

## Παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας

**Δ.Θ. Καραμήτσος**

### Περίληψη

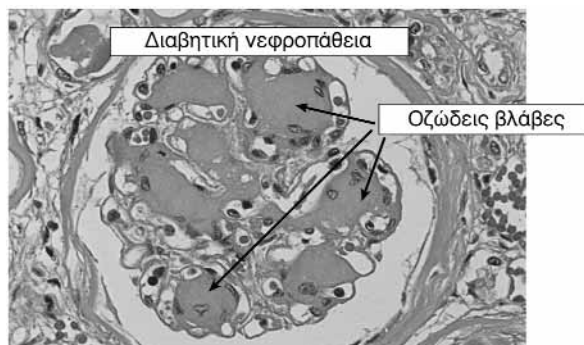
Στην ανασκόπηση αυτή περιγράφονται οι λεπτοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στη λεπτή παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Αιμοδυναμικοί και μεταβολικοί μηχανισμοί ασκούν επιδράσεις στους νεφρούς και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Περιγράφονται η συμμετοχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, της ενδοσπειραματικής υπέρτασης, οι μεταβολές των ποδοκυττάρων και της νεφρίνης, ο μηχανισμός της λευκωματινουρίας, ο ρόλος των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, του οξειδωτικού στρες, των αυξητικών παραγόντων και ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων. Τελικό αποτέλεσμα μετά από μια μακρά διαδικασία είναι η ουλοποίηση των σπειραμάτων και η νεφρική ανεπάρκεια. Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου εφαρμόζονται από χρόνια στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αρχόμενη διαβητική νεφροπάθεια και καθυστερούν την εξέλιξή της. Διάφορα νέα φάρμακα τα οποία δρουν αναστέλλοντας παθογενετικούς μηχανισμούς δοκιμάζονται σε προκλινικές φάσεις, με σκοπό να προλάβουν ή να επιβραδύνουν την εξέλιξη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης.

### Υπόμνηση συντομογραφιών

PKC = Πρωτεϊνική κινάση C  
NTF = Πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας  
NFκB = Πυρηνικό παράγοντα κB  
MAPK = Ενεργοποιημένη μιτογόνοσ πρωτεϊνική κινάση  
Ang II = Αγγειοτενσίνη II  
VEGF = Αυξητικός παράγων αγγειακού ενδοθηλίου  
αΜΕΑ = Ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου  
PRA = Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος  
TGF = Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγων  
ANF = κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο  
NO = οξείδιο του αζώτου  
NEP = ουδέτερη ενδοπεπτιδάση  
GFAT = γλουταμινο-φρουκτοζο-6-φωσφορική αμινοτρασφεράση  
PDGF = Αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων  
AGES = Τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης  
RAGE = Υποδοχέας των AGES  
CTGF = Αυξητικός παράγων συνδετικού ιστού.

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική ΑΠΘ,  
Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Θεσσαλονίκης**

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα, που είναι χρόνιες συνέπειες του μη επαρκώς ελεγχόμενου

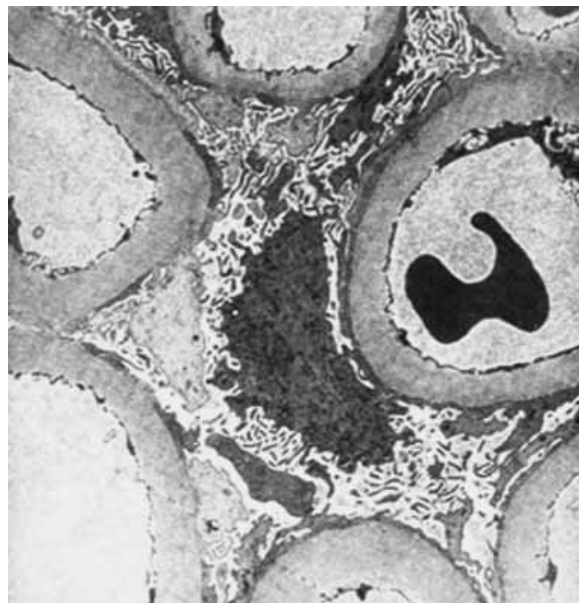


Εικ. 1. Κλασική εικόνα οζώδους σπειραματοσκλήρυνσης.

σακχαρώδη διαβήτη. Προσβάλλει τόσο άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 1 όσο και άτομα με ΣΔ τύπου 2.

Στην περίπτωση του ΣΔ τύπου 1, ποσοστό 35-40 % των ασθενών εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια μετά 20-35 χρόνια ΣΔ. Οι λοιποί δεν εμφανίζουν νεφροπάθεια έχοντας μια σχετική προστασία προς την επιπλοκή αυτή<sup>1</sup>. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 δεν είναι γνωστή η έναρξη του διαβήτη, οπότε δεν είναι δυνατόν να υπάρξει αντίστοιχη περιγραφή με την παραπάνω που αφορά στον ΣΔ τύπου 1. Όμως ποσοστό 80 % των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που έχουν ήδη μικρολευκωματινουρία είναι γνωστό ότι θα εξελιχθούν σε ΧΝΑ<sup>2</sup>. Άλλο ενδιαφέρον στατιστικό στοιχείο είναι ότι 20-35% των ασθενών που βρίσκονται σε προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι διαβητικοί και από αυτούς περίπου οι μισοί είναι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2<sup>2</sup>.

Στις λειτουργικές διαταραχές της διαβητικής νεφροπάθειας περιλαμβάνονται η αρχικά αυξημένη GFR και η επακόλουθη λευκωματινουρία. Αρχικά χρόνια αργότερα αρχίζει η πτώση της GFR. Υπάρχουν όμως και δομικές μεταβολές. Μέχρι το 1936 δεν είχε αναγνωριστεί η οντότητα της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η πρώτη περιγραφή των οζωδών σχηματισμών στα σπειράματα έγινε από τους Kimmestiel and Wilson το 1936 (Εικ. 1) οι οποίοι είχαν μελετήσει οκτώ θανάτους ατόμων που είχαν λευκωματινουρία, υπέρταση και αζωθαιμία. Από τα οκτώ άτομα τα επτά έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη<sup>3</sup>. Μετά περιγράφηκαν οι διάχυτες αλλοιώσεις και οι εξιδρωματικές βλάβες. Αργότερα, με παρατηρήσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φάνηκε ότι από τις πρώτες αλλοιώσεις που προκαλεί στους νεφρούς ο μη ρυθμιζόμενος διαβήτης είναι η αύξηση της άμορφης μεσαγγειακής ουσίας και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των νεφρικών σπειραμάτων<sup>4,5</sup>.



