

Διαταραχές υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου με και χωρίς την παρουσία διαβήτη και επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης

Ε. Σαμπάνη¹
Γ. Λιούλιος¹
Δ. Δαϊκίδου¹
Χ. Δημητριάδης¹
Ε. Κασσιμάτης¹
Ι. Τσουχνικάς¹
Π. Γιαμαλής¹
Α. Φυλάκτου²
Α. Παπαγιάννη¹
Μ. Στάγκου¹

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Όπως είναι γνωστό, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την κύρια αιτία ένταξης των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της αιμοκάθαρσης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου. Εκτός από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των ασθενών με ΧΝΝ συμμετέχουν και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως η αναμία, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών και η χρόνια συστηματική φλεγμονή. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος της ειδικής ανοσίας σε όλα τα στάδια της εξέλιξης της αθηρωμάτωσης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι μεταβολές των υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, πριν την ένταξή τους σε μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές αυτές.

Υλικό – Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και 20 εθελοντές παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Οι υποπληθυσμοί των Τ λεμφοκυττάρων προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν σημαντική ελάττωση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων (1.382 ± 605 έναντι 2.311 ± 419 , $p < 0,001$) όπως και των βοηθητικών CD4 (690 ± 361 , έναντι 1213 ± 322 , $p < 0,001$), ενώ παράλληλα παρουσίασαν ελάττωση των ρυθμιστικών Tregs και αύξηση του ποσοστού των CD4CD28null και CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔτ2, οι ασθενείς με διαβήτη παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό CD4CD28null και CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων ($p = 0,023$ και $0,010$ αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη. Τέλος, η ένταξη των ασθενών με διαβήτη σε ΤΝ αύξησε περαιτέρω το ποσοστό των CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων ($p = 0,038$). Οι μεταβολές των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων που παρατηρήθηκαν συμβαδίζουν με έναν ανοσολογικό φαινότυπο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου λόγω της ουραιμίας και της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Παράλληλα η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη στους ασθενείς αυτούς αποτέλεσε έναν επιπλέον παράγοντα επιδείνωσης της κυτταρικής ανοσίας με αύξηση των τελικώς διαφοροποιημένων μορφών των Τ λεμφοκυττάρων που σχετίζονται τόσο με την αναποτελεσματική ανοσολογική απάντηση όσο και με την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

¹ Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Εισαγωγή

Όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, οι ασθενείς που πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση XNN.¹ Παράλληλα η καρδιαγγειακή νοσηρότητα στους ασθενείς με ΣΔ είναι διπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.² Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με XNN παρατηρείται ήδη από τα αρχικά στάδια (στάδια 1-3) και αυξάνεται παράλληλα με την ελάττωση της σπειραματικής διήθησης, ενώ υπολογίζεται ότι πάνω από το 50% των θανάτων των ασθενών με XNN τελικού σταδίου (στάδιο 5) οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια. Η αυξημένη θνητότητα λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου, η οποία υπολογίζεται 10 έως και 20 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Συνεπώς, στην παθογένεια της αυξημένης επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με XNN (σταδίου 3-5), φαίνεται να συμμετέχουν και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νεφρική ανεπάρκεια, όπως η ουραιμία, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, η αναιμία, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης καθώς και οι διαταραχές μετάλλων και του οστικού μεταβολισμού που οδηγούν σε εκτεταμένες αγγειακές επασβεστώσεις.³ Τη δεκαετία του 1970 η αθηροσκλήρωση περιγραφόταν στη διεθνή βιβλιογραφία ως νόσος που σχετίζεται αποκλειστικά με τη συσσώρευση λιπιδίων και λείων μυϊκών κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα (θεωρία του Virchow). Το απλουστευτικό όμως αυτό μοντέλο έχει αντικατασταθεί τις δυο τελευταίες δεκαετίες από ένα νεότερο, που δίνει έμφαση στην ενεργό συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε όλα σχεδόν τα στάδια της εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου. Συγκεκριμένα, μεταβολές υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων (CD4) και ειδικότερα αύξηση των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων που στερούνται του επιφανειακού υποδοχέα συνδιέγερσης CD28 (CD4CD28null) και ελάττωση των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (Tregs), φαίνεται

