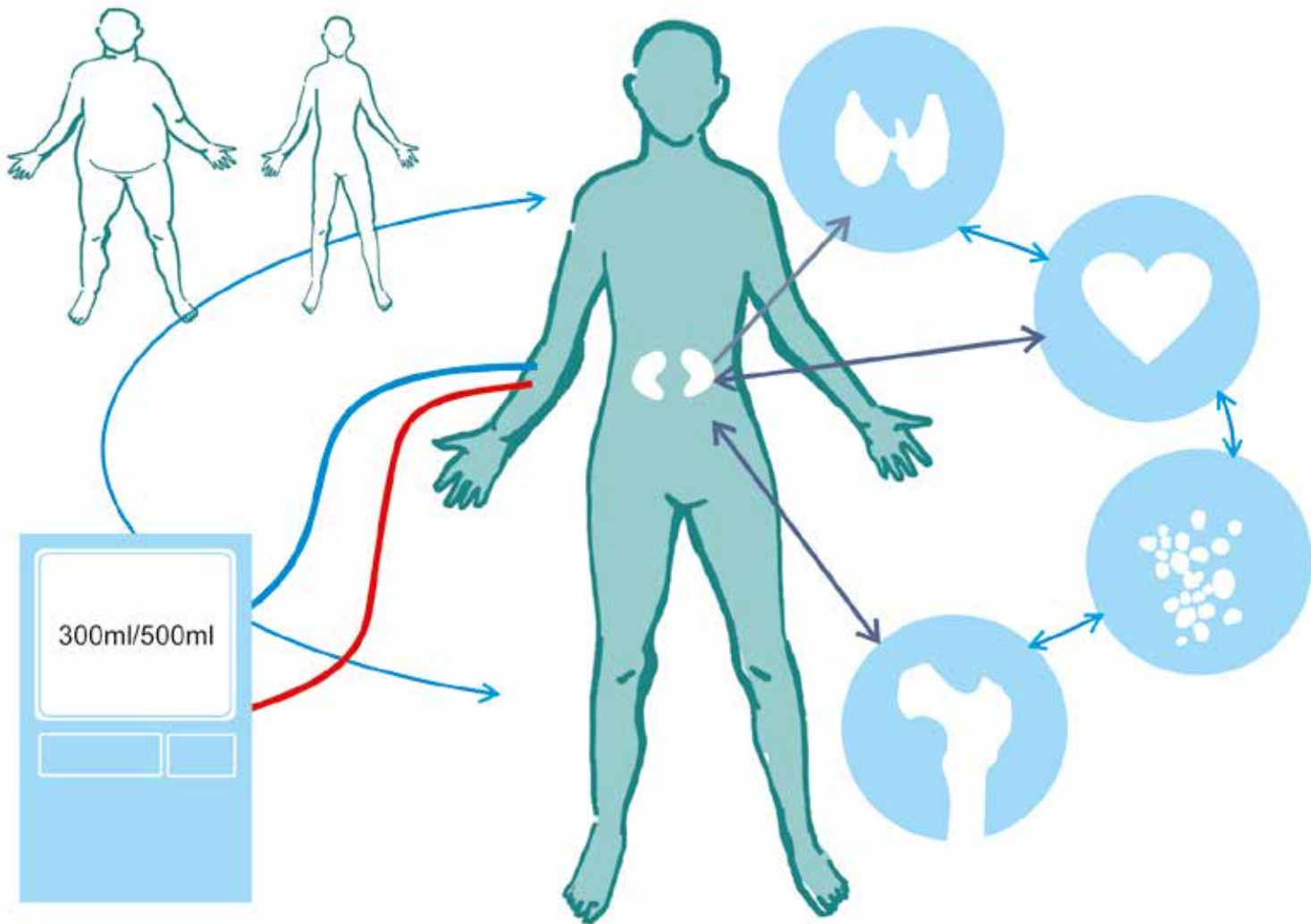




LEKARZ ^LW WOJSKOWY

PISMO NAUKOWE WOJSKOWEGO INSTYTUTU MEDYCZNEGO
ukazuje się od 3 stycznia 1920 r.



ISSN 0024-0745
nakład 700 egz.
cena 14 zł

Indukacja stanu zapalnego przez zabiegi dializy

Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia

Ocena wpływu stanu zapalnego na stężenia adipocytokin u pacjentów przewlekle dializowanych

Wpływ mocznicy na stężenie hormonów tarczycy i TSH



LEKARZ WOJSKOWY

Lekarz Wojskowy

Kwartalnik

Oficjalny Organ Sekcji Lekarzy Wojskowych
Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Official Organ of the Section of Military Physicians
at the Polish Medical Society

Pismo Naukowe Wojskowego Instytutu Medycznego
Scientific Journal of the Military Institute of Health Service

ukazuje się od 3 stycznia 1920 roku

MNiSW 6 punktów

Redakcja

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

plk dr hab. n. med. Ireneusz Kantor

plk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski

plk dr n. med. Piotr Rapiejko

Sekretarz

mgr Ewa Jędrzejczak

Adres Redakcji

Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44

tel./faks: +48 22 681 73 80

e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl

www.lekarzwojskowy.pl

© Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Wydawca

Medycyna Praktyczna

ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków

tel. +48 12 29 34 020, faks: +48 12 29 34 030

e-mail: listy@mp.pl

Opracowanie redakcyjne

Iwona Sarota (redaktor prowadzący),

Katarzyna Müller, Grażyna Stuczyńska

Projekt okładki

Krzysztof Gontarski

Typografia

Łukasz Łukasiewicz

DTP

Zofia Łucka

Dział Reklam

lek. Piotr Lorens

tel. +48 663 430 191; e-mail: piotr.lorens@mp.pl

Druk

TECHNET, Kraków

Nakład 700 egz.

Cena 14 zł

ISSN 0024-0745

Skład Rady Programowej i Kolegium Recenzenckiego

Przewodniczący

gen. bryg. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera

Członkowie

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

dr hab. n. med. Romana Bogusławska-Walecka

plk dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski

dr hab. n. med. Andrzej Cwetsch

prof. dr hab. n. med. Sylwester Czaplicki

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

dr hab. n. med. Piotr Hendzel

dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki

prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak

prof. dr hab. n. med. Anna Jung

plk prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

plk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

dr hab. n. med. Jolanta Korsak

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krzymański

dr hab. n. med. Włodzisław Kuliński

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kwiatkowski

prof. dr hab. med. Marek Maruszyński

plk dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik

dr hab. n. med. Wiesław Piechota

prof. dr hab. n. med. Ryszard Piotrowicz

plk dr hab. n. med. Janusz Płomiński

prof. dr hab. n. med. Jan Podgórski

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki

dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek

prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

plk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz

prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkiewicz

gen. bryg. dr n. med. Andrzej Wiśniewski

prof. dr hab. n. med. Stanisław Zabielski

prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski

dr hab. n. med. Henryk Zieliński

Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazującym się nieprzerwanie od 1920 roku, obecnie jako kwartalnik wydawany przez Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przełogi) artykułów z czasopism zagranicznych dotyczących szczególnie wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez 2 niezależnych recenzentów z zachowaniem anonimowości.
3. „Lekarz Wojskowy” jest indeksowany w MNiSW – liczba punktów 6.
4. W związku z odstąpieniem przez Redakcję od wypłacania honorarium za prace niezamówione – fakt nadesłania pracy z prośbą o jej opublikowanie będzie się wiązać z dorozumianą zgodą Autora(ów) na rezygnację z honorarium autorskiego oraz scedowanie praw autorskich (copyright) na Wojskowy Instytut Medyczny.
5. Przesyłając pracę kliniczną, należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
6. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
7. Prace należy nadsyłać pod adresem pocztowym: Redakcja „Lekarza Wojskowego”, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44 lub pod adresem elektronicznym: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
8. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich Autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ściśle ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać pocztą elektroniczną albo pocztą na dyskietce 3,5” lub na płycie CD.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac: oryginalnych – 30, poglądowych – 30, kazuistycznych – 20, z historii medycyny – 30, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe, do 5 stron, i zawierać tylko rzeczy istotne.
3. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia tymczasowego.
4. Materiały do druku
 - 1) Tekst (z piśmiennictwem, tabelami i podpisami pod rysunki) umieszcza się w odrębnym pliku. Jedna strona maszynopisu powinna zawierać 30 wierszy po około 60 znaków każdy (ok. 1800 znaków). Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.), z lewym marginesem o szerokości 2,5 cm, ale bez prawego marginesu, czyli z tzw. chorągiewką. Nie formatuje się, tzn. nie wypośrodkowuje się tytułów, nie justuje, nie używa się tabulatora, nie korzysta się z możliwości automatycznego numerowania (ani w piśmiennictwie, ani w tekście). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycieczkami. Z wyróżnień maszynowych można stosować czcionkę wytłuszczoną (półgrubą) i pochyłą (kursywę) do wyrażen obcojęzycznych.
 - 2) Nie włamuje się ilustracji do tekstu WORD-a. W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca włamania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Liczbę

tabel należy ograniczyć do minimum. Tytuł tabeli musi być podany w języku polskim i angielskim czcionką wytłuszczoną w pierwszej rubryce poziomej. Ryciny (w tym mapy) i zdjęcia umieszcza się w osobnym pliku. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć rozdzielczość 300 dpi w formacie tiff. Zdjęcia tradycyjne dobrej jakości powinny być dostarczone na papierze fotograficznym. Na materiałach ilustracyjnych dostarczonych na papierze na odwrocie każdej ryciny należy podać nazwisko autora, tytuł pracy i kolejny numer oraz zaznaczyć górę zdjęcia.

5. Prace powinny być przygotowane starannie, zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Tłumaczenia na język angielski streszczeń, słów kluczowych i opisów do rysunków winny być tożsame z wersją polską oraz przygotowane na odpowiednim poziomie językowym. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.

6. Każda praca powinna zawierać:

1) na pierwszej stronie tytuł główny w języku polskim i angielskim, imię i nazwisko Autora (Autorów) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy z danymi kierownika (tytuł naukowy, imię i nazwisko), poniżej jedno streszczenie (do 15 wierszy) ze słowami kluczowymi w języku polskim oraz drugie streszczenie ze słowami kluczowymi w języku angielskim, wskazanie autora do korespondencji, jego adres pocztowy z kodem, telefon (faks) i adres elektroniczny.

2) Tekst główny

Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo.

Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.

3) Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności pojawiania się w tekście (nazwiska autorów lub tytuł pracy zbiorowej wydawnictwa zwanego). Jeśli jest kilku autorów – należy podać trzech pierwszych „i wsp.”, jeśli jest czterech autorów – podać wszystkich. Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:

artykuły z czasopism:

Calpin C., Macarthur C., Stephens D. i wsp.: Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 100: 452–457

książki:

Rudzki E.: Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafilaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydaw. Czelej, 2002: 338–340

rozdziały książki:

Wantz G.E.: Groin hernia. W: Cameron J.J., red.: *Current surgical therapy*. Wyd. 6. St Louis, Mosby, 1998: 557–561

W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których Autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 20. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomyłek.

7. Do pracy należy dołączyć: a) prośbę autorów o opublikowanie pracy z oświadczeniem, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, b) zgodę kierownika kliniki, ordynatora oddziału lub kierownika zakładu, w którym praca została wykonana, a w przypadku pracy pochodzącej z kilku ośrodków zgodę wszystkich wymienionych, c) oświadczenie o sprzeczności interesów, d) ewentualne podziękowanie.

8. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonanie skrótów bez uzgodnienia z Autorem.

9. Autor otrzymuje bezpłatnie 1 egzemplarz zeszytu, w którym wydrukowana została praca. Na dodatkowe egzemplarze Autor powinien złożyć zamówienie w Redakcji.

10. W przypadku nieprzyjęcia pracy do druku Redakcja zwraca Autorowi nadesłany artykuł.

PRACE ORYGINALNE

- 337 **Wpływ mocznicy na stężenia hormonów tarczycy i hormonu tyreotropowego**
L. Niemczyk, S. Niemczyk, K. Szamotulska, J. Wyzgał, W. Klatko, M. Gomółka, I. Dubczak, K. Romejko-Ciepielewska, E. Paklerska, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 348 **Ocena wpływu stanu zapalnego na stężenia adipocytokin u pacjentów przewlekle dializowanych**
E. Paklerska, S. Niemczyk, K. Szamotulska, Z. Bartoszewicz, L. Niemczyk, E. Filipowicz, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 354 **Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną**
K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk, K. Szamotulska, Z. Bartoszewicz, M. Gomółka, L. Niemczyk, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 362 **Wpływ procedur wypustu dializatu i wpustu płynu dializacyjnego na wartość prognozowanej efektywności dializy otrzewnowej**
D. Baczyński, S. Antosiewicz, J. Waniewski, Z. Wańkowicz
-
- 367 **Węglan lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u chorych dializowanych – doświadczenia własne**
Z. Nowak, D. Baczyński, G. Kade, M. Saracyn, P. Wesołowski, M. Konieczna, Z. Wańkowicz
-
- 373 **Indukcja stanu zapalnego przez zabiegi dializy oraz ocena jego wpływu i wybranych czynników ryzyka na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych u chorych z przewlekłą chorobą nerek**
W. Klatko, S. Niemczyk, T. Wiśniewski, K. Szamotulska, L. Niemczyk, E. Paklerska, L. Pączek
-

PRACE POGLĄDOWE

- 379 **Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej niewydolności nerek**
L. Niemczyk, S. Niemczyk
-
- 386 **Zjawisko odwróconej epidemiologii ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych dializami**
E. Paklerska
-

393	Wankomycyna w Klinice Nefrologii A. Rymarz, M. Gomółka, S. Niemczyk
398	Optymalizacja leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi z uwzględnieniem chorych z niewydolnością nerek M. Gomółka, A. Rymarz, S. Niemczyk
403	Obrazowe metody ilościowej oceny perfuzji nerkowej A. Lubas, G. Kade
408	Ocena stanu odżywienia i leczenie niedożywienia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk
414	Wpływ stanu zapalnego na rozwój miażdżycy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek W. Klatko, S. Niemczyk
419	Biozgodność u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami i dializą otrzewnową W. Klatko, S. Niemczyk

Zasady prenumeraty

- Prenumeratę najłatwiej zamówić, przysyłając do Wydawnictwa wypełniony formularz zgody na obciążenie rachunku (polecenie zapłaty) dostępny na stronie internetowej www.mp.pl/ksiegarnia
 - Prenumeratę i książki można też zamówić w następujący sposób:
 - **telefonicznie pod bezpłatnym numerem 800 888 000** – należność za zamówione w ten sposób pozycje można uiścić:
 - a) **przy odbiorze przesyłki,**
 - b) **za pomocą karty kredytowej,**
 - **używając oryginalnych blankietów Medycyny Praktycznej** – w tym przypadku możliwe są następujące formy dokonywania opłat:
 - a) **przekaz pocztowy/przelew bankowy** – należy opłacić na pocztocie (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR), wypełniając wszystkie odcinki blankietu,
 - b) **przy odbiorze przesyłki** – zamówienie (wypełniony blankiet) należy przesłać listownie do wydawnictwa pod adresem: Medycyna Praktyczna, ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków,
 - **przez Internet** – w ten sposób można składać zamówienia płatne **przy odbiorze przesyłki lub kartą kredytową** (należy wypełnić formularz znajdujący się pod adresem <http://ksiegarnia.mp.pl>).
 - **Jednorazowa opłata pocztowa za prenumeratę płatną przy odbiorze przesyłki wynosi 5 zł (Wydawca ponosi 50% kosztów przesyłki). Koszty przesyłki kolejnych zeszytów ponosi w całości Wydawca. Przy pozostałych formach płatności koszty przesyłek w całości pokrywa Wydawnictwo.**
 - **Jednorazowa opłata pocztowa związana z zamówieniem książek wynosi 12 zł** (Poczta Polska, przesyłka zwykła). Dokonując wpłaty do wartości zamówienia należy doliczyć powyższą kwotę.
 - **Przy równoczesnym zamówieniu prenumeraty i książek płatnym przy odbiorze przesyłki jednorazowa opłata pocztowa wynosi 5 zł. Przy pozostałych formach płatności koszty przesyłek w całości pokrywa Wydawnictwo.**
 - **Wszystkie powyższe ceny obowiązują wyłącznie na terenie Polski.**
 - Członkowie Klubu Czytelników Medycyny Praktycznej (prenumeratorzy czasopism wydawnictwa) mają prawo do zniżki przy zakupie jednego egzemplarza każdej książki i wydania specjalnego.
 - W razie wątpliwości prosimy o zgłaszanie pytań telefonicznie (800 888 000), pocztą elektroniczną (prenumerata@mp.pl) lub na kartach pocztowych.
- Na naklejce adresowej znajdują się informacje dotyczące:**
- 1) zawartości przesyłki,
 - 2) kwoty informującej o ewentualnej nadpłacie lub niedopłacie w stosunku do zamówienia,
 - 3) ostatniego opłaconego numeru każdego z zamówionych czasopism.

-
- 425 **Badania genetyczne w diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych z uwzględnieniem schorzeń nefrologicznych**
M. Saracyn, R. Płoski, S. Niemczyk
-
- 431 **Obturacyjny bezdech senny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek**
U. Syta, S. Niemczyk
-
- 435 **Ocena funkcji nerek u chorych z niewydolnością serca**
M. Piotrowska
-
- 440 **Czynność endokrynną tkanki tłuszczowej**
K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk

Errata

W numerze 3/2010 „Lekarza Wojskowego” błędnie podano afiliację Auterek artykułu pt. „Ocena stanu odżywienia studentów rozpoczynających naukę w Szkole Głównej Służby Pożarniczej w Warszawie” – Wiesławy Szymańskiej i Ireny Waleckiej.

Prawidłowa afiliacja: Departament Zdrowia Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji.
Redakcja przeprasza za pomyłkę.

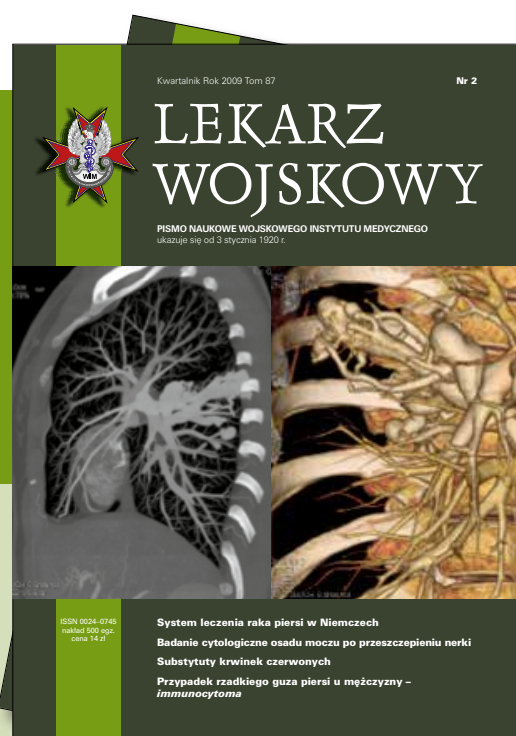
ORIGINAL ARTICLES

- 337 **Effect of uremia on thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone levels**
L. Niemczyk, S. Niemczyk, K. Szamotulska, J. Wyzgał, W. Klatko, M. Gomółka, I. Dubczak, K. Romejko-Ciepielewska, E. Paklerska, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 348 **Assessment of the effect of inflammation on adipocytokine levels in dialysis patients**
E. Paklerska, S. Niemczyk, K. Szamotulska, Z. Bartoszewicz, L. Niemczyk, E. Filipowicz, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 354 **Changes in leptin and neuropeptide Y levels during a 4-hour fast in undernourished and obese patients undergoing hemodialysis in comparison with the control group**
K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk, K. Szamotulska, Z. Bartoszewicz, M. Gomółka, L. Niemczyk, J. Matuszkiewicz-Rowińska
-
- 362 **Effect of dialysate drainage and dialysis fluid infusion on predicted peritoneal dialysis efficacy and adequacy**
D. Baczyński, S. Antosiewicz, J. Waniewski, Z. Wańkowicz
-
- 367 **Lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients – own experience**
Z. Nowak, D. Baczyński, G. Kade, M. Saracyn, P. Wesołowski, M. Konieczna, Z. Wańkowicz
-
- 373 **Effect of dialysis-induced inflammation and selected risk factors on the development of carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease**
W. Klatko, S. Niemczyk, T. Wiśniewski, K. Szamotulska, L. Niemczyk, E. Paklerska, L. Pączek
-

REVIEW ARTICLES

- 379 **Disorders of thyroid hormone metabolism in chronic illnesses with a special emphasis on chronic kidney disease**
L. Niemczyk, S. Niemczyk
-
- 386 **Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in dialysis patients**
E. Paklerska
-

- 393 **Vancomycin in Nephrology Department**
A. Rymarz, M. Gomółka, S. Niemczyk
- 398 **Optimization of aminoglycoside antibiotic treatment with special consideration of patients with renal failure**
M. Gomółka, A. Rymarz, S. Niemczyk
- 403 **Imaging methods in quantitative assessment of renal perfusion**
A. Lubas, G. Kade
- 408 **Nutritional status assessment and malnutrition treatment in patients with end-stage renal disease**
K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk
- 414 **Effect of inflammation on the development of atherosclerosis in chronic renal failure patients**
W. Klatko, S. Niemczyk
- 419 **Biocompatibility in patients with chronic kidney disease treated with hemodialysis and peritoneal dialysis**
W. Klatko, S. Niemczyk



Zamów prenumeratę kwartalnika Lekarz Wojskowy!

Prenumerata roczna – 56 zł
 Prenumerata z Kompendium MP – 116 zł
 Zamówienia można składać:
 – pod bezpłatnym numerem 800 888 000
 – pod numerem +48 12 293 40 80
 (z tel. komórkowego)
 – na stronie www.ksiegarnia.mp.pl
 Można również dokonać wpłaty
 w wysokości 56 zł/116 zł na konto
 nr 35 1600 1039 0002 0033 3552 6001

-
- 425 **Genetic tests in the diagnosis and therapy of civilization diseases, including kidney diseases**
M. Saracyn, R. Płoski, S. Niemczyk
-
- 431 **Obstructive sleep apnea in patients with chronic renal failure**
U. Syta, S. Niemczyk
-
- 435 **Evaluation of renal function in patients with chronic heart failure**
M. Piotrowska
-
- 440 **The endocrine function of adipose tissue**
K. Romejko-Ciepielewska, S. Niemczyk

Wpływ mocznicy na stężenia hormonów tarczycy i hormonu tyreotropowego

Effect of uremia on thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone levels

Longin Niemczyk¹, Stanisław Niemczyk^{1,2}, Katarzyna Szamotulska³, Janusz Wyzgał⁴, Wiesław Klatko⁵, Małgorzata Gomółka^{2,4}, Ivana Dubczak^{1,2}, Katarzyna Romejko-Ciepielewska², Ewa Paklerska^{1,2}, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska¹

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

³ Zakład Epidemiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; kierownik: dr n. med. Katarzyna Szamotulska

⁴ Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego WUM; kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Wyzgał

⁵ Oddział Nefrologiczny Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie; kierownik: dr n. med. Wiesław Klatko

Streszczenie. Wstęp: Nerki odgrywają bardzo ważną rolę w metabolizmie hormonów tarczycy. Cel pracy: Ocena wpływu stanu przewlekłej choroby nerek na stężenia hormonów tarczycy i TSH w różnych grupach badanych pacjentów. Materiał i metody: Badaniem objęto 4 grupy chorych: 38 chorych leczonych w programie hemodializ (HD), 19 chorych dializowanych otrzewnowo (DO), 17 chorych w okresie przeddializacyjnym (PNN), 15 zdrowych ochotników (GK). Wykonano badania: TNF- α , białko całkowite, albuminy, TBG, prealbuminę, PTH, prolaktynę, T4 i T3 całkowite i wolne (TT4, TT3, fT4, fT3), TSH i rT3. Wyniki: Największe stężenie TSH obserwowano w grupie DO, a najmniejsze w grupie PNN. Stężenie TT4 było istotnie mniejsze w grupie HD niż w grupach PNN i GK. Stężenie TT3 było istotnie większe w GK niż w pozostałych grupach. Dodatkowo stwierdzono istotnie mniejsze wartości TT3 w grupie HD niż w grupach DO i PNN. Stężenie fT4 i fT3 było istotnie większe w GK niż w HD i DO. Stężenie rT3 było istotnie mniejsze w grupie HD niż w GK. Wnioski: Stężenie TSH u pacjentów z niewydolnością nerek jest porównywalne z GK, ale ma tendencję do osiągania większych wartości niż u osób zdrowych. Stężenia zarówno całkowitych hormonów tarczycy (TT4, TT3), jak i frakcji wolnych (fT4 i fT3) jest mniejsze w grupie osób z niewydolnością nerek, a najmniejsze w grupie hemodializowanych. Stężenie rT3 u osób z niewydolnością nerek nie jest większe w porównaniu z grupą osób zdrowych w odróżnieniu od innych chorób przewlekłych.

Słowa kluczowe: dializoterapia, hormony tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, rT3, schyłkowa niewydolność nerek

Abstract. Introduction: The kidneys play a very important role in thyroid hormone metabolism. Aim: The aim of the study was to assess the effect of chronic kidney disease on the levels of thyroid hormones and TSH in different groups of patients. Material and method: The study involved 4 groups of patients: 38 patients on hemodialysis (HD), 19 patients on peritoneal dialysis (PD), 17 patients in predialysis period (CRF), and 15 healthy volunteers (CG). The following tests were performed: TNF- α , total protein, albumins, TBG, prealbumin, PTH, PRL, TT4, fT4, TT3, fT3, TSH, and rT3. Results: We observed the highest TSH levels in the PD group and the lowest in the CRF group. TT4 levels were significantly lower in the HD group compared with the CRF and CG groups. TT3 levels were significantly higher in the CG group compared with the remaining groups. TT3 levels were significantly higher in the HD group compared with the PD and CRF groups. fT4 i fT3 levels were significantly higher in the CG group compared with the HD and PD groups. rT3 levels were significantly lower in the HD groups compared with the CG group. Conclusions: TSH levels in CRF patients were comparable with those in healthy individuals, but there was a tendency toward higher values in the first group. Both total (TT4, TT3) and free (fT4, fT3) fractions of thyroid hormones were lower in CRF patients, and the lowest levels were observed in hemodialyzed patients. rT3 levels in CRF patients are not higher than those in healthy individuals as opposed to other chronic diseases.

Key words: chronic renal failure, dialysis, end-stage renal disease, rT3, thyroid hormone

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 337–347

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii

CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 601 343 036

Wstęp

W wielu ciężkich chorobach dochodzi do zaburzeń metabolizmu hormonów tarczycy. Dotyczą one zarówno regulacji osi podwzgórze–prysadka–tarczyca, syntezy, degradacji i działania, a także ich transportu z udziałem białek transportowych [1,2].

U chorych z niewydolnością nerek choroby tarczycy pod różnymi postaciami (niedoczynność tarczycy, guzki tarczycy, rak tarczycy, wole tarczycy) występują częściej niż w populacji ogólnej [3,4].

Nerki wspomagają usuwanie jodu z organizmu i są jednym z głównych miejsc konwersji obwodowej oraz usuwania hormonów tarczycy z organizmu, a u osób z mocznicą obserwuje się prawidłowe albo zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), prawidłowe albo zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny (*free thyroxine* – fT4), zmniejszenie stężeń: tyroksyny całkowitej (*total thyroxine* – TT4), trijodotyroniny całkowitej (*total triiodothyronine* – TT3) i wolnej trijodotyroniny (*free triiodothyronine* – fT3), a także, inaczej niż w innych chorobach przewlekłych, zwykle małe stężenie odwrotnie trijodotyroniny (*serum-triiodothyronine* – rT3). Wielkość tych zaburzeń zależy od nasilenia niewydolności nerek [2,5,6].

Duże stężenia toksyn mocznicowych selektywnie blokują aktywność transkrypcji przez blokadę receptorów dla trijodotyroniny (*triiodothyronine* – T3) i blokowanie wiązania hormonów tarczycy z białkami, kwasica powoduje zmniejszenie syntezy białek nośnikowych oraz stężenia hormonów tarczycy, duże stężenie fosforanów zaburza wiązanie hormonów tarczycy z białkami transportowymi, a zwiększone stężenie parathormonu (*parathyroid hormone* – PTH) zaburza konwersję tyroksyny (*thyroxine* – T4) do T3 [7-9].

U hemodializowanych pacjentów z mocznicą małe stężenia hormonów tarczycy zwykle wiążą się ze zwiększeniem stężeń interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (*C-reactive-protein* – CRP), a także ze zmniejszeniem stężenia albumin [9-11]. Uważa się jednak, że zmniejszenie stężenia fT3 może być także formą ochrony pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przed wyniszczaniem [5].

Po hemodializie stwierdza się poprawę funkcji tarczycy (głównie zwiększenie stężenia fT3), zmniejszenie hamowania przez toksyny mocznicowe receptorów dla T3 i zmniejszenie powinowactwa globuliny wiążącej hormony tarczycy (*thyroxine-binding globulin* – TBG) do hormonów tarczycy [7,12].

Konstelacja takich wyników dowodzi zaburzeń na wszystkich poziomach regulacji, wytwarzania i degradacji hormonów tarczycy.

Cel pracy

Ocena wpływu stanu przewlekłej choroby nerek na stężenia hormonów tarczycy i TSH w różnych grupach badanych pacjentów (leczonych w programie hemodializ [HD], dializowanych otrzewnowo [DO], chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [PNN], chorych z grupy kontrolnej [GK]).

Materiał i metody

Badaniem objęto 4 grupy chorych: grupa I – 38 chorych (24 kobiety i 14 mężczyzn) w wieku 59 ± 16 lat HD, grupa II – 19 chorych (6 kobiet i 13 mężczyzn) w wieku 54 ± 15 lat DO (8 pacjentów leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową [CADO] /11 pacjentów leczonych automatyczną dializą otrzewnową [ADO]), grupa III – 17 chorych (8 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku 63 ± 15 lat z PNN w okresie przeddializacyjnym, grupa IV – 15 zdrowych ochotników (GK) (7 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku 43 ± 12 lat.

Badania przeprowadzano w godzinach porannych w czasie środkowej dializy w tygodniu. Długość zabiegów wynosiła 4 godziny, a ultrafiltracja netto około 2500 ml.

W badanych grupach wykonano: badania rutynowe, oznaczono także stężenie czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), białka całkowitego, albumin, TBG, prealbumin, PTH, prolaktyny, TT4, fT4, TT3, fT3, TSH i rT3 (w grupie HD przed dializą).

Gazometrię oznaczano metodą blood gases – ABL Radiometer, mocznik – metodą enzymatyczną Integra Roche, kreatyninę – metodą enzymatyczną Vitro Ortho Clinical, sód i potas – metodą bezpośrednią z użyciem elektrod jonoselektywnych, wapń całkowity – metodą kompleksometryczną Vitro Ortho Clinical, TSH, fT3, fT4, TT3, TT4, PTH – metodą chemiluminescencyjną za pomocą ROCHE Elecsys 2010, rT3 – metodą radioimmunologiczną Biocode RIA immunoassay, oznaczenia dla pozostałych parametrów wykonano rutynowymi metodami.

Badania prowadzono w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM, Zakładem Pielęgniarstwa Nefrologicznego WUM, Oddziałem Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializ SZP ZOZ w Wołominie, Oddziałem Dializ Szpitala w Radomiu, Oddziałem Nefrologicznym Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie, Oddziałem Dializ Szpitala Zachodniego im. Jana Pawła II w Grodzisku Mazowieckim, Centrum Dializoterapii Fresenius w Krakowie, Katedrze i Kliniką Otolaryngologii WUM.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Warszawie (30.06.2005 r.).

Do analizy wyników w ujęciu przekrojowym zastosowano podstawowe statystyki opisowe: średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe i medianę. Weryfikacji hipotez statystycznych dotyczących równości średnich w badanych grupach dokonano za pomocą analizy wariancji z poprawką Bonferroniego, a równości proporcji – za pomocą testu Fishera (dokładnego testu chi-kwadrat). Zmienne o rozkładzie odbiegającym od rozkładu normalnego (TSH oraz rT3 i ich funkcje) uprzednio zlogarytmowano. We wszystkich stosowanych testach przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Obliczenia przeprowadzono za pomocą programu statystycznego SPSS.

Wyniki

Stan biochemiczny pacjentów

Stężenie mocznika i kreatyniny w grupach osób z niewydolnością nerek było istotnie większe niż w GK. Wartości pH nie wykazywały różnicy pomiędzy grupami. Stwierdzono, że rozkład wartości dla wodorowęglanów (HCO_3) różnił się między grupami – osiągnął najmniejsze wartości w grupie HD, pośrednie w PNN i największe w DO i GK, gdzie nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami (tab. 1).

Stężenie sodu (Na) było podobne w przypadku większości grup, ale w grupie DO częściej niż w GK osiągało wartości poniżej wartości referencyjnych. Stężenie potasu (K) osiągało istotnie większe wartości w grupach HD niż w pozostałych grupach. Osoby z niewydolnością nerek miały tendencję do mniejszego stężenia wapnia (Ca) w porównaniu z GK – stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupami HD i GK. Stężenie fosforanów (PO_4) było istotnie większe w grupach osób dializowanych (HD i DO) niż w GK. Stężenie magnezu (Mg) w badanych grupach miało różne wartości. U chorych HD stwierdzono tendencję do większych wartości, a w DO do mniejszych. Stężenie CRP w większości przypadków nie różniło się między grupami. W GK stężenie $\text{TNF-}\alpha$ było istotnie większe w porównaniu z DO. Poza tym nie było istotnych różnic (tab. 2).

Największe stężenie TSH stwierdzono w grupie DO, a najmniejsze w PNN. W pozostałych grupach nie znaleziono istotnych różnic (tab. 3). Odnotowano odwrotną korelację stężenia TSH z wiekiem w grupach DO i GK oraz ze stężeniem mocznika w GK. Wykazano także dodatnią korelację ze stężeniem PTH (tab. 4).

Stężenie TT4 było istotnie mniejsze w grupie HD niż w grupach PNN i GK. W grupie DO stężenie TT4 było nieco większe niż w grupie HD, ale mniejsze niż w grupach PNN i GK (tab. 3). Zauważono dodatnią korelację stężenia TT4 ze stężeniem TBG we wszystkich badanych grupach. Ponadto w grupie HD wykazano dodatnią korelację stężenia TT4 ze stężeniami HCO_3 i Ca, w grupie DO stwierdzono dodatnią korelację stężenia TT4 ze stężeniem

białka całkowitego (*total protein* – TP) i ujemną korelację ze stężeniem CRP. Dodatni związek stężenia TT4 ze stężeniem TP wykazano także dla GK (tab. 5).

Stężenie TT3 było istotnie większe w GK niż w pozostałych grupach. Dodatkowo stwierdzono istotnie mniejsze wartości TT3 w grupie HD niż w grupach DO i PNN (tab. 3). Stężenie TT3 było proporcjonalne do stężenia TBG u większości pacjentów. U osób dializowanych stwierdzono ujemną korelację ze stężeniem CRP, a u osób niedializowanych zauważono dodatnią korelację stężenia TT3 ze stężeniem Ca. W grupie DO odnotowano dodatnią korelację ze stężeniami TP i albumin, a w grupie PNN ujemną korelację z wiekiem i stężeniem mocznika (tab. 6).

Stężenie fT4 było istotnie większe w GK niż w HD i DO. Ponadto stwierdzono istotnie mniejsze wartości dla HD niż w grupie PNN (tab. 3). Stężenie fT4 w grupach HD i PNN miało pozytywny związek ze stężeniem HCO_3 . Ponadto w grupie HD stwierdzono dodatnią korelację stężenia fT4 z wiekiem i ze stężeniami TBG i Ca, a w grupie PNN ujemną korelację ze stężeniem mocznika (tab. 7).

Stężenie fT3 było istotnie mniejsze w grupach HD i DO niż w grupach PNN i GK. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami HD i DO (tab. 3). Wykazano dodatnią korelację stężenia fT3 ze stężeniami TP w grupach osób dializowanych i albumin w grupach PNN niezależnie od sposobu leczenia, a także dodatni związek stężenia fT3 i stężenia Ca w grupach PNN i GK. Podobną korelację zauważono dla stężenia PTH w grupie HD. W grupie DO pojawił się dodatni związek między stężeniem fT3 i stężeniem TBG oraz DZM (diurezą dobową). Ujemny związek ze stężeniem mocznika wykazano dla grupy PNN (tab. 8).

Stężenie rT3 było istotnie mniejsze w grupie HD niż w GK. Stwierdzono także mniejsze wartości rT3 w grupie HD w porównaniu z grupą PNN, ale nie wykazano istotności statystycznej. W grupie DO stężenie rT3 było także mniejsze niż w grupie GK i PNN, choć również nie stwierdzono istotnej różnicy (tab. 3). Wykazano dodatnią korelację stężenia rT3 z wiekiem i stężeniem HCO_3 w grupie HD, ze stężeniem prolaktyny (PRL) w grupie DO, ze stężeniem TBG w grupie PNN i ze stężeniami TP i albumin w GK. W grupie DO i GK odnotowano zależność stężenia rT3 od stężenia $\text{TNF-}\alpha$ z dodatnim związkiem w DO i ujemnym w GK (tab. 9).

Omówienie

W prezentowanej pracy wykazano zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy o różnym nasileniu w różnych grupach pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (tab. 3–9).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) obserwuje się zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy,

Tabela 1. Mocznica, kwasica i wskaźniki stanu zapalnego u pacjentów w badanych grupach
Table 1. Uremia, acidosis, and inflammatory markers in individual patient groups

		HD		DO		PNN		GK		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
mocznik	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0	
	<15 mg/dl	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7	
	15–48 mg/dl	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	86,7	
	>48 mg/dl	38	100,0	19	100,0	17	100,0	13	6,7	
		wartość p ¹				NS		NS		<0,001
	wartość p ²						NS		<0,001	
kreatynina	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0	
	0,5–1,3 mg/dl	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	100,0	
	>1,3 mg/dl	38	100,0	19	100,0	17	100,0	0	0,0	
		wartość p ¹				NS		NS		<0,001
		wartość p ²						NS		<0,001
pH	razem	36	100,0	19	100,0	16	100,0	14	100,0	
	<7,320	12	33,3	8	42,1	6	37,5	6	42,9	
	7,320–7,420	20	55,6	11	57,9	10	62,5	8	57,1	
	>7,420	4	11,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		wartość p ¹				NS		NS		NS
	wartość p ²						NS		NS	
HCO ₃	razem	36	100,0	19	100,0	16	100,0	14	100,0	
	<13 mmol/l	1	2,8	0	0,0	1	6,3	0	0,0	
	13–21 mmol/l	21	58,3	0	0,0	6	37,5	0	0,0	
	22–26 mmol/l	14	38,9	4	21,1	4	25,0	2	14,3	
	>26 mmol/l	0	0,0	15	78,9	5	31,3	12	85,7	
	wartość p ¹				<0,001		0,004		<0,001	
	wartość p ²						0,003		NS	
CRP	razem	27	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0	
	≤10,00 mg/l	23	85,2	12	63,2	14	82,4	15	100,0	
	>10,00 mg/l	4	14,8	7	36,8	3	17,6	0	0,0	
		wartość p ¹				NS		NS		NS
		wartość p ²						NS		0,011
TNF-α	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0	
	<7,9 pg/ml	26	68,4	17	89,5	13	76,5	6	40,0	
	≥7,9 pg/ml	12	31,6	2	10,5	4	23,5	9	60,0	
		wartość p ¹				NS		NS		NS
		wartość p ²						NS		0,003

¹ porównanie HD vs odpowiednio DO, PNN, GK

² porównanie DO vs odpowiednio PNN, GK

CRP – białko C-reaktywne, DO – dializa otrzewnowa, GK – grupa kontrolna, HCO₃ – wodorowęglany, HD – hemodializa, NS – nieistotne statystycznie, pH – ujemny logarytm stężenia jonów wodorowych, PNN – przewlekła niewydolność nerek, TNF-α – czynnik martwicy guza

które są wielopłaszczyznowe, a znane fizjologiczne mechanizmy kontroli osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, które są zaburzone w SNN, mogą je jeszcze nasilać [5].

Stężenie TSH jest porównywalne w badanych grupach osób z przewlekłą chorobą nerek i w GK. Stwierdzono ujemny związek stężeń TSH z wiekiem w GK i DO.

Tabela 2. Stan elektrolitów u pacjentów w badanych grupach
Table 2. Electrolyte status in individual patient groups

		HD		DO		PNN		GK	
		N	%	N	%	N	%	N	%
sód	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0
	<137 mmol/l	12	31,6	8	42,1	2	11,8	1	6,7
	137–149 mmol/l	26	68,4	11	57,9	15	88,2	14	93,3
	wartość p ¹				NS		NS		NS
	wartość p ²						NS		0,047
potas	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0
	<3,6 mmol/l	0	0,0	4	21,1	1	5,9	0	0,0
	3,6–5,0 mmol/l	17	44,7	15	78,9	12	70,6	15	100,0
	>5,0 mmol/l	21	55,3	0	0,0	4	23,5	0	0,0
	wartość p ¹				<0,001		0,036		<0,001
	wartość p ²						NS		NS
wapń	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0
	<2,2 mmol/l	22	57,9	8	42,1	5	29,4	2	13,3
	2,2–2,75 mmol/l	16	42,1	11	57,9	12	70,6	13	86,7
	wartość p ¹				NS		NS		0,005
		wartość p ²						NS	
fosforany	razem	38	100,0	19	100,0	17	100,0	15	100,0
	<0,8 mmol/l	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7
	0,8–1,45 mmol/l	14	36,8	4	21,1	9	52,9	14	93,3
	>1,45 mmol/l	24	63,2	15	78,9	8	47,1	0	0,0
	wartość p ¹				NS		NS		<0,001
	wartość p ²						NS		<0,001
magnez	razem	34	100,0	16	100,0	17	100,0	15	100,0
	<0,7 mmol/l	0	0,0	6	37,5	1	5,9	0	0,0
	0,7–1,0 mmol/l	12	35,3	9	56,3	10	58,8	15	100,0
	>1,0 mmol/l	22	64,7	1	6,3	6	35,3	0	0,0
	wartość p ¹				<0,001		NS		<0,001
	wartość p ²						0,032		0,011

¹ porównanie HD vs odpowiednio DO, PNN, GK

² porównanie DO vs odpowiednio PNN, GK

Skróty: patrz tab. 1

Chorzy z niewydolnością nerek leczeni dializami mają tendencję do osiągania większych stężeń TSH (tab. 3 i 4). W piśmiennictwie występują sprzeczne informacje o stężeniu TSH – od publikacji o mniejszym stężeniu TSH, poprzez brak zaburzeń stężenia TSH do takich, które potwierdzają większe stężenie TSH u chorych z przewlekłą chorobą nerek [5,13-15]. Stężenie TSH nie zależy od metody leczenia dializami, choć wykazano, że długość takiego leczenia pozytywnie wpływała na zwiększenie stężenia TSH [16]. Badacze potwierdzają też brak zaburzeń rytmu wydzielania dobowego TSH, ale z większą amplitudą,

a także upośledzoną odpowiedzią TSH na tyreoliberynę (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH) [5,13,14,16,17]. Najprawdopodobniej wiąże się to z obecnością kwasicy, która jest potwierdzonym czynnikiem osłabiającym odpowiedź TSH na TRH [13].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że stężenie TT4 u osób z PNN jest mniejsze niż w GK, a najmniejsze w grupie HD (tab. 3).

Inni autorzy nie są zgodni co do stężenia TT4 i stwierdzają, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie TT4 może być niezmienione lub zmniejszone [6].

Tabela 3. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) i hormonów tarczycy u pacjentów w badanych grupach
Table 3. Thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid hormone levels in individual patient groups

		HD	DO	PNN	GK
TSH (μIU/ml)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	1,77 + 1,25	2,00 + 1,32	1,16 + 0,61	1,28 + 0,53
	mediana	1,60	1,89	1,10	1,33
	wartość p ¹		NS	NS	NS
	wartość p ²			0,028	NS
TT4 (nmol/l)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	81,8 + 19,41	92,56 + 21,35	99,99 + 22,71	102,64 + 16,65
	mediana	76,12	95,35	96,39	100,50
	wartość p ¹		NS	0,004	0,001
	wartość p ²			NS	NS
TT3 (nmol/l)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	1,28 + 0,29	1,59 + 0,35	1,55 + 0,29	1,89 + 0,32
	mediana	1,24	1,69	1,56	1,94
	wartość p ¹		0,001	0,002	<0,001
	wartość p ²			NS	0,015
fT4 (pmol/l)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	13,94 + 2,14	14,19 + 2,75	15,34 + 2,74	17,17 + 2,72
	mediana	13,45	13,00	15,26	16,60
	wartość p ¹		NS	0,044	<0,001
	wartość p ²			NS	0,003
fT3 (pmol/l)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	3,95 + 0,72	3,97 + 0,82	4,74 + 0,92	5,17 + 0,78
	mediana	3,75	3,90	4,84	5,22
	wartość p ¹		NS	0,001	<0,001
	wartość p ²			0,013	<0,001
rT3 (pmol/l)	N	38	19	17	15
	średnia ± SD	316,91 + 193,20	308,23 + 78,04	443,28 + 228,57	385,81 + 129,1
	mediana	268,79	287,46	333,97	355,87
	wartość p ¹		NS	NS	0,012
	wartość p ²			NS	NS

¹ porównanie HD vs odpowiednio DO, PNN, GK

² porównanie DO vs odpowiednio PNN, GK

fT3 – wolna trijodotyronina, fT4 – wolna tyroksyna, rT3 – odwrotna trijodotyronina, SD – odchylenie standardowe, TT3 – trijodotyronina całkowita, TT4 – tyroksyna całkowita

Inne skróty: patrz tab. 1

Stężenie TT4 u osób z PNN w okresie przeddializacyjnym jest zwykle większe niż w grupie osób dializowanych, a najmniejsze u osób leczonych DO [16].

Choć nie wykazano związku stężenia TT4 ze stężeniem mocznika (tab. 5), to właśnie duże stężenie mocznika jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na zmniejszenie stężenia tyroksyny opisywanym w piśmiennictwie [5]. Wykazano dodatnią korelację stężeń TT4 i HCO₃ w grupie HD (tab. 5), co jest

zgodne z obserwacjami innych badaczy, którzy stwierdzili, że przewlekła kwasica może zmniejszać stężenie TT4 ze względu na zmniejszenie stężenia białek transportowych [8].

Niniejsze badanie potwierdziło także związek stężeń TT4 i TBG we wszystkich grupach oraz ze stężeniem TP w grupach DO i GK, co może sugerować, że stężenie TT4 zależy od stanu ogólnego pacjenta (tab. 5). Inni badacze także stwierdzili dodatnią korelację TT4 ze stężeniem

Tabela 4. Związki hormonu tyreotropowego (TSH) z wybranymi czynnikami
Table 4. Associations between thyroid-stimulating hormone (TSH) and selected factors

TSH (μIU/ml)*	HD	DO	PNN	GK	TSH (μIU/ml)*	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	-0,181	0,347	-0,099	-0,207	TNF-α (mediana)				
mocznik	-0,138	0,057	0,093	-0,601	<7,9	1,27	1,95	1,10	1,47
TBG	-0,085	0,234	-0,047	-0,064	≥7,9	2,73	1,06	1,30	1,10
prealbuminy	0,093	-0,209	-0,245	-0,070	wartość p*	NS	NS	NS	NS
TP	-0,075	-0,275	-0,298	0,138					
albuminy	0,040	-0,377	0,283	0,293	pleć (mediana)				
Ca	0,192	-0,378	-0,383	0,140	kobiety	1,67	1,37	1,04	1,23
Mg	-0,098	-0,387	-0,109	-0,317	mężczyźni	1,07	1,95	1,27	1,35
CRP	0,173	0,102	0,041	0,219	wartość p*	NS	NS	NS	NS
PRL	0,009	-0,300	0,297	-0,486					
PTH	0,344	-0,164	0,194	-0,205					
wiek	-0,271	-0,550	-0,018	-0,542					
DZM	0,296	0,071	-0,441	-0,429					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy p < 0,05 wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie ±SD i zastosowano analizę wariancji.

* ln TSH – logarytm naturalny TS

Ca – wapń; CRP – białko C-reaktywne; DZM – diureza dobową; Mg – magnez; PRL – prolaktyna; PTH – parathormon; TBG – globulina wiążąca tyroksynę; TNF-α – czynnik martwicy nowotworów α; TP – białko całkowite; TSH – hormon tyreotropowy

Inne skróty: patrz tab. 1

Tabela 5. Związki toksyny całkowitej (TT4) z wybranymi czynnikami
Table 5. Associations between total thyroxine (TT4) and selected factors

TT4 (nmol/l)	HD	DO	PNN	GK	TT4 (nmol/l)	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	0,261	0,109	0,386	0,019	TNF-α (średnia ± SD)				
mocznik	0,035	-0,043	-0,371	0,661	<7,9	82,23 ±17,51	92,40 ±20,24	97,63 ±20,00	106,06 ±14,17
TBG	0,665	0,560	0,613	0,661	≥7,9	80,89 ±23,85	93,91 ±40,57	107,66 ±32,38	100,36 ±18,58
prealbuminy	-0,304	-0,238	-0,215	0,258	wartość p	NS	NS	NS	NS
TP	0,143	0,536	0,001	0,541					
albuminy	-0,022	0,391	-0,145	0,491	pleć (średnia ± SD)				
Ca	0,462	-0,122	0,194	0,472	kobiety	83,88 ±18,55	97,77 ±16,03	110,49 ±24,00	107,90 ±16,23
Mg	-0,047	-0,068	0,302	0,074	mężczyźni	78,24 ±21,01	90,15 ±23,60	90,66 ±17,87	98,03 ±16,64
CRP	-0,284	-0,792	0,166	0,322	wartość p	NS	NS	NS	NS
PRL	-0,130	0,307	0,153	-0,270					
PTH	-0,012	0,042	-0,295	0,203					
wiek	0,214	-0,079	-0,241	0,091					
DZM	-0,155	0,134	-0,151	0,129					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy p < 0,05 wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie ±SD i zastosowano analizę wariancji.

Skróty: patrz tab. 1, 3, 4

Tabela 6. Związki trijodotyroniny całkowitej (TT3) z wybranymi czynnikami
Table 6. Associations between total triiodothyronine (TT3) and selected factors

TT3 (nmol/l)	HD	DO	PNN	GK	TT3 (nmol/l)	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	0,327	-0,191	0,104	0,288	TNF- α (średnia \pm SD)				
mocznik	0,056	0,056	-0,501	-0,197	<7,9	1,23 \pm 0,25	1,61 \pm 0,34	1,52 \pm 0,20	1,74 \pm 0,35
TBG	0,397	0,717	0,449	0,642	\geq 7,9	1,39 \pm 0,34	1,41 \pm 0,49	1,66 \pm 0,51	1,98 \pm 0,27
prealbuminy	0,156	-0,163	-0,378	0,090	wartość p	NS	NS	NS	NS
TP	0,047	0,618	0,260	0,368					
albuminy	0,238	0,581	0,198	0,237	pleć (średnia \pm SD)				
Ca	0,260	-0,098	0,542	0,643	kobiety	1,28 \pm 0,27	1,7 \pm 0,16	1,65 \pm 0,34	1,96 \pm 0,30
Mg	0,203	0,101	-0,054	0,134	mężczyźni	1,29 \pm 0,32	1,54 \pm 0,40	1,46 \pm 0,21	1,83 \pm 0,34
CRP	-0,569	-0,772	0,171	0,456	wartość p	NS	NS	NS	NS
PRL	0,178	0,098	-0,110	-0,323					
PTH	0,277	0,172	-0,079	-0,029					
wiek	-0,273	-0,150	-0,613	-0,413					
DZM	-0,273	0,435	0,213	-0,210					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy $p < 0,05$ wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie \pm SD i zastosowano analizę wariancji. Skróty: patrz tab. 1, 3, 4

Tabela 7. Związki wolnej tyroksyny (fT4) z wybranymi czynnikami
Table 7. Associations between free thyroxine (fT4) and selected factors

fT4 (pmol/l)	HD	DO	PNN	GK	fT4 (pmol/l)	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	0,368	0,154	0,589	-0,192	TNF- α (średnia \pm SD)				
mocznik	-0,191	-0,072	-0,488	0,162	<7,9	14,26 \pm 2,16	14,09 \pm 2,73	14,87 \pm 2,24	18,57 \pm 2,72
TBG	0,415	0,022	0,357	-0,007	\geq 7,9	13,22 \pm 2,00	15,00 \pm 3,96	16,88 \pm 3,99	16,23 \pm 2,42
prealbuminy	-0,297	-0,249	0,090	0,398	wartość p	NS	NS	NS	NS
TP	0,322	0,239	0,202	0,455					
albuminy	-0,151	0,169	0,220	0,603	pleć (średnia \pm SD)				
Ca	0,460	-0,109	0,290	0,053	kobiety	14,14 \pm 1,96	14,26 \pm 3,28	16,20 \pm 2,90	16,45 \pm 1,87
Mg	0,068	-0,140	0,167	-0,016	mężczyźni	13,59 \pm 2,45	14,15 \pm 2,62	14,58 \pm 2,51	17,8 \pm 3,29
CRP	-0,037	-0,427	0,188	-0,065	wartość p	NS	NS	NS	NS
PRL	-0,156	0,284	0,164	-0,231					
PTH	0,022	-0,164	-0,180	0,123					
wiek	0,368	-0,062	-0,231	0,116					
DZM	-0,005	0,051	-0,083	0,031					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy $p < 0,05$ wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie \pm SD i zastosowano analizę wariancji. Skróty: patrz tab. 1, 3, 4

Tabela 8. Związki wolnej trijodotyroniny (fT3) z wybranymi czynnikami
Table 8. Associations between free triiodothyronine (fT3) and selected factors

fT3 (pmol/l)	HD	DO	PNN	GK	fT3 (pmol/l)	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	0,240	-0,155	0,347	0,402	TNF- α (średnia \pm SD)				
mocznik	-0,264	0,123	-0,660	-0,226	<7,9	3,93 \pm 0,80	4,04 \pm 0,82	4,60 \pm 0,82	4,94 \pm 0,92
TBG	-0,053	0,473	0,078	0,288	\geq 7,9	3,99 \pm 0,56	3,40 \pm 0,85	5,19 \pm 1,24	5,32 \pm 0,68
prealbuminy	0,006	-0,133	-0,131	0,129	wartość p	NS	NS	NS	NS
TP	0,470	0,534	0,479	0,428					
albuminy	0,377	0,595	0,721	0,402	pleć (średnia \pm SD)				
Ca	0,287	-0,105	0,507	0,575	kobiety	3,99 \pm 0,76	4,00 \pm 0,55	4,75 \pm 1,09	4,96 \pm 0,67
Mg	0,026	0,135	-0,029	0,139	mężczyźni	3,87 \pm 0,68	3,96 \pm 0,94	4,73 \pm 0,81	5,35 \pm 0,87
CRP	-0,064	-0,408	0,103	0,220	wartość p	NS	NS	NS	NS
PRL	0,219	-0,047	-0,013	-0,441					
PTH	0,390	-0,080	-0,117	-0,222					
wiek	-0,112	-0,308	-0,335	-0,445					
DZM	-0,163	0,509	-0,075	-0,459					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy $p < 0,05$ wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie \pm SD i zastosowano analizę wariancji. Skróty: patrz tab. 1, 3, 4

Tabela 9. Związki rewersu trijodotyroniny (rT3) z wybranymi czynnikami
Table 9. Associations between serum triiodothyronine (rT3) and selected factors

rT3 (pmol/l)*	HD	DO	PNN	GK	rT3 (pmol/l)*	HD	DO	PNN	GK
HCO ₃	0,451	0,086	0,342	0,005	TNF- α (mediana)				
mocznik	-0,011	-0,007	-0,151	-0,009	<7,9	268,79	281,04	333,97	472,30
TBG	0,278	0,019	0,563	0,057	\geq 7,9	257,85	435,51	517,44	304,21
prealbuminy	-0,296	-0,135	-0,107	0,325	wartość p*	NS	0,020	NS	0,022
TP	0,191	0,236	0,052	0,592					
albuminy	-0,031	0,333	-0,193	0,703	pleć (mediana)				
Ca	0,304	0,147	0,039	0,122	kobiety	261,41	279,96	586,39	351,29
Mg	-0,013	-0,174	0,323	0,087	mężczyźni	277,69	287,90	281,97	376,71
CRP	-0,190	-0,122	0,228	-0,197	wartość p*	NS	NS	NS	NS
PRL	-0,202	0,694	0,356	-0,339					
PTH	-0,049	0,036	-0,348	0,194					
wiek	0,325	0,239	-0,072	0,042					
DZM	-0,297	-0,125	-0,103	0,031					

W lewej części tabeli podano współczynniki korelacji Pearsona, gdy $p < 0,05$ wartości współczynników wytłuszczono i zaznaczono kolorem. W prawej części tabeli podano średnie \pm SD i zastosowano analizę wariancji.

* In rT3 – logarytm naturalny rT3

Skróty: patrz tab. 1, 3, 4

albumin i hemoglobiny (Hgb) oraz zdolnością wiązania TBG [2,5]. Wykazali też silny dodatni związek stężenia TT4 z wiekiem, czego jednak nie można tłumaczyć zwiększeniem stężenia TBG, gdyż z wiekiem zmienia się powinowactwo hormonów tarczycy do białek nośnikowych [18]. Takiej zależności nie wykazano w niniejszym badaniu.

W grupie DO stwierdzono silną odwrotną zależność TT4 ze stężeniem CRP (tab. 5), co potwierdzają doniesienia innych autorów, którzy stwierdzili związek zmniejszonego stężenia tyroksyny ze zwiększonymi stężeniami IL-6 i CRP [2]. Dodatni związek stężenia TT4 ze stężeniem Ca stwierdzony w grupie HD (tab. 5) można tłumaczyć zahamowaniem konwersji T4 do T3 u szczurów otrzymujących suplementację Ca [19].

Zmniejszone stężenie TT3 wydaje się jednym z ważniejszych wskaźników śmiertelności u pacjentów w eutyreoze. Prawdopodobnie stanowi to wynik zmniejszenia aktywności 5'-dejdynazy (D1), a nie zmniejszenia dostępności T4. Pojawiają się także opinie, że zmniejszenie stężenia TT3 wiąże się z aktywacją dejdynazy typu 3, a nie zmniejszeniem aktywności dejdynazy typu 1, co przyspiesza proces degradacji TT3 [1,20].

W prezentowanym badaniu stwierdzono, że stężenie TT3 we wszystkich grupach PNN było istotnie mniejsze niż w GK, a najmniejsze w grupie HD (tab. 3). U pacjentów w okresie przeddializacyjnym stwierdzono też silny ujemny związek stężeń TT3 i mocznika, co zgadza się z wynikami innych badaczy [5,9,16]. Podobnie jak inni autorzy nie stwierdzono istotnego związku stężenia TT3 i kwasicy [13]. Czas leczenia hemodializami znamienne poprawia stężenie TT3, jednak chorzy hemodializowani nie osiągają prawidłowego stężenia tego hormonu. U ciężko chorych pacjentów stężenie TT3 jest także odwrotnie zależne od ciężkości choroby [20,21].

W grupach pacjentów dializowanych wykazano silną ujemną zależność stężeń TT3 i CRP, a u pacjentów dializowanych metodą DO dodatni związek ze stężeniami TP i albumin (tab. 6). Związek stanu zapalnego i zwiększonych stężeń markerów zapalenia (np. IL-6, ferrytyny i CRP) na stężenie TT3 potwierdzają inni badacze [2,6,22]. Wykazują także istotny związek stężenia TT3 ze stężeniem albumin i poziomem Hgb, które mogą być wskaźnikami stanu odżywienia pacjenta [2,22].

Dodatnią korelację między stężeniami TT3 a TBG wykazaną w prezentowanym badaniu (tab. 6) potwierdzają inni badacze, a stężenie TT3 jest tym większe, im większe jest stężenie TBG [23]. Wiek chorego jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia TT3, co w naszej pracy wykazano jedynie u pacjentów z PNN [18].

W grupach PNN i GK stwierdzono także dodatni związek stężeń TT3 i Ca (tab. 6), czego nie potwierdzają dane z piśmiennictwa z uwagi na brak piśmiennictwa na ten temat.

W prezentowanych badaniach nie wykazano związku stężeń TT3 i PTH oraz nie potwierdzono wpływu PTH na konwersję hormonalną (tab. 6).

W wykonanych badaniach istotnie mniejsze stężenia fT4 obserwowano wśród osób dializowanych (DO i najmniejsze w HD) (tab. 3). Potwierdzają to inni autorzy [15,16].

W prezentowanym badaniu stwierdzono dodatnią korelację stężenia fT4 ze stężeniami HCO₃, TBG, Ca oraz z wiekiem w grupie HD, a także proporcjonalną zależność stężenia fT4 i stężenia HCO₃ oraz odwrotną ze stężeniem mocznika w grupie PNN (tab. 7). Związek stężenia fT4, kwasicy i stężenia mocznika potwierdzają inni badacze, co tłumaczy się zmniejszeniem stężenia albumin [8,13,22].

W innych badaniach nie potwierdzono zależności stężenia fT4 od wieku [18]. Wykazano za to ujemny związek stężenia fT4 ze stężeniami kreatyniny, TP, fosforanów i żelaza, IL-6, a także dodatnią zależność ze stężeniem albumin, poziomem Hgb i resztkową funkcją nerek [2,22].

Stężenie fT3 jest mniejsze w grupach osób z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z GK, a najmniejsze u osób dializowanych i to niezależnie od zastosowanej metody leczenia (tab. 3). Informacje na temat różnicy stężenia fT3 pomiędzy osobami z przewlekłą chorobą nerek leczonych HD i leczonych zachowawczo są sprzeczne. Jedni autorzy nie stwierdzili różnic pomiędzy tymi grupami, a inni wykazali istotny pozytywny wpływ faktu leczenia dializami i długości trwania tego leczenia na stężenie fT3 [15,21]. Stwierdzili też, że stężenie fT3 jest mniejsze u osób HD niż u DO. Małe stężenie fT3 jest najprawdopodobniej wynikiem zaburzenia funkcji D1 związanej z mocznicą, kwasicą i zwiększeniem stężenia cytokin (IL-6, TNF- α) [4,6,9,11,13,19,22]. W prezentowanym badaniu stwierdzono odwrotną zależność stężenia fT3 i stężenia mocznika tylko w grupie PNN. Nie zauważono związku pomiędzy stężeniem fT3 i stanem zapalnym oraz kwasicą (tab. 8). U pacjentów leczonych nerkozastępczo stwierdzono dodatni związek stężeń fT3 i TP oraz albumin. Inni autorzy potwierdzili te związki, a także zaobserwowali korelację stężenia fT3 z poziomem Hgb [2,9,10,22]. W grupach PNN i GK wykazano dodatni związek stężeń fT3 i Ca (tab. 8), co jest zgodne z pracą Małyszki J. i wsp. [22].

Zwiększenie stężenia rT3 obserwuje się u ciężko chorych, u osób w starszym wieku, z małą aktywnością fizyczną oraz większą liczbą chorób przewlekłych. Taka sytuacja może się wiązać z większą śmiertelnością ciężko chorych pacjentów i najprawdopodobniej jest spowodowana zmniejszeniem aktywności dejdynazy typu 1 i zmniejszeniem wychwytu rT3 przez wątrobę [18,24]. Niektórzy badacze zwiększenie stężenia rT3 tłumaczą aktywacją dejdynazy typu 3, a nie zmniejszeniem aktywności dejdynazy typu 1, gdyż nie stwierdza się zwiększenia stężenia T4s, która jest degradowana przez D1 [1,20].

W prezentowanym badaniu stężenie rT3 było mniejsze u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niż w GK, a istotnie najmniejsze w grupie HD (tab. 3). Ten fakt potwierdzają inni autorzy, którzy twierdzą, że stężenie rT3

mieści się zwykle w granicach wartości referencyjnych, ale stężenie rT3 może być duże prawidłowe u osób leczonych DO i małe prawidłowe u pacjentów leczonych w programie hemodializ [13]. Choć w dostępnym piśmiennictwie stwierdzono, że u pacjentów HD ponad 50 miesięcy stężenie rT3 jest większe niż w grupie osób dializowanych krótko i osób z PNN nerek leczonych zachowawczo [21].

W prezentowanym badaniu stwierdzono dodatnią korelację stężenia rT3 z wiekiem (tab. 9), co inni autorzy wiążą ze zmniejszeniem obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy [18]. Pozytywne relacje stężenia rT3 i stężenia HCO₃ u osób hemodializowanych również może wynikać ze zmniejszenia aktywności D1, choć z drugiej strony nie stwierdzono związku kwasicy i stężenia rT3 [5,9,13,16]. Także dodatni związek stężeń rT3 i TBG w grupie PNN znajduje swoje odzwierciedlenie w piśmiennictwie. Związek stężenia rT3 ze stężeniem białka i albumin w GK wydaje się sprzeczny z doniesieniami w piśmiennictwie [24].

U osób ze zwiększonym stężeniem TNF- α w grupie DO oraz mniejszym stężeniem TNF- α w GK stwierdzono istotnie większe stężenie rT3 (tab. 9), co jest sprzeczne ze sobą i być może nie ma istotnego znaczenia, aczkolwiek inni badacze stwierdzili związek stężenia rT3 ze stężeniem cytokin prozapalnych (IL-6) [25].

Wnioski

1. Stężenie TSH u pacjentów z niewydolnością nerek jest porównywalne z GK, ale ma tendencję do osiągania większych wartości niż u osób zdrowych.

2. Stężenia zarówno całkowitych hormonów tarczycy (TT4, TT3), jak i frakcji wolnych (fT4 i fT3) u badanych pacjentów jest zmniejszone w grupie osób z niewydolnością nerek, a najmniejsze w grupie dializowanych metodami z użyciem krążenia pozaustrojowego (HD).

3. Stężenie rT3 u osób z niewydolnością nerek nie jest zwiększone w porównaniu z grupą osób zdrowych w odróżnieniu od innych chorób przewlekłych.

Podziękowanie

Badanie przeprowadzono w ramach grantu młodego badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 1WM/WB1/2006.

Piśmiennictwo

- den Brinker M., Joosten K.F., Visser T.J. i wsp.: Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: The impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5613–5620
- Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. i wsp.: Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J. Intern. Med.*, 2007; 262: 690–701
- Chonchol M., Lippi G., Salvagno G. i wsp.: Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 1296–1300
- Kutlay S., Atli T., Koseogullari O. i wsp.: Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine – deficient community. *Artif. Organs*, 2005; 29: 329–332
- Lim V.S., Fang V.S., Katz A.I., Refetoff S.: Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary – thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Invest.*, 1977; 60: 522–534
- Mehta H.J., Joseph L.J., Desai K.B. i wsp.: Total and free thyroid hormone levels in chronic renal failure. *J. Postgrad. Med.*, 1991; 37: 79–83
- Santos G.M., Pantoja C.J., Costa e Silva A. i wsp.: Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3 – dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nucl. Recept.*, 2005; 3: 1
- Wiederkehr M.R., Kalogiros J., Krapf R.: Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1190–1197
- Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S. i wsp.: Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2789–2795
- Enia G., Panuccio V., Cutrupi S. i wsp.: Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 538–544
- Fernández-Reyes M.J., Sánchez R., Heras M. i wsp.: Can fT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? *Nefrologia*, 2009; 29: 304–310
- Sakurai S., Hara Y., Miura S. i wsp.: Thyroid functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol. Jpn.*, 1988; 35: 865–876 (streszczenie)
- Brünger M., Hulter H.N., Krapf R.: Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: 648–653
- Tokgoz B., Utas C., Dogukan A. i wsp.: Influence of long term erythropoietin therapy on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients undergoing CAPD. *Renal Failure*, 2002; 24: 315–323
- Yonemura K., Nakajima T., Suzuki T. i wsp.: Low free thyroxine concentrations and deficient nocturnal surge of thyroid-stimulating hormone in haemodialysed patients compared with undialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 668–672
- Lin C.C., Chen T.W., Ng Y.Y. i wsp.: Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 1998; 18: 516–521
- Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Sokalski A. i wsp.: Test czynnościowy TRH – TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). *Nephrol. Dial. Pol.*, 2008; 12: 176–180
- Van den Beld A.W., Visser T.J., Felders R.A. i wsp.: Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 6403–6409
- Etlng N., Fouque F., Garabedian M.: Effect of dietary supply of calcium on thyroid function in rats. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1986; 26: 841–847
- Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E. i wsp.: Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 3202–3211
- Drabczyk R., Grzeszczak W., Trelewicz P.: Wpływ wieloletniej hemodializoterapii na stężenie całkowitej, wolnej i odwrotnej trijodotyroniny w surowicy krwi u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1992; 88: 368–380
- Małyszko J., Małyszko J.S., Pawlak K., Myśliwiec M.: Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *J. Ren. Nutr.*, 2007; 17: 30–37
- Bhatkar S.V., Rajan M.G., Velumani A., Samuel A.M.: Thyroid hormone binding protein abnormalities in patients referred for thyroid disorders. *Indian J. Med. Res.*, 2004; 120: 160–165
- Forestier E., Vinzio S., Sopin R. i wsp.: Increased reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 160: 207–214
- Stouthard J.M.L., van der Poll T., Endert E. i wsp.: Effects of acute and chronic Interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 79: 1342–1346

Ocena wpływu stanu zapalnego na stężenia adipocytokin u pacjentów przewlekle dializowanych

Assessment of the effect of inflammation on adipocytokine levels in dialysis patients

Ewa Paklerska^{1,2}, Stanisław Niemczyk¹, Katarzyna Szamotulska², Zbigniew Bartoszewicz³, Longin Niemczyk⁴, Ewa Filipowicz⁴, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska⁴

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

² Zakład Epidemiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; kierownik: dr n. med. Katarzyna Szamotulska

³ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Kliniki Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: dr n. med. Zbigniew Bartoszewicz

⁴ Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr. hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Streszczenie. Wstęp: Cytokiny uwalniane z tkanki tłuszczowej mogą odpowiadać za rosnącą stale śmiertelność chorych z przyczyn sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek, jak i w populacji ogólnej. Cel pracy: Ocena wpływu stanu zapalnego oraz różnych metod leczenia dializami na stężenia wybranych adipocytokin u chorych przewlekle dializowanych. Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 68 pacjentów (22 kobiety i 46 mężczyzn), w tym 51 leczonych hemodializami (HD) i 17 leczonych dializami otrzewnowymi (DO). Średnia wieku badanych 63 ± 13 lat. Oznaczono na czczo stężenia wybranych adipocytokin (adiponektyna, wisfatyna, leptyna, rezystyna) oraz oceniano parametry stanu zapalnego: stężenia CRP, IL-1 α , IL-6 i TNF- α . Wyniki porównywano z wartościami referencyjnymi. Wyniki: Zarówno u pacjentów HD, jak i DO leptyna, adiponektyna, IL-1 α , CRP nie wykazywały zwiększonych wartości w stosunku do zakresu norm. Obserwowano natomiast zwiększone stężenia rezystyny, wisfatyny, IL-6 i TNF- α . Stężenia rezystyny korelowały dodatnio z IL-1 α , IL-6, TNF- α , a wisfatyny i leptyny wykazywały ujemne korelacje z TNF- α . W badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy adiponektyną całkowitą a markerami stanu zapalnego. Wnioski: 1. Zwiększenie stężenia rezystyny może się wiązać z przewlekłym subklinicznym stanem zapalnym u pacjentów dializowanych. 2. Stężenia leptyny i adiponektyny u chorych dializowanych nie wykazują zwiększonych wartości u pacjentów HD i DO w stosunku do wartości referencyjnych. 3. Rodzaj leczenia dializami nie wpływa na stężenia całkowitej adiponektyny i wisfatyny.