Εικ. 2. Εικόνα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με αύξηση της διάμεσης ουσίας και πάχυνση της βασικής μεμβράνης.

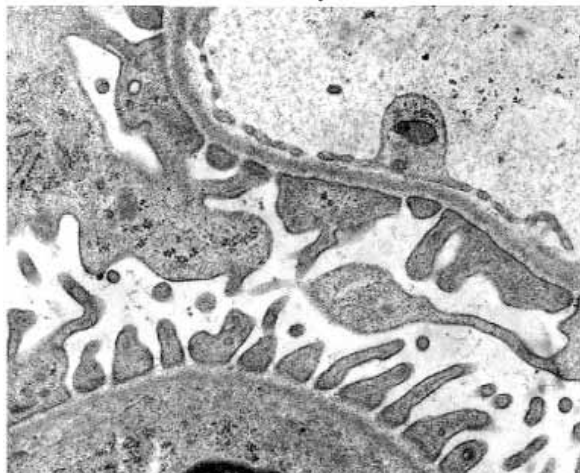
(Εικ. 2). Οι παρατηρήσεις αυτές έγιναν αρχικά σε πειραματόζωα που αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη καθότι είναι γενετικά επιβαρημένα είτε επειδή τους χορηγήθηκε στρεπτοζοτοκίνη. Στα πειραματόζωα αυτά παρατηρήθηκαν οι αρχικές αυξήσεις της GFR και η υπερτροφία των νεφρώνων και αργότερα η εμφάνιση λευκωματινουρίας. Παρατηρήθηκαν επίσης η αύξηση του μεσαγγείου και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των σπειραμάτων που θεωρήθηκαν οι σημαντικότερες αλλοιώσεις<sup>6</sup>.

Πρόσφατα περιγράφηκαν αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων και διαταραχή μιας πρωτεΐνης που αποκαλείται νεφρίνη και βρίσκεται στο σχισμοειδές διάφραγμα για τα οποία θα μιλήσουμε εκτενέστερα παρακάτω<sup>7</sup>. (Εικ. 3,4). Ο ρόλος της μείωσης της νεφρίνης φαίνεται ότι είναι σημαντικός στα αρχικά στάδια δημιουργίας λευκωματινουρίας.

### Μικρολευκωματινουρία

Στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης σημαντικό ρόλο ως δείκτης, αλλά και ως παράγον που συμβάλλει σε περαιτέρω επιδείνωση της διαταραχής είναι η λευκωματινουρία. Σε πρώιμα στάδια της νεφροπάθειας προηγείται η εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι η φυσιολογική αποβολή λευκοματίνης δεν υπερβαίνει τα 30 mg/24ωρο. Αν υπάρχει λευκωματινουρία 24ώρου από

Ποδοκύτταρα



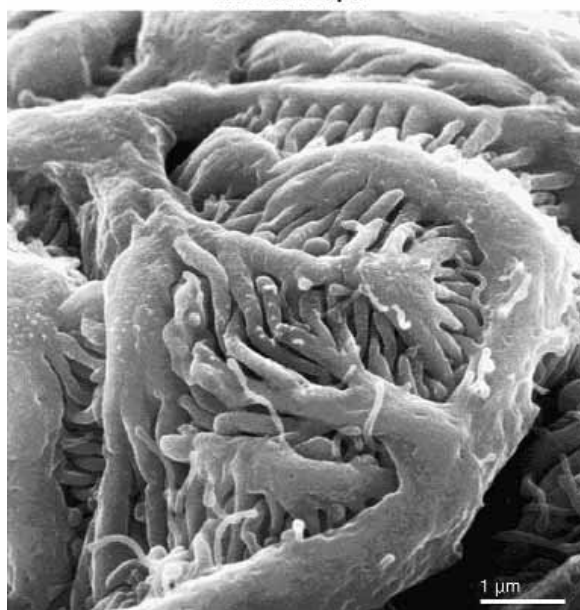
Εικ. 3. Ποδοκύτταρα σε εικόνα με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

30 έως 300 mg ονομάζεται μικρολευκωματινουρία. Η λευκωματινουρία >300 mg/24ωρο ονομάζεται μακρολευκωματινουρία. Υπενθυμίζεται ότι οι δοκιμαστικές ταινίες ανίχνευσης λευκώματος και ο βρασμός έχουν ευαισθησία που αρχίζει από τα 250-300 mg/dl λευκωματίνης επομένως αυτή είναι και η αιτία του τεθέντος ορίου μεταξύ μικρολευκωματινουρίας και μακρολευκωματινουρίας. Προφανώς το όριο είναι αυθαίρετο και τεχνητό, ωστόσο είναι χρήσιμο, γιατί η ταχύτητα εξέλιξης της σπειραματοσκλήρυνσης, εφόσον η αποβολή λευκωματίνης έχει υπερβεί τα 300 mg/dl το 24ωρο είναι πολύ ταχύτερη προς τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό εξηγείται εν μέρει από την άποψη σύμφωνα με την οποία η διέλευση πρωτεΐνης από τα σπειράματα δρα βλαπτικά, προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο στον οποίο επιδεινώνεται η σπειραματική βλάβη<sup>8</sup>. Η διέλευση της λευκωματίνης αυξάνεται όταν υπάρχει αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση και όταν γίνεται διατροφή με πολλές πρωτεΐνες<sup>7</sup>.

Για τον λόγο αυτό όταν υπάρχει ένδειξη νεφροπάθειας επιδιώκουμε θεραπευτικώς καλό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και χορηγούμε οδηγίες διατροφής με μειωμένο ποσό πρωτεϊνών.

