



Nadciśnienie tętnicze a markery dysfunkcji śródbłonna u dzieci z przewlekłą chorobą nerek

Drożdż D,¹; Kwinta P,², Sztefko K,³, J,
Berska³, Zachwieja K,¹, Miklaszewska M,¹,
Pietrzyk J,A,¹

Zakład Dializ¹,
Katedra Pediatrii²;
Zakład Biochemii Klinicznej³;
Uniwersytet Jagielloński Medical College,
Kraków

- Komórki śródbłonna pełnią kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyń i poprzez syntezę i uwalnianie takich substancji, jak tlenek azotu, prostacyklina, trombomodulina i tkankowy aktywator plazminogenu, regulują rozszerzanie naczyń, fibrylizację oraz hamują procesy zakrzepowe.
- Uszkodzenie śródbłonna powoduje zmniejszone uwalnianie substancji ochronnych i równocześnie zwiększone uwalnianie substancji o przeciwnym działaniu – endoteliny I, angiotensyny II, PAI-1 i czynnika von Willebranda, co skutkuje wazokonstrykcją, aktywacją płytek, działaniem prozakrzepowym i antyfibrynolitycznym.

Constans J., *Clin. Chim. Acta* 2006

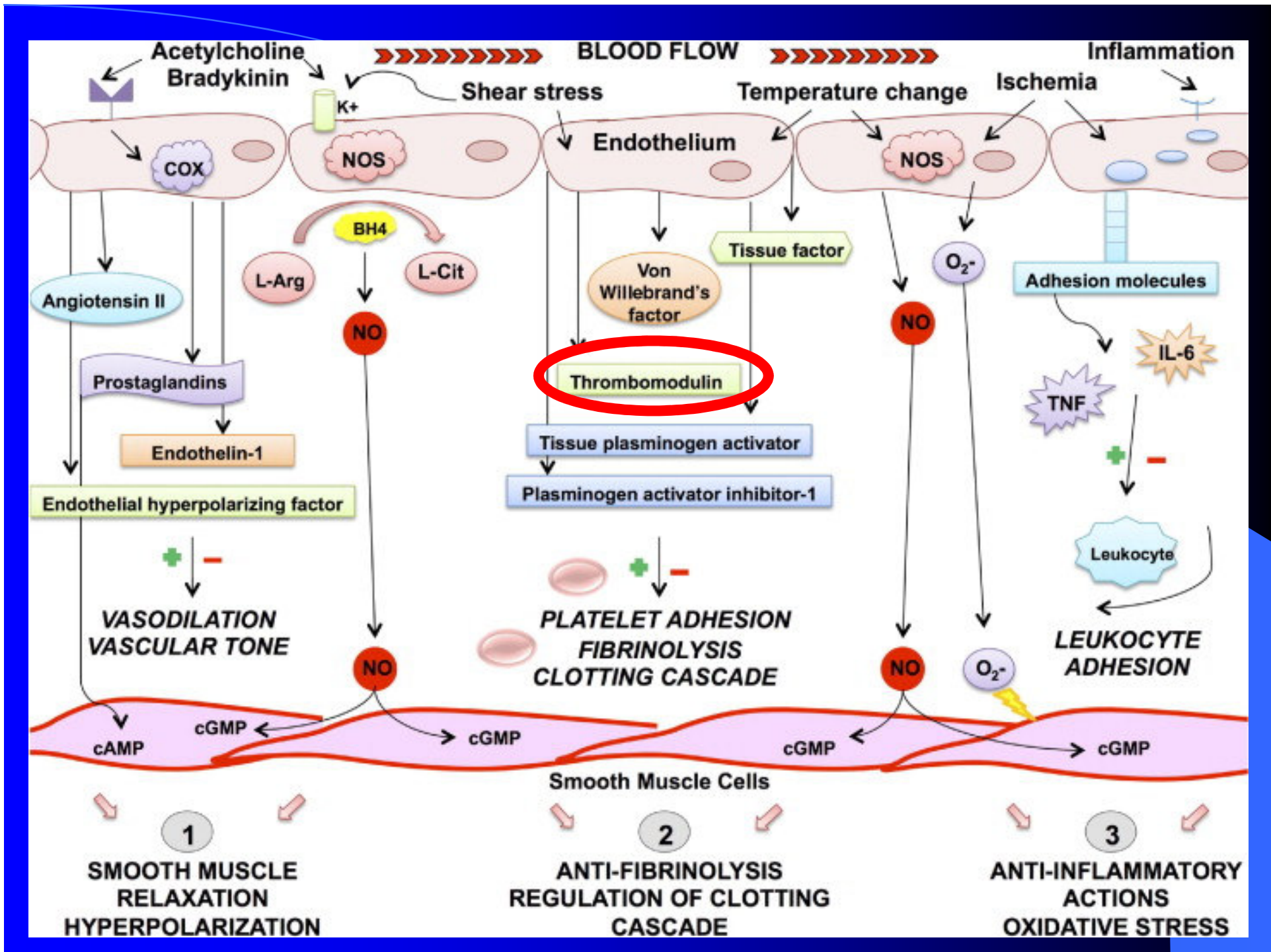
Bonetti P. O., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003

