Blokada układu renina angiotensyna aldosteron, a stężenie asymetrycznej dimetylargininy oraz struktura i funkcja lewej komory u pacjentów z białkomoczem niecukrzycowym

Zbigniew HELENIAK[1]
Zbigniew ZDROJEWSKI[2]
Ewa ŚWIERBLEWSKA[3]
Katarzyna KUNICKA[3]
Ewa ALEKSANDROWICZ[4]
Piotr WIŚNIEWSKI[5]
Leszek BIENIASZEWSKI[6]
Maria DUDZIAK[7]
Bolesław RUTKOWSKI[1]
Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEŃ[1]

[1]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Alicja Dębska-Ślizień

[2]Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

[3]Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

[4]Katedra Żywienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. Sylwia Małgorzewicz prof. nadzw. GUMed

[5]Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Krzysztof Sworczak

[6]Centrum Symulacji Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Leszek Bieniaszewski

[7]Zakład Diagnostyki Chorób Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny.
Kierownik:
Dr hab. med. Maria Dudziak prof. nadzw. GUMed

Dysfunkcja śródbłonka związana jest z ograniczoną dostępnością tlenku azotu (NO) na wczesnym etapie miażdżycy naczyń. NO jest syntetyzowany z aminokwasu L- argininy przy udziale syntazy NO, której aktywność jest hamowana przez endogenny inhibitor syntazy tlenku azotu - asymetryczną dimetylargininę (ADMA).

Celem pracy była ocena związku pomiędzy stężeniem ADMA w osoczu chorych z białkomoczem niecukrzycowym, a wybranymi parametrami echokardiograficznymi oraz ocena wpływu leczenia na stężenie ADMA i wykładniki struktury i funkcji lewej komory serca po 6 i 12 miesiącach leczenia z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyna AT1, statyn i leków immunosupresyjnych.

Do badania zostało zakwalifikowanych 37 pacjentów (11K, 26M) w średnim wieku 38,5 lat z białkomoczem niecukrzycowym. Średni poziom kreatyniny w momencie rozpoczęcia badania wynosił 1,15 mg/dl, eGFR CKD EPI 77 ml/min/1,73m^2. Leczenie włączono zgodnie ze wskazaniami medycznymi. Badaną populację podzielono na grupę A i B w zależności od stosowanego leczenia. Grupa A charakteryzowała się istotnie mniejszym białkomoczem dobowym w porównaniu z grupą B (1,53 g/dobę vs 6,3 g/dobę). Grupa A leczona była lekami blokującymi układ renina angiotensyna aldosteron oraz statynami, a grupa B poza stosowaniem wymienionych leków, otrzymywała dodatkowo leczenie immunosupresyjne (glikokortykosterydy, cyklosporyna, cyklofosfamid). W momencie rozpoczęcia badania stężenie ADMA w osoczu całej badanej grupy chorych wynosiło 0,77 µmol/l. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano obniżenie stężenia ADMA w populacji badanej do 0,56 µmol/l, a po 12 miesiącach terapii do 0,4 µmol/l ($p<0,05$). W żadnym punkcie obserwacji nie było istotnej różnicy w stężeniu ADMA pomiędzy grupą A i B. Nie zauważono istotnych statystycznie zmian w stężeniu kreatyniny w badanych grupach, ani w eGFR obliczonym według wzoru CKD-EPI. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem ADMA, a parametrami geometrii i funkcji lewej komory.

Podsumowując, zastosowanie leczenia blokującego układ renina-angiotensyna-aldosteron było związane ze znaczącym obniżeniem ADMA w osoczu chorych w czasie 12 miesięcznej obserwacji. Nie zaobserwowano istotnego wpływu zastosowanej terapii na parametry struktury i funkcji lewej komory.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 239-244

The blockade of renin-angiotensin-aldosteron system, the level of asymmetric dimethylarginine and the function and structure of left ventricle

Endothelial dysfunction is related to the limited availability of nitric oxide (NO) in the early stages of atherosclerosis. NO is synthesized from the amino acid L-arginine with the participation of NO synthase, the activity of which is inhibited by an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase - asymmetric dimethylarginine (ADMA).

The aim of this study was to assess the relationship between plasma ADMA levels in patients with non-diabetic proteinuria, selected echocardiographic parameters and the effect of treatment on plasma ADMA and parameters of left ventricle structure and function after 6 and 12 months of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins and immunosuppressants. Thirty seven patients (11F, 26M) in mean age 38,5 years old with non-diabetic proteinuria were enrolled to the study. The average level of creatinine at baseline was 1.15 mg/dL, eGFR CKD EPI 77 ml/min/1,73m^2. Treatment schedule was adjusted according medical indications. The study

Słowa kluczowe:
- asymetryczna dimetylarginina
- białkomocz
- inhibitor konwertazy angiotensyny
- antagonista receptora dla angiotensyny AT-1

Key words:
- asmymmetric dimethylarginine
- proteinuria
- ACE inhibitor
- angiotensin receptor blocker

Adres do korespondencji:
80-952 Gdańsk
ul. Dębinki 7
tel. 58 349 25 05 , 502987604
fax. 58 349 25 51
e-mail: zth1@gumed.edu.pl

population was divided into group A and B, depending on the applied treatment. The former was treated with drugs blocking the renin angiotensin aldosterone system and statins, and the latter was treated with the same medicines, received additional immunosuppressive therapy (glucocorticoids, cyclophosphamide, and cyclosporine).

