S

Wen DZ, Dittman WA, Ye RD, Deaven LL, Majerus PW, Sadler JE. "Human thrombomodulin: complete cDNA sequence and chromosome localization of the gene." *Biochemistry.*, 1987: 26(14):4350-7.

Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson BI, Bierhaus A, Ramasamy R, Arnold B, Nawroth PP, Yan SF, D'Aagati V, Schmidt AM. "Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy." *J Am Soc Nephrol.*, 2003: 14(5):1383-95.

Woffindin C, Hoenich NA. "Hemodialyzer Performance: A Review of the Trends over the Past Two Decades." *Artificial Organs*, 1995: 19(11):1113-1119.

Wu JT, Tu MC, Zhung P. "Advanced Glycation End Product (AGE): Characterization of the Products From the Reaction Between D-Glucose and Serum Albumin." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 1996: 10:21-34.

Yamagishi S. "Advanced glycation end products and receptor-oxidative stress system in diabetic complications." *Ther Apher Dial*, 2009: 13(6):534-9

Yamagishi S, Imaizumi T. "Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy." *Curr Pharm Des.*, 2005: 11(18):2279-99.

Yamagishi Si, Yonekura H, Yamamoto Y, Katsuno K, Sato F, Mita I, Ooka H, Satozawa N, Kawakami T, Nomura M, Yamamoto H. "Advanced glycation end products-driven angiogenesis in vitro. Induction of the growth and tube formation of human microvascular endothelial cells through autocrine vascular endothelial growth factor." *J Biol Chem.* , 1997: 272(13):8723-30.

Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. "Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid)." *Clin Chim Acta.* 2005:356(1-2):35-57.

Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. "Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins." *J Biol Chem.*, 1994: 269(13):9889-97.

Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem Pharmacol.*, 2010; 79(10):1379-86

Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, Slattery T, Zhao L, Nagashima M, Morser J, Migheli A, Nawroth P, Stern D, Schmidt AM. "RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease." *Nature.*, 1996: 382(6593):685-91.

Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, D'intini V, Ratanarat R, De Cal M, Bonello M, Bordoni V, Salvatori G, Andrikos E, Yakupoglu G, Levin NW, Ronco C. "Uremic toxins: a new focus on an old subject." *Semin Dial.*, 2005: 18(3):203-11.

Yilmaz Y. "Is nonalcoholic fatty liver disease the hepatic expression of the metabolic syndrome?" *World J Hepatol.*, 2012: 4(12): 332–334.

Young IS, Woodside JV. "Antioxidants in health and disease." *J Clin Pathol.*, 2001: 54(3): 176–186.

Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. "A Perspective on the Maillard Reaction and the Analysis of Protein Glycation by Mass Spectrometry: Probing the Pathogenesis of Chronic Disease." *J Proteome Res.*, 2009: 6; 8(2): 754–769.

Zhao W, Devamaoharan PS, Varma SD. "Fructose-mediated damage to lens α -crystallin: prevention by pyruvate." *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000: 1500 (2): 161-8.

Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. "Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products." *Diabetes Metab Res Rev.*, 2002: 18(3):224-37.

Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. "Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products." *Diabetes Metab Res Rev.*, 2002: 18(3):224-37.

Zhu J, Yang K, Jing Y, Du R, Zhu Z, Lu L, Zhang R. "The effects of low-dose nepsilon-(carboxymethyl)lysine (CML) and nepsilon-(carboxyethyl) lysine (CEL),

two main glycation free adducts considered as potential uremic toxins, on endothelial progenitor cell function." *Cardiovasc Diabetol.*, 2012; 1;11:90.

Βαργεμέζης Β. & μέληΔΕΠ. *Βασικές Αρχές Νεφρολογίας*, Αθήνα: Εκδόσεις Broken Hill Publishers, 2006

Βλαχογιάννης Ι.Γ. *Κλινική Νεφρολογία και Υπέρταση*. Αθήνα: Παρισιάνος, 2009.

Βλαχογιάννης Ι.Γ. *Στοιχεία Κλινικής Νεφρολογίας*. Πάτρα: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, 1998.

Γεωργιάδης ΓΣ, Κανταρτζή ΚΜ, Βαργεμέζης ΒΑ, Λαζαρίδης ΜΚ. "Η Ιστορία των Αγγειακών Προσπελάσεων σε Χρόνια Αιμοκαθαιρόμενους Ασθενείς. Από τον Willem J. Kolff μέχρι τις μέρες μας." *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2007; 24(4):389-397.

Γιαννικουρής Ι, Αλιβάνης Π, Περρέα Α. "Οξειδωτικό στρες στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Επίδραση της Ν-ακετυλοκυστεΐνης σε δείκτες οξειδωτικού στρες αιμοκαθαιρόμενων ασθενών." *Ελληνική Νεφρολογία*, 2015; 27 (2): 179 - 190.

Γούμενος Δ.Σ, Παπαχρήστου Ε.Χ. "Διαβητική νεφροπάθεια: οι νεώτεροι βιοδείκτες θα οδηγήσουν σε ειδικές θεραπείες." *Ελληνική Νεφρολογία*, 2016; 28(3):169-172.

Δεττοράκη Α. *Η συσχέτιση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), του υποδοχέα τους (RAGE) και του διαλυτού τμήματός του (sRAGE) σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1)*. Διδακτορική Διατριβή, Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών Τμήμα Ιατρικής, Πάτρα, 2011.

Ζηρογιάννης ΝΠ. *Ανατομία-Φυσιολογία Νεφρού*. Τόμος Α'. Αθήνα: Εκδόσεις Τεχνόγραμμα, 2001.

Καραμήτσος Δ.Θ. "Παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας." *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2006; 19(1):27-37.

Κουτρούμνη Ν.Κ. *Ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη*. Διδακτορική Διατριβή, Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής, Πάτρα, 2016.

- Λαζαρίδης Σ. *Βασικές Αρχές Ανατομίας*. Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην, 2000.
- Μάτζιου-Μεγαπάνου Β. *Νεφρολογική Νοσηλευτική*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός, 2009.
- Μητροπούλου Κ, Λαζαρίδου Ε. "Διαιτητικές Ανάγκες Ασθενών σε Εξωνεφρική Κάθαρση." Σε: *Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις στην Αντιμετώπιση Νεοεντασσόμενου Ασθενή σε Εξωνεφρική Κάθαρση*, Κωστανίδου Μ, Θάνου Ι. Αθήνα, 2001.
- Μπίτα Θ. *Η επίδραση του ουραιμικού ορού στο σύστημα μεταλλοπρωτεϊνασών (MMPs/TIMPs) και σε βασικές βιολογικές δράσεις ενδοθηλιακών κυττάρων σε καλλιέργειες H.U.V.E.C*. Διδακτορική Διατριβή, Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής, 2010.
- Ξάνθης Α. "Η σχέση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με τη διαβητική μακροαγγειοπάθεια - Νεότερα δεδομένα." *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2015; 28(3): 212-223.
- Ξανθόπουλος Α. *Χρονική συσχέτιση του RDW σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια*. Διδακτορική Διατριβή, Λάρισα: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016.
- Μπαλάφα Ο. "Η διακίνηση ύδατος και ουσιών διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης. Ο ρόλος της αλβουμίνης." *Ελληνική Νεφρολογία*, 2012; 24(2):100-108.
- Παπαδημητρίου και συνεργάτες, *Νεφρολογία τόμος 1*, Ιατρικές εκδόσεις Α.Σιώκη Θεσσαλονίκη 1992
- Παπαζαφειροπούλου ΑΚ, Παππάς ΣΙ. "Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος: διάγνωση, παθογένεια, θεραπεία, συσχέτιση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου." *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2008; 21(2):111-122.
- Περούλης ΝΙ. "Ανοσοβιολογικές παράμετροι κατά την πειραματική ισχαιμία-επαναιμάτωση και υπερχοληστερολαμία. Επίδραση των NSAID ." *Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*, Θεσσαλονίκη, 2006.

Σόμπολος Κ. "Η Θεραπεία με Χρόνια Περιοδική Αιμοκάθαρση." Σε: *Χρόνια Περιοδική Αιμοκάθαρση*, Ντόμπρος Ν., Κεχαΐδου-Χατζηαναστασιάδου Γ. Σόμπολος Κ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1984.

Φουρτούνας Κ. *Εκτίμηση Φυσιολογικής Νεφρικής Λειτουργίας και Διάγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ)*. Αθήνα: 20η Ημερίδα Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας Νοσηλευτών: Η πρόληψη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο, 2009.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΠΗΓΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)

*Αξιότιμη κυρία,
Αξιότιμε κύριε,*

Ονομάζομαι Αρώνη Αδαμαντία, είμαι νοσηλεύτρια και εκπονώ τη διδακτορική μου διατριβή στο γνωστικό αντικείμενο της Βιοχημείας με θέμα «**Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου**». Επιβλέπουσα καθηγήτρια είναι η Δρ Ανδρέα-Παόλα Ρόχας Χιλ, Επίκουρος Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών αλλά και των προσλαμβανόμενων με τη διατροφή AGEs στην παθογένεια και την εξέλιξη της ΧNN. Τα αποτελέσματα αναμένεται να συμβάλουν στην αναζήτηση θεραπευτικών/προληπτικών στόχων που θα βασίζονται στον έλεγχο των AGEs καθώς και στην ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και πορεία της ΧNN.