Słowa kluczowe: adipocytokiny, dializoterapia, schyłkowa niewydolność nerek, stan zapalny, tkanka tłuszczowa

Abstract. Introduction: Cytokines released from adipose tissue may be responsible for constantly increasing mortality from cardiovascular events in uremic patients and the general population. Aim: Assessment of the effect of inflammation and type of dialysis therapy on adipocytokine levels in patients on chronic dialysis. Material and methods: The study involved 68 patients (22 women and 46 men), including 51 patients on hemodialysis (HD) and 17 on peritoneal dialysis (PD). Mean age of patients was 63 ± 13 years. We measured the fasting levels of selected adipocytokines (adiponectin, visfatin, leptin, resistin) as well as the levels of inflammatory markers (CRP, IL-1 α , IL-6, TNF- α). The results were compared with the reference values. Results: In HD and PD patients, leptin, adiponectin, IL-1 α , and CRP levels were normal. Increased levels of resistin, visfatin, IL-6, and TNF- α were observed. Resistin correlated positively with IL-1 α , IL-6, and TNF- α . Visfatin and leptin showed negative correlations with TNF- α . There was no correlation between total adiponectin and inflammatory markers. Conclusions: Increased resistin levels may be associated with chronic subclinical inflammation in dialysed patients. Leptin and adiponectin levels in HD and PD patients are within normal ranges. The type of dialysis therapy does not affect total adiponectin and visfatin levels.

Key words: adipocytokine, adipose tissue, dialysis therapy, End Stage Renal Disease (ESRD), inflammation

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 348–353

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 601 34 30 36,
e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Czas przeżycia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) jest znacznie skrócony, głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, większość pacjentów dializowanych umiera w ciągu 5 lat od momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [1]. W świetle najnowszych badań za rozwój miażdżycy i związanych z nią śmiertelnych następstw mogą odpowiadać zaburzenia prowadzące do nadmiernej sekrecji cytokin prozapalnych. Stymulowana przez te substancje reakcja zapalna prowadzi do przebudowy miażdżycowej naczyń. Za złe rokowanie w tej grupie pacjentów odpowiadają zaburzenia regulacji gospodarki cytokinowej nakładające się na tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej [2]. Tkanka tłuszczowa wydziela różne adipokiny i cytokiny (wyraźne rozróżnienie między tymi związkami nie zawsze jest możliwe); mogą one odgrywać ważną rolę w rozwoju powikłań metabolicznych związanych z otyłością, takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2 oraz przedwczesna miażdżycza, a w PChN mogą powodować zwiększenie systemowego zapalenia. Należy przeprowadzić wiele badań, aby wyjaśnić złożone interakcje między różnymi substancjami wydzielanymi przez tkankę tłuszczową i jej wpływ na stan zapalny i związane z nim powikłania naczyniowe w populacji chorych z PChN [1].

Cel pracy

1. Ocena wpływu stanu zapalnego na stężenia wybranych adipocytokin u chorych przewlekle dializowanych.
2. Ocena wpływu różnych metod leczenia dializami na stężenia adipocytokin.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 68 pacjentów leczonych hemodializami (HD) i dializami otrzewnowymi (DO). Poszczególne grupy badawcze liczyły odpowiednio: 51 HD (K = 16, M = 35), 17 DO (K = 6, M = 11). Średnia wieku badanych wynosiła 63 ± 13 lat. Kryteria włączenia pacjentów do badania były następujące: stabilny stan chorego, ponad 3-miesięczny okres leczenia dializami, klirens mocznika znormalizowany do objętości jego dystrybucji (współczynnik Kt/V) u HD $\geq 1,2$ i/lub wskaźnik redukcji mocznika (*urea reduction ratio* – URR) $\geq 0,6$, a u DO $\geq 1,8$. Z badania wykluczono pacjentów: chorych na cukrzycę, z aktywnymi procesami zapalnymi i autoimmunologicznymi, ciężką niewydolnością wątroby i wirusowym zapaleniem wątroby typu C, po operacjach gruczołów endokrynnych, po leczeniu I¹³¹, przyjmujących leki wpływające na profil hormonalny, z chorobami nowotworowymi i innymi poważnymi schorzeniami nierokującymi

przeżycia <1 roku. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (20.06.2006). Oznaczono na czczo stężenia wybranych adipocytokin (adiponektyna, wisfatyna, leptyna, rezystyna) oraz parametry stanu zapalnego: białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), interleukiny 1 α (IL-1 α), interleukiny 6 α (IL-6) i czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor* α – TNF- α). Pomiary wykonywano pomiędzy dializami w środku tygodnia, w odstępie około 24 godzin po dializie u HD. Powyższe grupy chorych nie różniły się pod względem płci i wieku. Do oznaczeń używano: IL-1 α i IL-6 testów immunoenzymatycznych typu sandwich (R&D), a TNF- α testu ELISA (Pierce, Rocford), stężenia leptyny, rezystyny testów immunoenzymatycznych typu sandwich (Bio Vendor), wisfatyny firmy Phoenix, a adiponektyny całkowitej testu płytkowego ELISA (Alpco Diagnostics).

W pracy zastosowano statystyki opisowe i test nieparametryczny Manna i Whitneya. Obliczenia wykonywano z użyciem programu SPSS v.12.0.1. Za poziom istotności przyjęto wartość p poniżej 0,05. Korelacje pomiędzy poszczególnymi parametrami oceniano za pomocą korelacji rangowej Spearmana.

Wyniki

Średnie wartości wieku w badanych grupach wynosiły: u HD $62,73 \pm 12,72$, u DO $65,18 \pm 13,06$. Odpowiednio średnie dla wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) przedstawiały się następująco: HD $26,74 \text{ kg/m}^2 \pm 4,55$, DO $23,69 \text{ kg/m}^2 \pm 2,13$ ($p = 0,007$). Mężczyźni HD wykazywali istotnie większe wartości BMI w porównaniu z mężczyznami DO ($p = 0,013$).

Średnie stężenie całkowitej adiponektyny u pacjentów HD wynosiło $1,68 \pm 0,81$ i odpowiednio u DO $1,56 \pm 0,93$ i mieściło się w zakresie wartości referencyjnych. U kobiety DO średnie stężenia adiponektyny były większe niż u mężczyzn DO ($p = 0,046$). Stężenie adiponektyny korelowało ujemnie z TNF- α u pacjentów HD ($r = -0,313$; $p = 0,046$). Stężenia rezystyny i wisfatyny wykazywały zwiększone średnie stężenia u HD i DO w stosunku do wartości referencyjnych i wynosiły odpowiednio: rezystyna HD $18,05 \pm 6,70$ i DO $18,41 \pm 9,85$; wisfatyna HD $38,93 \pm 23,32$ i DO $52,67 \pm 40,96$. Stężenia rezystyny korelują dodatnio z IL-6 ($r = 0,396$; $p = 0,005$) u wszystkich HD i po uwzględnieniu płci korelacja ta występuje tylko u mężczyzn HD. Ponadto jest pozytywny związek stężenia rezystyny z IL-1 α i CRP u mężczyzn HD i z TNF- α u kobiet HD. Stężenia wisfatyny korelują ujemnie z TNF- α ($r = -0,449$; $p = 0,003$) i słabo dodatnio z CRP ($r = 0,284$; $p = 0,044$) u wszystkich HD.

Średnie stężenia leptyny wynosiły u HD $18,62 \pm 16,43$; a u DO $18,03 \pm 13,96$ i na ogół mieściły się w zakresie

wartości referencyjnych. Leptyna koreluje ujemnie z IL-1 α u kobiet DO i dodatnio z CRP u mężczyzn DO. Średnie stężenia adiponektyny całkowitej, leptyny, rezystyny, wisfatyny w badanych grupach pacjentów HD i DO nie wykazywały istotnych różnic statystycznych. U kobiet w porównaniu z mężczyznami stwierdzono statystycznie istotnie większe stężenia adiponektyny i leptyny niezależnie od rodzaju dializy.

Średnie stężenia IL-6 i TNF- α były większe w odniesieniu do wartości referencyjnych w obu badanych grupach: u pacjentów HD wynosiły $9,08 \pm 8,29$ i $12,68 \pm 13,09$, a u DO $74,90 \pm 272,45$ i $8,57 \pm 4,32$. Stężenie IL-1 α występowało w prawidłowych wartościach zarówno u HD, jak i DO, i odpowiednio wynosiło $2,54 \pm 3,82$ i $2,48 \pm 8,81$. Średnie wartości CRP mieściły się w normie i przedstawiały następująco: u pacjentów HD $12,70 \pm 16,86$, a u DO $6,18 \pm 6,83$. Średnie stężenia badanych markerów zapalnych nie wykazywały istotnych statystycznych różnic w poszczególnych grupach. Zaobserwowano tendencję do mniejszych wartości markerów stanu zapalnego u mężczyzn z wyjątkiem IL-1 α , co jednak nie wykazało istotności statystycznej.

Charakterystykę kliniczną i biochemiczną, korelacje z uwzględnieniem podziału na płeć przedstawiono w tabelach 1–3.

Omówienie

Cytokiny są glikoproteinami regulującymi m.in. procesy zapalne. IL-6 jest ważną cytokiną zapalną wydzielaną przez aktywowane limfocyty, a około 20–30% krążącej IL-6 pochodzi z makrofagów wchodzących w skład tkanki tłuszczowej [1]. IL-1 występuje głównie w dwóch postaciach: IL-1 α i IL-1 β , które pełnią podobne funkcje. Nasilają one procesy immunologiczne oraz pobudzają wytwarzanie IL-6, IL-8, TNF- α i cząstek adhezyjnych. Zwiększoną ekspresję tych cytokin wykazano w komórkach naczyń zmienionych miażdżycowo [2]. TNF- α jest syntetyzowane głównie przez makrofagi naciekające podskórną tkankę tłuszczową [3]. Jego zwiększone stężenie występuje w otyłości i wiąże się z opornością na insulinę i rozwojem cukrzycy typu 2 [3,4].

Najbardziej znaną adipocytokiną jest leptyna, jej stężenie jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej. Zwiększa się dynamicznie podczas ostrej fazy zapalenia pod wpływem cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1, IL-6 i lipopolisacharydy [5]. Adiponektyna jest hormonem białkowym produkowanym niemal wyłącznie przez komórki tłuszczowe. W przeciwieństwie do leptyny stężenie adiponektyny jest mniejsze u osób z otyłością [3]. Wykazuje cechy działania przeciwzapalnego oraz ochronny wpływ na układ krążenia poprzez aktywność przeciwzapalną, która polega na hamowaniu aktywności i proliferacji komórek T i produkcji TNF- α przez

makrofagi [3]. Rezystyna pełni rolę ogniwa łączącego stan zapalny z chorobami układu krążenia. Produkowana jest przez adipocyty i makrofagi. Zwiększa produkcję TNF- α , IL-1, IL-6, które nasilają jej ekspresję. Ponadto zwiększa aktywność molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonna, prowadząc do gromadzenia lipidów. Przypisuje się jej rolę w patogenezie insulinoooporności u osób otyłych [6]. Wisfatyna produkowana jest przez adipocyty i makrofagi, a czynnikiem stymulującym jej wytwarzanie jest TNF- α . Wykazuje silne właściwości prozapalne, aktywując leukocyty i stymulując produkcję cytokin, takich jak: IL-1 α , TNF- α , IL-6. Ponadto wywiera działanie insulinomimetyczne. Otyłości towarzyszą jej zwiększone stężenia [6].

Szczególną rolę w patomechanizmie miażdżycy przypisuje się interleukinom i TNF- α . IL-1, IL-6 oraz TNF- α wydają się istotne w rozwoju powikłań naczyniowych u pacjentów z PChN [2,7]. Dowody wskazują, że procesy zapalne występują już na początkowym etapie uszkodzenia nerek, a umiarkowana niewydolność nerek wiąże się ze stale zwiększonymi stężeniami CRP u tych chorych. Wykazano, że zwiększone stężenie CRP jest czynnikiem prognostycznym śmiertelności z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w PChN i u pacjentów dializowanych [8]. Co więcej, przewlekły, ale nie ostry stan zapalny, wiąże się z większym ryzykiem zgonu u pacjentów dializowanych. Do takich rokowniczych markerów stanu zapalnego obok CRP należą też IL-6 i fibrynogen [9]. W rzeczywistości wykazano, że IL-6 ma silniejszą prognostyczną wartość niż CRP w grupie chorych HD [4]. Według innych danych spośród 4 domniemanych biochemicznych markerów ryzyka, takich jak: CRP, IL-6, stężenie albuminy i fetuiny-A, to IL-6 jest najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności w PChN [10]. W niniejszej pracy wartość IL-6 i TNF- α miało większe znaczenie dla określenia stanu zapalnego u chorych dializowanych niż CRP. Przy prawidłowych średnich stężeniach CRP i BMI u pacjentów z chorobami nerek występują nieprawidłowe wartości markerów stanu zapalnego, tj. IL-6 i TNF- α (tab. 1). Wyniki pośrednio mogą potwierdzać te uzyskiwane przez innych autorów.

Stężenia adipocytokin wykazują zróżnicowanie związane z płcią (tab. 1). Adipocytokiny korelują ze wskaźnikami stanu zapalnego silniej u kobiet niż u mężczyzn. Silniejsze korelacje pomiędzy adipocytokinami (adiponektyna, rezystyna, wisfatyna) a markerami stanu zapalnego występują w grupie pacjentów leczonych hemodializami (tab. 2 i 3). Na ogół markery przewlekłego stanu zapalnego korelują dodatnio z rezystyną (TNF- α , IL-1, IL-6), a ujemnie z leptyną (IL-1 α) i wisfatyną (TNF- α), co świadczyłoby o tym, że zwiększone wartości rezystyny wiążą się ze stanem zapalnym (tab. 2 i 3). Prawdopodobnie rezystyna odgrywa istotną rolę w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów z chorobami nerek.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo
Table 1. Characteristics of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis

	Pacjenci hemodializowani n = 51		Pacjenci dializowani otrzewnowo n = 17		Wartości referencyjne	
	kobiety n = 16	mężczyźni n = 35	kobiety n = 6	mężczyźni n = 11	kobiety	mężczyźni
wiek (lata)	63,69 ± 9,26 (62,00)	62,29 ± 14,12 (63,00)	66,33 ± 13,72 (70,50)	64,55 ± 13,32 (67,00)		
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 5,8 (25,2)	26,4 ± 4,0 (25,7)	24,4 ± 1,8 (23,9)	23,3 ± 2,3 (23,8)		
ADNP (ng/ml)	1,90 ± 0,97 (1,88)	1,58 ± 0,72 (1,60)	1,78 ± 0,50 (1,98)	1,44 ± 1,10 (1,33)	0,54–12,70	0,78–7,82
leptyna (ng/ml)	31,31 ± 15,68 (38,80)	12,82 ± 13,34 (8,27)	18,74 ± 11,36 (18,61)	17,64 ± 15–70 (14,01)	8,0–50,0	8,0–50,0
wisfatyna (ng/ml)	47,62 ± 37,94 (36,21)	34,96 ± 10,61 (34,24)	54,94 ± 42,14 (38,38)	51,43 ± 42,32 (42,45)	13,7–17,1	12,1–16,3
rezystyna (ng/ml)	17,92 ± 4,99 (17,53)	18,11 ± 7,41 (15,90)	25,06 ± 13,91 (19,98)	14,79 ± 4,20 (15,70)	4,1–12,1	4,1–12,1
IL-1α (pg/ml)	2,25 ± 2,10 (1,06)	2,68 ± 4,41 (1,70)	2,06 ± 1,46 (1,71)	2,71 ± 3,37 (1,10)	<3,9	<3,9
IL-6 (pg/ml)	8,20 ± 3,33 (7,90) ³	9,47 ± 9,74 (7,11) ¹	8,62 ± 5,06 (8,13)	9,17 ± 4,62 (9,47)	<3,12	<3,12
TNF-α (pg/ml)	9,86 ± 9,01 (8,75) ³	14,30 ± 14,87 (10,30) ²	10,04 ± 4,00 (10,15)	7,77 ± 4,45 (7,99)	<1,3	<1,3
CRP (mg/l)	8,41 ± 11,40 (4,80)	14,66 ± 18,65 (6,40)	3,87 ± 2,67 (3,60)	7,45 ± 8,12 (5,80)	0–10	0–10

Dane przedstawiono jako średnie ± SD, w nawiasie podano mediany.

ADNP – adiponektyna całkowita, BMI – wskaźnik masy ciała, CRP – białko C-reaktywne, IL-1α – interleukina 1α, IL-6 – interleukina 6,

TFN-α – czynnik martwicy guza α

¹ n = 34; ² n = 26; ³ n = 15

Tabela 2. Korelacje pomiędzy markerami stanu zapalnego a adipocytokinami i wskaźnikiem masy ciała (BMI) w grupie pacjentów hemodializowanych z uwzględnieniem płci

Table 2. Correlations between inflammatory markers and adipocytokines and body mass index (BMI) in hemodialysis patients depending on sex

	IL-1α		IL-6		TNF-α		CRP	
	kobiety n = 16	mężczyźni n = 35	kobiety n = 15	mężczyźni n = 34	kobiety n = 15	mężczyźni n = 26	kobiety n = 16	mężczyźni n = 35
ADNP (ng/ml)	r = -0,339 p = NS	r = 0,126 p = NS	r = 0,249 p = NS	r = -0,110 p = NS	r = -0,256 p = NS	r = -0,328 p = NS	r = -0,439 p = NS	r = -0,024 p = NS
leptyna (ng/ml)	r = 0,391 p = NS	r = -0,053 p = NS	r = 0,266 p = NS	r = 0,199 p = NS	r = -0,242 p = NS	r = 0,204 p = NS	r = 0,262 p = NS	r = 0,224 p = NS
wisfatyna (ng/ml)	r = 0,021 p = NS	r = -0,083 p = NS	r = 0,027 p = NS	r = 0,023 p = NS	r = -0,552 p = 0,033	r = -0,406 p = 0,039	r = 0,197 p = NS	r = 0,375 p = 0,027
rezystyna (ng/ml)	r = -0,200 p = NS	r = 0,338 p = 0,047	r = 0,170 p = NS	r = 0,457 p = 0,007	r = 0,618 p = 0,014	r = -0,032 p = NS	r = 0,084 p = NS	r = 0,348 p = 0,041
BMI (kg/m ²)	r = 0,299 p = NS	r = 0,056 p = NS	r = 0,349 p = NS	r = -0,030 p = NS	r = -0,245 p = NS	r = 0,143 p = NS	r = 0,231 p = NS	r = -0,068 p = NS

NS – nieistotne statystycznie

Skróty: patrz tab. 1.

CRP, który jest wskaźnikiem ostrego stanu zapalnego, wykazuje dodatnią korelację z leptyną w grupie mężczyzn DO, co mogłoby świadczyć o zmiennej roli tej adipocytokiny w zależności od stopnia zaawansowania procesu zapalnego (tab. 2 i 3).

Adiponektyna i leptyna nie wykazują żadnych korelacji z markerami stanu zapalnego w grupie pacjentów HD (tab. 2). W jednym z badań stężenie adiponektyny okazało

się około 2-krotnie większe u pacjentów HD niż w populacji ogólnej, w tym większe u kobiet niż u mężczyzn i odwrotnie skorelowane ze stężeniem CRP i BMI [11]. Ponadto wyjściowe stężenie adiponektyny całkowitej (*adiponectin* – ADPN) było mniejsze u pacjentów z chorobami układu krążenia. Z kolei w badaniu tym małe stężenie ADPN w surowicy było związane ze stanem zapalnym, ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i zwiększoną śmiertelnością

Tabela 3. Korelacje pomiędzy markerami stanu zapalnego a adipocytokinami i wskaźnikiem masy ciała (BMI) w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo z uwzględnieniem płci**Table 3. Correlations between inflammatory markers and adipocytokines and body mass index (BMI) in patients on peritoneal dialysis depending on sex**

	IL-1 α		IL-6		TNF- α		CRP	
	kobiety n = 6	mężczyźni n = 11	kobiety n = 6	mężczyźni n = 11	kobiety n = 6	mężczyźni n = 11	kobiety n = 6	mężczyźni n = 11
ADNP (ng/ml)	r = -0,371 p = NS	r = 0,182 p = NS	r = 0,029 p = NS	r = 0,073 p = NS	r = -0,522 p = NS	r = 0,382 p = NS	r = -0,314 p = NS	r = -0,473 p = NS
leptyna (ng/ml)	r = -0,829 p = 0,042	r = -0,318 p = NS	r = -0,371 p = NS	r = 0,114 p = NS	r = -0,406 p = NS	r = -0,255 p = NS	r = -0,143 p = NS	r = 0,655 p = 0,029
wisfatyna (ng/ml)	r = -0,543 p = NS	r = 0,409 p = NS	r = -0,429 p = NS	r = -0,073 p = NS	r = -0,464 p = NS	r = -0,055 p = NS	r = 0,086 p = NS	r = 0,109 p = N
rezystyna (ng/ml)	r = 0,314 p = NS	r = -0,100 p = NS	r = 0,771 p = NS	r = -0,027 p = NS	r = -0,058 p = NS	r = 0,018 p = NS	r = 0,486 p = NS	r = 0,327 p = NS
BMI (kg/m ²)	r = -0,829 p = 0,042	r = -0,245 p = NS	r = -0,486 p = NS	r = 0,050 p = NS	r = -0,377 p = NS	r = 0,255 p = NS	r = 0,086 p = NS	r = -0,409 p = NS

Skróty: patrz tab. 1 i 2

z tego powodu [11]. Te kliniczne obserwacje zostały potwierdzone przez badania eksperymentalne dowodzące, że TNF- α i IL-6 hamują ekspresję genu adiponektyny w komórkach tłuszczowych [3]. U pacjentów z PChN stężenia TNF- α i IL-1 są zwiększone i zwiększają również sekrecję leptyny [12]. Ponadto CRP koreluje ze stężeniem leptyny, co sugeruje, że zapalenie może wpływać na wytwarzanie leptyny [13]. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy IL-6 i stężeniem leptyny, co sugeruje, że zapalenie może się przyczyniać do hiperleptynemii w PChN lub odwrotnie. Leptyna i jej receptory z względu na strukturalne i funkcjonalne podobieństwo z członkami rodzin cytokin mogą wykazywać reakcję krzyżową z IL-6. Dowody przedstawiane w piśmiennictwie sugerują, że reakcje ostrej fazy mogą pobudzić produkcję leptyny, którą wówczas można traktować jako białko ostrej fazy pełniące funkcje wspomagające układ immunologiczny. Natomiast w przewlekłym zapaleniu długotrwała stymulacja tkanki tłuszczowej przez cytokiny prozapalne powoduje hamowanie produkcji leptyny [5,14]. W niniejszym badaniu uzyskano odmienne wyniki, a stężenia leptyny nie miały związku ze stanem zapalnym.

Związek rezystyny z markerami stanu zapalnego potwierdzono w badaniach klinicznych [15]. U chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych stwierdzono proporcjonalną zależność między rezystyną a receptorem 2 TNF- α , IL-6 [15]. Ponadto w PChN obserwowano niezależny od innych markerów związek rezystyny ze stężeniem CRP, IL-6, TNF- α . Także przedstawiane badanie potwierdza związek zwiększenia stężenia rezystyny ze stanem zapalnym, szczególnie u osób hemodializowanych (tab. 2).

Rezystyna nasilała wydzielanie aktywnych cząsteczek z komórek śródbłonna prowadzących do jego dysfunkcji

i rozwoju miażdżycy. Działanie to obserwowano u myszy przy średnim stężeniu rezystyny wynoszącym około 25,4 ng/ml, podczas gdy fizjologiczne stężenie rezystyny w osoczu u ludzi wynosi 5–20 ng/ml [15]. Wpływ rezystyny na proces miażdżycowy, według innych badaczy, można tłumaczyć nie tylko zmianą aktywności śródbłonna, ale także ułatwieniem procesu angiogenezy [15]. W badaniu Yaturu i wsp. stężenie rezystyny korelowało z CRP i TNF- α . Związek pomiędzy rezystyną a TNF- α sugeruje, że rezystyna może odgrywać ważną rolę w subklinicznym zapaleniu związanym z przewlekłą niewydolnością nerek. Ponadto w badaniu tym stężenia adiponektyny były prawidłowe u pacjentów z PChN pomimo niekorzystnych warunków metabolicznych związanych ze współwystępowaniem choroby sercowo-naczyniowej u 60% chorych [16]. W prezentowanym badaniu wykazano związek IL-1 α i IL-6, TNF- α u kobiet i CRP u mężczyzn (tab. 2). Potwierdza się to również w innych badaniach, gdzie zwiększone wartości rezystyny wiązały się ze stanem zapalnym u pacjentów HD. W badaniu tym u pacjentów HD z hsCRP >6 mg/l rezystyna i IL-6 osiągały znacznie większe stężenia. U pacjentów HD rezystyna korelowała istotnie z hsCRP, IL-6, co obserwowano również u zdrowych ochotników [17].

Patofizjologiczna rola wisfatyny nie jest w pełni poznana, tylko kilka badań sugeruje jej prozapalną aktywność. W jednym z badań obserwowano większe stężenia tej adipocytokiny w grupie pacjentów DO niż HD i grupie kontrolnej. W analizie dwóch zmiennych stężenie wisfatyny dodatkowo korelowało z IL-6, TNF- α i BMI. Związki wisfatyny z IL-6 i TNF- α pozostawały także istotne statystycznie po wyeliminowaniu wpływu BMI w analizie regresji wielu zmiennych. Zwiększone stężenie wisfatyny wydaje się wiązać z cytokinami prozapalnymi, takimi jak IL-6 i TNF- α .

[18]. Nie potwierdza tego przedstawiane badanie, stężenia wisfatyny były zwiększone, ale nie wykazano korelacji ze stanem zapalnym, a u chorych HD korelacja TNF- α była ujemna. Rodzaj dializoterapii nie wpływał na stężenie ADPN i wisfatyny w niniejszym badaniu (tab. 1).

Wnioski

1. Zwiększenie stężenia rezystyny można powiązać z przewlekłym subklinicznym stanem zapalnym u pacjentów dializowanych.

2. Stężenia leptyny i adiponektyny u chorych dializowanych nie wykazują zwiększonych wartości u pacjentów HD i DO w stosunku do wartości referencyjnych.

3. Rodzaj leczenia dializami nie wpływa na stężenia całkowitej adiponektyny i wisfatyny.

Piśmiennictwo

1. Axelsson J., Heimbürger O., Stenvinkel P.: Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib. Nephrol.*, 2006; 151: 165–174
2. Kościow K., Malecki R., Adamiec R.: Cytokiny, metaloproteiny i neopteryna a śmiertelność sercowo-naczyniowa chorych na przewlekłą niewydolność nerek. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2007; 127: 54–57
3. Chudek J., Adamczak M., Nieszporek T., Więcek A.: The adipose tissue as an endocrine organ – a nephrologists' perspective. *Contrib. Nephrol.*, 2006; 151: 70–90
4. Pecoits-Filho R., Heimbürger O., Bárány P. i wsp.: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 1212–1218
5. Lord G.M.: Leptin as a proinflammatory cytokine. *Contrib. Nephrol.*, 2006; 151: 151–164
6. Siemińska L.: Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 330–341
7. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1111–1119
8. Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A. i wsp.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1999; 55: 648–658
9. Panichi V., Maggiore U., Taccola D. i wsp.: Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1154–1160
10. Honda H., Qureshi A.R., Heimbürger O. i wsp.: Serum albumin, C-reactive protein, interleukin-6 and fetuin-A as predictor of malnutrition, cardiovascular disease and mortality in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 47: 139–148
11. Rao M., Li L., Tighiouart H., Jaber B.L. i wsp.: Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 2619–2628
12. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S.: Leptin in immunology. *J. Immunol.*, 2005; 174: 3137–3142
13. Nordfors L., Lönnqvist F., Heimbürger O. i wsp.: Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1998; 54: 1267–1275
14. Dashti N., Einollahi N., Nabatchian F.: Leptin And interleukin-6 in end-stage renal disease. *Pak. J. Med. Sci.*, 2008; 24: 694–697
15. Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M.: Rezystyna czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online), 2009; 63: 485–491
16. Yaturu S., Reddy R.D., Rains J., Jain S.K.: Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. *Cytokine*, 2007; 37: 1–5
17. Malyszko J., Malyszko J.S., Koźmiński P. i wsp.: Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients. *Nephrology*, 2007; 12: 246–253
18. Erten Y., Ebinc F.A., Ebinc H. i wsp.: The relationship of visfatin levels to inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren. Fail.*, 2008; 30: 617–623

Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnego głodzenia u chorych hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną

Changes in leptin and neuropeptide Y levels during a 4-hour fast in undernourished and obese patients undergoing hemodialysis in comparison with the control group

Katarzyna Romejko-Ciepielewska¹, Stanisław Niemczyk¹, Katarzyna Szamotulska², Zbigniew Bartoszewicz³, Małgorzata Gomółka¹, Longin Niemczyk⁴, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska⁴

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

² Zakład Epidemiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; kierownik: dr n. med. Katarzyna Szamotulska

³ Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Bar-Andziak

⁴ Laboratorium Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

kierownik: dr n. med. Zbigniew Bartoszewicz

Streszczenie. Wstęp: Niedożywienie występuje u około 40% pacjentów dializowanych. Przyczyną utraty masy ciała u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) są m.in. zaburzenia hormonalne. Cel pracy: Głównym celem badania było ustalenie, czy zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y (*neuropeptide Y* – NPY) u chorych hemodializowanych (HD) w próbie 4-godzinnego głodzenia mogą wpływać na rozwój niedożywienia. Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 87 pacjentów (37 osób HD i 50 osób z grupy kontrolnej [GK]). Próbkę krwi do oznaczeń leptyny i NPY pobrano 2-krotnie (o godzinie 8.00, po 12-godzinny okresie przebywania na czczo oraz o godzinie 12.00, po 4-godzinnym okresie przedłużonego głodzenia). Wyniki: W próbie 4-godzinnego głodzenia stężenia leptyny zmniejszyły się u wszystkich chorych z PNN, różnicę istotną statystycznie zaobserwowano u pacjentów HD z prawidłową masą ciała, stężenia NPY nieznacznie zmniejszyły się u pacjentów HD niedożywionych. Wnioski: U chorych HD niedożywionych duże stężenia leptyny na czczo i brak istotnego zmniejszenia tych stężeń w próbie głodzenia dowodzi związku tego hormonu tkanki tłuszczowej z rozwojem niedożywienia, może to wynikać ze zmniejszenia stężenia NPY.

Słowa kluczowe: leptyna, neuropeptyd Y, niedożywienie, przewlekła niewydolność nerek

Abstract. Introduction: Malnutrition is present in approximately 40% of dialysis patients. Weight loss in patients with chronic renal failure (CRF) may be caused by hormone disorders. Aim: We investigated whether the changes in leptin and neuropeptide Y (NPY) levels may favor the development of malnutrition in hemodialysis (HD) patients. Material and methods: The study involved 87 patients (37 HD patients and 50 controls). Blood samples for leptin and NPY measurement were taken twice (at 8 a.m., after a 12-hour fast, and at noon, after 4 hours of prolonged fasting). Results: During a 4-hour fast, we observed a decrease in leptin levels in all CRF patients, with statistically significant differences in HD patients with normal body weight. NPY levels were slightly reduced in undernourished HD patients. Conclusions: High fasting leptin levels and no significant reduction in these levels during prolonged fasting in undernourished HD patients indicate an association between this adipose-derived hormone and the development of malnutrition. This association may result from reduced NPY levels.

Key words: chronic renal failure, leptin, malnutrition, neuropeptide Y

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 354–361

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Romejko-Ciepielewska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii

CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 212,

e-mail: katarzyna.romejko@op.pl

Wstęp

Niedożywienie i niechęć do przyjmowania pokarmów występują nawet u 40% pacjentów dializowanych [1]. Zaburzenia apetytu w tej grupie chorych prowadzą do utraty masy ciała, zmniejszenia stężenia osoczowych białek i niedokrwistości. Anoreksja jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych hemodializowanych (HD). W przypadku pacjentów HD ze zmniejszoną masą ciała stwierdzono znacznie większą śmiertelność [2].

U chorych z niewydolnością nerek zaburzenia apetytu mają złożony charakter, są również spowodowane zaburzeniami hormonalnymi. Nieprawidłowe stężenia wielu substancji, takich jak: cholecystokinina (CCK), glukoza, insulina, grelina, leptyna, hormon wzrostu, hormony tarczycy, molekuly o średniej masie cząsteczkowej (*middle-size molecules* – MMs), neuropeptyd Y (*neuropeptide Y* – NPY) oraz zwiększone stężenia cytokin zapalnych w osoczu wpływają na hamowanie apetytu.

Jednym z ważnych czynników endokrynnych hamujących przyjmowanie pokarmów u chorych HD jest hiperleptynemii. Nerki odgrywają główną rolę w metabolizmie leptyny. Leptyna jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych, w kanalikach nerkowych dochodzi do wychwytu zwrotnego leptyny i/lub jej komórkowej degradacji [3]. Zmniejszenie przesączania kłębuszkowego u chorych z niewydolnością nerek powoduje obniżenie klirensu nerkowego leptyny i zwiększenie jej stężenia w osoczu już we wczesnych fazach przewlekłej niewydolności nerek (PNN). Do zwiększenia stężenia leptyny w osoczu oprócz retencji leptyny przyczyniają się także hiperinsulinemia i stan zapalny [4]. Leptyna pobudza ośrodek sytości w podwzgórzu i hamuje przyjmowanie pokarmów. Leptyna zwiększa ekspresję mRNA proopiomelanokortyny (*proopiomelanocortin* – POMC) w jądrze łukowatym (*arcuate nucleus* – ARC), co prowadzi do zwiększenia stężenia melanotropiny (*α-melanocyte-stimulating hormone* – αMSH), który z kolei łącząc się z receptorami MC4-R i MC3-R (*melanocortin 3 receptor, melanocortin 4 receptor*; receptory dla melanokortyny) hamuje przyjmowanie pokarmów [5]. Leptyna hamuje peptydy oreksygeniczne syntetyzowane w polu podwzgórzowym bocznym (*lateral hypothalamic area* – LHA), takie jak MCH (*melanin-concentrating hormone*) i oreksyna A [6]. Ponadto leptyna zwiększa ekspresję mRNA CART, neuropeptydu anoreksygenicznego, co także skutkuje zmniejszeniem apetytu [7]. Jest bardzo prawdopodobne, że u pacjentów z PNN dochodzi do nabytej oporności na leptynę, co tłumaczy się zwiększeniem jej stężenia w osoczu i zmniejszeniem liczby receptorów dla leptyny w podwzgórzu.

NPY jest peptydem oreksygenicznym, pobudzającym apetyt. Stężenie NPY w podwzgórzu zwiększa się w trakcie głodzenia i zmniejsza po posiłku [8]. Leptyna hamuje syntezę NPY i w ten sposób również powoduje zmniejszenie łaknienia [9].

Cel pracy

1. Ustalenie, czy zmiany stężeń leptyny i NPY w reakcji na przedłużone głodzenie różnią się u pacjentów HD niedożywionych, o prawidłowej masie ciała oraz otyłych.

2. Ocena występowania różnic w zmianach stężeń wyżej wymienionych hormonów pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów HD oraz grupami kontrolnymi (GK) bez niewydolności nerek.

3. Próba ustalenia, czy różnice w zmianach stężeń leptyny i NPY na czczo i w odpowiedzi na 4-godzinne głodzenie mogą tłumaczyć rozwój niedożywienia w grupie HD.

Materiał i metody

Badaniem objęto 87 pacjentów w następujących grupach:

1. Grupa 12 pacjentów (8 kobiet i 4 mężczyzn) HD niedożywionych ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) <21,0 kg/m².

2. Grupa 12 pacjentów (5 kobiet i 7 mężczyzn) HD prawidłowo odżywionych z BMI 21,0–25,9 kg/m².

3. Grupa 13 pacjentów (7 kobiet i 6 mężczyzn) HD otyłych z BMI >30,0 kg/m².

4. Grupa 13 osób (7 kobiet i 6 mężczyzn) bez PNN i niedożywionych z BMI <21,0 kg/m².

5. Grupa 15 osób (6 kobiet i 9 mężczyzn) bez PNN i prawidłowo odżywionych z BMI 21,0–25,9 kg/m².

6. Grupa 22 osób (14 kobiet i 8 mężczyzn) bez PNN i otyłych z BMI >30,0 kg/m².

Szczegółową charakterystykę grup przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Próbki krwi do oznaczeń leptyny i NPY pobrano 2-krotnie, u pacjentów z PNN w środkowym dniu między kolejnymi hemodializami. Pierwsze pobranie wykonywano o godzinie 8.00, po 12-godzinnym okresie na

Tabela 1. Ogólna charakterystyka pacjentów
Table 1. General characteristics of the patients

BMI (kg/m ²)		HD	GK	Liczebność grupy
<21,0	liczba osób	12	13	25
	% osób	32,4	26,0	28,7
21,0–25,9	liczba osób	12	15	27
	% osób	32,4	30,0	31,0
≥30,0	liczba osób	13	22	35
	% osób	35,1	44,0	40,2
całkowita liczebność grup	liczba osób	37	50	87
	% osób	100,0	100,0	100,0

BMI – wskaźnik masy ciała, HD – chorzy poddani hemodializie, GK – grupa kontrolna

Tabela 2. Szczegółowa charakterystyka pacjentów
Table 2. Detailed characteristics of the patients

Grupa	BMI (kg/m ²)		Kobiety	Mężczyźni	Całkowita liczba osób
HD	<21,0	liczba osób	8	4	12
		% osób	66,7	33,3	100,0
HD	21,0–25,9	liczba osób	5	7	12
		% osób	41,7	58,3	100,0
HD	≥30,0	liczba osób	7	6	13
		% osób	53,8	46,2	100,0
HD	wszyscy pacjenci HD	liczba osób	20	17	37
		% osób	54,1	45,9	100,0
GK	<21,0	liczba osób	7	6	13
		% osób	53,8	46,2	100,0
GK	21,0–25,9	liczba osób	6	9	15
		% osób	40,0	60,0	100,0
GK	≥30,0	liczba osób	14	8	22
		% osób	63,6	36,4	100,0
GK	wszyscy pacjenci GK	liczba osób	27	23	50
		% osób	54,0	46,0	100,0

Skróty: patrz tab. 1

czczo. Pacjenci ostatni posiłek spożywali w godzinach 19.00–20.00 dnia poprzedzającego pobranie krwi. Kolejne pobranie wykonywano o godzinie 12.00. Od godziny 8.00 do godziny 12.00 chorzy nie przyjmowali pokarmów i płynów, jedynie niewielkie ilości wody mineralnej.

Oznaczenia stężeń leptyny w surowicy wykonywano testami immunoenzymatycznymi Human Leptin ELISA Clinical Range firmy BioVendor typu sandwich.

Oznaczenia stężeń NPY w surowicy wykonywano testem immunoenzymatycznym ELISA typu kompetycyjnego Neuropeptide Y (human, rat, mouse) EIA kit firmy Phoenix Pharmaceutic Inc. (USA) do pomiaru ilościowego NPY.

W pracy wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, zakres). W celu weryfikacji hipotez o równości wartości przeciętnych badanych parametrów w badanych grupach na czczo oraz w celu weryfikacji hipotez o równości zmian wartości przeciętnych badanych parametrów w badanych grupach po 4 godzinach głodzenia zastosowano dokładny nieparametryczny test Manna i Whitneya (dla małych prób). W celu weryfikacji hipotez o równości wartości przeciętnych badanych parametrów w badanych grupach przed 4-godzinnym okresem głodzenia i po nim zastosowano dokładny nieparametryczny test Wilcoxon.

Wyniki

Stężenia leptyny na czczo

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniach leptyny na czczo pomiędzy chorymi HD i GK z BMI ≥30,0 kg/m² ($p < 0,001$). Średnie stężenia leptyny na czczo w grupie chorych HD z BMI ≥30,0 kg/m² wynosiły 122,5 ±69,86 ng/ml, natomiast w GK z BMI ≥30,0 kg/m² wynosiły 23,02 ±13,64 ng/ml. Mediany wynosiły odpowiednio 112,66 (HD) i 23,43 (GK). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach leptyny na czczo pomiędzy chorymi HD i GK z BMI <21,0 kg/m². Brak istotności statystycznej w tej grupie chorych wynika z nieistotnej różnicy między medianami stężeń leptyny na czczo, które wynosiły 2,24 (HD) i 3,17 (GK). Stężenia leptyny na czczo w grupie osób HD z BMI <21,0 kg/m² wahały się w granicach 0,14–225,0 ng/ml, średnie stężenie wynosiło 21,93 ±64,1 ng/ml. Stężenia leptyny w grupie osób bez niewydolności nerek z BMI <21,0 kg/m² mieściły się w granicach 0–10,7 ng/ml, a średnie stężenie wynosiło 3,72 ±3,52 ng/ml. Wartości leptyny są więc znacznie większe u chorych HD niż u osób bez niewydolności nerek z BMI <21,0 kg/m². Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach leptyny na czczo pomiędzy chorymi z PNN a GK z BMI 21,0–25,9 kg/m². Średnie stężenia leptyny w grupie HD z BMI 21,0–25,9 kg/m² wynosiły 7,71 ±12,37 ng/ml, a w GK 7,62 ±6,94 ng/ml.

Tabela 3. Stężenia leptyny na czczo
Table 3. Fasting leptin levels

		wartość p* ¹	BMI (kg/m ²)			wartość p* ²
			<21,0	21,0–25,9	≥30,0	
HD	średnia ±SD		21,93 ±64,1	7,71 ±12,37	122,5 ±69,86	
	mediana	NS (NS)	2,24	2,90	112,66	<0,001 (<0,001)
	minimum–maksimum		0,14–225	0,83–45,19	0–275	
osoby zdrowe	średnia ±SD		3,72 ±3,52	7,62 ±6,94	23,02 ±3,64	
	mediana	NS	3,17	5,68	23,43	<0,001
	minimum–maksimum		0–10,7	0,67–22,21	1,67–48,38	
wartość p*			NS	NS	<0,001	

* test dokładny Manna i Whitneya

¹ BMI <21,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²

² BMI ≥30,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²; w nawiasach podano porównanie z grupą osób zdrowych z BMI 21,0–25,9 kg/m²

NS – nieistotne statystycznie, inne skróty: patrz tab. 1

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartościach wyjściowych leptyny pomiędzy pacjentami HD z BMI ≥30,0 kg/m² i pacjentami HD z prawidłowym BMI (p <0,001), pomiędzy pacjentami HD z BMI ≥30,0 kg/m² i GK z prawidłowym BMI (p <0,001) oraz pomiędzy pacjentami bez niewydolności nerek z BMI ≥30,0 kg/m² i GK z prawidłowym BMI (p <0,001).

Stężenia leptyny na czczo przedstawia tabela 3.

Zmiany stężeń leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia

W grupie chorych HD z BMI 21,0–25,9 kg/m² stwierdzono istotne statystycznie różnice w zmianach stężenia leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia (p = 0,006). Stężenie leptyny po 4 godzinach głodzenia zmniejszyło się średnio w tej grupie o 2,86 ±5,83 ng/ml. W grupie HD z BMI <21,0 kg/m² i BMI ≥30,0 kg/m² nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach stężenia leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia. Stężenia leptyny po 4 godzinach głodzenia zmniejszyły się średnio o 4,54 ±12,93 ng/ml (BMI <21,0 kg/m²) i zwiększyły się średnio o 0,58 ±33,82 ng/ml (BMI ≥30,0 kg/m²).

W grupie chorych bez PNN stwierdzono istotne statystycznie różnice w zmianach stężenia leptyny po 4 godzinach głodzenia (p = 0,005 w grupie z BMI <21,0 kg/m²; p <0,001 w grupie z BMI 21,0–25,9 kg/m²; p = 0,003 w grupie z BMI ≥30,0 kg/m²). Stężenia leptyny po 4 godzinach głodzenia zmniejszyły się średnio o 1,05 ±1,26 ng/ml (BMI <21,0 kg/m²), zmniejszyły się średnio o 1,49 ±1,02 ng/ml (BMI 21,0–25,9 kg/m²) i zmniejszyły się średnio o 1,55 ±2,82 ng/ml (BMI ≥30,0 kg/m²).

Zmiany stężeń leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia przedstawia tabela 4.

Różnice zmian bezwzględnych stężeń leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia przedstawia tabela 5.

Stężenia NPY na czczo

Średnie stężenia NPY na czczo w grupie HD wynosiły 1,95 ±2,6 ng/ml (BMI <21,0 kg/m²), 0,43 ±0,22 ng/ml (BMI 21,0–25,9 kg/m²) i 1,38 ±1,35 ng/ml (BMI ≥30,0 kg/m²). Średnie stężenia NPY na czczo w GK wynosiły 0,49 ±0,09 ng/ml (BMI <21,0 kg/m²), 0,53 ±0,08 ng/ml (BMI 21,0–25,9 kg/m²) i 0,38 ±0,12 ng/ml (BMI ≥30,0 kg/m²).

Wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniach NPY na czczo pomiędzy pacjentami z PNN i GK z BMI <21,0 kg/m² (p <0,001), BMI 21,0–25,9 kg/m² (p = 0,014) i BMI ≥30,0 kg/m² (p <0,001).

Wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniach NPY na czczo pomiędzy pacjentami z PNN z BMI <21,0 kg/m² i pacjentami HD z prawidłowym BMI (p = 0,001), pomiędzy pacjentami z PNN z BMI <21,0 kg/m² i GK z prawidłowym BMI (p <0,001), pomiędzy pacjentami z PNN z BMI ≥30,0 kg/m² i pacjentami HD z prawidłowym BMI (p = 0,001), pomiędzy pacjentami z PNN z BMI ≥30,0 kg/m² i GK z prawidłowym BMI (p <0,001) oraz pomiędzy pacjentami bez PNN z BMI ≥30,0 kg/m² i GK z prawidłowym BMI (p <0,001).

Stężenia NPY na czczo przedstawia tabela 6.

Zmiany stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianach stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych z PNN. Stężenia NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia w grupie HD zmniejszyły się średnio o 0,03

Tabela 4. Zmiany stężeń leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia
Table 4. Changes in leptin levels during a 4-hour fast

		BMI u HD (kg/m ²)			BMI u osób zdrowych (kg/m ²)		
		<21,0	21,0–25,9	≥30,0	<21,0	21,0–25,9	≥30,0
przed	średnia ±SD	21,93 ±64,1	7,71 ±12,37	122,5 ±69,86	3,72 ±3,52	7,62 ±6,94	23,02 ±13,64
	mediana	2,24	2,90	112,66	3,17	5,68	23,43
po	średnia ±D	17,39 ±51,28	4,85 ±6,62	123,08 ±74,84	2,67 ±2,42	6,13 ±6,14	21,47 ±12,78
	mediana	1,87	2,35	110,95	2,18	4,56	21,76
wartość p*		NS	0,006	NS	0,005	<0,001	0,003

* test dokładny Wilcoxon
 Skrót: patrz tab. 1 i 3

Tabela 5. Różnice zmian bezwzględnych stężeń leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia
Table 5. Absolute differences of the changes in leptin levels during a 4-hour fast

		wartość p* ¹	BMI (kg/m ²)			wartość p* ²
			<21,0	21,0–25,9	≥30,0	
HD	średnia ±SD		-4,54 ±12,93	-2,86 ±5,83	0,58 ±33,82	
	mediana	NS (NS)	0,04	-0,78	-7,97	NS (NS)
osoby zdrowe	średnia ±SD		-1,05 ±1,26	-1,49 ±1,02	-1,55 ±2,82	
	mediana	NS	-0,78	-1,23	-1,60	NS
wartość p*			NS	NS	NS	

* test dokładny Manna i Whitney

¹ BMI <21,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²

² BMI ≥30,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²; w nawiasach podano porównanie z grupą osób zdrowych z BMI 21,0–25,9 kg/m²

Skrót: patrz tab. 1 i 3

Tabela 6. Stężenia neuropeptydu Y na czczo
Table 6. Fasting neuropeptide Y levels

		wartość p* ¹	BMI (kg/m ²)			wartość p* ²
			<21,0	21,0–25,9	≥30,0	
HD	średnia ±SD		1,95 ±2,6	0,43 ±0,22	1,38 ±1,35	
	mediana	0,001 (<0,001)	0,94	0,40	0,90	0,001 (<0,001)
	minimum–maksimum		0,11–7,82	0,13–0,91	0–5,08	
osoby zdrowe	średnia ±SD		0,49 ±0,09	0,53 ±0,08	0,38 ±0,12	
	mediana	NS	0,46	0,51	0,35	<0,001
	minimum–maksimum		0,36–0,68	0,42–0,68	0,2–0,66	
wartość p*			<0,001	0,014	<0,001	

* test dokładny Manna i Whitney

¹ BMI <21,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²

² BMI ≥30,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²; w nawiasach podano porównanie z grupą osób zdrowych z BMI 21,0–25,9 kg/m²

Skrót: patrz tab. 1 i 3

Tabela 7. Zmiany stężeń neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia
Table 7. Changes in neuropeptide Y levels during a 4-hour fast

		BMI u HD (kg/m ²)			BMI u osób zdrowych (kg/m ²)		
		<21,0	21,0–25,9	≥30,0	<21,0	21,0–25,9	≥30,0
przed	średnia ±SD	1,95 ±2,6	0,43 ±0,22	1,38 ±1,35	0,49 ±0,09	0,53 ±0,08	0,38 ±0,12
	mediana	0,94	0,40	0,90	0,46	0,51	0,35
po	średnia ±SD	1,92 ±2,4	0,48 ±0,24	1,45 ±1,59	0,47 ±0,08	0,53 ±0,09	0,36 ±0,12
	mediana	0,95	0,39	0,92	0,46	0,50	0,33
wartość p*		NS	NS	NS	NS	NS	0,036

* test dokładny Wilcozona

Skróty: patrz tab. 1 i 3

Tabela 8. Różnice zmian bezwzględnych stężeń neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia
Table 8. Absolute differences of changes in neuropeptide Y levels during a 4-hour fast

		wartość p* ¹	BMI (kg/m ²)			wartość p* ²
			<21,0	21,0–25,9	≥30,0	
HD	średnia ±SD		-0,03 ±0,38	0,05 ±0,24	0,07 ±0,78	
	mediana	NS (NS)	-0,02	0,00	0,00	NS (NS)
osoby zdrowe	średnia ±SD		-0,02 ±0,08	0 ±0,09	-0,02 ±0,05	
	mediana	NS	0,00	0,00	-0,03	NS
wartość p*			NS	NS	NS	

* test dokładny Manna i Whitneya

¹ BMI <21,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²

² BMI ≥30,0 kg/m² vs BMI 21,0–25,9 kg/m²; w nawiasach podano porównanie z grupą osób zdrowych z BMI 21,0–25,9 kg/m²

Skróty: patrz tab. 1 i 3

±0,38 ng/ml (BMI <21,0 kg/m²), zwiększyły średnio o 0,05 ±0,24 ng/ml (BMI 21,0–25,9 kg/m²) i zwiększyły średnio o 0,07 ±0,78 ng/ml (BMI ≥30,0 kg/m²).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianach stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia w GK z BMI <21,0 kg/m² i BMI 21,0–25,9 kg/m². Wykazano istotne statystycznie różnice w zmianach stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia w GK z BMI ≥30,0 kg/m² (p = 0,036). Stężenia NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia w GK z BMI ≥30,0 kg/m² zmniejszyły się średnio o 0,02 ±0,05 ng/ml.

Zmiany stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia przedstawia tabela 7.

Różnice zmian bezwzględnych stężeń NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia przedstawia tabela 8.

Omówienie

Metabolizm leptyny w głównej mierze zależy od wydolności nerek [3]. Hiperleptynemia u chorych z PNN jest wynikiem obniżenia klirensu nerkowego i retencji leptyny, hiperinsulinemii oraz stanu zapalnego w tej grupie

chorych [4]. Zwiększone stężenie leptyny u pacjentów HD jest jednym z czynników działających anoreksygenicnie [9].

Największe stężenie leptyny we krwi na czczo zaobserwowano w grupie osób otyłych z niewydolnością nerek i zdrowych. Z faktu dużego stężenia leptyny u osób otyłych, będącej czynnikiem anoreksygenicznym, czyli hamującym przyjmowanie pokarmów, wynika nieefektywność jej działania w tej grupie pacjentów. Zwiększenie BMI prowadzi z jednej strony do zwiększenia stężenia leptyny, ale jednocześnie u osób otyłych dochodzi do zmniejszenia transportu leptyny przez barierę krew–mózg i rozwoju oporności na leptynę, co powoduje, że leptyna traci swoją funkcję anoreksygeniczną oraz nie zapobiega nadmiernemu przyjmowaniu pokarmów i zwiększeniu masy ciała [10]. W przedstawionej pracy w grupie osób zdrowych obserwuje się zwiększenie stężenia leptyny wraz z rozwojem otyłości. W grupie pacjentów z niewydolnością nerek mediany stężeń leptyny na czczo również wskazywałyby na to, że w tej grupie chorych stężenie leptyny jest proporcjonalne do zwiększenia BMI. Obserwując jednak średnie stężenia

leptyny na czczo, jak również stężenia minimalne i maksymalne, można zauważyć, że u pacjentów z PNN stężenia leptyny są duże zarówno u pacjentów otyłych, jak i niedożywionych.

W niewydolności nerek spadek przesączania kłębuszkowego skutkuje zmniejszonym klirensiem nerkowym leptyny i zwiększeniem jej stężenia w osoczu [3]. U osób z PNN niedożywionych duże stężenia leptyny mogą być przyczyną hamowania przyjmowania pokarmów i rozwoju niedożywienia, w przeciwieństwie do pacjentów HD otyłych, u których to działanie leptyny jest znikome ze względu na rozwój oporności na leptynę [10]. Przypuszcza się, że w niewydolności nerek dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów dla leptyny w podwzgórzu i rozwoju oporności na leptynę. Jednak w SNN stopień oporności na leptynę musi być znacznie większy w grupie pacjentów otyłych niż u chorych niedożywionych. Duże stężenia leptyny u pacjentów HD niedożywionych mogą wynikać ze zwiększonej syntezy leptyny, a u pacjentów HD otyłych ze zwiększonej oporności na leptynę wynikającej po pierwsze z niewydolności nerek, po drugie z otyłości.

Istnieją badania, które wskazują, że głodzenie powoduje zmniejszenie stężenia leptyny u osób zdrowych i zmniejszenie stężenia leptyny jest większe u osób szczupłych w porównaniu z otyłymi. W przedstawionej pracy największe zmniejszenie stężenia leptyny w próbie 4-godzinnej głodzenia w grupie pacjentów bez niewydolności nerek obserwowano u osób otyłych. Badanie Landt i wsp. oceniało zmiany stężenia leptyny w odpowiedzi na krótkotrwałe głodzenie (do 22 godz.) u kobiet z prawidłową masą ciała i otyłych. Wyjściowe stężenia leptyny były większe u osób otyłych w porównaniu ze szczupłymi. W obydwu grupach stężenia leptyny malały podczas głodzenia, jednak zmniejszenie stężenia leptyny u kobiet otyłych nie było znamienne statystycznie, w przeciwieństwie do zmian stężenia leptyny u kobiet z prawidłową masą ciała [11]. W pracy Chan i wsp. 3-dniowemu okresowi głodzenia poddano mężczyzn i kobiety z prawidłową masą ciała oraz mężczyzn otyłych. Udowodniono, że głodzenie powoduje zwiększenie klirensu leptyny, co z kolei skutkuje zmniejszeniem jej stężenia we krwi, zarówno u osób z prawidłową masą ciała, jak i otyłych, jednak wzrost klirensu w odpowiedzi na głodzenie jest bardziej nasilony u osób szczupłych. Badanie wykazało również nieco inny mechanizm zmniejszenia stężenia leptyny w trakcie głodzenia u kobiet niż u mężczyzn. U kobiet malejące stężenia leptyny są w większym stopniu spowodowane zmniejszeniem jej syntezy w tkance tłuszczowej, u mężczyzn – wzrostem klirensu leptyny [12]. Badanie Bergman i wsp. wykazało, że 48-godzinne głodzenie zmniejsza stężenia leptyny zarówno u osób z prawidłową masą ciała, jak i otyłych. Zarówno stężenia wyjściowe leptyny, jak i po 12 i 48 godzinach głodzenia były mniejsze u osób z prawidłową masą ciała [13]. Badanie

Deshmukh i wsp. wykazało, że wyjściowe stężenia leptyny u pacjentów z PNN były większe niż w GK. 37-godzinna próba głodowa skutkowała zmniejszeniem stężenia leptyny we wszystkich grupach [14]. W pracy Klein i wsp. badano zmiany stężeń leptyny u kobiet otyłych i z prawidłową masą ciała poddanych 22-godzinnej próbie głodowej. Po 22 godzinach ograniczenia przyjmowania pokarmów obserwowano zmniejszenie stężenia leptyny w obydwu grupach, które było znacznie większe u osób z prawidłową masą ciała. Po 14 godzinach głodzenia synteza leptyny przez tkankę tłuszczową była większa u osób otyłych, natomiast klirens leptyny był podobny w obydwu grupach. 22-godzinny okres głodzenia skutkował znacznym zmniejszeniem syntezy leptyny w tkance tłuszczowej u osób z prawidłową masą ciała. Zmniejszoną syntezę leptyny obserwowano również u kobiet otyłych, jednak w znacznie mniejszym stopniu. 22-godzinne głodzenie nie zmieniało klirensu leptyny [15].

W przedstawionej pracy w GK stężenia leptyny znacząco się zmniejszają podczas głodzenia. Stężenia leptyny na czczo są większe u pacjentów HD niedożywionych (wartości średnie) i otyłych w porównaniu z GK.

NPY jest peptydem oreksygenicznym, czyli zwiększającym przyjmowanie pokarmów. Badanie Swart i wsp. wykazało, że stężenia NPY rosną w trakcie głodzenia i zmniejszają się po posiłku [8]. W badaniu Deshmukh i wsp. wyjściowe stężenia NPY były większe u osób z PNN w porównaniu z GK, natomiast podczas próby głodowej stężenia NPY u pacjentów z PNN zmniejszały się, a u osób zdrowych zwiększały [14]. Synteza NPY jest hamowana przez leptynę, co skutkuje zmniejszonym przyjmowaniem pokarmu i zmniejszeniem masy ciała [9]. W kilku badaniach udowodniono, że głodzenie powoduje wzrost syntezy i wydzielania NPY [16,17].

W przedstawionej pracy większe stężenia leptyny na czczo u pacjentów HD niedożywionych, HD otyłych i u osób zdrowych z prawidłowym BMI korelują z większymi stężeniami NPY w tych podgrupach.

Badanie Murphy i wsp. wykazało, że w trakcie głodzenia zmniejszające się stężenia leptyny aktywują neurony odpowiedzialne za syntezę NPY, co skutkuje wzrostem syntezy NPY, zwiększeniem jego wydzielania, a w konsekwencji zwiększeniem przyjmowania pokarmów i zmniejszeniem wydatkowania energii [18]. Wyniki przedstawionej pracy były odmienne, głodzenie skutkowało zmniejszeniem stężenia NPY u osób HD niedożywionych i u otyłych pacjentów bez PNN. W innych grupach nie obserwowano zmian stężeń NPY.

W badaniu Daghestani i wsp. obserwowano różnice w stężeniach leptyny i NPY u kobiet szczupłych, z nadwagą i otyłych. Stwierdzono większe stężenia leptyny u osób otyłych i z nadwagą, które rosły wraz ze wzrostem BMI. Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniach NPY pomiędzy grupami [19]. W przedstawionej pracy stężenia NPY na czczo są większe u pacjentów

HD niedożywionych i otyłych w porównaniu z GK oraz u osób bez PNN z prawidłową masą ciała w porównaniu z chorymi HD.

Wnioski

W próbie 4-godzinnej głodzenia stężenia leptyny zmniejszyły się u wszystkich chorych z PNN, różnicę istotną statystycznie zaobserwowano u pacjentów HD z prawidłową masą ciała. W próbie 4-godzinnej głodzenia stężenia NPY nieznacznie zmniejszają się u pacjentów HD niedożywionych.

Nie ma różnicy w zmianach bezwzględnych stężeń leptyny i NPY w próbie 4-godzinnej głodzenia pomiędzy chorymi z PNN i GK.

U chorych HD niedożywionych duże stężenia leptyny na czczo i brak istotnego zmniejszenia tych stężeń w próbie głodzenia dowodzi związku tego hormonu tkanki tłuszczowej z rozwojem niedożywienia, może to wynikać ze zmniejszenia stężenia NPY.

Piśmiennictwo

- Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. i wsp.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 299–307
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G., Humphreys M.H.: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 38: 1318–1320
- Meyer C., Robson D., Rackovsky N. i wsp.: Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: 903–907
- Menon V., Wang X., Greene T. i wsp.: Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 2004; 61: 163–169
- Cheung C.C., Clifton D.K., Steiner R.A.: Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*, 1997; 138: 4489–4492
- Edwards C.M., Abusnana S., Sunter D. i wsp.: The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J. Endocrinol.*, 1999; 160: 7–12
- Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr i wsp.: Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000; 404: 661–671
- Swart I., Jahng J.W., Overton J.M., Hout T.A.: Hypothalamic NPY, AgRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002; 283: 1020–1026
- Zoccali C., Tripepi G., Cambareri F. i wsp.: Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J. Ren. Nutr.*, 2005; 15: 125–130
- Yilmaz A., Kayardi M., Icağasioglu S. i wsp.: Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2005; 68: 566–570
- Landt M., Horowitz J.F., Coppack S.W., Klein S.: Effect of short-term fasting on free and bound leptin concentrations in lean and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3768–3771
- Chan J.L., Wong S.L., Mantzoros C.S.: Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant methionyl human leptin administration in healthy subjects in the fed and fasting states: regulation by gender and adiposity. *Clin. Pharmacokinet.*, 2008; 47: 753–764
- Bergman B.C., Cornier M.A., Horton T.J., Bessesen D.H.: Effects of fasting on insulin action and glucose kinetics in lean and obese men and women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: 1103–1111
- Deshmukh S., Phillips B.G., O'Dorisio T. i wsp.: Hormonal responses to fasting and refeeding in chronic renal failure patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 288: 47–55
- Klein S., Horowitz J.F., Landt M. i wsp.: Leptin production during early starvation in lean and obese women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 278: 280–284
- White J.D., Kershaw M.: Increased hypothalamic neuropeptide Y expression following food deprivation. *Mol. Cell Neurosci.*, 1990; 1: 41–48
- Kalra S.P., Dube M.G., Sahu A. i wsp.: Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 10931–10935
- Murphy B.A., Fioramonti X., Jochnowitz N. i wsp.: Fasting enhances the response of arcuate neuropeptide Y-glucose-inhibited neurons to decreased extracellular glucose. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2009; 296: 746–756
- Daghestani M.H., Ozand P.T., Al-Himadi A.R., Al-Odaib A.N.: Hormonal levels of leptin, insulin, ghrelin, and neuropeptide Y in lean, overweight, and obese Saudi females. *Saudi. Med. J.*, 2007; 28: 1191–1197

Wpływ procedur wypustu dializatu i wpustu płynu dializacyjnego na wartość prognozowanej efektywności dializy otrzewnowej

Effect of dialysate drainage and dialysis fluid infusion on predicted peritoneal dialysis efficacy and adequacy

Daniel Baczyński¹, Stefan Antosiewicz¹, Jacek Waniewski², Zofia Wańkowicz¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

² Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk; kierownik: prof. dr hab. Jan Wójcicki

Streszczenie. Wstęp: Ocena prognozowanej efektywności i adekwatności stanowi istotny element optymalizacji programu dializy otrzewnowej. Pominięcie procedur wypustu dializatu i wpustu płynu dializacyjnego powoduje, że uzyskane wyniki są obciążone błędem. Cel pracy: Celem pracy była ocena stopnia niedoszacowania prognozowanej efektywności i adekwatności dializy w przypadku nieuwzględnienia procedur wypust/wpust. Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 10 pacjentów dializowanych otrzewnowo. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie transportu przegotowanego wody i mocznika z wykorzystaniem ¹²⁵I-HSA jako znacznika objętości wewnątrzotrzewnowej dializatu. Oceny dokonano dla nocnej przerywanej dializy otrzewnowej. Wyniki: Ustalono wielkość niedoszacowania efektywności i adekwatności dializy w przypadku pominięcia procedur wpust/wypust odpowiednio na 14,8 i 13,4% w przypadku 2 wymian oraz 33,1 i 31,9% w przypadku 9 wymian w sesji. Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują na konieczność uwzględnienia procedur wypust/wpust podczas szacowania prognozowanej efektywności i adekwatności dializy otrzewnowej.

Słowa kluczowe: adekwatność, dializa otrzewnowa, efektywność

Abstract. Introduction: Assessment of predicted efficacy and adequacy is important for optimizing the peritoneal dialysis program. If the procedures of dialysate drainage and dialysis fluid infusion are ignored, we may obtain false results. Aim: The aim of our study was to assess the degree of underestimation of dialysis efficacy and adequacy in the case of ignoring the outflow/inflow procedures. Material and methods: The study involved 10 patients on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal transport of water and urea was performed using ¹²⁵I-HSA as the marker of dialysate intraperitoneal volume. The assessment was performed for nightly intermittent peritoneal dialysis. Results: The degree of underestimation of dialysis efficacy and adequacy when outflow/inflow procedures were ignored was calculated as 14,8% and 13,4%, respectively, for 2 dwells, and 33,1% and 31,9%, respectively, for 9 dwells in a session. Conclusions: The results indicate that outflow/inflow procedures have to be considered when predicting peritoneal dialysis efficacy and adequacy.

Key words: adequacy, efficacy, peritoneal dialysis

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 362–366
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Daniel Baczyński
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK
MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel. +48 22 68 17 045, faks: +48 22 68 16 811,
e-mail: daniel.baczynski@tlen.pl

Wstęp

Dializa otrzewnowa (DO) niejednokrotnie stanowi jedyną możliwość leczenia nerkozastępczego pacjenta. Zasadniczymi przyczynami prowadzącymi do odstąpienia od DO są powikłania infekcyjne oraz nieadekwatna dializa.

