

Nowe markery aterogenezy u dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo

New atherogenesis markers in children with chronic kidney disease on conservative treatment

Kinga Musiał, Danuta Zwolińska

Pediatr Pol 2011;

86(4): 338–341

© 2011 by Polskie

Towarzystwo Pediatryczne

Otrzymano/Received:

16.06.2011

Zaakceptowano do

druku/Accepted:

10.07.2011

Katedra i Klinika Nefrologii

Pediatrycznej Akademii

Medycznej im. Piastów

Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr

hab. n. med. D. Zwolińska

Konflikt interesu/

Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają

konfliktu interesów

Adres do korespondencji/

Address for

correspondence:

Dr n. med. Kinga Musiał

Katedra i Klinika Nefrologii

Pediatrycznej

Akademii Medycznej

im. Piastów Śląskich we

Wrocławiu

ul. Marii Curie-Skłodowskiej

50/52

50-369 Wrocław

tel. 71 770 30 32

e-mail: kinga_musial@

hotmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Metaloproteinazy (MMP), ich tkankowe inhibitory (TIMP) i lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL) mogą odgrywać zasadniczą rolę w progresji zmian miażdżycowych, ale dane dotyczące takich zależności w przewlekłej chorobie nerek (PChN) są skąpe.

Cel. Celem pracy była ocena stężeń NGAL i wybranych metaloproteinaz u dzieci z PChN w okresie predializacyjnym w powiązaniu z markerami uszkodzenia śródbłonna i stanu zapalnego.

Material i metody. Badaniami objęto 37 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2.–3. (PChN I) i w stadium 4.–5. (PChN II). Grupę kontrolną stanowiło 24 dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym i prawidłową funkcją nerek. U wszystkich badanych oznaczono surowicze stężenia NGAL, MMP-7, TIMP-2, sE-selektyny i IL-4 z zastosowaniem metody ELISA.

Wyniki. Mediany stężeń NGAL, MMP-7 i TIMP-2 były podwyższone w obu grupach chorych w stosunku do grupy kontrolnej i rosły wraz z progresją PChN. Wartości wskaźnika MMP-7/TIMP-2 były mniejsze u chorych dzieci w porównaniu z grupą kontrolną i obniżały się proporcjonalnie do zmniejszającej się filtracji kłębuszkowej. Wszystkie powyższe parametry korelowały z klirensiem kreatyniny, markerami pobudzenia śródbłonna i stanu zapalnego.

Wnioski. Podwyższone stężenia NGAL, MMP-7 i TIMP-2 mogą wskazywać na wzmożoną aktywność procesów proteolitycznych u pacjentów z PChN, narastającą wraz z progresją PChN. Obserwowane korelacje sugerują udział NGAL i metaloproteinaz w procesie aterogenezy.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy, tkankowe inhibitory metaloproteinaz, NGAL, uszkodzenie śródbłonna,

ABSTRACT

Introduction. Matrix metalloproteinases (MMPs), their tissue inhibitors (TIMPs) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may play an essential role in atherosclerosis progression, but the data concerning such influence in the patients with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment are scarce.

Aim. The aim of the study was to assess the concentrations of NGAL and selected MMPs in the predialysis CKD children, in relation to the markers of endothelial damage and inflammation.

Material and methods. 37 children were enrolled in the study and divided into those with CKD stage 2–3 (gr. I) and CKD stage 4–5 (gr. II). 24 age-matched subjects with primary nocturnal enuresis and normal kidney function served as controls. The serum concentrations of NGAL, MMP-7, TIMP-2, sE-selectin and IL-4 were assessed by ELISA.

Results. The median values of NGAL, MMP-7 and TIMP-2 were elevated in CKD patients vs. controls and kept growing together with the progressing renal failure. The values of MMP-7/TIMP-2 ratio were lower in the CKD children than in the control group and their decline was proportional to the decreasing glomerular filtration. All parameters correlated with creatinine clearance, markers of endothelial damage and inflammation.

Conclusions. The increased concentrations of NGAL, MMP-7 and TIMP-2 may indicate the proteolytic overactivity in CKD children, aggravating with the progression of renal failure. The correlations between examined parameters suggest the role for NGAL and metalloproteinases in the process of atherogenesis.

Key words: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, NGAL, endothelial damage

Wstęp

Dysfunkcja śródbłonna jest obecnie uważana za pierwotną zmianę zapoczątkowującą proces tworzenia blaszki miażdżycowej [1]. Do nowo poznanych czynników wpływających bezpośrednio na strukturę endothelium, a tym samym odgrywających rolę w aterogenezie, należą metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP; *matrix metalloproteinases*) i ich tkankowe inhibitory (TIMP; *tissue inhibitors of matrix*

metalloproteinases) [2]. Te enzymy proteolityczne biorą nie tylko udział w przebudowie tkanek, ale odpowiadają również za remodeling ścian mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych [3]. Ponadto zachwianie równowagi w układzie MMP/TIMP może prowadzić do nasilonej proteolizy i destrukcji śródbłonna lub do kumulacji składników macierzy z następującą przebudową jej struktury, co stanowi dodatkowy czyn-

nik ryzyka rozwoju miażdżycy. Jednym z modulatorów aktywności MMP jest również NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) – białko transportowe znane przede wszystkim jako marker stopnia uszkodzenia mięszu nerek, ale mogące również odgrywać rolę w tworzeniu blaszek miażdżycowych [4].