Ζητούμε τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου καθώς και την άδεια, τη δική σας και του θεράποντος ιατρού σας, προκειμένου να λάβουμε δείγμα αίματος και στοιχεία των εργαστηριακών εξετάσεών σας από τον ατομικό σας φάκελο.

Η συμμετοχή σας στην έρευνα είναι εθελοντική. Οι απαντήσεις σας θα είναι απόρρητες και ανώνυμες και δεν θα είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί η ταυτότητά σας από τις απαντήσεις.

Σας ευχαριστούμε για τη βοήθειά σας

Με τιμή

Αρώνη Ι. Αδαμαντία

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc,

Υποψήφια Διδάκτορας Τμήματος Νοσηλευτικής,

Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Υπογραφή συμμετέχοντος

Υπογραφή θεράποντος ιατρού

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΠΗΓΩΝ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)**

*Αξιότιμη κυρία,
Αξιότιμε κύριε,*

Ονομάζομαι Αρώνη Αδαμαντία, είμαι νοσηλεύτρια και εκπονώ τη διδακτορική μου διατριβή στο γνωστικό αντικείμενο της Βιοχημείας με θέμα «**Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου**». Επιβλέπουσα καθηγήτρια είναι η Δρ Ανδρέα-Παόλα Ρόχας Χιλ, Επίκουρος Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών αλλά και των προσλαμβανόμενων με τη διατροφή AGEs στην παθογένεια και την εξέλιξη της ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα αναμένεται να συμβάλουν στην αναζήτηση θεραπευτικών/προληπτικών στόχων που θα βασίζονται στον έλεγχο των AGEs καθώς και στην ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και πορεία της ΧΝΝ.

Ζητούμε τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου καθώς και την ενυπόγραφη άδειά σας, προκειμένου να λάβουμε δείγμα αίματος για τη διενέργεια σχετικών με το θέμα εργαστηριακών εξετάσεων.

Η συμμετοχή σας στην έρευνα είναι εθελοντική. Οι απαντήσεις σας θα είναι απόρρητες και ανώνυμες και δεν θα είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί η ταυτότητά σας από τις απαντήσεις.

Σας ευχαριστούμε για τη βοήθειά σας

Με τιμή

Αρώνη Ι. Αδαμαντία

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc,

Υποψήφια Διδάκτορας Τμήματος Νοσηλευτικής,

Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Υπογραφή συμμετέχοντος

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΠΗΓΩΝ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGeS)**

1. ΗΛΙΚΙΑ:
2. ΦΥΛΟ: ΓΥΝΑΙΚΑ ΑΝΤΡΑΣ
3. ΑΝ ΕΙΣΤΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΕΙΣΤΕ ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ; ΝΑΙ ΟΧΙ
4. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΑΓΑΜΟΣ ΕΓΓΑΜΟΣ ΔΙΑΖΕΥΓΜΕΝΟΣ
ΧΗΡΟΣ
5. ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ: ΑΝΑΛΦΑΒΗΤΟΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ
ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ
6. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: _____
- 6^Α. ΠΟΙΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΜΗΝΙΑΙΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΣΑΣ ΕΙΣΟΔΗΜΑ:
1. – 500 ΕΥΡΩ 2. 501-1000 ΕΥΡΩ 3. 1001-1500 ΕΥΡΩ 4. ≥ 1501 ΕΥΡΩ
7. ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ: ΠΟΛΗ ΧΩΡΙΟ
8. ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ: _____
9. ΥΨΟΣ: _____
- 9^Α. ΔΜΣ: ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ/ΥΨΟΣ²
10. ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ: _____
11. ΚΑΠΝΙΖΕΤΕ; ΝΑΙ ΟΧΙ
12. ΑΝ ΟΧΙ ΠΡΙΝ ΠΟΣΑ ΧΡΟΝΙΑ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΚΟΨΕΙ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ; 1-2 3-4 ≥5
ΔΕΝ ΕΧΩ ΚΑΠΝΙΣΕΙ ΠΟΤΕ
13. ΑΝ ΝΑΙ ΠΟΣΑ ΤΣΙΓΑΡΑ; 5-10 10-20 20-40 >40
14. ΓΥΜΝΑΖΕΣΤΕ; ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΑ ΚΑΘΟΛΟΥ
15. ΑΝ ΓΥΜΝΑΖΕΣΤΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΠΟΣΕΣ ΩΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ: _____
16. ΑΝ ΓΥΜΝΑΖΕΣΤΕ ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΝΕΤΕ;

17. Η ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΑΣ ΕΙΝΑΙ ΚΑΘΙΣΤΙΚΗ; ΝΑΙ ΟΧΙ
18. ΤΙ ΩΡΑ ΚΟΙΜΑΣΤΕ; _____
19. ΠΟΣΕΣ ΩΡΕΣ ΚΟΙΜΑΣΤΕ;
ΤΟ ΒΡΑΔΥ _____ ΤΟ ΜΕΣΗΜΕΡΙ _____

20. ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΙΝΑΚΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΣΑΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ:

	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ	ΑΝ ΔΕΝ ΖΕΙ ΑΝΑΦΕΡΑΤΕ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ	
ΠΑΤΕΡΑΣ	ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	ΗΛΙΚΙΑ:	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
	ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
ΜΗΤΕΡΑ	ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	ΗΛΙΚΙΑ:	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
	ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
ΑΔΕΡΦΟΣ/Η – 1 ΦΥΛΟ:	ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	ΗΛΙΚΙΑ:	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
	ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
ΑΔΕΡΦΟΣ/Η – 2 ΦΥΛΟ:	ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	ΗΛΙΚΙΑ:	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
	ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
ΑΔΕΡΦΟΣ/Η – 3 ΦΥΛΟ:	ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	ΗΛΙΚΙΑ:	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
	ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/>		

21. ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΙΝΑΚΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΣΑΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ:

ΝΟΣΟΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	ΑΝ ΝΑΙ ΤΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ				
ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ				
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ				
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ				
ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ				
ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ				
ΑΛΛΟ				

22. ΕΑΝ ΠΑΣΧΕΤΕ ΑΠΟ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΕ ΤΙ ΣΤΑΔΙΟ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ Η ΝΟΣΟΣ ΣΑΣ;

ΠΡΟΤΕΛΙΚΟ ΤΕΛΙΚΟ

23. ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΤΟ ΑΙΤΙΟ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΣΑΣ ΝΟΣΟΥ;

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΟΙ ΝΕΦΡΟΙ

ΑΛΛΟ (προσδιορίστε τι) _____

ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΔΕΝ ΓΝΩΡΙΖΩ

24. ΕΑΝ ΠΑΣΧΕΤΕ ΑΠΟ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ, ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΣΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ;

ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

25. ΕΑΝ ΥΠΟΒΑΛΛΕΣΤΕ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΠΟΣΑ ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΙΣΚΕΣΤΕ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

25^Α: ΕΑΝ ΥΠΟΒΑΛΛΕΣΤΕ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ Η ΜΟΝΑΔΑ ΕΙΝΑΙ ΣΕ ΔΗΜΟΣΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ (ΜΤΝ) Ή ΕΙΝΑΙ ΙΔΙΩΤΙΚΗ (ΜΧΑ)

1. ΜΤΝ 2. ΜΧΑ

26. ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΙΝΑΚΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΑΣ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

ΠΟΣΕΣ ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΤΡΟΦΙΜΑ:

ΤΡΟΦΙΜΑ	0	1	2	3	4	5	6	7	Πόσα τεμάχια/ μερίδες κάθε φορά
ΦΡΟΥΤΑ: <i>(ανάλογα με την εποχή)</i>									
ΜΗΛΟ									
ΠΟΡΤΟΚΑΛΙ									
ΑΧΛΑΔΙ									
ΜΠΑΝΑΝΑ									
ΣΥΚΟ									
ΚΑΡΠΟΥΖΙ									
ΠΕΠΟΝΙ									
ΡΟΔΑΚΙΝΟ									
ΡΟΔΙ									
ΛΑΧΑΝΙΚΑ: <i>(ανάλογα με την εποχή)</i>									
ΝΤΟΜΑΤΑ									
ΜΑΡΟΥΛΙ									
ΛΑΧΑΝΟ									
ΣΠΑΝΑΚΙ									
ΩΜΕΣ ΣΑΛΑΤΕΣ									
ΦΑΣΟΛΙΑ									
ΠΡΑΣΙΝΑ									
ΜΠΡΟΚΟΛΟ									
ΠΑΤΑΤΕΣ ΒΡΑΣΤΕΣ									
ΠΑΤΑΤΕΣ ΨΗΤΕΣ									
ΠΑΤΑΤΕΣ ΤΗΓΑΝΗΤΕΣ									
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ:									
ΓΑΛΑ ΠΛΗΡΕΣ									
ΓΑΛΑ ΑΠΑΧΟ									
ΓΙΑΟΥΡΤΙ ΠΛΗΡΕΣ									
ΓΙΑΟΥΡΤΙ ΑΠΑΧΟ									
ΤΥΡΙ ΦΕΤΑ									
ΤΥΡΙ ΚΙΤΡΙΝΟ									
ΤΥΡΙ ΚΑΣΕΡΙ									
ΑΜΥΛΟΥΧΑ:									
ΟΣΠΡΙΑ									
ΨΩΜΙ ΛΕΥΚΟ									