Na ocenę adekwatności dializy składają się: kryteria kliniczne, wskaźniki biochemiczne, charakter transportu przegotowanego, ultrafiltracja otrzewnowa oraz ocena parametrów kinetyki mocznika i kreatyniny [1]. Najważniejsza jest ocena kliniczna, jakkolwiek nadal istotne znaczenie ma ocena klirensu substancji drobnocząsteczkowych

(mocznika i kreatyniny). Klirens tych substancji jest wykładnikiem nie tylko adekwatności, ale również zastosowanej dawki dializy. Zgodnie z rekomendacjami International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD), niezależnie od techniki dializacyjnej do oceny adekwatności dializy wykorzystuje się przede wszystkim klirens mocznika znormalizowany do objętości jego dystrybucji (Kt/V). Na podstawie dużych, randomizowanych badań dotyczących przeżycia pacjentów dializowanych otrzewnowo jako minimalną wartość Kt/V uznaje się 1,7 [1]. Oprócz retrospektywnej oceny adekwatności ważna jest możliwość prognozowania efektywności i adekwatności DO, pozwalająca uniknąć wyłącznie empirycznego doboru dawki dializy metodą prób i błędów. Istnieje szereg testów pomocnych w prognozowaniu efektywności i adekwatności DO. Powszechnie stosowane są: test równoważenia otrzewnowego PET, zmodyfikowany PET oraz tzw. mini-PET [2-5]. Są one pomocne w programowaniu DO, nie dają jednak odpowiedzi na pytanie dotyczące optymalnej formy DO, liczby wymian oraz optymalnego czasu leżakowania płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej. Prognozowanie adekwatności DO umożliwiają programy komputerowe wykorzystujące matematyczne modele transportu przezotrzewnowego wody i substancji [6-8]. Pozwalają one na wyliczenie prognozowanego Kt/V dla planowanego schematu DO. W prognozowaniu adekwatności DO wykorzystuje się również modele matematyczne uwzględniające pomiar objętości wewnątrzotrzewnowej dializatu z zastosowaniem znacznika objętości [9]. Modele matematyczne niejednokrotnie uwzględniają jedynie efektywność DO podczas leżakowania dializatu, pomijają natomiast usuwanie substancji podczas procedur wypustu dializatu i wpustu płynu dializacyjnego. W poprzednich badaniach wykazano, że efektywność usuwania drobnych toksyn mocznicowych podczas wpustu i wypustu dializatu jest dość znaczna i w przypadku mocznika wynosi 83% [10]. Nieuwzględnienie procedur wpustu/wypustu niesie zatem ryzyko niedoszacowania prognozowanej efektywności i adekwatności całej sesji DO. Ma to szczególne znaczenie w przypadku automatycznej dializy otrzewnowej (ADO), charakteryzującej się relatywnie dużą liczbą wymian. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny wielkości tego niedoszacowania. W tym celu porównano przewidywaną efektywność i adekwatność DO w modelowaniu matematycznym wykonywanym zarówno z pominięciem, jak i uwzględnieniem usuniętego mocznika podczas procedur wpustu i wypustu.

Cel pracy

Ocena błędu wynikającego z nieuwzględnienia procedur wypustu dializatu oraz wpustu płynu dializacyjnego przy prognozowaniu efektywności i adekwatności DO.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 10 pacjentów (7 kobiet) dializowanych otrzewnowo. Średni wiek pacjentów – 44,9 ± 13,6 lat. Średni czas leczenia DO – 3,6 ± 2,1 lat. Średnia wartość D/P dla kreatyniny (D – stężenie kreatyniny w dializacie w 240. minucie wymiany, P – stężenie kreatyniny we krwi w 120. minucie wymiany) wyliczona na podstawie testu PET 0,72 ± 0,15. Pacjenci objęci badaniem charakteryzowali się stabilnym stanem klinicznym, brakiem objawów zapalenia ujścia cewnika oraz niewystępowaniem dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie. U wszystkich pacjentów dokonano oceny transportu przezotrzewnowego wody poprzez analizę zmian objętości dializatu podczas leżakowania płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej (Dianeal, 1,36% glukozy, PD₁; Baxter). Objętość wewnątrzotrzewnową płynu dializacyjnego obliczano na podstawie rozcieńczenia znacznika objętości, którym była albumina ludzka znakowana jodem ¹²⁵I-HSA [11]. Uwzględniano przy tym współczynnik eliminacji znacznika (K_E) z jamy otrzewnowej. Następnie analizie poddano transport przezotrzewnowy mocznika, który wyrażono w postaci współczynnika transportu przezotrzewnowego mocznika (*solute mass transport rate* – SMTR):

$$SMTR_{Urea} = \Delta(Cd_{Urea}V_D)/\Delta t$$

gdzie: $\Delta(Cd_{Urea}V_D)$ – jest zmianą masy mocznika w płynie dializacyjnym w czasie Δt (Cd_{Urea} – stężenie mocznika w dializacie, V_D – objętość wewnątrzotrzewnowa płynu dializacyjnego).

Na podstawie szybkości transportu przezotrzewnowego mocznika ($SMTR_{Urea}$) wyliczono prognozowaną efektywność (wyrażoną masą wydializowanego mocznika) różnych schematów sesji nocnej ADO:

$$U_{Urea} = n(Y_{in} + Y_{out})$$

gdzie: U_{Urea} = masa wydializowanego mocznika podczas sesji dializacyjnej, n = liczba wymian w ciągu sesji, Y_{in} , Y , Y_{out} = masa wydializowanego mocznika odpowiednio w trakcie wpustu płynu dializacyjnego, leżakowania i wypustu dializatu. Obliczeń dokonano, uwzględniając rzeczywistą wartość współczynnika efektywności dializy w zakresie kinetyki mocznika podczas procedury wpustu i wypustu (współczynnik k_{urea}), która wynosi 0,83 [10]. Następnie ponownie przeprowadzono symulację efektywności i adekwatności nocnej sesji ADO przy założeniu, że $k_{urea} = 0$, to jest pomijając masę usuniętego mocznika podczas procedur wymiany płynu dializacyjnego.

Na podstawie znajomości efektywności wymiany otrzewnowej wyliczono prognozowaną adekwatność (wyrażoną współczynnikiem Kt/V dla mocznika) różnych schematów DO:

$$Kt/V = [(U_{Urea}/C_{S_{Urea}}) \times 100 \times 7]/(V \times 1000)$$

Tabela 1. Wyniki pomiarów objętości wewnątrztrzewnowej dializatu (V_D) oraz szybkości transportu przezotrzewnowego mocznika (SMTR) podczas 4-godzinnej wymiany dializacyjnej w badanej grupie pacjentów

Table 1. Results of measurements of dialysate intraperitoneal volume (V_D) and velocity of transperitoneal urine transport (SMTR) throughout 4-hours dwell in studied group of patients

Czas wymiany (min)	3	15	30	60	90	120	180	240
V_D (ml)	2407 ±198	2412 ±171	2422 ±169	2441 ±192	2430 ±179	2433 ±169	2392 ±164	2335 ±189
SMTR (mg/min)		27,3 ±13,1	19,2 ±6,5	15,2 ±4,2	10,1 ±3,1	7,5 ±3,2	4,7 ±1,4	1,7 ±2,2

gdzie: U_{Urea} = masa mocznika w dializacie z całej sesji (mg), Cs_{Urea} = stężenie mocznika w surowicy krwi (mg/dl), V = przestrzeń dystrybucji mocznika (L). Wartości V wyliczono ze wzorów antropometrycznych. Przyjęto założenie, że Cs_{Urea} jest stałe u danego pacjenta.

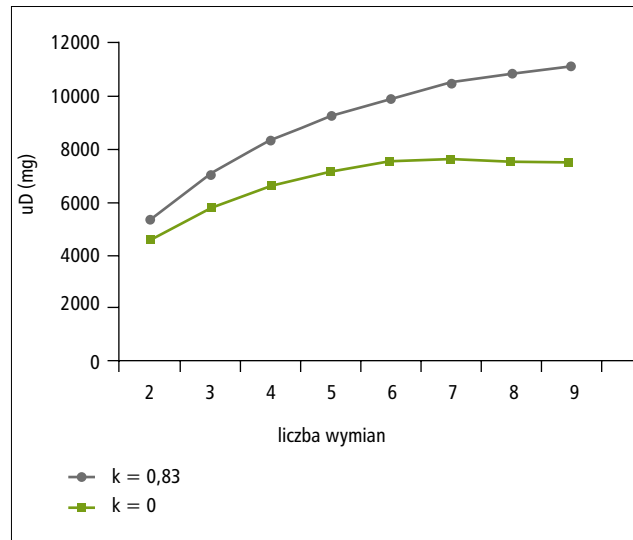
Wyniki

W tabeli 1 zawarto wyniki pomiarów objętości wewnątrztrzewnowej dializatu w poszczególnych punktach czasowych leżakowania płynu dializacyjnego oraz wyniki oceny SMTR. Rycina 1 i 2 obrazują odpowiednio przewidywaną efektywność (masę usuniętego mocznika) i adekwatność (Kt/V_{urea}) różnych schematów odmiany ADO – tj. nocnej przerywanej dializy otrzewnowej (NPDO) w badanej grupie pacjentów, z uwzględnieniem rzeczywistej efektywności procedur wpust/wypust dializatu ($k_{urea} = 0,83$) oraz z pominięciem efektywności procedur wymiany płynu dializacyjnego ($k_{urea} = 0$). Wielkość niedoszacowania prognozowanej efektywności i adekwatności DO przy założeniu, że $k_{urea} = 0$ przedstawiono w tabeli 2.

Omówienie

Osiągnięcie adekwatnej dializy należy do podstawowych warunków powodzenia programu leczenia DO. Niezależnie od zasadniczego znaczenia stanu klinicznego pacjenta, ważnym elementem oceny adekwatności pozostają „mieralne parametry”, do których należy klirens otrzewnowy mocznika, jako drobnocząsteczkowej toksyny mocznicowej, wyrażony współczynnikiem Kt/V . Jest on istotnym parametrem opisującym nie tylko adekwatność, ale także dawkę dializy [12].

W przypadku DO szczególne znaczenie ma nie tylko możliwość retrospektywnej oceny adekwatności, ale również możliwość jej prognozowania. Na rynku medycznym dostępnych jest szereg programów komputerowych umożliwiających tego rodzaju symulację poprzez modelowanie kinetyki mocznika [6-8]. Symulacja taka jest również możliwa z zastosowaniem testów oceniających kinetykę DO, bazujących na modelach



Rycina 1. Prognozowana efektywność (masa usuniętego mocznika – U_D) nocnej sesji ADO (automatycznej dializy otrzewnowej) (2–9 wymian) w przypadku uwzględnienia rzeczywistej efektywności procedur wymiany płynu dializacyjnego ($k = 0,83$) oraz w przypadku jej pominięcia ($k = 0$)

Figure 1. Predicted efficacy (mass of removed urea – U_D) of APD night session (2–9 dwells) in the case of including the real effectiveness of inflow/outflow procedures ($k = 0,83$) and in the case of neglecting inflow/outflow procedures effectiveness ($k = 0$)

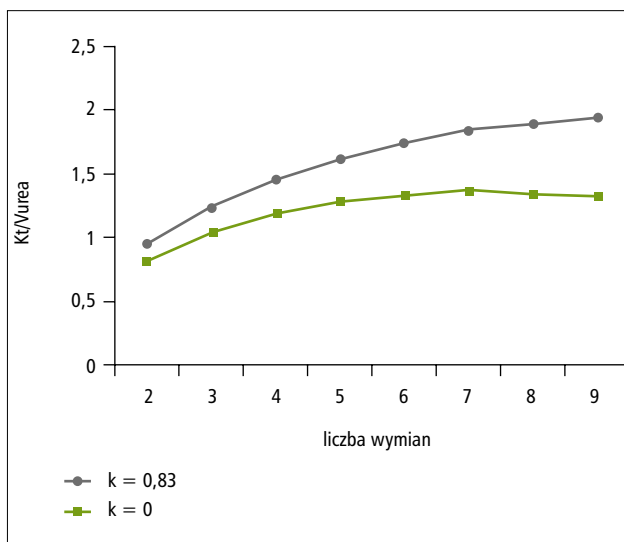
matematycznych, dzięki wykorzystaniu znaczników objętości pozwalających mierzyć objętość wewnątrztrzewnową dializatu. Testy te zwykle nie biorą pod uwagę rzeczywistej efektywności DO podczas procedur wpustu i wypustu. Uwzględnienie tego elementu wydaje się ważne dla oceny całkowitej adekwatności sesji dializacyjnej. Procedury wymiany płynu dializacyjnego mają bowiem znaczący udział czasowy w DO. Zakładając, że procedura wpust/wypust trwa 15–20 minut, wspomniany udział czasowy w przypadku ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) (standardowo 4 wymiany na dobę) wynosi 5%. Dla ADO, a szczególnie NPDO składającej się z relatywnie krótkiej sesji nocnej (8–10 h), udział ten jest jeszcze bardziej znaczący. W przypadku 4 wymian podczas sesji nocnej udział

Tabela 2. Wielkość niedoszacowania prognozowanej efektywności (U_D) i adekwatności (Kt/V_{urea}) nocnej sesji ADO (2–9 wymian) w przypadku nieuwzględnienia efektywności procedur wypustu i wpustu ($k = 0$)

Table 2. The degree of underestimation of the effectiveness (U_D) and adequacy (Kt/V_{urea}) of APD night session (2–9 dwells) in the case of neglecting the efficacy of inflow/outflow procedures ($k = 0$)

Liczba wymian		2	3	4	5	6	7	8	9
niedoszacowanie (%)	U_D	14,8	17,4	20,0	22,3	24,8	27,3	30,2	33,1
	Kt/V	13,4	15,8	18,5	21,0	23,4	26,0	28,9	31,9

ADO – automatyczna dializa otrzewnowa



Rycina 2. Prognozowana adekwatność (Kt/V_{urea}) nocnej sesji ADO (automatycznej dializy otrzewnowej) (2–9 wymian) w przypadku uwzględnienia rzeczywistej efektywności procedur wymiany płynu dializacyjnego ($k = 0,83$) oraz w przypadku jej pominięcia ($k = 0$)

Figure 2. Predicted efficacy (Kt/V_{urea}) of APD night session (2–9 dwells) in the case of including the real effectiveness of inflow/outflow procedures ($k = 0,83$) and in the case of neglecting inflow/outflow procedures effectiveness ($k = 0$)

czasowy procedury wpust/wypust wynosi 13–17%, przy 5 wymianach zaś 17–21%. Jak wykazano, efektywność dializy podczas procedury wpustu i wypustu mierzona masą wydializowanego mocznika stanowi 83% efektywności wymiany otrzewnowej o tym samym czasie trwania [10]. Tak znacząca wartość wskaźnika efektywności dializy podczas procedury wpust/wypust świadczy o tym, iż nieuwzględnienie wymian płynu otrzewnowego w całościowym bilansie efektywności może spowodować istotne niedoszacowanie, a tym samym zaniżenie prognozowanego Kt/V dla mocznika. W prezentowanej pracy oceniono wielkość tego niedoszacowania na przykładzie 8-godzinnej nocnej sesji ADO. Na podstawie oceny transportu przetrzewnowego wody oraz szybkości transportu przetrzewnowego mocznika wyrażonej współczynnikiem SMTR (tab. 1) oceniono efektywność usuwania mocznika podczas wymiany dializacyjnej

trwającej do 4 godzin. Następnie prognozowano efektywność całonocnej sesji dializacyjnej ADO na podstawie sumowania efektywności poszczególnych wymian. Równolegle na podstawie prognozowanej efektywności wymian oceniono ich adekwatność, którą wyrażono współczynnikiem Kt/V . Prognozowaną efektywność i adekwatność sesji nocnej ADO składającej się z 2–9 wymian obliczono dla dwóch wariantów:

- pierwszego uwzględniającego rzeczywistą efektywność wydializowania mocznika podczas procedur wpustu i wypustu ($k = 0,83$),
- drugiego pomijającego tę efektywność ($k = 0$).

Jak pokazują ryciny 1 i 2, niedoszacowanie efektywności i adekwatności nocnej sesji ADO w przypadku pominięcia procedur wpustu i wypustu jest widoczne już przy 2 wymianach. Wynosi ono w tym przypadku około 13% (tab. 2). Różnica ta narasta w miarę zwiększania liczby wymian, tj. w przypadku standardowo wykonywanych 4 wymian wynosi 18–20%, dla 9 zaś wymian niedoszacowanie osiąga nawet 33%. Należy szczególnie podkreślić, iż nieuwzględnienie procedur wpustu i wypustu zafałszowuje również prognozowany przyrost efektywności i adekwatności ADO, obserwowany podczas zwiększania liczby wymian przypadających na sesję. Pominięcie procedur wymiany płynu w badanej grupie pacjentów wpływa w istotny sposób na przebieg krzywych prognozowanej efektywności i adekwatności. Ich wzrost widoczny jest jedynie do 5. wymiany w sesji. Zwiększenie liczby wymian do 6–8 nie przekłada się na dalsze zwiększenie efektywności i adekwatności. Przy 9 wymianach obserwuje się wręcz stratę masy usuniętego mocznika wyrażającą się zmniejszeniem prognozowanej wartości Kt/V w stosunku do sesji składającej się z 8 wymian. Jest to efekt przekroczenia tzw. minimalnego dopuszczalnego czasu trwania wymiany dializacyjnej [13]. W miarę zwiększania liczby wymian w sesji, przy równoczesnym braku wydłużania jej całkowitego czasu, dochodzi do skracania czasu trwania pojedynczych wymian. Przekroczenie wspomnianego minimalnego dopuszczalnego czasu trwania pojedynczej wymiany powoduje, że dalsze zwiększanie liczby wymian nie rekompensuje strat wynikających ze zwiększenia udziału czasowego procedur wpustu i wypustu. Minimalny

dopuszczalny czas trwania wymiany jest tym dłuższy, im efektywność procedur wpustu i wypustu dializatu jest mniejsza. Nie dziwi więc, że w przypadku założenia, że $k = 0$ czas ten zostanie przekroczony znacznie wcześniej i już od 6. wymiany krzywa adekwatności i efektywności osiąga *plateau*, a przy 9 wymianach wręcz się zmniejsza (ryc. 1 i 2). Wzięcie pod uwagę procedur wpustu i wypustu w wyliczeniach przewidywanej efektywności i adekwatności nocnej sesji ADO powoduje diametralną zmianę prognozy sprawiając, że wartości te rosną nieprzerwanie w miarę zwiększania się liczby wymian z 2 do 9 (ryc. 1 i 2). Można zatem skonstatować, iż dobór metody prognozowania adekwatności (z uwzględnieniem bądź bez uwzględnienia znaczenia procedur wpustu i wypustu) ma niebagatelne znaczenie w przypadkach konieczności modyfikacji dawki, a co za tym idzie schematu dializy, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjentów. To z kolei może przekładać się na ich stan kliniczny w zależności od trafności doboru reżimu leczenia. Nie do pominięcia jest również aspekt ekonomiczny. Koszty terapii są bowiem w oczywisty sposób związane z liczbą wymian przypadającą na sesję dializacyjną.

Wnioski

Brak uwzględnienia kinetyki mocznika podczas procedur wypustu dializatu i wpustu płynu dializacyjnego powoduje istotne niedoszacowanie prognozowanej efektywności i adekwatności DO, szczególnie istotne w przypadku ADO. Zniwelowanie błędu poprzez uwzględnienie rzeczywistej efektywności tych procedur (zastosowanie współczynnika k) wydatnie poprawia dokładność obliczeń, a tym samym zwiększa możliwości programowania dializy i indywidualizacji schematu wymian.

Piśmiennictwo

- Lo W.K., Bargman J.M., Burkart J.: Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.*, 2006; 26: 520–522
- Ho-dac-Pannekeet M.M., Atasever B., Struijk D.G., Krediet R.T.: Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit. Dial. Int.*, 1997; 17: 144–150
- La Milia V., Di Filippo S., Crepaldi M. i wsp.: Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.*, 2005; 68: 840–846
- Pannekeet M.M., Imholz A.L., Struijk D.G. i wsp.: The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int.*, 1995; 48: 866–875
- Twardowski Z.J., Nolph K.D., Khanna R. i wsp.: Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull.*, 1987; 7: 138–147
- Gotch F.A., Lipps B.J.: PACK PD: a urea kinetic modeling computer program for peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.*, 1997; 17 (supl. 2): S126–S130
- Rippe B.: Personal dialysis capacity. *Perit. Dial. Int.*, 1997; 17 (supl. 2): S131–S134
- Vonesh E.F., Keshaviah P.R.: Applications in kinetic modeling using PD ADEQUEST. *Perit. Dial. Int.*, 1997; 17 (supl. 2): S119–S125
- Baczyński D., Antosiewicz S., Waniewski J. i wsp.: Extended assessment of peritoneal transport kinetics of substances and water as an important element of integrated dialysis care. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2004; 17: 110–113
- Baczyński D., Antosiewicz S., Waniewski J. i wsp.: Efficacy of peritoneal dialysis during infusion of dialysis fluid and drainage of dialysate. *ASN Renal Week.*, San Diego, California, USA, October 27–November 1, 2009: 292 (streszczenie)
- Waniewski J., Heimbürger O., Park M. i wsp.: Methods for estimation of peritoneal dialysate volume and reabsorption rate using macromolecular markers. *Perit. Dial. Int.*, 1994; 14: 8–16
- Baczyński D., Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B.: Adekwatność dializy otrzewnowej. Lublin, Wydaw. Czelej, 2007: 233–247
- Baczyński D., Waniewski J., Antosiewicz S. i wsp.: Does the intensification of APD schedule affect the removal of middle molecule uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 475A

Węglan lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u chorych dializowanych – doświadczenia własne

Lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients – own experience

Zbigniew Nowak¹, Daniel Baczyński¹, Grzegorz Kade¹, Marek Saracyn¹, Piotr Wesołowski¹, Maria Konieczna², Zofia Wańkowicz¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. med. Stanisław Niemczyk

² Ośrodek Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Eugeniusz Dziuk

Streszczenie. Wstęp: Hiperfosfatemia występuje u około 50–70% chorych przewlekle dializowanych. Wiąże się z licznymi powikłaniami kostnymi, w tym wtórną nadczynnością przytarczyc oraz powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Leczenie hiperfosfatemii jest jak dotychczas niewystarczające. Węglan lantanu Fosrenol™ jest nowym preparatem dostępnym w Polsce. Cel pracy: Celem badania była ocena skuteczności leczenia węglanem lantanu. Materiał i metody: Badaniu poddano 14 chorych leczonych dializami powyżej 6 miesięcy z wyjściowym stężeniem fosforanów >7,0 mg/dl. W grupie tej było 7 kobiet i 7 mężczyzn, średni wiek wynosił 54 ± 7 lat. Węglan lantanu był podawany doustnie 3 razy dziennie. U wszystkich chorych badano stężenie wapnia, fosforanów, parathormonu 2-krotnie przed leczeniem oraz w odstępach 4-tygodniowych podczas badania. Wyniki: Stwierdzono zmniejszenie wartości fosforanów po 6 miesiącach leczenia na granicy istotności statystycznej (z 9,0 ± 1,4 do 7,1 ± 1,9 mg/dl, obniżenie o 21% p = 0,05). Stężenie wapnia i parathormonu nie uległo istotnym zmianom. Nie zanotowano ciężkich objawów niepożądanych podczas leczenia. Wnioski: Węglan lantanu jest średnio skutecznym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia ciężkiej hiperfosfatemii u chorych przewlekle dializowanych.

Słowa kluczowe: dializy, hiperfosfatemia, węglan lantanu

Abstract. Introduction: Hyperphosphatemia occurs in 50–70% of patients on chronic dialysis. It is associated with numerous bone metabolism disorders, including secondary hyperthyroidism, and cardiovascular complications. Treatment results are still unsatisfactory. Fosrenol™ (lanthanum carbonate) is a new drug available in Poland. Aim: We assessed the efficacy of treatment with lanthanum carbonate. Material and methods: The study involved 14 patients receiving dialysis for 6 months, with baseline serum phosphate levels above 7 g/dl. Oral lanthanum carbonate was administered 3 times per day. Calcium, phosphate, and parathormone levels were measured twice prior to the study, and every 4 weeks during the therapy. Results: At 6 months, we observed a statistically significant decrease in phosphate levels (from 9 ± 1.4 mg% to 7.1 ± 1.9 mg%, a reduction by 21%, p = 0.05). Calcium and parathormone levels did not change significantly. We did not observe any severe side effects during the study. Conclusions: Treatment of severe hyperphosphatemia with lanthanum carbonate in patients on chronic dialysis is moderately effective, but well tolerated.

Key words: dialysis, hyperphosphatemia, lanthanum carbonate

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 367–372

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Nowak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ze Stacją Dializ
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel./faks: +48 22 68 16 811, e-mail: zbnnowak@wp.pl

Wstęp

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są jednym z ważniejszych następstw upośledzonej wydolności nerek. Za hiperfosfatemie u chorych w 5. okresie

przewlekłej choroby nerek (PChN) przyjmuje się stężenie fosforanów w surowicy krwi ponad 5,5 mg/dl (1,8 mmol/l) [1,2]. W miarę zmniejszania się wielkości filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) zwiększa się stężenie fosforanów, głównie w następstwie upośledzenia

wydalania cewkowego. Początkowo przy zmniejszeniu wartości GFR do około 60 ml/min zmiany te są jeszcze nieuchwytnie w rutynowych pomiarach, dopiero gdy filtracja kłębuszkowa zmniejszy się do około 25–30 ml/min wartości fosforanów w surowicy krwi przekraczają ustaloną normę [1,3]. Odległe następstwa hiperfosfatemii są bardzo poważne. Z jednej strony, z uwagi na powszechność występowania, szacuje się, że dotyczy ona około 50–70% przewlekle dializowanych chorych [1]. Polskie dane opublikowane w „Raportie o Leczeniu Nerkozastępczym” z 2008 roku wskazują na grupę 49,5% chorych dializowanych z hiperfosfatemią ($p > 5,5$ mg/dl), w tym 14,5% ze stężeniem fosforanów powyżej 7,5 mg/dl [4]. Z drugiej strony hiperfosfatemia wiąże się z powikłaniami w obrębie układu kostnego, w tym przede wszystkim z wtórną nadczynnością przytarczyc, ale i ogólnoustrojowymi powikłaniami, w tym głównie zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, co znacząco wpływa na długość i jakość życia chorych z PChN [5-7]. Tak więc skuteczne leczenie tego powikłania ma zasadnicze znaczenie dla pacjentów z PChN. Dotychczasowe metody leczenia opierające się na ograniczeniach podaży fosforanów w codziennej diecie i stosowaniu środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym okazały się niewystarczające przy równoczesnym obciążeniu poważnymi działaniami niepożądanymi. Preparaty glinu pomimo dużej efektywności w wiązaniu fosforanów nie mogą być stosowane w dłuższej terapii z uwagi na toksyczne działanie glinu na układ nerwowy, szpik oraz kości. Dodatni bilans wapniowy będący następstwem nadmiernej podaży preparatów wapnia przekłada się na przyspieszenie powstawania zwapnień pozakostnych, w tym głównie sercowo-naczyniowych z następowym zwiększeniem częstości zawałów serca, udarów mózgu, niewydolności serca. Z drugiej strony nadmierne stosowanie preparatów wapnia także zwiększa ryzyko supresji przytarczyc i rozwoju adynamicznej choroby kości, co nasila procesy kalcyfikacji ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [8,9]. Tak więc poszukiwanie nowych sposobów leczenia hiperfosfatemii staje się koniecznością. Jednym z kierunków badań jest poszukiwanie nowych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, jednak pozbawionych wapnia czy glinu. Takim nowym preparatem od niedawna dostępnym w Polsce jest węglan lantanu występujący pod nazwą Fosrenol™. Preparat ten dostępny jest w postaci tabletek do żucia zawierających 250, 500, 750 i 1000 mg lantanu. Lek powinno się podawać podczas głównych posiłków, zaleca się żucie tabletki, a nie połykanie w całości. Zalecana dawka dobową to nie więcej niż 3000 mg. Dotychczasowe badania wykazały skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania [7,9,10]. Istotnym ograniczeniem tego typu terapii jest znaczny koszt. W tej sytuacji decydującego znaczenia nabiera właściwa kwalifikacja do leczenia i optymalne wykorzystanie dostępnych środków,

tak aby nie rozpoczynać leczenia u chorych z nieznacznie nasiloną chorobą, zwłaszcza gdy tradycyjne metody leczenia nie zostały wyczerpane. Z drugiej strony zbyt późne rozpoczęcie leczenia (np. w przypadku bardzo zaawansowanej wtórnej nadczynności przytarczyc bądź u pacjenta niestosującego ograniczenia podaży fosforanów w diecie) wiąże się z dużo mniejszą skutecznością leku. Jak dotąd nie ma opracowań dotyczących oceny tego preparatu w warunkach naszego kraju.

W obecnym opracowaniu przedstawiono wstępne doświadczenia naszego ośrodka w stosowaniu węgla lantanu w leczeniu ciężkiej hiperfosfatemii u chorych przewlekle dializowanych.

Cel pracy

Ocena przydatności węgla lantanu w leczeniu ciężkiej hiperfosfatemii u chorych przewlekle dializowanych.

Materiał i metody

Do badania kwalifikowano chorych z hiperfosfatemią leczonych w programie dializ co najmniej przez 6 miesięcy. Podstawowym kryterium włączenia do badania było rozpoznanie istotnej hiperfosfatemii (stężenie fosforanów $> 7,0$ mg/dl) na podstawie 2-krotnych oznaczeń stężenia fosforanów we krwi w odstępie 4 tygodni, pomimo wcześniejszego leczenia preparatami wapnia w okresie poprzedzających 6 miesięcy dializoterapii. Z uwagi na znaczny koszt leku w pierwszej kolejności do badania kwalifikowano pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki i charakteryzujących się dobrą współpracą z personelem medycznym w trakcie dotychczasowego leczenia. Nie kwalifikowano pacjentów z istotną patologią przewodu pokarmowego, taką jak: krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego w wywiadzie, przebyte duże zabiegi operacyjne przewodu pokarmowego, przewlekle zaparcia bądź biegunki. Zaplanowano 6-miesięczny okres leczenia. Wszyscy uczestniczący w badaniu otrzymali instrukcje dietetyczne z zaleceniem ograniczenia spożycia fosforanów, łącznie z wykazem produktów szczególnie bogatych w fosforany i przez to niezalecanych do spożywania.

Po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu leczeniu poddano 14 pacjentów przewlekle dializowanych, w tym 7 mężczyzn i 7 kobiet w średnim wieku 54 ± 7 lat (25–79 lat). 11 chorych leczono hemodializami (HD), 3 chorych leczono dializą otrzewnową (CADO). Średni czas dializoterapii wynosił 13 miesięcy (4–60 mies.). Przyczyną niewydolności nerek (NN) były: nefropatia cukrzycowa u 2 pacjentów, kłębuszkowe zapalenie nerek u 6, wielotorbielowatość nerek u 2, nefropatia nadciśnieniowa u 1 oraz nieokreślona przyczyna NN u 3 osób. Resztkowa czynność nerek w całej grupie

wynosiła średnio 182 ml/dobę (0–500 ml). Ocenę spożycia fosforanów w diecie szacowano na podstawie ankiety żywieniowej obejmującej poprzedzające 3 doby przed włączeniem do badania.

Pacjenci hemodializowani byli leczeni z wykorzystaniem monitora sztucznej nerki firmy Gambro AK 95, lub AK 100. Zabiegi hemodializy przeprowadzono z użyciem płynu dializacyjnego buforowanego wodorowęglanem o stężeniu wapnia 1,25 i 1,75 mmol 3 razy w tygodniu przez 4,0–4,5 godzin. Wykorzystywano dializatory kapilarne zbudowane z błony polisulfonowej Gambro GFE 11, GFE 16 używane jednorazowo. Średnie wartości wskaźnika klirensu mocznika znormalizowanego do objętości jego dystrybucji (współczynnik Kt/V) w tej grupie wynosiły 1,24.

Chorzy dializowani otrzewnowo byli leczeni z zastosowaniem standardowego płynu do dializy otrzewnowej zawierającego glukozę (Dianeal PD4 Baxter Healthcare S.A.) z wykorzystaniem 4 wymian o objętości 2,0 l/wymianę. Stężenie wapnia w płynie dializacyjnym wynosiło 1,25 mmol. Tygodniowy klirens kreatyniny Kt/V oceniany przed badaniem wynosił w tej grupie 2,23.

Dotychczasowe leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej kontynuowano i modyfikowano w trakcie badania, tak aby realizować zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [4]. W badanej grupie 3 osoby otrzymały preparat wapnia, 2 osoby leczono alfacalcidolem (który został odstawiony w 4. tygodniu po pierwszej wizycie kontrolnej). W trakcie badania u 3 osób w celu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc włączono do leczenia cynakalcet. Średnie stężenie fosforanów w badanej grupie wynosiło $9,0 \pm 1,4$ mg/dl, średnie stężenie wapnia $8,8 \pm 0,7$ mg/dl, średnie stężenie albumin $3,9 \pm 0,4$ g/dl, średnie stężenie parathormonu (PTH) 545 ± 295 pg/ml.

U wszystkich chorych wykonano następujące oznaczenia w surowicy krwi: stężenie wapnia, fosforanów, PTH 2-krotnie w odstępie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia i w momencie rozpoczęcia badania przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Leczenie węglanem lantanu monitorowano za pomocą oznaczania powyższych wskaźników w odstępach 4-tygodniowych przez 6 miesięcy. Stężenie albumin oceniono 2-krotnie przed podaniem pierwszej dawki leku i po zakończeniu 6-miesięcznego okresu leczenia. Przeprowadzono ankietę żywieniową oceniającą spożycie fosforanów.

Stężenie PTH (*intact-PTH* 1–84) badano metodą immunoradiometryczną (DiaSorin Liaison USA). Zakres normy dla zdrowych dorosłych wynosi: 7–82 pg/ml. Wapń, fosforany i albuminy oznaczano za pomocą analizatora biochemicznego Cobas Integra. Zakres normy dla zdrowych dorosłych wynosi dla wapnia 8,5–10,5 mg/dl, fosforanów 2,5–4,5 mg/dl albumin 3,5–4,5 g/dl.

Preparat węglanu lantanu pod nazwą firmową Fosrenol™ podawano doustnie (tabletki do żucia)

podczas posiłków 3 razy na dobę, w wyjściowej dawce 1500 mg/dobę (3×500 mg). Dawkę tę zwiększono do 2250 mg/dobę (3×750 mg) u 3 osób.

Krew do badań kontrolnych pobierano przed zabiegiem hemodializy u pacjentów dializowanych otrzewnowo w godzinach porannych pomiędzy 8.00 a 10.00.

Otrzymane wyniki zostały przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe (*standard deviation* – SD). Do opracowania statystycznego użyto pakietu Statistica PL i testów t-Studenta, U-testu Manna i Whitneya oraz testu Spaermana. Jako statystycznie istotne przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Badanie ukończyło (odbyło zaplanowany 6-miesięczny kurs leczenia węglanem lantanu) 9 pacjentów. 5 pozostałych osób zakończyło badanie przed zakładanym okresem: 1 zmarła z powodu powikłań infekcyjnych (posocznica w 4. miesiącu leczenia), 1 przeszczepiono nerkę w trakcie badania, 1 poddano paratyroidotomii z następnym odstawieniem węglanu lantanu w 4. miesiącu leczenia, u 2 osób odstawiono lek (u jednej z powodu złej tolerancji, u drugiej z powodu braku współpracy [nieregularnego przyjmowania leku]). Dane demograficzne przedstawiono w tabeli 1.

Średnie wartości stężeń PTH, wapnia i fosforanów we krwi przed leczeniem, po miesiącu leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Stwierdzono nieistotnie statystycznie zmniejszenie wartości fosforanów po 4 tygodniach leczenia (z 9,0 do 7,6 mg/ml, to jest o 15,5%) oraz po 6 miesiącach zmniejszenie na granicy istotności statystycznej (z 9,0 do 7,1 mg/dl, tj. o 21%). Stężenie wapnia i PTH nie uległo istotnym zmianom w trakcie całego okresu obserwacji. Nie notowano przypadków hiperkalcemii ani hipokalcemii.

Na rycinie 1 zilustrowano wartości oznaczeń fosforanów i wapnia w trakcie kolejnych badań kontrolnych – przed leczeniem i w trakcie 6 miesięcy leczenia.

Reakcja na stosowane leczenie węglanem lantanu miała indywidualny charakter. I tak spośród badanych wyodrębniono grupę 3 chorych, u których w ogóle nie doszło do zmniejszenia wartości fosforanów w surowicy krwi (lek był nieskuteczny), pomimo zapewnienia o regularnym przyjmowaniu leku i stosowaniu się do zaleceń dietetycznych. Tę grupę porównano z pozostałymi badanymi, u których uzyskano zmniejszenie stężenia fosforanów w trakcie leczenia.

Wartości badanych wskaźników (PTH, wapnia, fosforanów) w obu tych podgrupach zawarto w tabeli 3.

Chorzy, u których nie stwierdzono zmniejszenia stężenia fosforanów charakteryzowali się większym stężeniem PTH w badaniu wyjściowym i w trakcie całego okresu badania (860–945 vs 468–474 pg/dl), stężenia wapnia

Tabela 1. Dane demograficzne przy włączeniu do badania
Table 1. Demographic data

wiek \pm SD (lata)	54,1 \pm 7,1
dializoterapia (mies.)	13 (4–60)
fosforany (mg/dl)	9,0 \pm 1,4
Ca (mg/dl)	8,8 \pm 0,7
iPTH (pg/ml)	545 \pm 295
albuminy (g/dl)	3,9 \pm 0,4
leczenie alfacalcydolem	2 osoby
leczenie cynakalcetem	3 osoby

Ca – wapń; iPTH – *intact parathormone*; SD – odchylenie standardowe

były porównywalne (8,8–9,7 vs 8,8–9,1 mg/dl) w stosunku do chorych, u których doszło do zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi w czasie leczenia węglanem lantanu. W tej grupie chorych w leczeniu zastosowano dodatkowo cynakalcet w dawce 1 \times 30 mg na dobę. W trakcie leczenia w dalszej obserwacji już po 4 tygodniach uzyskano zarówno istotne zmniejszenie stężenia PTH, jak i zmniejszenie stężenia fosforanów o 11%.

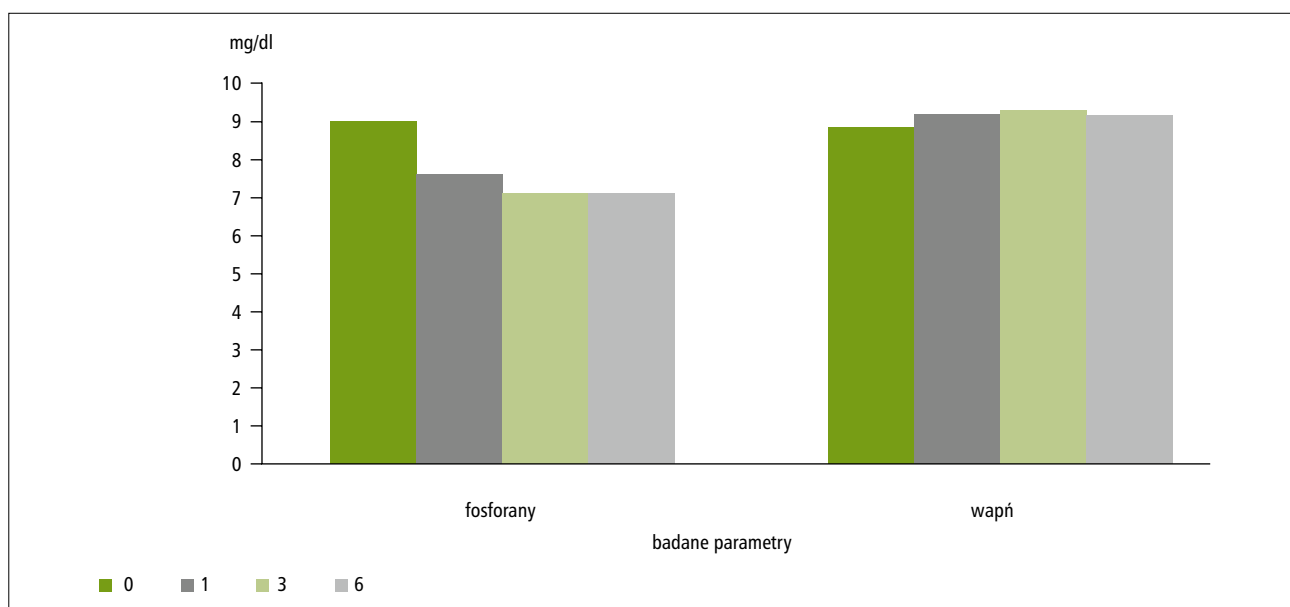
Omówienie

Leczenie nowymi lekami wiążącymi fosforany w przebiegu pokarmowym przyniosło nową nadzieję nefrologom na skuteczne i bezpieczne zwalczanie hiperfosfatemii

Tabela 2. Wartości badanych wskaźników przed leczeniem oraz w trakcie leczenia
Table 2. The values of examined parameters before and during the therapy

	start (0) n = 14	1. miesiąc (4. tydzień) n = 14	3. miesiąc (12. tydzień) n = 11	6. miesiąc (24. tydzień) n = 9
fosforany (mg/dl)	9,0 \pm 1,4	7,6 \pm 1,4	6,9 \pm 1,8	7,1 \pm 1,9
Ca (mg/dl)	8,8 \pm 0,7	9,1 \pm 0,5	9,3 \pm 0,6	9,2 \pm 0,7
albuminy (g/dl)	3,9 \pm 0,4	–	–	4,0 \pm 0,4
iPTH (pg/ml)	545 \pm 295	585 \pm 381	502 \pm 250	506 \pm 239

Skróty: patrz tab. 1



Rycina 1. Stężenia fosforanów i wapnia w poszczególnych miesiącach leczenia

Figure 1. Phosphate and calcium levels during the therapy

Tabela 3. Reakcja na stosowane leczenie – porównanie grupy, w której nie doszło do zmniejszenia stężenia fosforanów z grupą, w której zaobserwowano zmniejszenie stężenia fosforanów w trakcie leczenia węglanem lantanu
Table 3. The effect of therapy – comparison of 2 groups with and without a decrease in phosphate levels during the therapy with lanthanum carbonate

	Grupa chorych bez zmniejszenia stężenia fosforanów (n = 3) po 3 miesiącach leczenia			Grupa chorych ze zmniejszonym stężeniem fosforanów (n = 8) po 3 miesiącach leczenia		
	start	1. miesiąc	3. miesiąc	start	1. miesiąc	3. miesiąc
iPTH (pg/ml)	860 ± 214	1026 ± 375	945 ± 350	468 ± 260	473 ± 299	474 ± 275
Ca (mg/dl)	8,8 ± 0,5	9,4 ± 0,2	9,7 ± 0,4	8,8 ± 0,8	9,0 ± 0,5	9,1 ± 0,5
fosforany (mg/dl)	9,4 ± 0,8	8,3 ± 1,3	9,4 ± 0,9	8,9 ± 1,5	7,4 ± 1,4	6,3 ± 1,4

Skróty: patrz tab. 1

u chorych dializowanych. Wyniki przeprowadzonych i opublikowanych dotychczas badań wskazują na duży potencjał terapeutyczny tej grupy leków [1,8,9]. Szczególnie duże nadzieje wiążą się z węglanem lantanu. Lek ten skutecznie zwalcza hiperfosfatemię w porównaniu z preparatami placebo, a jego efektywność jest podobna do innych preparatów, np. węglanu wapnia, octanu wapnia, czy sewelameru, przy znacząco mniejszej liczbie epizodów hiperkalcemii [7,8,10]. Na przykład w jednym z badań opublikowanych przez Hutchisona i wsp. w 2008 roku, a podsumowujących 6-letnie doświadczenia w leczeniu węglanem lantanu, wykazano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo powyższego leczenia. W grupie 93 pacjentów wyjściowe stężenie fosforanów wynoszące $7,8 \pm 21$ mg/dl po 6 miesiącach zmniejszyło się do $5,5 \pm 1,7$ mg/dl, a po kolejnych 3 i 5 latach wynosiło odpowiednio $5,74 \pm 1,5$ i $5,23 \pm 1,2$ mg/dl [10].

Szczególnie korzystną cechą leczenia węglanem lantanu jest fakt, iż lek ten w odróżnieniu od preparatów wapnia nie wywołuje hiperkalcemii oraz zmniejsza wartość wskaźnika wapniowo-fosforanowego. W powyższym badaniu z 2008 roku częstość hiperkalcemii wynosiła 5,4% badanych, natomiast w badaniu porównującym węglan lantanu z węglanem wapnia [8,10] wykazano znaczącą różnicę na korzyść lantanu, hiperkalcemię stwierdzano jedynie u 6% leczonych, natomiast w grupie węglanu wapnia odsetek ten wynosił 49%. Ta właściwość bezwapniowych leków wiążących fosforany pozwala ograniczyć ryzyko zwapnień pozakostnych i mieć nadzieję na hamowanie zwapnień naczyniowych, a dzięki temu na zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych.

W przypadku większości badań przeprowadzonych u chorych przewlekle dializowanych, chociaż prezentowano istotne zmniejszenie stężenia fosforanów i wskaźnika wapniowo-fosforanowego, to dotychczas nie wykazano korzystnego (istotnego statystycznie) wpływu na śmiertelność oraz częstość powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z hiperfosfatemią leczonych lekami wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmowym [9].

W badaniu przeprowadzonym w niniejszym ośrodku nie uzyskano tak dobrych efektów. Wynika to z kilku przyczyn i ograniczeń przeprowadzonego badania. Do badania kwalifikowano pacjentów ze znaczną hiperfosfatemią powyżej 7,0 mg/dl, badana grupa była niezbyt liczna, było to badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, pacjenci nie byli poddani tak dokładnym rygorom jak w badaniu klinicznym, co niewątpliwie wpływało na poszczególne elementy współpracy, jak np. stosowanie zalecanej diety, regularne przyjmowanie leków. Czynniki natury ekonomicznej, w tym przede wszystkim koszt leku, ograniczały zakres dawkowania preparatu. Oceniono wpływ schorzeń towarzyszących. Nie kwalifikowano chorych z objawami przewlekłych chorób przewodu pokarmowego oraz oceniono wpływ wtórnej nadczynności przytarczyc na efektywność leczenia hiperfosfatemii.

Mała liczebność badanych nie pozwala wyciągnąć ostatecznych wniosków, jednakże na podstawie powyższej obserwacji wydaje się, iż pacjenci z nasiloną wtórną nadczynnością przytarczyc (ze stężeniem iPTH >800 pg/ml) osiągają zdecydowanie gorsze wyniki w leczeniu hiperfosfatemii w porównaniu z grupą chorych z mniejszymi wartościami PTH (tab. 3). Dodatkową obserwacją potwierdzającą to stwierdzenie był fakt zmniejszenia stężenia fosforanów u 3 pacjentów po włączeniu do leczenia cynakalcetu. Wyjaśnieniem powyższych obserwacji może być fakt, iż w nasilonej wtórnej nadczynności przytarczyc znaczna pula fosforanów krążących we krwi pochodzi z resorpcji tkanki kostnej i nie podlega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, tak więc lek zmniejszający wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego będzie charakteryzował się u tych chorych mniejszą skutecznością. Jednakże względy natury finansowej stoją na przeszkodzie powszechnego łącznego leczenia z zastosowaniem nowych niewapniowych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym i cynakalcetu. Duży koszt leku wiąże się także z brakiem swobody w doborze dawki preparatu lantanu. Dane z piśmiennictwa wskazują, że do skutecznego leczenia hiperfosfatemii około 2/3 badanych grup pacjentów wymaga dawki węglanu lantanu w przedziale 2750–3000 mg/dobę (to jest 3×750 –1000 mg)

[8]. W niniejszym badaniu stosowano mniejsze dawki, jedynie 3 pacjentów otrzymywało lek w dawce 2750 mg/dobę, co także wpływało na ostateczny wynik leczenia.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w leczeniu nowymi lekami wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmowym szczególnie ważnym problemem jest prawidłowa kwalifikacja chorych do tego typu leczenia. Nie powinno się podawać drogiego leku w sytuacji, kiedy inne drogi leczenia nie zostały wyczerpane, np. dieta z ograniczeniem fosforanów, adekwatna dializoterapia, wapniowe środki wiążące fosforany u pacjentów bez zagrożenia hiperkalcemią. Z drugiej strony pacjenci z hiperkalcemią powinni być kwalifikowani do tego typu leczenia w pierwszej kolejności i bez zbędnej zwłoki.

Na podstawie wyników obecnego badania wydaje się, że optymalnym kandydatem do leczenia węglanem lantanu są chorzy o średnim nasileniu hiperfosfatemii z tendencją do hiperkalcemii, bez nasilonej wtórnej nadczynności przytarczyc, adekwatnie dializowani i stosujący się do diety z ograniczeniem fosforanów.

Wnioski

Węglan lantanu jest średnio skutecznym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia ciężkiej hiperfosfatemii u chorych przewlekle dializowanych.

Piśmiennictwo

1. National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practise Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: supl. 3
2. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B.: Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2007; 11: 45–52
3. Martin K.J., Gonzalez E.A., Slatopolsky E.: Renal osteodystrophy.[W:] *The Kidney* [red.] Brenner B.M., vol. 2, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2008; 2255–2304
4. Rutkowski B., Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce. Drukkonsul, Gdańsk, 2009
5. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. i wsp.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2208–2218
6. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W. i wsp.: Association of elevated serum PO(4), Cax PO (4) product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 2131–2138
7. Mohammed K., Hutchinson A.: Lanthanum carbonate in dialysis patients. *Therapeutics and Clin. Risk Menagement*, 2008; 4 (5): 887–896
8. Tonelli M., Pannu N., Manns B.: Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 1312–1324
9. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. i wsp.: Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systemic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, 2009; 54 (4): 619–637
10. Hutchison A.J., Barnett M.E., Krause R. i wsp.: Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron. Clin. Pract.*, 2008; 110: 15–23

Indukcja stanu zapalnego przez zabiegi dializy oraz ocena jego wpływu i wybranych czynników ryzyka na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Effect of dialysis-induced inflammation and selected risk factors on the development of carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease

Wiesław Klatko¹, Stanisław Niemczyk^{2,4}, Tomasz Wiśniewski¹, Katarzyna Szamotulska³, Longin Niemczyk⁴, Ewa Paklerska², Leszek Pączek⁵

¹ Oddział Nefrologiczny Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie; ordynator: dr n. med. Wiesław Klatko
² Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
³ Zakład Epidemiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; kierownik: dr n. med. Katarzyna Szamotulska
⁴ Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
⁵ Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek

Streszczenie. Wstęp: Mało poznany jest wpływ różnych błon dializacyjnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek poddawanych zabiegom hemodializy i hemodiafiltracji na indukcję zapalenia. Cel pracy: Ocena indukcji stanu zapalnego (CRP) przez zabiegi dializy (hemodializy i dializy otrzewnowe) oraz ocena wpływu stanu zapalnego i wybranych czynników ryzyka na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych. Materiał i metody: Badaniem objęto 61 pacjentów podzielonych na 4 grupy: leczonych hemodializami (HD), dializą otrzewnową (DO), chorych przeddializacyjnych i grupę kontrolną. Wyniki: W grupie chorych HD stwierdzono większe wartości CRP niż w grupie leczonych zachowawczo i zdrowych. Wykazano korelację rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych z wiekiem w grupie leczonej dializami. Wykazano, że rozwój miażdżycy w tej grupie jest większy niż w grupie kontrolnej zdrowych. Wnioski: Stężenia CRP są większe u chorych leczonych HD i jest to wyraz indukcji stanu zapalnego przez zabiegi dializy. Wartość IMC u pacjentów HD i DO jest większa i bardziej związana z wiekiem niż u zdrowych i nie wykazuje związku z badanymi czynnikami ryzyka.

Słowa kluczowe: kompleks błony wewnętrznej i środkowej, miażdżycy, przewlekła choroba nerek, zapalenie

Abstract. Introduction: Little is known about the effect of different dialysis membranes on inflammation in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and hemodiafiltration. Aim: The aim of the study was to evaluate the induction of inflammation by dialysis procedures (hemodialysis [HD] and peritoneal dialysis [PD]) and to assess the effect of inflammation and selected risk factors on the development of carotid atherosclerosis. Material and methods: The study involved 61 patients in 4 groups (patients treated with HD, with PD, before dialysis treatment, and healthy controls). Results: Higher CRP levels were observed in HD patients compared with patients before dialysis and controls. In dialysis patients, there was a correlation between carotid atherosclerosis and age. Progression of atherosclerosis in these patients was shown to be faster than in controls. Conclusions: CRP levels are higher in HD patients as the result of inflammation induced by dialysis therapy. The IMC values are higher and are more associated with age in HD and PD patients compared with controls. There is no association between IMC and the examined risk factors.

Key words: atherosclerosis, chronic kidney disease, inflammation, intima-media complex

Nadestano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
 Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
 Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 373–378
 Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
 Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
 CSK MON WIM
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 601 34 30 36,
 e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Przewlekłej chorobie nerek (PChN) towarzyszy zazwyczaj zapalenie. Przyczyny tego zjawiska są złożone: nieodwracalne, przede wszystkim zmniejszona wielkość filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR), oraz odwracalne, takie jak: przewlekła niewydolność serca, stosowane błony i płyny dializacyjne, używane cewniki i dostępy naczyniowe ze sztucznego materiału i inne. Przyczyny zapalenia zależne od zmniejszenia GFR wiążą się ze zmniejszeniem klirensu prozapalnych cytokin, przewodnieniem, stresem oksydacyjnym, stresem karbonylowym, zmniejszeniem stężeń przeciwutleniających i częstszym występowaniem chorób współistniejących. Czynniki wpływające na proces zapalenia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych hemodializą (HD) to także ekspozycja na częste kaniulowanie naczyń, mała biogodność błon dializacyjnych, odwrócona filtracja i dyfuzja zanieczyszczeń, użycie sztucznych tworzyw do dostępu naczyniowego, np. politetrafluoroetylen (PTFE), reakcja na cewnik dializacyjny w zyle centralnej itp. U chorych leczonych dializą otrzewnową (DO) dodatkowymi czynnikami wpływającymi na proces zapalenia są: epizody dializacyjnego zapalenia otrzewnej, cewnik Tenckhoffa, ekspozycja na płyny dializacyjne [1,2].

Przewlekły stan zapalny jest jedną z ważnych przyczyn niedożywienia u chorych dializowanych. Przewlekłe zapalenie objawia się zwiększonym stężeniem w surowicy białka C-reaktywnego (*C-protein reactive* – CRP) oraz cytokin pozapalnych, co stymuluje katabolizm białek mięśniowych oraz powoduje receptorową oporność na insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) [3]. U pacjentów z PChN przyczyny stanu zapalnego nie są jednak do końca poznane. Przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny przyczyniają się do rozwoju miażdżycy. U większości chorych rozpoczynających dializy miażdżycy jest bardzo zaawansowana [4-6]. Problem ten wymaga jednak dalszych badań.

Cel pracy

Cel pracy stanowiła ocena indukcji stanu zapalnego przez zabiegi dializy (HD i DO) oraz ocena wpływu stanu zapalnego i wybranych czynników ryzyka na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych.

Materiał i metody

Badaniem objęto 61 pacjentów w następujących grupach:

- grupa 1 (n = 31) – leczeni HD,
- grupa 2 (n = 10) – leczeni DO (ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa [CADO], automatyczna dializa otrzewnowa [ADO]),

- grupa 3 (n = 10) – pacjenci z PChN leczeni zachowawczo,
- grupa 4 (n = 10) – osoby zdrowe, grupa kontrolna (GK).

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie (29.01.2004 r.). Badanych leczono dializami przynajmniej przez 3 miesiące. Z badania wykluczono osoby z: jawnymi klinicznie procesami zapalnymi, chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami, niedożywieniem (wskaźnik masy ciała [*body mass index* – BMI] <18 kg/m²), zaburzeniami czynności tarczycy, ciężkim uszkodzeniem wątroby, zaburzeniami krzepnięcia krwi oraz otrzymujące doustne leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy, hormony płciowe i karnitynę.

Wszystkie zabiegi HD wykonano z zastosowaniem koncentratu wodorowęglanowego. Przepływ krwi przez dializator wynosił średnio 250 ml/min, natomiast przepływ płynu dializacyjnego 500 ml/min. Wszyscy chorzy HD otrzymywali do zabiegu heparynę drobnocząsteczkową (40 mg endoksaparyny). Ultrafiltracja w czasie zabiegu wynosiła 1,5–2,0 l.

Dokonano pomiaru kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media complex* – IMC) na ścianie dalszej w tętnicy szyjnej wspólnej w odległości do 1 cm od opuszki, dwukrotnie na obu tętnicach. Wyniki tych 4 pomiarów uśredniono, uzyskując w ten sposób wynik ostateczny. Korzystano z aparatu Philips HDI 4000, zastosowano sondę liniową o zmiennej częstotliwości 5–12 MHz.

Oznaczenie CRP wykonano metodą turbidymetryczną z zastosowaniem testów dużej czułości (firmy SIEMENS). Oznaczenia albumin, cholesterolu i triglicerydów wykonano analizatorem Konelab firmy Biomerieux. Badania laboratoryjne wykonywano w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i Specjalistycznym Szpitalu w Ciechanowie.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego i Zakładzie Epidemiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. W celu prezentacji wartości przeciętnych i zmienności poszczególnych parametrów w badanych grupach zastosowano statystyki opisowe. Weryfikację hipotez dotyczących różnic między badanymi parametrami między dwiema grupami przeprowadzono za pomocą testu nieparametrycznego Manna i Whitneya.

Zastosowano również współczynniki korelacji liniowej Pearsona, korelacji cząstkowej i korelacji Spearmana oraz regresję liniową dla 2 zmiennych.

Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wykorzystano oprogramowanie statystyczne SPSS v.12.01.

Tabela 1. Charakterystyka grup pacjentów
Table 1. Characteristics of patient groups

	HD-OC (n = 31)	CADO, ADO (n = 10)	PChN (n = 10)	Osoby zdrowe (n = 11)
mężczyźni				
%	54,8	40,0	30,0	45,5
wiek (lata)				
średnia ±SD	63,65 ±13,73	49,80 ±14,68	65,90 ±19,77	37,09 ±7,26
mediana	64,00	51,50	77,00	37,00
nefropatia cukrzycowa				
%	19,4	60,0	30,0	
Kt/V				
średnia ±SD	1,14 ±0,24	2,48 ±0,21		
mediana	1,14	2,51		
czas leczenia (miesiące)				
średnia ±SD	59,81 ±38,87	50,50 ±22,50	57,50 ±18,80	
mediana	49,00	60,00	51,00	
BMI				
średnia ±SD	26,65 ±2,69	25,70 ±3,23	24,90 ±2,02	26,55 ±2,21
mediana	26,00	25,00	25,00	26,00
troponina (ng/ml)				
średnia ±SD	0,33 ±0,59	0,11 ±0,10	0,12 ±0,14	0,17 ±0,12
mediana	0,14	0,13	0,10	0,15
CRP przed dializą (mg/l)				
średnia ±SD	12,00 ±17,05	8,71 ±9,10	6,87 ±9,97	2,82 ±3,67
mediana	6,72	6,43	2,00	1,44
IMC [(lewa+prawa)/2]				
średnia ±SD	0,75 ±0,15	0,70 ±0,14	0,63 ±0,24	0,49 ±0,06
mediana	0,75	0,65	0,55	0,50
cholesterol (mg/dl)				
średnia ±SD	184,71 ±48,60	226,20 ±45,24	201,40 ±27,44	198,91 ±9,94
mediana	179,00	211,50	209,00	199,00
triglicerydy (mg/dl)				
średnia ±SD	178,32 ±119,62	186,7 ±105,76	146,2 ±31,67	137,27 ±43,41
mediana	149,00	152,00	158,00	120,00
RR przed dializą (mm Hg)				
średnia ±SD	130,81 ±21,45	133,00 ±10,33	132,00 ±10,59	124,09 ±9,17
mediana	130,00	132,50	132,50	120,00
RR po dializie (mm Hg)				
średnia ±SD	112,26 ±15,64	133,00 ±10,33		
mediana	110,00	132,50		
albuminy (g/dl)				
średnia ±SD	4,07 ±0,28	3,82 ±0,24	3,83 ±0,20	4,15 ±0,24
mediana	4,07	3,80	3,90	4,10

ADO – automatyczna dializa otrzewnowa, BMI – wskaźnik masy ciała, CADO – ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, CRP – białko C-reaktywne, HD-OC – hemodializa z użyciem dializatora z błoną z octanu celulozy, IMC – kompleks błony wewnętrznej i środkowej, Kt/V – klirens mocznika znormalizowany do objętości jego dystrybucji, PChN – przewlekła choroba nerek, RR – ciśnienie skurczowe, SD – odchylenie standardowe

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę 4 grup pacjentów. Symbole grup opisano w rozdziale Materiał i metody.

W grupie HD stwierdzono przeciętnie większe wartości CRP niż w grupie leczonych zachowawczo ($p = 0,042$) i zdrowych ($p = 0,001$). W żadnej grupie nie stwierdzono związku CRP z wiekiem.

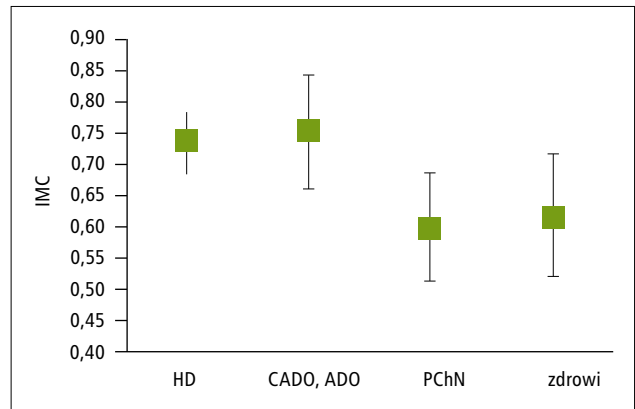
W grupie DO obserwowano przeciętnie większe wartości IMC niż w grupie zdrowych (HD vs zdrowi: $p < 0,001$, DO vs zdrowi: $p = 0,020$), jak również związek IMC z wiekiem w grupie HD ($r = 0,632$; $p < 0,001$) i DO ($r = 0,730$; $p = 0,016$). Wyeliminowanie wpływu wieku metodą regresji liniowej na wartości IMC w poszczególnych grupach nie zmieniło tej tendencji (ryc. 1).

Badając związek IMC z czynnikami ryzyka w celu wyeliminowania wpływu wieku, zastosowano współczynnik korelacji cząstkowej.

Nie stwierdzono związku IMC z żadnym badanym czynnikiem ryzyka w żadnej badanej grupie, poza związkiem z triglicerydami w grupie DO po wyeliminowaniu związku z wiekiem (tab. 2).

Omówienie

Stosowanie coraz nowszych materiałów do leczenia nerkozastępczego jest jednym z elementów poprawy biogodności dializ. Dotyczy to wielu innych elementów dializoterapii [7]. Pomimo to wśród chorych HD utrzymuje się duża śmiertelność. Najczęstszą przyczynę zgonów



Rycina. Średnie IMC oszacowane z modelu regresji liniowej po wyeliminowaniu wpływu wieku, końce linii przedstawiają granice oszacowanego 95% przedziału ufności (ADO – automatyczna dializa otrzewnowa, CADO – ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, HD – hemodializa, IMC – kompleks błony wewnętrznej i środkowej, PChN – przewlekła choroba nerek)

Figure. Mean IMC estimated from linear regression model after adjustment for age; the end points present the limit of 95% confidence interval

w tej grupie stanowią choroby układu sercowo-naczyniowego – aż 48% [6]. Utrzymywanie się dużej śmiertelności wśród dializowanych jest spowodowane coraz większą liczbą leczonych chorych, szczególnie w podeszłym wieku, a także zwiększeniem liczby osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, np. cukrzycą; wynika to też z niedoskonałości terapii [8].

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) leczonych HD dochodzi do przewlekłych powikłań

Tabela 2. Związek wybranych parametrów z IMC z uwzględnieniem korelacji cząstkowej dla wyeliminowania wpływu wieku
Table 2. Correlations between selected parameters and IMC with the use of partial correlation coefficient for age adjustment

	HD (n = 31)	CADO, ADO (n = 10)	PChN (n = 10)	Osoby zdrowe (n = 11)
cholesterol				
współczynnik korelacji liniowej	0,322	-0,128	0,242	0,107
współczynnik korelacji cząstkowej ^a	0,203	-0,338	0,066	0,164
triglicerydy				
współczynnik korelacji liniowej	0,059	-0,152	0,303	0,149
współczynnik korelacji cząstkowej ^a	0,024	-0,752*	-0,218	-0,299
albuminy				
współczynnik korelacji liniowej	-0,116	-0,212	-0,009	0,221
współczynnik korelacji cząstkowej ^a	0,047	-0,178	-0,484	0,452
CRP				
współczynnik korelacji liniowej	-0,192	-0,183	-0,120	0,024
współczynnik korelacji cząstkowej ^a	-0,050	0,012	0,118	-0,231

^a po wyeliminowaniu związku z wiekiem

* $p < 0,05$

HD – hemodializa; inne skróty: p. tab. 1.

zarówno sercowo-naczyniowych, jak i amyloidozy, które mogą prowadzić do wyniszczenia organizmu [9]. Poznanie patogenezы tych powikłań to podstawy cel prowadzący do poprawy jakości zabiegów HD. Rozwijający się często przewlekły stan zapalny, indukcja produkcji β_2 -mikroglobuliny (β_2 M), cytokin, aktywacja układu dopełniacza i inne stanowią istotną przyczynę rozwoju powikłań, przede wszystkim przyspieszonej miażdżycy i wyniszczenia [5].

Przewlekłą mocznicę traktuje się jako stan prozapalny związany z dużym ryzykiem zachorowalności sercowo-naczyniowej i zwiększonej śmiertelności [10]. Stężenie CRP zwiększa się u pacjentów z PChN i jest niezależnym czynnikiem powodującym rozwój miażdżycy [11,12].

W przedstawionym badaniu obserwowano większe stężenia CRP u chorych HD w stosunku do chorych z niewydolnością nerek leczonych zachowawczo i grupy kontrolnej (GK) (tab. 1). Należy zwrócić uwagę, że wartości CRP u chorych z niewydolnością nerek leczonych zachowawczo są większe niż u zdrowych, a mniejsze niż w grupie chorych leczonych otrzewnowo. Sugeruje to, że proces hemodializy indukuje zapalenie (tab. 1).

W badaniu Borazan A. i wsp. porównywano stężenia CRP u chorych z PChN przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego oraz po 3 miesiącach leczenia DO oraz HD. Stwierdzono, iż stężenie CRP u leczonych DO i HD jest większe w porównaniu z GK, natomiast po 3 miesiącach leczenia niezależnie od rodzaju terapii nerkozastępczej stężenia CRP nie różniły się istotnie [13]. W naszym badaniu stężenie CRP zachowywało się w podobny sposób u chorych HD, wartości stężeń CRP w grupie DO były mniejsze (bez istotności statystycznej). Przedstawione wyniki oraz dane ze światowego piśmiennictwa medycznego pozwalają na przedstawienie wniosków dotyczących wartości CRP jako markera zapalenia. Badania Owena i Lowriego oraz Zimmermana i wsp. potwierdzają zwiększenie CRP u pacjentów HD i jednocześnie zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność [4,6]. Ocena wpływu przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN leczonych dializami na rozwój zmian miażdżycowych wymaga dalszych badań.

Błaski miażdżycowe, ich narastanie oraz zwężenie światła tętnicy stanowią ważne, dość późne objawy miażdżycy, która zaczyna się od zmian w wewnętrznych warstwach ściany tętnicy, tj. w IMC. Mediana IMC u dorosłych wynosi 0,5–1 mm, wartość IMC zwiększa się z wiekiem. Większość autorów uznaje wartość powyżej 1 mm za nieprawidłową, w części badań epidemiologicznych za wartość graniczną przyjęto 1,2 mm [14]. Uważa się, że zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej są odzwierciedleniem ogólnej miażdżycy u chorego [15].

Metod ultrasonograficznych oceniających stan asymptomatycznej miażdżycy używa się dość powszechnie. Ocena IMC za pomocą metody nieinwazyjnej to test polecany do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego przez

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association) [12]. W wielu badaniach udowodniono związek różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. wieku, cukrzycy, wysokiego ciśnienia skurczowego, palenia tytoniu, zaburzeń lipidowych oraz CRP ze zwiększeniem wartości IMC u pacjentów HD [16-19].

W przedstawionej pracy nie można stwierdzić, że IMC odzwierciedla stan miażdżycy, gdyż projekt pracy tego nie zakładał. Można natomiast stwierdzić, iż po uwzględnieniu wieku wartość IMC jest większa u pacjentów DO w stosunku do leczonych zachowawczo i zdrowych, co potwierdza hipotezę o „szybszym starzeniu” się populacji chorych dializowanych (ryc. 1). Nie udokumentowano związku z badanymi czynnikami ryzyka (stężenie cholesterolu, albumin jako ewentualnego parametru niedożywienia oraz CRP), a ujemna korelacja IMC i stężenia triglicerydów w DO jest prawdopodobnie przypadkowa (tab. 2). Być może inne niż tradycyjne czynniki ryzyka wpływają na rozwój miażdżycy u chorych z PChN, a CRP nie jest wystarczającą metodą oceny stanu zapalnego u tych chorych [20,21].