Group B was characterized by daily proteinuria significantly higher compared to group A (6.3 g/day vs. 1.53 g/day). At baseline plasma ADMA concentration in the study population was 0.77 µmol/l. After 6 months of treatment was observed decrease in the concentration of ADMA in the study population to 0.56 µmol/l. However, after 12 months of therapy there was a further reduction in the concentration of ADMA in study participants to 0.4 µmol/l (p<0,05) . At no time point there was no significant difference in the concentration of ADMA between group A and B. There were no significant statistical changes in the concentration of creatinine in study groups or in eGFR calculated by the CKD-EPI formula. There was no relationship between the concentrations of ADMA and parameters of left ventricular structure and function in the study group. Treatment with blocking the renin-angiotensin-aldosterone system was associated with a significant reduction of ADMA in the plasma of patients during the 12-month follow-up. There was no significant effect of the therapy on parameters of the left ventricle structure and function.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 239-244)

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonu w krajach rozwiniętych. Według Światowej Organizacji Zdrowia ponad 3 miliony ludzi umiera każdego roku z tego powodu [1]. Uważa się, że przynajmniej 25% pacjentów z chorobą wieńcową umiera z powodu nagłej śmierci sercowej lub rozwija zawał mięśnia sercowego bez wcześniejszych objawów [2]. Osoby bezobjawowe, charakteryzujące się obecnością powszechnie przyjętych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, należałoby ocenić przy pomocy wiarygodnych parametrów określających wczesne stadium tych chorób.

Do takich wskaźników należy ultrasonograficzna ocena struktury i funkcji lewej komory, naczyń oraz pomiar stężenia substancji wskazujących na dysfunkcję śródbłonka (np. asymetryczna dimetylarginina (ADMA) – inhibitor syntazy tlenku azotu).

Podwyższony poziom ADMA u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) wiąże się z wyższą zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, a związane jest to z przyspieszonym procesem rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych [3,4].

Celem pracy była ocena wpływu leczenia lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) u pacjentów z białkomoczem niecukrzycowym na stężenie ADMA oraz na parametry struktury i funkcji lewej komory.

Materiał i Metodyka

Do badania zakwalifikowano 37 dorosłych osób (M-26, K-11) w średnim wieku 38,5 ± 11,5 lat z białkomoczem niecukrzycowym, zarówno nerczycowym (n=14), jak i subnerczycowym (n-23).

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I. W badanej populacji na podstawie biopsji nerki rozpoznano kłębuszkowe zapalenie nerek (Tab. II). Cukrzyca i/lub choroba wieńcowa były czynnikami wykluczającymi z badania. Natomiast grupę kontrolną stanowiło 29 zdrowych ochotników (M-15, K-14) w średnim wieku 36,4 ± 9,5 lat.

Całość badanej populacji do celów analizy została podzielona dodatkowo na dwie grupy.

Grupę A (n=17) stanowili chorzy, u których zastosowano leki blokujące układ RAA, a grupę B (n-20) pacjenci, gdzie oprócz leków blokujących układ RAA dodatkowo wprowadzono zgodnie ze wska-

Tabela I
Charakterystyka badanej populacji.
The characteristics of study population.

	Całość	Grupa A	Grupa B
Liczba chorych (n)	37	17	20
Mężczyźni n (%)	26 (70%)	12 (70%)	14 (70%)
Wiek (lata)	38,5 ± 11,5	38,2 ± 10,5	38,7 ± 12,6
Palący papierosy n (%)	13 (35,1%)	4 (23%)*	9 (45%)*
Nadciśnienie tętnicze n (%)	15 (40,6%)	8 (47%)*	7 (35%)*
DUB (g/24godz)	4,13 ± 4,34	1,53 ± 0,96	6,3 ± 4,87*

***p<0,05**

Tabela II
Rozpoznanie histopatologiczne biopsji nerki badanej populacji.
Histopathological diagnosis of renal biopsy.

Rodzaj glomerulopatii	Całość (n-37)	Grupa A (n-17)	Grupa B (n-20)
Mezangialne rozplemowe	12 (33%)	6 (35%)	6 (30%)
Błoniasto-rozplemowe	3 (8%)	2 (12%)	1 (5%)
Ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	7 (19%)	4 (24%)	3 (15%)
Zmiany minimalne	6 (16%)	1 (5%)	5 (25%)
Błoniasta	6 (16%)	2 (12%)	4 (20%)
Biopsja niediagnostyczna	3 (8%)	2 (12%)	1 (5%)

Tabela III
Zastosowane leczenie.
The treatment schedule.