ΤΡΟΦΙΜΑ	0	1	2	3	4	5	6	7	Πόσα τεμάχια/ μερίδες κάθε φορά
ΨΩΜΙ ΟΛΙΚΗΣ									
ΦΡΥΓΑΝΙΕΣ									
ΖΥΜΑΡΙΚΑ									
ΡΥΖΙ									
ΚΡΕΑΤΙΚΑ:									
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΒΡΑΣΤΟ									
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΨΗΤΟ στο φούρνο									
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΨΗΤΟ στα κάρβουνα									
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΤΗΓΑΝΗΤΟ									
ΧΟΙΡΙΝΟ ΨΗΤΟ στο φούρνο									
ΧΟΙΡΙΝΟ ΨΗΤΟ στα κάρβουνα									
ΧΟΙΡΙΝΟ ΚΑΤΣΑΡΟΛΑΣ									
ΧΟΙΡΙΝΟ ΤΗΓΑΝΗΤΟ									
ΜΟΣΧΑΡΙ ΨΗΤΟ στο φούρνο									
ΜΟΣΧΑΡΙ ΨΗΤΟ στα κάρβουνα									
ΜΟΣΧΑΡΙ ΚΑΤΣΑΡΟΛΑΣ									
ΜΟΣΧΑΡΙ ΤΗΓΑΝΗΤΟ									
ΑΡΝΙ κατσαρόλας									
ΑΡΝΙ στο φούρνο									
ΑΡΝΙ στα κάρβουνα									
ΚΑΤΣΙΚΙ κατσαρόλας									
ΚΑΤΣΙΚΙ στο φούρνο									
ΚΑΤΣΙΚΙ στα κάρβουνα									
ΨΑΡΙ ΨΗΤΟ στο φούρνο									
ΨΑΡΙ ΨΗΤΟ στα κάρβουνα									
ΨΑΡΙ ΤΗΓΑΝΗΤΟ									
ΨΑΡΙ ΒΡΑΣΤΟ									
ΚΥΝΗΓΙ									
ΑΛΛΑΝΤΙΚΑ:									
ΖΑΜΠΟΝ ΒΡΑΣΤΟ									
ΖΑΜΠΟΝ ΚΑΠΝΙΣΤΟ									

ΤΡΟΦΙΜΑ	0	1	2	3	4	5	6	7	Πόσα τεμάχια/ μερίδες κάθε φορά
ΜΠΕΪΚΟΝ									
ΓΑΛΟΠΟΥΛΑ ΒΡΑΣΤΗ									
ΓΑΛΟΠΟΥΛΑ ΚΑΠΝΙΣΤΗ									
ΛΟΥΚΑΝΙΚΟ									
ΔΙΑΦΟΡΑ:									
ΑΥΓΟ ΒΡΑΣΤΟ									
ΑΥΓΟ ΤΗΓΑΝΗΤΟ									
ΜΑΓΙΟΝΕΖΑ (1Κ.Σ)									
ΜΟΥΣΤΑΡΔΑ (1 Κ.Σ.)									
ΚΕΤΣΑΠ (1Κ.Σ)									
ΣΟΓΙΑ ΣΩΣ (1Κ.Σ)									
ΕΤΟΙΜΕΣ ΣΩΣ ΣΑΛΑΤΑΣ									
ΓΛΥΚΟ:									
ΚΕΙΚ									
ΓΛΥΚΟ ΚΟΥΤΑΛΙΟΥ									
ΤΟΥΡΤΑ									
ΣΙΡΟΠΙΑΣΤΟ									
ΛΟΥΚΟΥΜΑΔΕΣ									
ΝΤΟΝΑΤΣ									
ΠΑΓΩΤΟ									
ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ ΩΜΟΙ									
ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ ΨΗΜΕΝΟΙ									
ΠΑΤΑΤΑΚΙΑ/ ΓΑΡΙΔΑΚΙΑ ΕΜΠΟΡΙΟΥ									
ΚΡΑΚΕΡΣ									
ΠΟΠ ΚΟΡΝ									
ΚΟΡΝ ΦΛΕΙΚΣ									
ΣΝΟΚΟ ΦΛΕΙΚΣ									
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ ΒΡΩΜΗΣ									
ΜΕΛΙ (1 Κ.Σ.)									
ΕΤΟΙΜΟ ΦΑΓΗΤΟ:									
ΚΛΑΜΠ ΣΑΝΤΟΥΙΤΣ									
ΠΙΤΣΑ									
ΧΑΜΠΟΥΡΓΚΕΡ									
ΣΟΥΒΛΑΚΙ ΧΟΙΡΙΝΟ									
ΣΟΥΒΛΑΚΙ ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ									

ΤΡΟΦΙΜΑ	0	1	2	3	4	5	6	7	Πόσα τεμάχια/ μερίδες κάθε φορά
ΓΥΡΟΣ ΧΟΙΡΙΝΟΣ									
ΓΥΡΟΣ ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ									
ΚΟΝΣΕΡΒΕΣ:									
ΚΡΕΑΤΟΣ									
ΨΑΡΙΟΥ									
ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ									
ΡΟΦΗΜΑΤΑ-ΠΟΤΑ:	0	1	2	3	4	5	6	7	Πόσες κούπες/ ποτήρια κάθε φορά
ΚΑΦΕΣ:									
ΝΕΣ ΚΑΦΕ									
ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ									
ΦΙΛΤΡΟΥ									
ΕΣΠΡΕΣΣΟ									
ΚΑΠΟΥΤΣΙΝΟ									
ΤΣΑΪ ΜΑΥΡΟ									
ΤΣΑΪ ΠΡΑΣΙΝΟ									
ΤΣΑΪ ΒΟΥΝΟΥ									
ΧΥΜΟΣ ΦΡΟΥΤΟΥ ΦΥΣΙΚΟΣ									
ΧΥΜΟΣ ΦΡΟΥΤΟΥ ΕΤΟΙΜΟΣ									
ΣΟΔΑ									
COCA COLA									
COCA COLA DIET									
SPRITE									
ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΟ ΠΟΤΟ:									
ΚΡΑΣΙ (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
WHISKEY (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
ΒΟΤΚΑ (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
ΟΥΖΟ (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
ΚΟΝΙΑΚ (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
ΛΙΚΕΡ (1 ΠΟΤΗΡΙ)									
ΩΜΟ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ (στη σαλάτα ή στο τέλος του μαγειρέ- ματος 1 κ.σ.)									

27. ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ ΛΙΠΑΡΗ ΟΥΣΙΑ ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΣΤΟ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑ;

ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ ΣΠΟΡΕΛΑΙΟ ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΖΩΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

28. ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΠΡΟΣΘΕΤΕΤΕ ΤΗ ΛΙΠΑΡΗ ΟΥΣΙΑ:

ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΟΥ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΜΕΣΗ ΤΟΥ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑΤΟΣ
ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑΤΟΣ

29. ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΜΑΓΕΙΡΕΥΕΤΕ ΣΤΟΝ ΑΤΜΟ; ΣΥΧΝΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΟΤΕ

30. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΚΑΤΑ ΤΟ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑ ΧΥΤΡΑ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ;

ΣΥΧΝΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΟΤΕ

31. ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΜΑΓΕΙΡΕΥΕΤΕ ΣΕ ΔΥΝΑΤΕΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΛΙΓΟΤΕΡΗ ΩΡΑ;

ΝΑΙ ΟΧΙ

32. ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΜΑΓΕΙΡΕΥΕΤΕ ΣΕ ΧΑΜΗΛΕΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΗ ΩΡΑ;

ΝΑΙ ΟΧΙ

33. ΚΑΤΑ ΤΟ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑ ΣΥΝΗΘΙΖΕΤΕ ΝΑ ΤΣΙΓΑΡΙΖΕΤΕ ΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ;

ΝΑΙ ΟΧΙ

34. ΑΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΤΡΟΦΙΜΑ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑΤΟΣ:

ΤΡΟΦΙΜΟ	15 ΜΙΝ	30 ΜΙΝ	1 ΩΡΑ	2 ΩΡΕΣ	>2 ΩΡΕΣ
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΒΡΑΣΤΟ					
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΨΗΤΟ					
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ ΤΗΓΑΝΗΤΟ					
ΧΟΙΡΙΝΟ ΨΗΤΟ					
ΧΟΙΡΙΝΟ ΚΑΤΣΑΡΟΛΑΣ					
ΧΟΙΡΙΝΟ ΤΗΓΑΝΗΤΟ					
ΜΟΣΧΑΡΙ ΨΗΤΟ					
ΜΟΣΧΑΡΙ ΚΑΤΣΑΡΟΛΑΣ					
ΜΟΣΧΑΡΙ ΤΗΓΑΝΗΤΟ					
ΑΡΝΙ					
ΚΑΤΣΙΚΙ					
ΨΑΡΙ ΨΗΤΟ					
ΨΑΡΙ ΤΗΓΑΝΗΤΟ					
ΨΑΡΙ ΒΡΑΣΤΟ					



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σπάρτη, 08.12.2017

ΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΤΡΑΥΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ,
Καθηγητής

ΤΖΑΒΕΛΛΑ ΦΩΤΕΙΝΗ,
Επ. Καθηγήτρια

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ,
Επ. Καθηγητής

Θέμα: Έγκριση ερευνητικού πρωτοκόλλου με θέμα:
«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΚΑΙ
ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ
ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs) ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ
ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ»

Υποψήφια Διδάκτορας: Αρώνη Άδαμαντία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Andrea Paola Rojas Gil

Η Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας, της Σχολής Επιστημών
Ανθρώπινης Κίνησης & Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου
Πελοποννήσου, εγκρίνει το κατατεθειμένο ερευνητικό
πρωτόκολλο για την πραγματοποίηση επιστημονικής έρευνας με
θέμα: «ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ
ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ
ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs) ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ
ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ».