Ultrasonograficznej oceny IMC używano jako wskaźnika miażdżycy naczyń wieńcowych u chorych HD. Benedetto i wsp. ustalili, że IMC tętnicy szyjnej jest niezależnym czynnikiem zgonów wśród chorych dializowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych, co potwierdzają inni badacze [16,18,22,23]. Także w okresie przeddializacyjnym wydaje się to dobrą metodą oceny ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego [24]. Zumrutdal i wsp. badali zależności różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z IMC u chorych HD, bez cukrzycy, bez klinicznych objawów miażdżycy. Nie stwierdzono korelacji między IMC a okresem dializoterapii, stężeniami mocznika, kreatyniny, wapnia, fosforu, parathormonu, kwasu moczowego, cholesterolu, LDL, HDL, Lp(a), homocysteiny i OB (odczyn Biernackiego). Natomiast stwierdzono korelację z wiekiem, BMI, CRP, β_2 M, troponinami sercowymi I (cTnI), triglicerydami i fibrynogenem [6,12]. Przedstawione wyniki potwierdzają tylko w części spostrzeżenia tych autorów.

Celem nefrologów musi być dążenie do zmniejszenia przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN, co może zmniejszyć rozwój miażdżycy w tej grupie chorych.

Wnioski

1. Stężenia CRP są większe u chorych leczonych HD i jest to wyraz indukcji stanu zapalnego przez zabiegi dializy.
2. Wartość IMC u pacjentów HD i DO jest większa i bardziej wiąże się z wiekiem niż u zdrowych oraz nie wykazuje związku z badanymi czynnikami ryzyka.

Piśmiennictwo

- Pawlak K., Pawlak D., Myśliwiec M.: Oxidative stress influences CC-chemokine levels in hemodialyzed patients. *Nephron Physiol.*, 2004; 96: 105–112
- Słowik-Żyłka D., Safranow K., Dziedzicko V. i wsp.: Wpływ rodzaju błon dializacyjnych na osoczowe stężenia pentozydyny – wskaźnika stresu karbonylowego – u hemodializowanych pacjentów. *Pol. Archiw. Med. Wew.*, 2009; 119: 614–619
- Goodman M.N.: Interlukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1994; 205: 182–185
- Owen W.F., Lowrie E.G.: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance haemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1998; 54: 627–636
- Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B. i wsp.: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 953–960
- Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A. i wsp.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. *Kidney Int.*, 1999; 55: 648–658
- Hakim R.M.: Clinical implications of biocompatibility in blood purification membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15 (supl. 2): 16–20
- Degoulet P., Legrain M., Réach I. i wsp.: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane Collaborative Study. *Nephron.*, 1982; 31: 103–110
- Homma N., Gejyo F., Isemuca M., Arakawa M.: Collagen-binding affinity of beta-2-microglobulin, a protein of haemodialysis-associated amyloidosis. *Nephron*, 1989; 53: 37–40
- Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp.: 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. *Circulation*, 2003; 108: 2154–2169
- Magyar M.T., Szikszai Z., Balla J. i wsp.: Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 2003; 24: 58–63
- Zumrutdal A., Sezer S., Demircan S. i wsp.: Cardiac troponin I and beta 2 microglobulin as risk factors for early-onset atherosclerosis in patients on haemodialysis. *Nephrology*, 2005; 10: 453–458
- Borazan A., Ustün H., Ustundag Y. i wsp.: The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators of Inflammation*, 2004; 13: 201–204
- Małek G., Pniewski J., Rowinski O. i wsp.: Ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych. *Technika badania. Ultrason. Pol.*, 1994; 4: 75–94
- Craven T.E., Ryu J.E., Espeland M.A. i wsp.: Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*, 1990; 82: 1230–1242
- Hermans M.M., Kooman J.P., Brandenburg V. i wsp.: Spatial inhomogeneity of common carotid artery intima-media is increased in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 1205–1212
- Nakashima A., Yorioka N., Asakimori Y. i wsp.: Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Intern. Med.*, 2003; 42: 1095–1099
- Nishizawa Y., Shoji T., Maekawa K. i wsp.: Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: S76–S79
- Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D. i wsp.: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 113–119
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D.: Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. [W:] Wolf G. (red.): *Obesity and the Kidney*. Contrib. Nephrol., Basel Karger, 2006; 151: 57–69
- Kopple J.D.: The phenomenon of altered risk factors patterns on reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81: 1257–1266
- Ekart R., Hojs R., Hojs-Fabjan T., Balon B.P.: Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif. Organs*, 2005; 29: 615–619
- Kato A., Takita T., Maruyama Y. i wsp.: Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2003; 64: 1472–1479
- Szeto C.C., Chow K.M., Woo K.S. i wsp.: Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 1966–1972

Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej niewydolności nerek

Disorders of thyroid hormone metabolism in chronic illnesses with a special emphasis on chronic kidney disease

Longin Niemczyk¹, Stanisław Niemczyk^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. W artykule autorzy przedstawili fizjologiczne podstawy regulacji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych („nietarczcowych”), wpływ niewydolności nerek na metabolizm i funkcję hormonów tarczycy oraz możliwy wpływ leczenia nerkozastępczego na metabolizm hormonów tarczycy. Przewlekłe ogólnoustrojowe schorzenia powodują zaburzenia funkcji hormonów tarczycy objawiające się w pierwszej kolejności zmniejszonymi stężeniami trijodotyroniny (*triiodothyronine* – T3). Ciężkość schorzenia i jego długi czas trwania powodują pogłębianie się tych zaburzeń ze zmniejszaniem T3, tyroksyny (*thyroxine* – T4) i zwiększaniem stężenia odwrotnej trijodotyroniny (*serum-triiodothyronine* – rT3). Przewlekła niewydolność nerek wywiera bardziej złożony wpływ na metabolizm hormonów tarczycy. Stężenia większości hormonów są zmniejszone, a stężenie rT3 nie zwiększa się wyraźnie. Pomimo zmniejszonych wartości hormonu tyreotropowego tarczycy (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) stężenia hormonów tarczycy zazwyczaj się nie zwiększają. Konstelacja takich wyników dowodzi zaburzeń na wszystkich poziomach regulacji, wytwarzania i degradacji hormonów tarczycy.

Słowa kluczowe: choroby przewlekłe, dializoterapia, hormony tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, rT3

Abstract. The article presents the physiological bases of hypothalamus-pituitary-thyroid axis regulation, thyroid hormone metabolism disorders in chronic nonthyroidal diseases, the effect of chronic kidney disease on metabolism and the function of thyroid hormones, and the possible effect of renal replacement therapy on thyroid hormone metabolism. Chronic systemic illnesses cause thyroid hormone disorders, which first manifest themselves in reduced T3 levels. The severity of illness and its duration cause even more serious disorders, as T3, T4 levels decrease and rT3 levels increase. The way in which chronic kidney disease affects thyroid hormone metabolism is more complex. The levels of most hormones are reduced, and there is no significant increase in rT3 levels. Despite a reduction in thyroid-stimulating hormone levels, thyroid hormone levels usually remain stable. Such results prove that the disorders affect all levels of regulation, production, and degradation of thyroid hormones.

Key words: chronic diseases, chronic renal failure, dialysis therapy, rT3, thyroid hormones

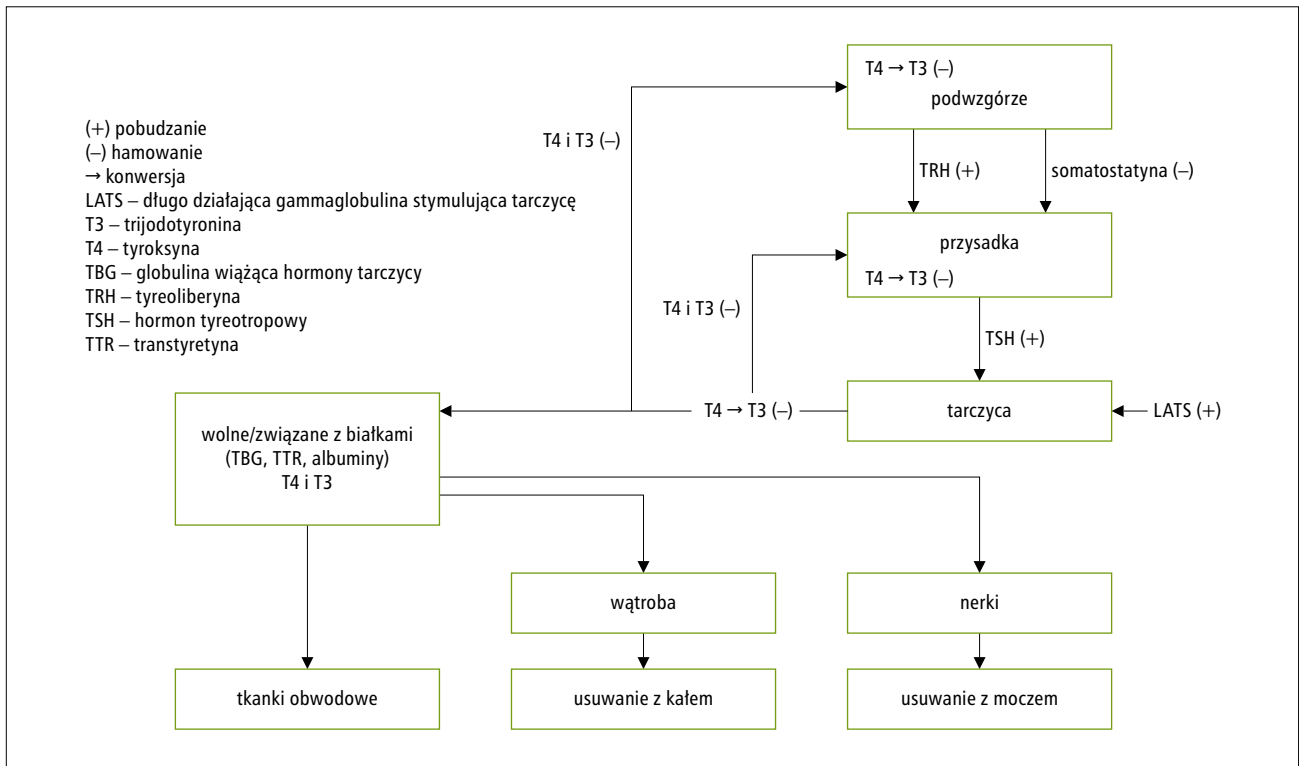
Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 379–385
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Longin Niemczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 606 434 232

Wstęp

Tarczyca jest ważnym gruczołem wydzielania wewnętrznego w głównej mierze zbudowanym z tyreocytów (komórki nabłonkowe pęcherzyków) wydzielających hormony tarczycy i komórek C wydzielających kalcytoninę.

Aktywne biologicznie hormony tarczycy to: prohormon, czyli 3,3',5,5'-tetrajodotyronina – tyroksyna (*thyroxine* – T4) i 3,3',5-trijodotyronina (*triiodothyronine* – T3). Hormonami biologicznie nieaktywnymi są: odwrotna 3,3',5'-trijodotyronina (*revers triiodothyronine* – rT3) i mniejsze, powstałe z rozpadu hormonów cząsteczki.



Rycina. Schemat sprzężenia zwrotnego regulacji wydzielania hormonów tarczycy (opis w tekście)

Figure. Feedback in the regulation of thyroid hormones secretion (description in text)

Fizjologiczne podstawy regulacji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca

Stężenie hormonów tarczycy w surowicy i ich działanie w organizmie jest kontrolowane na kilka sposobów, ale główna regulacja odbywa się na zasadzie sprzężenia zwrotnego osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Tyreoliberyna (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH) wydziela na przez jądra nadwzrokowe i przykomorowe podwzgórze pobudza, a inne neuroprzekaźniki, np. dopamina lub somatostatyna, hamują wydzielanie hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) przez komórki przedniego płata przysadki. Wydzielanie TSH przez przysadkę zależy także od stężenia hormonów tarczycy (sprzężenie zwrotne ujemne) i jest dostosowane do wrażliwości receptorów tarczycy na TSH, ale bez prawidłowej funkcji podwzgórze i aktywności TRH wydzielanie TSH nie odbywa się, a to może prowadzić do niedoczynności tarczycy. Nie mniej istotne są stężenie i dostępność jodu oraz obecność przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH, co także może pobudzać lub hamować produkcję hormonów tarczycy. TRH i TSH są hamowane przez duże stężenie hormonów tarczycy. Hamowanie TSH przez T3 odbywa się różnymi drogami: przez blokowanie działania TRH, blokowanie kanału wapniowego i/lub blokowanie uwalniania TSH przez działanie potasu [1].

T4 także może wywołać opisany powyżej efekt, zwykle dopiero po wewnątrzprzysadkowej konwersji do T3 z udziałem dejodynazy typu 2 (D2), choć także, w przypadku zablokowania konwersji T4 do T3, duże stężenie T4 również może wywołać podobny efekt [2]. Z drugiej strony TSH reguluje ilość wydzielanych hormonów tarczycy, a także wpływa na wydzielanie TRH przez podwzgórze (krótka pętla zwrotna) i TSH przez przysadkę (ultrakrótka pętla zwrotna; ryc.). Na funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, poza wyżej opisanymi czynnikami, mogą wpływać immunoglobuliny stymulujące tarczycę (*long acting thyroid stimulator* – LATS), które działają przez pobudzenie receptora dla TSH. Taka sytuacja ma miejsce w chorobie Gravesa i Basedowa [3].

Za prawidłową funkcję tarczycy odpowiada także dostępność jodu, którego niedobory zmniejszają wrażliwość komórek tarczycy na TSH i zmniejszają syntezę oraz wydzielanie hormonów tarczycy [4].

80% T3 powstaje z T4 w tkankach obwodowych, a szczególnie w wątrobie i nerkach w wyniku odszczepienia atomu jodu (dejodynacji) z zewnętrznego pierścienia tyroksyny z udziałem dejodynaz, a tylko około 20% w mechanizmie konwersji T4 do T3 w tarczycy. Normalnie około 40% T4 jest przekształcane do T3, 40% do rT3, a pozostała część wchodzi w przemiany głównie na drodze glukuronizacji i sulfatacji, deaminacji i dekarboksylacji

do kwasu tetrajodotyreoocowego. Większa hydrofilność sprzężonych hormonów zwiększa ich wydalanie z żółcią lub przez nerki. Znaczna ich część jest także degradowana przez dejodynazę typu 1 (D1) [5].

Dzienna produkcja T3 wynosi około 40–60 µg. Także około 40 µg/24 h rT3 powstaje w procesie dejodynacji (konwersji) T4 w tkankach obwodowych przez odszczepienie atomu jodu z pierścienia wewnętrznego. T3 jest dalej metabolizowana przez odłączenie atomu jodu z pierścienia wewnętrznego, a rT3 z pierścienia zewnętrznego, co prowadzi do powstania nieaktywnego metabolitu – T2. Dlatego dejodynację pierścienia zewnętrznego uznaje się za szlak aktywacji, a pierścienia wewnętrznego za szlak deaktywacji hormonów tarczycy [6].

Opisane powyżej przemiany są katabolizowane przez rodzinę selenoprotein zwanych dejodynazami. Obecnie znane są 3 typy dejodynaz: typ 1 (D1), typ 2 (D2) i typ 3 (D3), które różnią się rozmieszczeniem w tkankach, powinowactwem do różnych form hormonów tarczycy i wrażliwością na czynniki hamujące przemiany hormonów tarczycy [5,7].

D1 znajduje się przede wszystkim w wątrobie, komórkach cewek proksymalnych nerek, tarczycy i przysadce i jest jedyną znaną dejodynazą, która katalizuje zarówno dejodynację w lokalizacji 5, jak i 5' [6]. U osób głodzonych, chorych na cukrzycę lub w mocznicy aktywność D1 jest mniejsza. Propylotiouracyl i jodowe środki kontrastowe także hamują aktywność tego enzymu [5].

D2 jest obecna głównie w ośrodkowym układzie nerwowym i przysadce oraz w tarczycy, mięśniu serca i mięśniach szkieletowych. D2 katalizuje tylko dejodynację w miejscu 5' (pierścienia zewnętrznego). Dejodynaza typu 2 może być hamowana przez jodowe środki kontrastowe, a w mniejszym stopniu także przez propylotiouracyl [5,7].

D3 katalizuje dejodynację tylko miejsca 5 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), skórze, macicy, łożysku i tkankach płodu. W niedoczynności tarczycy jej aktywność jest mniejsza, a w nadczynności większa. Jodowe środki kontrastowe hamują aktywność D3 podobnie jak dla D1, a propylotiouracyl ma minimalny wpływ na ten enzym. Pojawiają się także głosy, że aktywacja D3 może mieć znaczenie także w przypadku miejscowych stanów chorobowych, na przykład w zawale serca, co prowadzi do lokalnego stanu niedoczynności tarczycy i zmniejszenia procesów metabolicznych i jest formą ochrony komórek objętych niedokrwieniem. Z drugiej strony uważa się, że hormony tarczycy i ich analogi stymulują angiogenezę w obszarach niedokrwienia [7,8].

Aktywność D1 i D3 jest pod dodatnią, a D2 pod ujemną kontrolą hormonów tarczycy, co oznacza, że obwodowa produkcja T3 zależy od stanu tyreologicznego, z przewagą aktywności D1 w nadczynności, a D2 w niedoczynności tarczycy [7].

Wydaje się, że istotną rolę dla szybkości procesów metabolicznych hormonów tarczycy, m.in. w zespole

niskiego T3, odgrywa także ich transport przez błonowy, a procesy energo- i sodozależne są najbardziej prawdopodobnym sposobem przechodzenia hormonów tarczycy przez błonę komórkową [9].

Efekt hormonów tarczycy zależy głównie od ilości hormonów docierających do tkanek obwodowych, ale także od ich transportu przez błonowy, ich dostępności w komórce oraz jakości receptorów dla tych hormonów w komórce.

Za transport hormonów tarczycy w organizmie odpowiadają białka nośnikowe, wiążące większą część hormonów tarczycy, a tylko bardzo niewielka ich ilość znajduje się w krążeniu w postaci wolnej (wolna tyroksyna [*free thyroxine* – fT4] i wolna trijodotyronina [*free triiodothyronine* – fT3]). Hormony związane z białkami są nieaktywne i stanowią rezerwę, bez której zmiany stężeń aktywnych hormonów mogłyby być bardzo duże. Wiązanie hormonów z białkami ogranicza także usuwanie hormonów tarczycy, np. przez nerki, i ułatwia równomierną dystrybucję hormonów tarczycy w organizmie. Poza stężeniem białek nośnikowych także powinowactwo hormonów do tych białek ma istotny wpływ na stężenie całkowitych hormonów tarczycy. Stężenie wolnych frakcji hormonów tarczycy u zdrowych osób, bez niedoborów białkowych i zaburzeń hormonalnych jest zwykle stałe [10].

Do głównych białek nośnikowych wiążących hormony tarczycy należą: tyreoglobulina (*thyroxine-binding globulin* – TBG), transtyretyna (prealbumina, TTR) i albuminy, które mają różne powinowactwo do hormonów tarczycy i stężenia w surowicy [11,12].

TBG wykazuje bardzo duże powinowactwo do rT3 i T4, a mniejsze do T3 i znacznie większą zdolność wiązania hormonów tarczycy niż wykorzystywana w warunkach eutyreozy. TBG wiąże około 75% T4 oraz T3 i jest najważniejsza w utrzymaniu homeostazy hormonów tarczycy [12,13].

Transtyretyna (prealbumina [TBPA], TTR) wykazuje mniejsze niż TBG powinowactwo do hormonów tarczycy. Wiąże 10–20% T4 i około 5% T3 [12].

Albuminy mają największe stężenie, ale mniejsze powinowactwo do hormonów tarczycy (T4 i T3) ze wszystkich głównych białek nośnikowych. Wiążą około 5–12% T4 i około 15% T3 (wspólnie z lipoproteinami) [12]. Lipoproteiny z grupy HDL wiążą około 3% T4 i 15% T3 (razem z albuminami).

Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych („nietarczycowych”)

Jest wiele chorób, zwykle poważnych, takich jak: procesy nowotworowe, ciężkie infekcje, w tym AIDS, wyniszczające schorzenia przewodu pokarmowego i ciężka niewydolność serca, w czasie trwania których metabolizm hormonów tarczycy może się istotnie zmienić [14].

Stężenia T4, a szczególnie T3, są zwykle zmniejszone, stężenie TSH nie jest zwiększone, a nasilenie zmian zależy od ciężkości choroby. Obserwowane czasem zwiększenie stężenia TSH jest zjawiskiem wtórnym do zmniejszonego stężenia hormonów tarczycy [15].

U ciężko chorych sugeruje się nieprawidłową funkcję podwzgórza, w tym zaburzenia wydzielania TRH i zmniejszoną odpowiedź TSH na TRH [16]. U osób zdrowiejących stężenie TSH się zwiększa [17].

Stężenie T4 u ciężko chorych może się zmniejszyć (proporcjonalnie do ciężkości choroby) zarówno w przypadku całkowitej tyroksyny (*total thyroxine* – TT4), jak i frakcji wolnej (fT4). Zmniejsza się także dostępność hormonów tarczycy w tkankach obwodowych i mogą się pojawić cechy niedoczynności tarczycy. Im stężenie TT4 jest mniejsze, tym choroba cięższa, a zgon bardziej prawdopodobny [18,19].

Hormony tarczycy są aktywnie transportowane do komórek, gdzie są przekształcane przez dejodynazy do form aktywnych (T3), dezaktywowane na szlaku konwersji (rT3) lub sprzężenia z glukuronianami lub sulfonianami. W badaniach stwierdzono, że u osób ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, zmniejszonym stężeniem albumin oraz u ciężko chorych osób transport przez błonę T4 jest upośledzony [20].

U ciężko chorych zwiększa się lokalna produkcja T3 w podwzgórzu i przysadce, co powoduje zmniejszenie stężeń TRH i TSH, wtórne zmniejszenie produkcji, przyspieszenie procesów degradacji i zmniejszenia stężenia T4 i T3 na obwodzie [21]. Większość autorów wiąże taki stan ze zwiększeniem śmiertelności [15,22].

U ciężko chorych stężenie rT3 jest zwykle zwiększone, choć jego wartość może się mieścić w granicach zakresu referencyjnego. Zmniejszenie wartości współczynnika TT3/rT3 i zwiększenie stężenia rT3 wiąże się z gorszym rokowaniem i krótszym okresem przeżycia, szczególnie u osób w starszym wieku [14,19,21,23,24].

Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy u ciężko chorych poza procesem ich wytwarzania i degradacji wiążą się ze zdolnością wiązania hormonów z białkami transportowymi. Stopień wiązania hormonów tarczycy z białkami warunkuje stężenie frakcji wolnych, czyli aktywnych i natychmiast dostępnych w tkankach. Wydaje się jednak, że inhibitory wiązania hormonów tarczycy z białkami nie odgrywają tak istotnej roli jak poprzednio uważano, a zaburzenia wiążą się ze stężeniem białek transportowych w surowicy [10,11].

Opisywane wyżej zaburzenia przemawiają raczej za zaburzeniami regulacji zwrotnej osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, wydają się zmianami adaptacyjnymi i występują częściej u osób w starszym wieku, wyniszczonych, z cięższym przebiegiem choroby.

Podawanie dopaminy ciężko chorym pacjentom nasila zaburzenia związane z zespołem niskiego T3 (zmniejszenie stężenia TSH i hormonów tarczycy) i może

spowodować, że u części pacjentów rozwinię się jatrogena niedoczynność tarczycy. Odstawienie wlewu z dopaminy powoduje istotne zwiększenie stężenia TSH i stężeń T4 i T3 oraz współczynnika T3/rT3 [25].

Podobne zmiany obserwowano u osób w hipoglikemii. W tym przypadku zmniejszało się stężenie TSH, a stężenia wolnych hormonów (fT4 i fT3) oraz TBG pozostawały niezmienione. Natomiast w hiperglikemii stwierdzono zmniejszenie stężenia T3 oraz zwiększenia rT3 i białek nośnikowych dla hormonów tarczycy [26].

W czasie głodzenia obserwowane jest zmniejszenie stężenia leptyny, co powoduje zaburzenia stymulacji neuronów wydzielających TRH i prowadzi do zmniejszenia TRH, a w następstwie TSH i stężenia hormonów tarczycy, a zwiększenie stężenia leptyny, obserwowane w trakcie zdrowienia, odwraca ten stan [26]. U ciężko chorych podanie suplementacji hormonów tarczycy powoduje jedynie znaczne zwiększenie stężeń T4 i rT3, ale nie T3, a także hamuje wydzielanie TSH [27]. Natomiast podanie TRH prowadzi do zwiększenia stężenia TSH i normalizacji stężeń T4 i T3 [28].

Wpływ niewydolności nerek na funkcję hormonów tarczycy

Nerki odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu hormonów tarczycy. Wspomagają usuwanie jodu z organizmu, co zapobiega kumulowaniu się tego pierwiastka w organizmie. Są też, poza wątrobą, jednym z głównych miejsc konwersji obwodowej oraz usuwania hormonów tarczycy z organizmu i dlatego u osób z niewydolnością nerek obserwuje się zaburzenia funkcji tarczycy, a u kilku procent chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) stwierdza się cechy subklinicznej niedoczynności tarczycy [22].

Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy dotyczą zarówno regulacji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, syntezy, degradacji i działania, jak i ich transportu z udziałem białek transportowych. Zwykle w niewydolności nerek obserwuje się normalne albo zwiększone stężenie TSH, ale z zaburzeniem reakcji na TRH i rytmu wydzielania dobowego TSH, normalne albo zmniejszone stężenie fT4, redukcję stężeń TT4, trijodotyroniny całkowitej (*total triiodothyronine* – TT3) i fT3, a także, inaczej niż w innych chorobach przewlekłych, rT3, a wielkość tych zaburzeń zależy od nasilenia niewydolności nerek. Dlatego stwierdza się także, że w przypadku referencyjnych stężeń hormonów tarczycy stężenie rT3 może być zwiększone [29].

Wraz z pogłębianiem się uszkodzenia nerek narasta też kumulacja jodu w organizmie, co powoduje zwiększenie ilości zmagazynowanego w tarczycy jodu, a to z kolei może spowodować zablokowanie produkcji hormonów tarczycy (zjawisko Wolffa i Chaikoffa) [30].

Dlatego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a szczególnie u dializowanych, częściej obserwuje się

niedoczynność tarczycy, guzki tarczycy, raka tarczycy, a także wole tarczycy, które może się wiązać z kumulacją jodu, a którego częstość występowania może się zwiększać wraz z wiekiem. Częściej występuje też u kobiet. Nie jest jednoznacznie określony wpływ długości leczenia nerkozastępczego dializami na występowanie wola [31].

Zwiększone stężenia toksyn mocznicowych u osób z PNN selektywnie blokują aktywność transkrypcji przez blokadę receptorów dla T3, co także może częściowo tłumaczyć zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy. Duże stężenia parathormonu w nadczynności przytarczyc, która także jest częstym i poważnym problemem w zaawansowanych stadiach niewydolności nerek, zaburzą konwersję T4 do T3. Dlatego u ciężko chorych obserwuje się istotne zmniejszenie produkcji i stężenia T3, ale w przeciwieństwie do innych chorób, w schyłkowej niewydolności nerek nie obserwuje się zwiększenia stężenia rT3, gdyż zaburzenia konwersji tyroksyny (T4) do trijodotyroniny (T3) nie wzmagają aktywności szlaku rT3 [32].

W kwasicy, która w zaawansowanych stadiach PNN występuje bardzo często, zmniejsza się produkcja białek (w tym białek transportowych) oraz dochodzi do zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy (T4 i T3). Stężenie TSH zwykle pozostaje w normie, ale zauważono zmniejszoną odpowiedź TSH na TRH. Zwiększenie pH u pacjentów dializowanych nie wiąże się z istotną poprawą parametrów endokrynologicznych i stanu odżywienia, a poprawę stężenia albumin obserwuje się głównie u osób bez stwierdzonego stanu zapalnego [33,34]. Należy jednak pamiętać, że każda zmiana pH o 0,1 jednostkę od wartości 7,4 może powodować błąd wyniku stężenia T4 o 3–5% [35]. Zwiększenie stężenia jonów fosforanowych może prowadzić do zaburzenia wiązania T4 z białkami transportowymi i zwiększenia stężenia wolnej tyroksyny [36].

U osób w mocznicy nie stwierdzono istotnych zmian stężenia białek nośnikowych (TBG i albumin), aczkolwiek w przypadku osób wyniszczonych, ze stanem zapalnym i zwiększonymi stężeniami cytokin prozapalnych może dochodzić do zmniejszenia stężenia tych białek. Poza tym wiązanie hormonów tarczycy z białkami (głównie z prealbuminami i albuminami) u osób z niewydolnością nerek (szczególnie w przypadku mocznicy) może być zmniejszone. Dzieje się tak za sprawą skumulowanych toksyn mocznicowych, takich jak: mocznik, kreatynina, indole, fenole, które zmniejszają wiązanie hormonów z białkami [37].

Możliwy wpływ leczenia nerkozastępczego na metabolizm hormonów tarczycy

U pacjentów hemodializowanych z mocznicą stwierdza się zmniejszenie (ale zwykle w granicach wartości referencyjnych) stężenia T4 i małe stężenie T3 i rT3 oraz zaburzenia nocnego wydzielania TSH, ale bez zmniejszenia

jego podstawowego stężenia w porównaniu z pacjentami z niewydolnością nerek w okresie predializy i dializowanych DO [34]. Ponadto stwierdzono także zmniejszenie wartości współczynników wiązania hormonów tarczycy z białkami (fT4/TT4, fT3/TT3, T4/TBG) i zwiększone stężenie TBG i tyreoglobuliny.

Małe stężenia hormonów tarczycy wiążą się zwykle ze zwiększeniem stężeń interleukiny 6 i białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), a także ze zmniejszonym stężeniem albumin. Najczęściej takie nieprawidłowości wiążą się ze zmniejszeniem stężenia T3 i zwiększeniem stężenia rT3, co z kolei wiąże się ze zmianą aktywności szlaków dejodynaz [37,38]. Uważa się także, że zmniejszenie stężenia fT3 może być formą ochrony pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przed wyniszczaniem się [39].

Po hemodializie stwierdza się poprawę funkcji tarczycy i zmniejszenie powinowactwa TBG do hormonów tarczycy, a u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek hemodializowanych codziennie znaczną poprawę stanu hormonów tarczycy [40]. Są też autorzy, którzy nie stwierdzili pozytywnego efektu dializy na zaburzenia gospodarki hormonów tarczycy. Po zabiegu hemodializy zmniejsza się hamowanie przez toksyny mocznicowe receptorów dla T3, co zmniejsza oporność organizmu na działanie hormonów tarczycy [32].

Po podaniu nawet niewielkiej ilości heparyny, co u pacjentów dializowanych w krążeniu pozaustrojowym jest normą, obserwuje się zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA), co jest zwykle przyczyną zmniejszenia zdolności wiązania hormonów tarczycy przez TBG i zwiększenia fT4. Jednak wartość współczynnika TT4/TBG poprawia się po dializie pomimo dużego stężenia FFA, gdyż stężenia innych inhibitorów wiązania hormonów tarczycy z TBG po dializie zmniejszają się, a wartość tego współczynnika może zależeć od stężenia albumin [40,41].

Po dializie obserwuje się także ustąpienie bądź zmniejszenie nasilenia kwasicy. U osób, u których wyeliminowano kwasice, stwierdzono istotną poprawę stężenia fT3, czego nie stwierdzono w przypadku fT4, TT3 i TSH.

U pacjentów dializowanych otrzymujących erytropoetynę wykazano poprawę stężenia T4 i T3 oraz wydzielania TSH, w tym reakcji na TRH. Reakcja TSH na TRH poprawia się także wraz ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny [29].

Ponadto stwierdzono, że istnieje korelacja pomiędzy fT4 i resztkową funkcją nerek, fT3 i długością dializy, stężeniem wapnia, białek i triglicerydów oraz TT3 a długością dializy i stężeniem albumin, a odwrotna zależność pomiędzy fT4 i Kt/V [42]. Nie potwierdzono jednak związku fT3 z pH i stężeniem wodorowęglanów, a także dawką dializy. U pacjentów dializowanych metodą otrzewnową zaobserwowano większe stężenie fT3 niż u chorych leczonych hemodializą oraz wpływ dużego stężenia CRP i małego albumin na zmniejszenie fT3 [38].

Podsumowanie

Przewlekłe ogólnoustrojowe schorzenia powodują zaburzenia w stężeniach hormonów tarczycy objawiające się w pierwszej kolejności zmniejszonymi stężeniami T3. Ciężkość schorzenia i jego długi czas trwania powodują pogłębianie się tych zaburzeń ze zmniejszaniem T3, T4 i zwiększaniem stężenia rT3.

PNN wywiera bardziej złożony wpływ na metabolizm hormonów tarczycy. Stężenia większości hormonów są zmniejszone, a stężenie rT3 nie zwiększa się wyraźnie. Pomimo zmniejszonych wartości hormonów tarczycy wartości TSH zazwyczaj się nie zwiększają.

Konstelacja takich wyników dowodzi zaburzeń na wszystkich poziomach regulacji, wytwarzania i degradacji hormonów tarczycy.

Piśmiennictwo

- Moeller L.C., Alonso M., Liao X. i wsp.: Pituitary-thyroid setpoint and thyrotropin receptor expression in consomic rats. *Endocrinology*, 2007; 148: 4727–33
- Larsen P.R., Silva J.E., Kaplan M.M.: Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr. Rev.*, 1981; 2: 87–102
- Smith B.R., Hall R.: Binding of thyroid stimulators to thyroid membranes. *FEBS Lett.*, 1974; 42: 301–304
- Brabant G., Bergmann P., Kirsch C.M. i wsp.: Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism*, 1992; 41: 1093–1096
- Sabatino L., Iervasi G., Ferrazi P. i wsp.: A study of iodothyronine 5'-mono-deiodinase activities in normal and pathological tissues in man and their comparison with activities in rat tissues. *Life Sci.*, 2000; 68: 191–202
- Moreno M., Berry M.J., Horst C. i wsp.: Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Lett.*, 1994; 344: 143–146
- Wassen F.W., Klootwijk W., Kaptein E. i wsp.: Characteristics and thyroid state-dependent regulation of iodothyronine deiodinases in pigs. *Endocrinology*, 2004; 145: 4251–4263
- Santini F., Vitti P., Chiovato L. i wsp.: Role for inner ring deiodination preventing transcutaneous passage of thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 2825–2830
- Ribeiro R.C., Cavalieri R.R., Lomri N. i wsp.: Thyroid hormone regulates cellular hormone content and response. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 17 147–17 151
- Wakefield I.R., Hunter D.A., Goodall S.R., Hayter C.J.: Primary thyroid failure with concomitant thyroxine binding globulin deficiency. *BMJ*, 1985; 290: 1040
- Afandi B., Vera R., Schussler G.C., Yap M.G.: Concordant decreases of thyroxine and thyroxine binding protein concentration during sepsis. *Metabolism*, 2000; 49: 753–754
- Davis P.J., Handwerger B.S., Gregerman R.I.: Thyroid hormone binding by human serum prealbumin (TBPA). Electrophoretic studies of triiodothyronine-TBPA interaction. *J. Clin. Invest.*, 1972; 51: 515–521
- Bhatkar S.V., Rajan M.G.R., Velumani A., Samuel A.M.: Thyroid hormone binding protein abnormalities in patients referred for thyroid disorders. *Indian. J. Med. Res.*, 2004; 120: 160–165
- den Brinker M., Joosten K.F., Visser T.J. i wsp.: Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5613–5620
- Iervasi G., Pingitore A., Landi P. i wsp.: Low-T3 syndrome. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*, 2003; 107: 708–713
- Fliers E., Guldenaar S.E.F., Wiersinga W.M., Swaab D.F.: Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 4032–4036
- Chopra I.J.: Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? *Endocrine. Prac.*, 1996; 2: 45–52
- Kaptein E.M., Robinson W.J., Grieb D.A., Nicoloff J.T.: Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. *J. Clin. Invest.*, 1982; 69: 526–535
- Schulte C., Reinhardt W., Beelen D. i wsp.: Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1998; 22: 1171–1178
- Vos R.A., De Jong M., Bernard B.F. i wsp.: Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 2364–2370
- Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E. i wsp.: Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 3202–3211
- Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. i wsp.: Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J. Intern. Med.*, 2007; 262: 690–701
- Forestier E., Vinzio S., Sapir R., Schlienger J.L. i wsp.: Increased reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 160: 207–214
- Peeters R.P., Wouters P.J., van Toor H. i wsp.: Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4559–4565
- Van den Bergh G., de Zegher F.: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit. Care. Med.*, 1996; 24: 1580–1590
- Fekete C., Singru P.S., Sanchez E. i wsp.: Differential effects of central leptin, insulin, glucose administration during fasting on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and feeding-related neurons in the arcuate nucleus. *Endocrinology*, 2006; 147: 520–529
- Brent G.A., Hershman J.M.: Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986; 63: 1–8
- Van den Bergh G., de Zegher F., Baxter R.C. i wsp.: Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 309–319
- Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Sokalski A. i wsp.: Test czynnościowy TRH – TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). *Nefrol. Dial. Pol.*, 2008; 12: 176–180
- Wolff J., Chaikoff I.L.: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J. Biol. Chem.*, 1948; 174: 555–564
- Lo J.C., Chertow G.M., Go A.S., Hsu C.Y.: Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005; 67: 1047–1052
- Santos G.M., Pantoja C.J., Costa E Silva A. i wsp.: Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nucl. Recept.*, 2005; 3: 1
- Wiederkehr M.R., Kalogiros J., Krapf R.: Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in hemodialysis patients. *Nefrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1190–1197
- Yonemura K., Nakajima T., Suzuki T. i wsp.: Low free thyroxine concentrations and deficient nocturnal surge of thyroid-stimulating hormone in haemodialysed patients compared with undialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 668–672
- Olsen T.: Free T4, free T3 and free revers T3 in dialysates of serum. The influence of electrolytes and pH with special reference to the physiological range. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1979; 39: 53–59
- Spaulding S.W., Gregerman R.I.: Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972; 34: 974–982
- Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S. i wsp.: Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2789–2795

38. Fernández-Reyes M.J., Sánchez R., Heras M. i wsp.: Can FT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? *Nefrologia*, 2009; 29: 304–310
39. Lim V.S., Fang V.S., Katz A.I., Refetoff S.: Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Invest.*, 1977; 60: 522–534
40. Sakurai S., Hara Y., Miura S. i wsp.: Thyroid functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol. Jpn.*, 1988; 35: 865–876
41. De Smet R., Van Kaer J., Liebich H. i wsp.: Heparin-induced release of protein-bound solutes during hemodialysis is an in vitro artifact. *Clin. Chem.*, 2001; 47: 901–909
42. Małyszko J., Małyszko J.S., Pawlak K., Myśliwiec M.: Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyses patients: possible relations? *J. Ren. Nutr.*, 2007; 17: 30–37

Zjawisko odwróconej epidemiologii ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych dializami

Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in dialysis patients

Ewa Paklerska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Autorzy przedstawili w artykule problem odmiennej epidemiologii ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami. W tej grupie obserwuje się gorsze przeżycie chorych z małą masą ciała, niedożywionych, z hipotonią, małymi stężeniami cholesterolu, homocysteiny, a także parathormonu w odróżnieniu od chorych z prawidłową funkcją nerek. Dotyczy to głównie chorych leczonych hemodializami. Największe względne ryzyko umieralności obserwuje się przy wskaźniku masy ciała (*body mass index* – BMI) poniżej 20 kg/m², u chorych hemodializowanych z wysokim BMI, nawet powyżej 35 kg/m², stwierdza się lepsze przeżycie. Wy tłumaczenie zjawiska jest spekulatywne, znaczenie może mieć korzystny wpływ otyłości na stan hemodynamiczny, profil neurohormonalny, wiązanie endotoksyn, przewaga nietradycyjnych czynników ryzyka, rozwój zespołu wyniszczenia białkowoenergetycznego (*protein energy wasting* – PEW), naturalna selekcja pacjentów dożywających okresu dializ. Obecnie funkcja nietradycyjnych czynników ryzyka nie jest jednoznacznie określona.

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, dializoterapia, niedożywienie, odwrócona epidemiologia, otyłość, zespół wyniszczenia białkowoenergetycznego

Abstract. The authors discuss the problem of reverse epidemiology of cardiovascular risk in patients with end-stage renal disease treated with dialysis. In this group, a lower survival rate in patients with low body mass, malnutrition, hypotension, low cholesterol, homocysteine, creatinine, and parathormone levels is observed compared with patients with normal renal function. It concerns primarily hemodialysis patients. The highest relative mortality risk is observed at a body mass index (BMI) lower than 20 kg/m²; survival rate is better in hemodialysis patients with high BMI, even above 35 kg/m². What accounts for this phenomenon is speculative; it might be the positive effect of obesity on hemodynamic state, neurohormonal profile, binding of endotoxins, prevalence of nontraditional risk factors, development of protein-energy wasting syndrome, or natural selection of patients surviving until dialysis. At present, the role of nontraditional risk factors is not unequivocally defined.

Key words: cardiovascular risk factors, dialysis therapy, malnutrition, obesity, PEW, reverse epidemiology

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 386–392
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Ewa Paklerska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 503 112 310,
e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Otyłość w populacji ogólnej

Otyłość, a w szczególności otyłość typu wisceralnego, prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Epidemii otyłości powiązanej z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą towarzyszy alarmujące zwiększenie przypadków zachorowań na przewlekłą chorobę nerek (PChN), która zazwyczaj jest zjawiskiem wieloczynnikowym. Ponad 2/3 przypadków nadciśnienia tętniczego wiąże się bezpośrednio z otyłością

i tylko w obecności tych dwóch czynników znacząco się zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Dokładne mechanizmy tego zjawiska nie są w pełni zrozumiałe. Bierze się pod uwagę zaburzenia neuroendokryne i czynniki wydzielane przez tkankę tłuszczową, zwiększoną aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), układu współczulnego, oporność na insulinę i leptynę, dysfunkcję i zwiększenie prozakrzepowej aktywności śródbłonna oraz wynikający z otyłości bezobjawowy stan zapalny [1,2].

Otyłość a przewlekła choroba nerek

Zaburzenia metaboliczne przyczyniają się do różnego rodzaju dysfunkcji nerek. Wieloletnie nadciśnienie tętnicze towarzyszące otyłości prowadzi do przewlekłego wzrostu ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego i rozwoju ogniskowego szkliwienia kłębuszków nerkowych. Stwardnienie kłębuszka nerkowego odzwierciedla jego niedokrwienne uszkodzenie, czego następstwem jest zmniejszenie liczby nefronów, zwiększona filtracja i objętość kłębuszków, co wiąże się z narastaniem ciśnienia w kłębuszku i postępującym ich stwardnieniem. W patogenezie otyłości upatruje się udział czynników genetycznych i środowiskowych. Otyłość może się przyczynić do zwiększonego ryzyka PChN, zwłaszcza gdy nakładają się dodatkowe czynniki, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy zaburzenia lipidowe. Wykazano, że czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego powiązane z otyłością częściej występują u chorych z PChN niż w grupie kontrolnej w tym samym wieku [1]. W populacji ogólnej otyłość wiąże się ze zwiększoną częstością występowania PChN, a wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) niezależnie wiąże się ze zwiększonym wydalaniem albumin. Otyłość może powodować kłębuszkową hiperfiltrację, utratę albumin z moczem i stopniową utratę czynności nerek spowodowaną ogniskowym, segmentowym szkliwieniem kłębuszków. Wraz z utratą masy ciała wykazano poprawę hemodynamiki kłębuszkowej, funkcji śródbłonna, zmniejszenie aktywności nerwów współczulnych i wydalania albumin z moczem. Ponadto badania na zwierzętach wskazały, że zmniejszenie białkomoczu w przebiegu redukcji masy ciała może odwrócić morfologiczne objawy uszkodzenia nerek [2]. Na tej podstawie wydawałoby się, że utrata masy ciała u pacjentów z PChN daje korzystne rezultaty.

Paradoks otyłości u hemodializowanych

W grupie chorych z PChN śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest wielokrotnie (nawet ponad 10 razy) większa niż w populacji ogólnej i może się zwiększać u pacjentów dializowanych, których liczba stale rośnie. Z około 350 000 pacjentów hemodializowanych (HD) w USA umiera rocznie prawie 20% z nich [3]. Prawie połowa wszystkich zgonów spowodowana jest chorobami układu krążenia. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że otyłość znacząco korzystnie wpływa na czas przeżycia u pacjentów HD. W tej grupie chorych obserwuje się gorsze przeżycie w przypadku zmniejszonych wartości BMI, ciśnienia tętniczego krwi, cholesterolu, homocysteiny i kreatyniny, parathormonu (*parathyroid hormone* – PTH), z kolei duże wartości tych czynników wykazują paradoksalnie ochronny wpływ na przeżywalność [4]. Związek między tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a przeżyciem, obserwowany w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią PChN, jest więc zupełnie

odmienny niż w populacji ogólnej i został określony jako zjawisko odwróconej epidemiologii [4]. Powyższe zależności nie są widoczne we wczesnych okresach PChN. Mechanizmy tego złożonego zjawiska nie są w pełni poznane. Nie musi to oznaczać, że patofizjologia chorób naczyń u pacjentów dializowanych różni się od tej u pacjentów niedializowanych, ale może wskazywać na to, że istnieją inne, bardziej dominujące czynniki, które nakładają się lub tłumią związki między klasycznymi czynnikami ryzyka i skutkami widocznymi w populacji ogólnej. Zjawisko to rodzi wiele pytań; jak postępować u chorych dializowanych i czy leczyć otyłość u dializowanych. Badania pokazały, że leczenie tradycyjnych czynników ryzyka nie przyniosło poprawy przeżycia w ciągu 2 lat obserwacji w tej grupie pacjentów. Brano również pod uwagę czynniki związane z leczeniem dializami wpływające na zwiększenie śmiertelności. Zwiększenia dawki dializy nie przyniosło poprawy przeżycia zarówno u pacjentów HD, jak i dializowanych otrzewnowo (DO) [5,6]. Na tej podstawie przypuszcza się, że są inne przyczyny epidemii chorób układu krążenia i dużej śmiertelności w populacji dializowanych niż tradycyjne czynniki ryzyka.

U pacjentów HD nadwaga (BMI 25–30 kg/m²) czy otyłość (BMI >30 kg/m²) wiążą się z poprawą przeżycia w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała; związek ten nie zależy od stężenia albumin i innych wskaźników biochemicznych stanu odżywienia [7,9]. Nawet otyłość z BMI powyżej 35 kg/m² wiązała się z poprawą przeżycia u HD bez względu na wiek, płeć, rasę, liczbę lat dializoterapii, stężenie albumin w surowicy i klirens mocznika znormalizowany do objętości jego dystrybucji (współczynnik Kt/V). W badaniu tym pokazano również, że zmniejszenie masy ciała na każdym poziomie BMI, zarówno niskim, jak i wysokim, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, natomiast przyrost masy ciała zwiększał przeżycie [9]. W innym badaniu stwierdzono, że w grupie chorych z najniższym BMI ryzyko umieralności było o 42% większe niż odpowiednio w tej z najwyższymi wartościami BMI [10]. Wzrost BMI o jedną jednostkę powyżej 27,5 kg/m² zmniejsza względne ryzyko zgonu o 30%, dodatkowo wysokie BMI wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji [7]. Największe względne ryzyko (*relative risk* – RR) umieralności obserwowano przy BMI poniżej 20 kg/m² [11]. Markery niedożywienia, takie jak hipoalbuminemia, brak łąknienia, utrata masy ciała, a nie tradycyjne czynniki ryzyka, wydają się silniejszymi czynnikami ryzyka wczesnej śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Paradoks otyłości u dializowanych otrzewnowo

Narastanie zjawiska otyłości w grupie DO może się wiązać z trendami panującymi w populacji ogólnej oraz z absorpcją glukozy z płynów dializacyjnych (około 100–150 g/dobę, tj. 500–800 kcal/dobę). Dane naukowe

potwierdzają zmianę profilu pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. I tak w Stanach Zjednoczonych średnia wartość BMI pacjentów dializowanych zwiększyła się z 25,7 kg/m² w 1995 roku do 27,2 kg/m² w 2001 roku [12]. Mimo że nadwaga jest względny przeciwwskazaniem do DO i w związku z tym jest mniej prawdopodobne rozpoczęcie leczenia tą metodą, to jednak liczba pacjentów z nadwagą rozpoczynających dializy przekracza liczbę tych z niedowagą i prawidłową masą ciała. Zjawisko lepszego przeżycia pacjentów z otyłością jest dość wyraźne w przypadku HD, z kolei u pacjentów DO badania przyniosły mieszane rezultaty. Jedne prace potwierdzają korzystny wpływ nadwagi u pacjentów DO, inne zaś nie potwierdzają takiego wpływu [12-14]. W jednym z badań zmniejszenie o 1% procentowej zawartości beztłuszczowej masy ciała (*lean body mass* – LBM) wiązało się z 3% zmianą RR zgonu [11]. W innych badaniach zaobserwowano znacznie mniejszy wskaźnik przeżycia u chorych DO z małą masą ciała [13]. Natomiast w największym badaniu epidemiologicznym wykazano, że nadwaga i otyłość w tej grupie pacjentów powoduje dłuższe przeżycie niż u chorych z prawidłowym BMI [12]. Na podstawie innego badania z udziałem pacjentów rozpoczynających leczenie DO wyciągnięto wniosek, że czynnikiem ryzyka śmierci jest niedowaga (BMI <18,5), natomiast BMI powyżej 30 kg/m² nie wiąże się z gorszym przeżyciem w porównaniu z pacjentami o prawidłowym BMI [15]. Ponadto stwierdzono, że 5-letnie przeżycie w oparciu na BMI powyżej 30 kg/m² nie różniło się u pacjentów DO i HD [16].

Znane są również prace niepotwierdzające korzystnego wpływu otyłości na przeżycie pacjentów DO lub wręcz wskazujące na większe ryzyko śmierci u otyłych. Analiza wyników 11-letniego badania obserwacyjnego pacjentów DO pokazała, że otyłość jest niezależnym czynnikiem śmiertelności oraz wiąże się z technicznymi powikłaniami zabiegu. Brak korzystnego wpływu otyłości na przeżycie u chorych DO tłumaczone jest szybszą utratą resztkowej funkcji nerek, nasileniem stanu zapalnego oraz częstszymi zapaleniami otrzewnej u osób otyłych [14].

W kilku innych badaniach nie zaobserwowano zwiększonego przeżycia u pacjentów DO z nadwagą czy otyłością w porównaniu z grupą o niższym BMI, ale też nie wskazano większego ryzyka zgonu u osób otyłych DO [12,16].

Na podstawie prac badających wpływ otyłości na przeżycie można wysunąć hipotezę, że u pacjentów DO i HD poprawa rokowania wiąże się z dużą zawartością LBM niezależnie od wielkości BMI.

Problem nadwagi u pacjentów DO jest zagadnieniem bardzo złożonym. Nadmierna absorpcja węglowodanów, otyłość i duże stężenie triglicerydów może być źródłem istotnych powikłań klinicznych u tych chorych. Otyłość wymienia się jako jeden z czynników wystąpienia

przepukliny brzusznej, powikłań dotyczących cewnika, zmienionego klirensu rozpuszczalnych substancji mocznicowych [12].

Można by sądzić, że masa ciała dyktuje wybór metody leczenia nerkozastępczego wśród nowych pacjentów z PChN, a co za tym idzie wpływa na ryzyko śmiertelności. Pokazano to w jednym z badań, gdzie wybór hemodializy nad dializą otrzewnową u pacjentów z masywną budową ciała wiązał się z dłuższym przeżyciem w grupie pacjentów HD [17]. Ponadto związek pomiędzy BMI a wynikami leczenia DO jest uzależniony od czasu, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia dializoterapii. Otyli pacjenci nie tylko są rzadziej kwalifikowani do zabiegu DO, ale z każdym rokiem mają większe prawdopodobieństwo przejścia na HD, a mniejsze zakwalifikowania ich do przeszczepu, mimo to wykazują lepsze przeżycie niż osoby z niższym BMI [12].

Tłumaczenie zjawiska odwrotnej epidemiologii

Na podstawie badania Framingham Heart Study określono szereg indywidualnych biomarkerów, zachowań i cech demograficznych, które rutynowo używa się do oceny ryzyka chorób układu krążenia w populacji ogólnej, tj. wiek, płeć, cukrzyca, stężenie cholesterolu całkowitego, ciśnienie skurczowe krwi i palenie tytoniu. Pozwalają one tylko częściowo wyjaśnić zmienność ryzyka chorób układu krążenia w różnych populacjach, dlatego poszukiwano dodatkowych biomarkerów i cech związanych z chorobą sercowo-naczyniową w populacji ogólnej. Wśród tych nowych czynników są markery stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i zakrzepicy, homocysteina, otyłość oraz czynniki psychospołeczne.

Tradycyjne czynniki ryzyka ulegają amplifikacji u pacjentów dializowanych. Ponadto mocznica lub dializoterapia może stworzyć nowe warunki sprzyjające rozwojowi patologii układu krążenia poprzez rozwój tzw. nietradycyjnych czynników ryzyka. Czynniki te można podzielić na związane ze stanem przed wystąpieniem mocznicy (homocysteina, lipoproteiny a), i te które są charakterystyczne dla mocznicy (np. stres oksydacyjny, stan zapalny, sztywność tętnic i zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz inne [patrz dalej]). Mocznica przyspiesza proces miażdżycowy, zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej, a rokowanie sercowo-naczyniowe zależy od stopnia usuwania toksyn mocznicowych. U pacjentów z PChN do nietradycyjnych czynników ryzyka należą: zaburzenia równowagi wapniowo-fosforanowej, wtórna nadczynność przytarczyc, stan zapalny, pozakomórkowe przeciążenie płynami, niedokrwistość, zwiększenie asymetrycznej dimetyloargininy, nadreaktywność układu współczulnego, oporność na insulinę i stres oksydacyjny. Nie oznacza to, że należy się koncentrować na tradycyjnych czynnikach ryzyka, ale wydaje się, że te nietradycyjne są ważniejsze

w przypadku pacjentów z PChN, prowadząc do zwiększonej śmiertelności ze względu na nadmierne obciążenie układu krążenia, zwapnienia naczyń i zastawek serca, przerost lewej komory serca, zwiększoną skłonność do zakrzepicy naczyń [8].

Tłumacząc zjawisko odwróconej epidemiologii w otyłości u pacjentów dializowanych bierze się pod uwagę różne przyczyny.

Wpływ otyłości na stan hemodynamiczny

Otyłość u pacjentów HD wiąże się z niższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z pacjentami HD z niedoborem masy ciała [18]. Przyrost masy ciała może się wiązać z krótkoterminową stabilizacją stanu hemodynamicznego i poprawą obciążenia następczego mięśnia sercowego. Wielu pacjentów dializowanych wykazuje pewien stopień niewydolności serca, często też są to chorzy w stanie przewodnienia, co wiąże się z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. Osoby z nadwagą mogą lepiej tolerować usuwanie dużej ilości płynu w trakcie zabiegu HD z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niedociśnienia oraz lepiej tolerują leczenie hipotensyjne [18].

Wpływ zmienionego profilu neurohormonalnego

Tkanka tłuszczowa może być źródłem procesów zapalnych, jednak niekiedy pozytywne skutki związane z otyłością mogą być korzystniejsze niż ryzyko stanu zapalnego. Otyli pacjenci z PChN wykazują zmieniony profil neuroendokryny i cytokinowy, co potęguje również współistniejący przewlekły stan mocznicowy i hiperwoleミア. Czynnikiem martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), który występuje w zwiększonych stężeniach u osób dializowanych, negatywnie wpływa na mięsień sercowy poprzez swoją proapoptotyczną i inotropowującą aktywność. U otyłych pacjentów obserwuje się zwiększenie stężenia rozpuszczalnych receptorów TNF typu I i II produkowanych przez tkankę tłuszczową, które neutralizując negatywne skutki działania TNF- α działają kardioprotekcyjnie [19]. Otyłość wiąże się również ze zmianami we współczulnym układzie nerwowym i układzie RAA. Nawet niewielkie zmniejszenie masy ciała może spowodować znaczące zmniejszenie aktywności układu RAA [20]. Z kolei osoby szczupłe mają znacznie większe stężenia adrenaliny i reniny w osoczu podczas wysiłku fizycznego niż osoby otyłe, mimo podobnych wartości wyjściowych i nadciśnienia tętniczego w wywiadzie [21]. Hemodynamiczne mechanizmy działania angiotensyny II (Ang II) w przypadku uszkodzenia nerek są dobrze poznane. Jednak nie do końca wiadomo, jaką rolę pełni wydzielana przez tkankę tłuszczową Ang II. Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się niehemodynamicznej aktywności Ang II. Wykazano, że Ang II zwiększa

ekspresję mRNA i uwalnianie leptyny z izolowanych adipocytów, jednak w przypadku układowego zastosowania Ang II negatywna stymulacja układu współczulnego z udziałem leptyny tłumi stymulujący efekt Ang II [22]. Być może jest to przyczyną zmiany aktywności układu RAA w otyłości. Otyłość może łagodzić stres, zwiększoną aktywność układu współczulnego i układu renina-angiotensyna, co może poprawić rokowanie u tych chorych [23].

Neutralizujący wpływ lipoprotein, tzw. hipoteza endotoksyn-lipoprotein

W stanie przewodnienia występują zwiększone stężenia lipopolisacharydów, które wykazują pewną aktywność immunologiczną przejawiającą się nieprawidłową reaktywnością monocytów i makrofagów, na skutek czego dochodzi do nadmiernego wydzielania cytokin prozapalnych [24,25]. W niewydolności nerek sugeruje się specyficzną, protekcyjną rolę lipoprotein, tzw. hipotezę endotoksyn-lipoprotein. Hipercholesterolemii odpowiadają duże stężenia lipoprotein, które są naturalnymi buforami dla endotoksyn, przyczyniając się do ograniczenia procesów zapalnych. Zatem rola lipoprotein w zmniejszeniu odpowiedzi immunologiczno-zapalnej może tłumaczyć lepsze przeżycie u chorych ze zwiększonym stężeniem cholesterolu. Możliwe jest, że otyli dializowani pacjenci ze zwiększonym cholesterolem mają lepsze przeżycie dzięki zwiększonej puli lipoprotein wiążących krążące endotoksyny, które są źródłem stanu zapalnego, sprzyjającego miażdżycy. Te potencjalne właściwości lipoprotein znoszą szkodliwy wpływ pozapalny endotoksyn [25]. Patologiczna aktywność lipoprotein, a także zwiększony wskaźnik HDL-zapalenie (*HDL-inflammatory index* – HII), określany poprzez pomiar aktywności chemotaktycznej monocytów, może wywołać lub pogłębić wyniszczenie w PChN, natomiast prawidłowe funkcjonowanie lub zwiększona pula lipoprotein, jak ma to miejsce w hipercholesterolemii i otyłości, mogą je złagodzić [24].

Dominujący wpływ czynników krótkoterminowych

Zdecydowana większość pacjentów z PChN nie dożywa okresu leczenia dializami. Nie jest jasne, jakie konkretne cechy zwiększają szansę ich przeżycia i pozwalają im osiągnąć końcowe stadium PChN. Można przypuszczać, że u tych chorych występuje przyspieszone tempo rozwoju PChN i przetrwały tradycyjne czynniki ryzyka ze względu na krótki okres narażenia na nie. Rozwój chorób układu krążenia zależy od dynamiki PChN. Pierwotne choroby nerek, w przypadku nieskuteczności leczenia, szybko prowadzą do uszkodzenia nerek, upośledzenia ich funkcji i mocznicę. Patologie układu krążenia rozwijają się u niewielkiego odsetka tych chorych lub do ich rozwoju dochodzi dopiero w trakcie leczenia

nerkozastępczego. W przypadku wtórnych chorób nerek utrata czynności nerek postępuje znacznie wolniej, co wiąże się z długotrwałym wpływem czynników ryzyka i przejawia zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z uwagi na to, że ponad 60% chorych umiera w ciągu 5 lat od momentu rozpoczęcia dializ, długoterminowe, tradycyjne czynniki ryzyka są zdominowane przez krótkoterminowe czynniki swoiste dla tych chorych [22]. Ponadto obserwacja wpływu szkodliwych, długofalowych czynników w tej grupie pacjentów może być trudna, ponieważ jest bardziej prawdopodobne, że umrą oni o wiele szybciej na skutek niedożywienia.

Rozwój zespołu niedożywienia–zapalenia

Wyniszczenie białkoenergetyczne (PEW) występuje u około 40% pacjentów w końcowych stadiach PChN. Stopień zaawansowania PEW i stany zapalne wpływają na rokowanie u pacjentów dializowanych. Patogeneza chorób układu krążenia i PEW u pacjentów dializowanych wiąże się z aktywacją cytokin zapalnych, takich jak interleukiny 6 i TNF- α , które zmniejszając łąknienie, mogą powodować proteolizę mięśni i hipoalbuminemię, aktywują też procesy aterogenezy. Skutki katabolicznego działania ostrego i przewlekłego procesu zapalnego nasilają również współistniejący stres oksydacyjny i karbonylowy. Ponieważ PEW i stany zapalne są silnie ze sobą powiązane, określono je wspólnym terminem zespołu niedożywienia–zapalenia (*malnutrition-inflammation complex syndrome* – MICS), który zapoczątkowuje tzw. wyniszczenie w powolnym tempie [26]. U pacjentów dializowanych zjawisko odwróconej epidemiologii może się wiązać z MICS. U pacjentów z niedowagą, małym stężeniem cholesterolu, kreatyniny i homocysteiny MICS stwierdza się znacznie częściej, co może predysponować do infekcji lub innych procesów zapalnych prowadzących do wyniszczenia. Niedostateczne spożycie białka i kalorii w diecie jest często spotykanym zjawiskiem u pacjentów dializowanych. Zmniejszone spożycie energii u pacjentów DO może zrekompensować zwiększone wchłanianie glukozy z płynu dializacyjnego w ilości nawet do 45%. Powoduje to, że u pacjentów DO odwrót na epidemiologia jest mniej widoczna, a większe spożycie kalorii może przyczynić się do dłuższego przeżycia w porównaniu z pacjentami HD. Zespół niedożywienia–zapalenia jest też przyczyną zależności pomiędzy małym stężeniem PTH w surowicy a zwiększoną śmiertelnością. Zmniejszone spożycie białka, wapnia i fosforu może prowadzić do zmniejszenia stężenia PTH w surowicy i może być powodem zwiększonej śmiertelności. Analogiczna zależność występuje również w przypadku kreatyniny, która częściowo również odzwierciedla stan odżywienia [27]. Wreszcie inna hipoteza mówi, że w ostrych stanach zapalnych lub niedożywieniu zapasy białka w organizmie są wykorzystywane do obrony przed zapaleniem i naprawy powstałych uszkodzeń. Kiedy jednak

stan zapalny przechodzi w stadium przewlekłe traci swoje funkcje ochronne i zapoczątkowuje to jego szkodliwy wpływ [28].

Zjawisko odwrótności związku przyczynowego

Jest bardzo możliwe, że BMI nie jest przyczyną, ale konsekwencją stanów, które prowadzą do złego wyniku leczenia u pacjentów dializowanych lub w podobnych populacjach. Jednakże nawet jeśli odwrótność związku przyczynowego jest przyczyną odwrócenia epidemiologii, to nie wyjaśnia, dlaczego otyłość wiąże się z lepszym wynikiem niż normalna masa ciała u pacjentów dializowanych.

Naturalna selekcja przeżycia

Szacuje się, że w USA mniej niż 5% pacjentów z PChN osiąga końcowe stadium choroby nerek i jest kwalifikowanych do dializ. Może to prowadzić do istotnej „selekcji przeżycia” w wyniku genetycznej zmienności u pacjentów dializowanych, która może znacząco różnić się w porównaniu z ich przodkami. Według tej hipotezy przeżycie tego niewielkiego odsetka pacjentów z PChN może się wiązać ze zwiększonym tempem progresji choroby lub obecnością specjalnych genów, które chronią ich przed śmiertelnym wpływem chorób układu krążenia. Zjawisko to, podobne do ewolucji doboru naturalnego, nazywa się „selekcją przeżycia” [29].

Wykryto szereg mutacji genetycznych sprzyjających rozwojowi patologii sercowo-naczyniowych u chorych z PChN, m.in. w zakresie genów kodujących receptory β_1 -adrenergiczne, enzym konwertujący angiotensynę I i niektóre interleukiny. Polimorfizm genów angiotensynogenu i inhibitorów konwertazy angiotensyny zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego i przerost mięśnia lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jednak w jakim stopniu te zaburzenia są związane z przerostem i przebudową mięśnia sercowego u pacjentów dializowanych nie jest dokładnie poznane. W nefropatii cukrzycowej wykazano związek polimorfizmu genów układu RAA z makroangiopatią, ponadto ostatnio stwierdzono, że genotyp genu angiotensynogenu wiąże się niezależnie z przerostem mięśnia lewej komory u pacjentów DO. Dowodzi to, że genetyczne czynniki ryzyka są powiązane z chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową [29].

Inne hipotezy

Możliwe jest również istnienie innych nieznanych przyczyn przyspieszonej miażdżycy, która może być wyłącznie cechą mocznicy i w tym specyficznym środowisku dochodzi do zmiany roli tradycyjnych czynników ryzyka. Stan mocznicowy lub przeciążenie objętościowe wpływa na zmianę warunków, które są bardziej istotne dla

przeżycia [8]. Wykazano, że zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej wiąże się ze znacznym zwiększeniem stężenia lipofilnych związków heksachlorobenzenu i innych chlorowanych węglowodorów w surowicy [30]. Na tej podstawie przypuszcza się, że tkanka tłuszczowa może brać udział w eliminacji lub gromadzeniu toksyn mocznicowych. Wreszcie niekorzystny efekt niedożywienia, który uważa się za czynnik sprawczy odwróconej epidemiologii, może być zjawiskiem naturalnym, a nadmierne odżywienie to nowe zjawisko charakterystyczne dla obecnych czasów. Populacje z nadwagą, pomimo jej negatywnych skutków, żyją dłużej w porównaniu ze swoimi gorzej odżywionymi przodkami czy narodami wykazującymi niedożywienie z krajów Trzeciego Świata. Dotychczas takie zjawisko nie było obserwowane, ponieważ żywność nie była tak powszechnie dostępna jak obecnie. W celu przetrwania gatunku geny dostosowują się do zmieniających się warunków środowiska, być może teraz ma miejsce właśnie takie zjawisko. W przeszłości zjawisko miażdżycy nie było obserwowane z uwagi na krótki czas życia (taka sytuacja występuje u zwierząt). Epidemia otyłości wydaje się więc zrozumiała w świetle ewolucji.

Podsumowanie

Jak przedstawiono w pracy, otyłość w pewnych populacjach chorych może być zaletą, a zespół niedożywienia-zapalenia stał się ważniejszym wskaźnikiem śmiertelności niż tradycyjne czynniki ryzyka. Długoterminowe czynniki ryzyka, jak otyłość, wysokie ciśnienie krwi i zwiększone stężenie cholesterolu stają się bez znaczenia dla pacjentów z PChN, którzy nie żyją na tyle długo, aby narażać się na ich niekorzystny wpływ. Te nowe doniesienia na temat następstw otyłości u pacjentów z PChN mogą mieć poważne znaczenie kliniczne, jednocześnie rodzą wiele pytań dotyczących leczenia nadwagi u pacjentów z PChN i dializowanych. Nie wiadomo również, czy modyfikować zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego krwi, dużego stężenia cholesterolu, kreatyniny, PTH w surowicy. Obecnie doskonale wiadomo, że niedożywienie lub zbyt duże ograniczenie kalorii u pacjentów z PChN jest niekorzystne rokowniczo i wszystkie wysiłki zmierzające do poprawy przeżycia powinny być ukierunkowane na leczenie tych zaburzeń. W świetle powyższych doniesień należałoby dokładnie zbadać specyficzne czynniki ryzyka i jasno określić sposoby postępowania w tej grupie pacjentów. Zrozumienie wzajemnych relacji pomiędzy powyższymi czynnikami w PChN, które są potencjalnie modyfikowalne, może prowadzić do rozwoju bardziej skutecznych strategii postępowania wśród rosnącej liczby pacjentów z nadmierną masą ciała.

Obecnie funkcja tradycyjnych czynników ryzyka nie jest jednoznacznie określona jako korzystna lub niekorzystna.

