

# ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ U DZIECI CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚĆ NEREK LECZONYCH ZACHOWAWCZO

## LIPID METABOLISM DISTURBANCES IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE TREATED CONSERVATIVELY

Anna Puziewicz-Zmonarska, Danuta Zwolińska,  
Sławomir Cezary Zmonarski<sup>1</sup>, Irena Makulska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej AM we Wrocławiu,

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM we Wrocławiu

**Streszczenie:** Zaburzenia lipidowe są stałym objawem u dorosłych chorych na przewlekłą niewydolność nerek (PNN). Prowadzą one do częstszego rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Niewiele jest doniesień na ten temat u dzieci. Celem pracy była ocena zaburzeń gospodarki lipidowej (GL) u dzieci chorych na PNN, leczonych zachowawczo oraz próba określenia ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych w zależności od postępu choroby. Badaniami objęto 57 dzieci chorych na PNN leczonych zachowawczo w wieku od 2 miesięcy do 18,3 roku, które zostały podzielone na trzy podgrupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Grupę kontrolną stanowiło 24 zdrowych dzieci w wieku od 2,0 do 14,7 roku (średnio  $9,9 \pm 3,6$  roku). GL oceniano badając: stężenie cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji HDL (HDL-CHOL), LDL (LDL-CHOL), triglicerydów (TG), apolipoprotein AI i B (ApoAI, ApoB). Wyliczono indeksy miażdżycowe. Wykazano, że stężenia TG u dzieci we wszystkich stadiach PNN były istotnie wyższe w porównaniu do wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej. W umiarkowanej i zaawansowanej PNN stwierdzono istotnie podwyższone wartości indeksu TC/HDL-CHOL oraz LDL-CHOL/HDL-CHOL w porównaniu z wartościami wyliszonymi dla grupy kontrolnej. W całej grupie dzieci z PNN leczonych zachowawczo średnia wartość indeksu ApoAI/ApoB była niższa w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, ale tylko w umiarkowanej fazie PNN różnica była znamienna statystycznie. Wnioski: 1. Stałym objawem u dzieci z PNN jest hipertriglicerydemia, która występuje we wszystkich stadiach choroby, nawet już w łagodnej PNN. Pozostałe parametry GL są zmienne. U dzieci z zaawansowaną PNN zaburzenia GL ulegają częściowej normalizacji w porównaniu do dzieci z mniejszą progresją choroby. 2. Do zwiększonego zagrożenia przedwczesnym rozwojem zmian miażdżycowych u dzieci dochodzi już w umiarkowanej fazie PNN. Dlatego postępowanie profilaktyczne powinno być podejmowane już we wczesnych etapach PNN.

**Słowa kluczowe:** gospodarka lipidowa, dzieci, przewlekła niewydolność nerek, indeksy miażdżycowe

**Abstract:** Lipid metabolism disturbances, a permanent feature of chronic renal failure (CRF) in adults, contribute to increased risk of cardiovascular mortality. At present, there are very few studies on the effect of uraemia on the lipid profiles in children. The aim of the study was to estimate lipid metabolism parameters and to attempt the estimation of a risk of accelerated atherogenesis parameters in children with CRF conservatively treated. The study population consisted of fifty-seven children with CRF, aged 2 months-18,3 years. They were divided into three groups, depending on their serum creatinine levels. The control group comprised 24 healthy children, aged 2,0- 14,7 years.

All the patients were tested for serum lipid parameters: total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-CHOL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CHOL), triglycerides (TG), apolipoproteins AI and B (ApoAI, ApoB). In every case atheromatous indexes: TC/HDL-CHOL, LDL-CHOL/HDL-CHOL, ApoAI/ApoB were calculated. The results show that TG serum concentration in CRF children was significantly higher than in healthy controls. TC/HDL-CHOL and LDL-CHOL/HDL-CHOL indexes values in moderate and advanced CRF were significantly higher than in controls. ApoAI/ApoB index values were lower in all the stages of CRF in comparison to controls, but the difference was significant only in moderate stage of the disease. Conclusions: 1. Hipertriglicerydemia is a permanent feature of CRF in children, it is observed just in mild and moderate renal failure. Other lipid metabolism parameters fluctuate. Lipid profile disturbances, observed in advanced CRF, undergo partial normalization in comparison to children with moderate CRF. 2. The risk of acceleration of atherosclerosis and cardiovascular disease development in children with chronic renal failure increases considerably already in the moderate stage of the disease. This supports the idea of prophylaxis early in the course of CRF.