Η ως άνω μελέτη θα εκπονηθεί στο Τμήμα Νοσηλευτικής του
ΠΑΠΕΛ υπό την επίβλεψη της κας. Andrea Paola Rojas Gil,
Επίκουρης Καθηγήτριας.

Προϋπόθεση για τη διενέργεια της έρευνας η τήρηση των αρχών
της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Τραυλός Αντώνιος

Λεωφ. Ευσταθίου και Σταματικής, Βαλιώτη & Πλαταιών, Τ.Κ. 23100, Σπάρτη
Πληροφορίες: atravlos@uop.gr



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Μολάοι 19/09/14

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ. ΑΛΛΗΛΕΓΥΗΣ

6^η Δ.Υ.Π.Ε. ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ, ΗΠΕΙΡΟΥ

& ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΓΝ-ΚΥ Λακωνίας

Νοσηλευτική Μοναδα Μολάων

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Τ.Δ/νση: ΓΕΝ.ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΟΛΑΩΝ

230 52 ΜΟΛΑΟΙ ΛΑΚΩΝΙΑΣ

Τηλ: 2732360184

(003027320)-22374,22446,22035

FAX: 27320-22222

Θέμα : Εκπόνηση ερευνητικής μελέτης κ.Αρώνη Αδαμαντίας

Το αίτημα με την υπ.αριθμ 7058/20 /08/2014 που αφορά την διεξαγωγή της ερευνητικής μελέτης κ.Αρώνη Αδαμαντίας εξετάστηκε από το επιστημονικό συμβούλιο την 18^η Σεπτεμβρίου 2014

Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε ομόφωνα από το Ε.Σ της Νοσηλευτικής Μονάδας Μολάων του ΓΝ-ΚΥ Λακωνίας

Για το Επιστημονικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος

Κισκίρα Όλγα



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



6^η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ, ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ,
ΗΠΕΙΡΟΥ & ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΚΩΝΙΑΣ
ΝΟΣΗΛ. ΜΟΝΑΔΑ ΣΠΑΡΤΗΣ

Ημερομηνία : 28/04/2014

Αρ. Πρ : Φ/Γ/2/4427

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ

Υποδιεύθυνση Διοικητικού, Τμήμα Γραμματείας
Πληροφορίες: Ε.Κωνσταντινοπούλου Τηλ. 27310 93376, Φαξ 2731029068, ekonsta@hospspa.gr

ΠΡΟΣ: κ.Αρόνη Αδαμαντία,
Υποψήφια Διδάκτορα του Πανεπιστημίου
Πελοποννήσου
Προϊστ. Μ.Τ.Ν – Ν.Μ. Μολάων

Email : adamantia.aroni@gmail.com

ΘΕΜΑ : Έγκριση άδειας για τη συλλογή ερευνητικών δεδομένων.

ΣΧΕΤ: Η υπ' αρ. πρωτ.7356/20-04-2015 έγκριση της 6^{ης} Υ.Π.Ε.

Σας γνωρίζουμε ότι σύμφωνα με το ανωτέρω σχετικό εγκρίθηκε το αίτημά σας, για την συλλογή ερευνητικών δεδομένων, στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής σας με τίτλο : « Διερεύνηση της Επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζήλωσης (AGes) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. », με την υποχρέωση της τήρησης των θεμελιωδών κανόνων ηθικής, επιστημονικής & ερευνητικής δεοντολογίας.

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ :

- 1.Διευθνή Λ.Υ
- 2.Διευθνή Δ.Υ
3. Διευθνήτρια Ν.Υ
- 4.Γραφείο Εκπαίδευσης

Ο ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δ.Υ

ΕΥΑΓΓ. ΤΡΟΥΓΚΑΚΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
6^η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ- ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ –
ΗΠΕΙΡΟΥ & ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΡΓΟΛΙΔΑΣ
Κορίνθου 191 – 21 200
Τηλ: 27510-24455
FAX: 27510-24644

Άργος 4/6/2015

Αρ. Πρ. 18 ΕΣ

ΠΡΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
Πληροφορίες :Γεώργιος Μαλλίρης
Τηλ: 2751064197

Αρόνη Αδαμαντία
Νοσηλεύτρια

Κοιν: κ. Διοικητή

ΘΕΜΑ: Εκπόνηση ερευνητικής μελέτης

Σας ενημερώνουμε ότι το Επιστημονικό Συμβούλιο εξέτασε το αίτημα σας σχετικά με τη διακίνηση ερωτηματολογίου στο Νοσοκομείο μας, στα πλαίσια της της διδακτορικής διατριβής σας, με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (ΑΓΕς) στην παθογένεια και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου» Κατόπιν αυτού εκκρίνεται το αίτημα σας.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΡΓΟΥΣ
Υ. ΑΙΜΟΘΑΞΙΑΣ
ΜΑΛΛΙΡΗΣ Γ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ε.Σ.Υ.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΛΛΙΡΗΣ



Λιβαδειά, 17-03-15

Προς: Νοσοκομείο Μολάων

Προισταμένη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Κα Αρώνη Αδαμαντία

Θέμα: Χορήγηση άδειας υλοποίησης ερευνητικής μελέτης

Κύριοι,

Σας ενημερώνουμε, ότι χορηγούμε στην κα Αρώνη Αδαμαντία τη σχετική άδεια για την υλοποίηση ερευνητικής μελέτης, με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου».

Ο Δ/νων Σύμβουλος

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΒΟΙΩΤΙΑΣ Α.Ε.
ΜΟΝΑΔΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ & ΑΧΙΛΛΕΩΣ ΛΙΒΑΔΕΙΑ 32100
ΤΗΛ. 22610 80360, FAX. 22610 87627
Α.Φ.Μ. 998915199 • Α.Ο.Υ. ΛΙΒΑΔΕΙΑΣ
Γεράσιμος Λαζαράτος

Ο επιστημονικά Υπεύθυνος

Αναστάσιος Δρακόπουλος



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
5^η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ & ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΜΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Ταχ. Δ/ση: Παπασιοπούλου τέρμα
Πληροφορίες: Κοντοβά Χρυσούλα
Τηλέφωνο: 2231-3-56172

Λαμία: 04 -02-2016

Αριθμ.Πρωτ: Ε.Σ/400

ΠΡΟΣ

1. Τον Διευθυντή Ιατρικής Υπηρεσίας
2. Την Διεύθυνση Διοικητικής και Οικονομικής Υπηρεσίας (Τμ. Διαχ. Ανθρωπ. Δυναμικού)
3. Τον Δ/ντή Μ.Τ.Ν.
4. Την κα. Αρώνη Αδαμαντία Προϊσταμένη της Μ.Τ.Ν. ΝΜ Μολάων

ΘΕΜΑ: «Αίτηση εκπόνησης ερευνητικής μελέτης της κας. Αρώνη Αδαμαντίας - Νοσηλεύτριας ΠΕ Προϊσταμένης της Μ.Τ.Ν. ΝΜ Μολάων»

Σχετ: Η με αριθμ. Πρωτ: Π/25920/16-12-2015 αίτηση της κας. Αρώνη Αδαμαντίας.

Το Επιστημονικό Συμβούλιο μετά τη λήψη της ανωτέρω σχετικής, που αφορά το αντικείμενο του θέματος, κατά την αριθ. 1^η /04-02-2016 (Θ 5^ο) συνεδρίασή του, αφού συζήτησε αυτή, ομόφωνα εγκρίνει την εκπόνηση της ερευνητικής μελέτης στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της κας. Αρώνη Αδαμαντίας - Νοσηλεύτριας ΠΕ Προϊσταμένης της Μ.Τ.Ν. ΝΜ Μολάων, εφόσον τηρηθούν όλες οι νόμιμες διαδικασίες.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Σ



ΛΑΝΑΡΑΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ
6^{ης} ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ – ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ -
ΗΠΕΙΡΟΥ ΚΑΙ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Πληροφορίες : Δ. Αντωνιάδης
Τηλέφωνο : 2613 - 600578
Fax : 2610 - 430790

ΠΑΤΡΑ 20 /04/2015

Αριθμ. Πρωτ. 7356

ΠΡΟΣ

Γ.Ν.ΛΑΚΩΝΙΑΣ
(με την παράκληση ενημέρωσης της
υποψήφιας διδάκτορας Αρώνη
Αδαμαντίας)

Θέμα: Σχετικά με αίτημα χορήγησης Άδειας για τη συλλογή ερευνητικών δεδομένων

Σχετ: Το υπ'αριθμ. Φ/Γ/2/2121, 2183/13.03.2015 έγγραφό σας

Σε απάντηση του παραπάνω εγγράφου σας και λαμβάνοντας υπόψη την υπ'αριθμ. 30/27.02.2015 γνωμοδότηση του Επιστημονικού Συμβουλίου σας, εγκρίνουμε την συλλογή ερευνητικών δεδομένων στην κα Αρώνη Αδαμαντία στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής της, με τίτλο: «Διερεύνηση της Επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGES) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου», με την υποχρέωση της τήρησης των θεμελιωδών κανόνων ηθικής, επιστημονικής και ερευνητικής δεοντολογίας.



Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΣΤΑΚΙΑΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ
6^{ης} ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ – ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ -
ΗΠΕΙΡΟΥ ΚΑΙ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Πληροφορίες : Δ. Αντωνιάδης
Τηλέφωνο : 2613 - 600578
Fax : 2610 - 430790

ΠΑΤΡΑ 17 /02/2016

Αριθμ. Πρωτ. 7321

ΠΡΟΣ

Γ.Ν. ΑΡΓΟΛΙΔΑΣ – Ν.Μ. ΑΡΓΟΥΣ
Γ.Ν. ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ – Ν.Μ.ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ
(με την παράκληση ενημέρωσης
της υποψήφιας διδάκτορος
κας Αρώνη Αδαμαντίας)

Θέμα: Σχετικά με αίτημα χορήγησης Άδειας για τη συλλογή ερευνητικών δεδομένων

- Σχετ:**
1. Το από 02/12/2015 αίτημα της κ. Αρώνη Αδαμαντίας
 2. Η υπ' αριθμ. Α3(γ)/οικ.44028/11.06.2015 (ΦΕΚ 1360/03.07.2015 τ.Β') Υπουργική Απόφαση περί αρμοδιοτήτων υποδιοικητών της 6ης ΥΠΕ

Σε απάντηση του παραπάνω εγγράφου σας και λαμβάνοντας υπόψη την υπ' αριθμ. 09/25.05.2015 (Θ.13^ο) Απόφαση Δ.Σ. του Γ.Ν.Μεσσηνίας και την υπ' αριθμ. 18/04.06.2015 Απόφαση Ε.Σ. του Γ.Ν. Αργολίδας, εγκρίνουμε την συλλογή ερευνητικών δεδομένων στην υπηρεσία σας, στην υποψήφια διδάκτορα κα *Αρώνη Αδαμαντία* στο πλαίσιο εκπόνησης της μελέτης της, με τίτλο: «Διερεύνηση της Επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGES) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου», με την υποχρέωση της τήρησης των θεμελιωδών κανόνων ηθικής, επιστημονικής και ερευνητικής δεοντολογίας.

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Η ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΤΡΑΠΙΖΑΤΕΙΑΣ



Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ
Α/Α Ο ΥΠΟΔΙΟΙΚΗΤΗΣ

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ Γ. ΖΑΜΠΑΡΑΣ



ΑΡΧΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Δ/ση Γραμματείας
Τμήμα :Ελεγκτών
Ταχ. Δ/ση :Κηφισίας 1-3, Αθήνα
Ταχ. Κώδ. :115 23
Πληροφ. :Χαρίκλεια Ζ. Λάτσιου
Τηλ. :210-6475692
Fax :210-6475628
Email :contact@dpa.gr
Ιστοσελίδα :www.dpa.gr

Αθήνα, 05-12-2016

Αριθ. Πρωτ.: ΓΝ/ΕΞ/7023-2/05-12-2016

ΠΡΟΣ

Αδαμαντία Αρόνη
Πάκια Μολάων
Τ.Κ. 23 052 Μολάοι

α/α Αδείας : 1768



**ΑΔΕΙΑ ΙΔΡΥΣΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΧΕΙΟΥ ΜΕ
ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΑΡΘΡΟ 7 Ν. 2472/1997**

Η Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα συνεδρίασε σε σύνθεση Τμήματος στην έδρα της την Τετάρτη 30.11.2016 και ώρα 10:00 μετά από πρόσκληση του Προέδρου της προκειμένου να εξετάσει το υπ' αρ. πρωτ. 7000/27.10.2016 (ΑΠΔΠΧ Γ/ΕΙΣ/7023/02.11.2016) έγγραφο του Γενικού Νοσοκομείου Λακωνίας – Νοσηλευτική Μονάδας Μολάων, με το οποίο το τελευταίο αιτείται την χορήγηση άδειας πρόσβασης σε ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα ασθενών του Νοσοκομείου στην Αδαμαντία Αρώνη, στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Παρέστησαν ο Αναπληρωτής Πρόεδρος, Γεώργιος Μπατζαλέξης, κωλυμένου του Προέδρου της Αρχής Κωνσταντίνου Μενουδάκου και τα αναπληρωματικά μέλη Παναγιώτης Ροντογιάννης και Γρηγόριος Τσόλιας, ως εισηγητές, σε αναπλήρωση των τακτικών μελών Αντώνιου Συμβώνη και Χαράλαμπου Ανθόπουλου, αντίστοιχα, οι οποίοι, αν και εκλήθησαν νομίμως εγγράφως, δεν παρέστησαν λόγω κωλύματος. Δεν παρέστησαν λόγω κωλύματος, αν και εκλήθησαν νομίμως εγγράφως, οι Σπυρίδων Βλαχόπουλος και Χαράλαμπος Τσιλιώτης, τακτικό και αναπληρωματικό μέλος, αντίστοιχα. Παρούσες χωρίς δικαίωμα ψήφου ήταν η Χαρίκλεια Λάτσιου, νομικός ελεγκτής - δικηγόρος, ως βοηθός εισηγήτρια και η Ειρήνη Παπαγεωργοπούλου, υπάλληλος του τμήματος ~~διοικητικών~~ και οικονομικών υποθέσεων, ως γραμματέας. Η Αρχή, μετά από εξέταση των στοιχείων του φακέλου της υπόθεσης, αφού άκουσε τον εισηγητή και τη βοηθό εισηγήτρια, η οποία παρέστη χωρίς δικαίωμα ψήφου και αποχώρησε μετά τη συζήτηση της υπόθεσης και πριν από τη διάσκεψη και τη λήψη απόφασης, κατόπιν διεξοδικής συζήτησης, σκέφτηκε σύμφωνα με το νόμο και αποφάσισε τη χορήγηση της παρακάτω άδειας ίδρυσης και λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα στην ερευνήτρια.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Αδαμαντία Αρώνη.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Πάκια Μολάων, Τ.Κ. 23 052 Μολάοι.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΡΧΕΙΟΥ: Η ίδια με την προηγούμενη.

ΕΙΔΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: Ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα (ιδίως σχετικά με την υγεία) ασθενών του Νοσοκομείου.

ΣΚΟΠΟΣ: Τα στοιχεία συλλέγονται και τηρούνται στο πλαίσιο διδακτορικής διατριβής που εκπονεί η Αδαμαντία Αρώνη στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου» και επιβλέπουσα την Επίκουρο Καθηγήτρια Ανδρέα – Παόλα Ρόχας Χιλ. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι



να διερευνηθεί η συσχέτιση των προσλαμβανόμενων AGEs, του τρόπου ζωής, της συγκέντρωσης των ενδογενών AGEs και της επίδρασής τους σε δύο ομάδες πληθυσμού: α) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προτελικού και τελικού σταδίου και β) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Απώτερος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού η ερευνήτρια θα διανείμει ερωτηματολόγια σε ενδιαφερόμενους ασθενείς του Νοσοκομείου και στη συνέχεια θα μελετήσει τους τηρούμενους στο Νοσοκομείο ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Η συμμετοχή στην συγκεκριμένη μελέτη είναι εθελοντική. Όσοι ασθενείς επιθυμούν να συμμετέχουν, αφού ενημερωθούν προηγουμένως αναλυτικώς για τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη, θα παράσχουν ειδική έγγραφη συγκατάθεση.

Το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Λακωνίας κατά την συνεδρίασή του την 18^η.09.2014 ενέκρινε την διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης της ερευνήτριας Αδαμαντίας Αρώνη στο χώρο του Νοσοκομείου για τον προαναφερόμενο σκοπό.

ΠΗΓΕΣ: Οι ίδιοι οι ασθενείς.

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΔΕΙΑΣ: Η άδεια ισχύει μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας και πάντως όχι πέραν της πενταετίας.

ΕΙΔΟΣ ΔΔΕΙΑΣ: Άδεια λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα σύμφωνα με το άρθρο 7 παρ. 2 στοιχ. α' και στ' του ν. 2472/1997.

ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΔΕΙΑΣ: Η άδεια προσδιορίζεται από τον προαναφερόμενο σκοπό επεξεργασίας και περιλαμβάνει όλες τις εγκαταστάσεις του υπεύθυνου επεξεργασίας.

ΠΑΡΑΒΟΛΟ: τριάντα (30,00) ευρώ.





προσωπικών δεδομένων. Πριν από την παράδοση της άδειας στον υπεύθυνο επεξεργασίας θα πρέπει να καταβληθεί το ορισθέν παράβολο.

7. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τους παραπάνω όρους η άδεια παύει να ισχύει.