να συνδέονται με την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με XNN.⁴

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η καταγραφή των μεταβολών της Τ κυτταρικής ανοσίας και συγκεκριμένα του ανοσοφαινότυπου των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων με έμφαση σε υποπληθυσμούς που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο (CD4CD28null T cells, Tregs) σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου πριν από την ένταξή τους σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, καθώς και η μελέτη της επίδρασης της μεθόδου υποκατάστασης και της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων.

Υλικό – Μέθοδοι

Στην παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης (prospective longitudinal observational study) συμπεριλήφθηκαν 50 ασθενείς συνολικά (28 άτομα με ΣΔ / 22 χωρίς ΣΔ), με XNN τελικού σταδίου πριν την ένταξή τους σε χρόνια υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 20 υγιείς μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και φύλου (controls). Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι διαβητικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσίαζαν συχνότερα περιφερική αγγειακή νόσο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.

Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού. Στη μελέτη συμμετείχαν μετά από ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση ασθενείς με XNN τελικού σταδίου ηλι-

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	XNNTS		
	Με ΣΔ	Χωρίς ΣΔ	p
Άρρεν φύλο	9 (40%)	15 (54%)	0,2
Ηλικία (έτη)	68 ± 5	57 ± 13	0,001
Στεφανιαία νόσος	9 (39%)	9 (32%)	0,65
Αρτηριακή υπέρταση	21 (95%)	23 (82%)	0,16
Περιφερική αγγειακή νόσος	9 (39%)	4 (14%)	0,049
Δυσλιπιδαιμία	8 (33%)	11 (40%)	0,51
Κάπνισμα	6 (24%)	10 (35%)	0,49

* XNNTS: Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

κίας >18 και <75 ετών με σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που εντάχθηκαν προγραμματισμένα σε αιμοκάθαρση μέσω fistula ή σε περιτοναϊκή κάθαρση μέσω περιτοναϊκού καθετήρα. Κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία ενεργού αυτοάνοσου νοσήματος, η ενεργός κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, η ενεργός λοίμωξη καθώς και η λήψη κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικής αγωγής κατά τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξη.

Σχεδιασμός της μελέτης. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης συλλέχθηκαν δείγματα ολικού αίματος από ασθενείς με XNN τελικού σταδίου (σταδίου 5) πριν την έναρξη τεχνητής υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (T0) καθώς και 6 μήνες μετά την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (T6), και προσδιορίστηκαν συγκεκριμένοι υποπληθυσμοί των T λεμφοκυττάρων.

Κυτταρομετρία ροής. Ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου διαφόρων υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων διενεργήθηκε με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, σε συνεργασία με το ανοσολογικό εργαστήριο του ΓΝΘ «Ιπποκράτειο». Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν οι παρακάτω υποπληθυσμοί T λεμφοκυττάρων: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺/CD16⁺56⁺ (Natural Killers), CD3⁺CD4⁺CD28⁻ (CD4CD28null), CD3⁺CD8⁺CD28⁻ (CD8CD28null), CD4⁺CD25⁺ και CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs).

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM-SPSS v23.0. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις ορίστηκε το $p < 0,05$. Οι μεταβλητές με συνεχή κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ σταθερή απόκλιση και η σύγκρισή τους έγινε με τη βοήθεια του t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) και για τη μεταξύ τους σύγκριση εφαρμόστηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U. Για τη σύγκριση των μεταβλητών των ασθενών ανάμεσα στους χρόνους T0 και T6 χρησιμοποιήθηκαν το t-test για συζευγμένες παρατηρήσεις και το Wilcoxon signed-ranks test για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν ή όχι κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Η συχνότητα των κατηγορικών μεταβλητών εκφράζεται ως ποσοστό (%) επί του συνόλου και για τη μεταξύ τους συσχέτιση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