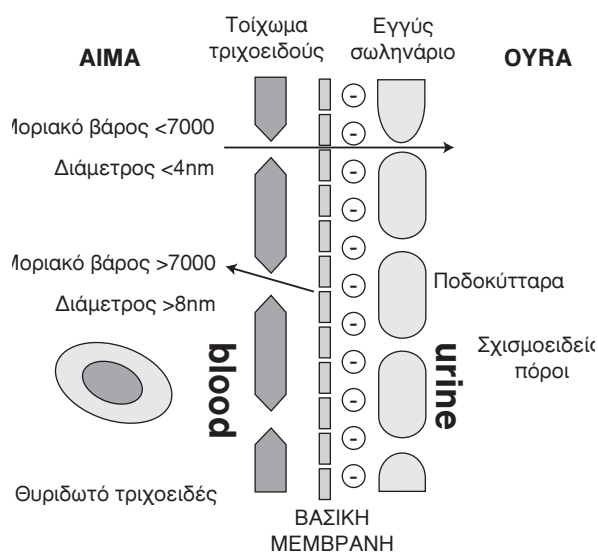
Φαίνεται εκ πρώτης όψης παράδοξο το να αυξάνεται η αποβολή λευκωματίνης στην διαβητική σπειραματοσκλήρυνση παρότι το γεγονός ότι παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών. Έχει όμως βρεθεί ότι η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης οφείλεται στην ελάττωση των αρνητικών ιόντων στη μεμβράνη διήθησεως, (Σχ. 1), η οποία έχει προκληθεί από ελάττωση

Ποδοκύτταρα



Εικ. 4. Ποδοκύτταρα σε στερεοσκοπική εικόνα με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

πρωτεϊνογλυκανών, όπως είναι η θειϊκή ηπαράνη<sup>9</sup>. Πιθανολογείται ότι μία αιτία της μειωμένης σύνθεσης πρωτεογλυκανών είναι η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου<sup>10,11</sup>. Στις πρωτεογλυκάνες υπάγεται η θειϊκή ηπαράνη, η περλεκάνη και άλλες. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η πλέον άφθονη πρωτεογλυκάνη είναι η αγκρίνη, της οποί-



Σχ. 1. Μembrάνη σπειραματικής διήθησης. Οι λευκωματίνες κανονικά απωθούνται από τα αρνητικά φορτία που υπάρχουν.

ας η παρουσία στα ποδοκύτταρα έχει ιδιαίτερη σημασία<sup>12</sup>. Η αυξημένη γλυκόζη βρέθηκε ότι ελαττώνει τη σύνθεση του πυρίνα της αγκρίνης, ενώ η Ang II την ελαττώνει επίσης, αλλά επιπλέον μειώνει και την ύπαρξη θείου στις πλευρικές της αλυσείς<sup>11,13</sup>.

Όσον αφορά στη νεφρίνη, η Ang II φαίνεται να ελαττώνει την έκφραση της νεφρίνης, ενώ φάρμακα όπως οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα AT1 της Ang II αναστέλλουν την ελάττωση της νεφρίνης<sup>14</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης προκαλούν γένεση Ang II στα ποδοκύτταρα πράγμα που είναι ένας ακόμη επιπλέον τοξικός μηχανισμός για την πρόκληση σπειροματосκλήρυνσης<sup>15</sup>. Έχει βρεθεί ότι η υπερβολική έκφραση Ang II στα ποδοκύτταρα προκαλεί αλλοιώσεις τους και αποκόλλησή τους με αποτέλεσμα διεύρυνση του σχισμοειδούς διαφράγματος και εξέλιξη της σπειροματосκλήρυνσης<sup>16</sup>.

Η αυξημένη Ang II στα ποδοκύτταρα αυξάνει τη διέλευση λευκοματινής από τον ηθμό διηθήσεως μέσω αυξήσεως της ενδοσπειροματιικής πίεσεως<sup>17,18</sup>. Η χορήγηση αΜΕΑ δεν παρεμποδίζει εντελώς την παραγωγή της βλαπτικής Ang II δεδομένου ότι η μετατροπή της Ang I σε Ang II γίνεται και από την επίδραση της χυμάσης που δεν επηρεάζεται από τους αΜΕΑ<sup>19</sup>.

Η διεύρυνση των μεσοδιαστημάτων των ποδοκυττάρων σχετίζεται με την ένταση της λευκοματινουρίας<sup>20</sup>. Επίσης έχει βρεθεί ότι όσο ο αριθμός και η πυκνότητα των ποδοκυττάρων στα άτομα που έχουν ΣΔ ελαττώνεται, τόσο γρηγορότερα χειροτερεύει η νεφρική λειτουργία<sup>21,22</sup>. Ενδιαφέρον είναι ότι στα ούρα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 ανευρίσκονται ποδοκύτταρα σε ποσοστό 80% των ασθενών αν υπάρχει μακρολευκοματινουρία<sup>23</sup>. Στο σημείο αυτό πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι η μικρολευκοματινουρία είναι δείκτης γενικότερης ενδοθηλιακής βλάβης και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα νεφροπάθειας και μακροαγγειοπάθειας (π.χ. στεφανιαίας νόσου)<sup>24</sup>.

### Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης

Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης στον σακχαρώδη διαβήτη έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Η PRA στο πλάσμα ατόμων με ΣΔ είναι χαμηλή ή φυσιολογική<sup>25</sup> αλλά έχει βρεθεί *in vitro* ότι στα εγγύς σωληνάκια η γλυκόζη προκαλεί αυξημένη έκφραση του αγγειοτενσινογόνου<sup>26</sup>.

Η Ang II ενεργοποιεί σειρά ενδοκυττάρων μεσολαβητών που ενοχοποιούνται για τις νεφρικές

βλάβες όπως:

- PKCβ
- NTF (Πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα)
- NFκB (Πυρηνικό παράγοντα κB).

Τα παραπάνω θα παρουσιαστούν αναλυτικά λίγο παρακάτω.

Στα μεσαγγειακά κύτταρα η υπεργλυκαιμία προκαλεί διέγερση της παραγωγής Ang II με παράλληλη αύξηση TGFβ<sup>27</sup>. Η Ang II προκαλεί αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας μέσω διεγέρσεως του TGFβ ο οποίος είναι μια κυτταροκίνη, που προάγει την σκλήρυνση. Χορήγηση αΜΕΑ ελαττώνει τις παραπάνω εξεργασίες<sup>28,29</sup>.