**Key words:** lipid metabolism, children, chronic renal failure, atheromatous indexes

### Wstęp

Zaburzenia gospodarki lipidowej (GL) są stałym objawem u dorosłych chorych na przewlekłą niewydolność nerek

(PNN) (1 - 5). Wykazano, że zaburzenia tłuszczowe u tych chorych, częściej niż w populacji ogólnej, prowadzą do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i są przyczyną zwiększonej śmiertelności (5, 6, 7). Hiperlipidemia wpływa rów-

niez na progresję niewydolności nerek poprzez przyspieszenie procesu skłiwienia kłębuszków nerkowych (1, 4, 8, 9, 10 - 13).

Dość dobrze poznano i opisano zaburzenia lipidowe w PNN u osób dorosłych. Wykazano, że już przy wartościach klirensu kreatyniny 70-50 ml/min. pojawiają się zmiany składu lipoprotein osocza (14, 15). Pierwszymi uchwytymi zaburzeniami są: obecność lipoprotein o małej gęstości - tzw. LDL III oraz zmiany stężeń apolipoprotein (Apo) [9, 14, 15]. Zaburzenia te należą do uznanych czynników ryzyka wystąpienia miażdżycy w populacji ogólnej (9, 16, 17). Wśród opisywanych zmian składu lipoprotein w surowicy krwi wymienia się między innymi wzrost stężeń Apo(a), spadek zawartości ApoA1, niewielkie zmiany stężeń ApoB (9, 14). Dochodzi do obniżenia wskaźnika ApoA1/ApoB w stosunku do grupy osób zdrowych (15).

W miarę progresji niewydolności nerek zaburzenia lipidowe pogłębiają się, dochodzi również do zmian ilościowych lipoprotein (1). Podstawowym zaburzeniem GL u pacjentów chorych na PNN jest hipertriglicerydemia (3, 5, 14, 18). U większości dorosłych chorych w łagodnym lub umiarkowanym stadium niedomogi nerek opisano również podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego (TC), lipoproteiny (a) {Lp(a)}, obniżone wartości cholesterolu frakcji HDL (HDL-CHOL) oraz ApoA1 (4, 14, 15, 19). Stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-CHOL) często utrzymują się w granicach normy (14, 15). Niektórzy opisują prawidłowe stężenia TC we wczesnych stadiach PNN (9). Obserwuje się tendencję do podwyższonych stężeń triglicerydów (TG) i cholesterolu frakcji VLDL w miarę progresji choroby, równoległe z redukcją stężeń cholesterolu frakcji HDL (4, 9).

W zaawansowanej PNN u pacjentów dorosłych stwierdza się zarówno zmiany jakościowe, jak i ilościowe krążących lipoprotein, będące wyrazem głębokich zaburzeń ich metabolizmu. Profil lipidów w schyłkowej niewydolności nerek jest zbliżony do IV typu zaburzeń lipidowych wg klasyfikacji Fredricksona. Najczęściej opisywane są: zwiększone wartości TG, TC, cholesterolu frakcji VLDL, IDL, LDL, a obniżone stężenia HDL-CHOL w surowicy krwi (1, 2, 5, 9, 14, 18, 20, 21). Stwierdza się także zwiększone stężenia Lp(a) (17, 21, 22, 23). Podobnie jak i we wcześniejszych stadiach PNN, obserwuje się zmianę stężeń apolipoprotein: między innymi wzrost zawartości Apo(a), przy zmniejszonych stężeniach ApoA1 i prawidłowych ApoB (5, 9, 14, 17). W związku z powyższym wartość indeksu ApoA1/ApoB ulega obniżeniu. Znaczny wzrost stężeń ApoB w zaawansowanej PNN podaje Attman i wsp. oraz Kimak i wsp. (9, 18, 24).

Hipercholesterolemia u dorosłych pacjentów z moczną jest opisywana rzadziej niż hipertriglicerydemia (9, 18). Obserwowano także prawidłowe lub znacznie obniżone stężenia cholesterolu w surowicy krwi w tej grupie chorych (14). Z reguły obniżony jest wskaźnik HDL-CHOL/LDL-CHOL i/lub HDL-CHOL/TC (5, 14, 18).

Niewiele jest doniesień dotyczących gospodarki lipidowej u dzieci chorych na PNN. Biorąc pod uwagę niekwestionowane odrębności metaboliczne rozwijającego się organizmu dziecka, celem pracy była ocena stopnia zaburzeń gospodarki lipidowej u dzieci w różnych stadiach zaawansowania PNN, leczonych zachowawczo, a także ocena wpływu wieku i indeksu masy ciała (BMI) na parametry GL. Podjęto również próbę określenia, na którym etapie PNN u dzieci dochodzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 57 dzieci chorych na PNN leczonych zachowawczo, 25 dziewczynek i 32 chłopców, w wieku od 2 miesięcy do 18,3 roku (średnia wieku 13,3 ± 4,4 roku).