Αποτελέσματα

Διαφορές ανοσοφαινότυπου μεταξύ ασθενών με XNN πριν την ένταξη σε αιμοκάθαρση (T0) και υγιών μαρτύρων. Στην πρώτη φάση της μελέτης, τα δεδομένα της στατιστικής ανάλυσης ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στον ανοσοφαινότυπο των υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς με XNN παρουσίασαν σημαντική πτώση του συνόλου των λεμφοκυττάρων, η οποία αφορούσε τόσο το ποσοστό, όσο και τον απόλυτο αριθμό τους (1.382 ± 605 έναντι 2.311 ± 419 , $p < 0,001$). Η πτώση αυτή συνοδεύτηκε από αντίστοιχη πτώση του αριθμού των βοηθητικών CD4⁺ (690 ± 361 , έναντι 1.213 ± 322 , $p < 0,001$) χωρίς σημαντική μεταβολή του ποσοστού των CD4⁺ στο σύνολο των T λεμφοκυττάρων.

Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν το αυξημένο ποσοστό των CD4CD28null επί του συνόλου των CD4⁺ στους ασθενείς με XNN ($7,6 \pm 7,8$ έναντι $3,0 \pm 2,3$, $p = 0,001$) καθώς και το αντίστοιχο ποσοστό των CD8CD28null επί του συνόλου των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων ($46,4 \pm 20,5$ έναντι $35,4 \pm 14,1$, $p = 0,029$). Παράλληλα διαπιστώθηκε περαιτέρω αύξηση του αριθμού των παραπάνω υποπληθυσμών (CD3CD28null/μL) μετά την ένταξη των ασθενών σε αιμοκάθαρση [211 (247) έναντι 162 (185), $p = 0,040$], όχι όμως και σε περιτοναϊκή κάθαρση. Ο αριθμός των Tregs/μL ήταν μειωμένος στους ασθενείς με XNN [31 (32) έναντι 67 (22), $p = 0,002$] και μετά την ένταξή τους το ποσοστό των Tregs επί του συνόλου των CD4⁺ μειώθηκε στην αιμοκάθαρση ($4,9 \pm 2,2$ έναντι $6,4 \pm 2,7$, $p = 0,041$) όχι όμως στην περιτοναϊκή κάθαρση.

Μεταβολές του ανοσοφαινότυπου 6 μήνες μετά την ένταξη – Διαφορές μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΣΔ. Στη δεύτερη φάση οι ασθενείς με XNN χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες σύμφωνα με την παρουσία ($n = 28$) ή όχι ($n = 22$) σακχαρώδη διαβήτη. Οι διαφορές, ως προς τους υποπληθυσμούς των T λεμφοκυττάρων, ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΣΔ πριν την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (T0) περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Τα ποσοστά των CD4CD28null επί του συνόλου των CD4⁺ και των CD8CD28null επί του συνόλου των CD8⁺ κυττάρων, ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΔ ($p = 0,023$ και $0,010$ αντίστοιχα). Κατά αναλογία των παραπάνω, το ποσοστό του συνόλου των

Πίνακας 2. Υποπληθυσμοί Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη πριν την ένταξή τους σε εξω-νεφρική κάθαρση (T0).