Η ενδοσπειροματιική πίεση αυξάνεται αν υπάρχει αρτηριακή υπέρταση, αλλά στο ΣΔ είναι αυξημένη και χωρίς να υπάρχει αρτηριακή υπέρταση. Μελέτες σε διαβητικά ποντίκια με μικροπαρακεντήσεις έχουν δείξει αυξημένη ενδοσπειροματιική πίεση, αύξηση GFR ανά νεφρώνα και αγγειοδιαστολή προσαγωγού αρτηριδίου<sup>30,31</sup>. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι στον ΣΔ υπάρχει αυξημένη απαντητικότητα σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα<sup>32</sup>.

Η αυξημένη ενδοσπειροματιική πίεση βελτιώνεται με α-ΜΕΑ και πιθανολογείται ότι αυτή η δράση είναι άσχετη με τις τιμές της δραστηριότητας ρενίνης του πλάσματος, δεδομένου ότι υπάρχει ιστική συγκέντρωση Ang II στα νεφρικά κύτταρα<sup>30</sup>. Την αυξημένη ενδοσπειροματιική πίεση ελαττώνει επίσης η δίαιτα με μειωμένο ποσό πρωτεϊνών<sup>33</sup>. Για την τοπική δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης συνηγορεί το ότι έχει παρατηρηθεί αυξημένη ρενίνη και έκφραση αυτής που είναι η Ang II στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και την παρασπειροματιική συσκευή<sup>34</sup>. Η τοπική αύξηση Ang II προκαλεί πιθανώς διαμεσοσωληναριακή ίνωση<sup>35</sup>.

Στην κυκλοφορία του αίματος στα σπειράματα παίζουν ρόλο και άλλες αγγειοκινητικές ουσίες. Από αυτές αγγειοσύσπαση προκαλούν η ενδοθηλίνη και η βαζοπρεσίνη, ενώ αγγειοδιαστολή οι βραδυκίνη, το ANF, ορισμένες προσταγλανδίνες και το οξειδίο του αζώτου (NO). Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP) που είναι μια μεταλλοπεπτιδάση διασπά το ANP. Έχει παρασκευαστεί φάρμακο, η Ομαπατριλάτη που αναστέλλει την NEP καθώς και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Χορήγηση της ομαπατριλάτης σε πειραματόζωα με μερική νεφρεκτομή έδειξε νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα, καθώς υπήρχε επίσης αντιυπερτασική δράση και μείωση της λευκοματινουρίας

σε υπερτασικά διαβητικά ποντίκια<sup>36,37</sup>.

Μένει να αποδειχθεί αν αναστολή των λοιπών αγγειοσπαστικών ουσιών είναι επωφελής στον τομέα της πρόληψης της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Ο ρόλος του NO στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης εξακολουθεί να ερευνάται και είναι αρκετά περίπλοκος<sup>38</sup>.

### Μεταβολικοί παράγοντες

Εκτός όμως από τις αιμοδυναμικές επιδράσεις που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης υπάρχουν και οι μεταβολικές επιδράσεις του μη ρυθμιζόμενου διαβήτη. Ενδιαφέρον είναι ότι οι αιμοδυναμικές επιδράσεις αλληλεπιδρούν με τους μεταβολικούς παράγοντες σε ένα φαύλο κύκλο που τελικά οδηγεί στην ουλοποίηση των σπειραμάτων (Σχ. 2).

Στους μεταβολικούς παράγοντες η υπεργλυκαιμία επιδρά μέσω σχηματισμού πολυολών, τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs), ενεργοποίησης ενδοκυττάρων διαβιβαστικών μορίων όπως είναι η PKCβ και ο NF-κB καθώς και μέσω αυξητικών παραγόντων & κυτταροκινών.

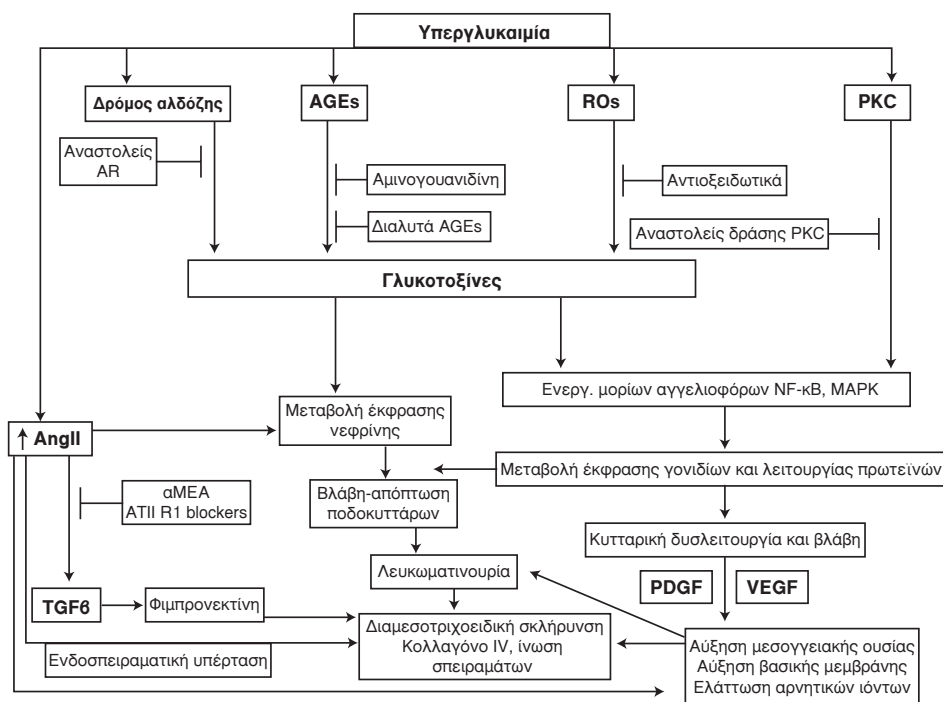
Η συσσώρευση πολυολών και συγκεκριμένα σορβιτόλης ως συνέπεια σημαντικής υπεργλυκαιμίας έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στην νεφροπάθεια και λιγότερο στη διαβητική νεφροπάθεια. Η αύξη-

ση της σορβιτόλης ενδοκυττάρως έχει ως συνέπειες την αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης και τη μείωση της ινοσιτόλης. Η σορβιτόλη παράγεται με την επίδραση της αναγωγάσης της αλδόζης. Η χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης της αλδόζης βρέθηκε ότι συνοδεύεται από ελάττωση της PKC και του TGFβ1 στα μεσαγγειακά κύτταρα<sup>39</sup>. Στην κλινική πράξη όμως η χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης της αλδόζης δεν απέδωσε τα αναμενόμενα. Ίσως υπάρξουν διαφορετικά ευρήματα με ισχυρότερους αναστολείς<sup>40</sup>.