Rodzaj leczenia	Całość (n-37)	Grupa A (n-17)	Grupa B (n-20)
Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)	15 (40%)	6 (35%)	9 (45%)
Antagonista receptora dla angiotensyny AT1	4 (11%)	0	4 (20%)
Podwójna blokada układu RAA	15 (40%)	11 (65%)	4 (20%)
Statyny	9 (24%)	4 (24%)	5 (25%)
Diuretyki	16 (43%)	1 (6%)	15 (75%)
Glikokortykosterydy	19 (51%)	0	19 (95%)
Cyklofosfamid	4 (11%)	0	4 (20%)
Cyklosporyna	1 (3%)	0	1 (5%)

zaniami klinicznymi leczenie immunosupresyjne (Tab. III).

W obu grupach, w przypadku hipercholesterolemii chorzy otrzymywali statyny (simwastatyna, atorwastatyna).

Projekt uzyskał zgodę Niezależnej Komisji Bioetyczne ds. Badań Naukowych Akademii Medycznej w Gdańsku.

U wszystkich chorych na początku badania oraz po 6 i 12 miesiącach obserwacji oznaczono stężenie ADMA w osoczu, dobową utratę białka z moczem, stężenie, kreatyniny, profil lipidowy i przeprowadzono badanie echokardiograficzne.

Stężenie ADMA w osoczu oceniono za pomocą testu ELISA przy użyciu zestawów firmy Immunodiagnostik w Zakładzie Żywienia Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed).

Badanie echokardiograficzne zostało wykonane w Zakładzie Fizjologii Klinicznej GUMed przy użyciu aparatu Siemens Sonoline G60S, głowicą o częstotliwości 2,14-3,75MHz. Oceniano morfologię i geometrię lewej komory serca oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca.

Morfologia i geometria lewej komory serca

Pomiar wielkości jam serca i grubości ścian lewej komory dokonano wg. Penn convention. W projekcji przymostkowej podłużnej podczas obrazowania M-mode mierzono wymiary lewej komory serca. Na wysokości nici ścięgnistych zastawki mitralnej dokonano oceny wymiaru późnorozkurczowego lewej komory (*LVDD-left ventricle diastolic diameter*), grubości przegrody międzykomorowej (*IVSD- interventricular septal diameter*) i tylnej ściany serca (*PWD- posterior wall diameter*). Wszystkie wyniki uśredniano na podstawie 3 pomiarów.

W celu wyznaczenia masy lewej komory (*LVM-left ventricle mass*) stosowano wzór Devereux i Reicheka [5].

$$LVM[g] = 1{,}04 * \left((LVDD + IVSD + PWD)^3 - LVDD^3 \right) - 13{,}6$$

Wskaźnik masy lewej komory serca *(LVMI-left ventricle mass index*) obliczano jako iloraz masy tej komory i powierzchni ciała.

Wzajemne proporcje grubości ścian do wymiaru lewej komory serca określano wskaźnikiem względnej grubości ścian (RWT – *relative wall thickness*).

Stosując kryteria Korena przy podwyższonej masie lewej komory i wskaźniku względnej grubości ścian ≥ 0,45 cm rozpoznawano przerost koncentryczny, zaś przy wartości ≤ 0,45 cm przerost ekscentryczny. Natomiast u chorych bez podwyższenia masy lewej komory, a wykazujących RWT ≤ 0,45 cm rozpoznawano prawidłową geometrię lewej komory, a w przypadku RWT ≥ 0,45 cm koncentryczny remodeling lewej komory serca (LVR – *left ventricular remodeling*).

Funkcja skurczowa lewej komory serca została oceniana procentowym wskaźnikiem frakcji wyrzutowe (EF – *ejection fraction*), jako stosunek objętości wyrzutowej do objętości rozkurczowej lewej komory.

Funkcję rozkurczową lewej komory zbadano przy użyciu dopplerowskich technik napływu mitralnego . Analizowano wymienione poniżej parametry:

Fala E - maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie wczesnej - (cm/s)

Fala A - maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie późnej - (cm/s)

Wskaźnik E/A - wzajemny stosunek fali E do fali A

DCT (*deceleration time*) czas deceleracji fali E - czas od szczytu fali E do czasu jej zaniku (ms)

Dodatkowo oceniono napływ z żył płucnych podczas skurczu i rozkurczu lewej komory (*pulmonary velocity - systolic, diastolic PVS, PVD*) do lewego przedsionka oraz propagację fali E, co pozwoliło na wykluczenie pseudonormalizacji napływu mitralnego.

Dodatkowo jako wskaźnik funkcji rozkurczowej w badanej populacji oceniono parametr E/e'. W celu oceny tego parametru za pomocą spektrum dopplerowskiego dokonano przede wszystkim pomiaru maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego (e'). Pomiaru e' dokonano po stronie bocznej oraz przyśrodkowej pierścienia i następnie uśredniono. Uśredniona wartość e' posłużyła do obliczenia stosunku E/e' (śr. E/e').

Metody statystyczne

Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym oceniano analizując histogramy. Niektóre zmienne poddano transformacji logarytmicznej lub analizowano przy pomocy funkcji liniowej. Porównania międzygrupowe zmiennych o rozkładzie normalnym lub zbliżonym, porównywano przy pomocy testu t Studenta lub analizy wariancji (uzupełnionej o test post-hoc wg Scheffego).

W przypadku, gdy rozkład znacznie odbiegał od normalnego, stosowano test U Manna-Whitneya. Korelacje pomiędzy zmiennymi oceniano metodą Pearsona lub metodą Spearmana. Związki pomiędzy zmiennymi o charakterze jakościowym oceniano przy pomocy tabel wielodzielczych i testu chi-kwadrat wg Pearsona. Zmienność poszczególnych parametrów w czasie oceniano metodą multilevel mixed-effects linear regression (metoda uwzględnia pomiary powtarzane u tych samych osób). Badano model zakładający zmienność liniową oraz model zakładający zmienność o charakterze funkcji kwadratowej. Wybierano model lepiej dopasowany, a w przypadku porównywalnego stopnia dopasowania, wybierano model liniowy (czyli prostszy). Za istotne statystycznie przyjęto wartości p<0.05. Obliczenia przeprowadzono przy pomocy oprogramowania komputerowego STATA 13.1 firmy StataCorp, LP (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, 2013).

Wyniki

W okresie obserwacji w badanej populacji obserwowano statystycznie znamienne obniżenie stężenia ADMA w osoczu, a stężenie to nie różniło się statystycznie pomiędzy grupą A i B w poszczególnych punktach obserwacji (Ryc. 1).

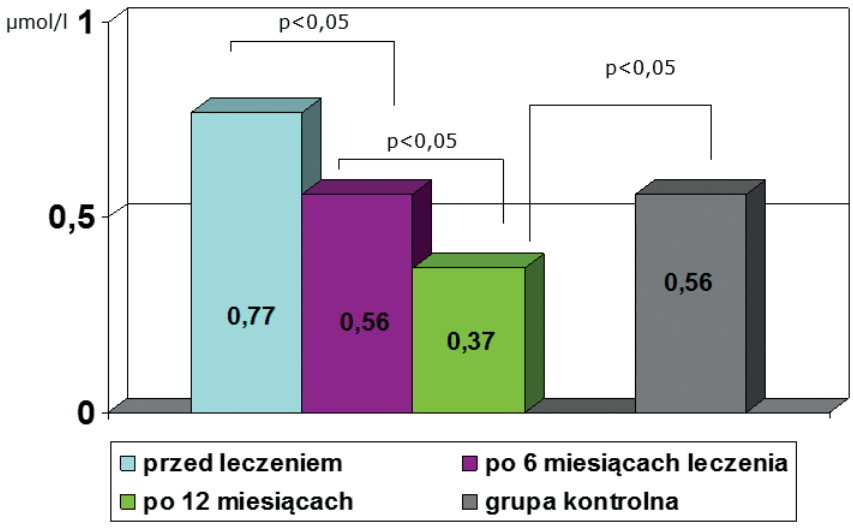
Parametry biochemiczne oraz ich zmienność wśród badanych pacjentów przedstawiono w tabeli IV. Należy zwrócić uwagę na istotne statystycznie zmiany w zakresie poziomu cholesterolu oraz dobowej utraty białka. Funkcja nerek pozostawała niezmienna. Wykazano istotną korelacją pomiędzy stężeniem ADMA, a poziomem całkowitego cholesterolu (r-0,341, P-0,000) oraz białkomoczem (r-0,245; p-0,012).

Charakterystykę parametrów echokardiograficznych przedstawiono dla wszystkich pacjentów w tabeli V.

Struktura i geometria lewej komory:

W czasie 12 miesięcznej obserwacji stwierdzono zmiany struktury lewej komory istotne statystycznie jedynie w zakresie parametrów LVDD i RWT. Podczas kolejnych wizyt w całej grupie głównie występował remodeling koncentryczny (Ryc. 2).

Zaburzenia geometrii lewej komory pod postacią remodelingu koncentrycznego częściej występowały w grupie B, aniżeli w grupie A podczas pierwszej wizyty.

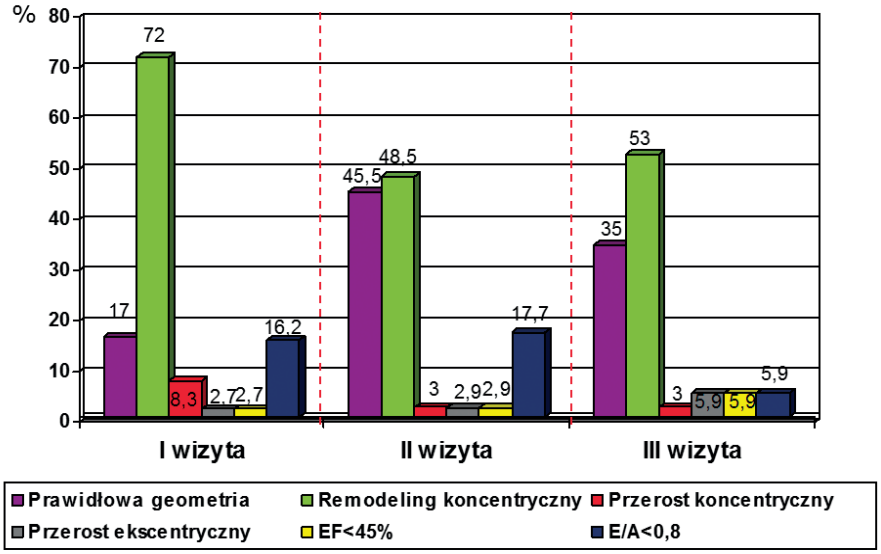


Rycina 1. Stężenie ADMA w osoczu badanej populacji.
The level of ADMA in plasma of study population.

Tabela IV
Charakterystyka biochemiczna badanej populacji.
The biochemical parameters of study population.

	Średnia ±SD 1 wizyta	Średnia ±SD 2 wizyta	Średni ±SD 3 wizyta	P
Kreatynina (mg/dl)	1,14 ±0,37	1,17 ±0,44	1,15 ±0,52	0,793
eGFR (CKD-EPI) ml/min/1,73m^3	83,80 ±26,1	83,68 ±26,78	84,44 ±27,03	0,055*
Cholesterol całkowity (mg/dl)	285,24 ±110,79	219,00 ±49,0	210,79 ±52,71	<0,001*
Dobowa utrata białka (g/dobę)	4,13 ±4,34	1,76 ±3,23	1,55 ±1,91	<0,001*
ADMA (µmol/l)	0,77 ±0,26	0,56 ±0,20	0,37 ±0,14	<0,001*

* metoda analizy wariancji – model zakładający zmienność liniową
** metoda analizy wariancji – model zakładający zmienność o charakterze funkcji kwadratowej



Rycina 2. Geometria i funkcja lewej komory badanej populacji.
The geometry and function of left ventricle of study population.

Tabela V
Parametry echokardiograficzne badanej populacji.
The echocardiographic parameters of study population.

Badany parametr	Średnia ±SD 1 wizyta	Średnia ±SD 2 wizyta	Średnia ±SD 3 wizyta	p
IVSd (mm)	10,54 ±1,44	10,5 ±1,36	10,76 ±1,57	0,173
PWT (mm)	10,30 ±1,11	10,15 ±1,32	10,17 ±1,35	0,213
LVDD (mm)	45.00 ±4,39	46,36 ±4,33	47,07 ±4,44	0,078*
LVMI (g/m$^{2)}$	91,58 ±22,31	90,84 ±22	91,11 ±22,03	0,200
RWT	0,45 ±0,06	0,44 ±0,06	0,44 ±0,06	0,008*
EF %	64,88 ±8,40	62,49 ±9,66	61,85 ±10,01	0,171
E/A	1,20 ±0,34	1,25 ±0,39	1,34 ±0,36	0,007*
E/è	3,51 ±0,74	3,83 ±0,95	3,93 ±0,66	0,004*
IVRT (ms)	97,82 ±23,45	97,50 ±25,50	98,66 ±27,69	0,940
decTime (ms)	197.55 ±47,38	194.42 ±54,83	199,76 ±50,03	0,659
PV S/D	1,13 ±0,34	1,13 ±0,34	1,13 ±0,34	0,036*
LA (mm)	35,14 ±4,11	36,69 ±4,02	37,07 ±3,51	0,007*

* metoda analizy wariancji – model zakładający zmienność liniową
** metoda analizy wariancji – model zakładający zmienność o charakterze funkcji kwadratowej

Funkcja skurczowa:
Funkcja skurczowa lewej komory (średnia wartość EF) nie zmieniała się istotnie.

Funkcja rozkurczowa:
Funkcja rozkurczowa lewej komory ulegała znaczącej zmianie jedynie w zakresie parametrów: średnie wartości E/A, E/è, LA i PVS/D, jednak parametry te pozostawały w zakresie wartości referencyjnych w trakcie obserwacji. Parametr napływu mitralnego E/A był nieprawidłowy (<0,8) u 16,2% pacjentów podczas pierwszej wizyty. W kolejnych badaniach częstość upośledzenia funkcji rozkurczowej wystąpiła odpowiednio u 17,7% i 5,9% pacjentów (Tab. V).

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem ADMA w osoczu, a parametrami echokardiograficznymi określającymi geometrię oraz funkcję skurczową lub rozkurczową lewej komory.

Dyskusja

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN jest większe, aniżeli w populacji ogólnej i rośnie już w grupie chorych na wczesnych stadiach PChN [6]. W literaturze znajdujemy dane mówiące, że niewielkie upośledzenie funkcji nerek i/lub obecność albuminurii jest związana ze wzrostem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5,7]. Znaleziono kilka potencjalnych czynników mogących tłumaczyć to zjawisko. Zaliczamy do nich między innymi: dysfunkcję śródbłonka, kalcyfikację naczyń, stres oksydacyjny i stan zapalny [8,9]. Dysfunkcja śródbłonka jest obecnie uważana za podstawowy proces odpowiedzialny za rozwój miażdżycy [10]. Natomiast albuminuria jest jednocześnie markerem uszkodzenia nerek i naczyń [11,12]. Paisley i wsp. wykazali, że dysfunkcja śródbłonka jest obecna u pacjentów z bezobjawowym białkomoczem i przypisuje się jej wpływ na proces powstawania tlenku azotu w śródbłonku naczyń [13]. Z drugiej strony, w tej grupie chorych z białkomoczem, zwłaszcza nerczycowym, współistnieją zaburzenia lipidowe (np. hipercholesterolemia), które mogą nasilać dysfunkcję śródbłonka.

ADMA jest endogennym inhibitorem syntazy tlenku azotu i jej wzrost we krwi wiąże się z dysfunkcją śródbłonka [14]. Wzrost ADMA obserwujemy w wielu schorzeniach takich jak: cukrzyca, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca (ChNS), niewydolność serca i niewydolność nerek. W chorobie nerek, wzrost ADMA nie tylko wynika z upośledzonej filtracji kłębuszkowej. Do jej wzrostu dochodzi przede wszystkim z powodu zmniejszonej aktywności enzymu DDAH (dimetylargininodimetylamino-hydrolaza), zwiększonej aktywności PRMT (proteinowa metylotransfreaza), a także u chorych z nasilonym białkomoczem, wzrost ADMA związany jest z dużym obrotem białkowym [15].

W prezentowanej pracy grupę badawczą stanowili pacjenci na wczesnym stadium PChN z białkomoczem (średni białkomocz wynosił 4,13 g/dobę).

W całej badanej grupie pacjentów na początku badania stwierdzono podwyższone stężenie ADMA w osoczu (0,77µmol/l) w porównaniu z grupą kontrolną (0,56 µmol/l). Wykazany został także statystycznie istotny związek pomiędzy stężeniem ADMA, a białkomoczem (r=0,245; p<0,05).

Istotna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem ADMA, a białkomoczem została zauważona przez Flisera i wsp. u pacjentów z PChN z niewielkim upośledzeniem filtracji kłębuszkowej i białkomoczem rzędu 1 g/dobę [16]. Natomiast Caglar i wsp. stwierdzili w swojej pracy istotny związek pomiędzy stężeniem ADMA, a białkomoczem u pacjentów z białkomoczem niecukrzycowym i prawidłową funkcją nerek [17]. Na podstawie tych danych można wysnuć wniosek, że białkomocz jest niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie ADMA u chorych na wczesnych stadiach PChN (z niewielkim upośledzeniem lub bez upośledzenia funkcji filtracyjnej nerek).

Pacjenci z PChN należą do grupy chorych o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym. Zaburzenia struktury serca, zwłaszcza przerost lewej komory, uważane są za istotne czynniki wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych w populacji chorych z PChN, zarówno w zaawansowanych jak i wczesnych etapach choroby.

Przerost lewej komory (LVH-*left ventricle hypertrophy*,) występuje u ponad 70% osób ze schyłkową niewydolnością nerek [18]. W przypadku pacjentów na wcześniejszych stadiach PChN, dane te nie są dokładnie poznane. Szacuje się, że LVH występuje u 34-78% chorych w tej grupie, a częstość jego wzrasta wraz z pogorszeniem funkcji nerek [18].

Należy również zauważyć, że często wraz z postępem PChN pojawia się u opisywanych chorych nadciśnienie tętnicze, co zwiększa ryzyko powstania zaburzeń struktury lewej komory, w tym LVH oraz dysfunkcji rozkurczowej. Zmiany te prowadzą do wzrostu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badanej grupie nadciśnienie tętnicze występowało u 40,6% pacjentów.

Oceny funkcji rozkurczowej dokonano przy użyciu parametrów E/A i E/è. Zaburzenia rozkurczu w opisywanej grupie chorych wykazano u 16,2% i 17,7% chorych odpowiednio podczas pierwszej i drugiej oraz 5,9% po 12 miesiącach (przy użyciu parametru E/A). Odsetek chorych z dysfunkcją rozkurczową różnił się pomiędzy grupą A i B. W przypadku analizy przy użyciu parametru E/è, zaburzeń funkcji rozkurczowej nie wykazano u żadnego pacjenta. Zwiększony odsetek osób z zaburzeniami funkcji rozkurczowej ocenianej poprzez wskaźnik E/A, zwłaszcza podczas pierwszej wizyty, mógł wynikać z przewodnienia tych chorych, a także z możliwych błędów metody. Natomiast użycie parametru E/è dodatkowo zwiększyło czułość wykrycia ewentualnej dysfunkcji rozkurczowej w badanej grupie. Na podstawie opisanych wyników, można przypuszczać, że wskaźnik funkcji rozkurczowej E/è jest bardziej wiarygodnym narzędziem badawczym w tej grupie pacjentów. Chociaż biorąc pod uwagę ocenę funkcji rozkurczowej tylko za pomocą parametru E/A, można stwierdzić, że podczas 12 miesięcznej obserwacji uległa ona poprawie.

Głównym zaobserwowanym zaburzeniem geometrii serca był remodeling koncentryczny, który wystąpił u 72% badanych podczas pierwszej wizyty. Podczas kolejnych wizyt zaburzenie to stwierdzono odpowiednio u 48,5% i 53% chorych. Na podstawie opisanych danych, można zauważyć, że pod wpływem leczenia blokadą układu RAA doszło u części chorych do normalizacji geometrii lewej komory.

W pracy Lieb i wsp, przeanalizowano związek pomiędzy stężeniem ADMA i strukturą lewej komory. Grupę badaną stanowiły osoby dorosłe bez istotnej choroby sercowo-naczyniowej, u których nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem ADMA, a parametrami charakteryzującymi strukturę lewej komory [19].

W pracy Nardi i wsp. analizie poddano dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym i z PChN w stadium od 2 do 5 [20]. W tej grupie pacjentów średnie LVMI było powyżej normy, natomiast parametry funkcji i struktury lewej komory były w normie. Dodatkowo w tym badaniu do analizy wyodrębniono podgrupę pacjentów z PChN w stadium 2 i 3, u których nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym.

Grabysa i wsp. u osób z wieloletnim nadciśnieniem i PChN w stadium 2 i 3 przeprowadzili ocenę funkcji i struktury lewej komory [21]. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej, a jedynie nieznaczny przerost mięśnia lewej komory. U 44,1% pacjentów geometria lewej komory była prawidłowa. Analiza statystyczna w tej pracy wykazała, że u chorych z eGFR<45ml/min/1,73m^2 częściej występował przerost mięśnia serca (głównie ekscentryczny), w porównaniu z chorymi z wyższym eGFR. Jak wcześniej zaznaczono w prezentowanej pracy geometria lewej komory zmieniała się na korzyść w trakcie obserwacji. Różnica ta była widoczna, zwłaszcza w grupie B (chorzy z białkomoczem nerczycowym), gdzie podczas pierwszej wizyty remodeling koncentryczny wystąpił u prawie 79% badanych. Wyniki te różnią się od danych Grabasa i wsp., gdzie u analizowanych chorych dominowała prawidłowa geometria lewej komory. Należy jednak zauważyć, że podczas kolejnych badań w przeprowadzonym badaniu wzrastał odsetek chorych z prawidłową geometrią lewej komory. Wskazane powyżej różnice mogły wynikać najprawdopodobniej z większego przewodnienia chorych, zwłaszcza podczas pierwszej wizyty. Dlatego, że był to najczęściej moment pojawienia się objawów choroby, w tym często znacznych obrzęków oraz rozpoczęcia diagnostyki i włączenia odpowiedniego leczenia farmakologicznego, w tym terapii diuretykami.

W piśmiennictwie brak jest danych w dotyczących zależności pomiędzy ADMA a, geometrią i funkcją lewej komory u chorych z wczesnymi stadiami PChN. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że w początkowych stadiach PChN metodami klasycznymi nie wykrywa się istotnych zaburzeń w strukturze i funkcji serca, jak to zostało opisane w omawianym badaniu. Dlatego przytoczę tutaj dane z pracy Napory i wsp., w której oceniano zależność między stężeniem ADMA, a strukturą i funkcją lewej komory u chorych hemodializowanych [22]. Średnie stężenie ADMA w surowicy w grupie chorych dializowanych wynosiło 2,39 µmol/l i było znamiennie większe niż w grupie kontrolnej (0,55 µmol/l). W badanej grupie ADMA korelowało z LVMI i RWT (p<0,05), natomiast nie korelowało z wykładnikami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Wyniki te wskazują na związek ADMA z nieprawidłowościami geometrii lewej komory u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami.