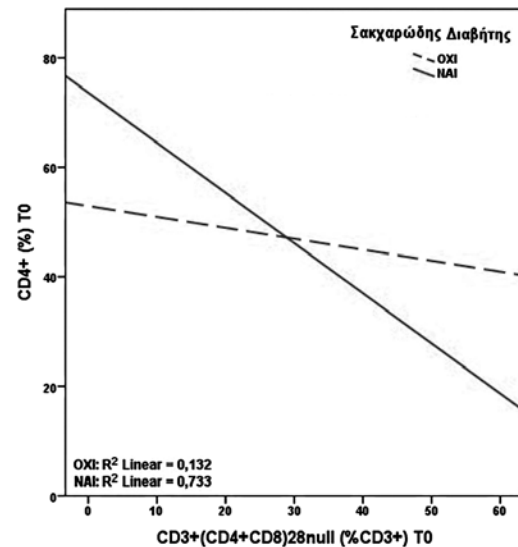
	Ασθενείς με ΣΔ (n = 28)	Ασθενείς χωρίς ΣΔ (n = 22)	p
CD4CD28null (%)	10,7 (11,1)	2,5 (7,6)	0,023
CD8CD28null (%)	58,2 ± 15,0	40,9 ± 20,6	0,010
(CD4+CD8)null (%CD3)	31,9 (10,4)	14,5 (22,4)	0,041
Tregs/μL	28 (33)	36 (41)	0,26
NK (%)	16,3 ± 7,6	14,7 ± 8,5	0,71

CD28null κυττάρων (CD4+CD8) στα CD3⁺ Τ λεμφοκύτταρα ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς με ΣΔ ($p = 0,041$) και οι διαφορές αυτές ήταν ανεξάρτητες της ηλικίας των ασθενών. Στον χρόνο T6, οι ασθενείς με ΣΔ που εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση είχαν υψηλότερο απόλυτο αριθμό των CD8CD28null [212 (164) έναντι 130 (130), $p = 0,038$] και του συνόλου των (CD4+CD8)CD28null [236 (202) έναντι 179 (125), $p = 0,038$] κυττάρων σε σχέση με τον χρόνο T0 (Πίνακας 3), ενώ όσοι εντάχθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση είχαν αντίστοιχα χαμηλότερο ποσοστό των CD4CD28null κυττάρων ($8,4 \pm 7,2$ έναντι $10,6 \pm 7,0$, $p = 0,010$).

Όταν στον χρόνο T0 εξετάστηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς με ΣΔ, τα ποσοστά του συνόλου (CD4+CD8) των CD28null κυττάρων συσχετίστηκαν αρνητικά με τα ποσοστά των βοηθητικών CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων ($r = -0,86$, $p < 0,001$) (Εικόνα 1), δεν παρατηρήθηκε όμως ανάλογη συσχέτιση στους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η αρνητική αυτή συσχέτιση διατηρήθηκε σημαντική και

Πίνακας 3. Μεταβολές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων ασθενών με ΣΔ που εντάχθηκαν σε TN, από την ένταξη (T0) έως το τέλος της παρακολούθησης (T6).

	TN (T0)	TN (T6)	p
CD4CD28null / μL	36 ± 28	59 ± 61	0,08
CD4CD28null (%)	10,9 ± 7,7	9,6 ± 7,4	0,43
CD8CD28null / μL	130 (90-220)	212 (156-320)	0,038
CD8CD28null (%)	57,8 ± 18,3	56,6 ± 19,2	0,72
(CD4+CD8)CD28null/μL	179 (115-240)	236 (178-380)	0,038
(CD4+CD8)null (% TL)	30,2 ± 15,0	29,9 ± 16,5	0,91
Tregs/ μL	28 ± 18	30 ± 12	0,81
Tregs (%on CD4)	5,9 ± 2,6	4,8 ± 2,2	0,36

**Εικόνα 1.** Συσχέτιση του ποσοστού των (CD4+CD8)28null με το ποσοστό των CD4⁺ κυττάρων, σε ασθενείς με και χωρίς ΣΔ στον χρόνο T0.