Ο μεταβολικός δρόμος της εξοξαμίνης μελετήθηκε ως πιθανός μηχανισμός στην παθογένεια της νεφροπάθειας, δεδομένου ότι οδηγεί στη γένεση άλλων γλυκοζαμινών που συμμετέχουν στον σχηματισμό πρωτεογλυκανών, γλυκολιπιδίων και γλυκοπρωτεϊνών. Η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της γλυκοζαμίνης σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ενεργοποιεί την PKCβ και αυξάνει τη έκφραση του TGFβ<sup>41</sup>.

Ο τελευταίος αυξάνει την παραγωγή διάμεσης ουσίας, διεργασία που αναστέλλεται με τη χορήγηση αζασερίνης, η οποία δρα αποκλείοντας το ένζυμο GFAT που εμπλέκεται στις αντιδράσεις της οδού της εξοξαμίνης<sup>41</sup>.

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπών – αρχικά γνωστή από τη γλυκοζυλίωση της



Σχ. 2. Συνέργεια αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραγόντων στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης και θέσεις πιθανών μελλοντικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων.

αιμοσφαιρίνης — έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή των AGES. Ο σχηματισμός των AGES ελαττώνεται μετά από χορήγηση αμινογουανιδίνης<sup>42</sup>.

Η επίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση αυξησεως της μεσαγγειακής ουσίας και τη μείωση της λευκοματινουρίας. Τα AGES προκαλούν αλλοίωση των λειτουργιών των πρωτεϊνών, μεταξύ άλλων μάλιστα και του κολλαγόνου. Έχουν περιγραφεί υποδοχείς των AGES, οι RAGE, αλλά και διάφορες πρωτεΐνες που δρουν ως υποδοχείς των<sup>43</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί έχει βρεθεί ότι εκφράζονται στα σπειράματα, στα ποδοκύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων<sup>44,45</sup>.

Πολύ σημαντική δράση των AGES είναι η διέγερση κυτταροκινών και μάλιστα του TGFβ που συμβαίνει μέσω των RAGE. Επίσης από τα AGES διεγείρεται ο PDGF, ο οποίος πιθανώς επίσης ενέχεται στην παθογένεια της σπειραματοσκλήρυνσης. Οι επιδράσεις αυτές μειώνονται με τη χορήγηση αμινογουανιδίνης καθώς και ενός νέου αναστολέως των AGES με την ονομασία OPB-9195<sup>46,47</sup>.

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες μελετάται τα τελευταία χρόνια εντατικά παρά τις μεθοδολογικές δυσκολίες που παρουσιάζει. Έχει βρεθεί ότι τα AGES προκαλούν οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση της PKC στα μεσαγγειακά κύτταρα νεογνών<sup>48</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι μεσολαβητές όχι μόνο της ενεργοποίησης της PKC, αλλά και της παραγωγής ενδοθηλίνης<sup>49,50</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αυξάνουν την βλαπτική επίδραση της αυξημένης γλυκόζης στα νεφρικά κύτταρα<sup>51</sup>. Επίσης αυξάνουν την έκφραση του PAI-1 στα μεσαγγειακά κύτταρα των σπειραμάτων<sup>52</sup>. Αναμένονται τα αποτελέσματα της σχετικής έρευνας με καλύτερη μεθοδολογία βασισμένη σε καλύτερα αντιοξειδωτικά φάρμακα.

### Ενδοκυττάριοι αγγελιοφόροι

Ο ρόλος της PKCβ στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας ερευνάται εντατικά τα τελευταία 10 χρόνια. Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την PKCβ στους νεφρούς και αυτή αυξάνει την έκφραση του TGF β<sup>53</sup>. Ο TGF β με τη σειρά του ρυθμίζει την μεσαγγειακή ουσία με δύο τρόπους: πρώτον, ενεργοποιεί έκφραση ενζύμων των πρωτεογλυκανών και του κολλαγόνου και δεύτερον, ελαττώνει τη σύνθεση πρωτεολυτικών ενζύμων που αποικοδομούν πρωτεΐνες της μεσαγγειακής ουσίας.

Αυξημένη έκφραση του TGF β οδηγεί σε αύξηση του μεσαγγείου και πάχυνση της βασικής

μεμβράνης<sup>54,55</sup>. Χορήγηση ενός αναστολέως της PKCβ, της ουσίας LY 333531, φαίνεται ότι μπορεί να ελαττώσει την υπερδιήθηση, την λευκοματινουρία, και την έκφραση του TGF β1, της φμπρονεκτίνης και του κολλαγόνου τύπου IV στα σπειράματα<sup>56</sup>.

Η ενεργοποίηση της PKCβ μειώνεται με τη χορήγηση ενός αΜΕΑ (ραμπριλίνης) και του αναστολέα σχηματισμού AGES (αμινογουανιδίνης)<sup>57</sup>.

Από τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα AGES και η Ang II ενεργοποιούν την PKCβ. Επιπλέον η PKCβ αποτελεί έναν σημαντικό κρίκο στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης δεδομένου ότι αυξάνει και τη δραστηριότητα του VEGF όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα παρακάτω<sup>58</sup>.

Ο NF-κΒ ενεργοποιείται από την γλυκόζη μέσω της PKC και απευθείας μέσω των AGES, των πολυολών και της Ang II. Ο ενεργοποιημένος NF-κΒ και ιδίως η υποομάδα του p6559 με τη σειρά της ενεργοποιεί πολλούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης, όπως είναι διάφορες κυτταροκίνες, η συνθετάση του NO, το αγγειοστενισινογόνο και παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή<sup>59,60</sup>.

Επομένως ο NF-κΒ αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας και σημείο αλληλεπίδρασης μεταβολικών και αγγειακών επιδράσεων<sup>61</sup>.