Rozwój dysfunkcji śródbłonna jest powiązany z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia:

- starzenie się,
- zwiększone stężenie cholesterolu LDL
- **nadciśnienie tętnicze**
- palenie tytoniu, cukrzyca, płeć męska
- przedwczesna choroba wieńcowa w wywiadach rodzinnych
- niedobór estrogenów u kobiet
- **przewlekłe choroby zapalne** – toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów, mocznica

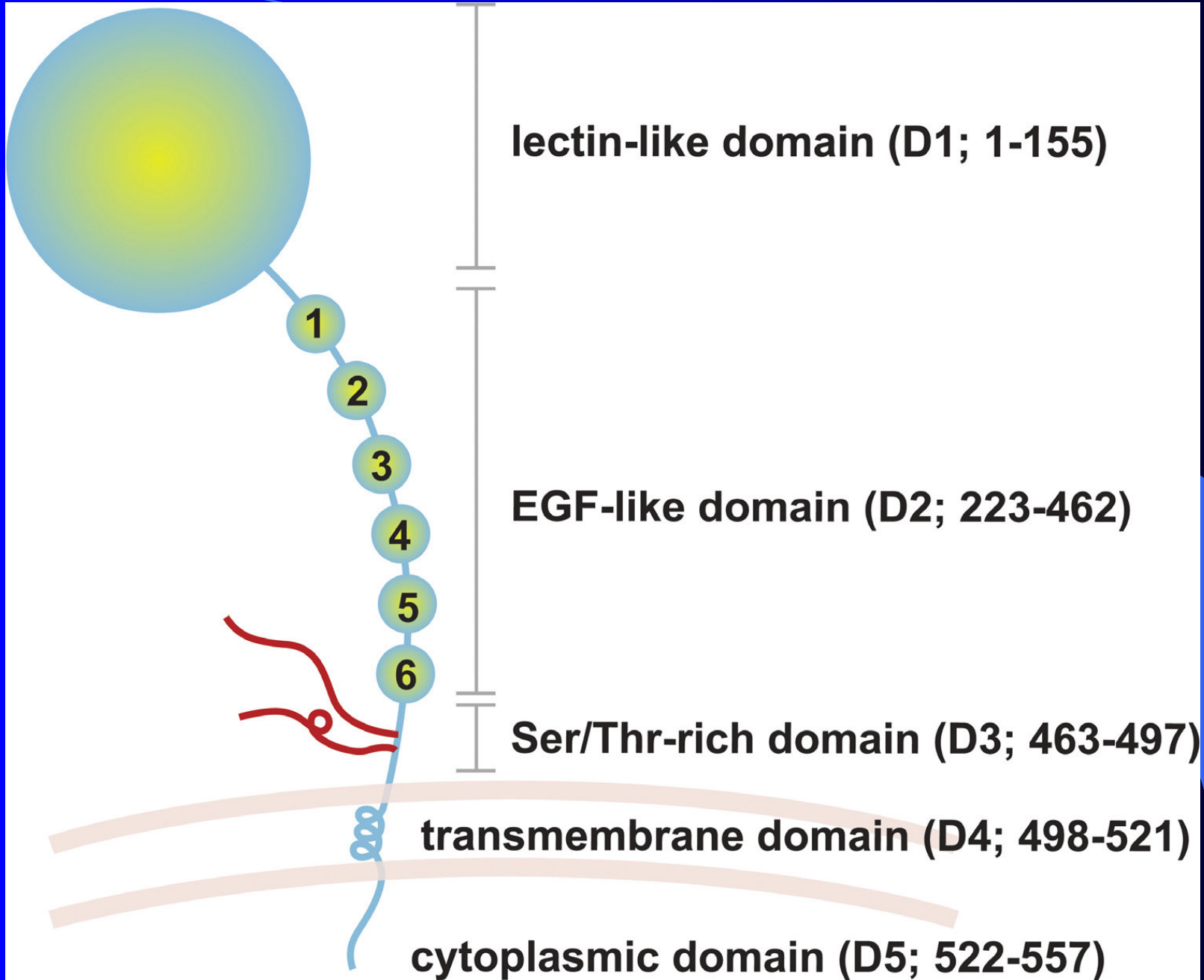
ADMA

- ADMA (*asymmetrical dimethylarginine*) jest endogennym inhibitorem syntazy tlenku azotu i wskaźnikiem dysfunkcji śródbłonna. Obniżona biodostępność aktywnego tlenku azotu powoduje upośledzone rozszerzanie naczyń zależne od śródbłonna i wpływa na progresję uszkodzenia naczyń. Tlenek azotu spełnia również istotną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej poprzez hamowanie agregacji płytek, migracji leukocytów, adhezji komórek i proliferacji mięśni gładkich naczyń.



Trombomodulina

- Trombomodulina (TM) jest glikoproteina przezbłonową zbudowaną z 5 domen. Jej działanie antykoagulacyjne polega na wiązaniu trombiny i aktywacji białka C. Aktywne białko C, poprzez degradację aktywnego czynnika V i VIII oraz inaktywację inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu, powoduje przerwanie kaskady krzepnięcia. Trombomodulina wykazuje również aktywność przeciwzapalną. W przypadku uszkodzenia komórek śródbłonna fragment zewnątrz błonowy ulega odłączeniu i może być oznaczany jako frakcja rozpuszczalna (*soluble* TM – sTM), a cząsteczka TM traci swoje właściwości wazoprotekcyjne.