Piśmiennictwo

- Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R. i wsp.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1918–1927
- Nangaku M., Izuhara Y., Usuda N. i wsp.: In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 2661–2669
- United States Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2004 Annual Data Report. *Am. J. Kid. Dis.*, 2005; 45 (supl. 1): S1–S280
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D.: Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. [W:] Wolf G (red.): *Obesity and the Kidney*, Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2006; 151: 57–69
- Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. i wsp.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 2010–2019
- Paniagua R., Amato D., Vonesh E. i wsp.: Effects of increased peritoneal clearance on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1307–1320
- Fleischmann E., Teal N., Dudley J. i wsp.: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1999; 55: 1560–1567
- McClellan W.M., Chertow G.M.: Beyond Framingham: Cardiovascular risk profiling in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 1539–1541
- Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Kilpatrick R.D. i wsp.: Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 46: 489–500
- Port F.K., Ashby V.B., Dhingra R.K. i wsp.: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1061–1066
- Kopple J.D., Zhu X., Lew N.L., Lowrie E.G.: Body weight-for-height relationship predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1999; 56: 1136–1148
- Snyder J.J., Foley R.N., Gilbertson D.T. i wsp.: Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.*, 2003; 64: 1838–1844
- Chung S.H., Lindholm B., Lee H.B.: Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit. Dial. Int.*, 2000; 20: 19–26
- Johnson D.W., Herzig K.A., Puride D.M. i wsp.: Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit. Dial. Int.*, 2000; 20: 715–721
- Pliakogiannis T., Trpeski L., Taskapan H. i wsp.: Reverse epidemiology in peritoneal dialysis: the Canadian experience and review of the literature. *Int. Urol. Nephrol.*, 2007; 39: 281–288
- Aslam N., Bernardini J., Fried L., Piraino B.: Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 2002; 22: 191–196
- Stack A.G., Murthy B.V., Molony D.A.: Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among „large” ESRD patients in the United States. *Kidney Int.*, 2004; 65: 2398–2408
- Salahudeen A.K., Fleischmann E.H., Bower J.D., Hall J.E.: Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 427–432
- Mohamed-Ali V., Goodrick S., Bulmer K. i wsp.: Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: E971–E975
- Engeli S., Böhnke J., Gorzelnik K. i wsp.: Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*, 2005; 45: 356–362
- Weber M.A., Neutel J.M., Smith D.H.: Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 169–174
- Licata G., Volpe M., Scaglione R., Rubattu S.: Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects: Effects of saline load. *Hypertension*, 1994; 23 (supl.): I20–I24

23. Schrier R.W., Abraham W.T.: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 577–585
24. Kalantar-Zadeh K., Balakrishnan V.S.: The kidney disease wasting: inflammation, oxidative stress and diet-gene interaction. *Hemodial. Int.*, 2006; 10: 315–325
25. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M. i wsp.: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*, 1999; 353: 1838–1842
26. Chertow G.M., Johansen K.L., Lew N. i wsp.: Vintage, nutritional status and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1176–1181
27. Kopple J.D.: The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81: 1257–1266
28. Lowrie E.G.: Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: S105–S112
29. Li P.K., Chow K.M.: The clinical and epidemiological aspect of vascular mortality in chronic peritoneal of vascular mortality in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 2005; 25 (supl. 3): S80–S83
30. Jandacek R.J., Anderson N., Liu M. i wsp.: Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005; 288: G292–G299

Wankomycyna w Klinice Nefrologii

Vancomycin in Nephrology Department

Aleksandra Rymarz, Małgorzata Gomółka, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Wankomycyna jest kluczowym lekiem w terapii infekcji wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi. Ma ona szerokie zastosowanie w nefrologii, pozostając ważnym antybiotykiem w leczeniu zakażeń spowodowanych metycylinoopornymi szczepami gronkowca złocistego (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). Pacjenci dializowani są szczególnie narażeni na bakteriemie o etiologii MRSA ze względu na dostęp naczyniowy. Narastająca oporność tego patogenu na wankomycynę i związany z tym brak skuteczności klinicznej wpłynął na ustalenie większych niż dotychczas docelowych stężeń minimalnych tego antybiotyku w surowicy. Obecnie rekomendowane są stężenia 15–20 µg/ml. Jak dawkować ten lek, by osiągnąć zalecane stężenia u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek oraz dializowanych pozostaje przedmiotem badań. Monitorowanie stężeń leku w surowicy jest w tej grupie szczególnie ważne. Jednocześnie utrzymywanie większych stężeń leku w surowicy może wiązać się z większym ryzykiem działania nefrotoksycznego. Nie jest ono jednak częste w przypadku monoterapii wankomycyną, ale zwiększa się w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka nefrotoksyczności.

Słowa kluczowe: dializa, *S. aureus*, stężenie minimalne, wankomycyna

Abstract. Vancomycin is a crucial drug in the treatment of Gram-positive infections. It is widely used in nephrology as an important antibiotic in the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Patients undergoing hemodialysis are particularly vulnerable to MRSA bacteremias because of vascular access. As a result of increasing resistance to vancomycin and consequent treatment failure, higher target serum trough levels of the drug have been recommended, namely 15–20 µg/ml. How to achieve this target in patients with impaired renal function or on dialysis is still being studied. It is particularly important to monitor serum vancomycin levels in this patient group. Higher target levels can be associated with increased risk of nephrotoxicity. It is not common in vancomycin monotherapy, but the risk increases if there are other risk factors for nephrotoxicity.

Key words: dialysis, renal impairment, *S. aureus*, trough level, vancomycin

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 393–397
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 072,
faks: +48 22 68 16 811, e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Wankomycyna wraz z teikoplaniną należy do grupy antybiotyków glikopeptydowych wywierających działanie bakteriobójcze wobec większości bakterii Gram-dodatnich. Wprowadzona do leczenia w 1958 roku stała się ważnym lekiem w leczeniu infekcji wywołanych przez odporne na penicylinę gronkowce i inne bakterie Gram-dodatnie, po czym straciła na znaczeniu przez wprowadzenie mniej toksycznych penicylin półsyntetycznych. Ponowne zainteresowanie tym lekiem wynikało z faktu pojawienia się opornych na metycylinę szczepów gronkowców, w tym gronkowca złocistego (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). Na oddziale nefrologicznym wankomycyna jest ważnym antybiotykiem stosowanym często zarówno u pacjentów

hemodializowanych (HD), jak i leczonych dializą otrzewnową (DO). Pierwsza grupa jest szczególnie podatna na rozwój bakteriemii wywołanej przez gronkowca złocistego w związku z dostępem naczyniowym. Natomiast u pacjentów DO antybiotyk ten wykorzystuje się w leczeniu dializacyjnego zapalenia otrzewnej. Znajduje on również zastosowanie w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, w tym urosepsy spowodowanej patogenami Gram-dodatnimi. Niestety ostatnio obserwuje się narastającą oporność drobnoustrojów na ten antybiotyk. Najpierw pojawiły się wankomycynooporne szczepy enterokoków, później średniowrażliwe i odporne na wankomycynę szczepy *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Obserwowana w związku z tym nieskuteczność leczenia wankomycyną wpłynęła na modyfikację docelowych wartości stężenia tego leku w surowicy. Obecnie

zalecane docelowe stężenie minimalne (czyli tuż przed podaniem kolejnej dawki) w przypadku ciężkich infekcji spowodowanych *S. aureus*, mieści się w przedziale 15–20 µg/ml [1]. Jak osiągnąć ten cel u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i dializowanych nie jest do końca sprecyzowane.

Mechanizm działania

Wankomycyna wywiera działanie bakteriobójcze poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu, głównego składnika ściany komórkowej bakterii. Tworzy ona kompleks z D-alanylo-D-alaniną, składnikiem będącym prekursorem peptydoglikanu. Hamuje drugi etap syntezy peptydoglikanu, we wcześniejszej fazie niż penicylina, dlatego nie ma krzyżowej oporności na te antybiotyki. Wankomycyna wpływa również na przepuszczalność błon cytoplazmatycznych i może zaburzać syntezę RNA [2,3].

Spektrum działania

Spektrum działania bakteriobójczego obejmuje większość szczepów *S. aureus*, gronkowców koagulazujących, maczugowców, laseczek z rodzaju *Bacillus*, paciorkowców β-hemolizujących, paciorkowców zieleniących, ziarenkowców beztlenowych i laseczek z rodzaju *Clostridium*, natomiast wobec większości enterokoków wywiera jedynie efekt bakteriostatyczny.

Właściwości farmakokinetyczne

Wankomycyna podana doustnie praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego, choć w stanach zapalnych jelit jej absorpcja może ulec zwiększeniu. W postaci doustnej może być stosowana w zakażeniach *Clostridium difficile*. W zakażeniach systemowych stosowana jest w postaci dożylniej. Objętość dystrybucji wynosi 0,4–1 l/kg i zależy od wieku, płci, masy ciała. Dobrze przenika do płynu osierdziowego, torebki stawowej, płynu opłucnowego, płynu otrzewnowego, moczu, żółci, słabo do płynu mózgowo-rdzeniowego (nieco lepiej w stanie zapalnym). Wydalana jest prawie w całości w postaci niezmienionej przez nerki (80–90%). 5–8,5% wankomycyny ulega sprzęganiu w wątrobie, prowadząc do powstania krystalicznych produktów degeneracji wankomycyny [4,5]. Ich akumulacja u pacjentów HD może zawyżać stężenia aktywnej postaci wankomycyny w przypadku stosowania testów wykorzystujących metodę FPIA (*fluorescence polarization immunoassay*). U tych pacjentów rekomendowana jest metoda EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technique*) [5].

U osób z prawidłową czynnością nerek okres połowicznej eliminacji wankomycyny wynosi 6–12 godzin i ulega wydłużeniu do 100–200 godzin u osób z bezmoczem. Dlatego też stosowanie tego antybiotyku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wymaga dostosowania wielkości dawki i odstępu między nimi do filtracji kłębuszkowej [6].

Właściwości farmakodynamiczne

Skuteczność działania wankomycyny uwarunkowana jest utrzymywaniem się stężenia leku w surowicy kilkakrotnie przewyższającym minimalne stężenie hamujące (*minimal inhibitory concentration* – MIC) charakterystyczne dla danego patogenu. Parametrem farmakodynamicznym precyzyjnie określającym ekspozycję na lek wraz z uwzględnieniem wrażliwości patogenu jest 24-godzinne pole pod krzywą stężenia (*area under the concentration curve* – AUC) w stosunku do MIC drobnoustroju (AUC/MIC). Powinno ono przekraczać 400. W praktyce klinicznej trudno rutynowo oznaczać ten parametr, wykorzystuje się więc oznaczanie stężenia minimalnego wankomycyny w surowicy (*trough level*), czyli stężenia tuż przed kolejną dawką leku. Stężenie minimalne dobrze koreluje z ekspozycją na lek, jakie daje AUC/MIC [7]. Oznaczanie stężeń szczytowych (maksymalnych) w przypadku wankomycyny nie jest zalecane, gdyż nie ma danych wykazujących związek tego parametru ze skutecznością i toksycznością leku. Obecnie zalecane wartości stężeń minimalnych wankomycyny w surowicy wynoszą 15–20 µg/ml. Takie stężenia pozwalają zazwyczaj na osiągnięcie zalecanego AUC/MIC >400 dla szczepów z MIC dla wankomycyny ≤1 µg/ml. Gdy MIC wynosi 2 µg/ml, osiągnięcie takiego celu wydaje się trudne do osiągnięcia [8].

Działania niepożądane

Działania niepożądane wankomycyny obejmują: wysypkę, zespół „czerwonego człowieka”, nefrotoksyczność, ototoksyczność, zaburzenia hematologiczne zazwyczaj odwracalne: neutropenię, leukopenię, eozynofilię, małopłytkowość, rzadko agranulocytozę, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia.

Zespół „czerwonego człowieka” lub „czerwonej szyi” jest reakcją związaną bezpośrednio z wlewem wankomycyny spowodowaną uwolnieniem histaminy na drodze nieimmunologicznej. Do typowych objawów należą: świąd skóry, rumieniowa osutka na twarzy, szyi i górnej części tułowia, a rzadziej – hipotonia. Reakcja taka może wystąpić w ciągu pierwszych minut wlewu lub wkrótce po jego zakończeniu. Ryzyko wystąpienia reakcji można zmniejszyć, podając antybiotyk w wolnym wlewie trwającym co najmniej godzinę lub stosując mniejsze dawki w szybszych wlewach. Reakcji mogą zapobiec leki przeciwhistaminowe, takie jak hydroksyzyna, jeśli poda się je przed rozpoczęciem wlewu wankomycyny.

Nefrotoksyczne działanie wankomycyny w monoterapii jest do końca nieustalone. Stare, nieoczyszczone preparaty tego leku (zwane błotem Missisipi) częściej powodowały zaburzenia czynności nerek niż preparaty obecnie dostępne. Częstość działania nefrotoksycznego podczas stosowania konwencjonalnych dawek, tzn. pozwalających na osiągnięcie stężenia minimalnego

Tabela. Proponowane dawkowanie wankomycyny u osób z prawidłową czynnością nerek oraz z przewlekłą chorobą nerek
Table. Suggested vancomycin dosing in patients with normal renal function and with chronic kidney disease

Stadium PChN	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawki wankomycyny
1	>90	15–20 mg/kg co 12 h
2	60–89	20–30 mg/kg co 24 h
3A	45–59	15–20 mg/kg co 24 h
3B	30–44	10–15 mg/kg co 24 h
4	15–29	7–10 mg/kg co 24 h
5	<15	10 mg/kg co 48 h

GFR – wielkość filtracji kłębuszkowej, PChN – przewlekła choroba nerek

10 µg/ml, szacowana jest na 0–5% [9]. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia sugerujące związek wystąpienia powikłań nefrotoksycznych ze zwiększonym minimalnym stężeniem leku w surowicy. W jednym z badań obserwowano większy odsetek nefrotoksyczności w grupie pacjentów, u których stężenia minimalne wankomycyny wynosiły >15 µg/ml, w porównaniu z grupą nieprzekraczającą poziomu 15 µg/ml [10]. Najczęściej jednak pacjenci wymagający utrzymywania większych stężeń wankomycyny w surowicy otrzymują inne substancje nefrotoksyczne lub występują u nich inne czynniki ryzyka nefrotoksyczności. Ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych znacznie się zwiększa w przypadku jednoczesnego podawania innych nefrotoksycznych leków, takich jak aminoglikozydy, amfoterycyna B, cyklosporyna A, w przypadku przedłużającej się terapii (>21 dni), wcześniej istniejącej niewydolności nerek, niestabilności hemodynamicznej. W takich przypadkach monitorowanie stężeń leku w surowicy, jak również monitorowanie stężeń kreatyniny i wielkości filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) w toku terapii wankomycyną jest rekomendowane. Działanie nefrotoksyczne tego antybiotyku należy brać pod uwagę, gdy po kilku dniach terapii stężenie kreatyniny wzrasta o 0,5 mg/dl lub o 50% w stosunku do wartości wyjściowej w kilku kolejnych oznaczeniach. Mechanizm działania nefrotoksycznego wankomycyny nie jest do końca wyjaśniony. Badania na modelach zwierzęcych sugerują, iż wankomycyna stymuluje oksydacyjną fosforylację komórek cewki proksymalnej, działając jako mediator stresu oksydacyjnego. Może uszkadzać również dalsze odcinki nefronu: pętlę Henlego, cewki zbiorcze. Wankomycyna może wywoływać cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek, czasami z obecnością ziarniniaków [11].

Działanie ototoksyczne wankomycyny wydaje się kontrowersyjne. Badania na modelach zwierzęcych nie wykazały takiego działania, gdy antybiotyk stosowano w monoterapii. Częstość występowania ototoksyczności szacuje się na 1–9% i wiąże się ona ze stężeniami >40 µg/ml

[12]. Ryzyko uszkodzenia słuchu się zwiększa, gdy stosuje się wankomycynę łącznie z innymi lekami ototoksycznymi, np. aminoglikozydami. Innymi czynnikami ryzyka ototoksyczności są zaburzenia słuchu istniejące przed rozpoczęciem terapii oraz dysfunkcja nerek, starszy wiek.

Zastosowanie u pacjentów dializowanych

Wankomycyna jest kluczowym antybiotykiem stosowanym w leczeniu infekcji powodowanych przez MRSA. Pacjenci HD są szczególnie narażeni na infekcję tym patogenem. Spowodowane jest to z jednej strony upośledzoną odpornością zarówno komórkową, jak i humoralną, z drugiej zaś dostęp naczyniowy stanowi swoiste wrota infekcji. Odsetek bakteriemii powodowanych przez gronkowca złocistego (*S. aureus bakteriemia* – SAB) u pacjentów dializowanych wynosi 27–39% [13]. Śmiertelność w przypadku SAB u pacjentów HD jest o 20% większa niż w przypadku infekcji innym patogenem [13]. Bakteriemia MRSA z MIC dla wankomycyny wynoszącym >2 µg/ml również wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w grupie pacjentów dializowanych. SAB wiąże się z dużą częstością nawrotów oraz częstym występowaniem wtórnych ognisk infekcji, takich jak zapalenie wsierdzia, infekcje kostno-stawowe, infekcyjne zatęchły płucne [14]. Wankomycyna może być stosowana przy podejrzeniu infekcji *S. aureus* w terapii empirycznej oraz w terapii celowanej po potwierdzeniu szczepu MRSA. W przypadku infekcji metycylinowrażliwym *S. aureus* (*methicillin-sensitive Staphylococcus Aureus* – MSSA) należy zastosować antybiotyk β-laktamowy (np. cefazolinę), gdyż stosowanie wankomycyny wiąże się z mniejszą skutecznością oraz większym ryzykiem nawrotu [15,1].

U pacjentów leczonych DO wankomycyna stosowana jest dootrzewnowo w przypadku dializacyjnego zapalenia otrzewnej wywołanego przez metycylinooporne szczepy gronkowców (*S. epidermidis*, *S. aureus*) oraz oporne na ampicilinę szczepy enterokoków i paciorkowców.

Mechanizmy oporności

Wankomycyna nie pozostaje jednak niezawodnym antybiotykiem w leczeniu infekcji MRSA. Ostatnio obserwuje się występowanie szczepów *S. aureus* o zmniejszonej wrażliwości na ten antybiotyk, a nawet pojawienie się szczepów opornych. Od 2006 roku wartości MIC definiujące wrażliwość szczepów *S. aureus* na wankomycynę kształtują się następująco [16]:

- *S. aureus* wrażliwe na wankomycynę – MIC ≤2 µg/ml,
- *S. aureus* średnio wrażliwe na wankomycynę (*vancomycin intermediate S. aureus* – VISA) – MIC = 4–8 µg/ml,
- *S. aureus* oporne na wankomycynę (*vancomycin-resistant Staphylococcus Aureus* – VRSA) – MIC ≥16 µg/ml.

Mechanizmy powstawania szczepów średnio wrażliwych i opornych na wankomycynę są odmienne. Opisane po raz pierwszy w 1997 roku szczepy VISA charakteryzują się znacznie pogrubiałą ścianą komórkową zawierającą dipeptydy wiążące wankomycynę, która staje się mniej dostępna dla docelowych wewnątrzkomórkowych molekuł. Wyniki badań sugerują związek suboptymalnego dawkowania tego antybiotyku z powstawaniem szczepów VISA. Ekspozycja *S. aureus* na stężenia minimalne $<10 \mu\text{g/ml}$ sprzyja temu zjawisku [17]. Ze względu na fakt, iż większość szczepów VISA jest również średnio wrażliwa na inne glikopeptydy (teikoplaninę) używany jest również akronim GISA (*glycopeptide-intermediate S. aureus*).

Należy również wspomnieć o heterogennych szczepach *S. aureus* (hVISA), które zawierają subpopulacje o niejednorodnej wrażliwości na wankomycynę, ale wrażliwość całej populacji pozostaje w granicach odpowiadających szczepom wrażliwym na ten antybiotyk. MIC dla tych szczepów wynosi zazwyczaj 1–2 $\mu\text{g/dl}$, mieści się więc w zakresie wartości referencyjnych dla szczepów wrażliwych. Wykrycie heterogennych szczepów *S. aureus* rutynowymi metodami jest problematyczne, a w praktyce klinicznej wiąże się często z nieskuteczną terapią wankomycyną [18].

Szczep VRSA wyizolowano po raz pierwszy w 2002 roku. Mechanizm oporności wiąże się z przeniesieniem genu *vanA* usytuowanego na ruchomych elementach genetycznych, które mogą być zlokalizowane w plazmidach lub ulegać wbudowaniu w chromosomy z wankomycynoopornych szczepów enterokoków (*vancomycin resistant Enterococcus* – VRE). Oporność VRSA spowodowana jest produkcją zmienionego dipeptydu (D-ala-D-lac zamiast D-ala-D-ala), co uniemożliwia połączenie z wankomycyną, która nie hamuje syntezy ściany komórkowej bakterii [19].

Dawkowanie i monitorowanie terapii z uwzględnieniem niewydolności nerek

Odpowiednie dawkowanie wankomycyny wymaga uwzględnienia rodzaju infekcji, masy ciała pacjenta, funkcji nerek oraz wrażliwości patogenu na lek (wyrażonej przez MIC). Dawka początkowa wynosi 15–20 mg/kg podawana co 12 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów w ciężkim stanie, gdy pożądane jest szybkie osiągnięcie docelowego stężenia w surowicy, można rozważyć podanie dawki 25–30 mg/kg. Dawka powinna być przeliczana z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta, nawet w przypadku otyłości. W takiej sytuacji, by uniknąć jednorazowych dawek większych niż 1500 mg, całkowitą dawkę dobową można podzielić na 3 mniejsze. Szybkość wlewu nie powinna być większa niż 500 mg w ciągu 30 minut, a w przypadku wystąpienia zespołu „czerwonego człowieka” – 500 mg/h.

Możliwe jest również podawanie wankomycyny w ciągłym wlewie dożylnym. Jednak wobec braku

przewagi nad podawaniem w dawkach przerywanych nie jest zalecane.

U pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową proponuje się schemat dawkowania przedstawiony w tabeli 1 [8].

Monitorowanie stężenia wankomycyny zalecane jest w przypadku długiej terapii tym lekiem, niestabilnej czynności nerek, zmiennym stanem nawodnienia pacjenta, niestabilnością hemodynamiczną, u pacjentów leczonych dializami oraz otrzymujących inne leki nefrotoksyczne. Oznaczenie stężenia minimalnego wykonuje się w ciągu 30 minut poprzedzających podanie trzeciej lub czwartej dawki od dawki początkowej lub od podania dawki zmienionej. Obecnie zalecane docelowe stężenie minimalne leku powinno wynosić 15–20 $\mu\text{g/ml}$. W przypadku stężenia przekraczającego zalecane dostosowanie dawki polega na proporcjonalnym jej zmniejszeniu przy niezmienionym odstępie między dawkami. Zmniejszając dawkę o 25%, należy spodziewać się zmniejszenia stężenia leku maksymalnie o 25% (przy stabilnej czynności nerek).

Pacjenci dializowani otrzymują dawkę początkową wynoszącą 15–20 mg/kg po dializie. W przypadku użycia dializatorów *low-flux* dodatkowa dawka po dializie nie jest wymagana. Odstęp pomiędzy dawkami ustala się na podstawie stężenia leku w surowicy. Kolejną dawkę 15–20 mg/kg podaje się, gdy osiągnięto docelowe stężenie minimalne (zazwyczaj po 4–7 dniach). W przypadku użycia dializatorów *high-flux* konieczne jest podanie dawki dodatkowej po dializie w zależności od stężenia leku przed hemodializą. Proponuje się następujący schemat: jeżeli stężenie mieści się w zakresie wartości docelowych – podanie 500 mg po zabiegu; jeżeli jest poniżej – podanie 750–1000 mg po dializie; jeżeli jest znacząco powyżej – bez dodatkowej dawki po dializie [20].

Podsumowanie

Wankomycyna wciąż pozostaje ważnym antybiotykiem w leczeniu ciężkich infekcji spowodowanych bakteriami Gram-dodatnimi. Jest lekiem z wyboru w leczeniu infekcji spowodowanych metycylinoopornym gronkowcem złocistym, patogenem będącym jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z przyczyn infekcyjnych u pacjentów HD. Ze względu na obserwowaną narastającą oporność tego patogenu na wankomycynę oraz związek suboptymalnego dawkowania leku na jej narastanie proponowane są większe stężenia docelowe tego antybiotyku w surowicy. Zmieniony klirens leku u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym dializowanych, powoduje, iż precyzyjne dawkowanie tego leku w tej grupie chorych ma szczególne znaczenie. Powinno się ono opierać na seryjnym oznaczaniu jego stężeń minimalnych w surowicy i wymaga określenia w dalszych badaniach.

Piśmienictwo

1. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C. i wsp.: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2009; 66: 82–98
2. Jordan D.C., Mallory H.D.C.: Site of action of vancomycin on *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1964; 4: 489–494
3. Jordan D.C., Inniss W.E.: Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. *Nature*, 1959; 184: 1894–1895
4. Launay-Vacher V., Izzedine H., Baumelou A. i wsp.: FHD: an index to evaluate drug elimination by hemodialysis. *Am. J. Nephrol.*, 2005; 25 (4): 342–351
5. Follin S.L., Mueller B.A., Scott M.K. i wsp.: Falsely elevated serum vancomycin concentrations in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 27: 67–74
6. Matzke G.R., McGory R.W., Halstenson C.E. i wsp.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984; 25: 433–437
7. Lodise T.P., Patel N., Lomaestro B.M. i wsp.: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 49 (4): 507–514
8. Vandecasteele S.J., De Vriese A.S.: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.*, 2010; 77 (9): 760–764
9. Hazlewood K.A., Brouse S.D., Pitcher W.D. i wsp.: Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination? *Am. J. Med.*, 2010; 123: 182.e1–182.e7
10. Hidayat L.K., Hsu D.I., Quist R. i wsp.: High-dose vancomycin therapy for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 2138–2144
11. Hong S., Valderrama E., Mattana J. i wsp.: Vancomycin-induced acute granulomatous interstitial nephritis: therapeutic options. *Am. J. Med. Sci.*, 2007; 334 (4): 296–300
12. Darko W., Medicis J.J., Smith A.: Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 643–650
13. Danese M.D., Griffiths R.I., Dylan M. i wsp.: Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.*, 2006; 10 (1): 56–62
14. Nassar G.M., Ayus J.C.: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int.*, 2001; 60 (1): 1–13
15. Fowler V.G. Jr, Kong L.K., Corey G.R. i wsp.: Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J. Infect. Dis.*, 1999; 179 (5): 1157–1161
16. Tenover F.C., Moellering R.C. Jr.: The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 44 (9): 1208–1215
17. Howden B.P., Ward P.B., Charles P.G. i wsp.: Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 38: 521–528
18. Deresinski S.: Vancomycin heteroresistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.*, 2009; 199 (5): 605–609
19. Courvalin P.: Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 42 (supl. 1): S25
20. Barth R.H., DeVincenzo N.: Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: Experience with 130 courses of therapy. *Kidney International*, 1996; 50: 929–936
21. Vandecasteele S.J., Boelaert J.R., De Vriese A.S.: *Staphylococcus aureus* Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 4: 1388–1400

Optymalizacja leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi z uwzględnieniem chorych z niewydolnością nerek

Optimization of aminoglycoside antibiotic treatment with special consideration of patients with renal failure

Małgorzata Gomółka, Aleksandra Rymarz, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Omówiono mechanizm działania, spektrum aktywności, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, działania niepożądane, wskazania kliniczne oraz mechanizmy oporności bakterii na antybiotyki aminoglikozydowe (AA). Omówiono zasady dawkowania i monitorowania leczenia AA w jednorazowej dobowej dawce i możliwość optymalizacji leczenia w niewydolności nerek. AA pozostają nadal ważną grupą także w przypadku chorych nefrologicznych.

Słowa kluczowe: antybiotyki aminoglikozydowe, dawkowanie w jednorazowej dobowej dawce, efekt poantybiotykowy, neurotoksyczność, ototoksyczność

Abstract. The mechanisms of action, spectrum of activities, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, adverse effects, clinical indications and mechanisms of bacteria resistance to aminoglycoside antibiotics (AA) are discussed. Dosing and monitoring of AA treatment in a single daily dose and possibility of renal failure treatment optimization are presented. AA remain an important group of drugs also in nephrology patients.

Key words: aminoglycoside antibiotics, dosing in a single daily dose, neurotoxicity, postantibiotic effect, ototoxicity

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 398–402
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Gomółka
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel./faks: +48 22 68 16 811, e-mail: m.gomolka@op.pl

Wstęp

Antybiotyki aminoglikozydowe (AA) wykazują działanie bakteriobójcze. Spośród dostępnych jedenastu antybiotyków z tej szeroko rozumianej grupy w praktyce klinicznej najczęściej stosuje się: gentamycynę, tobramycynę, amikacynę i netylmycynę. Działania niepożądane (nefrotoksyczność i ototoksyczność) AA przyczyniły się do znacznego ograniczenia ich zastosowania. Jednak nadal zajmują ważne miejsce (często w skojarzeniu z innymi antybiotykami) w leczeniu ciężkich infekcji wywołanych przez tlenowe pałeczki Gram-ujemne (sepsa, szpitalne zakażenia układu oddechowego, powikłane zakażenia układu moczowego, zapalenia szpiku, powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne) [1,2]. Stosuje się

je również (w skojarzeniu z inhibitorami ściany komórkowej) w leczeniu zakażeń wywołanych przez niektóre szczepy gronkowców i enterokoków [3]. AA można podawać w sposób konwencjonalny (kilka razy na dobę) lub skonsolidowany (jeden raz na dobę lub rzadziej). Podawanie AA w jednorazowej dawce jest możliwe dzięki szczególnym właściwościom farmakodynamicznym tej grupy leków (tzn. działaniu bakteriobójczemu zależnemu od stężenia oraz efektowi poantybiotykowemu) [4,5]. Skuteczność takiego dawkowania jest co najmniej porównywalna z metodą tradycyjną przy równoczesnym zmniejszeniu częstości działań toksycznych (w tym nefrotoksyczności i ototoksyczności), co wynika z małych stężeń leku w okresie między dawkami. Ponadto stosowanie AA w jednorazowej dawce dobowej upraszcza

sposób podawania i monitorowania leku, zmniejsza również całkowity koszt leczenia [6,7].

Mechanizm i spektrum działania AA polega na nieodwracalnym połączeniu z rRNA (16S) w podjednostce 30S bakteryjnego rybosomu, co zaburza prawidłowe odczytanie informacji genetycznej i hamuje proces translacji. Do wnętrza komórki bakteryjnej AA transportowane są przez błony cytoplazmatyczne w sposób aktywny, zależny od tlenu i energii. Etap ten *in vitro* może być zahamowany przez dwuwartościowe kationy, zwiększenie osmolalności czy środowisko beztlenowe [8]. Aktywność AA wykazuje zależność od pH środowiska, dlatego ich przeciwbakteryjne działanie może zostać zahamowane w niskim pH wydzieliny oskrzelowej i płuc [9]. Spektrum działania AA *in vitro* obejmuje wiele tlenowych pałeczek Gram-ujemnych, gronkowce i niektóre prątki. Gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna i amikacyna mają podobną aktywność wobec wrażliwych szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz rodzaju *Pseudomonas*. Oporne na działanie AA pozostają: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, bakterie beztlenowe. Antybiotyki te działają wobec metycylinowrażliwych gronkowców (*methicillin-sensitive Staphylococcus Aureus* – MSSA). Natomiast aktywność wobec gronkowców metycylinoopornych (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA), *Streptococcus spp.* (w tym *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* nie pozwala na ich stosowanie w monoterapii. Drobnoustroje, szczególnie Gram-dodatnie, w obecności związków zaburzających syntezę bakteryjnej ściany komórkowej (antybiotyków β -laktamowych i glikopeptydów), nasilają wychwytywanie AA [10].

Właściwości farmakokinetyczne są wspólne dla wszystkich leków tej grupy. AA bardzo słabo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, dlatego w celu uzyskania stężeń terapeutycznych konieczne należy je podawać pozajelitowo. Objętość dystrybucji AA po podaniu pozajelitowym odpowiada w przybliżeniu wielkości przestrzeni zewnątrzkomórkowej i dla osoby dorosłej wynosi 0,2–0,4 l/kg. Objętość dystrybucji zwiększa się (co wymaga modyfikacji dawkowania) u chorych z wodobrzuszem, zastoinową niewydolnością serca, oparzonych, odwodnionych, z mukowiscydozą [11]. AA bardzo słabo wiążą się z białkami osocza. Słabo przenikają przez błony biologiczne i osiągają małe stężenia we wnętrzu komórek. Wyjątkiem są komórki nabłonka cewek bliższych kanalików nerkowych i komórki rzęskowe błędniaka, w których ulegają akumulacji. AA słabo penetrują do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wartości poniżej stężeń terapeutycznych osiągają w cieple szklistym, gruczole krokowym, żółci, jak również w wydzielinie ropnej. Dobrze penetrują do tkanki kostnej, płynu maziowego i jamy otrzewnej. Okres połowicznego półtrwania AA u osób dorosłych, z prawidłową funkcją nerek, wynosi około 2 godzin (1,5–3,5). U noworodków, niemowląt,

chorych z pogorszoną się czynnością nerek okres połowicznego półtrwania ulega wydłużeniu. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek wynosi około 24 godzin [10]. Po podaniu pozajelitowym około 99% dawki leku w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. W kanalikach bliższych dochodzi do zwrotnego wchłaniania (około 5–10% przesączonego leku) i gromadzenia w komórkach nabłonka, gdzie stężenia AA znacznie przekraczają stężenia osiągnięte w surowicy [6]. W moczu osiągają stężenia nawet 25–100-krotnie przekraczające stężenia w surowicy [10].

Właściwości farmakodynamiczne antybiotyków aminoglikozydowych

AA charakteryzują się dwoma bardzo ważnymi właściwościami farmakodynamicznymi:

- działaniem bakteriobójczym zależnym od stężenia (*concentration-dependent killing*), tym większym, im większe jest stężenie antybiotyku w ognisku zakażenia [4],
- tzw. efektem poantybiotycznym (*postantibiotic effect* – PAE), tj. działaniem bakteriobójczym utrzymującym się nawet wtedy, gdy stężenie leku zmniejsza się poniżej minimalnego stężenia hamującego (*minimum inhibitory concentration* – MIC) i które zależy od maksymalnego stężenia leku w surowicy [5].

Działanie bakteriobójcze zależne od stężenia AA występuje zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

W badaniach *in vitro* wykazano synergiczny wpływ AA stosowanych w skojarzeniu z innymi antybiotykami, najczęściej z inhibitorami ściany komórkowej [12]. PAE opisany początkowo w zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne występuje również w przypadku infekcji *Staphylococcus aureus*. Jednak nie stwierdza się go w przypadku zakażeń innymi ziarenkowcami Gram-dodatnimi. Utrzymywanie się PAE wynosi około 3 godzin (zakres 1–7,5 godzin zależnie od metody oceny i badanego organizmu) [5]. Generalnie PAE utrzymuje się dłużej w przypadku bakterii Gram-ujemnych niż Gram-dodatnich.

Działania niepożądane antybiotyków aminoglikozydowych

U 10–20% pacjentów leczonych AA rozwija się ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury* – AKI) spowodowane ostrą martwicą cewek nerkowych. Jest to najczęstsze niepożądane działanie pojawiające się w trakcie leczenia AA, ze zwiększeniem osoczkowego stężenia kreatyniny o 0,5–1,0 mg/dl (44–88 μ mol/l) lub zwiększeniem stężenia kreatyniny o 50% w stosunku do wartości wyjściowej [14]. Nefrotoksyczność, która najczęściej jest odwracalna, pojawia się po 5–7 dniach leczenia i może rozwinąć się nawet u chorych dokładnie monitorowanych, a zmniejszeniu przesączenia kłębuszkowego najczęściej

nie towarzyszy skąpomocz. Początkowo aminoglikozydy wiążą się z kwaśnymi fosfolipidami błon nabłonka kanałowego, a następnie ulegają zagęszczeniu u podstawy mikrokosmków rąbka szczoteczki wskutek interakcji z występującą tam megaliną (transbłonową glikoproteiną należącą do rodziny receptorów LDL) [15]. Zapoczątkowuje to proces resorpcji AA w procesie endocytozy. Pęcherzyki pinocytarne, wewnątrz których lek jest transportowany do wnętrza komórki, ulegają następnie fuzji z lizosomami. Uszkodzenie błony lizosomu prowadzi zarówno do uwolnienia enzymów lizosomalnych, jak i leku do cytoplazmy. AA gromadzą się w organellach wewnątrzkomórkowych (mitochondria i jądro). W wyniku toksycznego oddziaływania leku dochodzi do wodniczkowego zwyrodnienia cytoplazmy, obumierania mitochondriów, a w końcu do martwicy komórek nabłonka cewek nerkowych. Akumulacja AA pierwotnie ograniczona jest do segmentu S1 i S2 cewek proksymalnych, jednak pogłębiające się niedokrwienie prowadzi do akumulacji leku również w części S3 cewek proksymalnych. Ostre uszkodzenie nerek bez oligurii jest wtórne do upośledzenia zdolności zagęszczania moczu z powodu dysfunkcji cewki dystalnej. W badaniu ogólnym moczu stwierdza się białkomocz, wałeczki szkliste i leukocytarne. Frakcjonowane wydzielanie sodu jest generalnie powyżej 1%. Stosunkowo rzadko, jako skutek uszkodzenia cewek proksymalnych, występuje: hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia i hipofosfatemia. Mogą wystąpić objawy zespołu Fanconiego: glikozuria, aminoaciduria, fosfaturia i urykozuria. Najważniejszą manifestacją uszkodzenia cewki dystalnej jest poliuria wynikająca z upośledzenia funkcji zagęszczania moczu oraz hipomagnezemia jako skutek zwiększonej nerkowej utraty magnezu. Postuluje się, że poliuria jest wtórna do zmniejszonej wrażliwości komórek nabłonka cewek zbiorczych na działanie endogennego hormonu antydiuretycznego. Po zaprzestaniu terapii AA stężenie kreatyniny powraca do wartości wyjściowych najczęściej w ciągu 21 dni. U chorych z czynnikami ryzyka nefrotoksyczności AA (hipowolemia, niewydolność serca, sepsa, chorzy ze wzmożonym katabolizmem) poprawa funkcji nerek może się przedłużyć. Nieodwracalne uszkodzenie nerek stwierdza się rzadko, jednak może się pojawić w przypadku przedłużonej terapii, nawet przy małych dawkach leku oraz u chorych z wcześniej istniejącą przewlekłą chorobą nerek. Do czynników ryzyka nefrotoksycznego działania AA należą: czas trwania terapii, hipowolemia, współistniejące uszkodzenie wątroby, sepsa, cukrzyca, starszy wiek, zwiększone podstawowe (pomiędzy dawkami) stężenie AA, rodzaj leku oraz częstość dawkowania, stosowanie innych substancji nefrotoksycznych. Wśród potencjalnie nefrotoksycznych leków wymienić należy: furosemid, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory enzymu konwertującego, cisplatinę, cyklosporynę, klindamycynę, wankomycynę [14,16].

AA osiągają bardzo duże stężenia w endolimfie i perylimfie. Objawy ototoksyczności AA w przeciwieństwie do nefrotoksyczności są nieodwracalne i wynikają z uszkodzenia nerwu przedsionkowego (zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nudności, wymioty, ataksja) oraz ślimaka (szum w uszach i utrata słuchu, która dotyczy głównie tonów wysokich). Mechanizm ototoksycznego działania AA jest podobny do opisywanego w nerkach i wynika z upośledzenia syntezy białek mitochondrialnych i utraty funkcji mitochondriów [17]. Postuluje się różne hipotezy ototoksyczności indukowanej AA (rola receptorów dla N-metylo-D-aspartianu, wpływ wolnych rodników tlenowych, czynniki genetyczne). Czynniki zwiększającymi ryzyko ototoksyczności AA są: wiek (noworodki i dzieci poniżej 3. r. oraz osoby powyżej 65. r.), zaburzenia czynności nerek, uprzednie upośledzenie słuchu, przedłużająca się terapia, stosowanie innych leków ototoksycznych.

Zahamowanie przekazywania nerwowo-mięśniowego jest rzadkim działaniem niepożądanym, częstszym u osób z chorobami płytki motorycznej lub przy jednoczesnym stosowaniu innych leków blokujących przekazywanie nerwowo-mięśniowe (leki zwiotczające mięśnie szkieletowe). *Myastenia gravis* jest bezwzględnie przeciwwskazaniem do stosowania AA. AA mogą wywołać skórne reakcje uczuleniowe, gorączkę polekową, bóle stawowe [10].

Oporność na antybiotyki aminoglikozydowe

Oporność na AA drobnoustrojów Gram-ujemnych rozwija się głównie w dwóch mechanizmach:

- modyfikacji leku przez enzymy bakteryjne (najczęściej acetylotransferazy, nukleotydylotransferazy, fosfotransferazy),
- zmniejszenia transportu antybiotyku do wnętrza komórki bakteryjnej (dotyczy pałeczek z rodzaju *Pseudomonas* i prowadzi do oporności na wszystkie AA).

Enzymy inaktywujące AA kodowane są na plazmidach lub transpozonach. W jednej komórce bakteryjnej liczba genów kodujących enzymy modyfikujące AA może być różna, co prowadzi do różnych fenotypów oporności. Amikacyna jest modyfikowana przez mniejszą ilość enzymów niż pozostałe AA, dlatego stosuje się ją w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje odporne na inne AA [8,18]. Innym mechanizmem oporności jest proces metylacji 16S rybosomalnego RNA w podjednostce 30S rybosomu bakteryjnego (enzym kodowany przez gen *rmtA*), który prowadzi do oporności na wszystkie pozajelitowo stosowane AA [19]. Oporność na AA jest powszechna u pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL). W przeciwieństwie do nabytej oporności bakterii Gram-ujemnych, enterokoki są naturalnie odporne na AA w małych i średnich stężeniach. Jednak leki te są

skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez enterokoki odporne na małe stężenia AA w skojarzeniu z inhibitorami ściany bakteryjnej (zjawisko synergii). Natomiast w zakażeniach enterokokami opornymi na duże stężenia aminoglikozydów (*high level aminoglycoside resistance* – HLAR) te grupy leków nie wykazują zjawiska synergii.

Metody dawkowania i monitorowania leczenia

AA można dawkować tradycyjnie (kilka razy na dobę) lub podawać w skonsolidowanej, jednorazowej dawce dobowej. Ponieważ farmakokinetyka AA może istotnie różnić się w pewnych grupach pacjentów (np. chorzy poparzeni, z mukowiscydozą, chorzy w stanie krytycznym, pacjenci, u których stężenie kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla wielkości aktualnego przesączania kłębuszkowego) dawkowanie AA musi być zindywidualizowane. Monitorowanie stężenia AA w surowicy jest jednym z czynników chroniących przed rozwojem działań niepożądanych. W trakcie terapii należy oceniać stężenia maksymalne i podstawowe (minimalne). O ile pomiar maksymalnego stężenia leku w surowicy pozwala zoptymalizować skuteczność leczenia, to stężenie podstawowe pozwala monitorować zależną od stężenia toksyczność. Maksymalne stężenie AA należy oznaczać w próbce pobranej 30 minut po zakończeniu wlewu dożylnego lub 60 minut po iniekcji domięśniowej. Stężenie podstawowe oznacza się przed podaniem kolejnej dawki leku. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że podawanie AA w większej, jednorazowej dawce dobowej jest równie skuteczne jak dawkowanie tradycyjne, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych (nefrotoksyczności i ototoksyczności). Podawanie AA w jednorazowej dawce dobowej jest możliwe dzięki wspomnianym powyżej właściwościom farmakodynamicznym tych leków (działanie bakteriobójcze zależne od stężenia leku w ognisku zakażenia oraz efekt poantybiotykowy, tj. utrzymywanie się działania bakteriobójczego nawet wtedy, gdy stężenie AA w surowicy spada poniżej MIC). Po podaniu jednorazowo większej dawki lek osiąga w surowicy większe stężenia, zwiększa się w ten sposób efekt bakteriobójczy ($>10 \times \text{MIC}$ vs $<5 \times \text{MIC}$ dla dawkowania tradycyjnego). Natomiast obecność efektu poantybiotykowego pozwala na rzadsze podawanie AA. Odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami, zależnie od czynności nerek, wynoszą od 24 do 48 godzin. Dawkowanie w jednorazowej dawce powoduje, że stężenia AA w surowicy przez dłuższy okres czasu utrzymują się na małym poziomie, co zmniejsza akumulację leku w nerkach i uchu wewnętrznym [7,10,20]. Zmniejsza się także obciążenie chorego i personelu oraz całkowity koszt leczenia.

Ustalenie dawki leku

Ustalenie dawki leku rozpoczyna się od:

- Wyliczenia beztłuszczowej masy ciała (*lean body mass* – LBW) według wzorów:
 - mężczyźni: $\text{LBW (kg)} = 50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg} \times (\text{wzrost w calach} - 60 \text{ cali})$,
 - kobiety: $\text{LBW (kg)} = 45 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg} \times (\text{wzrost w calach} - 60 \text{ cali})$.

U chorych otyłych ($>20\%$ LBM) ze względu na mniejszą objętość dystrybucji AA w tkance tłuszczowej wylicza się tzw. rzeczywistą masę ciała (*adjusted body weight* – ABW) według wzoru:

$$\text{ABW (kg)} = \text{LBW} + 0,4 (\text{aktualna masa ciała w kg} - \text{LBW}).$$

- Oznaczenia klirensu kreatyniny, co pozwoli ustalić przerwy między kolejnymi dawkami leku; przybliżoną wartość klirensu kreatyniny wylicza się ze wzoru Cockcrofta i Gaulta:

$$\begin{aligned} \text{mężczyźni: } \text{CCr (ml/min)} &= (140 - \text{wiek w latach}) \times \text{LBW (kg)} / \\ & \text{/stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)} \times 72; \\ \text{dla kobiet: wyliczony CCr (ml/min)} &\times 0,85 [10]. \end{aligned}$$

Jeśli CCr wynosi ≥ 60 ml/min, przerwa między kolejnymi dawkami wynosi 24 h; w przypadku CCr 59–40 ml/min przerwa wynosi 36 h, w przypadku CCr 39–30 ml/min przerwa trwa 48 h, natomiast w przypadku CCr <30 ml/min – zaleca się tradycyjne dawkowanie AA. Dla gentamycyny/tobramycyny/netilmycyny dawka początkowa wynosi 4–6 mg/kg mc. (zależnie od stopnia ciężkości infekcji), 7 mg/kg mc. w stanie zagrożenia życia, a dla amikacyny 15 mg/kg mc. Wyliczoną dawkę leku podaje się we wlewie dożylnym przez minimum 60 minut. Po podaniu AA w jednorazowej dawce dobowej stężenie podstawowe leku mierzy się 18. lub w 24. godzinie po zakończeniu wlewu. Dla pomiarów w 18. godzinie zalecane wartości stężenia minimalnego wynoszą $<1 \mu\text{g/ml}$, a w 24. godzinie $<0,5 \mu\text{g/ml}$. Pomiar maksymalnego stężenia leku na ogół nie jest konieczny, wyjątkiem są chorzy ze zwiększoną objętością dystrybucji, u których w celu osiągnięcia optymalnych stężeń terapeutycznych konieczne może być zwiększenie dawki AA. Zakresy stężeń maksymalnych dla gentamycyny/tobramycyny/netilmycyny wynoszą 12–28 $\mu\text{g/ml}$, a dla amikacyny 30–60 $\mu\text{g/ml}$.

Obecne doświadczenia ze stosowaniem AA w jednorazowej dawce nie obejmują ogółu pacjentów, a wyniki dostępnych badań nie pozwalają na ich ekstrapolację na wszystkie grupy chorych. Aktualnie stosowanie AA w jednorazowej dawce nie jest rekomendowane w następujących sytuacjach klinicznych: u kobiet w ciąży, chorych oparzonych ($>20\%$ powierzchni ciała), z klirensiem kreatyniny <30 ml/min lub >120 ml/min, u chorych z ciężkimi chorobami wątroby (np. wodobrzuszem), z neutropenią, w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego, w infekcyjnym zapaleniu wsierdza wywołanym przez enterokoki,

w skojarzonej terapii zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, alergii na AA, uszkodzeniu słuchu [10].

Na zmniejszenie częstości działań niepożądanych AA wpływa wiele czynników, między innymi: rodzaj leku, dobór odpowiedniej dawki, częstość podawania, sposób monitorowania, czas terapii, wiek chorego, obecność chorób współistniejących oraz stosowanie innych substancji nefrotoksycznych.

Jak wynika z badań prospektywnych ryzyko rozwoju nefrotoksyczności kształtuje się następująco: gentamycyna > tobramycyna > amikacyna > netylmycyna [14]. Na względne ryzyko nefrotoksycznego działania określonego aminoglikozydu wpływają także czynniki zależne od pacjenta, choroby współistniejące oraz sytuacja kliniczna, w której aminoglikozydy się stosuje [16].

Upośledzenie funkcji nerek może się pojawić pomimo dokładnej kontroli stężeń leku na skutek pogłębiającej się w czasie akumulacji AA w korze nerek. Ryzyko jest większe, jeśli maksymalne stężenia leku przy dawkowaniu tradycyjnym są duże, natomiast przy dawkowaniu skonsolidowanym AA do rozwoju nefrotoksyczności predysponują duże podstawowe stężenia leku [14,16].

Aby zapobiec rozwojowi nefrotoksyczności AA, należy wybrać antybiotyk o najmniejszym działaniu nefrotoksycznym (jak powyżej), przed podaniem antybiotyku wyrównać niedobory magnezu i potasu; unikać stosowania leku u chorych z hipowolemią, dawkowanie leku należy dostosować do czynności nerek, ograniczyć czas terapii, unikać stosowania innych potencjalnie nefrotoksycznych leków [14].

Zasady dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych

Dawkując AA, należy przestrzegać następujących zasad:

- ograniczyć czas terapii maksymalnie do 7–10 dni,
- dożylny wlew AA powinien trwać co najmniej 30–60 minut (lub dłuższej w przypadku dawkowania leku w jednorazowej dziennej dawce),
- odstępy pomiędzy dawkami muszą wynikać z szacunkowego czasu eliminacji leku, który koreluje z czynnością nerek,
- dawki leku koryguje się na podstawie pomiarów stężeń leku,
- korygując dawkę leku należy uwzględnić szczególne populacje pacjentów (np. noworodki i dzieci, chorzy w starszym wieku, z mukowiscydozą, oparzeni, z upośledzoną funkcją nerek, z ciągłą tętniczo-żylną hemofiltracją (CVVHF)).

U chorych dializowanych otrzymujących AA w sposób konwencjonalny konieczna jest dawka uzupełniająca po hemodializie. U chorych poddanych CVVHF absorpcja antybiotyku na błonie hemofiltru może istotnie zmniejszyć stężenie leku w surowicy [11].

Pomimo wprowadzenia na rynek farmaceutycznych nowych związków bakteriobójczych o mniejszych

działaniach niepożądanych, aminoglikozydy nadal odgrywają ważną rolę w leczeniu zakażeń wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne i enterokoki. Dlatego konieczne są dalsze badania w celu optymalizacji leczenia tymi lekami.

Piśmiennictwo

1. Gómez L., Estrada C., Gómez I. i wsp.: Low-dose beta-lactam plus amikacin in febrile neutropenia: cefepime vs. piperacillin/tazobactam, a randomized trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2010; 29: 417–427
2. Kumana C.R., Yuen K.Y.: Parteral aminoglycoside therapy: Selection, administration and monitoring. *Drugs.*, 1994; 47: 902–913
3. Gemmell C.G., Edwards D.I., Fraise A.P. i wsp.: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006; 57: 589–608
4. McLean A.J., Ioannides Demos L.L., Li S.C. i wsp.: Bactericidal effect of gentamicin peak concentration provides a rationale for administration of bolus doses. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993; 32: 301–305
5. Novelli A., Mazzei T., Fallani S. i wsp.: In vitro posantibiotic effect and post-antibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J. Chemother.*, 1995; 7: 355–362
6. Galloe A.M., Graudal N., Christensen H.R., Kampmann J.P.: Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1995; 48: 39–43
7. Prins J.M., Büller H.R., Kuijper E.J. i wsp.: Once versus trice daily gentamycin in patients with serious infections. *Lancet.*, 1993; 341: 335–339
8. Mingeot-Leclercq M.P., Glupczynski Y., Tulkens P.M.: Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 727–737
9. Nanavaty J., Mortensen J.E., Shryock T.R.: The effects of environmental conditions on the in vitro activity of selected antimicrobial agents against *Escherichia coli*. *Curr. Microbiol.*, 1998; 36: 212–215
10. Edson R.S., Terrell C.L.: The aminoglycosides. *Mayo Clin. Proc.*, 1999; 74: 519–528
11. Dager W.E.: Aminoglycoside pharmacokinetics: volume of distribution in specific adult patient subgroups. *Ann. Pharmacother.*, 1994; 28: 944–951
12. Allan J.D., Moellering R.C. Jr.: Management of infections caused by gram-negative bacilli: the role of antimicrobial combinations. *Rev. Infect. Dis.*, 1985; 7 (supl. 4): S559–S571
13. Jana S., Deb J.K.: Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2006; 70: 140–150
14. Humes H.D.: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 1988; 33: 900–911
15. Nagai J., Takano M.: Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2004; 19: 159–170
16. Raveh D., Kopyt M., Hite Y. i wsp.: Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM.*, 2002; 95: 291–297
17. Niemczyk S., Stopiński M.: Aminoglycoside antibiotics—should they be administered in a single dose? *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1998; 99: 348–352
18. Daigle D.M., McKay G.A., Wright G.D.: Inhibition of aminoglycoside antibiotic resistance enzymes by protein kinase inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 24755–24758
19. Doi Y., Arakawa Y.: 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 45: 88–94
20. Munckhof W.J., Grayson M.L., Turnidge J.D.: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996; 37: 645–663

Obrazowe metody ilościowej oceny perfuzji nerkowej

Imaging methods in quantitative assessment of renal perfusion

Arkadiusz Lubas, Grzegorz Kade

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Artykuł przedstawia metody obrazowe ilościowej oceny perfuzji mięszu nerek. Szacowanie perfuzji nerkowej wykorzystuje się w diagnostyce zmian ogniskowych lub dotyczących całego mięszu nerek. Uogólnione cechy hipoperfuzji są charakterystyczne m.in. dla ostrego śródmięszkowego zapalenia nerek, nadostrego odrzucania przeszczepu nerki i zatoru tętnicy nerkowej, podczas gdy ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropnie, nacieki chłoniaka lub przerzuty nowotworowe charakteryzują się zmianami wieloogniskowymi. W tych przypadkach jakościowa ocena perfuzji mięszu nerek wydaje się wystarczająca. W ocenie progresji choroby nerek, stopnia uszkodzenia mięszu czy monitorowania skuteczności leczenia niezbędne są metody ilościowe, mniej uzależnione od doświadczenia badacza. Wybór metody nie jest łatwy i zależy od wielu uwarunkowań.

Słowa kluczowe: choroby nerek, perfuzja nerkowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, tomografia komputerowa, ultrasonografia dopplerowska

Abstract. The article presents the imaging methods used in quantitative assessment of renal perfusion. Estimation of renal perfusion is useful in the diagnosis of focal or diffuse changes in the renal parenchyma. Global hypoperfusion is observed mainly in acute interstitial nephritis, acute renal graft rejection, and renal artery occlusion, while acute pyelonephritis, abscess, infarction or lymphoma and metastases are characterized by multifocal hypoperfusion of the renal parenchyma. In these cases, nonparametric assessment of renal perfusion seems to be sufficient. To assess progression of chronic kidney diseases, the extent of renal parenchyma damage, and to monitor treatment efficacy, it is necessary to use quantifying methods, which are less dependent on the experience of an investigator. The choice of the method is not easy and depends on numerous factors.

Key words: computed tomography, doppler ultrasonography, kidney diseases, magnetic resonance, renal perfusion, scintigraphy

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 403–407
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Arkadiusz Lubas
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
e-mail: arkadiusz@wim.mil.pl

Wstęp

Dzięki rozwojowi metod diagnostyki obrazowej w ostatnich latach sukcesywnie poszerzają się możliwości oceny ukrwienia mięszu nerkowego. Perfuzję narządową definiuje się jako wielkość przepływu krwi w jednostce czasu i określonej ilości (objętości) tkanki (ml/min/g [cm³]) [1]. Z uwagi na różnice w dostępności metody, doświadczenia ośrodka, jak również znaczne rozbieżności w kosztach badania, nie ma obecnie standardu oceny perfuzji mięszu nerkowego.

Ocena perfuzji mięszu nerek jest szczególnie przydatna w diagnostyce torbieli i innych zmian ogniskowych, szczególnie izochogenicznych (guzy nerek) w badaniu ultrasonograficznym, ale również przy podejrzaniu ropni,

nacieków zapalnych, ziarninaków oraz ognisk zawałowych nerki [2]. Uogólnione cechy hipoperfuzji są charakterystyczne m.in. dla ostrego śródmięszkowego zapalenia nerek, nadostrego odrzucania przeszczepu nerki i zatoru tętnicy nerkowej, podczas gdy ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropnie, nacieki chłoniaka lub przerzuty nowotworowe charakteryzują się zmianami wieloogniskowymi. Ostrej martwicy cewek nerkowych towarzyszy upośledzenie ukrwienia głębszych warstw kory. W wyżej wymienionych przypadkach nawet jakościowa, wizualna ocena ukrwienia ma wartość diagnostyczną. W ocenie progresji choroby nerek, stopnia uszkodzenia mięszu, czy monitorowania skuteczności leczenia niezbędne są metody ilościowe, mniej uzależnione od doświadczenia badacza.

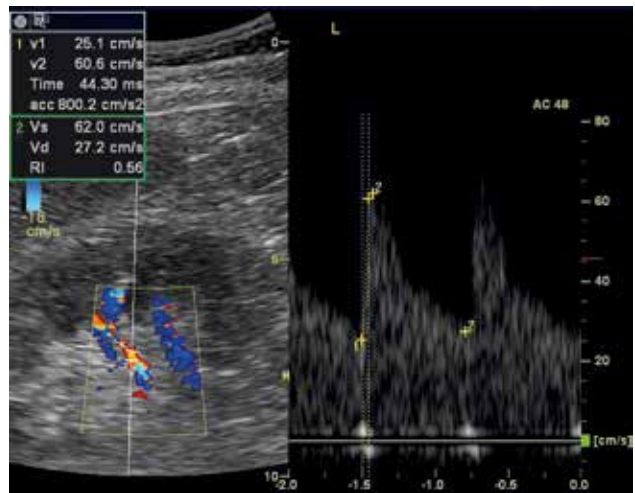
Do metod pozwalających ocenić perfuzję nerkową zalicza się m.in. tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MR), scyntyografię i laserowe badanie doplerowskie oraz metody ultrasonograficzne. Dwie pierwsze są metodami potencjalnie szkodliwymi, szczególnie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (zagrożenie nefropatią kontrastową i nefrogennym zwłóknieniem układu), a więc tych, u których badanie oceny perfuzji nerkowej wydaje się szczególnie przydatne. Laserowy dopler wykorzystuje się do oceny perfuzji tkanek powierzchniowych, dlatego ocena ukrwienia miąższu nerek jest możliwa śródoperacyjnie. Z uwagi na nieinwazyjność, powszechną dostępność oraz niski koszt najczęściej wykonywanym badaniem oceniającym perfuzję miąższu nerki jest ultrasonografia, coraz częściej z użyciem kontrastu.

Metody ultrasonograficzne

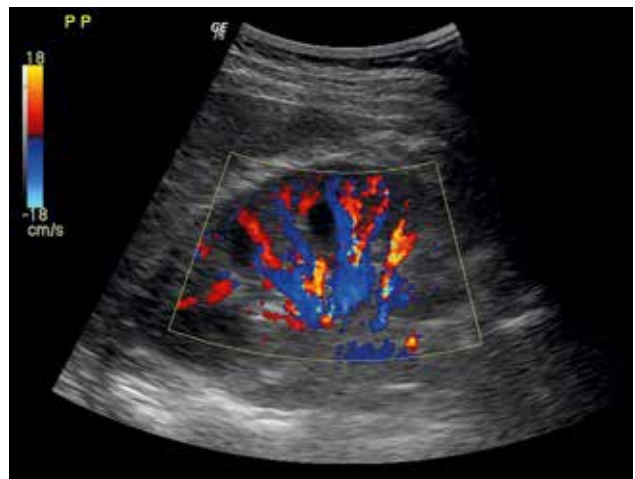
Podstawowe metody oceny przepływu wykorzystują zjawisko Dopplera. W nowoczesnych ultrasonografach w ocenie perfuzji dostępne są funkcje kolorowego obrazowania przepływu (*Color Doppler* – CD), dopler mocy (*Power Doppler* – PWD), dopler mocy kodowany kolorem, a także niedoplerowskie obrazowanie przepływu w prezentacji B (*B-flow*). Do pomiaru przepływu tylko w wybranym naczyniu/objętości służy funkcja doplera impulsowego. Metoda pomiaru doplerem fali ciągłej (*continuous wave* – CW, tzw. ślepy dopler) nie jest pomocna w ocenie perfuzji nerkowej.

Jedną z bardziej powszechnych metod określenia perfuzji nerkowej jest obrazowanie w skali szarości (2D) połączone z doplerem pulsacyjnym (*Duplex Doppler* – DD), a niekiedy również z kolorowym obrazowaniem przepływu (ryc. 1). Podczas badania naczynia (najczęściej tętnic międzypłatowych) zostają określone m.in. przyspieszenie fali tętna, jego czas, współczynnik oporowy (*resistive index* – RI) oraz wskaźnik pulsacyjności (*pulsatility index* – PI). Powyższe parametry są przydatne w diagnostyce zmian naczyniowo-śródmieższowych nerek, zwężenia tętnicy nerkowej, czy monitorowania skuteczności leczenia hipotensyjnego [3]. Wadą metody jest zależność od doświadczenia badającego i czasochłonność (zalecana jest ocena przepływów w kilku naczyniach każdej nerki).

Badanie doplerowskie kodowane kolorem (ryc. 2) pozwala na określenie kierunku przepływu krwi i zależy od kąta padania wiązki ultradźwiękowej do osi naczynia, nie jest jednak czułą metodą uwidaczniania przepływu w naczyniach małych [4]. Mimo powyższych ograniczeń CD jest uważana za podstawową metodę w ocenie dynamiki przepływu (intensywność wyświetlanych pikseli zależy od prędkości przepływu, a dzięki detekcji kierunku łatwo odseparować nakładający się przepływ żylny). Wykorzystując właściwości CD, Scholbach i wsp. zaproponowali ilościowe obliczenie perfuzji narządowej,



Rycina 1. Duplex dopler z kolorowym obrazowaniem przepływu
Figure 1. Duplex Doppler with Color Doppler



Rycina 2. Kolorowe obrazowanie przepływu
Figure 2. Color Doppler imaging

definiowanej jako średnia prędkość przepływu (cm/s) w ciągu jednego cyklu pracy serca, w ściśle określonej jednostce powierzchni (*region of interest* – ROI), z możliwością rozdzielczej oceny perfuzji w bliższych i dalszych regionach kory nerki. Przedstawiona przez Scholbach i wsp. metoda znalazła zastosowanie m.in. w ocenie progresji niewydolności przeszczepu, diagnostyki wczesnego okresu przewlekłej choroby nerek, progresji nefropatii cukrzycowej i zwężeniu tętnicy nerkowej [5,6]. W porównaniu z metodą DD zaletą takiej oceny ukrwienia jest odniesienie wielkości przepływu do zdefiniowanego obszaru kory nerki (perfuzja), a nie pojedynczego naczynia (przepływ) oraz odrębne określenie ukrwienia bliższych i dalszych regionów kory nerki.



Rycina 3. Obrazowanie metodą doplera mocy
Figure 3. Power Doppler imaging

W przeciwieństwie do DD i CW dopler mocy, odwzorowując całkowitą energię przemieszczającej się substancji jest lepszym narzędziem do oceny małych naczyń kory nerek, z minimalnym uzależnieniem od kąta badania, ale bez oceny kierunku przepływu (ryc. 3). W ciągu ostatnich lat pojawiła się możliwość oceny perfuzji tzw. kierunkowym doplerem mocy, który podobnie jak dopler kolorowy powala na odwzorowanie kierunku przepływu [7]. Mimo dużej czułości pomiar ilościowy przepływu obarczony jest błędem nieliniowego wyświetlania intensywności pikseli i konieczności opracowywania sygnału wyjściowego lub wtórnych przeliczeń obrazu przetworzonego [1]. Shau i wsp. na podstawie własnego oprogramowania umożliwiającego rozdzielanie przepływu tętniczego i żylnego (różnice w pulsacyjności naczyń, przesunięcie faz przepływu) w badaniu nerek psów metodą PWD, sondą liniową (5–12 MHz) zaproponowali ocenę nerkowego naczyniowego wskaźnika perfuzji [8]. Ograniczeniem tej metody jest jednak konieczność tworzenia wzorców przepływu, gorsza rozdzielczość badania u ludzi (głębsze położenie nerek, konieczność stosowania sondy konweksyjnej 3–5 Mhz), jak również wymienione poprzednio błędy wynikające z wtórnej oceny uzyskanych danych (tzw. postprocessing).

Coraz częściej w ocenie perfuzji nerek wykorzystuje się metodę kontrastową polegającą na obrazowaniu miąższu narządu w prezentacji B (standardowej) podczas dożąnego wlewu, frakcjonowanych dawek lub wlewu ciągłego kontrastu (mikronizowanych pęcherzyków powietrza, rozkładających się pod wpływem fal ultradźwiękowych) [9]. Ultrasonografia wzmocniona kontrastem (*contrast-enhanced ultrasonography* – CEUS) może być wspomagana kolorowym obrazowaniem przepływu lub doplerem mocy. Zaletą tego sposobu badania jest lepsze uwidocznienie naczyń, wykorzystanie obrazowania

harmonicznego i możliwość subtrakcji otaczających tkanek, które upodabniają wynik badania do angiografii czy TK z kontrastem [10]. CEUS znalazła zastosowanie w diagnostyce zmian ogniskowych nerek, szczególnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do kontrastowych TK czy MR. Badanie wykonuje się również w celu określenia skuteczności leczenia przeciwnowotworowego i zakresu przezskórnej ablacji nieoperacyjnych raków nerkowokomórkowych. Ograniczeniami metody są: inwazyjność, trudności w ocenie ilościowej perfuzji, fałszowanie rzeczywistego przepływu przez środek kontrastowy, krótki czas badania ograniczający jego dokładność, brak możliwości jednoczesnej oceny (porównania) obydwu nerek w identycznych warunkach oraz znaczne koszty środka kontrastowego. Dodatkowym utrudnieniem adekwatnej ilościowej oceny perfuzji jest rozkładanie się kontrastu w kontakcie z wiązką ultradźwiękową w drodze do ocenianego obszaru.

Scyntygrafia

W ocenie perfuzji nerek znalazły zastosowanie scyntygraficzne badania czynnościowe, w szczególności scyntygrafia dynamiczna nerek [11]. Diagnostyka polega na dożylnym podaniu radiofarmaceutyku i systematycznych pomiarach aktywności izotopowej okolicy nerek z wykorzystaniem gammakamery bądź sondy scyntylicyjnej. W badaniu oddzielnie dla każdej nerki wyznaczone zostają krzywe renograficzne, przedstawiające kinetykę znacznika. W zależności od lokalizacji radiofarmaceutyku wyróżnia się fazę naczyniową, miąższową i wydalniczą. Obecnie w scyntygrafii dynamicznej nerek najczęściej stosuje się związek technetu (^{99m}Tc): kwas dietylotriaminopentaoctowy (DTPA) wydzielany głównie przez kłębuszki nerkowe oraz merkaptocetylotriglicerynę (MAG-3) i etynyldocysceinę (EC) wydzielane przez kłębuszki i kanaliki nerkowe. Oznaczana w badaniu filtracja kłębuszkowa i efektywny przepływ osocza przez nerki są pochodnymi perfuzji narządowej. Badanie znalazło zastosowanie w diagnostyce upośledzenia ukrwienia miąższu nerkowego głównie w przebiegu zmian wstecznych, blizn oraz jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej – często z powtórzną oceną po podaniu kaptoprylu lub kwasu acetylosalicylowego. Przewlekłe stosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, niewydolność nerek, czy obustronne zwężenie tętnicy nerkowej zmniejszają wartość diagnostyczną badania.

Bardziej zaawansowaną metodą jest tomografia emisyjna (*single-photon emission computed tomography* – SPECT) polegająca na seryjnych odczytach radioaktywności dokonywanych przez gammakamerę pod zmiennym kątem. Technika pozwala na trójwymiarową rekonstrukcję perfuzji narządowej.

Odmianą scyntygrafii jest również pozytronowa tomografia emisyjna (*positron-emission tomography*

– PET) dająca największą (spośród metod scyntygraficznych) rozdzielczość przestrzenną uzyskanych obrazów, pozwalająca na ocenę perfuzji regionalnej i jej różnic w zmianach ogniskowych (guzach) nerek [12]. Z uwagi na znaczny koszt radiofarmaceutyków, krótki półokres rozpadu i jednak mniejszą niż w metodach MR rozdzielczość badanie to nie znalazło zastosowania w rutynowej ocenie perfuzji nerkowej. Coraz rzadziej jest również wykorzystywane w badaniach naukowych [12,13].

Metody tomografii komputerowej

TK wiązki elektronów (*electron beam computed tomography* – EBCT) wzmocniona kontrastem pozwala na rzetelną ocenę perfuzji miąższu nerkowego (ml/min/cm³) – zarówno kory, jak i rdzenia, funkcji cewek nerkowych i filtracji kłębuszkowej [14]. Ograniczeniem metody jest mała dostępność urządzeń EBCT, konieczność użycia potencjalnie szkodliwego środka kontrastowego i narażenie na promieniowanie jonizujące. Pojawiające się nowe rozwiązania technik radiologicznych pozwoliły na zastąpienie EBCT szerzej dostępnym badaniem wielorządowej TK (*multidetector CT* – MDCT). W eksperymentalnych badaniach porównawczych 64-rzędowa MDCT z wykorzystaniem kontrastu okazała się co najmniej równorzędną metodą oceny perfuzji i czynności miąższu nerek. Dodatkowe korzyści obejmują m.in. większą rozdzielczość przestrzenną i krótszy czas badania.

