

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΕΦΕΔΡΕΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ»

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ: ΜΠΟΡΑ ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ, ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: 1. ΤΣΙΑΧΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

2. ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

3. ΛΙΟΝΑΚΗ ΣΟΦΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

Εισαγωγή/ Σκοπός: Οι Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες (RFR) αποτελούν σύγχρονο πεδίο επιστημονικών συζητήσεων και ίσως αποτελούν πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση πιθανής υποκλινικής νεφρικής νόσου. Από τις μέχρι τώρα μελέτες φαίνεται ότι η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) συνδέεται στενά με καρδιαγγειακή νόσο (CVD), ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα για τη συσχέτιση της πρώιμης νεφρικής δυσλειτουργίας και της CVD είναι σχετικά πενιχρά και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που δυνητικά μεσολαβεί σε αυτή τη συσχέτιση είναι ασαφής.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση των λειτουργικών νεφρικών εφεδρειών με τη στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) και τις μικροαγγειακές αντιστάσεις σε ασθενείς με διαταραχή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία θα αποτελέσουν η σύγκριση των τιμών RFR μεταξύ των ενδοτύπων μικροαγγειακής δυσλειτουργίας (MVD), η συσχέτιση της τιμής RFR με δείκτες δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και με διαταραχές της μικροκυκλοφορίας σε επίπεδο πέραν του στεφανιαίου δικτύου, καθώς και η μελέτη των συσχετίσεων και συγκρίσεις σε ασθενείς χωρίς MVD.

Υλικό και Μέθοδοι: Ο πληθυσμός της μελέτης θα αποτελείται από 50 ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία [$eGFR \geq 60$ ml/min/1.73m² (CKD-EPI), λευκωματουρία < 400mg/24h], που υποβάλλονται σε επεμβατική εκτίμηση της φυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, με μέτρηση των δεικτών CFR και IMR (δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης), απουσία επικαρδιακής νόσου και οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Με βάση τις τιμές των δεικτών CFR και IMR, οι ασθενείς κατατάσσονται σε ασθενείς με

επεμβατικά τεκμηριωμένη MVD και ασθενείς χωρίς παρουσία MVD. Κύρια κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούν: λευκωματουρία >0.4 gr/24h, κύηση, BMI >35 , σακχαρώδης διαβήτης, νεφρολιθίαση, στένωση νεφρικών αρτηριών.

Σε όλους τους συμμετέχοντες θα πραγματοποιηθεί μέτρηση των νεφρικών λειτουργικών εφεδρειών, σύμφωνα με το πρωτόκολλο Ronco, Sharma και συνεργατών, μέσω προσδιορισμού της ενδογενούς κάθαρσης κρεατινίνης και χρησιμοποιώντας μαγειρεμένο κρέας ως πρωτεϊνικό φορτίο (1.2gr/kg). Ως φυσιολογικό RFR ορίζεται η τιμή $RFR \geq 30$ ml/min. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης θα λάβουν οδηγίες για διακοπή του φαρμάκου, αντικατάστασή του από αναστολέα διαύλων ασβεστίου και θα προγραμματισθεί η διαδικασία μέτρησης του RFR δύο εβδομάδες μετά την τροποποίηση της αγωγής. Επιπλέον, θα γίνει εκτίμηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης, 24ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού (Holter ρυθμού), εκτίμηση της μυικής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας με μικρονευρογραφία μυός (MSNA) και θα προγραμματισθεί τριχοειδοσκοπηση και εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας (PWV, PWA, aplanation tonometry).

Κλινικές προεκτάσεις: Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο την εκτίμηση των λειτουργικών νεφρικών εφεδρειών σε ασθενείς με ισχαιμία χωρίς αποφρακτική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών και, κατ' επέκταση, τη μελέτη της συσχέτισης νεφρικής και αγγειακής εφεδρείας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και των δυνητικά εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ο συνδυασμός δεδομένων νεφρικής και στεφανιαίας εφεδρείας της μικροκυκλοφορίας θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάδειξη της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας ως «συστηματικής νόσου», στην οποία επηρεάζεται το μικροαγγειακό δίκτυο διαφόρων οργάνων, και στην κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την παθολογική αυτή οντότητα. Επιπλέον, θα αναδειχθεί η πιθανή σημασία του ελέγχου της νεφρικής μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Ακόμη, θα διερευνηθεί ο ρόλος της διέγερσης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους ασθενείς με MVD και παθολογικές λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες. Με βάση την υπόθεση ότι η εκτίμηση των νεφρικών λειτουργικών εφεδρειών αποτελεί πρώιμο διαγνωστικό δείκτη για ανίχνευση της προδιάθεσης απώλειας νεφρικής λειτουργίας, η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της κατηγορίας ασθενών θα μπορούσε να συμβάλλει στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στην εξατομίκευση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως εφαρμογή

αυστηρότερων στόχων για τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες (π.χ αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία), εξατομικευμένη εφαρμογή κατάλληλων προφυλακτικών μέτρων και στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση πριν και μετά από ιατρικές παρεμβάσεις. Τέλος, η κατανόηση των πιθανών εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως η γενικευμένη διαταραχή των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, θα μπορούσε να αποδειχθεί στο μέλλον χρήσιμη για την καθοδήγηση εξατομικευμένων θεραπειών (π.χ. ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, νεφρική απονεύρωση).

DOCTORAL DISSERTATION TITLE:

"STUDY OF RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH CORONARY MICROVASCULAR CIRCULATION DISORDER AND PRESERVED RENAL FUNCTION"

PhD CANDIDATE: MARGARITA BORA, NEPHROLOGIST

THREE-MEMBER COMMITTEE: 1. DIMITRIOS TSIACHRIS (SUPERVISOR)

2. KONSTANTINOS TSIOUFIS

3. SOPHIA LIONAKI

SUMMARY:

Introduction/Objective: Renal Functional Reserve (RFR) constitute a contemporary field of scientific debate and may serve as valuable diagnostic tool for the early detection of potential subclinical renal disease. Existing studies suggest a close association between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD), yet available data on the correlation between early renal dysfunction and CVD are relatively sparse, and the underlying pathophysiological mechanism potentially mediating this association remains unclear. The aim of this study is to correlate renal functional reserve with coronary flow reserve (CFR) and microvascular resistance in patients with impaired coronary microcirculation and preserved renal function. Secondary endpoints will include comparing RFR values between subgroups of microvascular dysfunction (MVD), correlating RFR values with sympathetic nervous system activity indices and microcirculation disorders beyond the coronary network, as well as studying correlations and comparisons in patients without MVD.

Materials and Methods: The study population will consist of 50 patients with preserved renal function [eGFR \geq 60 ml/min/1.73m² (CKD-EPI), albuminuria < 400mg/24h], undergoing interventional assessment of coronary circulation physiology according to guidelines, with measurement of CFR and IMR (microvascular resistance index), absence of coronary artery disease, and meeting inclusion criteria for the study. Main exclusion criteria include: albuminuria >0.4 gr/24h, pregnancy, BMI > 35, diabetes mellitus, nephrolithiasis, renal artery stenosis. All participants will undergo measurement of renal functional reserve according to the Ronco, Sharma et al.

protocol, through determination of endogenous creatinine clearance using cooked meat as a protein load (1.2g/kg). A normal RFR is defined as $RFR \geq 30 \text{ ml/min}$. Patients receiving medication affecting the renin-angiotensin-aldosterone axis will receive instructions to discontinue the drug, replace it with a calcium channel blocker, and schedule RFR measurement two weeks after medication modification. Additionally, sympathetic nervous system activity will be assessed through 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, 24-hour Holter monitoring, muscle sympathetic nerve activity (MSNA) microneurography, and scheduled arterial stiffness evaluation (PWV, PWA, applanation tonometry).

Clinical Implications: This study aims to evaluate renal functional reserve in patients with ischemia without obstructive coronary artery disease and, consequently, to study the correlation between renal and vascular reserve of coronary microcirculation and potentially involved pathophysiological mechanisms. The combination of renal and coronary microcirculation reserve data could contribute to the recognition of microvascular dysfunction as a "systemic disease", affecting the microvascular network of various organs, and to the understanding of mechanisms related to this pathological entity. Furthermore, the possible significance of controlling renal microcirculation in patients with coronary microvascular dysfunction will be highlighted. Additionally, the role of sympathetic nervous system tone stimulation in patients with MVD and pathological renal functional reserves will be investigated. Based on the assumption that the assessment of renal functional reserves serves as an early diagnostic indicator for detecting predisposition to renal function loss, the timely recognition of this patient category could contribute to stratifying risk and personalizing therapeutic interventions, such as implementing stricter targets for classical cardiovascular risk factors (e.g., hypertension, dyslipidemia), personalized application of appropriate preventive measures, and close hemodynamic monitoring before and after medical interventions. Finally, understanding potential involved pathophysiological mechanisms, such as generalized disturbances in vasomotor mechanisms and endothelial dysfunction in this patient category, could prove useful in guiding personalized therapies in the future (e.g., endothelin antagonists, renal denervation).