W prezentowanej pracy otrzymane wyniki są zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa dotyczącego oceny struktury i funkcji lewej komory u chorych z wczesnymi stadiami PChN. W przeciwieństwie do danych Napory i wsp. nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem ADMA w osoczu, a wskaźnikami geometrii mięśnia sercowego lewej komory. Wynika to z pewnością z odmienności badanych grup chorych.

Podsumowując należy podkreślić, że zastosowanie leczenia blokującego układ RAA było związane ze znaczącym obniżeniem stężenia ADMA w osoczu chorych z białkomoczem niecukrzycowym w czasie 12 miesięcznej obserwacji, ale nie wykazano istotnego związku pomiędzy stężeniem ADMA, a wybranymi parametrami echokardiograficznymi. Dodatkowo, także nie znaleziono istotnych zmian w zakresie parametrów struktury i funkcji lewej komory w trakcie leczenia blokadą układu RAA. Wyjątek stanowiły osoby, u których stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej (tylko w zakresie parametru E/A), gdzie uwidoczniono regresję zmian podczas leczenia. Wykazano natomiast u części chorych normalizację geometrii lewej komory podczas 12 miesięcznej obserwacji. Celem stwierdzania potencjalnego wpływu ADMA na rozwój zmian w zakresie funkcji i struktury lewej komory, konieczna jest wieloletnia obserwacja badanej grupy.

Piśmiennictwo

1. **Jankovic N, Geelen A, Streppel MT, de Groot LC, Kiefte-de Jong JC. et al**: WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. Am J Clin Nutr. 2015; 102: 745-756.
2. **Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A**: Sudden cardiac death: epidemiology, transcient risk and inetrvention assessment. Ann Intern Med. 2005; 119: 1187-1197.
3. **Bartnicki P, Kowalczyk M, Franczyk-Skóra B, Baj Z, Rysz J**: Evaluation of endothelial dysfunction, left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease. Curr Vasc Pharmacol. 2016; 14: 360-367.
4. **Baigent C, Burbury K, Wheeler D**: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet 2000; 356; 147-152.

5. **Jee SH, Boulware LE, Guallar E, Appel LJ, Miller ER**: Direct, progressive association of cardiovascular risk factors with incident proteinuria: results from the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) study. Arch Intern Med. 2005; 165: 2299-2304.
6. **Panichi V, Mantuano E, Paoletti S, Santi S, Rizza GM. et al**: Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2008; 21: 38-44.
7. **Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, Nakamura Y, Sakataet K. al**: Proteinuria is a prognostic marker for cardiovascular mortality: NIPPON DATA 80, 1980–1999. J Epidemiol. 2005; 15: 146-153.
8. **Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, Heckbert SR, Cao JJ. et al**: The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. Am J Kidney Dis. 2004; 44: 25-34.
9. **Özyilmaz A, Boersma C, Visser ST, Postma MJ, de Jong-van den Berg LT. et al**: The association of albuminuria and high-sensitivity C-reactive protein with the efficacy of HMG-coenzyme A reductase inhibitors for cardiovascular event prevention. Eur J Prev Cardiol. 2016; 23: 847-855.
10. **Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A**: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 168-175.
11. **Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM**: Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction – the Hoorn Study. Kidney Int. 2004; 92: S42–S44.
12. **Jawa A, Nachimuthu S, Pendergrass M, Asnani S, Fonseca V**: Impaired vascular reactivity in African American patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria or proteinuria despite angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 31-35.
13. **Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Mohamed-Ali V, Lowe GD, Shore AC**: Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. Kidney Int. 2003; 63: 624-633.
14. **Cooke JP.** Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 2032-2037.
15. **Zoccali C, Kielstein JT**: Asymetric dimethylarginine: A new player in the pathogenesis of renal disease? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15: 314-320.
16. **Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Böger SM. et al**: Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2456-2461.
17. **Caglar K , Yilmaz MI, Sonmez A, Cakir E, Kaya A. et al**: ADMA, proteinuria, and insulin esistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease Kidney Int. 2006; 70: 781-787.
18. **Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M. et al**: Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 271-279.
19. **Lieb W, Benndorf RA, Benjamin E, Sullivan LM, Maas R. et al**: Plasma asymmetric dimethylarginine, L-arginine and left ventricular structure and function in a community based sample Atherosclerosis 2009; 204: 282-287.
20. **Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G**: Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease J Hypertens. 2009; 27: 633-641.
21. **Grabysa R, Wańkowicz Z**: Echocardiographic markers of left ventricular dysfunction among men with uncontrolled hypertension and stage 3 chronic kidney disease. Med Sci Monit. 2013; 19: 838-845.
22. **Napora M, Graczykowski A, Próchniewska K, Zdrojewski Z, Całka A. et al**: Relationship between serum asymmetric dimethylarginine and left ventricular structure and function in patients with end stage renal disease treated with hemodialysis. Pol Arch Med Wewn. 2012; 122: 226-234.