Obrazowanie rezonansu magnetycznego

W diagnostyce wykorzystującej MR sposób oceny perfuzji miąższu nerkowego zależy od rodzaju substancji kontrastowej [15]. Podobnie jak w ultrasonografii DD, badanie pozwala na pomiar prędkości i ocenę widma przepływu w tętnicach nerkowych. W metodach „pierwszego przejścia” najczęściej wykorzystuje się podawane dożylnie paramagnetyczne związki gadolinu. Inne metody oceny ukrwienia narządu wykorzystują ciągle lub pulsacyjne techniki znakowania spinowego atomów wodoru zawartego w wodzie wewnątrz tętniczej (*arterial spin labeling* – ASL) [13]. W tym przypadku znacznikiem jest endogenna woda będąca w ruchu, a wynik jest wyrażony jako objętość przepływu w tkance (ml/min/g). To badanie nie wymaga podawania egzogenego kontrastu, ale jest obciążone znacznymi artefaktami ruchowymi [13,16]. Powyższe metody MR oceny perfuzji nerek znalazły zastosowanie w diagnostyce istotności zwężenia tętnic nerkowych lub ograniczenia ukrwienia w przebiegu nefropatii, jednak bez możliwości rozróżnienia typów uszkodzenia. W celu zminimalizowania wpływu artefaktów ruchowych oraz poprawy jakości obrazów opracowano odrębne, ale bardziej czasochłonne techniki wykorzystujące ASL, jak na przykład FAIR (*flow-sensitive alternating inversion recovery imaging*), Look-Locker i inne. Obiecujące wydają się nowoczesne techniki polegające na

seryjnym obrazowaniu perfuzji nerek bez wzmocnienia kontrastem – np. SIMONE (*serial imaging with multiple overlapping non-cartesian excitations*).

Pośrednią metodą pomiaru ukrwienia jest dyfuzyjne obrazowanie MR (*diffusion-weighted MRI*), wykorzystywane do diagnostyki czynności miąższu nerkowego [13]. Na wartość ocenianego tą metodą współczynnika dyfuzji (*apparent diffusion coefficient* – ADC) wyrażonego w mm²/s wpływa zawartość wody w nerce oraz przepływ i ukrwienie narządu. W dotychczasowych badaniach wykazano zwiększone wartości ADC w wodnerczu, istotnie mniejsze wartości ADC w rdzeniu nerek z ostrym zastojem moczu, w rdzeniu i korze podczas zastoju przewlekłego i przewlekłej chorobie nerek, w korze nerek przy zwężeniu tętnicy nerkowej, najmniejsze zaś wartości w roponerczu. Przydatność badania w ilościowej ocenie perfuzji nerek jest dyskusyjna.

Obrazowanie podczerwone czasu rzeczywistego i metodą dopлера laserowego

Obrazowanie podczerwone polega na detekcji promieniowania podczerwonego przez czujniki znajdujące się bezpośrednio nad nerką. Z tego powodu istnieje tylko śródoperacyjna możliwość wykonania pomiaru. Wykazano przydatność tej metody w diagnostyce niedokrwienia nerek i ich reperfuzji [17]. Podobna technicznie jest metoda wykorzystująca laserowy doplerowski pomiar przepływu (*Laser-Doppler*) [18]. Mimo możliwości pomiaru realnej perfuzji narządowej (ml/min/g) ograniczeniem metody jest głębokość badania, co zawęża jej wykorzystanie do diagnostyki przeszczepów nerkowych lub badań śródoperacyjnych.

Metody angiograficzne

Nową metodą opierającą się na złotym standardzie badań naczyniowych, czyli angiografii kontrastowej, jest zaproponowana w 2005 roku metoda seryjnego zliczania klatek (zwykle z prędkością 30/s) w czasie wymaganym do osiągnięcia przez kontrast dystalnych fragmentów miąższu (*renal frame count* – RFC) [19]. Intensywność wypełniania kontrastem miąższu (*renal blush grade* – RBG) jest kodowana w trójstopniowej skali, uzupełniając metodę RFC. Powyższe techniki oceny perfuzji nerkowej można stosować w diagnostyce skuteczności rewaskularyzacji tętnic nerkowych: wysoki RFC z niskim RBG charakteryzował pacjentów z istotną odpowiedzią na rewaskularyzację pod względem poprawy perfuzji i kontroli ciśnienia tętniczego.

Podsumowanie

Ocena perfuzji narządowej jest istotna w diagnostyce zmian naczyniowych i miąższowych nerek. Dzięki

różnorodności metod obrazowania istnieje wiele sposobów diagnostyki perfuzji miąższu nerek. Najbezpieczniejsze są badania nieinwazyjne (ultrasonografia) lub obarczone małym ryzykiem powikłań (scyntygrafia). Najbardziej adekwatne metody wymagają podania substancji kontrastowej, są kosztowne i obarczone ryzykiem powikłań lub narażenia na promieniowanie jonizujące (MR, EBCT, MDCT, PET). Wybór metody nie jest łatwy i w rzeczywistości zależy od dostępności, kosztów i doświadczenia ośrodka.

Piśmiennictwo

- Krzanowski M., Plichta A.: Pomiar przepływu regionalnego. [W:] Krzanowski M., Plichta A. (red.): Atlas ultrasonografii naczyń. Med. Prakt., Kraków, 2000; 278–281
- Clautice-Engle T., Jeffrey R.B.: Renal Hypoperfusion: Value of Power Doppler Imaging. *AJR*, 1997; 168: 1227–1231
- Lubas A., Żelichowski G., Obroniecka I., Wańkowicz Z.: Wpływ kontrolowanej terapii hipotensyjnej na sprawność autoregulacji nerkowej w dopplerowskim teście kaptoprylowym u chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. *Pol. Merk. Lek.*, 2008; XXIV (142): 289–292
- Nowicki A.: Podstawy Ultrasonografii Dopplerowskiej. [W:] Małek G. (red.): Ultrasonografia Dopplerowska. Wydaw. Medipage, Warszawa, 2003: 13–22
- Scholbach T., Dimos I., Scholbach J.: A new method of color Dopplerperfusion measurement via dynamic sonographic signal quantification in renal parenchyma. *Nephron Physiol.*, 2004; 96: 99–104
- Scholbach T., Scholbach J.: Dynamic Sonographic Tissue Perfusion Measurement. *J. Med. Ultrasound.*, 2009; 17: 71–85
- Claudon M., Tranquart F., Evans D.H. i wsp.: Advances in ultrasound. *Eur. Radiol.*, 2002; 12: 7–18
- Shau Y.W., Pao S.H., Chou N.K. i wsp.: Renal vascular perfusion index in a canine model. *Ultrasound. Med. Biol.*, 2009; 35 (1): 36–43
- Setola S.V., Catalano O., Sandomenico F., Siani A.: Contrast-enhanced sonography of the kidney. *Abdom. Imaging*. 2007; 32: 21–28
- Gu X., Zhong H., Wan M. i wsp.: Parametric perfusion imaging based on low-cost ultrasound platform. *Ultrasound. Med. Biol.*, 2010; 36: 130–144
- Jakubowski W., Słapa R.Z.: Badania izotopowe w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. [W:] Januszewicz A., Szmidt J., Więcek A. (red.): Nadciśnienie nerkopochodne. Med. Prakt., Kraków, 2003; 89–92
- Lerman L.O., Rodriguez-Porcel M.: Functional assessment of the circulation of the single kidney. *Hypertension*, 2001; 38: 625–629
- Michaely H.J., Herrmann K.A., Nael K. i wsp.: Functional renal imaging: non-vascular renal disease. *Abdom. Imaging*. 2007; 32: 1–16
- Daghini E., Primak A.N., Chade A.R. i wsp.: Assessment of renal hemodynamics and function in pigs with 64-section multidetector CT: comparison with electron-beam CT. *Radiology*, 2007; 243: 405–412
- Grenier N., Hauger O., Cimpean A., Pérot V.: Update of renal imaging. *Semin. Nucl. Med.*, 2006; 36: 3–15
- Hoa D.: Perfusion imaging by spin labeling. <http://www.imaio.com/en/e-Courses/e-MRI/Cerebral-perfusion-imaging/spin-labeling>
- Gorbach A.M., Wang H., Dhanani N.N., Gage F.A. i wsp.: Assessment of critical renal ischemia with real-time infrared imaging. *J. Surg. Res.*, 2008; 149: 310–318
- Lisik W., Gontarczyk G., Kosieradzki M. i wsp.: Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. *Transplant. Proc.*, 2007; 39: 371–372
- Mahmud E., Smith T.W., Palakodeti V. i wsp.: Renal frame count and renal blush grade: quantitative measures that predict the success of renal stenting in hypertensive patients with renal artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2008; 1: 286–292

Ocena stanu odżywienia i leczenie niedożywienia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Nutritional status assessment and malnutrition treatment in patients with end-stage renal disease

Katarzyna Romejko-Ciepielewska, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Niedożywienie i niechęć do przyjmowania pokarmów stanowią częsty problem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN). Zaburzenia apetytu w tej grupie chorych prowadzą do utraty masy ciała, zmniejszenia stężenia osoczkowych białek i niedokrwistości. Niedożywienie jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych hemodializowanych. Wśród pacjentów hemodializowanych ze zmniejszoną masą ciała stwierdza się znacznie większą śmiertelność. W ocenie stanu odżywienia duże znaczenie mają stężenia markerów biochemicznych – transferryny, transtyrektyny, albumin, cholesterolu. Podstawową skalą służącą do oceny stopnia odżywienia jest subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (Subjective Global Assessment – SGA). Impedancja bioelektryczna (*bioimpedance analysis* – BIA), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) i badanie densytometryczne (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA) są metodami coraz częściej wykorzystywanymi do oceny stanu odżywienia u chorych z PNN. Leczenie niedożywienia u pacjentów dializowanych obejmuje modyfikację dietetyczną, wyrównanie kwasicy metabolicznej, suplementację rozgałęzionych aminokwasów, zastosowanie stymulatorów apetytu, związków anabolicznych, karnityny oraz leczenie stanu zapalnego.

Słowa kluczowe: leczenie, niedożywienie, przewlekła niewydolność nerek

Abstract. Malnutrition is commonly observed in end-stage renal disease. Eating disorders in this patient group lead to weight loss, low plasma protein levels, and anemia. Malnutrition is a negative prognostic factor in hemodialysis patients. In hemodialysis patients with low body mass, a higher mortality rate is observed. Biochemical markers such as transthyretin, transferrin, albumin, and cholesterol play a relevant role in nutritional status assessment. SGA (Subjective Global Assessment) is the basic method used to assess nutritional status. BIA (bioimpedance analysis), CT (computerized tomography), MRI (magnetic resonance imaging), and DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) are nowadays more often used as nutritional assessment tools in patients with end-stage renal disease. The treatment of malnutrition in patients with renal failure includes dietary modification, correction of acidosis, branched-chain amino-acid supplementation, appetite stimulants, anabolic compounds, carnitine, and anti-inflammatory treatment.

Key words: chronic kidney disease, malnutrition, treatment

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 408–413
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Romejko-Ciepielewska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 212,
e-mail: katarzyna.romejko@op.pl

Wstęp

Niedożywienie w grupie osób ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) występuje u około 40% pacjentów [1]. Przyczyny niedożywienia u tych pacjentów nie są jeszcze do końca poznane. Bardzo duże znaczenie wydają się mieć zaburzenia hormonalne, w tym zmieniony profil

hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową oraz hormonów, w których tkanka tłuszczowa jest organem docelowym lub wpływa na ich przemiany. Zwiększone stężenia hormonów tkanki tłuszczowej, zaburzone wydzielanie i wydalanie hormonów tkanki tłuszczowej, nieprawidłowe reakcje hormonalne w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmów lub jego brak mogą się przyczyniać

do utraty masy ciała u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN). Oprócz zaburzeń hormonalnych w rozwoju niedożywienia w PNN ważną rolę odgrywa również obecność stanu zapalnego, kwasicy metabolicznej, przyspieszony katabolizm białek, a także nieprawidłowy profil aminokwasów płynu mózgowo-rdzeniowego [2]. Przypuszczać należy, że nie są to wszystkie przyczyny utraty masy ciała w tej grupie pacjentów.

Dokładne poznanie przyczyn rozwoju anoreksji w SNN być może pozwoli na wprowadzenie nowych metod terapeutycznych, które nie tylko pomogą w leczeniu już rozwiniętego niedożywienia, ale również zapobiegą utracie masy ciała i rozwojowi miażdżycy, zaburzeń hormonalnych, zaburzeń rozrodczych, depresji i chorób naczyniowych oraz pozwolą na zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów niedożywionych z PNN. Stosowane do tej pory metody leczenia niedożywienia nie dają pożądanego rezultatu, nie zapobiegają rozwojowi niedożywienia, a wprowadzenie do leczenia jednego pacjenta wielu metod terapeutycznych prowadzi do zaniechania ich stosowania przez chorego, sumuje różnorodne działania niepożądane i jest bardzo kosztowne.

Ocena stanu odżywienia u chorych ze SNN służy do rozpoznania niedożywienia lub zagrożenia niedożywieniem, określenia stopnia zaawansowania niedożywienia, monitorowania zmian masy ciała u pacjentów z niewydolnością nerek oraz do oceny skuteczności prewencji i leczenia niedożywienia. Istnieje wiele metod pozwalających subiektywnie lub obiektywnie ocenić stopień odżywienia, a zalicza się do nich badanie grubości fałdu skórno, badania antropometryczne pozwalające wyliczyć wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) i wskaźnik talia–biodro (*waist-to-hip ratio* – WHR), zawartość procentową tkanki tłuszczowej w organizmie i masę tkanki mięśniowej. Metody obrazowe również służą ocenie stanu odżywienia, a zalicza się do nich tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MR) i badanie densytometryczne (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA) [3]. Prostą metodą jest badanie impedancji bioelektrycznej, która wykorzystuje prąd elektryczny do oceny poszczególnych kompartmentów organizmu [4]. Badania laboratoryjne służące ocenie stopnia odżywienia to badanie stężenia albumin, prealbuminy, transferryny, transthyretyny (*transthyretin* – TTR), cholesterolu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) i limfocytów we krwi.

Ocena stanu odżywienia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Badania laboratoryjne jako wskaźniki odżywienia

Badania laboratoryjne są obiektywnym wskaźnikiem stopnia odżywienia. Jednym z markerów biochemicznych oceny stanu odżywienia jest stężenie transferryny w surowicy krwi. Transferryna jest β -globuliną syntetyzowaną w wątrobie, która wiąże i transportuje żelazo.

Stężenie transferryny pośrednio można określić za pomocą wskaźnika całkowitej zdolności wiązania żelaza (*total iron-binding capacity* – TIBC). W stanach niedoboru żelaza u osób z prawidłową funkcją nerek stężenia transferryny i TIBC są zwiększone, natomiast w grupie chorych z PNN niedobór żelaza wiąże się ze zmniejszonymi wartościami TIBC, a te z kolei korelują z niskim BMI, mniejszym obwodem ramienia i mniejszą grubością fałdu skórno w tej grupie chorych [5]. Znaczne niedożywienie rozpoznaje się przy stężeniu transferryny 1 g%, a umiarkowane przy jej wartościach we krwi 1–1,5 g%.

Niewydolność nerek prowadzi do zwiększenia stężenia TTR (prealbuminy) w osoczu, które jest wtórne do zwiększonych stężeń białka wiążącego retinol (*retinol-binding protein* – RBP) z powodu jego mniejszej degradacji w komórkach kanalików nerkowych. TTR jest niezależnym wskaźnikiem stopnia odżywienia. U osób z prawidłową funkcją nerek niedożywienie rozpoznaje się już przy stężeniu TTR mniejszym niż 170 mg/l, natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek na stan prawidłowego odżywienia wskazują stężenia TTR większe niż 300 mg/l [6]. U niedożywionych pacjentów z niewydolnością nerek stwierdza się mniejsze stężenia TTR w osoczu niż u osób z prawidłową masą ciała, a stężenie TTR zmniejsza się wraz ze spadkiem BMI. Wykazano, że stężenie TTR mniejsze niż 300 mg/l wiąże się z większą śmiertelnością w grupie chorych dializowanych. U pacjentów hemodializowanych (HD) z prawidłowym stężeniem albumin stężenia prealbuminy mniejsze niż 20 mg% były skorelowane z większym wskaźnikiem śmiertelności [7].

Podstawowym parametrem laboratoryjnym najczęściej używanym do oceny stopnia odżywienia u chorych z PNN jest stężenie albumin w surowicy krwi. Zależy ono od ilości białka w diecie i od współistniejącego stanu zapalnego, który znacznie zmniejsza stężenie albumin w surowicy poprzez zmniejszenie ich syntezy w wątrobie, przemieszczenie albumin z osocza do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zwiększenie ich katabolizmu. Przewodnienie również może prowadzić do zmniejszenia stężenia albumin w surowicy. U pacjentów z niewydolnością nerek stężenie albumin poniżej 4 g% jest wskaźnikiem niedożywienia [8].

U chorych z PNN dochodzi do zaburzenia osi GH–IGF-1, co jest wynikiem większego stężenia i oporności na hormon wzrostu. Stężenia IGF-1 pozostają prawidłowe lub są zwiększone. Ponieważ małe stężenia IGF-1 u pacjentów dializowanych korelują z gorszym stanem odżywienia, IGF-1 może być wykorzystywany jako wskaźnik odżywienia w tej grupie chorych [9].

Markerem stanu odżywienia, także u chorych z PNN, jest również liczba limfocytów. Wykazano, że liczba limfocytów mniejsza niż 1500/ μ l wiąże się ze zmniejszoną masą ciała.

Dobrym wskaźnikiem stanu odżywienia w PNN jest stężenie cholesterolu. Zjawiskiem częstym w tej grupie

chorych jest dyslipidemia. Typowy profil lipidowy u chorych z PNN to prawidłowe lub małe stężenie cholesterolu LDL (lipoproteina o małej gęstości – *low density lipoprotein*), zwiększone stężenia triglicerydów, które są spowodowane zwiększeniem stężenia cholesterolu VLDL (lipoproteina o bardzo małej gęstości – *very low density lipoprotein*) i IDL (lipoproteina o pośredniej gęstości – *intermediate density lipoprotein*) oraz zmniejszone stężenia cholesterolu całkowitego. W populacji ogólnej hipercholesterolemia jest predyktorem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i jest czynnikiem niekorzystnym prognostycznie. U pacjentów dializowanych prawidłowo odżywionych, u których nie stwierdza się zwiększonych wartości markerów stanu zapalnego, hipercholesterolemia również prowadzi do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i zwiększenia śmiertelności [10]. Odwrotna zależność istnieje u chorych z PNN, u których współistnieje niedożywienie i stan zapalny. U tych chorych obserwuje się zwiększenie śmiertelności wraz ze zmniejszaniem stężenia cholesterolu w surowicy [10]. Zespół zapalenie, niedożywienie i miażdżyca naczyń (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis – MIA*) wskazuje na związek między niedożywieniem, stanem zapalnym i rozwojem miażdżycy, a w konsekwencji większą śmiertelność u pacjentów z PNN. Stan zapalny skutkuje zwiększonym katabolizmem, natomiast zmniejszony apetyt – niedożywieniem, co z kolei powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu i zwiększenie śmiertelności, dlatego zmniejszone stężenie cholesterolu może być markerem niedożywienia w PNN. W badaniu Kalantar-Zadeh i wsp. oceniano ryzyko śmiertelności u chorych dializowanych na podstawie 2 hipotetycznych modeli i odnoszono się do stężenia cholesterolu we krwi i stanu odżywienia. Obserwowano, że u chorych niedożywionych hipocholesterolemia zwiększa krótkoterminowe ryzyko śmiertelności, natomiast u osób dobrze odżywionych z dużymi stężeniami cholesterolu stwierdzono większą śmiertelność długoterminową [11].

Skala subiektywnej globalnej oceny stanu odżywienia

Skala subiektywnej globalnej oceny stanu odżywienia (Subjective Global Assessment – SGA) jest nieinwazyjną metodą oceny stanu odżywienia, która opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Obecnie skalę SGA wykorzystuje się również do oceny stopnia zaawansowania zespołu wyniszczenia białkowoenergetycznego (*protein energy wasting – PEW*) [12]. Skala określa stopień odżywienia nie tylko na podstawie parametrów fizycznych, ale uwzględnia również zgłaszane przez pacjenta dolegliwości lub zmiany masy ciała, służy również identyfikacji chorych na wczesnych etapach niedożywienia, u których skutecznym leczeniem będzie zastosowanie diety. Pierwszy etap określenia stopnia odżywienia na podstawie skali SGA to wywiad z pacjentem. Na

jego podstawie można ocenić utratę masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy, którą klasyfikuje się jako łagodną, gdy dotyczy mniej niż 5% całkowitej masy ciała, umiarkowaną, gdy utrata masy ciała mieści się w przedziale 5–10% i ciężką, gdy wynosi powyżej 10%. Ponadto ocenia się, czy spożywana dieta jest bogata w substancje odżywcze i czy ostatnio nie występowały zmiany częstości lub ilości przyjmowania pokarmów. Prawidłowo przeprowadzone badanie podmiotowe pozwoli ustalić, czy w ciągu 2 tygodni przed badaniem występowały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które mogłyby być przyczyną zmniejszenia przyjmowania pokarmów lub zmniejszenia masy ciała. Dolegliwości te to bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki lub zaparcia. Ponadto na tym etapie określa się stopień samodzielności chorego i obecne zapotrzebowanie na składniki odżywcze. Drugim etapem jest badanie fizykalne, które pozwala ocenić prawidłowy stan odżywienia i 3 etapy niedożywienia: łagodne, umiarkowane i ciężkie. Okolica mięśnia trójgłowego ramienia i dolnych żeber w linii środkowoobojczykowej służy do oceny ubytku tkanki tłuszczowej, natomiast wygląd okolicy skroniowej, obręczy barkowej i podudzi pozwalają określić utratę masy mięśniowej. Istotne jest wykluczenie lub potwierdzenie obrzęków kończyn dolnych i w okolicy krzyżowej oraz wodobrzusza. Punktacja uzyskana w badaniu podmiotowym i przedmiotowym pozwala pogrupować chorych na prawidłowo odżywionych i niedożywionych lekko, umiarkowanie i ciężko [13].

Impedancja bioelektryczna

Ciało ludzkie można podzielić na dwa komponenty: tkankę beztuszczową, w skład której wchodzi płyn ustrojowy, tkanka kostna i białka, oraz tkankę tłuszczową. Jedną z metod pozwalającą określić masę poszczególnych komponentów i na tej podstawie oszacować stan odżywienia jest analiza impedancji bioelektrycznej (*bioelectrical impedance analysis – BIA*) [4]. Początkowo BIA była stosowana jedynie w celu określenia wielkości przedziałów płynowych w organizmie ludzkim, ale ponieważ jest to metoda łatwa, bezpieczna, tania i szybka, także ze względu na przenośną i lekką aparaturę, zaczęto ją stosować na szeroką skalę w celu oceny stopnia niedożywienia u chorych HD. Badanie z użyciem BIA polega na pomiarze oporności tkanek na prąd elektryczny o wysokiej częstotliwości (50 kHz) i niskiej amplitudzie (500 mA), który przepływa pomiędzy elektrodami przyłożonymi do nadgarstka i kostki. Stroną niekorzystną BIA jest konieczność zastosowania tej metody badania bezpośrednio po zabiegu hemodializy w stanie stabilizacji gospodarki wodnej organizmu oraz zmniejszenie przez BIA masy tkanki tłuszczowej. Ocena masy tkanki beztuszczowej przez BIA koreluje z oceną masy tej tkanki innymi metodami, np. DEXA i oceną całkowitej ilości potasu w organizmie (*total body potassium – TBK*), ponieważ

masa tkanki beztłuszczowej jest niezależna od zmienności gospodarki wodnej.

Inne metody oceny stanu odżywienia

DEXA jest metodą służącą do oceny gęstości mineralnej kości, masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej. Jej przewagą nad BIA jest możliwość określenia masy tkanki tłuszczowej w różnych regionach ciała, określenia odzienia masy tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej [14]. Do przeprowadzenia badania potrzebny jest drogi specjalistyczny sprzęt, oprogramowanie i wykwalifikowany operator; badanie odbywa się w pozycji leżącej i trwa 6–15 minut. Ciało poddaje się działaniu promieni rentgenowskich w dawce 10-krotnie mniejszej niż podczas standardowego zdjęcia rentgenowskiego. Metoda ta polega na ocenie zdolności tkanek do osłabienia promieniowania X. Miękkie tkanki, np. tłuszcz, w mniejszym stopniu osłabiają promieniowanie niż tkanka kostna, różnice w pochłanianiu promieniowania są mierzone przez oprogramowanie, które ocenia zawartość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej.

Inne badania obrazowe to TK i MR [3]. Są to metody drogie i niezbyt szeroko dostępne, ale pozwalają oszacować wielkość poszczególnych kompartmentów organizmu, a mianowicie mięśni szkieletowych, organów wewnętrznych i dystrybucję tkanki tłuszczowej. Ich zaletą jest możliwość oceny masy tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej brzucha. TK wykorzystuje promienie rentgenowskie w większym natężeniu niż DEXA. MR jest metodą bezpieczniejszą od TK, gdyż nie wykorzystuje promieni X, lecz natężenie pola magnetycznego, natomiast jest trudniej dostępny i droższy, stąd bardzo rzadko wykorzystuje się go do oceny stopnia odżywienia.

Innymi nowymi metodami rzadziej wykorzystywanymi do oceny stanu odżywienia i masy tkanki tłuszczowej są pletyzmografia wykorzystująca przemieszczanie powietrza (*air-displacement plethysmography* – ADP), która wykorzystuje objętość wydychanego powietrza, metoda spektrometrii niskiej podczerwieni (*near infrared interactance* – NIR) polegająca na pomiarze pochłaniania i odbijania światła oraz metody aktywacji neutronowej (*neutron activation methods*), które mierzą całkowitą zawartość poszczególnych pierwiastków w organizmie (np. potasu, wapnia) i na tej podstawie wyliczają masę tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej [15-17].

Metody antropometryczne

Do metod antropometrycznych zalicza się pomiar wzrostu, masy ciała, obwodu bioder, obwodu talii i grubości fałdu skórno. Badania antropometryczne są metodą nieinwazyjną, prostą w zastosowaniu, łatwo powtarzalną, na podstawie której można ocenić zmiany stanu odżywienia. Stosuje się ją w codziennej praktyce lekarskiej, ale wymaga ona doświadczenia badającego. Badania antropometryczne nie uwzględniają wieku, stanu nawodnienia,

aktywności fizycznej chorego i obecnego stanu zdrowia. Dane z badań antropometrycznych pozwalają wyliczyć BMI i WHR. Prawidłowa wartość BMI to 18,5–25 kg/m². Obwód talii mierzy się w połowie odległości między grzebieniem kości biodrowej i brzegiem żeber, a obwód bioder na wysokości krętarzy większych. Dane te pozwalają wyliczyć WHR, który u kobiet nie powinien przekraczać 0,8, a u mężczyzn 0,95. Grubość fałdów skórnych pozwala określić zawartość tłuszczu w organizmie, którego wartości prawidłowe wynoszą 20–35% dla kobiet, a dla mężczyzn 10–20%. Grubość fałdów skórnych mierzy się nad mięśniami dwugłowym i trójgłowym ramienia, nad grzebieniem kości biodrowej i pod łopatką. Obwód ramienia służy do oceny masy mięśniowej; u kobiet nie powinien być mniejszy niż 16 cm, a u mężczyzn 18 cm.

Leczenie niedożywienia

Leczenie niedożywienia w PNN jest wielokierunkowe i obejmuje modyfikację diety i dawki dializy, zastosowanie stymulatorów apetytu, leków działających anabolicznie, jak również wyrównanie kwasicy metabolicznej, często obecnej w tej grupie chorych. Bardzo istotne jest leczenie przewlekłego stanu zapalnego u chorych z niewydolnością nerek, który również powoduje hamowanie przyjmowania pokarmów, zwiększenie katabolizmu białek i zmniejszenie masy ciała.

W niewydolności nerek dochodzi do kumulacji związków działających anoreksygenicznie. Zastosowanie codziennych hemodializ lub wydłużenie czasu dializy skutkuje wzrostem klirensu i zmniejszeniem stężenia w surowicy anoreksygenów, powoduje zwiększenie beztłuszczowej masy ciała oraz stężenia albumin i cholesterolu w surowicy [18].

Modyfikacja dietetyczna również może działać korzystnie w leczeniu niedożywienia. Stan zapalny znacznie przyczynia się do zmniejszenia przyjmowania pokarmów u chorych z niewydolnością nerek i do utraty masy ciała. Fitoestrogeny zawarte w ziarnach soi działają przeciwzapalnie, regulują proliferację i wzrost komórek, zmniejszają stres oksydacyjny i z tego powodu rekomenduje się je jako środek wspomagający leczenie niedożywienia [19]. Bardzo duże znaczenie ma spożycie oleju rybnego, zawierającego duże ilości kwasów tłuszczowych omega-3, głównie kwasu eikozapentaenowego, który zmniejsza stężenie interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w osoczu [20].

Modyfikacja diety ma istotne znaczenie w zmniejszaniu stężenia produktów końcowych zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation end products* – AGEs) we krwi. Zwiększenie stężenia AGEs u chorych z PNN wynika zarówno z nieprawidłowej diety, jak i zmniejszonego klirensu nerkowego. Powoduje to nasilenie stanu zapalnego i niedożywienia w tej grupie pacjentów [21].

Doustna suplementacja rozgałęzionych aminokwasów u chorych HD skutkuje zwiększeniem masy ciała,

poprawą parametrów antropometrycznych, zwiększeniem stężenia albumin i prealbumin w osoczu. Zaobserwowano również zwiększony pobór pokarmów i spożycia białek [22].

Jednym z nowo poznanych stymulatorów apetytu jest octan megestrolu, będący pochodną progesteronu. Jego działanie oreksygenne jest dwukierunkowe. Zmniejsza on uczucie sytości poprzez stymulację neuropeptydu Y (NPY) w podwzgórzu oraz modulację kanałów wapniowych w ośrodku sytości. Dodatkowo octan megestrolu ma działanie przeciwzapalne, ponieważ zmniejsza stężenia IL-6, interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) w osoczu [23].

Inne leki wykazujące działanie przeciwzapalne to pentoksyfilina, stosowana w leczeniu chorób naczyń obwodowych. Pentoksyfilina jest inhibitorem fosfodiesterazy, działa antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie, zmniejszając ekspresję TNF- α i interferonu γ (IFN- γ) w limfocytach T [24].

U chorych HD zastosowanie statyn powoduje nie tylko zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi, ale również redukuje stan zapalny [25].

Wyrównanie kwasicy metabolicznej ma istotne znaczenie w leczeniu anoreksji w grupie chorych z PNN i skutkuje poprawą parametrów odżywienia u chorych HD. Normalizację pH osiąga się poprzez zwiększenie stężenia wodorowęglanów w płynie dializacyjnym lub suplementacją doustną wodorowęglanu sodu [26].

Związkami anabolicznymi stosowanymi u chorych z PNN są: ludzki rekombinowany insulinopodobny czynnik wzrostu (*recombinant human insulin-like growth factor* – rHuIGF-1), ludzki rekombinowany hormon wzrostu (*recombinant human growth hormone* – rHuGH), somatoliberyna (*growth hormone-releasing hormone* – GHRH) oraz steroidy anaboliczne, takie jak testosteron i nandrolon. Zastosowanie rHuIGF-1 lub rHuGH jest uzasadnione przy nieobecności stanu zapalnego. Podawanie rHuGH łącznie z suplementacją związków odżywczych powoduje poprawę równowagi azotowej, zwiększenie stężenia albumin i transferryny, natomiast wywołuje wiele działań niepożądanych, m.in.: retencję płynów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia w układzie mięśniowo-szkieletowym, układzie nerwowym i niewydolność krążenia, które w znacznie mniejszym stopniu występują przy zastosowaniu jednocześnie rHuIGF-1 i rHuGH [27].

Nowym hormonem anabolicznym stosowanym w leczeniu niedożywienia u chorych z PNN jest GHRH. Jest to leczenie dobrze tolerowane, ma szybkie działanie anaboliczne i powoduje wzrost parametrów odżywienia w tej grupie pacjentów [28].

Zastosowanie nandrolonu u pacjentów dializowanych ma również działanie anaboliczne. Nandrolon wpływa głównie na zwiększenie masy mięśniowej, zmniejsza uczucie zmęczenia i usprawnia funkcjonowanie chorych [29].

W poprawie stanu odżywienia u chorych z niewydolnością nerek zastosowanie znajduje karnityna. Jest ona niezbędna w β -oksydacji kwasów tłuszczowych, które są głównym źródłem energii dla mięśni szkieletowych. Karnityna umożliwia transport długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych z cytoplazmy do *matrix mitochondrium*. Mniejsze stężenie karnityny u pacjentów z PNN jest spowodowane jej utratą w trakcie hemodializy, ponieważ karnityna jest małym białkiem, a także jej zmniejszoną syntezą. Prowadzi to do zmniejszenia siły mięśniowej, hipotensji, arytmii, zwiększenia skurczów mięśniowych i dyslipidemii. Suplementacja karnityny polepsza wydolność fizyczną chorego, niweluje skurcze i bóle mięśniowe, uczucie zmęczenia oraz poprawia parametry odżywienia. Wykazano, że u pacjentów HD zastosowanie karnityny prowadzi do zwiększenia stężenia albumin, transferryny, hemoglobiny i hematokrytu. Karnityna ma działanie anaboliczne, polepsza metabolizm białek i przywraca dodatnią równowagę białkową. Karnityna wykazuje również działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne oraz zmniejsza stężenie CRP [30].

Podsumowanie

Niedożywienie jest istotnym, choć często niezauważanym problemem u pacjentów z PNN. Zmniejszona masa ciała jest czynnikiem niekorzystnym prognostycznie w tej grupie chorych. Nie są jeszcze poznane wszystkie przyczyny utraty masy ciała u chorych ze SNN. Metody leczenia niedożywienia nie zawsze są skuteczne.

Piśmiennictwo

- Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. i wsp.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 299–307
- Aguilera A., Codoceo R., Bajo M.A. i wsp.: Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin. Dial.*, 2004; 17: 44–52
- Yoon D.Y., Moon J.H., Kim H.K. i wsp.: Comparison of low-dose CT and MR measurement for intra-abdominal adipose tissue: a phantom and human study. *Acad. Radiol.*, 2008; 15: 62–70
- Evans E.M., Arngrimsson S.A., Cureton K.J.: Body composition estimates from multicomponent models using BIA to determine body water. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2001; 33: 839–845
- Bross R., Zitterkoph J., Pithia J. i wsp.: Association of serum total-iron binding capacity and its changes over time with nutritional and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2009; 29: 571–581
- Devoto G., Gallo F., Marchello C. i wsp.: Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin. Chem.*, 2006; 52: 2281–2285
- Rambod M., Kovesdy C.P., Bross R. i wsp.: Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 1485–1494
- Kopple J.D.: National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37 (supl. 2): S66–S70
- Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. i wsp.: Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 695–701

10. Iseki K.I., Yamazato M., Tozawa M., Takishita S.: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2002; 61: 1887–1893
11. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.*, 2003; 63: 793–808
12. Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. i wsp.: EBPG guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 45–87
13. Steiber A.L., Kalantar-Zadeh K., Secker D. i wsp.: Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J. Ren. Nutr.*, 2004; 14: 191–200
14. Coin A., Sergi G., Minicuci N. i wsp.: Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year old Italian population. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 87–94
15. Stall S., DeVita M.V., Ginsberg N.S. i wsp.: Body composition assessed by neutron activation analysis in dialysis patients. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 904: 558–563
16. Kalantar-Zadeh K., Dunne E., Nixon K. i wsp.: Near infra-red interactance for nutritional assessment of dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 169–175
17. Fields D.A., Goran M.I., McCrory M.A.: Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 75: 453–467
18. Suri R.S. Nesrallah G.E., Mainra R. i wsp.: Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 33–42
19. Velasquez M.T., Bhatena S.J.: Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37: 1056–1068
20. Ciubotaru I., Lee Y.S., Wander R.C.: Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6 and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in post-menopausal women on HRT. *J. Nutr. Biochem.*, 2003; 14: 513–521
21. Uribarri J., Peppas M., Cai W. i wsp.: Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 728–731
22. Caglar K., Fedje L., Dimmitt R. i wsp.: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int.*, 2002; 62: 1054–1059
23. Rammoohan M., Kalantar-Zadeh K., Liang A. i wsp.: Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2005; 15: 345–355
24. Bienvenu J., Doche C., Gutowski M.C. i wsp.: Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995; 25 (supl. 2): S80–S84
25. Vernaglione L., Cristofano C., Muscogiuri P. i wsp.: Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 471–478
26. Williams A.J., Dittmer I.D., McArley A., Clarke J.: High bicarbonate dialysate in hemodialysis patients: effects on acidosis and nutritional status. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997; 12: 2633–2637
27. Feldt-Rasmussen B., Lange M., Sulowicz W. i wsp.: Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 2161–2171
28. Feldt-Rasmussen B., El Nahas M.: Potential role of growth factors with particular focus on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the management of chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.*, 2009; 29: 50–58
29. Eiam-Ong S., Buranaosot S., Wathanavaha A., Pansin P.: Nutritional effect of nandrolone decanoate in predialysis patients with chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.*, 2007; 17: 173–178
30. Duranay M., Akay H., Yilmaz F.M. i wsp.: Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 3211–3214

Wpływ stanu zapalnego na rozwój miażdżycy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Effect of inflammation on the development of atherosclerosis in chronic renal failure patients

Wiesław Klatko¹, Stanisław Niemczyk²

¹ Specjalistyczny Szpital Wojewódzki w Ciechanowie, Oddział Nefrologiczny; ordynator: dr n. med. Wiesław Klatko

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Pacjenci hemodializowani są bardziej narażeni nie tylko na wiele tradycyjnych czynników ryzyka choroby wieńcowej, ale również na czynniki nietradycyjne związane z mocznicą (niedokrwistość, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, zapalenie, stres oksydacyjny i inne). W pracy przedstawiono wpływ stanu zapalnego indukowanego przez chorobę nerek i proces leczenia na rozwój miażdżycy w tej grupie chorych. Parametrem rozwoju miażdżycy jest ocena grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych (*intima media complex* – IMC). Pomiar IMC jest nieinwazyjnym badaniem rekomendowanym do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju miażdżycy.

Słowa kluczowe: IMC, miażdżycy, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, zapalenie

Abstract. Cardiovascular diseases are a major cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. Patients treated with hemodialysis (HD) have a high prevalence of many traditional risk factors for ischemic heart disease, but also nontraditional factors associated with uremia (anemia, calcium-phosphorus metabolism disorders, inflammation, oxidative stress, and others). We discuss the effect of inflammation induced by renal disease and treatment procedure on the development of atherosclerosis in this patient group. The marker of atherosclerosis is the assessment of intima media complex (IMC) of the carotid artery. Measurement of the IMC is a noninvasive imaging test recommended for the evaluation of cardiovascular risk.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular risk factors, IMC, inflammation

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 414–418
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 072,
faks: +48 22 681 68 11, e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

W ciągu ostatnich lat osiągnięto duży postęp w leczeniu nerkozastępczym. Stosowanie biozgodnych materiałów w leczeniu dializami jest ważnym jego elementem. Dotyczy to także stosowania ultraczystej wody, nowych płynów dializacyjnych do dializy otrzewnowej (DO), nowych technik dializacyjnych, udoskonalonych aparatów do hemodializy (HD) i DO, a także nowych syntetycznych błon dializacyjnych, które mają być bardziej biozgodne [1]. Śmiertelność wśród chorych leczonych HD jest wielokrotnie większa niż w populacji ogólnej. Najczęstsze

przyczyny zgonów w tej grupie stanowią schorzenia układu sercowo-naczyniowego (48%), zakażenia bakteryjne (12,7%), choroby nowotworowe (7,6%). Utrzymywanie się dużej śmiertelności wśród dializowanych spowodowane jest zarówno coraz większą liczbą leczonych chorych, chorych w podeszłym wieku oraz zwiększeniem liczby pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, np. cukrzycą [1,2,3].

Czynniki przyczyniające się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) są podobne jak w całej populacji: palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, spożywanie alkoholu, brak ruchu, wzrost Apo B/Apo A, otyłość

brzuszną, czynniki psychosocjalne. Nowe czynniki ryzyka to: stan zapalny, stres oksydacyjny, nadmierne napięcie układu współczulnego, niedokrwistość i inne. Ostatnio u chorych z PNN stwierdzono tzw. odwrotną epidemiologię czynników ryzyka (*reverse risc factor*), szczegółowo omówione w innym artykule tego numeru LW. Chorzy dializowani z nadwagą, a nawet otyli, ze zwiększonym stężeniem cholesterolu, homocysteiny i wyższym ciśnieniem tętniczym wydają się rokować lepiej co do przeżycia. Czynniki wpływające na śmiertelność wśród dializowanych to zarówno czynniki niepodlegające modyfikacji, takie jak wiek, płeć, rasa, jak i podlegające modyfikacji, takie jak adekwatność dializy czy też biozgodność stosowanych materiałów w trakcie leczenia nerkozastępczego [3,4].

Stan zapalny w przewlekłej chorobie nerek

Przewlekłej chorobie nerek (PChN) zazwyczaj towarzyszy zapalenie. Przyczyny tego zjawiska są złożone: nieodwracalne, przede wszystkim zmniejszona wielkość filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) oraz odwracalne, takie jak przewlekła niewydolność serca, stosowane błony i płyny dializacyjne, używane cewniki, dostępy naczyniowe ze sztucznego materiału i inne. Przyczyny zapalenia zależne od zmniejszenia GFR wiążą się ze spadkiem klirensu prozapalnych cytokin, przewodnieniem, stresem oksydacyjnym, stresem karbonylowym, zmniejszeniem stężeń przeciwutleniaczy i wzrostem zapadalności na choroby współistniejące. Stres oksydacyjny w PChN wiąże się ze zmniejszeniem aktywności nadtlenku dysmutazy i peroksydazy glutationu oraz wzrostem końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation end products* – AGEs) i lipooksydacji. Stres karbonylowy rozwija się w następstwie gromadzenia w ustroju karbonylowych prekursorów AGEs. Mogą się one tworzyć na każdym etapie złożonych reakcji glikacji w wyniku beztlenowej i tlenowej (poprzez działanie rodników tlenowych) modyfikacji cząsteczek, węglowodanów, lipidów, białek. Dostarczane są one również do ustroju z produktami żywieniowymi podawanymi obróbce cieplnej. Także tytoń jest źródłem karbonylowych prekursorów AGEs. Wiążąc się z białkami błony podstawnej, związki te prowadzą do jej pogrubienia, stwardnienia kłębków nerkowych oraz powstawania zmian miażdżycowych [5,6].

Czynniki wpływające na proces zapalenia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych HD to: ekspozycja na częste kaniulowanie naczyń, mała biozgodność błon dializacyjnych, odwrócona filtracja i dyfuzja zanieczyszczeń, użycie sztucznych tworzyw do dostępu naczyniowego, np. PTFE (politetrafluoroetylenowa) lub odrzucenie przeszczepu, reakcja na cewnik dializacyjny w żyłę centralnej itp. U chorych leczonych DO dodatkowymi czynnikami wpływającymi na proces zapalny są: epizody dializacyjnego zapalenia otrzewnej, cewnik Tenckhoffa jako

ciało obce i związane z nim infekcje oraz stała ekspozycja na płyny dializacyjne mogące zawierać bioniezgodne substancje lub endotoksyny [5].

Przewlekły stan zapalny jest jedną z przyczyn niedożywienia u chorych dializowanych. Jest to częste powikłanie u pacjentów leczonych nerkozastępczo. Przewlekłe zapalenie objawia się zwiększonym stężeniem w surowicy białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) i cytokin prozapalnych (interleukiny 6 [IL-6], czynnik martwicy nowotworu [*tumor necrosis factor* α – TNF- α]). IL-6 stymuluje katabolizm białek mięśniowych oraz między innymi hamuje działanie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) [7].

Zespół wyniszczenia białkowoenergetycznego

Przewlekły stan zapalny i niedożywienie sprzyjają rozwojowi miażdżycy u dializowanych. W przeszłości zespół objawów zawierających zapalenie, niedożywienie i miażdżycę naczyń definiowano jako MIA (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis*). Ostatnio używa się definicji zespół wyniszczenia białkowoenergetycznego (*protein energy wasting* – PEW). U pacjentów z PChN wyróżnia się dwa typy PEW: typ I – odwracalny, charakteryzuje się prawidłowym lub małym stężeniem albumin w osoczu, brakiem zapalenia, prawidłowym wydatkowaniem energii spoczynkowej (*resting energy expenditure* – REE), zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów, zwiększonym stresem oksydacyjnym i zmniejszonym katabolizmem białek; typ II – nieodwracalny, w którym stwierdza się małe stężenie albumin, zwiększone wartości markerów zapalnych, zmniejszone lub prawidłowe przyjmowanie pokarmów, zwiększone zużycie energii spoczynkowej, znacząco zwiększony stres oksydacyjny i zwiększony katabolizm białek. O ile w typie I zmiany są odwracalne w wyniku dializy i prawidłowego dowozu substancji pokarmowych i nie występuje zwiększony katabolizm, o tyle w typie II zmiany są nieodwracalne, a chorzy są hiperkataboliczni [8,9].

Przyczyny PEW są złożone: stan zapalny, obecność utajonych ognisk zakażenia, odczyny na materiały, zmniejszone przyjmowanie pokarmów, utrata czynników odżywczych w czasie dializy, kwasica metaboliczna, nieprawidłowości hormonalne (oporność na insulinę, hormon wzrostu (*growth hormone* – GH) i IGF-1, zwiększenie stężenia parathormonu [PTH] i glukagonu), zmniejszone stężenie antyoksydantów, brak ruchu, stres metaboliczny [7]. U pacjentów z PChN przyczyny stanu zapalnego nie są do końca poznane. Znaczącą rolę dla rozwoju zapalenia u chorych z PNN odgrywa zmniejszony klirens nerkowy i zwiększona synteza cytokin prozapalnych. Istnieje silny związek między anoreksją i dużymi stężeniami markerów zapalnych u osób przewlekle dializowanych. Cytokiny prozapalne utleniają rozgałęzione aminokwasy (*branched-chain amino acids* – BCAA),

zwiększając stężenie wolnego tryptofanu, co ułatwia przechodzenie tryptofanu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wzmacnia produkcję serotoniny i hamowanie łaknienia. TNF- α destabilizuje transkrypcję mRNA, zmniejsza poziom syntetazy tlenu azotu, zmniejszając produkcję tlenu azotu, który jest stymulatorem łaknienia. Cytokiny powodują zmniejszenie syntezy glukozy i białek w hepatocytach, co także prowadzi do wyniszczenia. Dodatkowo kwasica metaboliczna zwiększa proteolizę i oksydację aminokwasów, zwiększając katabolizm białka. Przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny przyczyniają się do rozwoju miażdżycy oraz niedożywienia, a niedożywienie nasila stan zapalny, miażdżycę i zwiększa podatność na infekcje. U większości pacjentów rozpoczynających dializy miażdżycy jest bardzo zaawansowana [3].

Stan zapalny w różnym stopniu wpływa na apetyt u kobiet i mężczyzn [7]. U niedożywionych hemodializowanych mężczyzn wartości markerów stanu zapalnego są znacznie większe niż u hemodializowanych z prawidłową masą ciała. Takie zależności nie występują u kobiet. Octan megestrolu ma korzystny wpływ na poprawę apetytu i zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego u kobiet i mężczyzn dializowanych poprzez stymulację neuropeptydu Y w podwzgórzu i hamowanie cytokin prozapalnych [7].

Implikacje kliniczne stanu zapalnego

Chorzy z PNN, którzy w początkowym stadium SNN są otyli i nie występują u nich cechy zaniku tkanki mięśniowej, przeżywają dłużej [2,3]. Otyłość pogorsza ogólny stan zdrowia, jakość życia i funkcje fizyczne. Nie ma pewności, czy otyli chorzy leczeni DO odnoszą z tego tytułu korzyść. Wybrani pacjenci leczeni zarówno DO, jak i HD, mają jednak korzyść z nadmiaru tkanki tłuszczowej [8]. Utrata masy tkanki tłuszczowej w ciągu roku o 1 kg wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności o 14,5%. Kalantar-Zadeh wykazał, że więcej korzyści odnosi się ze zwiększenia masy tkanki tłuszczowej o 1% niż szkodziłości z ubytku 1% masy tej tkanki (2-krotne zwiększenie ryzyka) [2].

Według niektórych autorów duże stężenie cholesterolu działa protekcyjnie i zmniejsza śmiertelność. Działanie cholesterolu w PNN jest jednak kontrowersyjne aż do stanowiska, że duże stężenie cholesterolu zwiększa śmiertelność w tej grupie chorych [2,10].

Większa wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) jest niezależnym predyktorem rozwoju SNN u chorych predializacyjnych, nawet po normalizacji u nich ciśnienia tętniczego krwi i stężenia glukozy. BMI nie jest precyzyjnym parametrem pomiaru stanu odżywienia. Na jego podstawie nie można określić ilości masy tkanki tłuszczowej i mięśniowej. Wysoka wartość wskaźnika BMI ma działanie protekcyjne jedynie łącznie z prawidłową lub dużą masą mięśniową. Lepsze

przeżycie w grupie pacjentów dializowanych wiązało się ze współistnieniem BMI >25 kg/m² i z obwodem ramienia wynoszącym co najmniej 90% normy. Pacjenci z BMI >25 kg/m² i zmniejszoną masą mięśniową mieli najgorszą przeżywalność. Badanie w grupie 553 pacjentów HD wykazało, że zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej wiąże się z większą śmiertelnością, nawet przy prawidłowej masie mięśniowej i bez stanu zapalnego [11]. Na podstawie wieloośrodkowych badań można stwierdzić, że zwiększona masa tkanki tłuszczowej nie jest szkodliwa dla pacjenta HD, a krótkoterminowo jest korzystna. Niekorzystne jest zmniejszenie masy mięśniowej i tłuszczowej w trakcie leczenia nerkozastępczego. Istotne w czasie leczenia jest zwracanie uwagi na parametry odżywienia chorego. Należy rozpoznawać PEW oraz leczyć wszystkie schorzenia współistniejące prowadzące do niedożywienia [9].

Stan zapalny a rozwój miażdżycy

Błazki miażdżycowe, ich narastanie i zwężenie światła tętnicy stanowią późne objawy miażdżycy, która zaczyna się od małych zmian w wewnętrznych warstwach ściany tętnicy, tj. w kompleksie błony wewnętrznej i środkowej (*intima media complex* – IMC). Mediana IMC u dorosłych wynosi 0,5–1 mm, wartość IMC rośnie z wiekiem. U mężczyzn jest większa niż u kobiet. Grubość IMC przekracza 2 mm u mniej niż 5% populacji dorosłych. Większość autorów uznaje wartość powyżej 1 mm za nieprawidłową, w części badań epidemiologicznych za wartość graniczną przyjęto 1,2 mm [12,13].

PChN jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wiąże się to przede wszystkim z przewlekłym stanem zapalnym i wyniszczeniem [13]. Uważa się, że zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej są odzwierciedleniem ogólnej miażdżycy u pacjenta [14]. U chorych z PNN leczonych HD dochodzi do przewlekłych powikłań, które mogą prowadzić do wyniszczenia i rozwoju powikłań zarówno sercowo-naczyniowych, jak i amyloidozy. Poznanie patogenez tych powikłań jest podstawą poprawy jakości zabiegów hemodializy. Rozwijający się często przewlekły stan zapalny, indukcja produkcji β_2 -mikroglobuliny (β_2 M), cytokin, aktywacja układu dopełniacza i inne są istotną przyczyną rozwoju powikłań przede wszystkim przyspieszonej miażdżycy i wyniszczenia [14]. Przewlekłą mocnicę traktuje się jako stan prozapalny związany z dużym ryzykiem zachorowalności sercowo-naczyniowej i zwiększonej śmiertelności [15]. Stężenie CRP zwiększa się u pacjentów z PChN i jest niezależnym czynnikiem powodującym rozwój miażdżycy [15].

W badaniu Borazan i wsp. porównywano stężenia CRP u pacjentów z PChN przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego oraz po 3 miesiącach leczenia DO oraz HD. Stwierdzono, iż stężenie CRP u pacjentów leczonych DO i HD jest większe w porównaniu z grupą kontrolną,

natomiast po 3 miesiącach leczenia niezależnie od rodzaju terapii nerkozastępczej stężenia CRP nie różniły się istotnie [16]. W badaniu Pawlaka i wsp. badano relacje układu TIMP-1/MMP-9 i β -chemokinami u pacjentów leczonych HD. W badaniu tym stwierdzono po raz pierwszy, że u pacjentów HD, szczególnie u tych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, te dwa systemy są ze sobą powiązane. Związek jest wynikiem zwiększonych poziomów Cu/Zn dysmutazy ponadtlenkowej (*superoxide dismutase* – SOD), który jest jednym z najważniejszych enzymów antyoksydacyjnych w organizmie oraz CRP, który odzwierciedla stopień systemowego zapalenia. Te dane sugerują, że MMP-9/TIMP-1 i β -chemokiny mogłyby współdziałać w warunkach zwiększonego stresu oksydacyjnego i zapalenia. Wartości CRP były istotnie większe u pacjentów HD ($p < 0,05$), szczególnie w podgrupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego ($p < 0,001$) w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej osób zdrowych [17]. Badanie Zimmermana i wsp. potwierdzają zwiększenie stężenia CRP u pacjentów HD, a jednocześnie zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność [4]. Ważna jest więc ocena wpływu przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN leczonych dializami na rozwój zmian miażdżycowych.

Grubość IMC a stan zapalny

Nieinwazyjne metody ultrasonograficzne oceniające stan asymptomatycznej miażdżycy są powszechnie używane w ogólnej populacji [18]. Ultrasonograficzna ocena IMC tętnicy szyjnej była także wykorzystywana jako wskaźnik miażdżycy naczyń wieńcowych. IMC i blaszki miażdżycowe są dobrymi wskaźnikami zdarzeń sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji. Miażdżycza naczyń jest najczęstszym powikłaniem u pacjentów HD. Ocena IMC metodą nieinwazyjną jest testem polecanym przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association) do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego [15]. W wielu badaniach udowodniono związek różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek, cukrzyca, ciśnienie skurczowe, koncentryczny przerost lewej komory, palenie tytoniu, poziom PTH, zaburzenia lipidowe, stężenie homocysteiny, a także CRP) ze zwiększeniem IMC u pacjentów HD [9,12,14,19]. Zwiększone stężenie β -chemokiny u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) może wpływać na nasilenie miażdżycy tętnic szyjnych. Czynniki wzrostu kolonii makrofagów (*macrophage colony-stimulating factor* – MCSF) odgrywa ważną rolę w rozwoju miażdżycy u pacjentów HD [20]. W wielu badaniach ultrasonograficzna ocena IMC tętnicy szyjnej była traktowana jako wskaźnik miażdżycy naczyń wieńcowych u chorych HD. Na przykład Benedetto i wsp. uważają, że IMC tętnicy szyjnej jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów w mechanizmie sercowo-naczyniowym u chorych

HD [21]. Wszyscy stwierdzają, że IMC tętnicy szyjnej jest niezależnym czynnikiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów HD [14,22]. Szeto i wsp. wykazali, iż ocena IMC tętnicy szyjnej jest dobrym markerem przewidującym choroby układu sercowo-naczyniowego u chorych z PChN w predializie. Stwierdzili także, że tę metodę można wykorzystywać do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych [22]. Zumrutdal i wsp. badali zależności różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z IMC u chorych HD niechorujących na cukrzycę, bez klinicznych objawów miażdżycy. Nie stwierdzono korelacji między IMC a okresem dializoterapii, stężeniami mocznika, kreatyniny, wapnia, fosforu, PTH, kwasem moczowym, cholesterolem, LDL, HDL, Lp(a), homocysteiną i OB (odczyn Biernackiego). Natomiast stwierdzono korelację z wiekiem, BMI, CRP, β_2 M, troponinami sercowymi I (cTnI), triglicerydami i fibrynogenem. Wysłano wniosek, że zmniejszenie stężeń CRP i β_2 M oraz zahamowanie odpowiedzi zapalnej może zapobiegać progresji miażdżycy we wczesnych stadiach w populacji chorych dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [15]. Przewlekła ekspozycja na zakażenie chlamydiami może mieć znaczenie w przyspieszeniu miażdżycy, szczególnie u chorych HD z małym stężeniem CRP [23]. Inni badacze oceniali korelację chorób naczyń z aktywnością paraoksonazy. Zasugerowano, że spadek aktywności tego enzymu w surowicy jest wynikiem odpowiedzi zapalnej i większa skłonność do miażdżycy [24].

Starania nefrologów muszą iść w kierunku zmniejszenia efektu przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN, wykorzystania skuteczniejszych, w tym bardziej biozgodnych zabiegów dializy i innych działań, dla zmniejszenia rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- Hakim R.M.: Clinical implications of biocompatibility in blood purification membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15 (supl. 2): 16–20
- Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. i wsp.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 299–307
- Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B.: Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 2181–2183
- Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A. i wsp.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. *Kidney Int.* 1999; 55: 618–658
- Borazan A., Ustün H., Ustundag Y. i wsp.: The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators of Inflammation*, 2004; 13: 201–204
- Lin Y.F., Chang D.M., Shiao M.F. i wsp.: Cytokine production during hemodialysis: effects of dialytic membrane and complement activation. *Am. J. Nephrol.* 1996; 16: 293–299
- Stenvinkel P., Lindholm B., Heimbürger O.: Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. *Semin. Dial.*, 2004; 17: 505–515
- Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. i wsp.: A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2008; 73: 391–398

9. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B. i wsp.: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 953–960
10. Sawara Y., Takei T., Uchida K. i wsp.: Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Inter. Med.*, 2008; 47: 1505–1510
11. Jakuszewski P.: Zespół MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) u chorych z przewlekłą neterminalną niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2005; 9: 156–159
12. Fabris F., Zancocci M., Bo M. i wsp.: Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke*, 1994; 25: 1133–1140
13. Małek G., Pniewski J., Rowiński O. i wsp.: Ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych. *Technika badania. Ultrason. Pol.*, 1994; 4: 75–94
14. Hermans M.M., Kooman J.P., Brandenburg V. i wsp.: Spatial inhomogeneity of common carotid artery intima-media is increased in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 1205–1212
15. Zumdudal A., Sezer S., Demircan S. i wsp.: Cardiac troponin I and beta 2 microglobulin as risk factors for early-onset atherosclerosis in patients on haemodialysis patients. *Nephrology*, 2005; 10: 453–458
16. Borawski J.: Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress: the underestimated modifying effects of heparin. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 37–41
17. Pawlak K., Pawlak D., Myśliwiec M.: Circulating β -chemokines and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system in hemodialyzed patients – role of oxidative stress. *Cytokine*, 2005; 31: 18–24
18. Ekart R., Hojs R., Hojs-Fabjan T., Balon B.P.: Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif. Organs*, 2005; 29: 615–619
19. Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D. i wsp.: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 113–119
20. Haraguchi K., Kubo M., Saito T. i wsp.: Serum level of macrophage colony-stimulating factor and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.*, 2006; 102: 14–20
21. Benedetto F. A., Mallamaci F., Tripepi G., Zoccali C.: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 2458–2464
22. Szeto C.C., Chow K.M., Woo K.S. i wsp.: Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1966–1972
23. Kato A., Takita T., Maruyama Y., Hishida A.: Chlamydial infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 2359–2546
24. Saeed S.A., Elsharkawy M., Elsaheed K., Fooda O.: Paraoxonase-1 (PON 1) activity as a risk factor for atherosclerosis in chronic renal failure patients. *Hemodialysis Int.*, 2008; 12: 471–479

Biozgodność u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami i dializą otrzewnową

Biocompatibility in patients with chronic kidney disease treated with hemodialysis and peritoneal dialysis

Wiesław Klatko¹, Stanisław Niemczyk²

¹ Oddział Nefrologiczny Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie; ordynator: dr n. med. Wiesław Klatko
² Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. W ciągu ostatnich lat dokonuje się dynamiczny postęp w dializoterapii. Stosowanie bardziej biozgodnych materiałów używanych do leczenia nerkozastępczego jest jednym z jego ważnych elementów. W artykule omówiono problemy związane z biozgodnością dializoterapii i konsekwencje kliniczne procesów indukowanych przez materiały używane do dializ. Pomimo wysiłków w poszukiwaniu i stosowaniu nowszych, bardziej biozgodnych materiałów śmiertelność wśród chorych hemodializowanych jest nadal duża, większa niż w populacji ogólnej. Starania nefrologów powinny się skupiać na zmniejszeniu efektu przewlekłego stanu zapalnego u chorych z przewlekłą chorobą nerek, wykorzystaniu skuteczniejszych, w tym bardziej biozgodnych, zabiegów dializy i innych działań w celu zmniejszenia rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych.
Słowa kluczowe: biozgodność, enzymy proteolityczne, mieloperoksydaza, przewlekła choroba nerek

Abstract. In recent years, there has been a dynamic progress in dialysis therapy. The use of more biocompatible materials for renal replacement therapy is one of its vital elements. The article discusses the problem of biocompatibility in dialysis therapy and clinical consequences of the processes induced by the use of dialysis materials. Despite the effort to design modern, more biocompatible materials, mortality among dialysis patients is still higher than in the general population. Nephrologists should concentrate on the reduction of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease, use of more effective and more biocompatible dialysis procedures, and other activities to prevent the development of atherosclerosis in this patient group.

Key words: biocompatibility, chronic kidney disease, myeloperoxidase, proteolytic enzymes

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
 Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
 Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 419–424
 Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
 Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
 CSK MON WIM
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 072,
 faks: +48 22 68 16 811, e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Biozgodność – definicja

W związku z koniecznością oceny klinicznej odpowiedzi ze strony krwi lub innych tkanek na obecność materiału, urządzenia lub układu wprowadzono pojęcie biozgodności. Biozgodność oznacza brak wywoływania istotnej klinicznie odpowiedzi organizmu nie tylko ze strony krwi (*blood compatibility, haemocompatibility*), lecz także ze strony innych tkanek (*tissue compatibility*) [1].

W hemodializie (HD) i dializie otrzewnowej (DO) problem biozgodności dotyczy zarówno błon dializacyjnych, jak i wszelkich elementów dializacyjnego układu krążenia zewnątrzustrojowego oraz płynów dializacyjnych

i reinfuzyjnych. Wypadkowa biozgodności wszystkich tych składowych warunkuje ogólną biozgodność zabiegów dializy [2]. Najważniejsza dla biozgodności przewlekłej hemodializoterapii jest błona dializacyjna ze względu na bezpośredni, długi kontakt z krwią pacjenta [1]. Jakość błony determinuje powodzenie całego procesu dializacyjnego, jego skuteczność i bezpieczeństwo [3].

Błony dializacyjne

Błony dializacyjne w zależności od materiału z którego są zbudowane dzieli się na:

- błony zbudowane z niezmodyfikowanej celulozy,

- błony ze zmodyfikowanej celulozy,
- błony syntetyczne.

Do błon zbudowanych z niezmodyfikowanej celulozy zalicza się błony celofanowe, kuprofanowe oraz zbudowane z octanu celulozy.

Na ich powierzchni znajduje się dużą ilość wolnych grup hydroksylowych powodujących małą biogodność, eliminacja substancji o większej masie cząsteczkowej jest mała. Przykłady błony zbudowanej ze zmodyfikowanej celulozy to: błona hemofanowa (dializator GFS Plus), błony zbudowane z trioctanu celulozy oraz błony opłaszczane witaminą E. Przy syntezie tych błon materiał syntetyczny z czwartorzędowymi grupami aminowymi dodaje się do płynnej celulozy. Błony syntetyczne otrzymuje się w wyniku:

- linearnej polikondensacji – niecelulozowe zbudowane z materiałów, takich jak: polisulfon, poliamid, polieterosulfon i poliwęglan,
- linearnej addycji, są to kopolimery etyleno-winyloakrylowe, polimetakrylowe, poliakrylonitrylowe, alkohole polietyleno-poliwinyłowe,
- procesów biochemicznych – błony polielektrolitowe [4].

Do niedawna panował pogląd, że wielokrotne użycie dializatora nie powoduje żadnych negatywnych skutków, redukuje koszty leczenia, a jednocześnie może przynieść korzystne skutki pacjentom dializowanym poprzez zmniejszenie narażenia chorego na ostre reakcje pierwszego użycia dializatora. Tłumaczono to wytwarzaniem się podczas dializy białkowego biofilmu zwiększającego biogodność błony dializacyjnej. Dlatego powszechnie na całym świecie reutilizowano dializatory. Ostatnio zdecydowano odstąpić od tej procedury [5].

Bardzo ważnym elementem błony dializacyjnej wpływającym na jej biogodność jest tzw. szorstkość błony. Na istnienie zależności pomiędzy szorstkością powierzchni błony dializacyjnej a stopniem jej biogodności opisywanym jako wskaźnik adhezywności płytek do jej powierzchni zwrócono po raz pierwszy uwagę w 1999 roku [6]. W piśmiennictwie pojawiły się sugestie, że szorstkość (czyli porowatość) powierzchni błony (*root mean square* – RMS) może się ściśle wiązać z biogodnością. Szorstkość i nanostruktura powierzchni, skład chemiczny oraz współczynnik przepuszczalności masowej (KoA) i ultrafiltracji (Kufr) błony dializacyjnej są głównymi determinantami biogodności oraz charakterystyki funkcjonalnej dializatora [7].

Płyny dializacyjne

Płyny dializacyjne używane w leczeniu DO zawierają polimery glukozy (PD-GS), ikodekstrynę lub aminokwasy (AA-DS). Dwa ostatnie składniki uznaje się za bardziej biogodne. Płyny o pH zbliżonym do obojętnego buforowane węglowodanami (*bic*) lub węglowodanami z dodatkiem mleczanów (*bic/lac*) są przygotowywane

w workach wielokomorowych i są rekomendowane jako bardziej biogodne w porównaniu ze standardowymi płynami zawierającymi glukozę. Większa biogodność jest spowodowana bardziej fizjologicznym pH i osmolarnością oraz zmniejszeniem obciążenia ustroju dużym ładunkiem glukozy, produktów degradacji glukozy (*glucose degradation products* – GDP) i wynikającymi z niego konsekwencjami. Nie ulega wątpliwości, że poszukiwanie alternatywnych biogodnych płynów dializacyjnych to najważniejszy kierunek szeroko pojmowanej optymalizacji DO [8-10].

Aktywowane procesy i ich znaczenie

Kontakt osocza oraz elementów morfotycznych krwi z błoną dializacyjną wykonaną z substancji biologicznie obcej powoduje szereg reakcji, takich jak aktywacja układu dopełniacza, aktywacja układu bezpośredniego, aktywacja układu krzepnięcia, aktywacja układu cytokin, wydzielanie enzymów proteolitycznych. Henderson i wsp. pierwsi postulowali, że w następstwie bioniezgodności materiałów stosowanych w czasie dializy (błony dializacyjne, octany, endotoksyny) dochodzi do aktywacji monocytów i powstawania cytokin, takich jak interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* α – TNF- α) czy interleukina 6 (IL-6) [11]. Jak wykazano cytokiny te przyczyniają się do zwiększenia stężenia β_2 -mikroglobuliny (β_2M) w surowicy i odkładania tego białka w postaci amyloidu w kościach i w pobliżu stawów. W warunkach fizjologicznych β_2M w około 99% ulega przemianie w komórkach cewek bliższych nefronu. W przypadku niewydolności nerek β_2M gromadzi się w surowicy krwi i jej stężenie u chorych na mocznicę jest 20–50 razy większe niż u osób zdrowych [12]. Linke i wsp. wykazali, że w następstwie działania proteaz natywna cząsteczka β_2M może ulegać modyfikacji lub też mogą powstawać mniejsze fragmenty, które charakteryzuje zwiększona zdolność do tworzenia amyloidu. Nie można wykluczyć, że obecność inhibitorów enzymów proteolitycznych rozkładających β_2M , takich jak α_2 -makroglobulina lub α -1 antytrypsyna i antytrombina III, zapobiega lokalnym procesom przemiany tego białka, co przyczynia się do powstania amyloidozy dializacyjnej [13]. Aktywacja układu dopełniacza drogą alternatywną prowadzi do zwiększenia stężenia fragmentów C₃a i C₅a układu dopełniacza w pierwszych 15 minutach HD [14]. Stopień pobudzenia tego układu zależy od budowy chemicznej błony dializacyjnej; jest największy w przypadku błon celulozowych, a mniejszy w przypadku błon z modyfikowanej celulozy lub błon syntetycznych. Efektem zwiększenia stężenia fragmentu C₅a układu dopełniacza może być skurcz mięśniówki poprzecznie prążkowanej, agregacja i adhezja leukocytów, zwiększenie uwalniania wolnych rodników, a także stymulacja transkrypcji genów dla cytokin w komórkach jednojądrzastych [14]. Aktywacja komórek tucznych oraz neutrofilów prowadzi

do zwiększenia stężenia bradykininy i leukotrienu B₄ oraz zwiększonej produkcji β₂M. Te klinicznie zmiany manifestują się reakcjami anafilaktycznymi, hipoksją i sekwestracją neutrofilów w krążeniu płucnym. Efektem aktywacji układu dopełniacza jest również aktywacja komórek jednojądrzastych prowadząca do zwiększonego uwalniania IL-1 i TNF-α powodującego bóle głowy, wzmożoną senność i uczucie zmęczenia [11]. IL-1 obok IL-1β oraz TNF-α to główna cytokina wydzielana podczas zabiegów HD. IL-1 jest syntetyzowana w hepatocytach oraz innych komórkach przewodu pokarmowego, ma zasadniczy wpływ na syntezę białek ostrej fazy, indukuje w hepatocytach SSA [11]. Aktywacja układu kontaktu bezpośredniego, zawierającego czynnik Hagemanna oraz prekalkreinę, wiąże się z błonami o ujemnym ładunku powierzchniowym. Proces ten prowadzi do zwiększenia stężenia krążącej bradykininy powodującej rozszerzenie naczyń, objawowej hipotonii, zwiększenia przepuszczalności ich ścian oraz powstania miejscowego stanu zapalnego. Pobudzenie układu krzepnięcia manifestuje się wzmożonym uwalnianiem tromboksanu B₄ i prostaglandyny oraz małopłytkowością [3].