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Γεώργιος Μπατζαλέξης





ΑΡΧΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Δ/ση Γραμματείας
Τμήμα : Ελεγκτών
Ταχ. Δ/ση : Κηφισίας 1-3, Αθήνα
Ταχ. Κόδ. : 115 23
Πληροφ. : Χαρίκλεια Ζ. Λάτσιου
Τηλ. : 210-6475692
Fax : 210-6475628
Email : contact@dpa.gr
Ιστοσελίδα : www.dpa.gr

Αθήνα, 09-12-2016

Αριθ. Πρωτ.: ΓΝ/ΕΞ/7182-2/09-12-2016

ΠΡΟΣ

Αδαμαντία Αρώνη

Πάκια Μολάων

Τ.Κ. 23 052 Μολάοι

α/α Αδείας : 1772



**ΑΔΕΙΑ ΙΔΡΥΣΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΧΕΙΟΥ ΜΕ
ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΑΡΘΡΟ 7 Ν. 2472/1997**

Η Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα συνεδρίασε σε σύνθεση Τμήματος στην έδρα της την Τετάρτη 07.12.2016 και ώρα 11:00 μετά από πρόσκληση του Προέδρου της προκειμένου να εξετάσει το υπ' αρ. πρωτ. 16223/04.11.2016 (ΑΠΔΠΧ Γ/ΕΙΣ/7182/08.11.2016) έγγραφο του Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας, με το οποίο το τελευταίο αιτείται την χορήγηση άδειας πρόσβασης σε ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα ασθενών του Νοσοκομείου στην Αδαμαντία Αράνη, στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Παρέστησαν ο Αναπληρωτής Πρόεδρος, Γεώργιος Μπατζαλέξης, κωλυομένου του Προέδρου της Αρχής Κωνσταντίνου Μενουδάκου και τα αναπληρωματικά μέλη Παναγιώτης Ροντογιάννης, Χαράλαμπος Τσιλιώτης και Γρηγόριος Τσόλιας, ως εισηγητής, σε αναπλήρωση των τακτικών μελών Αντώνιου Συμβώνη, Σπυρίδωνα Βλαχόπουλου και Χαράλαμπου Ανθόπουλου, αντίστοιχα, οι οποίοι, αν και εκλήθησαν νομίμως εγγράφως, δεν παρέστησαν λόγω κωλύματος. Παρούσες χωρίς δικαίωμα ψήφου ήταν η Χαρίκλεια Λάτσιου, νομικός ελεγκτής - δικηγόρος, ως βοηθός εισηγήτρια και η Ειρήνη Παπαγεωργοπούλου, υπάλληλος του τμήματος διοικητικών και οικονομικών υποθέσεων, ως γραμματέας. Η Αρχή, μετά από εξέταση των στοιχείων του φακέλου της υπόθεσης, η οποία έγινε με την παρουσία των εισηγητή και τη βοήθη εισηγήτρια, η οποία παρέστη χωρίς δικαίωμα ψήφου και αποχώρησε μετά τη συζήτηση της υπόθεσης και πριν από τη διάσκεψη και τη λήψη απόφασης, κατόπιν διεξοδικής συζήτησης, σκέφτηκε σύμφωνα με το νόμο και αποφάσισε τη χορήγηση της παρακάτω άδειας ίδρυσης και λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα στην ερευνήτρια.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Αδαμαντία Αράνη.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Πάκια Μολάου, Τ.Κ. 23 052 Μολάοι.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΡΧΕΙΟΥ: Η ίδια με την προηγούμενη.

ΕΙΔΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: Ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα (ιδίως σχετικά με την υγεία) ασθενών του Νοσοκομείου.

ΣΚΟΠΟΣ: Τα στοιχεία συλλέγονται και τηρούνται στο πλαίσιο διδακτορικής διατριβής που εκπονεί η Αδαμαντία Αράνη στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου» και επιβλέπουσα την Επίκουρο Καθηγήτρια Ανδρέα – Παόλα Ρόχας Χύ. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των προσλαμβανόμενων AGEs, του τρόπου ζωής, της συγκέντρωσης των ενδογενών AGEs και της επίδρασής τους σε δύο ομάδες πληθυσμού: α)



σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προτελικού και τελικού σταδίου και β) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Απώτερος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού η ερευνήτρια θα διανέμει ερωτηματολόγια σε ενδιαφερόμενους ασθενείς του Νοσοκομείου και στη συνέχεια θα μελετήσει τους τηρούμενους στο Νοσοκομείο ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Η συμμετοχή στην συγκεκριμένη μελέτη είναι εθελοντική. Όσοι ασθενείς επιθυμούν να συμμετέχουν, αφού ενημερωθούν προηγουμένως αναλυτικός για τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη, θα παράσχουν ειδική έγγραφη συγκατάθεση.

Το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας κατά την συνεδρίασή του την 28^η.04.2015 ενέκρινε την διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης της ερευνήτριας Αδαμαντίας Αρώνη στο χώρο του Νοσοκομείου για τον προαναφερόμενο σκοπό.

ΠΗΓΕΣ: Οι ίδιοι οι ασθενείς.

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια ισχύει μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας και πάντως όχι πέραν της πενταετίας.

ΕΙΔΟΣ ΑΔΕΙΑΣ: Άδεια λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα σύμφωνα με το άρθρο 7 παρ. 2 στοιχ. α' και στ' του ν. 2472/1997.

ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια προσδιορίζεται από τον προαναφερόμενο σκοπό επεξεργασίας και περιλαμβάνει όλες τις εγκαταστάσεις του υπεύθυνου επεξεργασίας.

ΠΑΡΑΒΟΛΟ: τριάντα (30,00) ευρώ.





ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1. Κάθε μεταβολή των στοιχείων που αναφέρονται στην παρούσα άδεια πρέπει να γνωστοποιείται χωρίς καθυστέρηση στην Αρχή.
2. Όσον αφορά τη διαδικασία διεξαγωγής της έρευνας, η πρόσβαση της ερευνήτριας στο σχετικό αρχείο θα γίνει στον χώρο τήρησής του, ώστε να μην εκφύγει από την σφαίρα επιρροής του υπεύθυνου, κατόχου του αρχείου. Η ερευνήτρια θα θέσει υπό επεξεργασία από το αρχείο μόνον όσα στοιχεία είναι, κατά την επιστημονική της κρίση, απαραίτητα για την ολοκλήρωση του ερευνητικού της έργου και κατά την ολοκλήρωση της έρευνας και πριν την δημοσίευση ή καθ' οιονδήποτε άλλο τρόπο χρήση των αποτελεσμάτων της, θα προβεί στην ανωνυμοποίηση των προσωπικών δεδομένων που έχει συλλέξει και θα καταστρέψει το τυχόν υπάρχον ονομαστικό αρχείο που έχει συλλεχθεί.
3. Για να είναι έγκυρη η συγκατάθεση και επιτρεπτή η επεξεργασία πρέπει να τηρούνται οι όροι του ν. 2472/1997 (βλ. άρθρ. 2 στοιχ. ια' και άρθρ. 7 παρ. 2 περ. α'). Τα υποκείμενα των δεδομένων, τα πρόσωπα που ασκούν τη γονική μέριμνα ή εποπτεία των υποκειμένων ή οι δικαστικοί συμπαραστάτες εφόσον έχουν οριστεί, αφού έχουν προσηκόντως ενημερωθεί για το σκοπό της επεξεργασίας και τα λοιπά στοιχεία κατά το άρθρ. 11 του ν. 2472/1997, πρέπει να συγκατατίθενται ελεύθερα. Ειδικότερα, στην περίπτωση που τα υποκείμενα των δεδομένων έχουν τεθεί σε πλήρη στερητική δικαστική συμπάρσταση, η συγκατάθεση για την επεξεργασία των προσωπικών τους δεδομένων για τον προαναφερόμενο σκοπό πρέπει να δίνεται από τον δικαστικό συμπαραστάτη. Στην περίπτωση που τα υποκείμενα έχουν τεθεί σε μερική στερητική δικαστική συμπάρσταση, πρέπει να δίνεται κοινή συγκατάθεση του υποκειμένου των δεδομένων και του δικαστικού συμπαραστάτη.
4. Απαγορεύεται η διαβίβαση δεδομένων σε τρίτους. Επιτρέπεται η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της έρευνας, στατιστικών ή ανωνυμοποιημένων στοιχείων σύμφωνα με το άρθρ. 7 παρ. 2 περ. στ' του Ν. 2472/97). Έτσι, στοιχεία δημοσιοποιήσιμα σε επιστημονικά άρθρα, μονογραφίες, επιστημονικά περιοδικά δύνανται να είναι μόνο στοιχεία ανωνυμοποιημένα ή συγκεντρωτικά στατιστικά.
5. Ο υπεύθυνος επεξεργασίας θα πρέπει να τηρεί απαρεγκλίτως τα απαραίτητα μέτρα ασφάλειας, ιδίως, να λαμβάνει τα κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την ασφάλεια των δεδομένων και την προστασία τους από τυχαία ή αθέμιτη καταστροφή, απώλεια, αλλοίωση, απαγορευμένη διάδοση ή πρόσβαση και κάθε άλλη μορφή αθέμιτης επεξεργασίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παρ. 3 του Ν. 2472/1997.
6. Είναι αυτονόητη η συμμόρφωση του υπευθύνου της επεξεργασίας προς τις γνωμοδοτήσεις, οδηγίες και λοιπές αποφάσεις της Αρχής σχετικά με την ερμηνεία και εφαρμογή του κανονιστικού καθεστώτος που διέπει την λειτουργία του αρχείου



προσωπικών δεδομένων. Πριν από την παράδοση της άδειας στον υπεύθυνο επεξεργασίας θα πρέπει να καταβληθεί το ορισθέν παράβολο.

7. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τους παραπάνω όρους η άδεια παύει να ισχύει.

