

Aleksandra Gomółka

Renalaza u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą przewlekłej chorobie nerek ze szczególnym uwzględnieniem nefropatii cukrzycowej.

1. Wstęp

Zgodnie z danymi WHO, PChN dotyka około 10% populacji światowej, czyli ponad 800 milionów ludzi. Jest to wciąż jedna z wiodących przyczyn zgonów na świecie. Najczęstszymi przyczynami PChN są cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i kłębuszkowe zapalenia nerek. Niestety, możliwości wczesnego wykrywania PChN są wciąż niewystarczające, a objawy wynikające z postępującej utraty funkcji nerek pojawiają się późno, zwykle w zaawansowanych stadiach PChN, co pogarsza rokowanie. Dostępne wskaźniki oceny funkcji nerek nie są niestety doskonałe. Z tego powodu tak ważne jest znalezienie wczesnego markera postępującej utraty funkcji nerek.

Najczęstszym powikłaniem PChN jest niedokrwistość. Wywołana może być przez wiele czynników, m.in. niedobór EPO, stan zapalny, funkcjonalny i bezwzględny niedobór żelaza czy niewystarczające dostarczanie tego pierwiastka z dietą. U pacjentów z cukrzycą, niedokrwistość towarzysząca PChN pojawia się wcześniej i przebiega gwałtowniej niż u pacjentów z PChN na tle innych patologii.

Renalaza jest definiowaną jako flawoenzym i cytokina proteiną odkrytą w roku 2005 przez naukowców z Yale School of Medicine. Znajdowana jest przede wszystkim w nerkach, gdzie odgrywa rolę w metabolizmie wewnątrzkomórkowym. Postrzega się ją również jako cytokinę o właściwościach protekcyjnych. W dotychczas prowadzonych badaniach stwierdzano pozytywną korelację między stężeniem renalazy a stężeniem kreatyniny, co sprawia, że jest ściśle wiązana z postępującą dysfunkcją nerek. Renalaza znalazła też zastosowanie u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, u których jej wzrost wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z tych przyczyn. Ta niezwykła cząsteczka była też badana w wielu innych patologiach, między innymi u kobiet z preeklampsją, chorych na schizofrenię, w guzach trzustki i innych, co tylko świadczy o jej niezwykłym potencjale.

2. Cele

Głównym celem tej pracy było zbadanie związku pomiędzy stężeniem renalazy w surowicy a występowaniem niedokrwistości oraz wartością GFR u pacjentów z nefropatią cukrzycową, nadciśnieniową i innymi glomerulopatiami. W pracy podjęto się też próby

znalezienia ewentualnych zależności pomiędzy stopniem zaawansowania PChN a częstością stwierdzanej niedokrwistości u pacjentów z uwzględnieniem najczęstszych przyczyn PChN w populacji, oceny roli renalazy jako wczesnego markera uszkodzenia nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej, nefropatii nadciśnieniowej i KZN, oceny wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem kreatyniny, renalazy i poziomem hemoglobiny w u chorych z PChN, a także znalezienia ewentualnego związku między stężeniem renalazy i nasileniem niedokrwistości u pacjentów z PChN na tle nefropatii cukrzycowej.

3. Materiał i metody

Badanie miało charakter retrospektywny, zakwalifikowano do niego 149 pacjentów w wieku 18-90 lat (56 kobiet i 93 mężczyzn), z rozpoznaną PChN w stadiach 2-5D wg KDIGO na tle NT, KZN lub DM. W badaniu wzięli udział pacjenci oddziału, poradni i ośrodka dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 PUM. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały brak zgody pacjenta na udział w badaniu, stwierdzenie w trakcie kwalifikacji do badania ostrej choroby infekcyjnej i/lub ostrego uszkodzenia nerek bądź nagłego pogorszenia funkcji nerek z innej przyczyny oraz stosowanie przez chorych preparatów żelaza, erytropoetyny czy przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Pacjentów podzielono na podgrupy „A” i „NO-A” na podstawie norm poziomu hemoglobiny dla płci analizowanego pacjenta stosowanej przez Laboratorium Diagnostyczne Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK2. Wynik poziomu Hgb poniżej zakresu referencyjnego u danego pacjenta był podstawą do włączenia go do podgrupy „A”. Na podstawie stężenia kreatyniny i uwzględniając płeć oszacowano GFR używając wzoru CKD-EPI. Grupę kontrolną stanowiło 28 ochotników bez rozpoznanej przewlekłej choroby nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, KZN, dotychczas bez obciążeń internistycznych, niestosujący żadnych leków przewlekłe, w dalszej części badania nazywanej jako „C”, którą w dalszej części badania dzielono na podgrupy tak jak grupę badaną. Stężenie renalazy w surowicy oznaczano kompetencyjnym testem immunoenzymatycznym ELISA. Zastosowano gotowy zestaw odczynnikowy firmy Wuhan EIAab, Chiny (nr kat. E1103H). Przeprowadzono analizę statystyczną przy użyciu programu Statistica 13.0, a dane przedstawiono używając średniej, odchylenia standardowego, mediany, górnego i dolnego kwartyła. Większość z parametrów miało rozkład inny niż normalny, z tego względu użyto nieparametrycznych testów statystycznych (dla dwóch grup niezależnych – U Manna Whitney’a, dla większej liczby grup testu ANOVA Kruskala-Wallis). Analizę korelacji przeprowadzono z zastosowaniem

współczynnika korelacji rang Spearmana. Wartość uznawaną za istotną statystycznie ustalono na poziomie $\alpha = 0.05$.

4. Wyniki

W pracy tej stwierdzono istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny w surowicy między kobietami a mężczyznami, nie obserwowano istotnych statystycznie zależności między płcią pacjenta a pozostałymi ocenianymi parametrami. U kobiet z PChN stwierdzono istotne statystycznie różnice między stężeniami w surowicy renalazy i kreatyniny oraz stężeniem hemoglobiny w grupie PChN F „A” i PChN F „NO-A”. W przypadku mężczyzn z grup PChN M „A” i „NO-A” zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wiekiem mężczyzn w obu podgrupach, a także między stężeniem hemoglobiny, kreatyniny i szacowanym eGFR u tych pacjentów. Stężenia renalazy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między obiema podgrupami. U pacjentów z PChN, między grupami PChN „A” oraz PChN „NO-A” zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wszystkimi z ocenianych parametrów.

W grupie PChN DM i PChN HA stwierdzano istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny, renalazy i kreatyniny między podgrupami „A” i „NO-A”. W przypadku pacjentów PChN KZN istotne różnice stwierdzono między poziomem Hgb i stężeniem kreatyniny w podgrupach PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”. W grupie kontrolnej zaobserwowano istotne statystycznie różnice między stężeniami hemoglobiny oraz kreatyniny u kobiet i mężczyzn. U chorych z grupy C „A” i C „NO-A” istotne różnice dotyczyły jedynie poziomu hemoglobiny we krwi.

Między grupą PChN i grupą kontrolną C stwierdzono istotne statystycznie różnice między wiekiem chorych, stężeniem renalazy, stężeniem kreatyniny i w wyliczonym eGFR na podstawie CKD-EPI. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między poziomem hemoglobiny.

U osób z grupy PChN wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy. W grupie PChN stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje między wiekiem a stężeniem kreatyniny, poziomem hemoglobiny a eGFR oraz między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy i ujemne korelacje między wiekiem a poziomem hemoglobiny oraz między wiekiem a eGFR. W grupie PChN „A” stężenie kreatyniny dodatnio korelowało ze stężeniem renalazy w surowicy. Stwierdzono ujemne korelacje między wiekiem pacjenta a eGFR, między stężeniem kreatyniny a eGFR, a także między poziomem hemoglobiny a stężeniem

kreatyniny. W grupie PChN „NO-A” zauważono dodatnią korelację między wiekiem pacjentów a stężeniem kreatyniny w surowicy i ujemne korelacje między wiekiem a eGFR oraz stężeniem kreatyniny a eGFR. U tych pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a pozostałymi zmiennymi oraz między stężeniem renalazy w surowicy i pozostałymi zmiennymi.

W grupie pacjentów PChN DM „A” stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z poziomem hemoglobiny, a także z eGFR. W grupie tej nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między wiekiem chorych a pozostałymi zmiennymi. U pacjentów z podgrupy PChN DM „NO-A” istniała tylko ujemna korelacja między stężeniem kreatyniny a eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między pozostałymi ocenianymi zmiennymi.

W podgrupie PChN HA „A” nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między żadną z par zmiennych. Ujemna korelacja stężenia kreatyniny i eGFR była na granicy istotności statystycznej ($p=0,07$). Wspomniana korelacja była za to istotna statystycznie w podgrupie chorych z PChN HA „NO-A”. U tych chorych obserwowano także ujemną korelację między wiekiem pacjenta a eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem Hgb i stężeniem renalazy w surowicy w odniesieniu do pozostałych parametrów.

W podgrupie PChN KZN „A” stężenie kreatyniny ujemnie korelowało z eGFR. W odniesieniu do innych parametrów nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy parami zmiennych. W podgrupie PChN KZN „NO-A” zaobserwowano dodatnie korelacje między stężeniem kreatyniny i wiekiem oraz stężeniem kreatyniny i stężeniem renalazy w surowicy. Stwierdzono także, że wiek negatywnie korelował z eGFR u tych pacjentów. Nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a pozostałymi zmiennymi.

W grupie kontrolnej stężenie renalazy korelowało dodatnio z wiekiem pacjenta, natomiast ujemnie z poziomem Hgb. Stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z eGFR. Po uwzględnieniu niedokrwistości w grupie „A” zaobserwowano dodatnią korelację między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny w surowicy oraz ujemną korelację między stężeniem kreatyniny i eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między wiekiem pacjenta i stężeniem renalazy a pozostałymi zmiennymi. W grupie kontrolnej „NO-A”, poza ujemną korelacją między stężeniem kreatyniny i eGFR, nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między pozostałymi parami zmiennych.

Analiza ANOVA Kruskala-Walisa grupy PChN i grupy kontrolnej wykazała istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny w grupie pacjentów PChN KZN i w grupie pacjentów PChN DM oraz między grupą PChN KZN i PChN HA, między poziomem hemoglobiny w grupie kontrolnej i w grupie pacjentów z PChN HA, między stężeniem renalazy w grupie kontrolnej i grupami PChN DM, PChN HA i PChN KZN, między stężeniem kreatyniny w grupie badanej i grupie kontrolnej a także istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny i szacowanego eGFR w grupie PChN KZN i PChN DM a grupą kontrolną. Zaobserwowano również istotne statystycznie różnice między wiekiem pacjentów z grup PChN HA”A” i PChN DM”A” a grupą kontrolną „A”, między stężeniem hemoglobiny u pacjentów z grupy PChN HA „A” a grupą kontrolną „A”, stężenia renalazy między wszystkimi podgrupami PChN „A” a grupą kontrolną „A”, między stężeniem kreatyniny we wszystkich podgrupach PChN”A” a grupą kontrolną „A”, szacowanego eGFR między grupami pacjentów PChN KZN „A” i PChN DM „A” oraz między PChN HA „A” a grupą kontrolną „A” oraz PChN DM „A” a grupą kontrolną”A”. Natomiast w grupach pacjentów bez towarzyszącej niedokrwistości analiza wykazała istotne statystycznie różnice stężenia renalazy między wszystkimi grupami pacjentów PChN „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”, szacowanego eGFR między PChN DM „NO-A” a PChN KZN „NO-A” oraz PChN DM „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”, istotną statystycznie różnicę szacowanego eGFR między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic stężenia kreatyniny w ocenianych podgrupach, jednak różnica stężeń kreatyniny między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A” była na granicy istotności statystycznej ($p=0,07$). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic stężenia hemoglobiny między wszystkimi z ocenianych grup pacjentów „NO-A”.

5. Wnioski

Na podstawie wyników tej pracy stwierdzono, że u pacjentów z PChN niezależnie od jej etiologii niedokrwistość nasila się wraz z progresją dysfunkcji nerek. Zaobserwowano, że pacjentów z PChN w przebiegu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego niedokrwistość występuje częściej niż u chorych z PChN na tle KZN bez względu na stopień zaawansowania choroby nerek a częstość występowania niedokrwistości wśród pacjentów z PChN wzrasta z wiekiem i anemia pogłębia się wraz z progresją dysfunkcji nerek. Stwierdzono, że stężenia renalazy są wyższe u chorych z PChN niż u pacjentów bez towarzyszącej przewlekłej choroby nerek, co potwierdza związek renalazy z upośledzoną funkcją nerek. Wywnioskowano także, że u pacjentów bez rozpoznania przewlekłej choroby nerek spadek poziomu hemoglobiny i wzrost

stężenia renalazy może być pierwszym sygnałem rozwijającej się dysfunkcji nerek, a pacjentów tych należałoby objąć intensywnym nadzorem. Renalaza zatem wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerek bez względu na etiologię PChN, jednak jej zastosowanie jako ewentualnego wczesnego prognostyka rozwoju PChN w populacji ogólnej wymaga dalszych badań.