Podczas HD dochodzi do aktywacji granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi i uwolnienia licznych produktów degranulacji, w tym mieloperoksydazy (MPO) i płytkowego czynnika 4 (PF 4), uczestniczących w powstawaniu stresu oksydacyjnego. Degranulację granulocytów obojętnochłonnych indukowaną przez HD prawie zupełnie usuwa antykoagulacja cytrynianami, prawdopodobnie dzięki zdolności chelatującej wapnia [15].

W pierwszych minutach HD może wystąpić reakcja nadwrażliwości na błony dializacyjne lub substancje używane do ich sterylizacji. Reakcja ta nosi nazwę zespołu pierwszego użycia. Według Odgena i Daugirdasa zespół pierwszego użycia dzieli się na typ 1 i typ 2 [16]. Typ 1 jest reakcją typu anafilaktycznego, w której następuje zwiększenie przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko cząsteczkom tlenu etylenu używanego do sterylizacji dializatorów. Zespół ten wiąże się z niedokładnym wypłukaniem dializatora przed dializą, a objawia się objawami alergicznymi od duszności i bólów w klatce piersiowej przez obrzęk naczynioruchowy do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. W zespole pierwszego użycia typu 2 reakcja rozwija się wskutek kontaktu elementów morfologicznych, takich jak monocyty, płytki krwi, neutrofile z błoną dializacyjną. Objawia się to neutropenią w wyniku sekwestracji granulocytów obojętnochłonnych w krążeniu płucnym, aktywacją alternatywnej drogi dopełniacza, zwiększeniem stężenia C3a i C5a układu dopełniacza, tworzeniem bradykininy oraz aktywacją układu cyklooksygenazy [17].

Aktywacja monocytów z jednoczesną produkcją IL-1 nasila uwalnianie β₂M, co sprzyja rozwojowi amyloidozy dializacyjnej. Objawy tego zespołu są nieswoiste, obejmują bóle w klatce piersiowej, gorączkę, spadki i wzrosty

ciśnienia tętniczego, duszność. Do reakcji niepożądanych na błony dializacyjne należy wzmożona aktywacja układu bradykinin przez ujemnie naładowaną błonę poliakrylonitrową (AN69). Do wystąpienia objawów klinicznych dochodzi u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory enzymu konwertującego.

W badaniu oceniającym przydatność przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – pANCA) w biozgodności stwierdzono większą częstość występowania pANCA u pacjentów HD w porównaniu z pacjentami DO, pacjentami w okresie przeddializacyjnym oraz pacjentami nienefrologicznymi. Nie stwierdzono korelacji związanej z wiekiem, pierwotną chorobą nerek, czasem leczenia nerkozastępczego i rodzajem błony dializacyjnej. Obserwując różne techniki dializacyjne, stwierdzono częstsze występowanie pANCA u pacjentów leczonych hemodiafiltracją. Wsteczna filtracja zanieczyszczonych płynów dializacyjnych może indukować ANCA w mechanizmie generacji cytokin [18].

Powtarzająca się i długotrwała stymulacja opisanych wyżej układów jest jednym z elementów rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, zespołu zapalenia, niedożywienia i miażdżycy naczyń (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis* – MIA) i wzmożonego stresu oksydacyjnego, prowadzących do zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych HD. Niedożywienie stanowi częste powikłanie u pacjentów leczonych nerkozastępczo. Ważną przyczyną niedożywienia jest przewlekłe zapalenie objawiające się zwiększonym stężeniem w surowicy białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) i cytokin prozapalnych (IL-6, TNF-α). IL-6 stymuluje katabolizm białek mięśniowych i hamuje działanie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) [19].

Czynniki wpływające na śmiertelność wśród dializowanych to zarówno czynniki niepodlegające modyfikacji, takie jak wiek, płeć, rasa, jak i podlegające modyfikacji, takie jak adekwatność dializy czy biozgodność stosowanych materiałów w trakcie leczenia nerkozastępczego [14].

W badaniu Borazan i wsp. porównywano stężenie CRP u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego oraz po 3 miesiącach leczenia DO oraz HD. Stwierdzono, iż stężenie CRP u pacjentów leczonych DO i HD jest większe w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast po 3 miesiącach leczenia niezależnie od rodzaju terapii nerkozastępczej stężenie CRP nie różniły się istotnie [20].

Enzymy proteolityczne i mieloperoksydaza

Uwalnianie i produkcja enzymów proteolitycznych biorących udział w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych jest wynikiem tzw. stresu oksydacyjnego i może być traktowane jako parametr biozgodności

dializy. Ocena ich aktywności pozwala określić rolę enzymów w progresji powikłań u pacjentów leczonych HD oraz biogodności zabiegu. Jednym z tych enzymów jest MPO będąca od kilku lat przedmiotem badań naukowców oceniających biogodność zabiegów HD oraz generacji stresu oksydacyjnego [15,21]. MPO to główne białko ziarnistości azurofilnych ludzkich leukocytów wielojądrowych o ciężarze cząsteczkowym 150 000. Katalizuje utlenowanie anionu chlorkowego do powstania kwasu podchlorowego w obecności nadtlenu wodoru produkowanego podczas aktywacji granulocytu. Odgrywa kluczową rolę w obronie komórki gospodarza przed patogennymi mikroorganizmami, a także jest ważnym czynnikiem patofizjologicznym w stresie oksydacyjnym. Autorzy zajmujący się MPO są zgodni co do narastania aktywności tego enzymu w czasie zabiegu HD [15,21].

W pracy Wu i wsp. porównywano aktywność MPO w czasie HD z użyciem dwóch różnych błon dializacyjnych: regenerowanej celulozy i błony polisulfonowej. Próbkę krwi były pobierane w 0., 15., 120. i 240. minucie HD. W obydwu grupach badanych śróddializacyjna aktywność MPO wzrastała istotnie statystycznie. Największą aktywność, 7-krotnie większą niż w minucie 0., obserwowano w 15. minucie HD. Istotnie mniejsze zwiększenie aktywności MPO obserwowano w przypadku HD z użyciem błony polisulfonowej [22]. Inni badacze również zajmowali się tym problemem. Różnice w określeniu aktywności MPO w różnych pracach wynikają z: czasu pobrania krwi, pobrania przed dializatorem czy za nim oraz krwi żyłnej czy tętniczej [22,23]. Autorzy podkreślają także rolę innych czynników mogących zwiększać stres oksydacyjny w czasie HD i zwiększać aktywność MPO, takich jak: wielkość ultrafiltracji, rodzaj stosowanego koncentratu i działania pompy krwi [22,23].

W badaniu Krietera i wsp. zwiększenie aktywności MPO obserwowano już po 5 minutach zarówno we krwi tętniczej, jak i żyłnej; szczyt aktywności MPO nastąpił w 30. minucie HD, następnie obserwowano zmniejszenie się aktywności enzymu. Nie osiągnięto jednak poziomu wyjściowej aktywności enzymu, była ona większa w związku ze stałą ekspozycją krwi na błonę. W badaniu tym obserwowano różnice stężenia MPO we krwi tętniczej i żyłnej [23]. Krieter, w cytowanym badaniu, używał błony heliksonowej (dalsze udoskonalone pochodne błony polisulfonowej) oraz tzw. ultraczystego płynu. Tym można tłumaczyć ogólnie mniejszą aktywność MPO niż w innych badaniach. Zwiększenie wartości na początku zabiegu, jak też różnice uzyskiwane w krwi żyłnej i tętniczej, tłumaczył innymi czynnikami niż kontakt z błoną dializacyjną, raczej wynikiem działania np. pompy krwi. Jednak różnica w związku z użyciem różnych błon w pracy Wu i wsp. przemawia za tym, że rola błony dializacyjnej w procesie biogodności ma jednak zasadnicze znaczenie [22,23].

Borawski i wsp. badali rolę stosowania heparyn w celu zwiększenia aktywności MPO. Stwierdzili uwalnianie MPO

ze ścian naczyń, tłumacząc tym częściowo zwiększenie jego aktywności po podaniu heparyny i w takim mechanizmie ochronne, przeciwmiażdżycowe działanie heparyny na naczynia [24]. Badanie powierzchniowych produktów degranulacji granulocytów nie jest przydatne w ocenie wpływu dializy na degranulację granulocytów [25]. Inose i wsp. badali aktywność MPO oraz elastazy leukocytarnej w czasie HD przy użyciu kolumn selektywnie absorbujących β_2 M oraz bez ich użycia. Aktywność enzymów oceniano metodą immunoenzymatyczną (*enzyme immunoassay* – EIA). Na początku HD nie obserwowano znamiennej różnicy w aktywności MPO z użyciem kolumn i bez ich użycia. W czasie HD bez użycia kolumn adsorpcyjnych aktywność MPO wolno się zwiększała w 30. minucie i pozostawała na tym poziomie do końca hemodializy (240. min). W przeciwieństwie do HD z użyciem kolumn aktywność MPO gwałtownie rosła w 30. minucie, stwierdzano również zwiększenie aktywności w 120. i 240. minucie. Wyniki te wykazują, iż stosowane kolumny wpływają na zwiększenie aktywności MPO [26]. Aktywność elastazy leukocytarnej u tych samych pacjentów z użyciem kolumn i bez ich użycia na początku HD i w 30. minucie nie wykazywała różnic. W czasie HD bez użycia kolumn aktywność elastazy leukocytarnej wolno zwiększała się w 120. minucie i pozostawała na tym poziomie do końca HD, do 240. minuty. W przeciwieństwie do tego aktywność elastazy leukocytarnej w czasie HD z użyciem kolumn gwałtownie rosła w 120. minucie, stwierdzano także zwiększenie w 240. minucie w stosunku do HD bez użycia kolumn. Stwierdzono, że w większości aktywność MPO i elastazy leukocytarnej powraca do wartości wyjściowych sprzed HD w ciągu 2 dni [26]. Także Ono i wsp. badali wpływ różnych błon dializacyjnych i antykoagulantów na aktywność MPO i elastazy. W czasie rutynowej HD z użyciem błony kuprofanowej i soli sodowej heparyny obserwowano największą aktywność MPO po 15 minutach zabiegu. Aktywność elastazy zwiększała się powoli, największe wartości obserwowano pod koniec procedury. Przy zastosowaniu błony polisulfonowej stwierdzono hamowanie zwiększenia aktywności zarówno elastazy, jak i MPO. Efekt był bardziej widoczny w przypadku elastazy. Częściowe zahamowanie odpowiedzi dotyczące MPO obserwowano w przypadku zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej [27].

Aktywność elastazy w płynie otrzewnowym była oceniana w dializacyjnym zapaleniu otrzewnej u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO). Badanie pokazało znamienne zwiększenie aktywności wolnej elastazy w płynie otrzewnowym u chorych z zapaleniem otrzewnej leczonych CADO [28].

W pracy Chou i wsp. stwierdzono zwiększenie wartości inhibitorów proteinaz TIMP-2 oraz znamienne zmniejszenie aktywności MMP-9 i MMP-2 po HD [29]. Wiele badań pokazuje, że bardziej biogodne błony dializacyjne mogą powodować supresję aktywacji leukocytów, jak

również produkcji cytokin i stresu oksydacyjnego, wywołowanego przez kontakt krwi z błoną dializacyjną [14]. Tym można tłumaczyć różnice w aktywności MPO i ich inhibitorów.

MPO, do których zalicza się m.in. kolagenazę, wpływają na twardnienie kłębuszków nerkowych i włóknienie śródmiąższu nerek [30]. Chociaż przemiany substancji zewnątrzkomórkowej mają duży udział w patogenezie PChN, w niewielu badaniach oceniano poziomy MPO u pacjentów z PChN leczonych HD [31]. MPO są gwałtownie uwalniane z komórek po biosyntezie w macierzy, MMP-2 i MMP-9 łatwo dyfundują do krwi i służą jako wskaźnik przemiany kolagenu. Aktywność MMP-2 i MMP-9 może się zmieniać w chorobach wątroby, niedrobnokomórkowym raku płuc, zapaleniu płuc, w toczniowym zapaleniu nerek, kłębuszkowym zapaleniu nerek, w nefropatii transplantacyjnej i u pacjentów leczonych HD [30,31]. W badaniu Chang i wsp. stwierdzono dodatnią korelację kreatyniny z MMP-2, odwrotną korelację kreatyniny i MMP-9 u chorych z PChN, potwierdzono również, że te MPO mogą uczestniczyć w patogenezie PChN [32].

Aktywność enzymów proteolitycznych (elastazy katepsyn i kolagenazy) u chorych leczonych HD oraz CADO badało kilku autorów. Badanie wykonano *in vitro*. U pacjentów HD aktywność tych enzymów była podobna do aktywności enzymów w grupie kontrolnej, po dodaniu TNF- α aktywność była znacząco mniejsza w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie CADO aktywność enzymów bez stymulacji była podobna jak w grupie kontrolnej, po stymulacji neutrofilów TNF- α tylko aktywność elastazy była mniejsza niż w grupie kontrolnej [9,29].

Horl i wsp. badali w surowicy aktywność głównych składników granulocytów – elastazy i laktoferyny – u chorych na cukrzycę i na nią niechorujących leczonych HD oraz CADO. Stężenia granulocytarnej elastazy i laktoferyny były nieznacznie większe u chorych na cukrzycę w stosunku do niechorujących na cukrzycę. Jednak zarówno w grupie chorych na cukrzycę, jak i niechorujących na cukrzycę, leczonych HD, stwierdzono znacząco mniejsze wartości elastazy i laktoferyny w stosunku do grupy kontrolnej zdrowych. Obserwacje w tym badaniu potwierdzają hipotezę, iż nie tylko HD (poprzez kontakt z błoną dializacyjną) jest jedynym czynnikiem katabolicznym, ale także cukrzyca [33].

Podsumowanie

Przedstawione wyniki oraz dane ze światowego piśmiennictwa medycznego pozwalają na przedstawienie wniosków dotyczących wartości oceny aktywności MPO jako markera biozgodności. Zabiegi hemodializy i hemodiafiltracji mogą usuwać część enzymów. Dotyczy to głównie katepsyny B i katepsyny B i L. Badania potwierdzają

zwiększenie stężenia CRP u pacjentów HD, a jednocześnie zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność [34]. Starania nefrologów muszą iść w kierunku zmniejszenia efektu przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN, wykorzystania skuteczniejszych, w tym bardziej biozgodnych zabiegów dializy i innych działań, które mogą zmniejszać rozwój miażdżycy w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- Jacobson S.H.: Hemodialysis membrane biocompatibility – does it matter? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1999; 33: 83–88
- Hakim R.M.: Clinical implications of biocompatibility in blood purification membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15 (supl. 2): 16–20
- Tayeb J.S., Provenzano R., El-Ghoroury M. i wsp.: Effect of biocompatibility hemodialysis membranes on serum albumin levels. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 606–610
- Bowry S.K.: Dialysis membranes today. *Int. J. Artif. Organs*, 2002; 5: 447–460
- Upadhyay A., Sosa M.A., Jaber B.L.: Single-use versus reusable dialyzers: the known unknowns. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 2: 1079–1086
- Tsunoda N., Kokubo K., Sakai K. i wsp.: Surface roughness of cellulose hollow fiber dialysis membranes and platelet adhesion. *ASAIO J.*, 1999; 45: 418–423
- Miklaszewska M., Pietrzyk J.A., Sulowicz W. i wsp.: Wpływ reutilizacji dializatorów kwasem nadoctowym na nanostrukturę powierzchni błon dializacyjnych ocenianą techniką mikroskopii sił atomowych. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2007; 11: 100–105
- Fang C.C., Yen C.J., Chen Y.M. i wsp.: Diltiazem suppresses collagen synthesis and IL-1 β -induced TGF- β 1 production on human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 1340–1347
- Otte K., Gonzalez M.T., Bajo M.A. i wsp.: Clinical experience with a new bicarbonate (25 mmol/l)/lactate (10 mmol/l) peritoneal dialysis solution. *Perit. Dial. Int.*, 2003; 23: 138–145
- Sjoland J.A., Smith Pedersen R., Jespersen J., Gram J.: Intraperitoneal heparin reduces peritoneal permeability and increases ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1264–1268
- Henderson L.W., Koch K.M., Dinarello C.A. i wsp.: Hemodialysis hypotension: the interleukin hypothesis. *Blood Purif.*, 1983; 1: 3–8
- Homma N., Gejyo F., Isemura M., Arakawa M.: Collagen-binding affinity of beta 2-microglobulin, a protein of haemodialysis-associated amyloidosis. *Nephron*, 1989; 53: 37–40
- Linke R.P., Hampi H., Lobeck H. i wsp.: Lysine-specific cleavage of beta 2-microglobulin in amyloid deposits associated with hemodialysis. *Kidney Int.*, 1989; 36: 675–681
- Lin Y.F., Chang D.M., Shaio M.F. i wsp.: Cytokine production during hemodialysis: effects of dialytic membrane and complement activation. *Am. J. Nephrol.*, 1996; 16: 293–299
- Gritters M., Grooteman M.C., Schoorl M. i wsp.: Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 153–159
- Daugirdas J.T., Ing T.S.: First reaction during dialysis: a definition of subtypes. *Kidney Int.*, 1988; 24: 879–888
- Kaplow L.S., Goffinet J.A.: Profound neutropenia during the early phase hemodialysis. *Jama*, 1968; 203: 1135–1137
- Andreini B., Panichi V., Cirami C. i wsp.: ANCA in dialysis patients: a role for biocompatibility? *Int. J. Organs*, 2000; 23: 97–103
- Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S. i wsp.: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 107–114
- Borazan A., Ustün H., Ustundag Y. i wsp.: The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, in-

- terleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators Inflamm.*, 2004; 13: 201–204
21. Malle E., Buch T., Grone H.J.: Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int.*, 2003; 64: 1956–1967
 22. Wu C.C., Chen J.S., Wu W.M. i wsp.: Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 1134–1139
 23. Krieter D.H., Lemke H.D., Wanner C.: Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible membranes. *Nephrol. Dial. Transplant. (Author reply)*, 2006; 21: 1128–1130
 24. Borawski J.: Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress; the underestimated modifying effects of heparin. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 47: 37–41
 25. Grooteman M.P., van Tellingen A., van Houte A.J. i wsp.: Hemodialysis-induced degranulation of polymorphonuclear cells: no correlation between membrane markers and degranulation products. *Nephron.*, 2000; 85: 267–274
 26. Inose K., Ono K., Okubo Y. i wsp.: The elevation of plasma levels of myeloperoxidase and polymorphonuclear leukocyte elastase as an index of bioincompatibility of the column during hemodialysis using with a β 2-microglobulin-selective adsorbent column. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2000; 4: 52–57
 27. Ono K., Ueki K., Inose K. i wsp.: Plasma levels of myeloperoxidase and elastase are differentially regulated by hemodialysis membranes and anticoagulants. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 2000; 108: 341–349
 28. Donovan K.L., Pacholok S., Humes J.L. i wsp.: Intra- peritoneal free elastase in CAPD peritonitis. *Kidney Int.*, 1993; 44: 87–90
 29. Chou F.P., Chu S.C., Cheng M.C. i wsp.: Effect of hemodialysis on the plasma level of type IV collagenases and their inhibitors. *Clin. Biochem.*, 2002; 35: 383–388
 30. Akiyama K., Shikata K., Sugimoto H. i wsp.: Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and type IV collagen in patients with various types of glomerulonephritis. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 1997; 95: 115–128
 31. Pawlak K., Pawlak D., Myśliwiec M.: Circulating beta-chemokines and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system in hemodialyzed patients – role of oxidative stress. *Cytokine*, 2005; 31: 18–24
 32. Chang H.R., Yang S.F., Li M.L. i wsp.: Relationships between circulating matrix metalloproteinase-2, and -9, and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta*, 2006; 366: 243–248
 33. Hörl W.H., Schaefer R.M., Wanner C. i wsp.: Enhanced plasma and intracellular levels of main granulocyte components in diabetics on dialysis. *Blood Purif.*, 1989; 7: 314–323
 34. Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A. i wsp.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 618–658

Badania genetyczne w diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych z uwzględnieniem schorzeń nefrologicznych

Genetic tests in the diagnosis and therapy of civilization diseases, including kidney diseases

Marek Saracyn¹, Rafał Płoski², Stanisław Niemczyk¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

² Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: dr hab. n. med. Rafał Płoski

Streszczenie. Choroby układu sercowo-naczyniowego (ChSN) stanowią ciągle najczęstszą przyczynę zgonów w populacji ogólnej. Również w mniejszych populacjach, a szczególnie u osób dotkniętych przewlekłą chorobą nerek (PChN), ChSN są główną przyczyną zgonów lub trwałego inwalidztwa. Rozwój ChSN, zaburzeń rytmu serca, a także zaburzeń odżywiania, w tym hiperhomocysteinemii, u chorych z PChN ma swoją specyfikę. Okazuje się bowiem, iż niektóre czynniki ryzyka ChSN występujące w populacji ogólnej, u chorych z PChN mogą korzystnie wpływać na rozwój choroby. Ważną rolę w patogenezie chorób serca i naczyń pełnią czynniki genetyczne. Nowoczesne narzędzia badawcze, jak mikromacierze DNA, techniki seryjnej ekspresji genów (*serial analysis of gene expression* – SAGE), analizy polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single-nucleotide polymorphism* – SNP), czy analizy haplotypów, zrewolucjonizowały dotychczasowe możliwości wykorzystania genetyki medycznej w innych gałęziach medycyny. W dotychczasowym piśmiennictwie przedmiotu wykazano m.in. powiązania niektórych SNP o różnej sile z ChSN, hiperhomocysteinemią czy niektórymi formami zaburzeń rytmu serca. Brakuje natomiast prac oceniających znaczenie różnych predyspozycji genetycznych w warunkowaniu występowania i zaawansowania ChSN w grupie chorych z PChN.

Słowa kluczowe: badania genetyczne, hiperhomocysteinemia, miażdżyca, migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are still the most frequent cause of death in the general population. In smaller populations, particularly in patients with chronic kidney disease (CKD), CVD are also the main cause of death or permanent disability. Development of CVD, arrhythmias, and eating disorders, including hyperhomocysteinemia, has its own specificity in patients with CKD. It appears that some of CVD risk factors observed in the general population, in CKD patients can have a positive effect on the disease. Genetic factors play a significant role in the pathogenesis of CVD. Modern genetic tools, such as microchip DNA, serial analysis of gene expression, single-nucleotide polymorphism (SNP) or HapMap analyses, have revolutionized the use of genetic techniques in other fields of medicine. The available data shows that there are associations between a number of SNP and CVD, hyperhomocysteinemia, or some of the arrhythmias. On the other hand, there are no data assessing various genetic predispositions to CVD in kidney disease patients.

Key words: atherosclerosis, atrial fibrillation, chronic renal failure, genetic exams, hyperhomocysteinemia

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 425–430

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Marek Saracyn

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii

CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,

tel./faks: +48 22 68 16 811, e-mail: msaracyn@wim.mil.pl

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ChSN) to jedne z głównych chorób cywilizacyjnych i obok chorób

nowotworowych są najważniejszym wyzwaniem współczesnej medycyny. Stanowią ciągle najczęstszą przyczynę zgonów w populacji ogólnej zarówno w Polsce, jak i w innych uprzemysłowionych krajach świata. ChSN są

główną przyczyną śmiertelności, chorobowości, inwalidztwa społeczeństw, a tym samym ciągłego wzrostu wydatków w budżetach opieki zdrowotnej w rozwiniętych krajach świata. W Europie ChSN są przyczyną blisko 50% wszystkich zgonów oraz ponad 30% zgonów wśród osób <65. roku życia. W Polsce wskaźniki umieralności z powodu ChSN są zdecydowanie większe niż w krajach zachodnich, a liczba przedwczesnych zgonów z powodu ChSN jest prawie 10-krotnie większa niż w Europie Zachodniej [1]. Według danych GUS w 2001 roku z powodu ChSN w Polsce zmarły 82 692 osoby, co oznacza, że codziennie z tego powodu umiera w naszym kraju średnio około 500 osób.

Również w mniejszych populacjach, a szczególnie wśród osób dotkniętych przewlekłą chorobą nerek (PChN), choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów, trwałego inwalidztwa i ciągłego wzrostu wydatków w ochronie zdrowia. Rozwój ChSN, zaburzeń rytmu serca, a także zaburzeń odżywiania, w tym hiperhomocysteinemii, u chorych z PChN ma swoją specyfikę. Okazuje się bowiem, iż niektóre czynniki ryzyka ChSN występujące w populacji ogólnej, u chorych z PChN mogą korzystnie wpływać na rozwój choroby. Skuteczne poszukiwanie przyczyn leżących u ich podstaw, patomechanizmów rozwoju choroby zarówno w populacji ogólnej, jak i chorych z PChN, wreszcie celowanej, nowoczesnej terapii to prawdopodobnie najważniejsze wyzwania stojące przed medycyną w najbliższych dekadach.

Ważną rolę w patogenezie chorób serca i naczyń, a według niektórych badaczy najważniejszą, odgrywają czynniki genetyczne. Znaczenie genów leżących u podłoża ChSN wynika m.in. z badań rodzin dotkniętych chorobą, a współczynnik zgodności bliźniąt jednojajowych pod względem występowania ChSN wynosi 65%. Nowoczesne narzędzia badawcze, dotyczące analizy kwasów nukleinowych, jak mikromacierze DNA, techniki seryjnej ekspresji genów (*serial analysis of gene expression* – SAGE), czy przeznaczone do badań całego genomu analizy polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single-nucleotide polymorphism* – SNP), analizy haplotypów, zrewolucjonizowały dotychczasowe możliwości wykorzystania genetyki medycznej w innych gałęziach medycyny [2]. W dotychczasowym piśmiennictwie przedmiotu wykazano m.in. powiązania niektórych SNP o różnej sile z ChSN, hiperhomocysteinemią czy niektórymi formami zaburzeń rytmu serca.

Nowoczesne narzędzia genetyczne

Od wielu już lat wiadomo, iż istotną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego odgrywają czynniki genetyczne, choć przez długi okres nie były znane szczegóły tej predyspozycji, tzn. konkretne *loci*, których mutacje bądź polimorfizm zwiększałyby ryzyko choroby. Począwszy od badań rodzin i bliźniąt jednojajowych, u których współczynnik zgodności pod

względem występowania choroby wieńcowej wyniósł 65%, po obecne duże populacyjne badania określonych SNP i analizy haplotypów związanych z występowaniem ChSN, otrzymujemy kolejne dowody na istnienie ewidentnego podłoża genetycznego warunkującego rozwój choroby. Uwarunkowania te są oczywiście wieloczynnikowe i obejmują zarówno wpływ czynników genetycznych, jak i środowiskowych oraz ich wzajemne oddziaływanie. Wynika z tego, że dla osób z predyspozycjami genetycznymi do ChSN czynniki środowiskowe stanowią największe zagrożenie rozwoju choroby, tym samym rozpoznanie i eliminowanie czynników ryzyka powinny być w tej grupie chorych najsukutzniejsze. Zatem identyfikacja osób z genetycznymi predyspozycjami do rozwoju ChSN będzie znacznie ułatwiać zapobieganie chorobie poprzez korektę czynników ryzyka.

Biorąc więc pod uwagę powyższe dane dotyczące ChSN, po uwzględnieniu jeszcze drugiej w kolejności przyczyny zgonów, tzn. chorób nowotworowych, okaże się, że większość chorych w Polsce umiera z powodu chorób w mniejszym lub większym stopniu uwarunkowanych genetycznie.

Wszystkie powyżej przytoczone fakty miały swój niemały udział w burzliwym rozwoju genetyki w ciągu ostatnich lat. Biologia molekularna oraz genetyka medyczna zrewolucjonizowały bowiem w ostatnim dwudziestoleciu wszystkie gałęzie medycyny, stanowiąc również aktualnie podstawę rozwoju badań naukowych i klinicznych nad ChSN. Przełom w rozumieniu podstaw genetyki ChSN stał się również możliwy dzięki wprowadzeniu najnowszych narzędzi biologii molekularnej. Te nowoczesne narzędzia badawcze, m.in. dotyczące analizy kwasów nukleinowych, jak mikromacierze DNA, techniki SAGE, czy przeznaczone do badań całego genomu – analizy SNP oraz haplotypów, które dzięki stworzeniu baz referencyjnych (rs) SNP i map haplotypów (HapMap) dostarczyły wielu nieosiągalnych dotąd i nieocenionych możliwości. Przełomowe w badaniach nad genetyką ChSN okazało się zwłaszcza wprowadzenie mikromacierzy DNA (*DNA chip*). Klasyczne podejścia, tzn. analiza sprzężeń oraz analiza asocjacji oparta na wyborze genów kandydatów, mają liczne ograniczenia wynikające z możliwości analizy tylko niewielkiej części całej zmienności populacyjnej. Natomiast mikromacierze DNA pozwalają na jednoczesne badanie setek tysięcy markerów genetycznych, a więc praktycznie na przebadanie markerów reprezentatywnych dla całego lub prawie całego genomu (*genome-wide association study* – GWSA) [3]. To nowoczesne podejście pozwala więc na stosunkowo szybkie i wiarygodne potwierdzenie bądź wykluczenie wcześniej odkrytych za pomocą wyżej wymienionych klasycznych metod asocjacji, a jednocześnie na wykrycie wielu nowych.

Opisane powyżej badania nad genetyką ChSN prowadzono na pacjentach, którzy pochodzili z ogólnej

populacji. Nie wiadomo natomiast, jak polimorfizm ww. *loci* wpływa na rozwój tych chorób w podgrupach takich, jak np. chorzy z PChN. Problem ten jest interesujący, ponieważ PChN sama w sobie jest jednym z najsilniejszych czynników przyspieszających rozwój miażdżycy i ChSN. W związku z tym jest możliwe, że rola czynników genetycznych będzie także bardziej widoczna wśród tej grupy osób. Szczególnie można oczekiwać, że różnica w nasileniu i szybkości postępu miażdżycy w zależności od danego genotypu będzie większa wśród pacjentów z PChN niż wśród populacji ogólnej. Z drugiej strony jest możliwe, że wśród chorych z PChN miażdżycy rozwija się według innego mechanizmu niż w populacji ogólnej – w takiej sytuacji omawiane czynniki genetyczne nie będą miały na nią wpływu. U chorych z PChN opisano bowiem tzw. mechanizm odwróconej epidemiologii niektórych czynników ryzyka ChSN. Okazuje się bowiem, iż śmiertelność chorych w tej grupie, ale z towarzyszącą otyłością, zwiększonymi stężeniami cholesterolu czy homocysteiny, jest zredukowana. Problem ten jest złożony i ciągle badany.

Badania nad ChSN, w tym u chorych z PChN, ze względu na ich epidemiologiczne rozmiary i społeczne skutki nie pozostają również bez wpływu na rozwój samej biologii molekularnej i genetyki medycznej. Społeczne, a nawet cywilizacyjne zapotrzebowanie na stawiane przed genetykami pytania zaowocowało zarówno nowymi, znacznie szybszymi procesami analizy, jak i nowoczesnymi, innowacyjnymi technologiami. To m.in. dzięki takim pytaniom ukończono projekt sekwencjonowania prawie całego ludzkiego genomu, dzięki nim nauka dysponuje dzisiaj takimi narzędziami badawczymi, jak publiczne bazy referencyjnych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (rs), HapMap, które obecnie umożliwiają poszukiwanie i przypisywanie związku poszczególnym SNP z konkretnymi jednostkami chorobowymi, a w przyszłości pozwolą na uzyskiwanie danych klinicznych i indywidualizowanie terapii.

Rola badań genetycznych w diagnostyce chorób cywilizacyjnych

W obecnej dobie badań naukowych nie podlega wątpliwości, iż u podłoża zmian miażdżycowych w ChSN leżą również czynniki genetyczne. Miażdżycy jest zatem chorobą o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, w której międzyosobnicze różnice w czasie pojawiania się objawów klinicznych, ich lokalizacji i nasilenia wskazują na określoną predyspozycję genetyczną. W przeciwieństwie do chorób monogenowych przekazujących cechy w mendelowski sposób, kształtowanie predyspozycji genetycznej i pełne jej ujawnienie w postaci złożonej cechy fenotypowej, jaką jest miażdżycy naczyń, prowadzi łączne współdziałanie czynników środowiskowych oraz licznych, niezupełnie jeszcze poznanych determinant genetycznych.

Dotychczasowe strategie badań genetycznych ChSN polegały głównie na analizie sprzężeń, badaniach asocjacyjnych opartych na wyborze genów kandydatów. Zidentyfikowano wiele takich potencjalnych genów o różnej sile związku z ryzykiem ChSN, m.in. genów dla protrombiny, α -adducyny, śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, apolipoproteiny E, inhibitora aktywatora plazminogenu typu I i wielu innych [4]. Nie poznano rzecz jasna wszystkich takich genów miażdżycy, a ciągle rosnąca ich liczba oraz stosunkowo niewielki wpływ wariantów allelicznych pojedynczego genu kandydata może wskazywać, iż podatność na ChSN determinuje bardzo wiele rzadkich, swoistych etnicznie alleli genów wywierających jedynie niewielki indywidualnie wpływ na formowanie fenotypu. Wobec powyższego, jak również przy założeniu najbardziej pesymistycznego wariantu, jakim jest udział w determinowaniu predyspozycji do ChSN zmienności dużej części czy wręcz całego genomu człowieka, konieczne są nowe, całkowicie odmienne strategie badań genetycznych chorób wieloczynnikowych. Wyrazem tego podejścia jest m.in. wykorzystanie mikromacierzy DNA, pozwalających na jednoczesne badanie setek tysięcy markerów genetycznych, a więc praktycznie na przebadanie markerów reprezentatywnych dla GWAS.

Ze względu na główną rolę miażdżycy w ChSN znaczną część badań skupia się obecnie szczególnie na tym zagadnieniu. Przełomowe znaczenie miała niedawna praca, w której badaniem objęto m.in. 2000 chorych na ChNS oraz 3000 osób z grupy kontrolnej [5]. Osoby włączone do badania to obywatele Wielkiej Brytanii rasy kaukaskiej. W badaniu użyto GeneChip 500K Mapping Array Set (*Affymetrix chip*), za pomocą którego przeanalizowano ponad 500 000 SNP. Badanie pozwoliło zidentyfikować *loci* powiązane z ryzykiem badanych chorób, przy czym *loci* te podzielono na kilka grup w zależności od siły asocjacji. W odniesieniu do ChNS zidentyfikowano kilka *loci* wykazujących umiarkowane do silnego powiązanie z ryzykiem choroby. Należy podkreślić, że badanie nie potwierdziło roli wielu *loci* wcześniej wiązanych z patogenezą choroby niedokrwiennej, m.in. *loci* zawierających takie geny, jak ALOX5AP, PCSK9, gen protrombiny, gen czynnika V, PAI-1 itd. Do najciekawszych odkryć należy natomiast stwierdzenie bardzo silnej asocjacji z *locus* 9p21.3 (rs1333049). Autorzy sugerują, że kandydatami w tym regionie mogłyby być geny inhibitory kinaz cyklicznych CDKN2A i CDKN2B. Wiadomo, że geny te są zaangażowane w kontrolę cyklu komórkowego. Co ciekawe ekspresję CDKN2B indukuje czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β), a jak wiadomo szlak TGF- β odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Ponadto stwierdzono, że rs1333049 warunkuje podatność na powstawanie tętniaków [6,7], a być może także innych schorzeń [8]. W kontekście planowanych badań szczególnie ciekawa jest hipoteza, że rs1333049 wywołuje efekt poprzez zmniejszanie ogólnego potencjału

regeneracyjnego komórek macierzystych, nasilając procesy starzenia (*stem cells*). Ze względu na przyspieszone starzenie obserwowane u pacjentów z PChN można spekulować, że w tej grupie efekt rs1333049 będzie szczególnie ważny.

Powiązanie pomiędzy miażdżycą a rs1333049 zostało wielokrotnie zreplikowane. W dużej prospektywnej pracy opartej na 7 ośrodkach z Europy Północnej (Cardiogenics Consortium) badanie przeprowadzono na blisko 5000 chorych z rozpoznaną ChSN oraz ponad 5000 osób z grupy kontrolnej. Potwierdzono silny związek występowania allele rs1333049C z ryzykiem ChSN w całej grupie chorych, a także po wykluczeniu chorych z przebyłym zawałem serca. Co więcej, nie wykazano związku wariantu rs1333049 z żadnym badanym czynnikiem ryzyka ChSN, a ryzyko rozwoju choroby związane z omawianym genotypem dla zbadanej populacji wyniosło 22% [9]. Po zbadaniu dodatkowych 31 SNP w badanym *locus* 9p21.3, znaleziono 2 dodatkowe SNP związane z ryzykiem ChSN, ale żaden z nich nie wnosił nowych wartości predykcyjnych poza tymi, które uzyskano przy oszacowaniu ryzyka dla wariantu rs1333049. Ponadto badano 3 dodatkowe SNP: rs7044859, rs1292136, rs7865618 w celu oszacowania ryzyka ChSN z konkretnym haplotypem zawierającym wariant rs1333049. Ryzyko choroby było istotnie większe w przypadku przenoszenia wariantu rs1333049 przez haplotyp ACA (ACAC-Hap). W pracy zwrócono również uwagę na różną częstość występowania allele rs1333049C w różnych grupach etnicznych, co może być przyczyną zmiennego ryzyka ChSN i co wymusza dalsze badania tego wariantu w niezbadanych dotąd populacjach.

Innym badanym wariantem w aspekcie ryzyka ChSN był polimorfizm rs10757274 [10,11]. W grupie blisko 3000 mężczyzn w wieku 50–65 lat Talmud i wsp. wykazali silną asocjację wariantu rs10757274G z występowaniem choroby naczyń wieńcowych, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka oraz wywiadu rodzinnego. Co więcej, włączenie badanego genotypu do algorytmu obliczającego ryzyko choroby dla indywidualnego pacjenta spowodowało przesunięcie blisko 600 chorych do wyższej klasy ryzyka choroby. Jak zauważyli autorzy fakt ten, według obowiązujących standardów leczenia ChSN, powinien skutkować zmianą dotychczasowego sposobu leczenia tych chorych. To ciekawe spostrzeżenie sugeruje, że użycie pojedynczego genotypu (rs10757274) może pomagać w klasyfikowaniu chorych do poszczególnych grup ryzyka ChSN i co w konsekwencji może mieć istotne implikacje kliniczne dla tej grupy chorych. Powiązania polimorfizmu rs10757274 z ryzykiem miażdżycy były również zreplikowane w innych badaniach. Takie asocjacje wykazano także w dużej prospektywnej grupie ponad 22 000 zdrowych kobiet >45 lat z ChSN, a także w grupie 310 chorych populacji amerykańskiej <45. roku życia, z przedwczesną, rodzinną miażdżycą [12,13].

Kolejnym uznanym czynnikiem rozwoju ChSN, który jest w znacznym stopniu warunkowany genetycznie, jest hiperhomocysteinemia. Homocysteina jest endogennym aminokwasem siarkowym powstającym jako produkt pośredni we wszystkich komórkach organizmu ludzkiego w wyniku fizjologicznych przemian metioniny. Reakcje przekształcania egzogennej metioniny do homocysteiny poprzez produkty pośrednie prowadzą do ważnych biologicznie procesów metylacji fosfolipidów, białek, katecholamin, ale też DNA i RNA [14]. Badania prowadzone ostatnio pokazują, iż homocysteina w większych stężeniach działa cytotoksycznie na komórki śródbłonka naczyń, głównie poprzez procesy oksydacyjne, zapoczątkowuje stan zapalny leżący u podstaw rozwoju miażdżycy.

Przyczyną genetycznie uwarunkowanej hiperhomocysteinemii są m.in. defekty genetyczne enzymów uczestniczących w szlakach metabolicznych przemian metioniny do homocysteiny oraz w dalszych procesach degradacji homocysteiny do produktów końcowych. Dwa główne geny kodujące enzymy biorące udział w tych przemianach to reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR), która w cyklu folianowym, poprzez tworzenie 5-metylotetrahydrofolianu, umożliwia powtórna metylację homocysteiny do metioniny oraz β -syntetaza cystationiny (CBS), katalizująca przemianę homocysteiny do cystationiny i cystyny wydalanej z moczem. Ponadto ostatnio opisano kolejne geny kodujące białka niezwiązane bezpośrednio ze szlakiem przemian homocysteiny, ale uczestniczące w procesach mających punkty wspólne ze szlakami homocysteiny, a których aktywność jest wyraźnie związana ze stężeniem homocysteiny w osoczu krwi. *Loc*i te to DPEP1, kodujący błonową dipeptydazę 1, CPS1, kodujący mitochondrialną syntetazę karbamylfosforanową, MUT, odpowiedzialny za powstawanie mitochondrialnej mutazy metylomalonylo-Coa oraz NOX4, kodujący NADPH oksydazę.

Na tym polu najlepiej udokumentowane jest powiązanie pomiędzy wariantem T polimorfizmu rs1801133 a zwiększonym stężeniem homocysteiny. Wariant ten odpowiada za zmianę sekwencji białka enzymu reduktazy MTHFR, która zmniejsza efektywność konwersji 5,10-metylenotetrahydrofolianu do 5-metylotetrahydrofolianu. Powoduje to, że około 10% osób (homozygoty TT) w populacji białej ma istotnie większe stężenie homocysteiny oraz niższy poziom metylacji genomowego DNA [15,16]. Co więcej, Dedoussis i wsp. wykazali, iż wariant ten pozytywnie korelował z markerami stanu zapalnego, m.in. stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), fibrynogenu, ilością leukocytów czy osocznego amyloidu A [17]. Sugerować to może istnienie wspólnych patofizjologicznych mechanizmów między zapaleniem a omawianym wariantem MTHFR i kluczowymi enzymami metabolizmu homocysteiny. Opisano również inne warianty genu MTHFR, m.in. 1298C, 1068C,

1317C, 1178+31C oraz 14 kolejnych znacznie rzadszych, związanych ze znacznie zmniejszoną aktywnością enzymu MTHFR. Najbardziej interesujący wydaje się pierwszy ze wspomnianych, wariant MTHFR 1298C. Wykazano m.in. związek polimorfizmu 1298C ze zwiększonym ryzykiem ChSN, ale co ciekawsze, u homozygot CC stwierdzono ujemną korelację między takim genotypem a stężeniem homocysteiny w surowicy krwi [18]. Z drugiej strony w innej pracy nie potwierdzono związku między omawianym wariantem MTHFR a stężeniem homocysteiny [19]. Niektóre prace sugerują, iż efekt ten może wynikać ze wspólnego dziedziczenia wcześniej omawianego wariantu 677T, predysponującego do hiperhomocysteinemii i allele 1298A.

Niedawno Pare i wsp., oprócz potwierdzenia wcześniej znanych powiązań między stężeniem homocysteiny a polimorfizmami dla MTHFR (rs1501133) oraz CBS (rs6586282), wykazali kilka nowych dla wspomnianych już wcześniej genów MUT (rs4267943), NOX4 (rs11018628), DPEP1(rs1126464) oraz CPS1(rs7422339) [20]. Geny te kodują enzymy niezwiązane bezpośrednio ze szlakiem metabolizmu homocysteiny, ale katalizują procesy mające etapy bądź produkty pośrednie wspólne ze szlakami homocysteiny, i których aktywność jest wyraźnie związana ze stężeniem homocysteiny w osoczu krwi. W badaniu przeprowadzonym na blisko 14 000 zdrowych kobiet populacji amerykańskiej przeanalizowano blisko 340 000 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu z użyciem HumanHap300 Duo – Plus Chip. Wykazano istotny związek między polimorfizmami we wszystkich wymienionych *loci* a stężeniem homocysteiny w surowicy krwi. Wyniki te nie zostały całkowicie zreplikowane w niezależnej grupie blisko 1000 pacjentów po przebytych zawałach serca pochodzących z Europy Północnej. Potwierdzono bowiem istotną asocjację dla wariantów genetycznych MTHFR, CBS oraz DPEP1, natomiast nie znaleziono takiego związku dla MUT i NOX4. Związek ze stężeniem homocysteiny a polimorfizmem ostatniego z *loci* CPS1 wykazano tylko dla grupy kobiet. Praca potwierdziła w ten sposób nie tylko wcześniejsze powiązania polimorfizmów MTHFR i CBS związanych bezpośrednio z przemianami homocysteiny, ale pokazała rolę SNP nieznaną dotąd *loci* kodujących enzymy tylko pośrednio związane z metabolizmem homocysteiny, ale wpływających istotnie na jej stężenie w surowicy krwi.

Hiperhomocysteinemia, jak już wcześniej wspomniano, jest uznanym czynnikiem rozwoju miażdżycy oraz ChSN u chorych bez niewydolności nerek. Z drugiej strony w końcowych stadiach PChN u chorych leczonych powtarzalnymi hemodializami zwiększenie stężenia homocysteiny nie jest czynnikiem zwiększenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, uważa się nawet, że jest wręcz odwrotnie. Analiza genetyczna wariantów MTHFR może zatem być w tej grupie chorych szczególnie interesująca.

Migotanie przedsionków to najczęstsze zaburzenie rytmu serca. Szacuje się, że zaburzenie to dotyczy około 6% populacji >65. roku życia i zwiększa się z wiekiem. Ostatnio zmieniły się poglądy na temat elektropatofizjologii choroby [21]. Obecnie wydaje się, iż w elektrofizjologicznym obrazie choroby występuje pewien stopień organizacji, a przyczyna choroby jest wynikiem szybkiego rytmu wyładowań ogniskowych oraz heterogennego przewodzenia o typie migotania. Ponadto zidentyfikowano już wiele rodzin z kilkupokoleniowym wywiadem migotania przedsionków, u których nie znaleziono żadnych przyczyn morfologicznych czy czynnościowych w układzie sercowo-naczyniowym. Powyższe obserwacje wskazują na duże prawdopodobieństwo udziału czynników genetycznych w etiopatogenezie choroby. Dotychczasowe badania wskazywały na *locus* 10q2.3, jednak dopiero sekwencjonowanie całego regionu dzięki nowoczesnym narzędziom biologii molekularnej stopniowo przynosi wskazówki co do potencjalnych miejsc decydujących o rozwoju choroby [22].

Niedawno Gudbjartsson i wsp. wykazali, że ryzyko migotania przedsionków jest istotnie większe u osób z określonymi genotypami w zakresie SNP rs2200733 i rs10033464 [23]. Wnioski te potwierdzono w trakcie niezależnych badań w szeregu innych populacji, wskazując na około 1,5-krotne zwiększenie ryzyka związane z obecnością allele rs2200733T lub allele rs10033464T [24]. Należy podkreślić, że warianty rs2200733 T i rs10033464 T występują w populacji rasy białej często (~40%) i z tego względu badanie ich roli w wywoływaniu zaburzeń rytmu serca może mieć znaczenie dla dużej grupy chorych.

Poza rolą w predyspozycji do migotania przedsionków rs2200733 T i rs10033464 T są istotne także dla warunkowania ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Prawdopodobny mechanizm tego efektu wiąże się z dobrze udokumentowanym powiązaniem między migotaniem przedsionków a tworzeniem skrzeplin.

Pomimo niewątpliwiej roli w patogenezie ChSN w populacji ogólnej nie jest znany wpływ rs2200733 i rs10033464 na choroby krążenia u pacjentów obciążonych czynnikami związanymi z dializą i chorobą nerek. Należy podkreślić, że obecnie nawet spekulacje dotyczące roli wyżej wymienionych czynników genetycznych w tej szczególnej grupie są utrudnione ze względu na brak wiedzy na temat mechanizmu patogenetycznego wpływu zarówno rs2200733, jak i rs10033464. Obydwa bowiem SNP znajdują się poza obszarem zawierającym geny o znanej funkcji.

Podsumowanie

Powyższe dane z piśmiennictwa świadczą o tym, że obecnie prowadzi się wiele badań poszukujących związku

różnych SNP z konkretnymi jednostkami chorobowymi, które w przyszłości pozwolą na uzyskiwanie danych klinicznych i indywidualizowanie terapii. Wyniki tych badań wskażą, które z wybranych SNP korelują i z jaką siłą z poszczególnymi jednostkami chorobowymi (np. ChNS, PChN). Uzyskane wyniki wskażą również na potencjalne patomechanizmy rozwoju tych chorób bądź ich wspólne mechanizmy patogenetyczne, np. rozwoju zmian miażdżycowych u chorych z PChN. Kierunek i siła tych powiązań w tej grupie chorych w odniesieniu do podobnych zależności w populacji ogólnej odpowie na pytanie, czy za znacznie przyspieszony rozwój miażdżycy w grupie chorych z PChN mogą odpowiadać czynniki genetyczne. W przeciwnym wypadku, przy braku asocjacji SNP z ChSN w populacji chorych z PChN, uzyskane wyniki będą sugerować odmienny patomechanizm rozwoju zmian miażdżycowych w tej grupie pacjentów niż w populacji ogólnej. W końcu pozytywne asocjacje poszczególnych SNP z ChSN w tej grupie chorych mogą wskazać na nowe, genetyczne czynniki ryzyka ChSN, zmieniń dotychczasowe metody oceny tego ryzyka oraz stratyfikację chorych w tej ocenie, co z kolei może skutkować dla chorych nowymi zaleceniami lub modyfikacją dotychczasowego sposobu leczenia.

Piśmiennictwo

- Jaxa-Chamiec T.: Prewencja wtórna schorzeń sercowo-naczyniowych jako stały element kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej. *Post. N. Med.*, 2008; 10: 677–697
- Torkmani A., Topol E.J., Schork N.J.: Pathway analysis of seven common diseases assessed by genom-wide association. *Genomics*, 2008; 92: 265–272
- Tousoulis D., Briasoulis A., Papageorgiou N. i wsp.: Candidate gene polymorphisms and the 9p21 locus in acute coronary syndromes. *Trends Mol. Med.*, 2008; 14: 441–449
- Casas J.P., Cooper J., Miller G.J. i wsp.: Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann. Hum. Genet.*, 2006; 70: 145–169
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature*, 2007; 447: 661–678
- Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. i wsp.: The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 217–224
- Bilguvar K., Yasuno K., Niemelä M. i wsp.: Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 1472–1477
- Sharpless N.E., DePinho R.A.: How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2007; 8: 703–713
- Schunkert H., Götz A., Braund P. i wsp.: Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*, 2008; 117: 1675–1684
- Talmud P.J., Cooper J.A., Palmen J. i wsp.: Chromosome 9p21.3 coronary artery disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men. *Clin. Chem.*, 2008; 54: 467–474
- Shen G.Q., Li L., Rao S.: Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 360–365
- Paynter N.P., Chasman D.I., Buring J.E. i wsp.: Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann. Intern. Med.*, 2009; 150: 65–72
- Abdullah K.G., Li L., Shen G.Q. i wsp.: Four SNPs on chromosome 9p21 confer risk to premature familial CAD and MI in an American Caucasian population (GeneQuest). *Ann. Hum. Genet.*, 2008; 72: 654–657
- Trabetti E.: Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J. Appl. Genet.*, 2008; 49 (3): 267–282
- Hazra A., Kraft P., Lazarus R. i wsp.: Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18: 4677–4687
- Tanaka T., Scheet P., Giusti B. i wsp.: Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2009; 84: 477–482
- Dedoussis G.V., Panagiotakos D.B., Pitsavos C. i wsp.: An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2005; 100: 409–414
- Laraqui A., Allami A., Carrié A. i wsp.: Relation between plasma homocysteine, gene polymorphism of homocysteine metabolism-related enzymes and angiographically proven coronary artery disease. *Eur. J. Int. Med.*, 2007; 18: 474–483
- Gueant-Rodriguez R.M., Juilliere Y., Candito M. i wsp.: Association of MTHFR A66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTR A 2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb. Haemost.*, 2005; 94: 510–515
- Paré G., Chasman D.I., Parker A.N. i wsp.: Novel association of CPS1, MUT, NOX4 and DPEP1 with plasma homocysteine in a healthy population: a genome wide evaluation of 13,974 participant in the Women's Genome Health Study. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2009; 2: 142–150
- Parkash R., Verma A., Tang A.S.: Persistent atrial fibrillation: current approach and controversies. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2010; 25: 1–7
- Zeng Z., Tan C., Teng S. i wsp.: The single nucleotide polymorphisms of I (Ks) potassium channel genes and their association with atrial fibrillation in a Chinese population. *Cardiology*, 2007; 108: 97–103
- Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A. i wsp.: Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann. Neurol.*, 2008; 64: 402–409
- Kääb S., Darbar D., van Noord C. i wsp.: Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 2009; 30: 813–819

Obturacyjny bezdech senny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Obstructive sleep apnea in patients with chronic renal failure

Urszula Syta, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Obturacyjny bezdech senny (OBS) jest najczęstszym zaburzeniem snu w ogólnej populacji, często nierozpoznanym. Obserwuje się go u około 4% mężczyzn i 2% kobiet. Powtarzające się bezdechy prowadzące do obniżenia saturacji krwi i problemów ze snem prowadzą do wielu metabolicznych i hormonalnych zaburzeń, są czynnikiem rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i chorób serca. Prowadzą także do zaburzeń rytmu serca.

W artykule przedstawiono podstawowe informacje o patomorfologii i patofizjologii OBS z uwzględnieniem chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN), szczególnie dializowanych, u których zespół ten występuje częściej niż w populacji ogólnej i pogarsza jakość ich życia. Przyczyny i konsekwencje kliniczne wymagają dalszych badań.

Słowa kluczowe: dializoterapia, jakość życia, obturacyjny bezdech senny, przewlekła niewydolność nerek

Abstract. Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleeping disorder, which often remains undiagnosed. It is observed in 4% of men and 2% of women. Recurring apnea, which causes low blood saturation and sleeping problems, eventually leads to numerous metabolic and hormonal disorders. It is also a risk factor for diabetes, hypertension, and heart disease. Moreover, it can cause cardiac arrhythmias.

We present the basic information about the patomorphology and patophysiology of OSA, especially in patients with chronic renal failure (CRF) (particularly those on hemodialysis), in whom OSA is diagnosed more often than in the general population, and whose quality of life is thus significantly deteriorated. The cause and clinical consequences of OSA require further studies.

Key words: chronic renal failure, dialysis, obstructive sleep apnea, quality of life

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 431–434

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Urszula Syta
Klinika Chorób Wewnętrznych Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel. +48 22 68 16 811, e-mail: usyta@mp.pl

Wstęp

Obturacyjny bezdech senny (OBS) to najczęstsze, często nierozpoznane zaburzenie snu, charakteryzujące się utrudnionym przepływem powietrza przez gardło. Powstaje ono pomimo zachowanej aktywności mięśni oddechowych i powoduje zmniejszenie utlenowania krwi, mające odzwierciedlenie w spadku saturacji O₂ zwykle o około 2–4% [1]. Powtarzające się bezdechy lub spłycaenia oddechów w czasie snu powodujące hipoksemię oraz zaburzenia snu prowadzą do licznych zaburzeń metabolicznych i hormonalnych oraz są czynnikami ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego czy choroby niedokrwiennej serca. Mogą również prowadzić do zaburzeń rytmu serca i przewodzenia [2].

U pacjentów z bezdechem w czasie snu stwierdza się zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, które są główną przyczyną 2-krotnie większej umieralności w tej grupie chorych. Również ryzyko zawału serca jest około 2–4 razy większe w tej grupie chorych; u około 50% występuje nadciśnienie tętnicze, obserwuje się również zaburzenia rytmu serca o różnym stopniu nasilenia, częściej też występują udary mózgu. Cukrzyca typu 1 i 2, choroba i zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy, akromegalia, otyłość w przypadku hiperleptynemii, hipogonadyzm, zespół policystycznych jajników sprzyjają rozwojowi OBS.

OBS występuje częściej u kobiet w okresie pomenopauzalnym, a także podczas fizjologicznej ciąży. Stwierdzono, że chorzy z OBS 2–7-krotnie częściej są sprawcami wypadków komunikacyjnych, a zaburzenia snu

mogą wywoływać depresję, zaburzenia czynności poznawczych i zaburzenia emocjonalne [2-5]. Zaobserwowano korelację pomiędzy wskaźnikiem średniego występowania bezdechu/sptyczenia oddechu w ciągu 1 godziny (*apnea hypopnea index* – AHI) a nasileniem objawów depresyjnych, ale u kobiet objawy depresji miały silniejszy związek z otyłością (ocenianą za pomocą wskaźnika masy ciała [*body mass index* – BMI]), natomiast u mężczyzn ze stopniem nasilenia ciężkości OBS. Zmniejszenie nasilenia stopnia depresji w tej grupie chorych osiągnęto poprzez wdrożenie do leczenia oddychania wspomaganego (*continuous positive airway pressure* – CPAP) [6].

Częstość występowania

OBS stosunkowo często spotyka się w populacji dorosłych. Według Young i wsp. występuje on u około 4% mężczyzn i 2% kobiet. Istnieją również doniesienia, że częstość występowania tej jednostki chorobowej może sięgać nawet do 25% u mężczyzn [8]. W Polsce szacuje się, że OBS rozpoznano u około 230 000 osób, a częstość występowania to 16,7% u mężczyzn i 5,4% u kobiet. Jak widać u mężczyzn OBS występuje 2–3 razy częściej, zwykle dotyczy osób w wieku 40–70 lat. To zróżnicowanie występowania w zależności od płci tłumaczy się otyłością centralną charakterystyczną dla mężczyzn i większym napięciem mięśni utrzymujących drożność gardła u kobiet, a także ochronną rolą żeńskich hormonów płciowych (OBS częściej występuje w okresie pomenopauzalnym) [7-10], jakkolwiek według Young i wsp. okres pomenopauzalny jest niezależnym czynnikiem ryzyka. Według pracy Bielickiego i wsp. OBS częściej rozpoznaje się u osób młodych, u nich też choroba jest bardziej nasiloną [7]. W grupie >65. roku życia odsetek kobiet jest znacznie większy niż wśród młodszych chorych [7,8].

Patogeneza i patofizjologia

Patogeneza OBS nie jest do końca poznana. W czasie bezdechu sennego zapada się ściana gardła, którą jako jedyną część dróg oddechowych tworzą wyłącznie tkanki miękkie. Proces ten powoduje przerwanie przepływu powietrza z płuc i do nich, któremu towarzyszą wzmożone ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha nazywane ruchami paradoksalnymi. Zapadanie się gardła zależy od napięcia mięśni podniebienia, gardła i języka, wielkości ujemnego ciśnienia w przestrzeni gardła, a także od anatomicznych zwężeń [3,5].

Rola mięśni podniebienia, jaką odgrywają w OBS, nie jest do końca poznana. Z jednej strony wydaje się, że równoważą one siły sprzyjające zapadaniu się gardła, z drugiej strony pojawiły się badania, w których stwierdzono zanik włókien mięśniowych w języczku i podniebieniu miękkim, co sugerowałoby, że ich sprawność się pogarsza. W czasie snu dochodzi do zmniejszenia aktywności

mięśni górnych dróg oddechowych, co sprzyja powstawaniu bezdechów [5,11].

Zwężenie anatomiczne może być spowodowane obrzękiem podniebienia lub języczka, a także błony śluzowej gardła (spowodowane np. chrapaniem), otyłością i przerostem tkanki tłuszczowej na szyi (pacjenci z OBS mają zazwyczaj krótką, grubą szyję), a także zmianami w budowie i położeniu szczęki, żuchwy, ich niedorozwojem lub cofnięciem. Również przerost języka czy migdałków podniebiennych zmniejsza światło gardła w sposób trwały [10,11].

Wydaje się, że w patogenezie OBS bierze też udział proces zapalny w górnych drogach oddechowych, w których występuje obrzęk, przekrwienie, a także nacieki z komórek zapalnych limfocytów T i plazmocytów. U tych chorych obserwowano zwiększone stężenie we krwi interleukiny 1 β (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor* α – TNF- α). Są to cytokiny prozapalne, które według niektórych autorów mogą wpływać na cykl snu i czuwania [12].

W czasie bezdechu stwierdza się hipoksemię i hiperkapnię, które poprzez pobudzenie chemoreceptorów przerywają bezdech. Wysiłek oddechowy, wzrost ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej i płuc również najprawdopodobniej wpływają na wybudzenie chorego i przerwanie bezdechu. W czasie bezdechu stopniowo spowalnia się rytm serca i obniża ciśnienie tętnicze. W momencie pierwszych skutecznych oddechów czynność serca gwałtownie przyspiesza, a ciśnienie tętnicze gwałtownie wzrasta. Stopień zwolnienia czynności serca zależy od długości bezdechu, nasilenia hipoksemii, napięcia układu przywspółczulnego. Przyspieszenie rytmu serca wynika prawdopodobnie ze wzmożonego napięcia układu współczulnego, zmniejszenia napięcia nerwu błędnego. Obniżanie się ciśnienia jest związane z ujemnym ciśnieniem w klatce piersiowej wywołanym przez nieefektywne wdechy, ale jest to spadek pozorny, ponieważ przyścienne ciśnienie tętnicze wzrasta. Najwyższe ciśnienie tętnicze obserwuje się pod koniec bezdechu [13].

Hipoksja i nadmiar katecholamin prawdopodobnie również są przyczyną obserwowanych zaburzeń rytmu serca i przewodzenia, takich jak: zahamowania zatokowe, bloki przedsionkowo-komorowe różnego stopnia (które mogą prowadzić do asystolii) oraz dodatkowych pobudzeń nad- i komorowych. Zaobserwowano również, że OBS może być niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Wydaje się, że może mieć na to wpływ proces zapalny, którego manifestacją jest zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), jak również stres oksydacyjny wtórny do hipoksji. Istnieją również dowody na to, że u pacjentów, u którego do tej pory nie rozpoznano choroby wieńcowej, mogą występować zmiany w zapisie elektrokardiograficznym pod postacią obniżenia odcinka ST, często niereagujących

na tradycyjne leczenie. Wydaje się, że zmniejszenie utleniania krwi, zwiększenie aktywności układu współczulnego oraz zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (zależne od tachykardii) wywołują te epizody. U pacjentów z OBS obserwuje się również zwiększone ryzyko występowania niewydolności serca, udarów mózgu, nadciśnienia płucnego [14].

U pacjentów z OBS często występuje upośledzony metabolizm węglowodanów (odpowiada za to najprawdopodobniej fragmentacja snu powodująca aktywację układu współczulnego oraz osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej), wtórne zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi oraz zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [15-18].

W badaniu Coughlin i wsp. stwierdzono, że zespół metaboliczny występuje 9 razy częściej u pacjentów z OBS oraz istnieje niezależny związek pomiędzy OBS a hiperinsulinemią i insulinoopornością [19]. W badaniu Handy i wsp. insulinooporność korelowała również z AHI, minimalnym SpO_2 oraz czasem desaturacji w czasie snu [20]. Badanie Sleep Heart Health Study potwierdziło niezależny związek pomiędzy OBS a cukrzycą typu 2, a także nasileniem nocnej hipoksemii, liczbą wybudzeń w czasie snu a insulinoopornością [21]. Stwierdzono również związek pomiędzy hipoksemią a nietolerancją glukozy i insulinoopornością, niezależnie od wieku, płci, BMI oraz obwodu w pasie. Proponowany przez badaczy mechanizm tych zależności bierze pod uwagę wpływ przerywanej przewlekłej hipoksji oraz fragmentacji snu na zwiększenie aktywności układu współczulnego, aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz zwiększenie syntezy cytokin zapalnych [20-22]. Przeprowadzono również badania stężeń adiponektyny u pacjentów z OBS, w których stwierdzono jej zmniejszone wartości, które z kolei korelowały z BMI, indeksem AHI oraz saturacją [23].

Chorzy dializowani a obturacyjny bezdech senny

OBS znacznie częściej spotyka się u chorych hemodializowanych niż w populacji ogólnej, według niektórych autorów nawet 10-krotnie częściej [23,24]. W pracy Sabry i wsp. stwierdzono występowanie zaburzeń snu u 79,5% przebadanych pacjentów hemodializowanych, wśród których najczęstszym zaburzeniem była bezsenność (65,9%), zespół niespokojnych nóg (42%), OBS (31,8%), chrapanie (27,3%), zwiększona senność w czasie dnia (15,9%), narkolepsja (15,9%), a także lunatyzm (3,4%). Zaburzenia snu najczęściej występowały u pacjentów hemodializowanych z niedokrwistością oraz hipalbuminemią i nieadekwatną dializoterapią [24]. Podobne zaburzenia snu obserwuje się również u chorych leczonych dializą otrzewnową, u tych pacjentów prawdopodobnym mechanizmem powstawania zaburzeń snu może być przewodnienie i mocznicą [25].

W badaniu Molnar i wsp. obserwowano, że również u pacjentów po przeszczepieniu nerki ryzyko OBS jest duże. Stwierdzono, że nieprawidłowa funkcja nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia bezdechu sennego [23].

Przyczyna częstszego występowania obturacyjnego bezdechu podczas snu u chorych z uszkodzeniem nerek

Jest kilka teorii tłumaczących ten problem. Obserwuje się częstsze nadużywanie leków nasennych przez chorych hemodializowanych i hiperkapnię w ciągu dnia. Wydaje się, że niedokrwistość i niedobory żelaza oraz mocznicą mogą wpływać na występowanie zaburzeń snu [24-28]. Coraz częściej pisze się o insulinooporności jako mechanizmie prowadzącym do zaburzeń snu w tej grupie chorych [29]. Występuje ona częściej u osób otyłych ze współistnieniem OBS, rozwija się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek. Może być wywoływana przez ulegające retencji toksyny mocznicowe, przewlekłą kwasicę metaboliczną, zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy jonowej, jakościowe i ilościowe zaburzenia receptorów insulinowych na adipocytach, komórkach mięśni szkieletowych i hepatocytach, przewlekły stan zapalny, a rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego może korzystnie wpływać na poprawę wskaźników insulinooporności [30,31].

Kolejnym, niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka może być brak adekwatności dializy, a jedną z metod leczenia problemów ze snem staje się nocna hemodializa lub przeszczepienie nerki [32,33]. W pracy Sydneya i wsp. zaobserwowano poprawę jakości snu (monitorowaną wskaźnikiem AHI) u pacjentów z OBS leczonych nocną dializą otrzewnową w porównaniu z leczonymi ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową. Wysłunio tezę, że poprawę tę osiągnięto poprzez większą redukcję ogólnej ilości wody w organizmie i lepszą ultrafiltrację [34].

W pracy Mucsi i wsp. zaburzenia snu u pacjentów dializowanych okazały się niezależnym czynnikiem nasilającym poczucie choroby i pogarszającym jakość życia, zależnym od zdrowia w porównaniu z chorymi ze schyłkową niewydolnością nerek bez problemów ze snem [35].

OBS jest chorobą, którą po rozpoznaniu można leczyć lub wyleczyć. Daje to szansę na poprawę jakości życia i zmniejszenie nasilenia depresji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Podsumowanie

OBS jest ciągle rzadko rozpoznawaną jednostką chorobową zwłaszcza u osób, u których nie występuje otyłość ani zespół metaboliczny. Obarczona jest dużym

ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób psychicznych, znacznie pogarsza się jakość życia. Zaburzenia koncentracji i nadmierna senność w ciągu dnia u kierowców stanowią niebezpieczeństwo nie tylko dla samego chorego, ale także dla innych osób. Wydaje się, że stanowi to poważny problem wśród chorych leczonych dializami.

Konieczne jest wczesne wykrywanie OBS, ale wymaga to zaangażowania wielu specjalistów, nie tylko chorych płuc, ale także kardiologów, lekarzy rodzinnych, specjalistów chorób wewnętrznych, diabetologów, ginekologów i psychiatrów, do których może się zgłosić chory z nierozpoznanym OBS.