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Γεώργιος Μπατζαλέξης



Ακριβές Αντίγραφο
από το πρωτότυπο
Αθήνα 09-12-2016

Λάμπρος Νικολάου
ΔΕ Διοικητικού - Οικονομικού



ΑΡΧΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Δ/ση Γραμματείας
Τμήμα : Ελεγκτών
Ταχ. Δ/ση : Κηφισίας 1-3, Αθήνα
Ταχ. Κώδ. : 115 23
Πληροφ. : Χαρίκλεια Ζ. Λάτσιου
Τηλ. : 210-6475692
Fax : 210-6475628
Email : contact@dpa.gr
Ιστοσελίδα : www.dpa.gr


Αθήνα, 09-11-2016

Αριθ. Πρωτ.: ΓΝ/ΕΞ/6597-2/09-11-2016

ΠΡΟΣ

Αδαμαντία Αρώνη
Πάκια Μολάων
Τ.Κ. 23 052 Μολάοι

α/α Αδείας : 1759



**ΑΔΕΙΑ ΙΔΡΥΣΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΧΕΙΟΥ ΜΕ
ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΑΡΘΡΟ 7 Ν. 2472/1997**

Η Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα συνεδρίασε σε σύνθεση Τμήματος στην έδρα της την Τετάρτη 09.11.2016 και ώρα 10:00 μετά από πρόσκληση του Προέδρου της προκειμένου να εξετάσει το υπ' αρ. πρωτ. 8231/18.10.2016 (ΑΠΔΠΧ Γ/ΕΙΣ/6597/19.10.2016) έγγραφο του Γενικού Νοσοκομείου Αργολίδας – Νοσηλευτική Μονάδας Άργους, με το οποίο το τελευταίο αιτείται την χορήγηση άδειας πρόσβασης σε ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα ασθενών του Νοσοκομείου στην Αδαμαντία Αρώνη, στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Παρέστησαν ο Αναπληρωτής Πρόεδρος, Γεώργιος Μπατζαλέξης, κωλυμένου του Προέδρου της Αρχής Κωνσταντίνου Μενουδάκου, ο Σπυρίδων Βλαχόπουλος και τα αναπληρωματικά μέλη Παναγιώτης Ροντογιάννης, και Γρηγόριος Τσόλιας, ως εισηγητής, σε αναπλήρωση των τακτικών μελών Αντώνιου Συμβώνη και Χαράλαμπου Ανθόπουλου, αντίστοιχα, οι οποίοι, αν και εκλήθησαν νομίμως εγγράφως, δεν παρέστησαν λόγω κωλύματος. Παρούσες χωρίς δικαίωμα ψήφου ήταν η Χαρίκλεια Λάτσιου, νομικός ελεγκτής - δικηγόρος, ως βοηθός εισηγήτρια και η Ειρήνη Παπαγεωργοπούλου, υπάλληλος του τμήματος διοικητικών και οικονομικών υποθέσεων, ως γραμματέας. Η Αρχή, μετά από εξέταση των στοιχείων του φακέλου της υπόθεσης, αφού άκουσε τον εισηγητή και τη βοηθό εισηγήτρια, η οποία παρέστη χωρίς δικαίωμα ψήφου και αποχώρησε μετά τη συζήτηση της υπόθεσης και πριν από τη διάσκεψη και τη λήψη απόφασης, κατόπιν διεξοδικής συζήτησης, σκέφτηκε σύμφωνα με το νόμο και αποφάσισε τη χορήγηση της παρακάτω άδειας ίδρυσης και λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα στην ερευνήτρια.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Αδαμαντία Αρώνη.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Πάκια Μολάων, Τ.Κ. 23 052 Μολάοι.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΡΧΕΙΟΥ: Η ίδια με την προηγούμενη.

ΕΙΔΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: Ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα (ιδίως σχετικά με την υγεία) ασθενών του Νοσοκομείου.

ΣΚΟΠΟΣ: Τα στοιχεία συλλέγονται και τηρούνται στο πλαίσιο διδακτορικής διατριβής που εκπονεί η Αδαμαντία Αρώνη στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου» και επιβλέπουσα την Επίκουρο Καθηγήτρια Ανδρέα – Παόλα Ρόχας Χι. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των προσλαμβανόμενων AGEs, του τρόπου ζωής, της συγκέντρωσης των ενδογενών AGEs και της επίδρασής τους σε δύο ομάδες πληθυσμού: α)

σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προτελικού και τελικού σταδίου και β) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Απώτερος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού η ερευνήτρια θα διανέμει ερωτηματολόγια σε ενδιαφερόμενους ασθενείς του Νοσοκομείου και στη συνέχεια θα μελετήσει τους τηρούμενους στο Νοσοκομείο ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Η συμμετοχή στην συγκεκριμένη μελέτη είναι εθελοντική. Όσοι ασθενείς επιθυμούν να συμμετέχουν, αφού ενημερωθούν προηγουμένως αναλυτικώς για τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη, θα παράσχουν ειδική έγγραφη συγκατάθεση.

Το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αργολίδας με την υπ' αρ. πρωτ. 18/04.06.2015 απόφασή του ενέκρινε την διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης της ερευνήτριας Αδαμαντίας Αρώνη στο χώρο του Νοσοκομείου για τον προαναφερόμενο σκοπό.

ΠΗΓΕΣ: Οι ίδιοι οι ασθενείς.

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια ισχύει μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας και πάντως όχι πέραν της πενταετίας.

ΕΙΔΟΣ ΑΔΕΙΑΣ: Άδεια λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα σύμφωνα με το άρθρο 7 παρ. 2 στοιχ. α' και στ' του ν. 2472/1997.

ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια προσδιορίζεται από τον προαναφερόμενο σκοπό επεξεργασίας και περιλαμβάνει όλες τις εγκαταστάσεις του υπεύθυνου επεξεργασίας.

ΠΑΡΑΒΟΛΟ: τριάντα (30,00) ευρώ.



ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1. Κάθε μεταβολή των στοιχείων που αναφέρονται στην παρούσα άδεια πρέπει να γνωστοποιείται χωρίς καθυστέρηση στην Αρχή.
2. Όσον αφορά τη διαδικασία διεξαγωγής της έρευνας, η πρόσβαση της ερευνήτριας στο σχετικό αρχείο θα γίνει στον χώρο τήρησής του, ώστε να μην εκφύγει από την σφαίρα επιρροής του υπεύθυνου, κατόχου του αρχείου. Η ερευνήτρια θα θέσει υπό επεξεργασία από το αρχείο μόνον όσα στοιχεία είναι, κατά την επιστημονική της κρίση, απαραίτητα για την ολοκλήρωση του ερευνητικού της έργου και κατά την ολοκλήρωση της έρευνας και πριν την δημοσίευση ή καθ' οιονδήποτε άλλο τρόπο χρήση των αποτελεσμάτων της, θα προβεί στην ανωνυμοποίηση των προσωπικών δεδομένων που έχει συλλέξει και θα καταστρέψει το τυχόν υπάρχον ονομαστικό αρχείο που έχει συλλεχθεί.
3. Για να είναι έγκυρη η συγκατάθεση και επιτρεπτή η επεξεργασία πρέπει να τηρούνται οι όροι του ν. 2472/97 (βλ. άρθρ. 2 στοιχ. ια' και άρθρ. 7 παρ. 2 περ. α'). Τα υποκείμενα των δεδομένων, αφού έχουν προσηκόντως (με σχετικό έντυπο) ενημερωθεί για τον ειδικό σκοπό της επιστημονικής έρευνας και τα λοιπά στοιχεία κατά το άρθρ. 11 του ν. 2472/97, πρέπει να συγκατατίθενται ελεύθερα.
4. Απαγορεύεται η διαβίβαση δεδομένων σε τρίτους. Επιτρέπεται η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της έρευνας, στατιστικών ή ανωνυμοποιημένων στοιχείων σύμφωνα με το άρθρ. 7 παρ. 2 περ. στ' του Ν. 2472/97). Έτσι, στοιχεία δημοσιοποιήσιμα σε επιστημονικά άρθρα, μονογραφίες, επιστημονικά περιοδικά δύνανται να είναι μόνο στοιχεία ανωνυμοποιημένα ή συγκεντρωτικά στατιστικά.
5. Ο υπεύθυνος επεξεργασίας θα πρέπει να τηρεί απαρεγκλίτως τα απαραίτητα μέτρα ασφάλειας, ιδίως, να λαμβάνει τα κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την ασφάλεια των δεδομένων και την προστασία τους από τυχαία ή αθέμιτη καταστροφή, απώλεια, αλλοίωση, απαγορευμένη διάδοση ή πρόσβαση και κάθε άλλη μορφή αθέμιτης επεξεργασίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παρ. 3 του Ν. 2472/1997.
6. Είναι αυτονόητη η συμμόρφωση του υπευθύνου της επεξεργασίας προς τις γνωμοδοτήσεις, οδηγίες και λοιπές αποφάσεις της Αρχής σχετικά με την ερμηνεία και εφαρμογή του κανονιστικού καθεστώτος που διέπει την λειτουργία του αρχείου προσωπικών δεδομένων. Πριν από την παράδοση της άδειας στον υπεύθυνο επεξεργασίας θα πρέπει να καταβληθεί το ορισθέν παράβολο.
7. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τους παραπάνω όρους η άδεια παύει να ισχύει.