Η MAPK συμβάλλει στην μεταφορά εξωκυττάρων μηνυμάτων στα κύτταρα, τα οποία αντιδρούν ανάλογα. Έχουν μάλιστα περιγραφεί διάφορες υποομάδες της εν λόγω κίνησης με σημαντικότερη την p38. Η MAPK διεγείρεται από τη γλυκόζη, τις πολυόλες και την PKC και αυξάνει τη δραστηριότητα του TGFβ ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την παραγωγή φμπρονεκτίνης και κατά συνέπεια την ίνωση<sup>62</sup>.

Ο TGFβ είναι κομβικό σημείο στην αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών και μεταβολικών οδών, δηλ. στην συνέργεια της υπέρτασης και της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>63</sup>. Ο TGFβ1 είναι μία κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου και λαμινίνης στους νεφρούς<sup>62,64</sup>. Η δράση του TGFβ1 στην άθροιση της διάμεσης ουσίας είναι διπλή. Αφενός αυξάνει την παραγωγή της μέσω διέγερσης των υπεύθυνων γονιδίων, αφετέρου παρεμποδίζει την αποικοδόμησή της, αναστέλλοντας τη δράση των μεταλλοπρωτεασών<sup>62</sup>. Την έκφραση του TGFβ αυξάνει ποικιλία παραγόντων και συ-

γκεκριμένα η υπεργλυκαιμία, τα AGES, το μηχανικό στρες, η Ang II, η ενδοθηλίνη, τα λιπίδια και το οξειδωτικό στρες<sup>65</sup>. Η γκρεμλίνη και η hSGK είναι ουσίες που αυξάνονται με την επίδραση του TGFβ, το μηχανικό στρες και την αυξημένη γλυκόζη<sup>66</sup>. Αμφότερες εμπλέκονται στην αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων. Η hSGK έχει δράση και στην σωληναριακή μεταφορά του νατρίου<sup>67</sup>. Δεδομένου ότι, τόσο στα διαβητικά πειραματόζωα όσο και στα διαβητικά άτομα, η δραστηριότητα του TGFβ1 είναι αυξημένη, εικάζεται ότι θα εφαρμοστούν αναστολές στην προσπάθεια για πρόληψη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η χορήγηση αντισωμάτων που δεσμεύουν τον TGFβ βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία και ελαττώνουν την άθροιση μεσαγγειακής ουσίας, όχι όμως την λευκωματινουρία που πιθανώς δεν επηρεάζεται από τον TGFβ αλλά από άλλους μηχανισμούς<sup>68</sup>. Ενδιαφέροντα είναι η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η χορήγηση αΜΕΑ ελαττώνει τους υποδοχείς του TGFβ.

Μια άλλη κυτταροκίνη που δρα προάγουσα την σπειραματοσκλήρυνση είναι ο PDGF. Ένας αναστολέας του παράγοντα αυτού, ο STI-571, φάνηκε ότι δρα προστατευτικά σε πειραματικό μοντέλο σπειραματονεφρίτιδας<sup>69</sup> και σε διαβητικά πειραματόζωα με επιταχυνόμενη νεφροπάθεια<sup>70</sup>.

Μια άλλη κυτταροκίνη που ερευνάται είναι ο CTGF. Η σύνθεσή του αυξάνεται από την υπεργλυκαιμία, το κυκλικό μηχανικό στρες, τα AGES, την PKC και τον TGFβ μάλιστα έχει αυξημένη έκφραση στους νεφρούς<sup>71</sup>. Ο VEGF όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία εμφανίζει αυξημένη έκφραση στον αμφιβληστροειδή και τους νεφρούς, ειδικώς μάλιστα στα ποδοκύτταρα, αλλά και στα άπω και συλλεκτικά σωληνάκια, αλλά η αύξηση αυτή στα πειραματόζωα ήταν παροδική<sup>68</sup>. Χορήγηση αντισωμάτων που δεσμεύουν τον VEGF επέφερε μείωση της υπερδιήθησης και της λευκωματινουρίας<sup>72</sup>. Επίσης αυξημένη έκφραση του VEGF έχει περιγραφεί στους νεφρούς, αλλά η σημασία του για την διαβητική σπειραματοσκλήρυνση δεν είναι γνωστή<sup>73</sup>. Ο ρόλος τέλος της αυξητικής ορμόνης εξακολουθεί να ερευνάται<sup>74,75</sup>. Η χορήγηση οκτρεοτίδης φαίνεται ότι μπορεί να ελαττώσει την υπερδιήθηση στα διαβητικά πειραματόζωα<sup>73</sup>.

### Μεταφορέας γλυκόζης 1 (GLUT-1) και νεφροπάθεια

Έχει περιγραφεί ότι ο GLUT-1 υπερεκφράζεται στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού σε

συνθήκες υπεργλυκαιμίας και ότι αυτή η κατάσταση συνεπάγεται αύξηση της έκφρασης της αναγωγάσης της αλδοζης και της PKCα, οπότε έχουμε τελικά αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας μέσω αύξησης της φιμπρονεκτίνης<sup>76-78</sup>. Φυσικά αναμένεται η μεταφορά πολλών από τις παραπάνω παρατηρήσεις και στον άνθρωπο, οπότε ανοίγουν δρόμοι φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην έκφραση του GLUT-1 στους νεφρούς.

### Ανακεφαλαίωση

Μεταβολικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες, οι οποίοι μάλιστα αλληλοεπηρεάζονται συμβάλλουν στην εμφάνιση της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης στον μη ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία, ο TGFβ και η PKCβ αλλά και η τοπική δραστηριότητα της Ang II, το οξειδωτικό στρες, τα AGES και το μηχανικό στρες συμμετέχουν στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας. Ο TGFβ είναι κομβικό σημείο στην αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών και μεταβολικών οδών, δηλ. στην συνέργεια της υπέρτασης και της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η αύξηση της διάμεσης ουσίας και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, η ελάττωση της αγκρίνης και των αρνητικών ιόντων της μεμβράνης διηθήσεως και η καταστροφή των ποδοκυττάρων με απώλεια της νεφρίνης στο σχισμοειδές διάφραγμα συμμετέχουν σε ένα πολυσύνθετο μηχανισμό που οδηγεί αρχικά στη λευκωματινουρία και τελικά στην ουλοποίηση των σπειραμάτων και στη διαμεσοσωληναριακή ίνωση. Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου έχει δείξει ότι ελαττώνουν την λευκωματινουρία και πιθανώς προστατεύουν από την ταχεία εξέλιξη της νεφροπάθειας. Η προστασία των ποδοκυττάρων από την απόπτωση και την αραίωσή τους είναι ένας πρωταρχικός στόχος. Φάρμακα που αναστέλλουν τους εμπλεκόμενους βιοχημικούς δρόμους στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας έχουν δοκιμαστεί στα πειραματόζωα και αναμένεται η κλινική εφαρμογή τους και σε ανθρώπους. Η όποια παρέμβαση, άριστη ρύθμιση γλυκόζης και φάρμακα, πρέπει να γίνεται εγκαίρως, πριν από την εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης και την δημιουργία σημαντικού αριθμού σπειραμάτων ουλοποιημένων, διότι τότε αρχίζει άλλος φαύλος κύκλος από την υπερφόρτιση των λειτουργούντων σπειραμάτων. Πάντως, με βάση τα προαναφερθέντα στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυν-