Przyczyną przewlekłej niewydolności nerek były: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek w 16 przypadkach, nefropatia refluksowa w 14 przypadkach, przewlekłe odmienne zapalenie nerek w 7 przypadkach, hipoplazja nerki w 5 przypadkach, inne rozpoznania lub nieznaną przyczyną - w 15 przypadkach. Zależnie od stężenia kreatyniny w surowicy krwi dzieci chore podzielono na trzy podgrupy:

- do podgrupy A zaliczono 32 dzieci ze stężeniem kreatyniny poniżej 265,3  $\mu\text{mol/l}$  (<3,0 mg%);
- do podgrupy B zaliczono 11 dzieci ze stężeniem kreatyniny większym lub równym 265,3  $\mu\text{mol/l}$  i mniejszym niż 442,1  $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 3,0$  i < 5,0 mg%);
- do podgrupy C zaliczono 14 dzieci ze stężeniem kreatyniny większym lub równym 442,1  $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 5,0$  mg%). W leczeniu zachowawczym stosowano leki moczopędne, hipotensyjne, alkalizujące, środki wiążące fosforany, aktywny metabolit witaminy D3 w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb.

Grupę kontrolną (K) stanowiło 24 zdrowych dzieci, w tym 10 chłopców i 14 dziewczynek, w wieku od 2,0 do 14,7 roku (średnia wieku 9,9 ± 3,6 roku).

U wszystkich badanych próbki krwi pobierano z żyły łokciowej do szklanej probówki na skrzep. Objętość krwi dla całego panelu badań nie przekraczała 1,5 ml. Krew pobierano o stałej porze, rano, przed pierwszym posiłkiem.

Gospodarkę lipidową oceniano badając: stężenie TC, HDL-CHOL, LDL-CHOL, TG, ApoA1 i ApoB. Badano ponadto następujące parametry: stężenia mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego jako wskaźniki funkcji nerek oraz stężenia białka całkowitego, albumin i wielkość białkomoczu dobowego. Wyliczono indeksy miażdżycowe (TC/HDL-CHOL, LDL-CHOL/HDL-CHOL, ApoA1/ApoB) oraz indeks masy ciała (body mass index – BMI). Uzyskane wyniki porównywano z grupą kontrolną.

Stężenia cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów oznaczano metodą enzymatyczną z zastosowaniem zestawów odczynników firmy Analco. Stężenia cholesterolu frakcji HDL oznaczano metodą enzymatyczną z zastosowaniem odczynników firmy Analco, po wytrąceniu chylomikronów, VLDL i LDL w surowicy kwasem fosforowolframowym i jonami magnezu, i odwirowaniu. Stężenia cholesterolu frakcji LDL oznaczano metodą precypitacji z siarczanem poliwinylu przy pomocy zestawu odczynników firmy Boehringer-Mannheim. Stężenia apolipoprotein A1 i B oznaczano metodą immunoturbidymetryczną przy użyciu zestawu odczynników firmy Behring. Pozostałe badania biochemiczne oznaczano metodami standardowymi.

Średnie wartości parametrów GL oraz indeksów miażdżycowych w grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 3 i 5. Uzyskane wartości przyjęto za prawidłowe w populacji dzieci zdrowych.

Wyniki przedstawiono jako wartości średnie ± odchylenie standardowe (SD). Normalność rozkładu badano używając test Shapiro-Wilka. Rozkłady wszystkich parametrów nie spełniały cech rozkładu normalnego. Do porównań wykorzystano nieparametryczny test Kruskal-Wallis, przyjmując za próg istotności statystycznej wartość parametru "p"  $\leq 0,05$ . Zależności poszczególnych parametrów między sobą badano wyliczając współczynnik korelacji Pearsona.

## Wyniki

W żadnej z badanych grup nie wykazano korelacji parametrów gospodarki lipidowej z wiekiem.

Średnie wartości stężeń kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, białka całkowitego i albumin w surowicy krwi w poszczególnych grupach dzieci przedstawia tabela 1.

Wielkość białkomoczu w badanej grupie dzieci chorych wahała się od 0 do 15,0 g/24h, średnio wynosiła 1,24 ± 2,27 g/24h, mediana 0,83 g/24h. Średnie wartości BMI wyliczone

**Tabela 1.** Średnie wartości stężeń kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, białka całkowitego i albumin w surowicy krwi w poszczególnych grupach dzieci. Średnie wartości BMI wyliczone dla poszczególnych grup badanych dzieci.