Ακριβές αντίγραφο
Εκ του πρωτοτύπου
Αθήνα, 09.11.2016
Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ
Γεώργιος Μπατζαλέξης
Ειρήνη Παπαγεωργίου
ΔΕ Προσωπικών



ΑΡΧΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Δ/ση Γραμματείας
Τμήμα :Ελεγκτών
Ταχ. Δ/ση :Κηφισίας 1-3, Αθήνα
Ταχ. Κώδ. :115 23
Πληροφ. :Χαρίκλεια Ζ. Λάτσιου
Τηλ. :210-6475692
Fax :210-6475628
Email :contact@dpa.gr
Ιστοσελίδα :www.dpa.gr

Αθήνα, 24-11-2016

Αριθ. Πρωτ.: ΓΝ/ΕΞ/6877-2/24-11-2016

ΠΡΟΣ

Αδαμαντία Αρόνη
Πάκια Μολάων
Τ.Κ. 23 052 Μολάοι

α/α Αδείας : 1766



**ΑΔΕΙΑ ΙΔΡΥΣΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΧΕΙΟΥ ΜΕ
ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΑΡΘΡΟ 7 Ν. 2472/1997**

Η Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα συνεδρίασε σε σύνθεση Τμήματος στην έδρα της την Τετάρτη 23.11.2016 και ώρα 10:00 μετά από πρόσκληση του Προέδρου της προκειμένου να εξετάσει το υπ' αρ. πρωτ. ΝΒ217/18.10.2016 (ΑΠΔΠΧ Γ/ΕΙΣ/6877/26.10.2016) έγγραφο της εταιρείας Νεφρολογική Βοιωτίας Α.Ε. (Μονάδα Χρόνιας Αμιοκάθαρσης), με το οποίο η τελευταία αιτείται την χορήγηση άδειας πρόσβασης σε ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα ασθενών της Μονάδας στην Αδαμαντία Αρώνη, στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Παρέστησαν ο Αναπληρωτής Πρόεδρος της Αρχής, Γεώργιος Μπατζαλέξης, κωλυμένου του Προέδρου της Αρχής Κωνσταντίνου Μενουδάκου, το τακτικό μέλος Χαράλαμπος Ανθόπουλος και τα αναπληρωματικά μέλη Παναγιώτης Ροντογιάννης και Χαράλαμπος Τσιλιώτης, ως εισηγητές, σε αναπλήρωση των τακτικών μελών Αντώνιου Συμβόνη και Σπυρίδωνα Βλαχόπουλου, αντίστοιχα, οι οποίοι, αν και εκλήθησαν νομίμως εγγράφως, δεν παρέστησαν λόγω κωλύματος. Παρούσες χωρίς δικαίωμα ψήφου ήταν η Χαρίκλεια Λάτσιου, νομικός ελεγκτής - δικηγόρος, ως βοηθός εισηγήτρια και η Ειρήνη Παπαγεωργοπούλου, υπάλληλος του τμήματος διοικητικών και οικονομικών υποθέσεων, ως γραμματέας. Η Αρχή, μετά από εξέταση των στοιχείων του φακέλου της υπόθεσης, αφού άκουσε τον εισηγητή και τη βοηθό εισηγήτρια, η οποία παρέστη χωρίς δικαίωμα ψήφου και αποχώρησε μετά τη συζήτηση της υπόθεσης και πριν από τη διάσκεψη και τη λήψη απόφασης, κατόπιν διεξοδικής συζήτησης, σκέφτηκε σύμφωνα με το νόμο και αποφάσισε τη χορήγηση της παρακάτω άδειας ίδρυσης και λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα στην ερευνήτρια.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Αδαμαντία Αρώνη.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ: Πάκια Μολάου, Τ.Κ. 23 052 Μολάοι.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΡΧΕΙΟΥ: Η ίδια με την προηγούμενη.

ΕΙΔΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: Ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα (ιδίως σχετικά με την υγεία) ασθενών της Μονάδας.

ΣΚΟΠΟΣ: Τα στοιχεία συλλέγονται και τηρούνται στο πλαίσιο διδακτορικής διατριβής που εκπονεί η Αδαμαντία Αρώνη στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης των ενδογενών και εξωγενών τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην παθογένεια και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου» και επιβλέπουσα την Επίκουρο Καθηγήτρια Ανδρέα – Παόλα Ρόχας Χυλ. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των προσλαμβανόμενων AGEs, του τρόπου ζωής, της συγκέντρωσης των ενδογενών AGEs και της επίδρασής τους σε δύο ομάδες πληθυσμού: α)



σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προτελικού και τελικού σταδίου και β) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Απώτερος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την εμπλοκή των γλυκοτοξινών (AGEs) στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού η ερευνήτρια θα διανείμει ερωτηματολόγια σε ενδιαφερόμενους ασθενείς της Μονάδας και στη συνέχεια θα μελετήσει τους τηρούμενους στη Μονάδα ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Η συμμετοχή στην συγκεκριμένη μελέτη είναι εθελοντική. Όσοι ασθενείς επιθυμούν να συμμετέχουν, αφού ενημερωθούν προηγουμένως αναλυτικώς για τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη, θα παράσχουν ειδική έγγραφη συγκατάθεση.

ΠΗΓΕΣ: Οι ίδιοι οι ασθενείς.

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια ισχύει μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας και πάντως όχι πέραν της πενταετίας.

ΕΙΔΟΣ ΑΔΕΙΑΣ: Άδεια λειτουργίας αρχείου με ευαίσθητα δεδομένα σύμφωνα με το άρθρο 7 παρ. 2 στοιχ. α' και στ' του ν. 2472/1997.

ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Η άδεια προσδιορίζεται από τον προαναφερόμενο σκοπό επεξεργασίας και περιλαμβάνει όλες τις εγκαταστάσεις του υπεύθυνου επεξεργασίας.

ΠΑΡΑΒΟΛΟ: τριάντα (30,00) ευρώ.





ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1. Κάθε μεταβολή των στοιχείων που αναφέρονται στην παρούσα άδεια πρέπει να γνωστοποιείται χωρίς καθυστέρηση στην Αρχή.
2. Όσον αφορά τη διαδικασία διεξαγωγής της έρευνας, η πρόσβαση της ερευνήτριας στο σχετικό αρχείο θα γίνει στον χώρο τήρησής του, ώστε να μην εκφύγει από την σφαίρα επιρροής του υπεύθυνου, κατόχου του αρχείου. Η ερευνήτρια θα θέσει υπό επεξεργασία από το αρχείο μόνον όσα στοιχεία είναι, κατά την επιστημονική της κρίση, απαραίτητα για την ολοκλήρωση του ερευνητικού της έργου και κατά την ολοκλήρωση της έρευνας και πριν την δημοσίευση ή καθ' οιονδήποτε άλλο τρόπο χρήση των αποτελεσμάτων της, θα προβεί στην ανωνυμοποίηση των προσωπικών δεδομένων που έχει συλλέξει και θα καταστρέψει το τυχόν υπάρχον ονομαστικό αρχείο που έχει συλλεχθεί.
3. Για να είναι έγκυρη η συγκατάθεση και επιτρεπτή η επεξεργασία πρέπει να τηρούνται οι όροι του ν. 2472/1997 (βλ. άρθρ. 2 στοιχ. ια' και άρθρ. 7 παρ. 2 περ. α'). Τα υποκείμενα των δεδομένων, τα πρόσωπα που ασκούν τη γονική μέριμνα ή εποπτεία των υποκειμένων ή οι δικαστικοί συμπαραστάτες εφόσον έχουν ορισθεί, αφού έχουν προσηκόντως ενημερωθεί για το σκοπό της επεξεργασίας και τα λοιπά στοιχεία κατά το άρθρ. 11 του ν. 2472/1997, πρέπει να συγκατατίθενται ελευθέρως. Ειδικότερα, στην περίπτωση που τα υποκείμενα των δεδομένων έχουν τεθεί σε στερητική δικαστική συμπαράσταση, η συγκατάθεση για την επεξεργασία των προσωπικών τους δεδομένων για τον προαναφερόμενο σκοπό πρέπει να δίνεται από τον δικαστικό συμπαραστάτη. Στην περίπτωση που τα υποκείμενα έχουν τεθεί σε μερική δικαστική συμπαράσταση, πρέπει να δίνεται κοινή συγκατάθεση του υποκειμένου των δεδομένων και του δικαστικού συμπαραστάτη.
4. Απαγορεύεται η διαβίβαση δεδομένων σε τρίτους. Επιτρέπεται η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της έρευνας, στατιστικών ή ανωνυμοποιημένων στοιχείων σύμφωνα με το άρθρ. 7 παρ. 2 περ. στ' του Ν. 2472/97). Έτσι, στοιχεία δημοσιοποιήσιμα σε επιστημονικά άρθρα, μονογραφίες, επιστημονικά περιοδικά δύνανται να είναι μόνο στοιχεία ανωνυμοποιημένα ή συγκεντρωτικά στατιστικά.
5. Ο υπεύθυνος επεξεργασίας θα πρέπει να τηρεί απαρεγκλίτως τα απαραίτητα μέτρα ασφάλειας, ιδίως, να λαμβάνει τα κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την ασφάλεια των δεδομένων και την προστασία τους από τυχαία ή αθέμιτη καταστροφή, απώλεια, αλλοίωση, απαγορευμένη διάδοση ή πρόσβαση και κάθε άλλη μορφή αθέμιτης επεξεργασίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παρ. 3 του Ν. 2472/1997.
6. Είναι αυτονόητη η συμμόρφωση του υπευθύνου της επεξεργασίας προς τις γνωμοδοτήσεις, οδηγίες και λοιπές αποφάσεις της Αρχής σχετικά με την ερμηνεία και εφαρμογή του κανονιστικού καθεστώτος που διέπει την λειτουργία του αρχείου



προσωπικών δεδομένων. Πριν από την παράδοση της άδειας στον υπεύθυνο επεξεργασίας θα πρέπει να καταβληθεί το ορισθέν παράβολο.

7. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τους παραπάνω όρους η άδεια παύει να ισχύει.

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Γεώργιος Μπατζαλέξης