σης, προκύπτει ανάγκη για μακροχρόνιες χορηγήσεις, όχι μόνο ενός φαρμάκου αλλά πολλών, πράγμα δύσκολο, λόγω ανεπιθύμητων πιθανώς ενεργειών και αυξημένου κόστους. Οι δυσκολίες αυτές δημιουργούν κάποιο σκεπτικισμό για την οριστική δυνατότητα να εξαλειφθεί η χρόνια αυτή επιπλοκή του διαβήτη με τα αναμενόμενα ποικίλα φαρμακολογικά μέσα και ενισχύει την υποχρέωση για έντονες προσπάθειες προς την κατεύθυνση της άριστης ρύθμισης της μεταβολικής διαταραχής του διαβήτη και της έγκαιρης αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης.

## Abstract

**Karamitsos DT. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 1: 27-37.**

The fine mechanisms involved in the pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis are presented in this review. An interaction of haemodynamic and metabolic factors affects the kidneys and leads to diabetic glomerulosclerosis. Factors such as the renin – angiotensin system, the intraglomerular hypertension, the alterations of podocytes and loss of nephrin, the albuminuria, the glycosylated end-products, the oxidative stress, the growth factors and the intracellular messengers are all implicated in the pathogenesis. The final result is glomerular fibrosis which leads to chronic renal failure. Converting enzyme inhibitors and aggressive treatment of hypertension have been used for many years as therapeutic regime to delay the evolution of diabetic nephropathy. Various new drugs that act inhibiting pathogenetic pathways are in pre-clinical trials. It is possible that multiple therapies will be required, hence they may lead to a practical problem regarding cost and safety. The optimal diabetes control remains the mainstay of prevention of diabetic nephropathy

## Βιβλιογραφία

1. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
2. Mogensen CE. Diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: new strategies for prevention and treatment. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 3-11.
3. Kimmelstiel P, Wilson RM. Intercapillary lesions in the glomeruliof the kidney. *Am J Path* 1936; 12: 83-97.
4. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-1155.
5. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJ. Functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17: 71-76.
6. Flyvbjerg A, Mogensen CE, Osterby R, Orskov H. Related Articles, Renal hypertrophy in experimental diabetes. *J Diabet Complications* 1991; 5: 62-64.
7. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1626-1634.
8. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55: 621-628.
9. Yang Y, Zhang SY, Sich M, Beziau A, van den Heuvel LP, Gubler MC. Glomerular extracellular matrix and growth factors in diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 429-438.
10. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991; 11: 390-413.
11. Kashihara N, Watanabe Y, Makino H, Wallner EI, Kanwar YS. Selective decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans under the influence of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6309-6313.
12. Brinkkoetter PT, Holtgreffe S, van der Woude FJ, Yard BA. Angiotensin II type 1-receptor mediated changes in heparan sulfate proteoglycans in human SV40 transformed podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 33-40.
13. Yard BA, Kahlert S, Engelleiter R, et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high glucose medium. *Exp Nephrol* 2001; 9: 214-222.
14. Kelly DJ, Aaltonen P, Cox AJ, Rumble JR, Langham R, Panagiotopoulos S, Jerums G, Holthofer H, Gilbert RE. Expression of the slit-diaphragm protein, nephrin, in experimental diabetic nephropathy: differing effects of anti-proteinuric therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1327-1332.
15. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
16. Hoffmann S, Podlich D, Hahnel B, Kriz W, Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1475-1487.
17. Abbate M, Zoja C, Morigi M, et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 161: 2179-2193.
18. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, Pichler R, Griffin S, Couser WG, Shankland SJ. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65: 30-39.
19. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated



- diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1738-1747.
20. Berg UB, Torbjornsdotter TB, Jaremko G, Thalme B. Kidney morphological changes in relation to long-term renal function and metabolic control in adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1998 41: 1047-1056.
  21. Meyer TW, Bennett GL, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42: 1341-1344.
  22. White KE, Bilous RW. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1437-1440.
  23. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1379-1383.
  24. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989 32: 219-226.
  25. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: S93-S98.
  26. Singh R, Alavi N, Singh AK, Leehey DJ. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 1999 48: 2066-2073.
  27. Zhang SL, Filep JG, Hohman TC, Tang SS, Ingelfinger JR, Chan JSD. Molecular mechanisms of glucose action on angiotensinogen gene expression in rat proximal tubular cells. *Kidney Int* 1999; 55: 454-464.
  28. Wu L, Cox A, Roe C, Dziadek M, Cooper ME, Gilbert RE. Transforming growth factor  $\beta$ 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: Role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int* 1997; 51: 1553-1567.
  29. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, et al. Expression of transforming growth factor- $\alpha$ 1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetes* 1998; 47: 414-422.
  30. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner B. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-1930.
  31. Hostetter T, Rennke H, Brenner B. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-380.
  32. Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, Williams GH, Holmberg NK. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999; 12: 681-687.
  33. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5963-5967.
  34. Kelly DJ, Skinner SL, Gilbert RE, Cox AJ, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL. Effects of endothelin or angiotensin II receptor blockade on diabetes in the transgenic (mRen-2)<sup>27</sup> rat. *Kidney Int* 2000; 57: 1882-1894.
  35. Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ, et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* 2000; 58: 2320-2330.
  36. Tikkanen T, Tikkanen I, Rockell MD, et al. Dual inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme in rats with hypertension and diabetes mellitus. *Hypertension* 1998; 32: 778-785.
  37. Cao Z, Burrell LM, Tikkanen I, Bonnet F, Cooper ME, Gilbert R. Vasopeptidase inhibition attenuates the progression of renal injury in subtotal nephrectomized rats. *Kidney Int* 2001; 60: 715-721.
  38. Jandeleit-Dahm K, Allen TJ, Youssef S, Gilbert RE, Cooper ME. Is there a role for endothelin antagonists in diabetic renal disease? *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 15-24.
  39. Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor-beta and protein kinase c activity in cultured human mesangial cells. *Diabetologia* 1998; 41: 362-364.
  40. McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ, Molyneux LM, Yue DK. Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (Tolrestat) in diabetes  $\pm$  effect on urinary albumin excretion. *Nephron* 1998; 80: 277-284.
  41. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: S13-S18.
  42. Nicholls K, Mandel T. Advanced glycosylation end products in experimental murine diabetic nephropathy: effect of islet grafting and of aminoguanidine. *Lab Invest* 1989; 60: 486-489.
  43. Nepper M, Schmidt A, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 14998-15004.
  44. Tanji N, Markowitz GS, Fu CF, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656-1666.
  45. Soulis T, Thallas V, Youssef S, et al. Advanced glycation end products and the receptor for advanced glycated end products co-localise in organs susceptible to diabetic microvascular injury: immunohistochemical studies. *Diabetologia* 1997; 40: 619-628.
  46. Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, Soulis T, Jerums G, Cooper ME. Aminoguanidine ameliorates overexpression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *JASN* 2001; 10: 2098-2107.
  47. Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB9195. *Diabetologia* 1999; 42: 579-588.
  48. Scivittaro V, Ganz MB, Weiss MF. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta(II) in neo-

- natal mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F676-F683.
49. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787-790.
  50. Chen HC, Guh JY, Shin SJ, Tsai JH, Lai YH. Reactive oxygen species enhances endothelin-1 production of diabetic rat glomeruli in vitro and in vivo. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 309-315.
  51. Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species amplify glucose signalling in renal cells cultured under high glucose and in diabetic kidney. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10 Suppl 2: S7-S10.
  52. Lee EA, Seo JY, Jiang Z, Yu MR, Kwon MK, Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney. *Kidney Int.* 2005; 67: 1762-1771.
  53. Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, Ziyadeh FN. Transcriptional activation of transforming growth factor-beta1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. *Kidney Int.* 1998; 54: 1107-1116.
  54. Hayashida T, Schnaper HW. High ambient glucose enhances sensitivity to TGF-beta1 via extracellular signal-regulated kinase and protein kinase C delta activities in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2032-2041.
  55. Ikehara K, Tada H, Kuboki K, Inokuchi T. Role of protein kinase C-angiotensin II pathway for extracellular matrix production in cultured human mesangial cells exposed to high glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 25-30.
  56. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000; 14: 439-447.
  57. Osicka TM, Yu YX, Panagiotopoulos S, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000; 49: 87-93.
  58. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase c in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473-1480.
  59. Lee FT, Cao Z, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Cooper ME, Forbes JM. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2139-151.
  60. Barnes PJ, Larin M. Mechanisms of disease-nuclear factor-kappa-beta a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
  61. Ha H, Yu MR, Choi YI, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 894-902.
  62. Suzuki H, Uchida K, Nitta K, Nihei H. Role of mitogen-activated protein kinase in the regulation of transforming growth factor-beta-induced fibronectin accumulation in cultured renal interstitial fibroblasts. *Clin Exp Nephrol.* 2004; 8: 188-195.
  63. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
  64. Bernardini N, Cupisti A, Mattii L, Segnani C, Dolf A, Barsotti M, Barsotti G. Effect of heparan sulphate on kidney tissue expression of TGF-beta, rhoA, laminin and fibronectin in subtotaly nephrectomized rats. *J Nephrol* 2002; 15: 530-538.
  65. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957-1972.
  66. McMahon R, Murphy M, Clarkson M, et al. IHG-2, a mesangial cell gene induced by high glucose, is human gremlin ± regulation by extracellular glucose concentration, cyclic mechanical strain, and transforming growth factor-beta 1. *J Biol Chem* 2000; 275: 9901-9904.
  67. Lang F, Klingel K, Wagner CA, et al. Deranged transcriptional regulation of cell-volume-sensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 8157-162.
  68. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8015-8020.
  69. Gilbert RE, Kelly DJ, McKay T, et al. PDGF signal transduction inhibition ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1324-1332.
  70. Lassila M, Jandeleit-Dahm K, Seah KK, et al. Imatinib attenuates diabetic nephropathy in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 363-373.
  71. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2229-2239.
  72. De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.
  73. Gilbert RE, Cox A, McNally PG, et al. Increased epidermal growth factor in experimental diabetes related kidney growth in rats. *Diabetologia* 1997; 40: 778-785.
  74. Flyvbjerg A, Landau D, Domene H, Hernandez L, Gronbaek H, Leroith D. The role of growth hormone insulin-like growth factors (Igf), and Igf-binding proteins in experimental diabetic kidney disease. *Metabolism* 1995; 44: 67-71.
  75. Flyvbjerg A, Khatir DS, Jensen LJ, Dagnaes-Hansen F,

- Gronbaek H, Rasch R.* The involvement of growth hormone (GH), insulin-like growth factors (IGFs) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic kidney disease. *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 3385-3394.
76. *Heilig CW, Liu Y, England RL, et al.* D-glucose stimulates mesangial cell GLUT1 expression and basal and IGF-I-sensitive glucose uptake in rat mesangial cells: M. Cooper: Pathogenesis of experimental diabetic nephropathy implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1030-1039.
77. *Henry DN, Busik JV, Brosius FC 3rd, Heilig CW.* Glucose transporters control gene expression of aldose reductase, PKC $\alpha$ , and GLUT1 in mesangial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999; 277: F97-F104.
78. *Gnudi L, Viberti G, Raij L, Rodriguez V.* GLUT-1 overexpression: Link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension.* 2003; 42: 19-24.

**Λέξεις κλειδιά:**

Γλυκόζη  
Σπειροαματοσκλήρυνση  
Μικρολευκωματινουρία  
Διάμεση ουσία  
Ποδοκύτταρα

**Key words:**

Glucose  
Glomerulosclerosis  
Microalbuminurea  
Matrix  
Podocytes