Grupa (n)	kreatynina x±SD [μmol/l]	mocznik x±SD [mmol/l]	kwas moczowy x±SD [μmol/l]	białko całk. x±SD [g/l]	albuminy x±SD [g/l]	BMI x±SD [kg/m <sup>2</sup> ]
K (24)	70,74±8,8	4,6±0,97	81,8±15,03	74±4	39±11	18,5±4,25
PNN (57)	362,5±300,6	16,26±0,1	126,7±26,7	71±9	41±6	
A (32)	194,5±53,05	10,7±3,5	130,3±28,39	71±9	42±6	20,1±5,3
B (11)	344,8±61,9	18,4±8,1	120,2±20,4	75±8	41±7	17,4±4,6
C (14)	769,3±371,3	28,1±1,82	128,6±21,7	66±8	39±6	18,1±4,1

n- liczba osób w grupie; x - średnia; SD - odchylenie standardowe dla poszczególnych grup badanych dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Średnie wartości stężeń TC w surowicy krwi dzieci leczonych zachowawczo oraz w łagodnej i umiarkowanej PNN były znacząco wyższe w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic średnich stężeń TC pomiędzy podgrupami PNN.

Średnie stężenia HDL-CHOL różniły się istotnie między podgrupą A i C. Były one niższe u dzieci z bardziej zaawansowaną PNN niż w grupie kontrolnej i w umiarkowanej PNN.

Średnie wartości LDL-CHOL w surowicy krwi dzieci grupy PNN analizowanej jako całość oraz w podgrupie A były istotnie wyższe w porównaniu do dzieci grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń LDL-CHOL pomiędzy podgrupami PNN.

Średnie stężenia TG w surowicy krwi dzieci grupy PNN oraz w każdej z podgrup były znacząco wyższe w porównaniu do dzieci w grupie kontrolnej, ale nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi podgrupami dzieci chorych.

Średnie wartości ApoA1 w grupie PNN nie różniły się istotnie od uzyskanych w grupie kontrolnej. W podgrupie PNN-C były istotnie niższe niż w podgrupach PNN-A i PNN-B. Stężenia ApoB w grupie PNN oraz w podgrupach PNN-A i PNN-B były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, przy braku różnic stężeń ApoB pomiędzy poszczególnymi badanymi podgrupami PNN. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Badania korelacyjne.

W grupie dzieci PNN wykazano istotne statystycznie korelacje stężeń TC w surowicy ze stężeniami LDL-CHOL ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,00$ ) i TG ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,018$ ). Nie stwierdzono znaczących korelacji stężeń TC z żadnym z badanych parametrów w podgrupie PNN-A i PNN-C. Jedynie w podgrupie PNN-B wykazano dodatnią korelację TC z BMI ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,049$ ).

Stężenia HDL-CHOL korelowały ujemnie z wartościami mocznika ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,003$ ) i kreatyniny ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,005$ ) w grupie PNN, z wielkością białkomoczu ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,05$ ) w podgrupie PNN-A, ze stężeniem mocznika ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,02$ ) w podgrupie PNN-B oraz ze stężeniem kreatyniny ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,024$ ) i kwasu moczowego ( $r = -0,77$ ;  $p = 0,009$ ) w podgrupie PNN-C.

Stwierdzono pozytywną korelację stężeń LDL-CHOL z wartościami TC ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,000$ ) i TG ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,005$ ) w grupie dzieci PNN. Nie wykazano natomiast korelacji stężeń LDL-CHOL z żadnym z analizowanych parametrów w badanych podgrupach PNN.

Stężenia TG w surowicy krwi w grupie PNN korelowały dodatnio z wartościami TC ( $r = 0,312$ ;  $p = 0,018$ ), LDL-CHOL ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,005$ ) i z wielkością białkomoczu ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,031$ ); w podgrupie PNN-C - ujemnie ze stężeniami mocznika ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,047$ ).

Stężenia ApoA1 w grupie dzieci PNN korelowały dodatnio z ApoB ( $r = 0,367$ ;  $p = 0,0048$ ). W podgrupie PNN-A

**Tabela 2.** Stężenia TC, HDL-CHOL, LDL-CHOL, TG, ApoA1, ApoB w surowicy krwi u dzieci chorych na PNN leczonych zachowawczo oraz w grupie kontrolnej.

