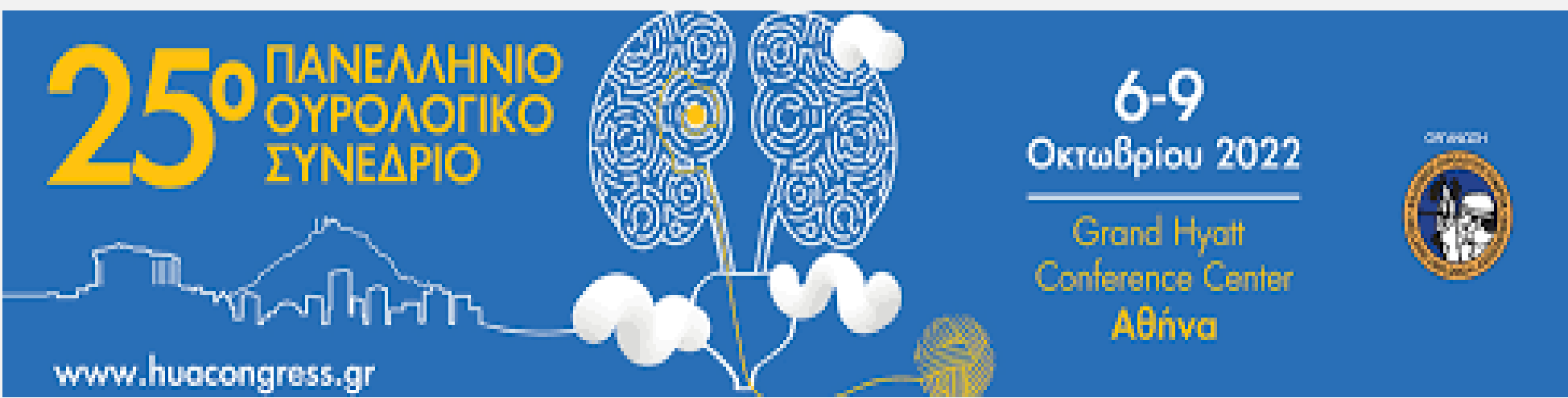




Τα φυσικά αντιοξειδωτικά ρεσβερατρόλη και λυκοπένιο προφυλάσσουν από την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικές ουσίες ενισχύοντας τη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου: αποτελέσματα σε ζωικό μοντέλο



Ειρήνη Φραγκιαδουλάκη,^{1,2} Γεώργιος Γεωργιάδης,^{1,2} Χαράλαμπος Μαυρίδης,¹ Ιορδάνης Σκαμάγκας,¹ Ντράγκανα Νικίτοβιτς³, Ιωάννης Τσιαούσσης⁴, Αλεξάνδρα Καλογεράκη⁵, Χριστίνα Τσιτσιμπίκου⁶, Αριστείδης Τσατσάκης,² Χαράλαμπος Μαμουλάκης¹

1. Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
2. Εργαστήριο Τοξικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
3. Εργαστήριο ανατομίας- ιστολογίας- εμβρυολογίας, Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
4. Τμήμα Ανατομίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
5. Τμήμα Παθολογίας- Κυτταροπαθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
6. Τμήμα Επικίνδυνων Ουσιών, Γενικό Χημείο του Κράτους, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ: Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (contrast-induced nephropathy, CIN) αποτελεί αναστρέψιμη οξεία νεφρική βλάβη που παρατηρείται μετά ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών (contrast media, CM) κατά τη διάρκεια αγγειογραφικών ή άλλων ιατρικών πράξεων όπως η ουρογραφία. Η ακριβής παθοφυσιολογία δεν είναι κατανοητή. Κύριοι μηχανισμοί θεωρούνται η άμεση τοξική δράση των CM στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, η ισχαιμία του νεφρικού μυελού λόγω αιμοδυναμικών μεταβολών, η απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και η μείωση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO). Αρκετές στρατηγικές πρόληψης έχουν μελετηθεί όπως η ενυδάτωση και η χρήση διάφορων αντιοξειδωτικών ουσιών. Ωστόσο, η αξία τους πλην αυτής του NaHCO3 είναι αμφιλεγόμενη δικαιολογώντας περεταίρω έρευνα. Η ρεσβερατρόλη (Res) και το λυκοπένιο (Lyc) είναι φυσικά αντιοξειδωτικά που βρίσκονται μεταξύ άλλων σε υψηλές συγκεντρώσεις στο φλοιό των ερυθρών σταφυλιών και στην τομάτα, αντίστοιχα. Η δυνητική προφυλακτική δράση τους έναντι της CIN έχει ελάχιστα μελετηθεί μέχρι σήμερα in vivo. Η ασύμμετρη και η συμμετρική διμεθυλαργινίνη (asymmetric and symmetric dimethylarginine, ADMA/SDMA) αναστέλλουν τη σύνθεση του NO, συνεπώς αυξημένα επίπεδα τους υποδηλώνουν νεφρική βλάβη. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της συμβολής των Res και Lyc στην πρόληψη της CIN προσδιορίζοντας τα επίπεδα των ADMA/SDMA.

ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Αρσενικά λευκά κουνέλια τύπου New Zealand χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: A) control, B) CIN (ισπρομίδη: Ultravist® 370), C) Res+ CIN, D) Lyc + CIN. Το CM χορηγήθηκε ενδοφλέβια (7,5 mg/I/Kg εφάπαξ), η Res και το Lyc per os (4,28 και 4,0 mg/kg εφάπαξ, αντίστοιχα) 24h πριν τη χορήγηση του CM. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος: t0=0h (αμέσως μετά χορήγηση CM), t1=24h, t2=48h μετά χορήγηση CM). Τα επίπεδα των αναστολέων σύνθεσης του NO (ADMA/SDMA) μετρήθηκαν με υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (liquid chromatography mass spectrometry (LC–MS)) .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα ADMA/SDMA ήταν σημαντικά αυξημένα (p<0,050) στη B συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες (t0-t1-t2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η Res και το Lyc προφυλάσσουν από την εμφάνιση CIN ενισχύοντας τη σύνθεση του NO.

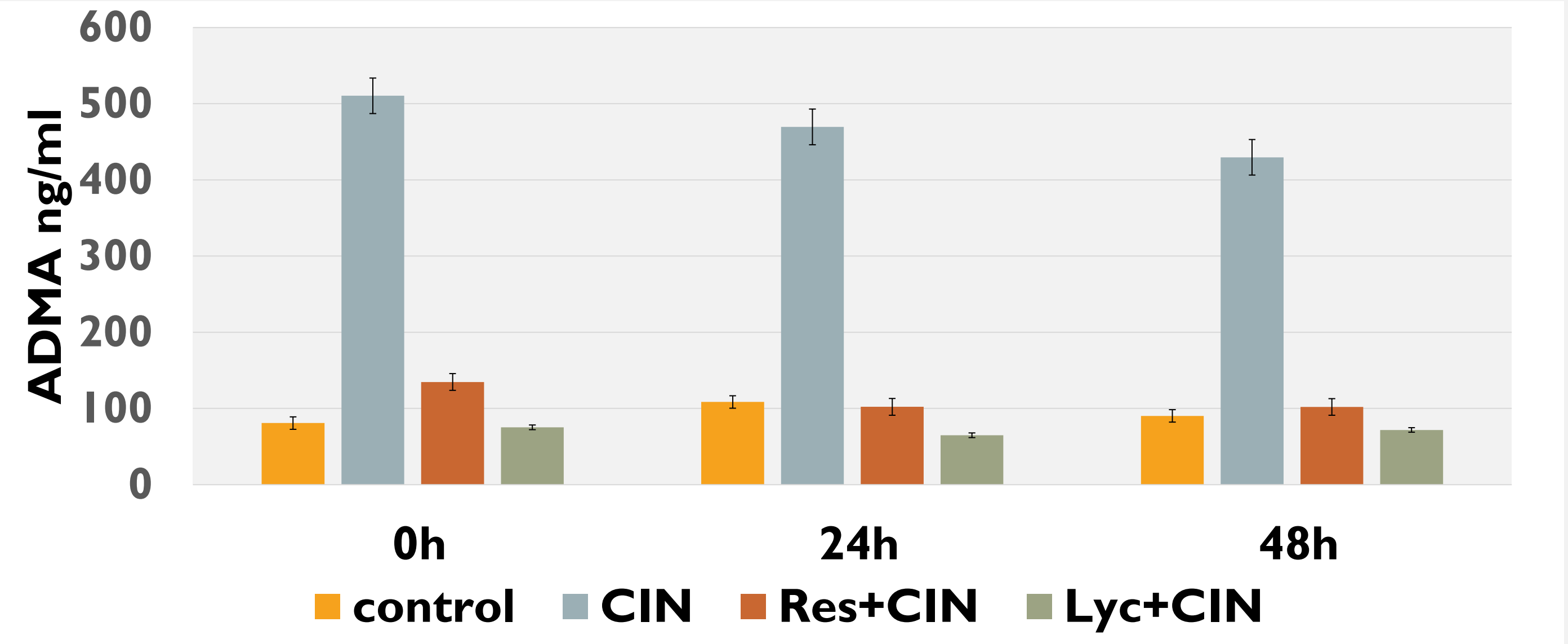


Figure 1. Mean of plasma ADMA in all experimental groups at the three time points.

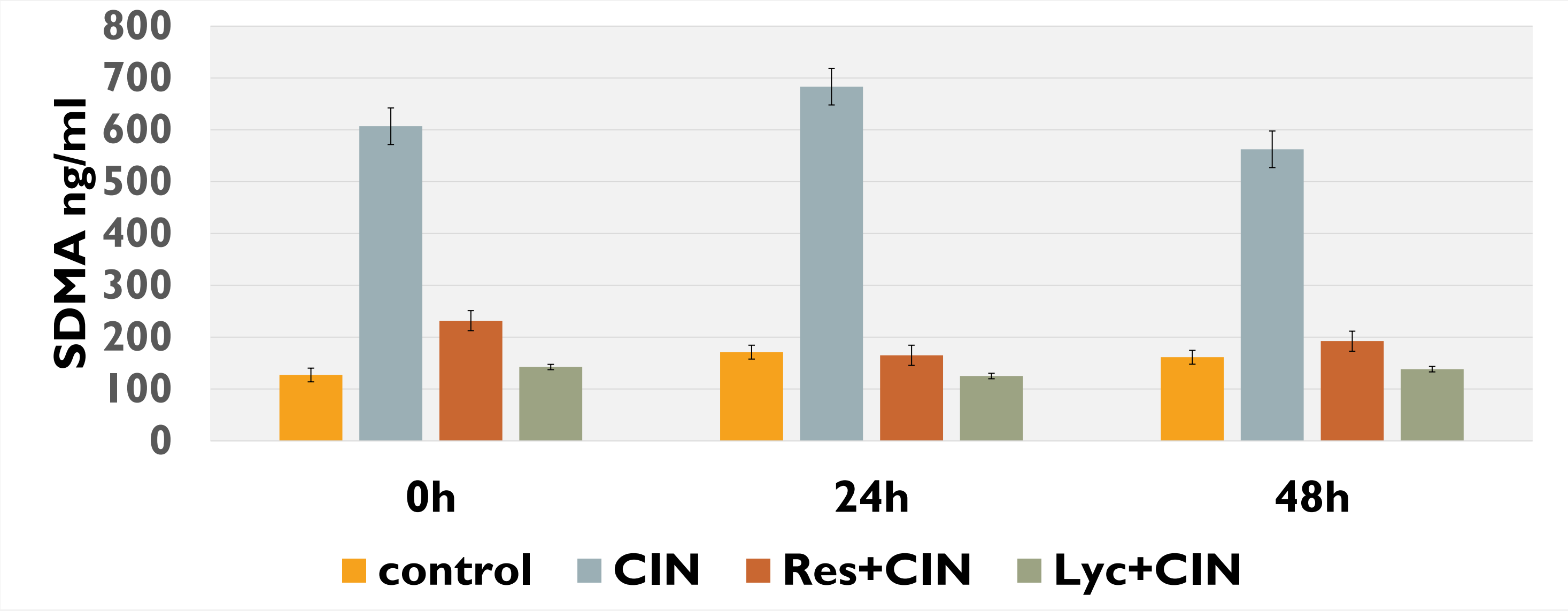


Figure 2. Mean of plasma SDMA in all experimental groups at the three time points.

SDMA (ng/ml)						
Time points	0h		24h		48h	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Control	127.2	63.48	171.12	106.29	161.38	78.42
CIN	606.75	494.72	683.2	568.35	562.27	471.53
Res+CIN	231.89	78.43	165.02	86.81	192.35	141.12
Lyc+CIN	142.54	16.56	125.21	68.77	138.36	77.28
p-value	0.012		0.009		0.021	

Table 1. Mean of plasma SDMA in all experimental groups at the three time points. * The mean difference is significant at the 0.05 level.

ADMA (ng/ml)						
Time points	0h		24h		48h	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Control	80.78	85.86	108.55	92.38	90.14	58.74
CIN	510.37	431.31	469.51	351.27	429.6	385.70
Res+CIN	134.72	104.84	102.08	87.37	101.93	96.91
Lyc+CIN	75.21	51.94	64.87	66.30	71.78	67.83
p-value	0.005		0.002		0.013	

Table 2. Mean of plasma ADMA in all experimental groups at the three time points. * The mean difference is significant at the 0.05 level.