Piśmiennictwo

1. Al Lawati N.M., Patel S.R., Ayas N.T.: Epidemiology, risk factors and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog. Card. Dis.*, 2009; 51: 285–293
2. Kumor M., Chazan R.: Zaburzenia endokrynologiczne w przebiegu obturacyjnego bezdechu podczas snu. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2007; 75: 65–71
3. Nowiński A., Bieleń P., Jonczak L., Sliwiński P.: Wpływ leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych na czynność mięśni oddechowych oraz wydolność fizyczną u chorych na obturacyjny bezdech senny i zespół nakładania. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2007; 75: 46–56
4. Pływaczewski R., Czystowska M., Skoczylas A. i wsp.: Ocena związków pomiędzy wiekiem oraz występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2009; 77: 235–241
5. Zieliński J.: Mechanizmy i patofizjologia obturacyjnego bezdechu podczas snu. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2007; 75: 9–14
6. Farnik M., Pierzchała W.: Stan emocjonalny, funkcje poznawcze i jakość życia u chorych na OBPS. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2007; 75: 77–79
7. Bielicki P.: Obturacyjny bezdech podczas snu u osób młodych i w podeszłym wieku – różnice i podobieństwa. *Pneum. Alerg. Pol.*, 2006; 74: 56–58
8. Young T., Palta M., Dempsey J. i wsp.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1230–1235
9. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A.: Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 1181–1185
10. Conway W.A., Bower G.C., Barnes M.E.: Hypersomnolence and intermittent upper airway obstruction: occurrence caused by micrornathia. *JAMA*, 1977; 237: 2740–2742
11. Ścierański W.: Struktura histopatologiczna podniebienia miękkiego u chorych z zespołem obturacyjnych bezdechów sennych. *Sen*, 2004; 4: 49–53
12. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. i wsp.: Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1313–1316
13. Pałasiewicz G., Burakowski J., Cieśllicki J.K. i wsp.: Wpływ oddychania pod stałym dodatnim ciśnieniem na zaburzenia rytmu i automatyzmu serca u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneum. Alerg. Pol.*, 1993; 61 (supl. 1): 94–100
14. Volk R., Kara T., Somers V.K.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 108: 9–12
15. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 1999; 354: 1435–1439
16. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B. i wsp.: Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch. Int. Med.*, 2005; 165: 863–867
17. Rosmond R., Dallman M.F., Björntorp P.: Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 1853–1859
18. Björntorp P.: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991; 14: 1132–1143
19. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. i wsp.: Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 735–741
20. Makino S., Handa H., Suzukawa K. i wsp.: Obstructive sleep apnea syndrome, plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Clin. Endocrin.*, 2006; 64: 12–19
21. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. i wsp.: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160: 521–530
22. Zhou L., Wang B., Zhang Q. i wsp.: Study of the level of adiponectin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2010; 24: 264–266 (w j. chińskim)
23. Molnar M.Z.: High prevalence of patients with a high risk for OSA syndrome after kidney transplantation – association with declining renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 2686–2692
24. Sabry A.A., Abo-Zenah H., Wafa E. i wsp.: Sleep disorders in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2010; 21: 300–305
25. Tang S.C., Lai K.N.: Sleep disturbances and sleep apnea in patients on chronic peritoneal dialysis. *J. Nephrol.*, 2009; 22: 318–325
26. Hanly P.: Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin. Dial.*, 2004; 17: 109–114
27. Noda A., Nakai S., Soga T. i wsp.: Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients. *Intern. Med.*, 2006; 45: 1273–1278
28. Novak M., Mendelssohn D., Shapiro C.M., Mucsi I.: Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin. Dial.*, 2006; 19: 210–216
29. Ip M.S., Lam B., Ng M.M. i wsp.: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165: 670–676
30. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T., Nagase M.: Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 65–70
31. Kobayashi S., Maesato K., Moriya H. i wsp.: Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 45: 275–280
32. Perl J., Unruh M.L., Chan C.T.: Sleep disorders in end-stage renal disease: markers of inadequate dialysis? *Kidney Int.*, 2006; 70: 1687–1693
33. Hanly P.J., Pierratos A.: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 102–107
34. Tang S.C., Lam B., Lai A.S. i wsp.: Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis. Is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 4: 410–418
35. Mucsi I., Molnar M.Z., Rethelyi J. i wsp.: Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1815–1822

Ocena funkcji nerek u chorych z niewydolnością serca

Evaluation of renal function in patients with chronic heart failure

Małgorzata Piotrowska

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Korewicki

Streszczenie. Zaburzenia funkcji nerek występują u znacznej części chorych leczonych z powodu niewydolności serca. Nerki odgrywają istotną rolę w rozwoju mechanizmów kompensacyjnych w odpowiedzi na zaburzenia funkcji układu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie zaburzenia w układzie krążenia występujące w niewydolności serca przyczyniają się istotnie do pogorszenia czynności nerek. Przewlekła niewydolność serca i niewydolność nerek mają wiele wspólnych mechanizmów patogenetycznych. Wraz z zaawansowaniem niewydolności serca zwiększa się częstość występowania niewydolności nerek. Dlatego monitorowanie funkcji nerek jest konieczne na każdym etapie leczenia chorych z niewydolnością serca. Ocena funkcji nerek i wczesna identyfikacja zaburzeń filtracji kłębuszkowej u chorych z niewydolnością serca pozwalają na wdrożenie właściwego postępowania nefroprotektoryjnego. Zachowanie przesączania kłębuszkowego może poprawić rokowanie u chorych z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: funkcja nerek, niewydolność nerek, przewlekła niewydolność serca

Abstract. Renal dysfunction affects a significant number of patients with chronic heart failure. The kidneys are crucial in the development of compensation mechanisms in response to cardiovascular system disorders. At the same time, cardiovascular system disorders in chronic heart failure contribute considerably to the deterioration of renal function. Chronic heart failure and renal insufficiency have many common pathogenic mechanisms. Development of heart failure leads to renal impairment. Therefore, renal function monitoring in patients with chronic heart failure is necessary during each phase of treatment. Renal function evaluation and early identification of abnormal glomerular filtration rate in these patients allow to introduce appropriate procedures to protect renal function. Preventing the decrease of glomerular filtration rate may improve the prognosis in patients with chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, renal failure, renal function

Nadesłano: 22.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 435–439
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Piotrowska
Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii,
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 607 670 755,
e-mail: mpiotrowska@ikard.pl

Wstęp

Do podjęcia tematu oceny funkcji nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) skłaniają dane epidemiologiczne oraz dane kliniczne dotyczące niewydolności serca (NS). Jak wynika z dostępnych raportów częstość NS zwiększa się z wiekiem. Według danych amerykańskich u osób >50. roku życia występuje ona u mniej niż 1% populacji, w wieku 50–70 lat u 5%, a >70. roku życia u 10% [1]. Szacuje się, iż w Europie na NS choruje około 10 mln pacjentów [2].

PNS to zespół postępujących objawów chorobowych, który powoduje dużą śmiertelność, mimo postępów w diagnostyce i leczeniu, porównywalną ze śmiertelnością w chorobach nowotworowych [3]. Ponadto obserwacje kliniczne wskazują na częste współistnienie

dysfunkcji nerek u chorych z NS. Największa zapadalność na NS dotyczy chorych >70. roku życia. W tej populacji procesy starzenia się organizmu prowadzą do odnaczyniowego stwardnienia kłębuszków nerkowych i zmniejszenia przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) [4].

Jak pokazują wyniki wielu przeprowadzonych badań pogorszenie czynności nerek nasila występowanie zaostrzeń NS, zwiększając częstość hospitalizacji. Ponadto wystąpienie dysfunkcji nerek nasila ogólną śmiertelność oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [5-7]. Tradycyjne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, starszy wiek, występują powszechnie u chorych z upośledzoną funkcją nerek.

Wiele badań udowodniło, iż niewydolność nerek (NN) jest istotnym, niezależnym od frakcji wyrzutowej

czy klasy hemodynamicznej NYHA czynnikiem rokowniczym u chorych z NS zarówno z dysfunkcją skurczową, jak i rozkurczową lewej komory [8,9].

Wiele decyzji diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z NS musi uwzględniać czynność nerek. Wieleletnia, często złożona z kilku leków terapia farmakologiczna powinna uwzględniać interakcje lekowe i wydolność narządów biorących udział w ich metabolizmie.

Z kolei leczenie zabiegowe u chorych z NS (operacje kardiologiczne, zabiegi plastyki wieńcowej, przeszczepianie serca) są obciążone większym ryzykiem u chorych z pogorszeniem czynności nerek. Ryzyko nasilenia dysfunkcji nerek u osób z ich upośledzoną wydolnością podczas koronarografii wynosi 10–40%. U około 10% z nich następuje trwałe upośledzenie ich czynności wymagające wdrożenia leczenia nerkozastępczego na stałe.

W jednej z metaanaliz obejmujących 16 badań i ponad 80 tys. osób z NS hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie wykazano: u 63% badanych dysfunkcję nerek (stężenie kreatyniny >1,0 mg/dl, GFR <90 ml/min lub stężenie cystatyny-C >1,03 mg/dl), z tego u 29% średniego i ciężkiego stopnia (stężenie kreatyniny >1,5 mg/dl, GFR <53 ml/min lub stężenie cystatyny-C >1,56 mg/dl).

Analiza pokazuje też wyraźny związek śmiertelności w grupie chorych z upośledzeniem czynności nerek. Po upływie 1 roku ogólna śmiertelność w grupie badanych wynosiła 38%, w grupie ze średnią i ciężką dysfunkcją nerek 51% w porównaniu z 24% śmiertelnością w grupie bez cech jakiegokolwiek dysfunkcji nerek. Wykazano 15% zwiększenie ryzyka zgonu dla każdego zwiększenia o 0,5 mg/dl stężenia kreatyniny i 7% zwiększenie ryzyka zgonu przy każdym zmniejszeniu GFR o 10 ml/min [10].

Dane z rejestru chorych ze zdekompenowaną NS ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure Registry) wskazują, iż w tej grupie u około 64% chorych stwierdzono GFR <60 ml/min/1,73 m², w tym blisko u 44% chorych stwierdzono 3. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN).

Wspólne ogniwa patogenezy niewydolności nerek i niewydolności serca

Wzajemne oddziaływanie na siebie czynności nerek i układu sercowo-naczyniowego wynika z wpływu na funkcje endokrynne i hemodynamiczne obu tych układów. Nerki są miejscem metabolizmu wielu biologicznie aktywnych cząsteczek.

Dysfunkcja nerek wiąże się z licznymi zmianami aktywnych biologicznie czynników, które prowadzą do zaburzeń fibrynolizy i aktywacji krzepnięcia, dysfunkcji śródbłonna, insulinooporności, zaburzenia równowagi między stężeniem endoteliny i tlenu azotu, zwiększenia aktywności markerów zapalenia i stężenia homocysteiny [11]. Oddziaływanie tych czynników na miokardium oraz na śródbłonek i mięśnie gładkie naczyń krwionośnych niesie za sobą szereg zmian morfologicznych prowadzących do przerostu i remodelingu serca i naczyń. Wskutek zaburzonych przemian

wapniowo-fosforanowych w wyniku wtórnej nadczynności przytarczyc dochodzi do wzmożonej kalcyfikacji w ścianach naczyń krwionośnych.

W dysfunkcji nerek w badaniu z wykorzystaniem miokroneurografii wykazano zwiększenie aktywności współczulnej nie tylko w zaawansowanych, ale też w początkowych stadiach NN. W NS aktywacja układu sympatycznego prowadzi do kompensacyjnego skurczu naczyń oporowych w łożysku naczyniowym nerek i pobudzenia wydzielania reniny w nerkach.

Kluczowa rola przypada aktywacji ogólnoustrojowego i tkankowych układów renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Angiotensyna II będąca produktem aktywacji tych układów wywiera silne działanie biologiczne na mięsień sercowy i naczynia, powodując apoptozę miocytów, włóknienie miokardium i w konsekwencji rozstrzeń serca.

Istotną rolę w patogenezie przebudowy serca i naczyń odgrywa też aldosteron, którego stężenie zwiększa się także wtórnie już w trakcie blokady układu RAA przez inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę [12].

Inicjująca rola w rozwoju NS przypada czynnikiem mechanicznym i hemodynamicznym. Spadek kurczliwości miokardium wyzwała szereg mechanizmów kompensacyjnych, do których należy nerkowa retencja sodu i wody, a które prowadzą wtórnie do zwiększenia obciążenia serca [13].

Hemodynamiczny model wzajemnych zależności objętości łożyska naczyniowego, rzutu minutowego, ciśnienia tętniczego krwi i ciśnienia w krążeniu płucnym w NS i NN przedstawił Guyton [14]. Interakcje zachodzące pomiędzy dysfunkcją nerek i objawami NS prowadzące do ciężkiego zespołu klinicznego obciążonego dużą śmiertelnością proponuje się określić ciężkim zespołem sercowo-nerkowym. W zrozumieniu jego patomechanizmu pomaga hemodynamiczny model Guytona rozszerzony o mechanizmy neurohumoralne: aktywację układu współczulnego, układu RAA, reakcji zapalnej i równowagi pomiędzy oksydacją cząstek biologicznych a produkcją tlenu azotu [15].

Większość mechanizmów patofizjologicznych łączących funkcję serca i nerek. Określenie pojęcia zespołu sercowo-nerkowego (*cardiorenal syndrome*) i klasyfikacja według Ronco i wsp. uwypukla mechanizm prowadzący do uszkodzenia funkcji nerek. W typie 1 klasyfikacji zespołu sercowo-nerkowego gwałtowne pogorszenie czynności nerek następuje wskutek ostrej dekompenсации krążenia, w typie 2 w PNS dochodzi do przewlekłego uszkodzenia nerek [16].

Metody oceny funkcji nerek u chorych z niewydolnością serca

Powszechnie stosowanym wskaźnikiem czynności wydalicznej nerek jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz GFR wyrażany zwykle jako klirens kreatyniny.

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi należy do podstawowych oznaczeń biochemicznych u pacjentów z NS w trakcie diagnostyki i następnie prowadzonego leczenia farmakologicznego. Cechuje go jednak mały stopień czułości. Stężenie kreatyniny ulega zwiększeniu w surowicy dopiero podczas utraty co najmniej 50% czynnych nefronów. Wytwarzanie kreatyniny jako produktu metabolizmu białek mięśniowych jest zmienne w ciągu doby – większe w ciągu dnia, a mniejsze w godzinach nocnych. Zależy również od masy mięśniowej. W NS obserwuje się zmiany anatomiczne i czynnościowe w mięśniach szkieletowych wtórnie do zmian hemodynamicznych i przemian energetycznych. Skutkiem tego jest osłabienie oraz zmniejszenie masy mięśniowej [13].

W populacji osób z NS około 70% to chorzy >70. roku życia. Prawie u połowy osób >70. roku życia mimo prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy krwi stwierdza się zmniejszenie GFR.

Główną rolę w badaniach czynnościowych nerek odgrywają badania klirensowe, które określają współczynnik oczyszczania (klirens) jako objętość osocza oczyszczonego przez nerki dla danej substancji w jednostce czasu. Obliczanie wielkości GFR jest klasycznym przykładem zastosowania badań klirensowych.

Klirens endogennej kreatyniny stosowany rutynowo podobnie jak stężenie kreatyniny zależy od masy mięśniowej i u pacjentów z NS, wskutek zmniejszenia tej masy, może być zaniżony.

Z wartości stężenia kreatyniny we krwi zaleca się wyliczenia klirensu kreatyniny na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta, który uwzględnia zmienne dotyczące masy ciała, wieku i płci pacjenta [4]:

$$\text{GFR} = [(140 - \text{wiek}) : 72 \times \text{Ckr}] \times \text{masa ciała w kg} \\ (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Ckr – stężenie kreatyniny w mg/dl

W NS w sytuacji towarzyszących obrzęków udział masy mięśniowej w całkowitej masie ciała jest mniejszy. Zmiany wolemii zależą też od intensyfikacji leczenia diuretycznego. Należy uwzględnić ten fakt, wyliczając klirens kreatyniny według wzoru Cocrofta i Gaulta.

Pomiarów czynności filtracyjnej nerek powinno się dokonywać w okresie optymalnego wyrównania hemodynamicznego pacjenta.

Rzadziej używaną metodą, ale uwzględniającą stężenie azotu mocznika we krwi oraz stężenie albumin, jest formuła MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [4]:

$$\text{GFR} = (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = 170 \times \text{Ckr} \times \text{SUN} \times \text{ALB} \times 0,762 \\ (\text{w przypadku kobiet}) \times 1,180 \text{ (w przypadku rasy czarnej)}$$

SUN – stężenie azotu mocznika w mg/dl, ALB – stężenie albuminy w surowicy w g/dl

Zmniejszenie GFR jest podstawą definicji NN. Spotykane w piśmiennictwie różne definicje PNN łączy pogląd, iż najbardziej uchwytym wykładnikiem upośledzenia

czynności nerek jest zmniejszenie GFR poniżej przyjętej arbitralnie wartości w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Według National Kidney Foundation PNN to zmniejszenie GFR <60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała trwające ≥3 miesiące [17].

W licznych badaniach u pacjentów z NS podkreśla się wartość prognostyczną GFR. Stwierdzenie GFR <60 ml/min wiąże się ze znamienne większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W przebiegu schorzeń sercowo-naczyniowych w populacjach dużego ryzyka (cukrzyca, zawał serca, NS) wartość GFR stanowi niezależny czynnik złego rokowania [20]. Retrospektywna analiza danych statystycznych badania SOLVD (pacjenci ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory [EF] <35%) pokazuje istotną statystycznie zależność przeżycia od redukcji GFR [18].

W badaniach laboratoryjnych do oceny funkcji nerek coraz częściej stosowaną metodą jest oznaczanie białka cystatyny-C w osoczu. W odróżnieniu od klirensu kreatyniny stężenie to nie zależy od płci, wieku i masy mięśniowej. Ponadto cystatyna-C produkowana jest przez wszystkie komórki jądrzaste organizmu ze stałą prędkością, dlatego jej stężenie w surowicy wykazuje niewielkie wahania dobowe.

Stężenie cystatyny-C zależy jedynie od wielkości GFR i stanowi czuły test dysfunkcji GFR, gdyż zwiększenie jej stężenia (wartości referencyjne 1,5 mg d/l) obserwuje się już przy niewielkim zmniejszeniu GFR. Ponadto oznaczenie cystatyny-C należy do prostych metod laboratoryjnych w porównaniu z pracochłonnymi wyliczeniami klirensu kreatyniny.

W wielu doniesieniach podkreśla się, iż oznaczanie cystatyny-C u chorych z NS może być dobrym sposobem identyfikacji wczesnej dysfunkcji nerek [19].

W badaniach u pacjentów >65. roku życia stwierdzono przydatność oznaczania cystatyny-C jako wskaźnika w stratyfikacji ryzyka i markera ciężkości NS.

Wykazano ponadto dobrą korelację tego oznaczenia z innymi wskaźnikami GFR chorych w starszym wieku [19,20].

Oznaczanie mikroalbuminurii jest powszechnie stosowanym wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyń, a co za tym idzie przepuszczalności naczyń dla makrocząstek.

Definiowana jako utrata albumin z moczem w ilości 30–300 mg/dobę jest wczesnym markerem dysfunkcji GFR. Znana jest przydatność tego wskaźnika we wczesnych stadiach nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej.

Do mikroalbuminurii dochodzi w mechanizmie zaburzonej hemodynamiki kłębuszka nerkowego i wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego w wyniku aktywacji układu RAA. W patogenezie białkomoczu wykazano rolę dysfunkcji komórek śródbłonna w następstwie aktywacji procesów zapalnych.

Z obecnością białkomoczu wykazano współistnienie zaburzenia równowagi pomiędzy stężeniem tlenu azotu (NO) i endoteliny 1, aktywację mediatorów zapalnych,

zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), interleukiny 6 (IL-6), aktywności prokoagulacyjnego czynnika tkankowego, czynnika von Willebranda oraz stężenia fibrynogenu [21].

W wielu prospektywnych badaniach epidemiologicznych podkreśla się silny związek białkomoczu i mikroalbuminurii z nasileniem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Badania nad rolą białkomoczu dotyczą głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z czynników etiologicznych NS. Wyniki badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą można zatem odnosić do populacji pacjentów z NS.

Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym hospitalizacji z powodu zastoinowej NS, występuje w grupie chorych z mikroalbuminurią.

W badaniu LIFE w populacji pacjentów ze średnio ciężkim nadciśnieniem tętniczym stwierdzenie przerostu lewej komory korelowało z występowaniem mikro- i makroalbuminurii w porównaniu z chorymi bez przerostu. W ocenie funkcji nerek posłużono się tu prostym wskaźnikiem, tj. stężeniem albuminu do kreatyniny w pierwszej porannej porcji moczu (>3,5 mg albumin/mmol kreatyniny) [22]. Znaczące badania HOPE, MRFIT i INSIGHT dowodzą, iż białkomocz należy uznać za istotny i niezależny od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szereg prac dotyczących korzystnego nefroprotekcijnego działania inhibitorów enzymu konwertującego i blokerów receptora AT1 postępuje się albuminurią jako wskaźnikiem skuteczności działania tych grup leków. W badaniu HOPE udowodniono silną redukcję albuminurii u pacjentów z cukrzycą leczonych ramiprylem [23,24].

Podawanie benazeprylu pacjentom z NN bez cukrzycy (badanie AIPRI) istotnie zmniejszyło liczbę chorych z progresją dysfunkcji nerek, a korzyści były tym większe, im większe było wyjściowe wydalanie białka z moczem [25].

W większości cytowanych badań oceniano ilościowe wydalanie dobowe albuminu z moczem.

W NS zmniejszenie rzutu minutowego powoduje zmniejszenie perfuzji nerkowej. Powoduje to aktywację układów neurohumoralnych, takich jak układ RAA, układ adrenergiczny, wazopresyna i endotelina. Skurcz naczyń odprowadzających kłębuszka nerkowego jest częściowo równoważony przez działanie hormonów wazodylatacyjnych o działaniu natriuretycznym.

Stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide* – BNP) oraz N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (*amino-terminal pro brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) koreluje z nasileniem NS i w wielu badaniach jest uznanym wskaźnikiem diagnostycznym, charakteryzując się wysoką wartością wykluczającą. Duże stężenie NT-pro-BNP stanowi niezależny czynnik śmiertelności ogólnej u pacjentów z NS oraz ma znaczenie predykcyjne w określaniu nagłych zgonów sercowych [26,27].

Wykazano, iż nawet niewielka dysfunkcja nerek powoduje zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych BNP i NT-pro BNP. Wiążąc ze sobą patofizjologiczne ogniwa NN i NS postuluje się, iż zwiększone stężenie hormonów natriuretycznych może być wspólnym wykładnikiem i wczesnym predyktorem funkcji sercowo-nerkowej [28].

Analiza subpopulacji pacjentów z ostrą NS w badaniu ICON (International Collaborative of NT-pro BNP) wskazuje, iż łączne zwiększenie stężenia NT-pro BNP i zmniejszenie GFR ma większą wartość predykcyjną w tej grupie chorych, niż każdy z tych parametrów oddzielnie [29].

Wśród markerów aktywacji neurohumoralnej, zapalnej i uszkodzenia miokardium poszukuje się klinicznie przydatnych wskaźników, które mogłyby służyć wyodrębnieniu grup dużego ryzyka u chorych z NS.

Obok wymienianej wcześniej cystatyny-C ostatnio wykorzystuje się biomarkery czynności nerek, które oznaczane w surowicy lub w moczu, specyficzne dla uszkodzenia różnych struktur w nerkach, mogą być przydatne we wczesnych stadiach dysfunkcji nerek. Wśród nich wymienić należy m.in. lipokainę związaną z żelatynazą neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) jako wczesny marker uszkodzenia cewek nerkowych, którego przydatność opisuje się w diagnostyce ostrej NS. Spośród innych markerów funkcji nerek w moczu oznacza się produkowane w nerkach białko: interleukinę-18 [IL-18], cząsteczkę 1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1* – KIM-1), będące predyktorem ostrego uszkodzenia nerek i podobnie jak NGAL przemawiające za złym rokowaniem u chorych z ostrą NN. Ich przydatność w ocenie funkcji nerek w NS nie została dotąd ustalona [30,31].

Istota czynności wydalniczej nerek wymaga prawidłowej perfuzji nerkowej. W warunkach prawidłowych przepływ nerkowy stanowi około 25% całkowitego rzutu minutowego serca.

W przypadku zmniejszenia rzutu minutowego następuje proporcjonalne zmniejszenie przepływu nerkowego oraz również proporcjonalne do zmniejszenia rzutu minutowego zwiększenie oporu przepływu nerkowego.

Parametry te oszacować można za pomocą nieinwazyjnych metod przepływu krwi w ultrasonograficznym badaniu dopplerowskim.

W ocenie GFR u chorych z NS mogą mieć również znaczenie izotopowe badania czynnościowe. Używany w tym celu znakowany technetem DTPA (kwas dietylenotriamonopentaoktowy) filtrowany przez kłębki nerkowe nie jest reabsorbowany w cewkach nerkowych i dlatego stanowi dobry marker GFR. Wartość tej metody wyraźnie zawodzi w stadiach zaawansowanej NN przy zmniejszeniu GFR <15 ml/min.

Podsumowanie

Wykorzystanie prostych i dostępnych metod laboratoryjnych stanowi podstawę diagnostyki funkcji nerek w populacji chorych z NS. W przypadku większości badań dotyczących oceny funkcji nerek postępowano się stężeniem kreatyniny w surowicy oraz wskaźnikiem GFR. Parametry te pozwalają wyłonić chorych zagrożonych rozwojem PChN wśród chorych z NS.

Obiecujące dla wczesnej diagnostyki PChN są badania nad nowymi biomarkerami czynności nerek. Cystatyna-C jest wskaźnikiem o udowodnionej wartości w wykrywaniu uszkodzenia nerek we wczesnym, bezobjawowym okresie. Jej oznaczanie pozwala wyłonić grupę chorych we wczesnych stadiach upośledzonej czynności nerek i umożliwić podjęcie optymalnych działań nefroprotektoryjnych. Rola innych markerów czynności nerek w diagnostyce przewlekłej NS nadal nie została ustalona.

Protekcja czynności nerek i zachowanie GFR może opóźnić rozwój NS. Redukcja białkomoczu jest jednym z czynników opóźniających progresję PChN. Oznaczanie białkomoczu czy albuminurii służy monitorowaniu skuteczności leczenia dysfunkcji nerek. Rokownicze znaczenie u pacjentów z NS ma oznaczanie GFR oraz stężenia peptydów natriuretycznych.

Dalszy postęp badań przyczynić się może do jeszcze lepszego poznania zależności pomiędzy czynnością nerek i NS, dostarczając nowych metod diagnostycznych i rokowniczych, dających wymierne korzyści kliniczne.

Piśmiennictwo

- American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association, Dallas, 2001
- Cowie M.R., Mustered A., Wood D.A. i wsp.: The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.*, 1997; 18: 208–223
- Steward S., MacIntyre K., Hole D.J. i wsp.: More "malignant" than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001; 3: 315–322
- Książek A., Rutkowski B.: *Nefrologia*. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin, 2004; wyd. I
- Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. i wsp.: The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 681–689
- Forman D.E., Butler J., Wang Y. i wsp.: Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43: 61–67
- Fried L.F., Shlipak M.G., Crump C. i wsp.: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 1364–1372
- Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. i wsp.: Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 102: 203–210
- Mc Alister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W.: Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*, 2004; 109: 1004–1009
- Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. i wsp.: Renal impairment and outcomes in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 1987–1996
- Shlipak M.G., Fierd L.F., Crump C. i wsp.: Elevations of inflammatory and pro-coagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*, 2003; 107: 87–92
- Opolski G., Filipiak K.J.: *Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2000; wyd. I
- Lewartowski B.: Konsekwencje hemodynamiczne przerostu i niewydolności serca. *Kardiologia Polska*, 2000; 53: III-9
- Guyton A.C.: The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control – its infinite gain! *Hypertension*, 1990; 16: 725–730
- Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A.: The severe cardiorenal syndrome "Guyton revisited". *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 11–17
- Ronco C., Chionh C.Y., Haapio M. i wsp.: The cardiorenal syndrome. *Blood Purif.*, 2009; 27: 114–126
- National Kidney Foundation: *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*, NKF, New York, 2002
- Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G. i wsp.: Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 955–962
- Sarnak M.J., Katz R., Stehman-Breen C.O., Fried L.F. i wsp.: Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142: 497–505
- Van Den Noortgate N.J., Janssens W.H., Delanghe J.R. i wsp.: Serum cystatin-C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2002; 50: 1278–1282
- Naumnik B., Borawski B., Pawlak K., Myśliwiec M.: Renal function, proteinuria and ACE-inhibitor therapy as determinants of plasma levels of endothelial markers. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 526–527
- Watchell K., Olsen M.H., Dahlöf B. i wsp.: Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J. Hypertens.*, 2002; 20: 405–412
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 145–153
- Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000; 356: 366–372
- Maschio G., Alberti D., Janin G. i wsp.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 939–945
- Remme W.J., Swedberg K., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 1527–1560
- Hobbs F.D., Davis R.C., Roalke A.K. i wsp.: Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ*, 2002; 324: 1498–1500
- Luchner A., Hengstenberg C., Löwel H. i wsp.: Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension*, 2005; 46: 118–123
- van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Baggish A.L. i wsp.: Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 1621–1627
- Collins S., Sperling M., Storrow A. i wsp.: Urinary NGAL levels predict acute kidney injury in emergency department patients with acute heart failure. *J. Cardiac Failure*, 2010; 16 (supl.): 29–30
- Cruz D.N., Goh C.Y., Haase-Fielitz A. i wsp.: Early biomarkers of renal injury. *Congest. Heart Failure*, 2010; 16 (supl. 1): 25–31

Czynność endokrynną tkanki tłuszczowej

The endocrine function of adipose tissue

Katarzyna Romejko-Ciepielewska, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Tkanka tłuszczowa jest podstawowym magazynem energetycznym organizmu i przez wiele lat jej rolę sprowadzano do gromadzenia energii. Obecnie coraz częściej mówi się o tkance tłuszczowej jako o gruczole endokrynnym, będącym źródłem wydzielania wielu hormonów. Odkrywane są nowe hormony tkanki tłuszczowej, rola większości z nich jest badana, a poznanie jej wymaga czasu. Adipocytokiny (hormony tkanki tłuszczowej) mogą mieć znaczenie nie tylko w regulacji przyjmowania pokarmów, biorą również udział w regulacji procesów immunologicznych, rozrodczych, utrzymaniu homeostazy sercowo-naczyniowej, często od ich aktywności zależy szybkość rozwoju procesów miażdżycowych. Adipocyty są również źródłem cytokin zapalnych, enzymów, czynników wzrostu i składników dopełniacza. W pracy przedstawiono najlepiej dotychczas poznane adipocytokiny, takie jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, adipsyna, apelina, chemeryna, jak również cytokiny zapalne: czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i interleukina 6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – białka PAI-1) oraz białko wiążące retinol (*retinol-binding protein-4* – RBP-4).

Słowa kluczowe: adipocytokiny, adipocyty, adiponektyna, leptyna, tkanka tłuszczowa

Abstract. For many years, adipose tissue was believed to be only a passive energy-storage organ. Nowadays, it is recognized as an endocrine organ, a source of numerous hormones. New adipose tissue hormones are being discovered and studied, and it will take some time before their role is fully known. Adipokines (adipose tissue hormones) may play a significant role in the regulation of food intake, immune and reproductive processes, as well as cardiovascular homeostasis. They may often affect the progression of atherosclerosis. Adipocytes are the source of inflammatory cytokines, enzymes, growth factors, and complement factors. We present adipokines that have been most extensively studied so far: leptin, adiponectin, resistin, visfatin, adipsin, apelin, chemerin, as well as proinflammatory cytokines: tumor necrosis factor α , interleukin 6, plasminogen activator inhibitor-1 protein and retinol-binding protein-4.

Key words: adipocytes, adipokines, adiponectin, adipose tissue, leptin

Nadesłano: 21.07.2010. Przyjęto do druku: 23.07.2010
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2010; 88 (4): 440–447
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Romejko-Ciepielewska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 68 17 212,
e-mail: katarzyna.romejko@op.pl

Wstęp

Podstawowy magazyn energii dla potrzeb organizmu to tkanka tłuszczowa. Jest to odmiana bogatounerwionej, skąpozrębowej tkanki łącznej, której główną masę stanowią komórki zawierające znaczne ilości tłuszczu. Różni się 2 rodzaje tkanki tłuszczowej: brunatną (*brown adipose tissue* – BAT), która w rozwiniętej postaci występuje tylko w okresie niemowlęcym oraz białą (*white adipose tissue* – WAT), która zdecydowanie przeważa w dalszym rozwoju i wieku dojrzałym [1].

Adipocyty (dojrzałe komórki) białej tkanki tłuszczowej są dużymi komórkami o średnicy 60–100 μ m, zmie-

niającymi rozmiar w zależności od ilości zgromadzonych triglicerydów (TG). Preadipocyty WAT gromadzą TG w postaci wielu małych kropli, które zlewają się w całość w trakcie dojrzewania adipocytu, tworząc w dojrzałej komórce jedną kroplę zajmującą około 85% masy komórki i przesuwającą jądro cytoplazmę i pozostałe organelle na obwód. Adipocyty WAT otacza luźna, silnie unaczyniona tkanka łączna, zawierająca prekursorów adipocytów, makrofagi, leukocyty, fibroblasty i włókna nerwowe. Komórki BAT są mniejsze, mają średnicę 30–40 μ m, gromadzą TG w postaci licznych małych kropli lipidowych. Główną rolą BAT jest termogeneza. Adipocyty BAT zawierają dużą liczbę mitochondriów, które biorą

udział w oksydacji kwasów tłuszczowych i uwalnianiu ciepła. Liczbę komórek tłuszczowych w organizmie człowieka szacuje się na 1–10 miliardów – jest to bardzo indywidualne. Komórki te gromadzą się w tkance podskórnej oraz w otoczeniu wielu narządów wewnętrznych, np. jelit, nerek, serca i w mniejszym stopniu w innych narządach. Pojedyncze adipocyty można znaleźć w większości tkanek organizmu. Przeciętna zawartość tkanki tłuszczowej u dorosłego mężczyzny z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), czyli <25 kg/m², wynosi 15–20%, a u kobiety 20–25%. Stanowi to wystarczającą rezerwę do pokrycia zapotrzebowania energetycznego organizmu na około 40 dni. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym organem wydzielającym liczne substancje zwane adipocytokinami, które mogą być hormonami, cytokinami, czynnikami wzrostowymi działającymi lokalnie lub ogólnoustrojowo. Główne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową to: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, chemeryna, omentyna, waspina, adiposyna, czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* α –TNF- α), interleukina 6 (IL-6), apelina, białko wiążące retinol (*retinol binding protein-4* –RBP-4), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*–PAI-1). Tkanka tłuszczowa jest więc w istocie największym gruczołem dokrewnym, wpływającym na homeostazę energetyczną ustroju, metabolizm glukozy i lipidów, homeostazę naczyń, odpowiedź immunologiczną, rozrodczość i schorzenia włókniste. Wydzielane przez nią substancje odgrywają znaczącą rolę w patogenezie wielu schorzeń, szczególnie metabolicznych, jak otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, a nawet nowotwory złośliwe. Wspólnym mechanizmem często wskazywanym jako patogenetyczny dla wielu z nich jest insulinooporność. Znaczenie tkanki tłuszczowej jako organu wydzielania wewnętrznego jest ciągle poznawane. Tkanka tłuszczowa jest organem docelowym działania wielu hormonów, sama również bierze udział w przemianach hormonalnych.

Leptyna

Leptyna jest białkiem 167-aminokwasowym o masie 17 kDa. Jest produktem genu *Ob*, zlokalizowanym na chromosomie 7q31.3. Leptyna ulega ekspresji głównie w tkance tłuszczowej, ale również w żołądku, podwzgórzku, przysadce, mięśniach szkieletowych, łożysku i gruczole sutkowym [2].

Receptory dla leptyny występują w kilku izoformach *Ob-Ra* i *Ob-Re*, należą do rodziny receptorów cytokin klasy I, występują w dużym stężeniu w podwzgórzku, jak również w jajniku, prostaty, jądrze, trzustce, wątrobie i nerce.

Na zwiększenie wydzielania leptyny wpływają glikokortykosteroidy, estrogeny, cytokiny zapalne, insulina, nadmierny pobór pokarmów, TNF- α , interleukina 1 (IL-1), IL-6. Natomiast tiazolidynediony (TZD), noradrenalina,

agoniści receptorów β 3, hormony tarczycy, androgeny, głodzenie i zmniejszenie stężenia insuliny powodują zmniejszenie stężenia leptyny w osoczu.

Stężenia leptyny odzwierciedlają stężenia insuliny – zwiększają się wraz ze zwiększeniem stężeń insuliny i zmniejszają się wraz ze zmniejszeniem stężeń insuliny w osoczu. Stężenia leptyny są większe u kobiet niż u mężczyzn. Największe stężenia leptyny obserwuje się w godzinach nocnych i nad ranem. Stężenie leptyny we krwi zależy w głównej mierze od ilości tkanki tłuszczowej, jest skorelowane z BMI i masą tkanki tłuszczowej. Zwiększenie stężenia leptyny u osób otyłych prowadzi do zmniejszenia transportu leptyny przez barierę krew-mózg i do rozwoju oporności na leptynę.

Głównym działaniem leptyny jest przekazywanie informacji do podwzgórza o ilości zgromadzonej energii, czyli o masie tkanki tłuszczowej i wpływanie na wydatkowanie energii poprzez zmniejszenie apetytu. Anoreksygeniczne działanie leptyny jest wielokierunkowe. Leptyna hamuje peptydy oreksygeniczne, takie jak neuropeptyd Y (NPY), AgRP (*agouti-related protein*), MCH (*melanin-concentrating hormone*) i oreksynę A, co skutkuje zmniejszeniem apetytu i utratą masy ciała. Poprzez zwiększenie ekspresji mRNA proopiomelanokortyny (*proopiomelanocortin* – POMC) w jądrze łukowatym podwzgórza – ARC (*arcuate nucleus*) zmniejsza przyjmowanie pokarmów [3]. Kolejnym działaniem anoreksygenicznym leptyny jest zwiększanie ekspresji mRNA CART (*cocaine and amphetamine – regulated transcript*) w jądrze łukowatym i przykomorowym PVN (*paraventricular nucleus*) podwzgórza, który jest peptydem anoreksygenicznym. Najnowsze badania wskazują, że funkcja leptyny jest znacznie szersza i wykracza poza przypisywaną jej rolę hamowania przyjmowania pokarmów. U osób z przewlekłym niedoborem leptyny dochodzi do centralnego hipogonadyzmu, hiperlipidemii i insulinooporności. Zmiany te są odwracalne po leczeniu leptyną. W stanach głodzenia, przy zmniejszonym stężeniu leptyny i insuliny, dochodzi do zmniejszenia wydzielania hormonów: wzrostu, płciowych, tarczycowych oraz zmniejszenia aktywności układu współczulnego [4].

Zauważono, że zaburzenia cyklu menstruacyjnego u kobiet i hipogonadyzm podwzgórzowy wiążą się z mutacją w genie dla leptyny lub z niedoborem leptyny. U pacjentów z *anorexia nervosa* lub z bulimią stężenia leptyny są zmniejszone. Ponieważ receptory dla leptyny znajdują się również na neuronach wydzielających gonadoliberynę (*gonadotropin releasing hormone* – GnRH) w podwzgórzku przypuszcza się, że małe stężenia leptyny u tych osób mogą wpływać na zaburzenia funkcji osi podwzgórze–przysadka–gonady występujące często w tej grupie chorych. W trakcie leczenia stężenia leptyny rosną wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Leptyna reguluje również funkcję osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Rytm wydzielania leptyny jest

podobny do rytmu wydzielania hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone* – TSH). Głodzenie powoduje zmniejszenie stężenia leptyny. Podawanie leptyny w stanach zmniejszonego przyjmowania pokarmów przywraca prawidłowe pulsy TSH poprzez stymulację ekspresji tyreoliberyny (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH).

U osób z niedoborem masy ciała lub lipodystrofią leptyna zwiększa insulinowrażliwość, czego nie obserwuje się u pacjentów otyłych ze względu na oporność na leptynę.

Leptyna odgrywa również rolę immunologiczną. W stanach niedożywienia i niedoboru leptyny dochodzi do zmniejszenia funkcji immunologicznych. Leptyna reguluje proliferację i aktywację limfocytów T, aktywację monocytów, indukuje produkcję cytokin przez limfocyty T i monocyty oraz zwiększa fagocytozę monocytów.

Ponadto leptyna wpływa na proliferację i różnicowanie komórek hematopoetycznych, a poprzez zwiększanie angiogenezy poprawia gojenie się ran.

Zmniejszenie przesączania kłębuszkowego u chorych z niewydolnością nerek powoduje zmniejszenie klirensu nerkowego leptyny i zwiększenie jej stężenia w osoczu już we wczesnych fazach przewlekłej niewydolności nerek. Zwiększone stężenia leptyny u chorych z niewydolnością nerek są jedną z przyczyn utraty masy ciała w tej grupie chorych [5].

Adiponektyna

Adiponektyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 30 kDa, składającym się z sekwencji N-końcowej, domeny zmiennej, domeny podobnej do kolagenu i C-końcowej domeny globularnej, która ma strukturę podobną do TNF- α . Adiponektyna ulega potranslacyjnej modyfikacji, polegającej na hydroksylacji i glikozylacji, co prowadzi do powstania kilku izoform, układających się następnie w oligomery i polimery. Wyróżnia się 2 formy adiponektyny o pełnej długości: adiponektyna o małej masie cząsteczkowej (*low molecular weight* – LMW), w skład której wchodzi oligomery i adiponektyna o dużej masie cząsteczkowej (*high molecular weight* – HMW), do której zalicza się polimery. Gen dla adiponektyny APM1 jest zlokalizowany na chromosomie 3q27. Okazuje się, że jest to region odpowiedzialny za zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Adiponektyna ulega ekspresji głównie w zróżnicowanych adipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej. Ekspresja adiponektyny jest mniejsza w tkance tłuszczowej trzewnej. W niewielkich ilościach adiponektyna jest również syntetyzowana w monocytach, komórkach endotelium i komórkach mięśni szkieletowych. Adiponektyna osiąga duże stężenia w osoczu krwi, które u osób szczupłych wynoszą 0,5–3 mg%. Stężenie dla adiponektyny jest większe u kobiet niż u mężczyzn, najprawdopodobniej w wyniku jej supresji przez

androgeny. Wraz ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej stężenie adiponektyny się zmniejsza [6].

Wydzielanie adiponektyny jest stymulowane przez insulinę, wzrasta po zastosowaniu TZD, natomiast TNF- α , endotelina-1, agoniści β -adrenergiczni i androgeny zmniejszają ekspresję adiponektyny i zmniejszają jej stężenie w osoczu. Adiponektyna w największych ilościach wydzielana jest w godzinach porannych, natomiast jej synteza zmniejsza się w nocy.

Występują 2 rodzaje receptorów dla adiponektyny – AdipoR1 i AdipoR2, które ulegają ekspresji zarówno w tkankach obwodowych, jak i w mózgu, w szczególności w okolicy jądra przykomorowego (*paraventricular nucleus* – PVN), jądra migdałowego (*amygdala*) i pola najdalszego (*area postrema*). Są one zlokalizowane na chromosomach 1q32 i 12p13. AdipoR1 przeważa w mięśniach szkieletowych i wykazuje duże powinowactwo do adiponektyny o pełnej długości, natomiast AdipoR2 występuje głównie w wątrobie i wykazuje pośrednie powinowactwo zarówno do adiponektyny globularnej, jak i tej o pełnej długości.

Adiponektyna wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe i przeciwzapalne. Zmniejszenie stężenia adiponektyny koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, chorób sercowo-naczyniowych, miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz większą podatnością na urazy naczyniowe. Małe stężenia adiponektyny obserwuje się u chorych z zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem. Stężenie insuliny w osoczu i insulinooporność zwiększają się wraz ze zmniejszaniem stężenia adiponektyny w osoczu [7].

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) będące markerem stanu zapalnego i miażdżycy jest zwiększone w zespole metabolicznym. Ponieważ istnieje odwrotna zależność między stężeniem CRP a adiponektyną, ta ostatnia wydaje się być antagonistą rozwoju miażdżycy, stanu zapalnego naczyń i zespołu metabolicznego [8].

Działanie przeciwcukrzycowe adiponektyny polega na zwiększaniu insulinowrażliwości w wątrobie, zmniejszaniu przepływu niskoestryfikowanych kwasów tłuszczowych (*non-esterified fatty acids* – NEFAs) przez wątrobę, zwiększeniu oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach szkieletowych, zmniejszaniu syntezy glukozy w wątrobie i zwiększaniu jej zużycia w mięśniach szkieletowych [9]. Adiponektyna zwiększa wydatkowanie energii, ale nie wpływa na pobór pokarmu.

Działanie przeciwmiażdżycowe adiponektyny polega na hamowaniu ekspresji i produkcji molekuł adhezyjnych cząsteczek adhezji międzykomórkowej (*intracellular adhesion molecule* – ICAM-1), cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (*vascular cell adhesion molecule* – VCAM-1) oraz selektyny E, jak również hamowaniu czynnika jądrowego (*nuclear factor κ B* – NF κ B). Mechanizmy te prowadzą do zmniejszenia adhezji monocytów do komórek

endotelium [10]. Adiponektyna hamuje ekspresję receptora *scavenger* makrofagów, zmniejszając przez to wychwytyt utlenowanej lipoproteiny o małej gęstości (*oxidized low-density lipoprotein* – oxLDL) przez makrofagi i ich transformację do komórek piankowych. Aktywacja syntetazy tlenu azotu (*endothelial nitric-oxide synthase* – eNOS) przez adiponektynę prowadzi do zwiększenia produkcji tlenu azotu (*nitric oxide* – NO) w endotelium i zwiększenia wazodylatacji. Adiponektyna zmniejsza apoptozę komórek śródbłonna, hamuje migrację i proliferację komórek endotelium.

Działanie przeciwzapalne adiponektyny polega na zmniejszeniu syntezy IL-6 oraz hamowaniu ekspresji i aktywności TNF- α [11].

U osób bez niewydolności nerek stężenie adiponektyny w moczu jest około 3-krotnie mniejsze niż w surowicy. Wraz z rozwojem niewydolności nerek dochodzi do zwiększenia stężenia adiponektyny w surowicy, które jest odwrotnie proporcjonalne do zmniejszenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) [12].

Rezystyna

Rezystyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 12 kDa, składającym się ze 108 aminokwasów. Nazwa jej pochodzi od słowa *resistance*, co oznacza oporność i wskazuje na przypisywaną jej rolę w indukowaniu oporności na insulinę [13]. Należy do rodziny białek podobnych do rezystyny (*resistin-like molecules* RELM), które charakteryzują się C-końcową domeną bogatą w cysteinę. Jest produkowana w dojrzałych adipocytach, jej ekspresja jest kilkakrotnie większa w tkance tłuszczowej trzewnej niż podskórnej. U ludzi jest syntetyzowana w dużych ilościach przez monocyty krwi obwodowej.

Wydzielanie rezystyny jest stymulowane przez insulinę, procesy zapalne i glikokortykosteroidy, natomiast stymulacja β -adrenergiczna i agoniści receptorów aktywowanych proliferatorem peroksysomów γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* – PPAR γ) hamują ekspresję rezystyny.

Początkowo uważano, że istnieje związek między otyłością, cukrzycą typu 2, insulinoopornością a stężeniami rezystyny. Najnowsze badania podważają rolę rezystyny jako markera insulinooporności. Nie we wszystkich badaniach występuje korelacja między stężeniami rezystyny a masą tkanki tłuszczowej i insulinoopornością [14].

U ludzi rezystyna wydaje się głównie odgrywać rolę w stanach zapalnych. U pacjentów z infekcjami wykazano korelację między laboratoryjnymi markerami zakażenia a stężeniami rezystyny. Istnieje związek pomiędzy zwiększonymi stężeniami CRP a zwiększeniem stężenia rezystyny. Może to wskazywać na indukcyjne działanie cytokin zapalnych na produkcję rezystyny. Stymulacja makrofagów cytokinami prozapalnymi TNF- α i IL-6 *in*

vitro prowadzi do znacznego zwiększenia syntezy rezystyny [15]. Zwiększone stężenia rezystyny u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i miażdżycą sugerują rolę rezystyny w procesach zapalnych.

Rezystyna, poprzez zwiększanie ekspresji błonowego kofaktora białkowego (*membrane cofactor protein* – MCP-1), ICAM-1 i VCAM-1 na komórkach śródbłonna, może również w pewnym stopniu wpływać na modulację układu immunologicznego [15].

U osób z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) zmniejszenie GFR prowadzi do zwiększenia stężenia rezystyny w osoczu, stężenie rezystyny jest odwrotnie proporcjonalne do GFR w tej grupie chorych [16].

Rola rezystyny nie jest ostatecznie poznana. Wydaje się, że u ludzi rezystyna głównie reguluje procesy zapalne, przypisuje się jej coraz mniejszą rolę jako markera insulinooporności.

Wisfatyna

Wisfatyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 52 kDa, składającym się z 491 aminokwasów. Jej nazwa pochodzi od słów *visceral adipose tissue* (tkanka tłuszczowa trzewna), co wskazuje na to, że jej ekspresja jest większa w tkance tłuszczowej trzewnej niż podskórnej [17]. W makrofagach tkanki tłuszczowej ekspresja wisfatyny jest znacznie większa niż w dojrzałych adipocytach. Ulega ekspresji również w szpiku kostnym, wątrobie i mięśniach, natomiast najnowsze badania wskazują na to, że jest ona obecna w wielu komórkach, tkankach i płynach ustrojowych. Wisfatyna występuje w monocytach krwi obwodowej, limfocytach, neutrofilach, co może sugerować jej rolę immunologiczną. Odnaleziono ją również w komórkach śródbłonna naczyń i w komórkach błony śluzowej jelita grubego.

Czynniki zwiększające ekspresję wisfatyny to hipoksja, PNN, hiperglikemia, przewlekłe stany zapalne, takie jak RZS, łuszczyca, choroba Crohna, *colitis ulcerosa* i sepsa. Niektóre badania wskazują na to, że cytokiny zapalne, takie jak TNF- α i IL-6, zwiększają syntezę wisfatyny, natomiast w innych cytokiny zapalne hamowały jej wydzielanie. Stężenie wisfatyny jest proporcjonalne do stężenia TG w osoczu. Jej syntezę hamują: insulina, somatostatyna i wolne kwasy tłuszczowe (WKT) oraz hormon wzrostu i agoniści receptorów β -adrenergicznych [18]. U osób zdrowych nadmierne przyjmowanie pokarmów zmniejsza stężenia wisfatyny.

Wisfatynie początkowo przypisywano rolę podobną do insuliny. Wykazano, że łączy się ona z receptorem dla insuliny i ma podobne do insuliny powinowactwo, jednak punkt połączenia jest inny niż w przypadku insuliny. Sugerowano, że główną rolą wisfatyny jest zmniejszanie insulinooporności oraz stężenia glukozy. Jej rola nie jest ostatecznie poznana.

Wisfatynę początkowo nazywano czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii limfocytów pre-B (*pre-B cell*

colony enhancing factor – PBEF) i przypisywano jej rolę w dojrzewaniu komórek B. Najnowsze badania wskazują, że może odgrywać rolę regulatora procesów immunologicznych. U pacjentów z sepsą dochodzi do zwiększenia ekspresji wisfatyny w neutrofilach i opóźnienia ich apoptozy, najprawdopodobniej przez hamowanie białka p53 i hamowanie kaspazy 3 i 8 [19].

Wisfatyna odgrywa rolę w dojrzewaniu komórek mięśni gładkich, zwiększa tworzenie nowych naczyń i stymuluje migrację komórek endotelium.

Zwiększone stężenia wisfatyny u osób z RZS, tłuszczycą i chorobą Crohna mogą wskazywać na jej udział w patogenezie procesu zapalnego. Wisfatyna zwiększa ekspresję cytokin zapalnych TNF- α i IL-1 u ludzi, co również sugeruje jej rolę w procesach zapalnych.

U kobiet z wielotorbielowością jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) zaobserwowano duże stężenia wisfatyny, zarówno w tkance tłuszczowej trzewnej, jak i podskórnej.

Niektóre badania wykazują zwiększone stężenia wisfatyny u chorych na cukrzycę typu 2 i 1. W przypadku cukrzycy typu 1 jej stężenia rosną wraz z postępem choroby, czyli zwiększenie stężenia wisfatyny jest proporcjonalne do degradacji komórek β trzustki.

Nie wykazano ścisłej zależności wisfatyny od BMI. Istnieją liczne badania potwierdzające jej zwiększone stężenie wraz ze zwiększaniem się masy ciała.

W niewydolności nerek dochodzi do zwiększenia stężenia wisfatyny w osoczu [20]. U pacjentów hemodializowanych są one najprawdopodobniej związane z przewlekłym stanem zapalnym często występującym w tej grupie chorych. Ponadto wykazano, że w niewydolności nerek śmiertelność rośnie wraz ze zwiększeniem wisfatyny w osoczu. W przypadku takich chorych wisfatyna jest wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonka i koreluje ze stężeniem VCAM-1.

Adipsyna

Adipsyna (czynnik D dopełniacza) jest białkiem enzymatycznym o masie cząsteczkowej 28 kDa wydzielanym przez adipocyty. Interakcja adipsyny i czynników C3 i B dopełniacza skutkuje powstaniem białka stymulującego acylację (*acylation-stimulating protein* – ASP), które bierze udział w metabolizmie lipidów i glukozy [21]. ASP jest w znacznych ilościach wydzielane przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, które syntetyzują również czynniki B i C3 dopełniacza. Receptor dla ASP C5L2 również ulega ekspresji w adipocytach. U ludzi stężenie ASP w osoczu jest proporcjonalne do otyłości i wzrostu masy tkanki tłuszczowej, rośnie wraz rozwojem insulinooporności i dyslipidemii [21]. Zwiększone stężenie ASP jest predyktorem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. ASP bierze udział w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów. Zwiększa translokację transportera glukozy w adipocytach, intensyfikując w ten sposób transport

glukozy do adipocytów. Powoduje wzrost stymulowanego przez glukozę wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Ponadto aktywność zwiększa lipaza lipoproteinowa (*lipoprotein lipase* – LPL), co skutkuje zwiększonym wychwytem kwasów tłuszczowych. ASP zmniejsza lipolizę, hamuje uwalnianie niskoestryfikowanych kwasów tłuszczowych z adipocytów i zwiększa syntezę triglicerydów [21].

Adipsyna jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych, natomiast w komórkach kanalików nerkowych dochodzi do jej degradacji. U osób z PNN dochodzi do zwiększenia jej stężenia w osoczu, które jest 10-krotnie większe w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Apelina

Apelina jest stosunkowo niedawno odkrytą adipocytokiną. Jest syntetyzowana w wielu tkankach, występuje w mózgu, płucach, żołądku, nerkach, mięśniach szkieletowych, śródbłonku naczyń i tkance tłuszczowej. Synteza apeliny zachodzi zarówno w adipocytach, jak i pozostałych komórkach białej tkanki tłuszczowej, jest w podobnym stopniu syntetyzowana przez tkankę tłuszczową zarówno trzewną, jak i podskórną.

Badanie Boucher i wsp. wykazało, że wydzielanie apeliny jest regulowane głównie przez insulinę, natomiast sama otyłość i dieta wysokotłuszczowa nie wpływają na zmiany stężenia apeliny [22]. U otyłych osób zwiększone stężenia insuliny skutkują zwiększeniem syntezy i wydzielania apeliny przez adipocyty. Stężenia apeliny zależą również od przyjmowania pokarmów, zmniejszając się podczas głodzenia i rosnąc po jedzeniu [22].

Apelina obniża ciśnienie krwi, działa inotropowodotnio oraz zwiększa częstotliwość rytmu serca. Odgrywa rolę w homeostazie sercowo-naczyniowej. Ponieważ receptory dla apeliny znajdują się również w podwzgórzku, może ona odgrywać rolę w uwalnianiu hormonów przysadkowych, jak również wpływać na pobór płynów. Apelina, poprzez hamowanie aktywności i uwalniania wazopresyny, ma działanie diuretyczne. U chorych z PNN stężenie apeliny w osoczu koreluje ze stężeniami selektyny E i VCAM, co sugeruje, że apelina może wpływać na funkcje endotelium i rozwój miażdżycy w tej grupie pacjentów. Apelina stymuluje proliferację komórek nabłonka, śródbłonka, preadipocytów i indukuje angiogenezę [23].

Chemeryna

Chemeryna jest białkiem o masie cząsteczkowej 18 kDa, którego postać aktywna ma masę 16 kDa. Ulega ona ekspresji głównie w dojrzałych adipocytach WAT oraz w mniejszym stopniu w komórkach wątroby. Receptory dla chemeryny znajdują się na adipocytach, preadipocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Badanie Goralskiego i wsp. dostarczyło wielu istotnych

informacji na temat chemeryny [24]. Reguluje ona adipogenezę, jest niezbędna do prawidłowego rozwoju tkanki tłuszczowej. Brak chemeryny lub receptora dla chemeryny upośledza różnicowanie preadipocytów do dojrzałych adipocytów, zauważono również zmniejszoną ekspresję genów związanych z metabolizmem glukozy i lipidów. Ponadto niedobór chemeryny podczas dojrzewania adipocytów skutkował mniejszą ekspresją adiponektyny, leptyny i insulinozależnego transportera glukozy (*diacylglycerol acyltransferase insulin-responsive glucose transporter 4* – GLUT-4) w dojrzałych adipocytach. W tym samym badaniu postawiono hipotezę, że ponieważ na komórkach zrębowych naczyń WAT jest duża ekspresja receptora dla chemeryny, ta ostatnia najprawdopodobniej aktywuje monocyty do migracji do WAT i w ten sposób indukuje rozwój stanu zapalnego u osób otyłych [24].

Czynnik martwicy nowotworu i interleukina 6

TNF- α jest białkiem o masie cząsteczkowej 26 kDa, którego postać aktywna ma masę 17 kDa. Makrofagi tkanki tłuszczowej są głównym źródłem TNF- α , w mniejszych ilościach jest syntetyzowany przez komórki układu limfaticznego i adipocyty, zarówno tkanki tłuszczowej trzewnej, jak i podskórnej.

Wydzielanie TNF- α jest stymulowane przez TG, WKT, dietę bogatotłuszczową i niedokrwienie, natomiast działanie przeciwne mają TZD.

Działanie TNF- α jest wielokierunkowe, odgrywa on rolę w rozwoju insulinooporności związanej z otyłością. Wraz ze zwiększeniem masy ciała i ilości tkanki tłuszczowej zwiększa się stężenie TNF- α w osoczu. Zmniejszenie masy ciała skutkuje zmniejszeniem stężenia TNF- α . Iniekcje TNF- α u osób zdrowych hamowały wychwyty glukozy indukowany insuliną. U otyłych chorych na cukrzycę typu 2 z insulinoopornością stężenia TNF- α są proporcjonalne do stopnia insulinooporności [25]. W nerkach TNF- α indukuje stan zapalny i procesy włóknienia.

IL-6 jest cytokiną o masie cząsteczkowej 22–27 kDa. Jest syntetyzowana przez komórki układu immunologicznego, jak również przez fibroblasty, komórki śródbłonna, mięśnie szkieletowe i adipocyty. Tkanka tłuszczowa syntetyzuje 10–30% krążącej IL-6. Adipocyty tkanki tłuszczowej trzewnej zarówno *in vivo*, jak i w badaniach *in vitro*, wydzielają 3-krotnie więcej IL-6 niż adipocyty tkanki tłuszczowej podskórnej. Stężenie IL-6 rośnie wraz ze zwiększeniem masy ciała, jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej i insulinooporności, natomiast zmniejszenie masy ciała powoduje zmniejszenie stężenia IL-6 [26].

U chorych z niewydolnością nerek dochodzi do zwiększenia stężenia TNF- α i IL-6, co jest w konsekwencji jedną z przyczyn zmniejszenia masy ciała u tych pacjentów [27].

Inhibitor aktywatora plazminogenu 1

PAI-1 jest najszybciej działającym krążącym inhibitorem fibrynolizy. Hamuje fibrynolizę, inaktywując aktywator plazminogenu. PAI-1 jest syntetyzowany przez wątrobę, komórki śródbłonna, płytki krwi i adipocyty. W większym stopniu ulega ekspresji w adipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej niż podskórnej. U osób z otyłością typu brzuszno, niezależnie od płci, stężenia PAI-1 są zwiększone, co wskazuje na to, że tkanka tłuszczowa u osób otyłych jest głównym źródłem zwiększonego stężenia krążącego PAI-1 [28].

Niewiele wiadomo na temat regulacji wydzielania PAI-1 przez tkankę tłuszczową. Głównym stymulatorem wydzielania PAI-1 przez tkankę tłuszczową jest transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (*transforming growth factor $\beta 1$* – TGF- $\beta 1$), a u pacjentów otyłych również większe stężenia TNF- α indukują syntezę PAI-1. TNF- α stymuluje syntezę PAI-1 w jednakowym stopniu przez tkankę tłuszczową trzewną i podskórną, natomiast TGF- $\beta 1$ indukuje wydzielanie PAI-1 głównie przez komórki tkanki tłuszczowej trzewnej. Na zwiększenie syntezy PAI-1 mają też wpływ angiotensyna II i glikokortykosteroidy. Glukoza, insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), trombina, cholesterol LDL (*low-density lipoprotein* – lipoproteina o małej gęstości) również zwiększają ekspresję genu dla PAI-1, natomiast katecholaminy, IL-6 i estrogeny zmniejszają syntezę PAI-1.

Stałą cechą insulinooporności jest zwiększone stężenie PAI-1. U pacjentów otyłych wraz ze zwiększeniem masy ciała i rozwojem insulinooporności rosną stężenia PAI-1 w osoczu, natomiast zmniejszenie masy ciała i poprawa insulinooporności po zastosowaniu metforminy lub TZD zmniejszają stężenia PAI-1. U osób otyłych z typem 2 cukrzycy stwierdza się 3-krotnie większe stężenia PAI-1 w osoczu.

Zwiększona aktywność PAI-1 powoduje zmniejszenie fibrynolizy, co prowadzi do żylnego i tętniczego zakrzepicy. Zwiększenie stężenia PAI-1 jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2, a u osób po zawale serca może wskazywać na ryzyko zbliżającego się kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego i nagłego zgonu. U osób z nadwagą i otyłością zwiększenie stężenia PAI-1 w osoczu wiąże się z większą częstością występowania zakrzepicy żylnego i tętniczego.

Zwiększone stężenia PAI-1 w osoczu osób hemodializowanych są predyktorem rozwoju miażdżycy, jak również wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakrzepicy w tej grupie pacjentów [29].

Białko wiążące retinol

RBP-4 jest białkiem transportowym dla retinolu (wit. A) o masie cząsteczkowej 21 kDa. W osoczu RBP-4 wiąże się z transtyretyną, która zmniejsza jego klirens nerkowy.

Głównym źródłem RBP-4 krążącego w osoczu są wątroba i tkanka tłuszczowa trzewna. Ponieważ otyłość trzewna wiąże się z dużą ilością tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej, a RBP-4 jest syntetyzowany w dużej mierze przez tkankę tłuszczową trzewną, wysunięto hipotezę, że RBP-4 może być markerem ilości tłuszczu w jamie brzusznej. Stężenia RBP-4 są mniejsze u kobiet.

RBP-4 jest adipocytokiną związaną z insulinoopornością. W adipocytach osób otyłych z insulinoopornością dochodzi do zmniejszenia ekspresji GLUT-4, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem RBP-4 przez te adipocyty. Działanie RBP-4 polega na hamowaniu przesłania sygnałów przez insulinę. RBP-4 zmniejsza insulino-wrażliwość i wpływa na homeostazę glukozy, zwiększając jej stężenie we krwi. Zwiększa również wątrobową glukoneogenezę. Osoczowe stężenia RBP-4 są zwiększone u osób otyłych z insulinoopornością, nietolerancją glukozy lub chorych na cukrzycę typu 2, jak również u osób z prawidłową masą ciała niechorujących na cukrzycę, ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2. Leczenie TZD nie tylko poprawiało insulino-wrażliwość, ale również zmniejszało stężenia RBP-4 w osoczu. Zwiększone stężenia RBP-4 występują u osób z zespołem metabolicznym, korelując z BMI, wskaźnikiem talia–biodro (*waist-to-hip ratio* – WHR), stężeniem TG, ciśnieniem krwi, będąc odwrotnie proporcjonalne do stężenia cholesterolu HDL (*high density lipoprotein* – lipoproteina o dużej gęstości). Wskazuje to na rolę RBP-4 jako predyktora rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych.

Zmniejszenie masy ciała powoduje zmniejszenie stężenia RBP-4.

Ciekawe wydaje się doniesienie na temat fenretinidu, syntetycznego retinoidu, który zwiększa wydzielanie nerkowe RBP-4 i zmniejsza stężenie RBP-4 w osoczu, co skutkuje lepszą tolerancją glukozy i wrażliwością na insulinę.

W niewydolności nerek średnie stężenie RBP-4 jest 4-krotnie większe niż u osób zdrowych [30].

Podsumowanie

Obecnie wiadomo, że funkcja tkanki tłuszczowej wykracza poza przypisywaną jej rolę magazynu energetycznego. Substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową odpowiadają za regulację przyjmowania pokarmów, biorą udział w utrzymaniu homeostazy sercowo-naczyniowej, mają działanie pro- lub przeciwzapalne i wpływają na rozwój miażdżycy. Niektóre z nich modulują układ immunologiczny, wpływają na rozrodczość, hamują lub pobudzają działanie innych hormonów. Dokładna rola tkanki tłuszczowej nie jest jeszcze poznana, odkrywano jej nowe hormony oraz nowe funkcje już poznanych substancji wydzielanych przez adipocyty.

Piśmiennictwo

- Cinti S.: The adipose organ. Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005; 73: 9–15
- Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N. i wsp.: A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. Nature, 1998; 393: 684–688
- Swart L., Jahng J.W., Overton J.M., Hout T.A.: Hypothalamic NPY, AgRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2002; 283: 1020–1026
- Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M. i wsp.: The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J. Clin. Invest., 2003; 111: 1409–1421
- Menon V., Wang X., Greene T. i wsp.: Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. Clin. Nephrol., 2004; 61: 163–169
- Buermann B., Sørensen T.J., Pedersen O. i wsp.: Lower-body fat mass as an independent marker of insulin sensitivity – the role of adiponectin. Int. J. Obes., 2005; 29: 624–631
- Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. i wsp.: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. Diabetes, 2002; 51: 1884–1888
- Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. i wsp.: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation, 2003; 107: 671–674
- Diez J.J., Iglesias P.: The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur. J. Endocrinol., 2003; 148: 293–300
- Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuchiro Y. i wsp.: Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. FEBS Lett., 2005; 579: 6821–6826
- Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. i wsp.: Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004; 323: 630–635
- Shoji T., Shinohara K., Hatsuda S. i wsp.: Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease. Metabolism, 2005; 54: 330–334
- Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. i wsp.: The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 2001; 409: 307–312
- Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. i wsp.: Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88: 4848–4856
- Kawanami D., Maemura K., Takeda N. i wsp.: Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interaction. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004; 314: 415–419
- Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R. i wsp.: Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. Kidney Int., 2006; 69: 596–604
- Rasouli N., Kern P.A.: Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (supl. 1): 64–73
- Kralish S., Klein J., Lossner U. i wsp.: Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. J. Endocrinol., 2005; 185: 1–8
- Jia S.H., Li Y., Parodo J. i wsp.: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J. Clin. Invest., 2004; 113: 1318–1327
- Nüsken K.D., Petrash M., Rauh M. i wsp.: Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. Nephrol. Dial. Transplant., 2009; 24: 2832–2838
- Cianflone K., Xia Z., Chen L.Y.: Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. Biochim. Biophys. Acta, 2003; 1609: 127–143
- Boucher J., Masri B., Daviaud D. i wsp.: Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology, 2005; 146: 1764–1771

23. Wang G., Anini Y., Wei W. i wsp.: Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny and stimulation of gastric cell proliferation and cholecystokinin secretion. *Endocrinology*, 2004; 145: 1342–1348
24. Goralski K.B., McCarthy T.C., Hanniman E.A. i wsp.: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 28 175–28 188
25. Hotamisligil G.S.: Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1999; 107: 119–125
26. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. i wsp.: Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 2003; 289: 1799–1804
27. Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. i wsp.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 299–307
28. Eriksson P., Reynisdottir S., Lönnqvist F. i wsp.: Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetologia*, 1998; 41: 65–71
29. Peng Y., Liu H., Liu F. i wsp.: Atherosclerosis is associated with plasminogen activator inhibitor type-1 in chronic haemodialysis patients. *Nephrology*, 2008; 13: 579–586
30. Ziegelmeier M., Bachmann A., Seeger J. i wsp.: Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function. *Diabetes Care*, 2007; 30: 2588–2592

Z ogromnym bólem przyjęliśmy wiadomość o śmierci

**Kontradmirala
Prof. dr. hab. n. med.
Wiesława Łasińskiego**

wybitnego lekarza i nauczyciela akademickiego, wychowawcę wielu pokoleń oficerów lekarzy, farmaceutów, lekarzy dentystów, byłego Rektora Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi.

Żegnamy Pana Profesora ze smutkiem i zadumą.

Przekazane nam wzorce, rady i życzliwość pozostaną na zawsze w naszej pamięci.

Panu Bogu dziękujemy, że na naszej drodze życia mogliśmy spotkać tak wspaniałego człowieka.

Rodzinie Pana Profesora składamy głębokie wyrazy współczucia i łączymy się w bólu.

Pogrążeni w smutku absolwenci WAM, Komendant,
kadra oraz pracownicy 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego
z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy

Z żalem przyjęliśmy wiadomość o śmierci

**Kontradmirala
Prof. dr. hab. n. med.
Wiesława Łasińskiego**

wybitnego polskiego anatoma, lekarza, naukowca
i nauczyciela wielu pokoleń lekarzy wojskowych.

Pozostajemy w głębokim smutku po tej stracie
Dyrektor, absolwenci Wojskowej Akademii Medycznej
i pracownicy Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie