Ocena przydatności oznaczania adiponektyny w ocenie ryzyka śmiertelności pacjentów przewlekle hemodializowanych

Anna BEDNAREK-SKUBLEWSKA[1,2]
Andrzej WOLIŃSKI[2]
Marcin DZIEDZIC[3]
Andrzej KSIĄŻEK[1]

[1]Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. h. c. Andrzej Książek

[2]Stacja dializ Diaverum Lublin Chodźki
Kierownik:
Dr hab. n. med. Anna Bednarek-Skublewska

[3]Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. farm. Janusz Solski

Słowa kluczowe:
- adiponektyna
- hemodializa
- ryzyko zgonu

Key words:
- adiponectin
- hemodialysis
- mortality risk

Wprowadzenie: Adiponektyna (ADPN), syntetyzowana w komórkach tkanki tłuszczowej, uczestniczy w regulacji metabolizmu glukozy, lipidów, hamując rozwój miażdżycy. Nie ma jednoznacznej opinii jakie stężenie (st) ADPN przyczynia się do zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym i śmiertelności pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Celem badań wykonanych u osób przewlekle hemodializowanych (HD) było przeanalizowanie jakie wyjściowe st. ADPN może mieć związek zarówno ze śmiertelnością chorych jak i wybranymi parametrami: uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, zapalenia, panelu lipidowego oraz stanu odżywienia.

Pacjenci i Metodyka: U 82 osób (mediana wieku 73 lata, mediana czasu HD 33 miesięcy) oznaczono st. ADPN jak i: N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro BNP), asymetrycznej dimetylargininy (ADMA), interleukiny 6 i 10, białka C - reaktywnego, rozpuszczalnego receptora I dla czynnika martwicy nowotworów α (ang. *soluble Tumor Necrosis Factor Receptor* I, s TNF RI) oraz panel lipidowy. Okres obserwacji wynosił 10 lat. Wyniki: Wyjściowe st. ADPN znamiennie dodatnio korelowało z: NT-pro BNP ($p < 0,00016$) oraz z s TNF - RI ($p < 0,0068$) oraz ujemnie ze wskaźnikiem masy ciała ($p < 0,00062$) i z triglicerydami ($p < 0,0025$). W okresie obserwacji zmarło 68% badanych (71% zgonów sercowo-naczyniowych). Nie stwierdzono różnic w średnich, wyjściowych st. ADPN pomiędzy osobami zmarłymi i żyjącymi. ADPN nie miała związku z czasem jaki upłynął do zgonu, punktacją chorobowości oraz leczeniem HD. W oparciu o wykreślenie krzywej *ROC*, nie wykazano, by ADPN charakteryzowała się wartością prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu analizowanych pacjentów ($p = 0,909$).

Wnioski: W badanej grupie osób przewlekle HD wzrost st. ADPN był spowodowany postępującą niewydolnością serca, nasileniem stanu zapalnego i spadkiem masy ciała. St. ADPN nie miało związku ze śmiertelnością i chorobowością pacjentów podczas 10-letniej obserwacji.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 151-156)

The evaluation of usefulness of adiponectin measurement in prediction of the mortality risk in chronic hemodialysis patients

Introduction: Adiponectin (ADPN) is an adipocyte-derived protein having influence on metabolism of glucose and lipids and reveals vasoprotective and antiatherogenis effect. Its relationship with cardiovascular incidents and mortality in patients (pts) with end stage kidney disease remains controversial because of different views on ADPN level.

The aim of this study performed in chronic hemodialysis (HD) pts was to investigate the ADPN correlations with pts co-morbidities and mortality during a 10-year follow-up.

Patients and Methods: The research was carried in 82 subjects (median age 73 years, median maintenance on HD 33 months). The serum level of ADPN and the following biochemical parameters were measured: N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), Asymetric Dimethylarginine, high sensitive C-reactive protein, interleukin 6 and 10, soluble Tumor Necrosis Factor α Receptor I (s TNF RI), lipid profile and nutrition.

Results: In all pts baseline ADPN positively correlated with: NT-pro BNP ($p < 0.00016$) and with s TNF - RI ($p < 0.0068$) and negatively with: Body Mass Index ($p < 0.00062$) and triglycerides ($p < 0.0025$). During follow-up, 68% of pts died and the cardiovascular reasons appeared in 71 % of pts. There was no difference in mean serum ADPN level between pts who died and who are still alive. ADPN did not correlate with pts co-morbidities, HD treatment and the time till their death. Using receiver operating curve analysis it was found that ADPN showed no predictive value of mortality ($p = 0.909$).

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 08.10.2017
Zaakceptowano: 15.11.2017

Adres do korespondencji:
Anna Bednarek-Skublewska
Stacja dializ Diaverum
Lublin 20-094
ul. Prof. Gębali 6
tel. 81 740 46 59
e-mail: anna.bednarek@diaverum.com

Conclusions: In the studied group of HD pts increasing ADPN levels were caused by the intensive infection, congestive heart failure and malnutrition. The results of the 10-year follow-up did not show that ADPN was a predictor of mortality in these pts.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 151-156)

Wprowadzenie

Adiponektyna (ADPN), białko syntetyzowane w komórkach tkanki tłuszczowej, uczestniczy w regulacji metabolizmu glukozy, lipidów oraz wykazuje działanie ochronne na śródbłonek [1-3]. Wyizolowano trzy frakcje ADPN, różniące się masą cząsteczkową i to szczególnie wysokocząsteczkowa postać działa ochronnie na ścianę naczyń, hamując rozwój miażdżycy. Receptory (R) dla ADPN są zlokalizowane głównie w mięśniach szkieletowych (R 1) oraz w mniejszym natężeniu, między innymi, w sercu i na makrofagach. Natomiast drugi rodzaj receptorów (R 2) jest obecny przede wszystkim w wątrobie [4].

Badania przeprowadzone w populacji ogólnej u pacjentów z chorobami układu sercowo – naczyniowego wykazały w tej grupie osób obecność istotnie obniżonego stężenia ADPN w surowicy krwi w porównaniu do osób zdrowych [5]. Zmniejszone stężenie tego białka skutkowało wystąpieniem szeregu incydentów sercowych. Natomiast w ostatnich latach opublikowano również wyniki analizy wskazujące, że to wysokie stężenie ADPN może wiązać się z większym ryzykiem śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u osób powyżej 65 roku [6, 7].

Podwyższone stężenie ADPN w surowicy krwi jest obecne u pacjentów w różnym stadium przewlekłej choroby nerek. Jest to głównie spowodowane postępującym obniżeniem filtracji kłębuszkowej [8]. W tej grupie chorych nie ma również jednoznacznego stanowiska dotyczącego jakie wartości stężeń ADPN skutkują zapobieganiem incydentom sercowo-naczyniowym. Wyniki niektórych badań przeprowadzonych u pacjentów przewlekle hemodializowanych (HD) wykazały, że obniżone stężenie ADPN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych [8-10]. Natomiast są również doniesienia wykazujące, że u osób dializowanych to jednak hiperadiponektynemia, w długim okresie czasu, może być prognostycznym wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności i chorobowości [11-13].

Mając na uwadze powyższe niejednoznaczne opinie, dlatego u pacjentów przewlekle HD wykonano badania, których celem było sprawdzenie jakie wyjściowe stężenie ADPN ma związek ze śmiertelnością i przeżywalnością pacjentów na przestrzeni 10-letniego okresu obserwacji. Poszukiwano również u wszystkich chorych związku ADPN zarówno z prowadzonym leczeniem HD jak i z wybranymi parametrami uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, zapalenia, odżywienia i panelu lipidowego. Analiza ta została również przeprowadzona u pacjentów którzy zmarli jak i przeżyli 10-letni okres obserwacji.

Pacjenci i Metodyka

Pacjenci

Oznaczenie stężenia ADPN wykonano u 82 pacjentów przewlekle HD (średnia wieku: 71,4 ± 13,8 lat, przeciętny czas leczenia HD: 40,0 ± 39,2 miesięcy). Przyczyną schyłkowej niewydolności nerek była nefropatia cukrzycowa u 29 % badanych, nefropatia niedokrwienna u 17 % osób, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek u 15 % chorych, choroby tkanki łącznej u 10% pacjentów, nefropatia obstrukcyjna 10 % badanych, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek u 8 % chorych, przyczyna nieznana u 11% osób.

W surowicy pacjentów oznaczono również stężenia następujących parametrów: N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro BNP), dimetylargininy (ADMA), interleukiny (IL) 6 i 10, białka C - reaktywnego oznaczonego metodą wysokiej czułości (ang. *high sensitive C-reactive protein,* hs CRP), rozpuszczalnego receptora I dla czynnika martwicy nowotworów α (ang. *soluble Tumor Necrosis Factor Receptor* I*,* s TNF RI), mocznika, albuminy, cholesterolu całkowitego z frakcją LDL i HDL oraz triglicerydów (TG). Okres obserwacji pacjentów wynosił 10 lat, po zakończeniu którego sprawdzono jakie wyjściowy stężenie ADPN mogło mieć związek z chorobowością i śmiertelnością chorych jak i hemodializoterapią. Ponadto u wszystkich pacjentów oraz w grupie chorych, którzy zmarli jak i przeżyli okres obserwacji poszukiwano związku wyjściowego stężenia ADPN z oznaczanymi na początku obserwacji parametrami uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, zapalenia, stanu odżywienia oraz zaburzeń lipidowych.

Metody biochemiczne

Całą cząsteczkę ADPN oznaczono metodą immunoabsorpcji koniugowanych enzymów *(ang. Enzyme-likned Immunosorbent Assay*, ELISA) zestawem firmy BioVendor-Labaratorni Medicina, Modrice, Czechy. Stężenie ADPN oznaczono również w grupie kontrolnej (GK) osób zdrowych (n = 24, średnia wieku 46,2 ± 15,2 lat). NT-pro BNP oznaczono metodą elektrochemiluminescencji przy użyciu autoanalizatora immunochemicznego Cobas 600.

ADMA oznaczono metodą ELISA, zestawem firmy Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee, Bensheim, Niemcy. IL-6 oznaczono metodą ELISA, zestawem firmy R & D Systems, Inc. Minneapolis, USA. IL-10 zbadano metodą ELISA zestawem firmy DIACLONE, Besancon, Francja. hs CRP oznaczono metodą ELISA o wysokiej czułości zestawem firmy IBL, Hamburg, Niemcy. s TNF RI oznaczono metodą ELISA, zestawem firmy R& D Systems Inc. Minneapolis, USA. Pozostałe parametry wykonano za pomocą autoanalizatora Integra 800 firmy Roche.

Wykonane pomiary

Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczono w oparciu o następujący wzór:

LDL = (cholesterol całkowity) – (cholesterol HDL + triglicerydy (TG)/5).

Dawkę HD, obliczono za pomocą wskaźnika Kt/V, zgodnie ze wzorem: eKt/V = sp Kt/V(1 - 36/t)/0,03. Średnie ciśnienie tętnicze (ang. *Mean Arterial Pressure*, MAP), wyliczono z następującego wzoru: ciśnienie rozkurczowe + ⅓(ciśnienie skurczowe - ciśnienie rozkurczowe). Zbadano również wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index,* BMI) wyliczony na podstawie masy ciała i wzrostu. Współchorobowość pacjentów wyliczona została w oparciu o punktację zaproponowaną przez Charlson i wsp. [14].

Analiza statystyczna.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Zgodność rozkładu normalnego sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Analizę porównawczą dla badanych zmiennych przeprowadzono wykorzystując parametryczne i nieparametryczne testy statystyczne. Dla cech ilościowych charakteru ciągłego o rozkładach normalnych zastosowano test parametryczny t-Studenta porównując wyniki z dwóch grup. W pozostałych przypadkach dla cech ilościowych zastosowano testy nieparametryczne. Do konfrontowania prób niezależnych użyto testu U Manna-Whitneya dla dwóch prób. Obserwowane różnice uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Do oceny prostych zależności pomiędzy pojedynczymi parametrami wykorzystano testy korelacji Spearmana i Pearsona. Obserwowane zależności uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Wartość predykcyjną zgonu dla ADPN określono na podstawie analizy krzywej ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*).

Narzędzie to umożliwia dodatkowo ocenę poprawności klasyfikatora i zapewnia łączny opis czułości i swoistości dla ADPN. W analizie wykreślono dla ROC pole pod krzywą (ang. *area under* curie, AUC), które jest miarą dobroci i trafności tego modelu. Wartość wskaźnika AUC przyjmuje wartość z przedziału [0,1], im większa tym lepszy model. Do opracowania uzyskanych wyników badań, stosowano programy: pakiet MS Office 2010 i program statystyczny Statistica dla Windows wersja 8.0 firmy StatSoft (licencja akademicka dla Uniwersytetu Medycznego w Lublinie).

Tabela I
Charakterystyka demograficzna i biochemiczna pacjentów przewlekle hemodializowanych.
Demographic and biochemical characteristics of chronic hemodialysis patients.

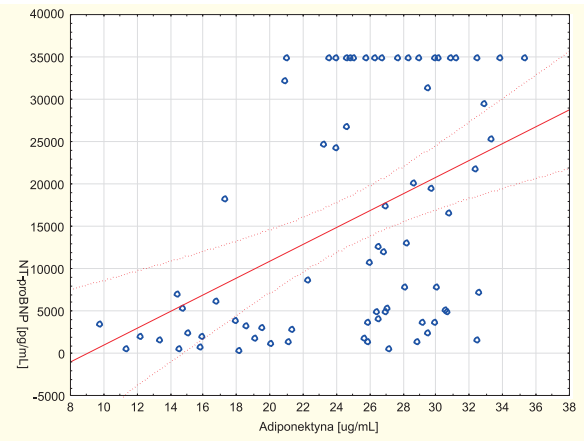
Parametr	Grupa badana Wartość średnia i odchylenie standardowe $\overline{x} \pm SD$ Zakres	Mediana
Wiek (lata)	71, 47 ± 13,8 (29 - 94)	73
Płeć (M/K)	44/38	
Punktacja chorobowości	6,3 ± 2,5	6,0
Czas HD (miesiące)	40,0 ± 39,2	32,5
Kt/V	1,5 ± 0,2	1,6
BMI (kg/m^2)	24,8 ± 4,2	24,4
Adiponektyna (µg/ml)	24,65 ± 6,0 (9,71 - 35,22)	25,9
NT-pro BNP (pg/ml)	15879,2 ± 14033,3	8281,0
ADMA (µmol/l)	0,5 ± 0,3	0,5
Albumina	3,8 ± 0,4	3,8
n PCR (g/kg/dzień)	1,0 ± 0,2	1,0
Cholesterol całkowity (mg/dl)	181,0 ± 45,2	173,0
Cholesterol HDL (mg/dl)	46,1 ± 14,4	46,0
Cholesterol LDL (mg/dl)	103,9 ± 38,7	99,5
IL-6 (pg/ml)	9,9 ± 9	6,9
IL-10 (pg/ml)	2,7 ± 11,3	0,8
s TNF - RI (pg/ml)	184745,2±141874,4	167888,5
hs CRP (µ/ml)	7,5 ± 6,9	5,4

Skróty
ADMA (*Asymetric Dimethylarginine*) - asymetryczna dimetylarginina
BMI (*Body Mass Index*) - wskaźnik masy ciała. hs CRP (*high sensitive C-reactive protein*) - białko C - reaktywne oznaczone metodą wysokiej czułości
HD – hemodializa HDL (*High Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o dużej gęstości
IL – Interleukina, Kt/V - dawka dializy LDL *Low Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o niskiej gęstości. MAP (*Mean Arterial Pressure*) - średnie ciśnienie tętnicze. NT-pro BNP (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*)
N- końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
s TNF - R I (*soluble Tumor Necrosis Factor Receptor*) rozpuszczalny receptor I czynnika martwicy guza α

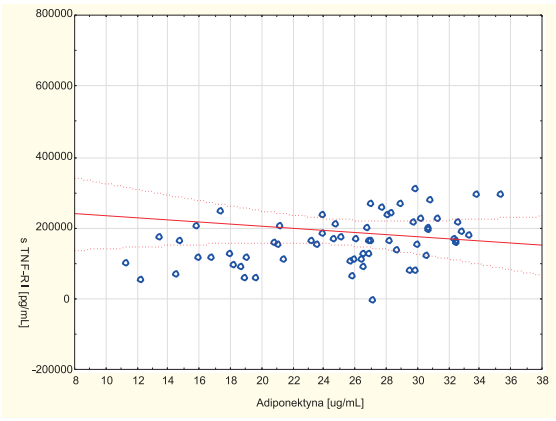
Wyniki

Przeprowadzone badania wykazały, że średnie stężenie ADPN było znamiennie wyższe u pacjentów w porównaniu do GK (24,65 ± 6,0 ug/ml vs 10,56 ± 2, 8 ug/ml; p < 0,000001). Dane demograficzne i kliniczne chorych przestawione zostały w tabeli I. Wyniki zależności pomiędzy ADPN oraz analizowanymi parametrami u wszystkich pacjentów prezentuje tabela II. Zaobserwowano, że ADPN znamiennie dodatnio korelowała z NT-pro BNP (R = 0,421; p <0,00016) (Ryc. 1) oraz z s TNF - RI (R = 0,330; p < 0,0068) (Ryc. 2). Ponadto stwierdzono, że ADPN wykazywała ujemną zależność z BMI (R = - 0,369; p < 0,00062) oraz z TG (R = - 0,337; p < 0,0025) (Ryc. 3).

W okresie 10-lat obserwacji zmarło 56 chorych (68% badanych, średnia wieku 76,06 ± 8,88 lat (zakres: 56-94). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiły u 39 pacjentów (71% osób), u 14 % chorych zgon był spowodowany procesem nowotworowym oraz w 15% przypadków był wynikiem posocznicy. W tabeli III przedstawione zostały wyniki korelacji odnotowane w grupie pacjentów zmarłych. Zaobserwowano, że ADNP dodatnio korelowała z NT-pro BNP (R = 0,349; p < 0,011) oraz miała ujemny związek z TG (R = - 0,302; p < 0,024). Bliska istotności statystycznej była zależność pomiędzy ADPN i wiekiem osób zmarłych (p < 0,064). Nie osiągnęły istotności statystycznej korelacje pomiędzy ADPN i: s TNF - RI oraz BMI. Nie zaobserwowano również by ADPN miała związek z czasem jaki upłynął do zgonu pacjenta, punktacją chorobowości oraz dawką HD. Okres obserwacji przeżyło 26 chorych (32 % badanych, średnia wieku 61,6 ± 15,1 lat, zakres: 29-85). W grupie tej ADPN tylko dodatnio korelowała z NT-pro BNP (R = 0,563, p < 0,006) , z s TNF - RI (R = 0,503; p < 0,027) jak i ujemną zależność wykazywała z BMI (R = - 0436; p < 0,025). Związek między ADPN i wiekiem pacjentów był na granicy istotności statystycznej (p < 0,059). Ponadto nie stwierdzono różnic w średnich, wyjściowych stężeniach ADPN pomiędzy pacjentami zmarłymi oraz żyją-



Rycina 1. Zależność pomiędzy adiponektyną oraz NT-pro BNP w grupie wszystkich pacjentów przewlekle hemodializowanych (R = 0,423, p < 0,00016).
Correlation between adiponectin and NT-pro BNP in the studied group of all hemodialysis patients (R = 0.423, p < 0.00016).

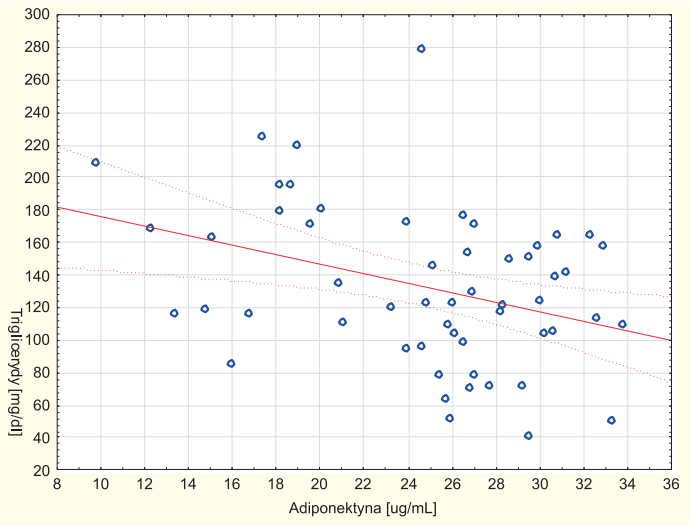


Rycina 2. Zależność pomiędzy adiponektyną oraz s TNF - RI w grupie wszystkich pacjentów przewlekle hemodializowanych (R = 0,330, p < 0,0068).
Correlation between adiponectin and s TNF - RI in the studied group of all hemodialysis patients (R = 0.330, p < 0.0068).

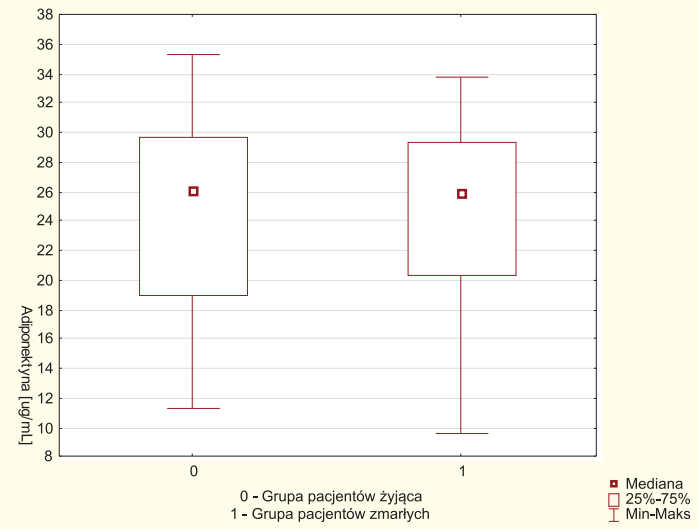
Tabela II
Wyniki korelacji R Spearmana w grupie pacjentów przewlekle hemodializowanych.
R Spearman correlations in the studied group of chronic hemodialysis patients.

Para zmiennych Adiponektyna &	Korelacja porządku R Spearmana	
	R Spearman	P
Wiek	0,027691	0,8049
Punktacja chorobowości	0,016014	0,1110
Czas HD	0,176862	0,1238
MAP	0,136793	0,2204
BMI	-0,369937	0,0006*
Albumina	0,220400	0,9166
ADMA	-0,046095	0,6985
NT-pro BNP	0,423661	0,0001*
IL-10	0,174722	0,1187
hs CRP	0,068258	0,5448
IL-6	0,211518	0,0933
s TNF - RI	0,330007	0,0068*
Triglicerydy	-0,337522	0,0025*
Cholesterol LDL	0,030650	0,7913
Cholesterol HDL	-0,073827	0,52340
Cholesterol całkowity	-0,136511	0,2333

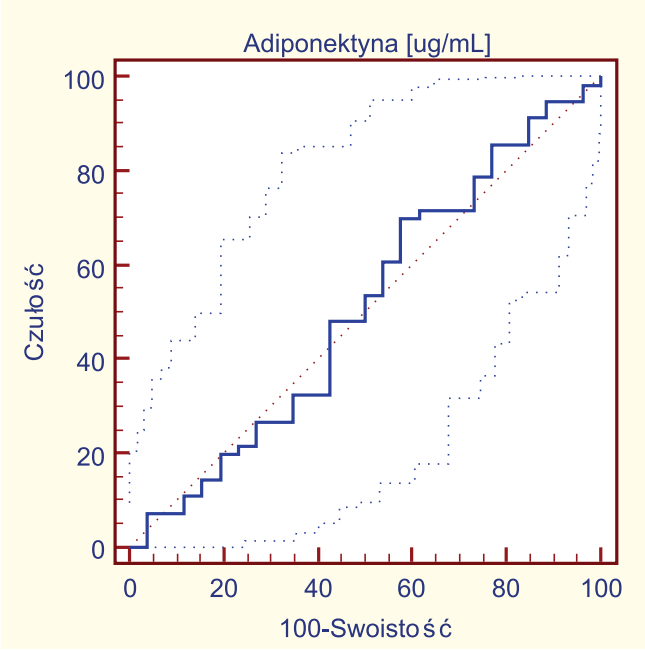
***p < 0,05 istotność statystyczna**
ADMA (*Asymetric Dimethylarginine*) - asymetryczna dimetylarginina. BMI (*Body Mass Index*) - wskaźnik masy ciała. hs CRP (*high sensitive C - reactive protein*) - białko C - reaktywne oznaczone metodą wysokiej czułości. HDL (*High Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o dużej gęstości. IL - Interleukina, Kt/V - dawka dializy, LDL (*Low Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o niskiej gęstości. MAP (*Mean Arterial Pressure*) - średnie ciśnienie tętnicze. NT-pro BNP (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*) - N - końcowy propeptyd natriuretyczny typu B. s TNF - R I (*soluble Tumor Necrosis Factor Receptor I*) rozpuszczalny receptor I czynnika martwicy guza α.



Rycina 3. Zależność pomiędzy adiponektyną oraz triglicerydami w grupie wszystkich pacjentów przewlekle hemodializowanych (R = - 0,337, p < 0,0025).
Correlation between the serum levels of adiponectin and triglicerides in the studied group of all hemodialysis patients (R = - 0.337, p < 0.0025).



Rycina 4. Średnie wyjściowe stężenie adiponektyny w grupie pacjentów przewlekle hemodializowanych zmarłych oraz żyjących.
Mean basic serum level of adiponectin in group of chronic hemodialysis patients who died and those who are still alive.



Rycina 5. Analiza stężenia adiponektyny, w oparciu o wykreślenie krzywej *ROC* jako czynnika prognostycznego zgonów w badanej grupie pacjentów przewlekle hemodializowanych podczas 10-letniego okresu obserwacji.
***AUC* = 0,508 (0,395 - 0,620); p = 0,909.**
p < 0,05 – istotność statystyczna
AUC (ang. *Area Under Curve*, pole pod krzywą)
ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*)

Diagnostic performance of serum adiponectin level as receiver operating characteristic (ROC) curve in the mortality risk in the group of chronic hemodialysis patients during 10-year follow up. AUC (Area Under Curve) = 0.508 (0.395 – 0.620); p = 0.909.
p < 0.05 - statistical significance

Tabela III
Wyniki korelacji R Spearmana pacjentów zmarłych przewlekle hemodializowanych.
R Spearman correlations in the group of deceased chronic hemodialysis patients.

Para zmiennych Adiponektyna &	Korelacja porządku rang Spearmana	
	R Spearman	P
Wiek	0,247926	0,0603
Punktacja chorobowości	0,084204	0,5372
Czas HD	0,83584	0,4069
Czas do zgonu	-0,058162	0,6731
MAP	0,050293	0,7127
BMI	-0,240907	0,0736
Albumina	-0,197103	0,1453
ADMA	-0,060459	0,6766
NT-pro BNP	**0,349528**	**0,0110***
IL-10	0,095432	0,4841
high CRP	-0,067752	0,6230
FGF-23	0,212535	0,1514
IL-6	0,220722	0,1404
s TNF - RI	0,251041	0,0887
Triglicerydy	**-0,302899**	**0,0245***
Cholesterol HDL	-0,024218	0,8620
Cholesterol LDL	0,002383	0,9863
Cholesterol całkowity	-0,155169	0,2579

***p < 0,05 - istotność statystyczna**

ADMA (*Asymetric Dimethylarginine*) - asymetryczna dimetylarginina.
BMI (*Body Mass Index*) - wskaźnik masy ciała. hs CRP (*high sensitive C - reactive protein*) - białko C - reaktywne oznaczone metodą wysokiej czułości. HDL (*High Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o dużej gęstości. IL - Interleukina, Kt/V - dawka dializy, LDL (*Low Density Lipoprotein*) - lipoproteiny o niskiej gęstości. MAP (*Mean Arterial Pressure*) - średnie ciśnienie tętnicze. NT-pro BNP (*N - terminal pro brain natriuretic peptide*) - N - końcowy propeptyd natriuretyczny typu B. s TNF - R I (*soluble Tumor Necrosis Factor Receptor I*) rozpuszczalny receptor I czynnika martwicy guza α.

cymi (24,74 ± 5,8 µg/ml vs 24,4 ± 6,4 µg/ml; p = 0,901) (Ryc. 4). Przeprowadzona analiza statystyczna z wykreśleniem krzywej ROC nie wykazała także, by ADPN charakteryzowała się wartością prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu analizowanej grupie pacjentów przewlekle HD. Pole pod krzywą (AUC) = 0,508 (0,395 - 0,620); p = 0,909 (Ryc. 5).

Dyskusja

Prezentowane badania, wykonane u pacjentów przewlekle HD miały na celu sprawdzenie czy stężenie ADPN, oznaczone na początku 10-letniego okresu obserwacji, miało związek ze śmiertelnością chorych jak również z innymi zaburzeniami, stwierdzanymi w tej grupie osób leczonych nerkozastępczo. Uzyskane wyniki potwierdziły obecność istotnie podwyższonego stężenia ADPN w surowicy chorych dializowanych w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek [9,15,16]. Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała, że podczas 10-letniej obserwacji zmarło 68 % pacjentów. Przyczyną zgonu u większości z nich były incydenty sercowo-naczyniowe (71% przyczyn). Nie zaobserwowano jednak, by w grupie osób zmarłych wyjściowe, średnie stężenie ADPN różniło się istotnie od analogicznych wartości obecnych u chorych, którzy przeżyli okres obserwacji (32% badanych). Stwierdzono także, że współchorobowość pacjentów nie miała wpływu na zachowanie się stężenia ADPN zarówno u wszystkich chorych jak i w wyselekcjonowanych grupach (osoby zmarłe oraz osoby żyjące). Natomiast badania przeprowadzone u pacjentów przewlekle HD przez Parka i wsp. [17] wykazały, że wzrost stężenia ADPN był związany ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością chorych. Zależność ta nie była bezpośrednia, lecz wynikała z obecności następujących zaburzeń: niedożywienia, niskich wartości BMI, obniżonego stężenia triglicerydów oraz intensywności procesu zapalnego. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej również u osób dializowanych przez Zoccaliego i wsp. [18] nie potwierdziły istnienia takich zależności. W opinii autorów to obniżonemu stężeniu ADPN towarzyszy aktywacja układu współczulnego oraz zwiększona częstość chorobowości i śmiertelności. Zaobserwowane przez badaczy zależności wskazują, że niskie stężenie ADPN jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zwiększonej śmiertelności w populacji osób hemodializowanych.

Rezultaty uzyskane przez autorów niniejszego artykułu wykazały, że leczenie nerkozastępcze (czas trwania, dawka HD), jak również wiek pacjentów nie miały wpływu na wartości stężenia ADPN w każdej z analizowanych grup pacjentów. Natomiast Beige i wsp. [16] zaobserwowali obecność wyższych stężeń ADPN u osób poddanych wieloletniej dializoterapii. Ponadto analiza przeprowadzona w populacji ogólnej u 449 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca przez Tsutomoto i wsp. [19] dowiodła obecności wyższych stężeń ADPN u starszych osób. W opinii autorów hiperadiponektynemia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej i niewydolności serca w tej starszej grupie wiekowej pacjentów.

ADPN jest syntetyzowana nie tylko w tkance tłuszczowej, ale również w kardiomiocytach [20]. W niewydolności serca zwiększona jest sekrecja ADPN z komórek mięśnia sercowego, bowiem proces ten jest stymulowany przez przedsionkowy peptyd natriuretyczny lub mózgowy peptyd natriuretyczny [21]. Zwiększona synteza ADPN jest więc odpowiedzią na istnienie zarówno czynników prowadzących do narastającego napięcia kardiomiocytów (wzrost ciśnienia tętniczego, przewodnienie) jak i obecność NT-pro BNP, peptydu wykorzystywanego w diagnozowaniu niewydolności serca [22]. Uzyskane przez autorów niniejszego artykułu wyniki potwierdziły istnienie dodatniej zależności pomiędzy ADPN i NT-pro BNP u wszystkich badanych pacjentów, jak również u chorych którzy zmarli jak i przeżyli wieloletni okres obserwacji. Drechsler i wsp. [11] zaobserwowali także u pacjentów przewlekle HD istnienie ścisłego związku pomiędzy ADPN oraz NT-pro BNP. Autorzy przez okres 4 lat oznaczali stężenie ADPN u 1955 pacjentów poszukując następnie zależności ADPN z chorobowością oraz śmiertelnością chorych. Uzyskane wyniki wykazały, że wysokie stężenie ADPN miało związek z niewydolnością serca, epizodami nagłej śmierci sercowej oraz częstością udarów.

Von Eynatten i wsp. [23] oznaczali stężenie ADPN w populacji ogólnej pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz badali jakie procesy mogą mieć wpływ na stężenie tego białka. Autorzy zaobserwowali, że ADPN wykazywała związek z zaburzeniami lipidowymi (hipertriglicerydemią), pozostając także w dodatniej zależności z niewydolnością serca, rozpoznaną w oparciu o wzrost stężenia NT-pro BNP. W opinii autorów hiperadiponektynemia stanowi reakcję obronną organizmu na uszkodzenie ściany naczyniowej. Podwyższone stężenie triglicerydów jest często obserwowanym zaburzeniem lipidowych u pacjentów przewlekle hemodializowanych [24]. Hipertrglicerydemia w takim samym stopniu jak hipercholesterolemia predysponuje do miażdżycy. Syntetyzowana w wątrobie wysokocząsteczkowa ADPN (za pośrednictwem stymulacji R 2 i oddziaływania na szereg enzymów) zmniejsza syntezę glukozy oraz zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych. Konsekwencją tego działania jest obniżenie stężenia triglicerydów [4]. Ten hamujący wpływ ADPN wobec rozwoju miażdżycy potwierdziły również wyniki badań Zoccali wsp. [9]. Autorzy niniejszego artykułu zaobserwowali także obecność ujemnej zależności pomiędzy ADPN i TG zarówno u wszystkich badanych pacjentów jak i w grupie osób zmarłych.

Proces zapalny towarzyszący zaawansowanej miażdżycy stanowi dodatkowy czynnik stymulujący sekrecję ADPN [2,19,25]. TNF α jest cytokiną, która mo-

dyfikuje różnorodne reakcji odpornościowe oraz zapalne w odpowiedzi na zakażenie, nowotworzenie oraz uszkodzenie komórek. Wielokierunkowe działanie TNF α jest możliwe dopiero po połączeniu z dwoma rodzajami receptorów, znajdującymi się na powierzchni wielu komórek [26]. Stężenia we krwi rozpuszczalnych receptorów błonowych dla TNF α odzwierciedlają natężenie syntezy oraz nasilenie procesu zapalnego [27]. Związek ADPN z aktywacją układu immunologicznego został wykazany przez autorów prezentowanej publikacji. W grupie wszystkich pacjentów oraz osób, które przeżyły okres obserwacji zaobserwowano bowiem, że nasileniu procesu zapalnego, diagnozowanemu w oparciu o wzrost stężenia s TNF RI towarzyszył również postępujący wzrost stężenia ADPN. Zależność ta nie osiągnęła jednak istotności statystycznej w grupie osób zmarłych. Nie zaobserwowano jednak obecności związku ADPN z pozostałymi oznaczanymi parametrami aktywacji układu immonologicznego (hs CRP, IL 6, IL 10).

Natomiast Ignacy i wsp. [15] wykazali u osób przewlekle HD obecność ujemnej zależności pomiędzy ADPN i CRP. W opinii autorów przewlekły proces zapalny w tej grupie chorych leczonych nerkozastępczo jest związany z nieadekwatnie niskim stężeniem ADPN w surowicy krwi co jest czynnikiem świadczącym o gorszym rokowaniu.

Adipocyty są głównym miejscem syntezy ADPN. Można więc przypuszczać, że większej masie tkanki tłuszczowej i wzrost BMI powinna towarzyszyć zwiększona sekrecja ADPN. Stwierdzono jednak występowanie odwrotnej zależności u pacjentów przewlekle hemodializowanych [9, 16]. Uzyskane również przez autorów prezentowanego artykułu wyniki wykazały obecność hipoadiponektynemii u osób z postępującym wzrostem BMI.

Wskaźnik ten jest istotnym parametrem wykorzystywanym do antropometrycznej oceny stanu odżywienia. Należy podkreślić, że u osób dializowanych opisywany jest tak zwany paradoks ryzyka śmiertelności zależnego od BMI. Odwrotnie niż w populacji ogólnej, w grupie tej nadwaga wiąże się z lepszym rokowaniem i mniejszym ryzykiem śmiertelności [28]. Związek ADPN ze stanem odżywienia potwierdziły badania przeprowadzone przez Dervisoglu'a i wsp. [29]. Autorzy wykazali, że hiperadiponektynemia była związana z postępującym niedożywieniem, któremu towarzyszył nasilony stan zapalny.

Podsumowanie. W badanej grupie pacjentów przewlekle hemodializowanych obserwowany wzrost stężenia ADPN był spowodowany narastającą niewydolnością serca, nasileniem stanu zapalnego, większym zagrożeniem rozwoju miażdżycy oraz spadkiem masy stanowiąc czynnik rokowniczo niekorzystny. Nie wykazano jednak, by ADPN charakteryzowała się wartością prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu w okresie dziesięcioletniej obserwacji chorych.

Piśmiennictwo

1. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H. et al.:** Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999; 100: 2473-2476.
2. **Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N. et al:** An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. Horm Metab Res. 2000; 32: 47-50.
3. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I:** Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 29-33.
4. **Qin C, Wang B, Sun C, Jia J, Li W:** Orange-spotted grouper (Epinephelus coioides) adiponectin receptors: molecular characterization, mRNA expression, and subcellular location. Gen Comp Endocrinol. 2014; 198: 47-58.
5. **Urbonaviciene G, Frystyk J, Flyvbjerg A, Henneberg EW, Lindholt JS:** Association of serum adiponectin with risk for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2010; 210: 619-624.
6. **Gulin T, Kruljac I, Kirigin Biloš LS, Gulin M, Grgurević M, Borojević M:** The role of adipokines as prognostic factors of one-year mortality in hip fracture patients. Osteoporos Int. 2017; 28: 2475-2483.
7. **Karas MG, Benkeser D, Arnold AM, Bartz TM, Djousse L. et al:** Relations of plasma total and high-molecular-weight adiponectin to new-onset heart failure in adults ≥65 years of age (from the Cardiovascular Health study. Am J Cardiol. 2014; 113: 328-334.
8. **Guebre-Egziabher F, Drai J, Fouque D:** Adiponectin and chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2007; 17: 9-12.
9. **Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S. et al:** Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 134-141.
10. **Kacso IM, Potra AR, Bondor CI, Moldovan D, Rusu C. et al.:** Adiponectin predicts cardiovascular events in diabetes dialysis patients. Clin Biochem. 2015; 48: 860-865.
11. **Drechsler C, Krane V, Winkler K, Dekker FW, Wanner C:** Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2009; 76: 567-575.
12. **Rhee CM, Nguyen DV, Moradi H, Brunelli SM, Dukkipati R. et al:** Association of adiponectin with body composition and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2015; 66: 313-321.
13. **Ma L, Zhao S:** Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017; 238: 151-158.
14. **Charlson M, Pompei P, Ales KI:** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40: 373-378.
15. **Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y. et al:** Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease-a follow-up study. Nephron Clin Pract. 2005; 101: 18-24.
16. **Beige J, Heipmann K, Stumvoll M, Körner A, Kratzsch J:** Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology. Expert Opin Ther Targets. 2009; 13: 163-173.
17. **Park SH, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P:** Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. Clin Nephrol. 2009: 72: 87-96.
18. **Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P. at al:** Adipose tissue cytokines, insulin sensivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in stage-renal disease patients. J Ren Nutr. 2005; 15: 125-130.
19. **Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M. et al:** Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2007; 28: 1723-1730.
20. **Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S. et al:** Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. FEBS Lett. 2005; 576: 5163-5169.
21. **Ohara T, Kim J, Asakura M, Asamuma H, Nakatani S. et al.:** Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. Hypertens Res. 2008; 31: 825-831.
22. **Januszewicz A, Paschalis-Ourat K, Puciłowska B:** Peptydy natriuretyczne - co wiemy w 2005 roku? W: Więcek A, Kokot F (red). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Medycyna Praktyczna. Kraków. 2005: 131-137.
23. **Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D:** Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. Clin Chem. 2006; 52: 853-859
24. **Cackowska M, Ćwiklińska A, Król E:** Zaburzenia metabolizmu i funkcji lipoprotein o wysokiej gęstości w przewlekłej chorobie nerek. Nefrol Dial Pol. 2016; 20: 11-15.
25. **Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P:** Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. Ren Nutr. 2005; 15: 131-136.
26. **Wallach D, Engelmann H, Nophar Y:** Soluble and cell surface receptors for tumor necrosis factor. Agents Actions (Suppl) 1991; 35: 51-57.
27. **Ward R, McLeish KR:** Soluble TNF alfa receptors are increased in chronic renal insufficiency and hemodialysis and inhibit neurtophil primming by TNF alfa. Artif Organs 1996; 20: 390-394.
28. **Zbroch E, Małyszko J, Maciorkowska D, Myśliwiec M:** Ocena wskaźnika masy ciała (BMI) u chorych hemodializowanych Nefrol Dial Pol. 2012; 16: 156-160.
29. **Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C:** Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition- inflammation in chronic renal failure: is this a relationship? J Ren Nutri 2008; 18: 332-337.