στον χρόνο T6 ($r = -0,81$, $p = 0,001$) μόνο στους ασθενείς με ΣΔ.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προοπτική τυχαioποιημένη μελέτη παρατήρησης που στόχο είχε να εκτιμήσει τις μεταβολές των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς και την επιπρόσθετη επίδραση της εξω-νεφρικής κάθαρσης αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές αυτές. Διαπιστώθηκαν φαινοτυπικές μεταβολές των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, οι οποίοι εκτιμήθηκαν αμέσως πριν την ένταξή τους σε μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Οι μεταβολές αυτές αφορούσαν κατά κύριο λόγο λεμφοπενία, ελάττωση των CD4⁺ λεμφοκυττάρων και ελάττωση των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων, με σύγχρονη αύξηση των περισσότερων ώριμων και διαφοροποιημένων μορφών και συγκεκριμένα των CD4CD28null και CD8CD28null κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την πλειοψηφία των ως τώρα δημοσιευμένων μελετών. Παράλληλα οι μεταβολές αυτές (ελάττωση συνολικού αριθμού Τ λεμφοκυττάρων, CD4, Tregs και αύξηση CD4CD28null και CD8CD28null) προσομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αντανακλούν την πρόωγη ανοσολογική γήρανση των ασθενών με ΧΝΝ.^{5,6}

Ο υποδοχέας CD28 εκφράζεται στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων και η παρουσία του είναι απαραίτητη κατά την παρουσίαση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ώστε να ακολουθήσει ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός και ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων. Η ύπαρξη μιας χρόνιας φλεγμονής, με την επαναλαμβανόμενη διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων, θα οδηγήσει σε απώλεια του CD28 υποδοχέα ως μέσου προσαρμογής και προφύλαξης από την υπέρμετρη ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων.⁷ Οι μεταβολές αυτές φαίνεται να σχετίζονται με την ηλικία, αλλά παρατηρούνται και σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις.⁸

Έξι μήνες μετά την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν περαιτέρω αύξηση του συνόλου των CD28null κυττάρων με σύγχρονη μείωση των Tregs, ενώ οι αντίστοιχες μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν σε όσους εντάχθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η παραπάνω διαφοροποίηση πιθανώς να οφείλεται στην ταχύτερη απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας στην αιμοκάθαρση.⁹

Μια επιπλέον σημαντική παρατήρηση αφορά στο αυξημένο ποσοστό των CD4CD28null και των CD8CD28null κυττάρων στους ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Ενώ η αύξηση των κυττάρων αυτών στους ασθενείς με ΧΝΝ ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό όπου παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένους, φαίνεται ότι η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη επιδρά σημαντικά και αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα αύξησης των CD28null κυττάρων.¹⁰ Το γεγονός αυτό μπορεί να δικαιολογεί εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ.^{11,12} Οι ασθενείς με ΣΔ που εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν στο εξάμηνο μια περαιτέρω αύξηση των CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων, ενώ αντίθετα πτώση των CD4 CD28null καταγράφηκε αντίστοιχα στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην αύξηση των CD4CD28null λεμφοκυττάρων ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατα ευρήματα ωστόσο αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο και των CD8CD28null κυττάρων ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αθηροσκληρώση, ενώ επίσης τονίζουν την επίδρασή τους στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.^{13,14}

Η αύξηση των CD28null Τ λεμφοκυττάρων στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά των CD4⁺ βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων. Η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε μεγαλύτερη πτώση των παρθένων (naïve) και δραστικών Τ λεμφοκυττάρων (effector T cells) έναντι των Τ λεμφοκυττάρων μνήμης.¹⁵

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια από τις πρώτες μελέτες που επιχείρησαν να διερευνήσουν την επιπρόσθετη συμβολή της εξωνεφρικής κάθαρσης αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές της Τ κυτταρικής ανοσίας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Πλεονέκτημα της μελέτης αποτέλεσε η παρουσία σχετικά ομοιογενούς πληθυσμού αλλά και αξιόπιστων εργαστηριακών και στατιστικών μεθόδων για την εξαγωγή των συμπερασμάτων. Μειονέκτημα της μελέτης αποτέλεσε ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών καθώς και το μικρό διάστημα παρακολούθησης (6 μήνες). Τέλος, παρότι προκύπτουν σημαντικές ενδείξεις ότι η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση παραμέτρων της Τ κυτταρικής ανοσίας που σχετίζονται με πτωχή ανοσιακή απάντηση αλλά και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.