Pacjentów z przewlekłą chorobą nerek charakteryzuje przyspieszona ateroscleroza, dotycząca także populacji dziecięcej [5]. Niewiele jednak wiadomo na temat wpływu MMP, TIMP i NGAL na progresję zmian miażdżycowych w tej grupie. Nieliczne doniesienia wskazują na potencjalną rolę podwyższonych mian MMP-2 i MMP-9 oraz ich inhibitorów jako markerów aterosclerozy w surowicach dzieci z PChN [6]. Podwyższone wartości MMP-7 obserwowano u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [7], a w populacji pediatrycznej stwierdzono wzrost stężeń MMP-7 i NGAL (lipokaliny 2) w surowicy chorych dializowanych [8]. Brak jest jednak doniesień na temat MMP-7 u pacjentów z PChN leczonych zachowawczo. Nie ma również danych dotyczących NGAL u dzieci w okresie predializacyjnym PChN.

Cel pracy

Celem pracy była ocena surowiczych stężeń NGAL, MMP-7 i TIMP-2 u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w okresie predializacyjnym oraz ich korelacji z wskaźnikami aterosclerozy, takimi jak dysfunkcja śródbłonna (sE-selektyna) i stan zapalny (IL-4).

Materiał i metody

Badaniami objęto 61 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Nefrologii Pediatrycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Pierwszą grupę (PChN I) stanowiło 19 dzieci (10 dziewczynek i 9 chłopców) w wieku 4,5–15 lat (mediana 8,5 roku) z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2.–3. (mediana GFR liczonego wg wzoru Schwartz 51ml/min/1,73m²). Wśród przyczyn niewydolności nerek wyróżniono: przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek (8), przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (5), torbielowatość nerek (4), zespół hemolityczno-mocznicy (1) i wrodzony zespół nerczycowy (1).

Druga grupa (PChN II) obejmowała 18 dzieci (10 dziewczynek i 8 chłopców) w wieku 5–17,5 lat (mediana 11 lat) z PChN w stadium 4.–5. (mediana GFR 23ml/min/1,73m²). Pierwotną przyczyną niewydolności nerek były: przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek (9), przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (6), tocznia układowy (1), pęcherz neurogeny (1) i zespół hemolityczno-mocznicy (1).

Grupę kontrolną stanowiło 24 dzieci w wieku 5–16,5 lat (mediana 10,5 roku), diagnozowanych w Klinice z powodu pierwotnego moczenia nocnego, z prawidłową funkcją nerek.

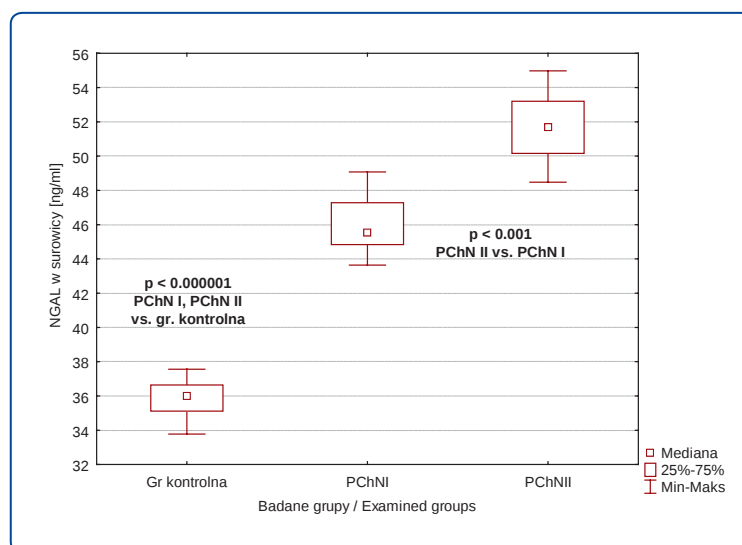
U żadnego z pacjentów nie stwierdzono cech infekcji, żadne dziecko nie otrzymywało antybiotyków ani leków immunosupresyjnych. Projekt zyskał akceptację komisji bioetycznej, a dzieci oraz rodzice wyrazili zgodę na przeprowadzenie badań.

Krew pobierano na czczo przy wykonywaniu rutynowych badań kontrolnych. Po wykrępieniu w temperaturze pokojowej (przez co najmniej 30 minut) wiorano materiał (1000 g przez 10 minut), a uzyskaną surowicę przechowywano w temp. -20°C. Stężenia NGAL, MMP-7, TIMP-2, sE-selektyny i IL-4 zostały oznaczone testem ELISA przy użyciu komercyjnych zestawów (R&D Systems).

Dane dotyczące poszczególnych parametrów podano w postaci mediany, dolnego i górnego kwartyla. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu testów nieparametrycznych (Kruskalla-Wallis, U Manna-Whitney'a) z wykorzystaniem pakietu Statistica 9.0 (StatSoft). W badaniach korelacyjnych wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana. Za wartość istotną statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Mediany stężeń NGAL, MMP-7 i TIMP-2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w obu grupach były większe od obserwowanych w grupie dzieci zdrowych (Ryc. 1–3). Ponadto wartości tych parametrów u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek były wyższe niż u pacjentów z umiarkowaną PChN (Ryc. 1–3). Wartości wskaźnika MMP-7/TIMP-2 u chorych z PChN były niższe niż w grupie kontrolnej i malały wraz z progresją niewydolności nerek (Ryc. 4). NGAL, MMP-7 i TIMP-2 korelowały z GFR, sE-selektyną i IL-4 (Tab. I).



Ryc. 1. Stężenia NGAL w surowicach pacjentów z PChN i w grupie kontrolnej
Fig. 1. NGAL serum concentrations in CKD patients and in controls

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10163216>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10163216>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)