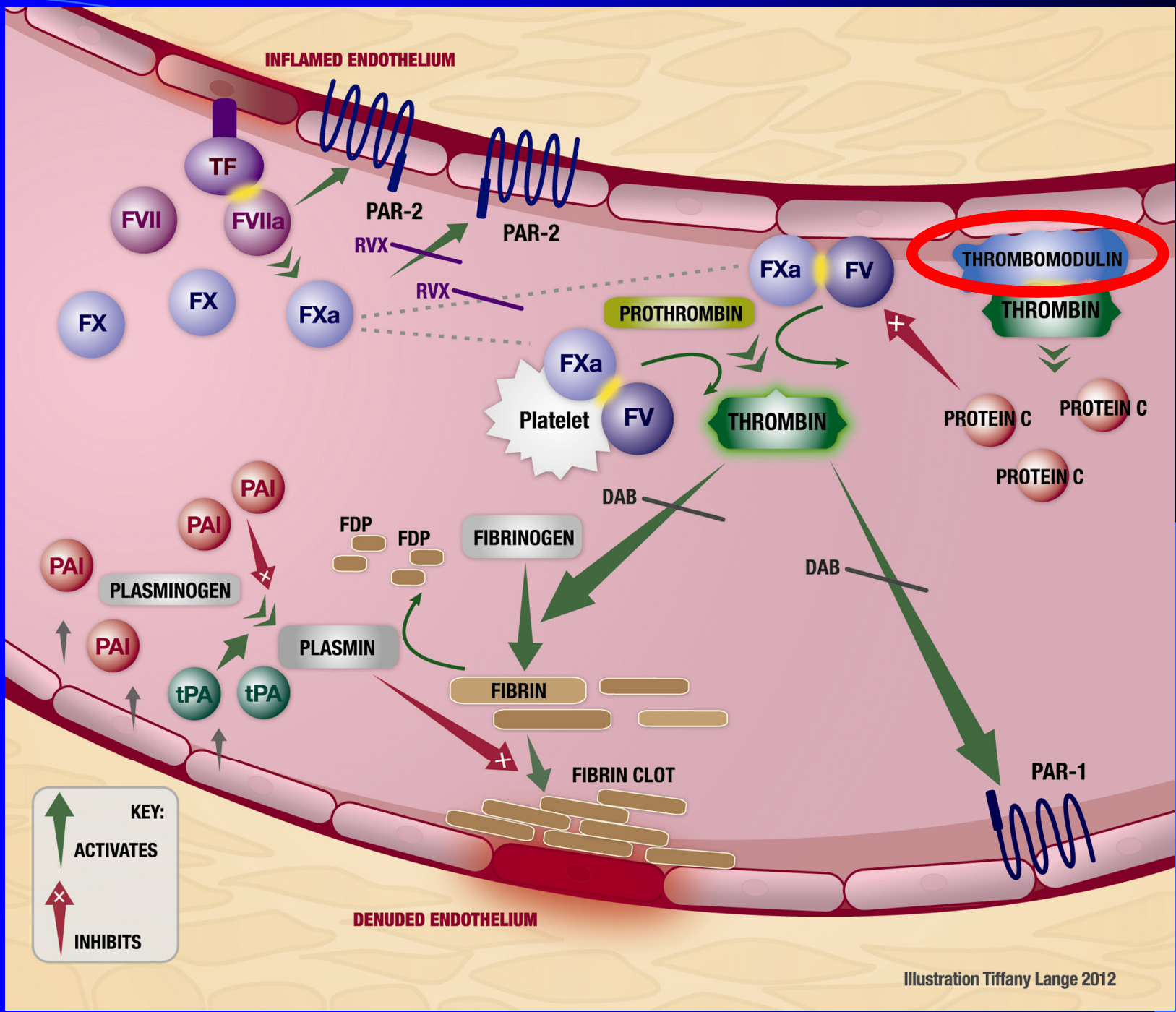