Abstract

Sampani E, Lioulios G, Daikidou D, Dimitriadis C, Kasimatis E, Fylaktou A, Papagianni A, Stangou M. T cell immunity alterations in CKD stage 5 patients with and without diabetes and the effect of dialysis. Hellenic Diabetol Chron 2025; 1: 27-32.

Introduction: Diabetes mellitus is the leading cause of ESRD. Although innovation in dialysis techniques has been enormous during the last decades, cardiovascular disease remains the main cause of death in dialysis patients. Moreover, even though the majority of CKD patients have traditional cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension, and dyslipidemia, interventions to modify these factors have failed to reduce cardiovascular events and mortality in these patients. In addition, the role of immunity in all stages of atheromatosis has been extensively studied during the last decade. This study aimed to evaluate the alterations in the adaptive immunity profile of ESRD patients with and without diabetes mellitus.

Material and Methods: The study included 50 ESRD patients and the immune profile was analyzed by flow cytometry before and 6 months after dialysis initiation.

Results: The results of the study showed decreased Tregs and CD4 T cells in ESRD patients while CD4 CD28null cells were increased. Furthermore, the presence of diabetes was related to a further decrease in Treg cells and a further increase of CD28null T cells which could partially explain the increased cardiovascular mortality in patients with diabetes in hemodialysis. Nevertheless, further studies are required to confirm these preliminary observations.

Βιβλιογραφία

1. Chan MK, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Atherosclerosis in dialysis and renal-transplant patients. *Lancet* 1980; 15: 591-2. PMID: 6102305.
2. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011295. doi: 10.1161/JAHA.118.011295
3. Balla S, Nusair MB, Alpert MA. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 192-9. doi: 10.1016/j.coph.2012.12.001
4. Betjes MG, Meijers RW, de Wit LE, Litjens NH. A killer on the road: circulating CD4(+)CD28null T cells as cardiovascular risk factor in ESRD patients. *J Nephrol* 2012; 25: 183-91. doi: 10.5301/jn.5000057
5. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loeben B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009; 22: 1041-50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x
6. Crépin T, Legendre M, Carron C, et al. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 624-32. doi: 10.1093/ndt/gfy276
7. MacLeod MK, Kappler JW, Marrack P. Memory CD4 T cells: generation, reactivation and re-assignment. *Immunology* 2010; 130: 10-15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03260.x
8. Dumitriu IE. The life (and death) of CD4+ CD28(null) T cells in inflammatory diseases. *Immunology* 2015; 146: 185-93. doi: 10.1111/imm.12506
9. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S42-51. doi: 10.1038/sj.ki.5002600
10. Chiu YL, Tsai WC, Hung RW, et al. Emergence of T cell immunosenescence in diabetic chronic kidney disease. *Immun Ageing* 2020; 17: 31. doi: 10.1186/s12979-020-00200-1
11. Giubilato S, Liuzzo G, Brugaletta S, et al. Expansion of CD4+CD28null T-lymphocytes in diabetic patients: exploring new pathogenetic mechanisms of increased cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2011; 32: 1214-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq499
12. Nyambuya TM, Dlodla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. T-cell activation and cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* 2020; 210: 108313. doi: 10.1016/j.clim.2019.108313
13. Kazem N, Sulzgruber P, Thaler B, et al. CD8+CD28null T Lymphocytes are associated with the development of atrial fibrillation after elective cardiac surgery. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1182-87. doi: 10.1055/s-0040-1713096
14. Yeo L, Woodwyk A, Sood S, et al. Autoreactive T effector memory differentiation mirrors β cell function in type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2018; 128: 3460-74. doi: 10.1172/JCI120555
15. Litjens NH, van Druningen CJ, Betjes MG. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol* 2006; 118: 83-91. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.007

Λέξεις-κλειδιά:

Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου
Ουραιμία
Φλεγμονή
Σακχαρώδης διαβήτης
Αιμοκάθαρση
Τ κυτταρική ανοσία

Keywords:

End stage renal disease
Uremia
Inflammation
Diabetes mellitus
Hemodialysis
T cell immunity