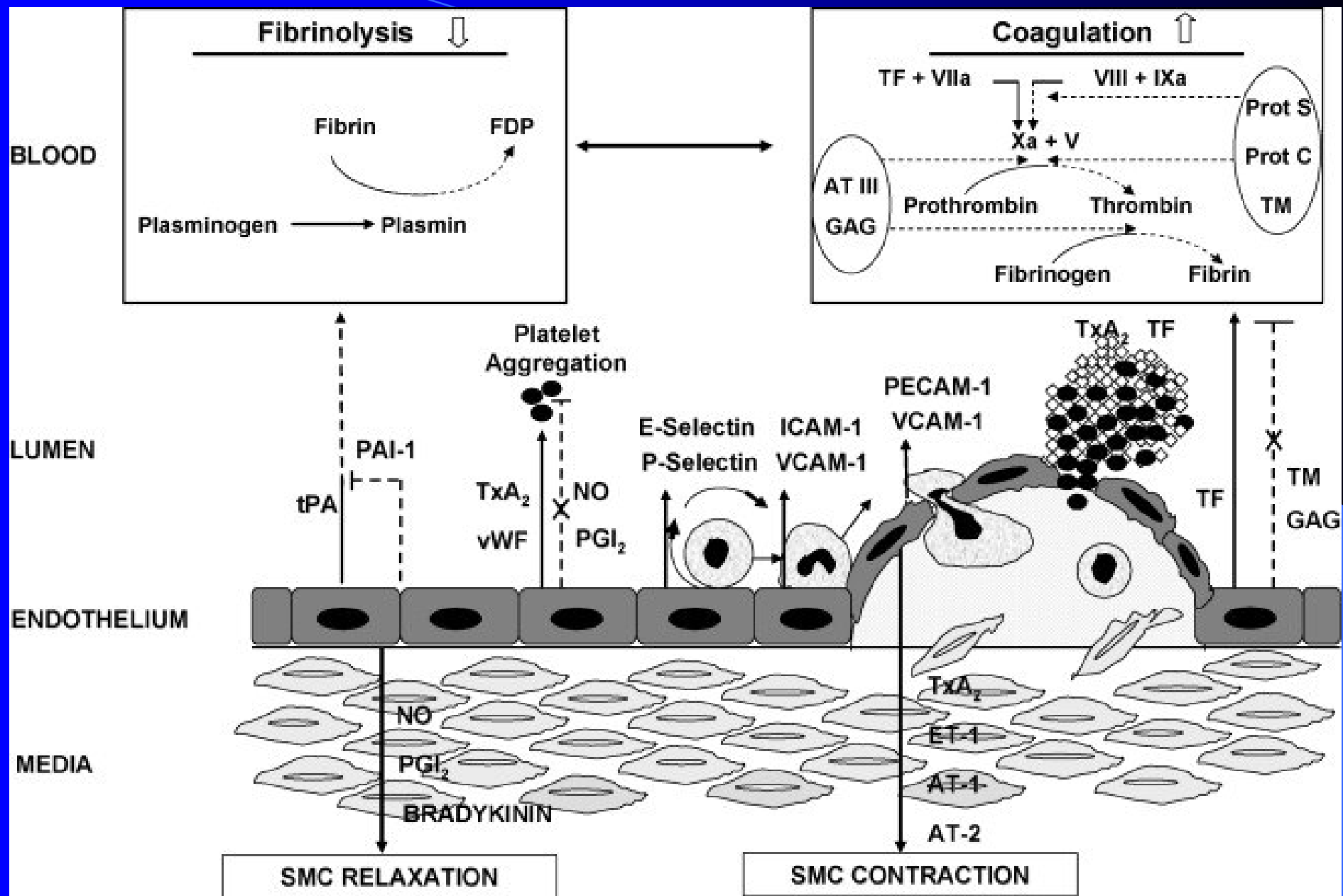


Illustration Tiffany Lange 2012



Cel pracy

Celem badania była ocena wpływu nadciśnienia tętniczego na wybrane parametry biochemiczne dysfunkcji śródbłonna u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Materiał i metody

- Badaniami objęto **71** dzieci (44 chłopców, 27 dziewczynek) z PChN w stadium 1-5
- Średnia wieku wynosiła 11 lat (SD=5), średni wzrost: 136 cm (SD=28), średni eGFR: 32 ml/min/1,73m² (SD=27)
- Przyczyna PChN: zastawka cewki tylnej (15), hipo/dysplazja nerek (9), agenezja (2), zwyrodnienie torbielowate nerek (9), nefropatia refluksowa (6) i zaporowa (3), FSGS (5), SLE (2), uszkodzenie po chemioterapii (n = 4), zespół hemolityczno-mocznicowy (n = 4), nefronofityza (n = 2), vasculitis, kwasica metylomalonowa, zespół paznokciowo-rzepkowy, neuroblastoma z usunięciem nerki, wycisowwanie pęcherza mocz.

Charakterystyka badanej grupy

Parametr	Stadium PChN			
	1+2	3	4	5
Liczba pacjentów	11	19	17	24
Wiek (lat)	9,87	11,05	11,29	11,37
Wzrost (cm)	136,2	136,5	136,3	134,4
Masa c, (kg)	40,9	34,4	38,1	31,5
Mocznik (mmol/l)	6,3	9,0	16,2	19,9
Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	66,4	122,4	258	614,9
Cystatyna (mg/l)	0,95	1,64	2,64	5,4
eGFR kreatynina (ml/min/1,73 m ²)	81,6	42,6	20,1	10,2
eGFR Filler (ml/min/1,73 m ²)	108,7	59,5	31,9	16,3

Materiał i metody

- Metodą ELISA oznaczano stężenie w surowicy:
ADMA (DLD Diagnostyka GMBH, Niemcy);
ICAM-1 międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 (R&D Systems, USA);
trombomoduliny (American Diagnostica Inc., USA)
aktywność czynnika von Willebranda (Diagnostica Stago, Francja).

Oznaczenia były wykonywane na czytniku do mikroplacytek firmy Bio-Rad (Benchmark Microplate Reader). Zakresy normy podane przez producenta zestawów wynosiły dla ADMA 0,4 – 0,75 $\mu\text{mol/l}$ (czułość oznaczeń 0,05 $\mu\text{mol/l}$), dla trombomoduliny 4,0 – 5,35 ng/ml u mężczyzn niezależnie od wieku i średnio 2,73 ng/ml u kobiet w wieku 21-30 lat, dla czynnika von Willebranda 50 – 160%.

Materiał i metody

- Wykonywano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (*ambulatory blood pressure measurement* – ABPM) przy użyciu aparatu SPACELABS 90207 i odpowiednio dobranego wielkością mankietu. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi były wykonywane w odstępie 20 minut w ciągu dnia i co 30 minut w ciągu nocy.
- Analizie poddano średnie ciśnienie tętnicze (MAP), skurczowe ciśnienie tętnicze (SCTK) i rozkurczowe (RCTK) z okresu doby, dnia (od godz. 8.00 do 22.00) i nocy (od godz. 0.00 do 6.00).

Wyniki

Stężenie trombomoduliny korelowało
znamiennie z wartościami CTK w pomiarach
24-godzinnych:

- SCKT (mm Hg) ($r=0,42$; $p=0,001$)
- RCKT (mm Hg) ($r=0,476$; $p=0,000$)
- MAP (mm Hg) ($r=0,47$; $p=0,000$)

- SCKT (SD) ($r=0,428$; $p=0,007$),
- RCKT (SD) ($r=0,559$; $p=0,000$),
- MAP (SD) ($r=0,527$; $p=0,007$)

Wyniki

Stwierdzono również istotną korelację pomiędzy stężeniem **trombomoduliny** i wartościami CTK w SD w ciągu dnia:

- SCTK ($r=0,428$; $p=0,007$)
- RCTK ($r=0,585$; $p=0,000$)
- MAP ($r=0,533$; $p=0,001$)

- i nocy: SCTK ($r=0,496$; $p=0,002$)
- RCTK ($r=0,583$; $p=0,000$)
- MAP ($r=0,547$; $p=0,000$)

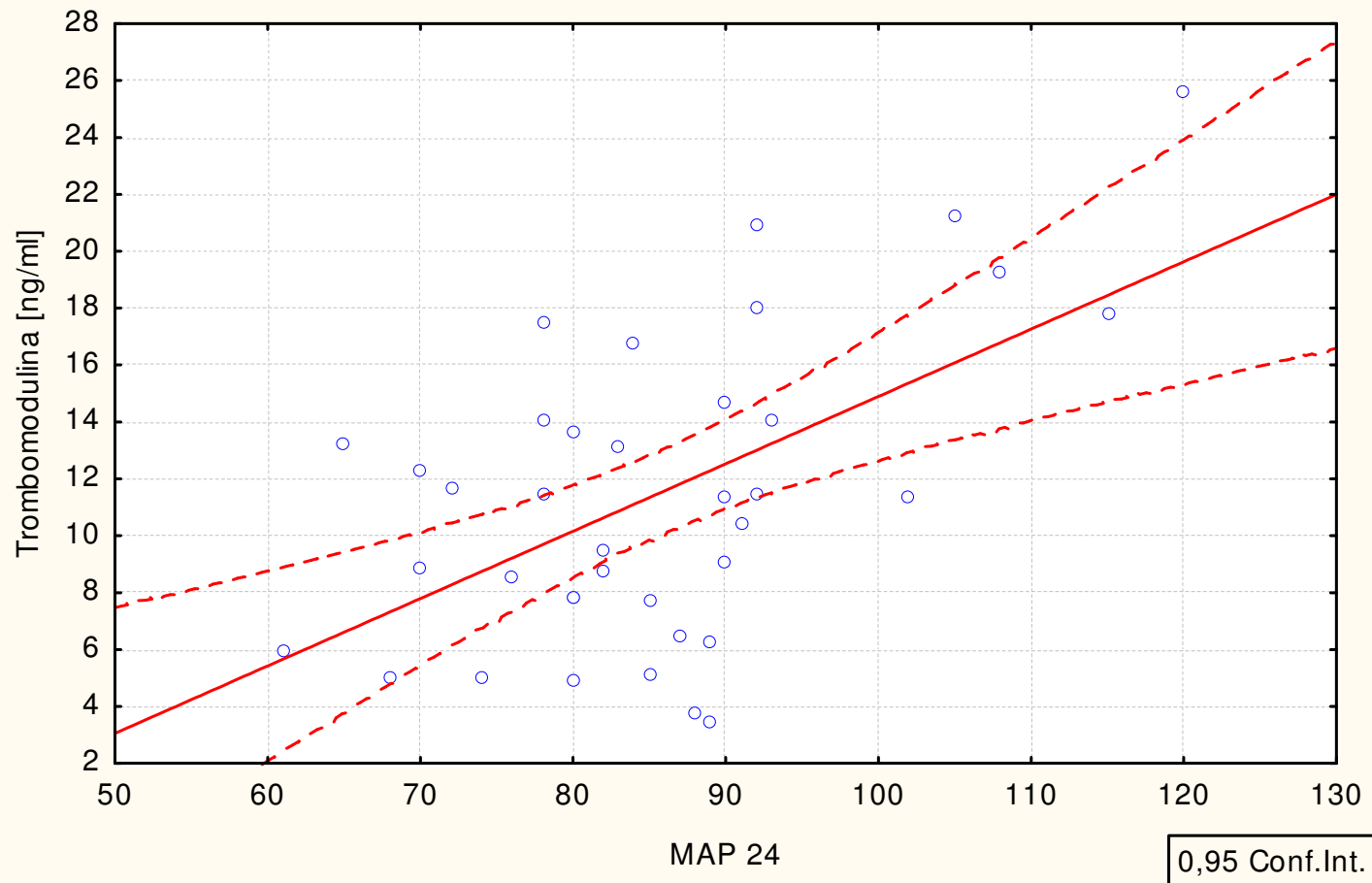
	Trombomodulina [ng/ml]		Czynnik von Willenbranda [%]		ADMA [umol/l]		ICAM [ng/ml]	
SCTK-24	,4214	p=,001	-,0740	p=,588	,0851	p=,541	-,0134	p=,925
RCTK 24	,4760	p=,000	,0143	p=,917	,1438	p=,299	,0925	p=,514
MAP 24	,4738	p=,000	-,0185	p=,893	,1340	p=,334	,0544	p=,702
SCTK-SD-24	,4280	p=,007	-,0887	p=,607	,1459	p=,403	,1938	p=,272
RCTK-SD-24	,5589	p=,000	,0969	p=,574	,1572	p=,367	,2529	p=,149
MAP-SD-24	,5267	p=,001	,0564	p=,744	,1241	p=,478	,2185	p=,215
SCTK-SD-dzień	,4282	p=,007	-,0510	p=,768	,1820	p=,295	,2355	p=,180
RCTK-SD-dzień	,5850	p=,000	,0959	p=,578	,1950	p=,262	,3419	p=,048
MAP-SD-dzień	,5331	p=,001	,0606	p=,725	,1574	p=,367	,2811	p=,107
SCTK-SD-noc	,4963	p=,002	,0027	p=,988	,1877	p=,280	,2239	p=,203
RCTK-SD-noc	,5832	p=,000	,1832	p=,285	,1815	p=,297	,1883	p=,286
MAP-SD-noc	,5467	p=,000	,0861	p=,617	,1636	p=,348	,2076	p=,239

Korelacja pomiędzy stężeniem trombomoduliny i MAP z 24 godz

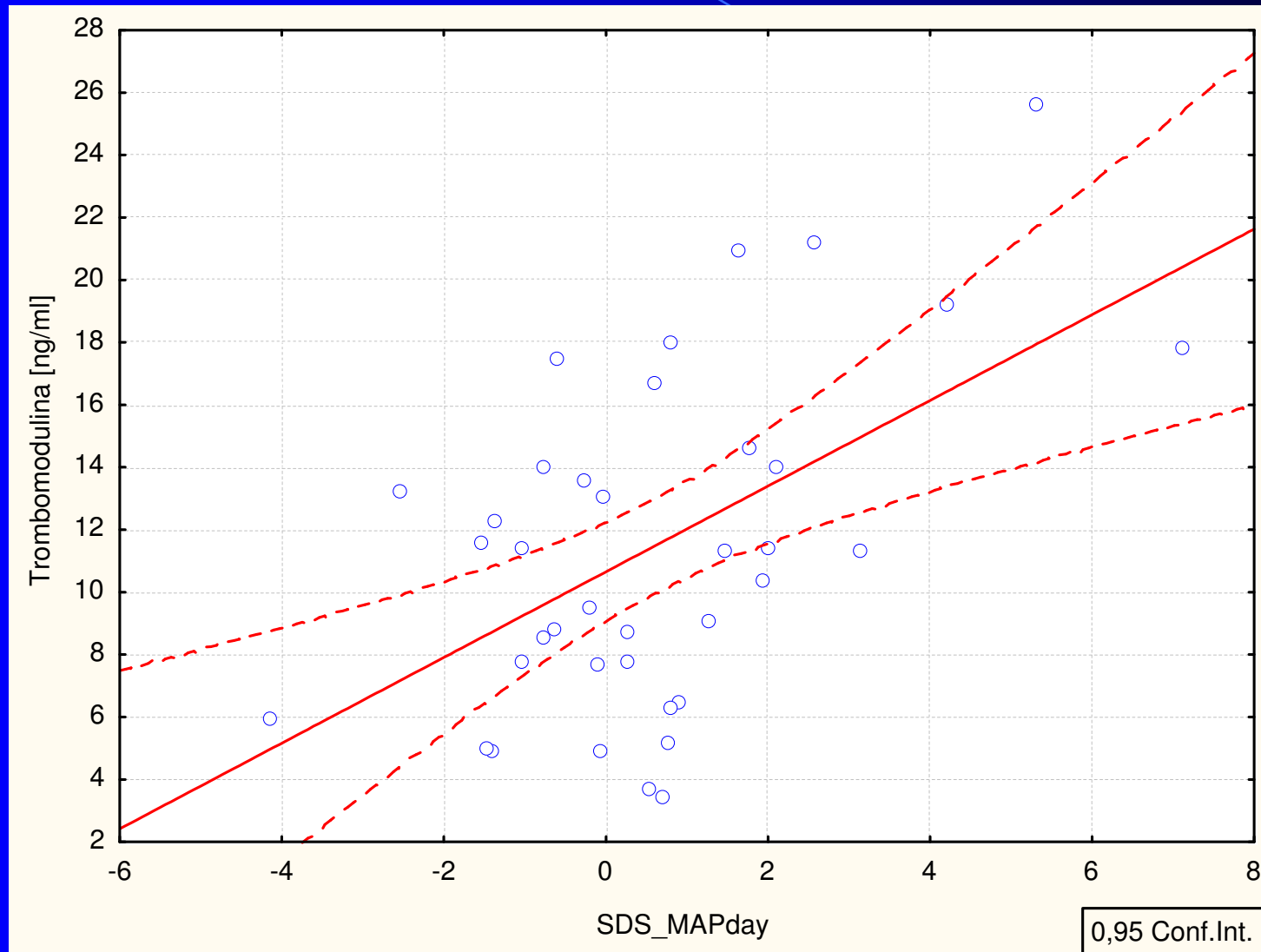
Scatterplot: MAP 24 vs. Trombomodulina [ng/ml] (Casewise MD deletion)

$$\text{Trombomodulina [ng/ml]} = -8,786 + ,23679 * \text{MAP 24}$$

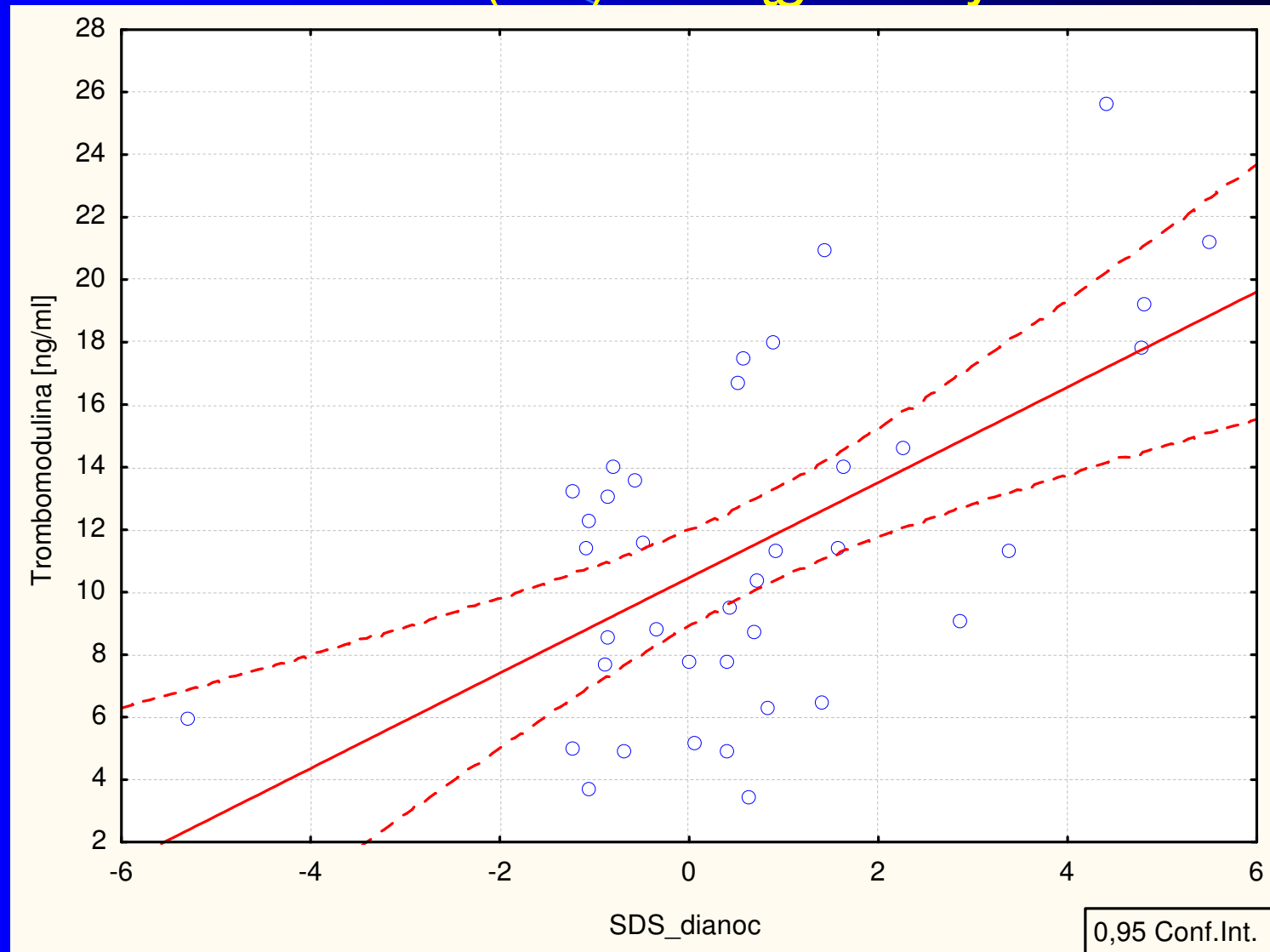
Correlation: $r = ,56256$



Korelacja pomiędzy stężeniem trombomoduliny i MAP (SD) w ciągu dnia



Korelacja pomiędzy stężeniem trombomoduliny i RCTK (SD) w ciągu nocy



Wnioski

- U dzieci z przewlekłą chorobą nerek nadciśnienie tętnicze wpływa na rozwój dysfunkcji śródbłonna wyrażony wzrostem stężenia trombomoduliny.
- Nie stwierdzono zależności pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi a stężeniem ADMA, ICAM-1 i czynnika von Willebranda.



Dziękuję za uwagę