Parametry GL/grupy [mg/dl]	K (n=24) x±SD	PNN (n=57) x±SD	PNN-A (n=32) x±SD	PNN-B (n=11) x±SD	PNN-C (n=14) x±SD
TC	178,54±25,11	206,51±46,68	204,89±42,93	233,3±66,9	189,14±24,87
HDL-CHOL	61,31±15,45	56,58±17,53	61,16±16,49	53,83±20,81	48,27±14,45
LDL-CHOL	105,98±13,21	124,9±34,1	127,78±33,5	132,25±44,13	112,74±24,72
TG	93,26±35,98	143,03±49,6	139,95±52,46	137,17±43,49	154,65±48,8
ApoA1	105,59±28,05	118,3±36,05	124,14±32,96	130,63±49,91	95,37±17,69
ApoB	73,13±21,38	94,28±30,23	98,81±32,59	94,5±26,56	83,75±26,24

**Tabela 3.** Porównania istotności różnic średnich wartości parametrów GL między badanymi grupami dzieci.

porównanie grupy	K	PNN-A	PNN-B	PNN-A	PNN-A	PNN-B	PNN-C
	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓
parametry lipidowe	PNN (p)	PNN-B (p)	PNN-C (p)	PNN-C (p)	K (p)	K (p)	K (p)
TC	0,0042	NS	NS	NS	0,0105	0,0045	NS
HDL-CHOL	0,0017	NS	NS	0,0089	NS	NS	0,017
LDL-CHOL	0,0096	NS	NS	NS	0,004	NS	NS
TG	0,0000	NS	NS	NS	0,0002	0,0025	0,0002
ApoA1	NS	NS	0,016	0,0025	NS	NS	NS
ApoB	0,021	NS	NS	NS	0,0012	0,019	NS

NS - różnica nieistotna statystycznie

**Tabela 4.** Średnie wartości indeksów miażdżycowych w badanych grupach.

Grupy		TC/HDL-CHOL x±SD	LDL-CHOL/HDL-CHOL x±SD	ApoA1/ApoB x±SD
K	n=24	3,09±0,8	1,86±0,6	1,65±1,08
PNN	n=57	4,04±1,75	2,46±1,2	1,35±0,51
PNN-A	n=32	3,6±1,43	2,16±0,96	1,38±0,56
PNN-B	n=11	4,97±2,1	3,19±1,67	1,25±0,31
PNN-C	n=14	4,36±1,81	2,52±0,99	1,35±0,55

ApoB korelowała dodatnio z BMI ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,036$ ), w podgrupie B ApoA1 ujemnie z wielkością białkomoczu ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,039$ ), ApoB - ze stężeniami mocznika ( $r = -0,601$ ;  $p = 0,05$ ) i BMI ( $r = -0,716$ ;  $p = 0,02$ ), w podgrupie PNN-C ApoA1 korelowała dodatnio z wartościami kwasu moczowego w surowicy krwi ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,04$ ).

Indeksy miażdżycowe.

W grupie dzieci z PNN średnie wartości indeksów TC/HDL-CHOL oraz LDL-CHOL/HDL-CHOL były znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Najwyższe wartości tych wskaźników stwierdzono w podgrupie PNN-B. Obydwa indeksy różniły się istotnie między podgrupami PNN-A i PNN-B oraz między grupą kontrolną a podgrupami PNN-B i PNN-C.

Średnie wartości indeksu ApoA1/ApoB wyliczonego dla grupy PNN były porównywalne z wartościami uzyskanymi dla podgrupy PNN-C. Nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami PNN, chociaż u dzieci z umiarkowaną PNN indeks ten był znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegółowe dane przedstawia tabela 4 i 5.

## Dyskusja

Badania własne wykazały, że w całej grupie dzieci chorych na PNN leczonych zachowawczo, a szczególnie w fazie łagodnej i umiarkowanej, stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi są istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Najwyższe wartości TC stwierdzono w umiarkowanej PNN. W stadium zaawansowanej PNN ulegały one obniżeniu i były porównywalne do obserwowanych w grupie dzieci zdrowych. Nie wykazano korelacji wieku z badanymi parametrami, na co może mieć m.in. wpływ niezbyt duża liczba dzieci w niektórych przedziałach wiekowych.

Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z nielicznymi danymi dotyczącymi dzieci, a także z większością obserwacji dotyczących osób dorosłych (4, 18, 21, 22). W podsumowaniu wyników kilkunastu badań klinicznych Kasiske podaje, że u około 33% dorosłych pacjentów z łagodną i umiarkowaną PNN dochodzi do wzrostu stężeń TC nawet do ponad 240 mg/dl (4). Wg Kimak i wsp. istotny wzrost zawartości cholesterolu całkowitego we krwi pacjentów z PNN występuje w jej różnych stadiach, zwykle przy stężeniach kreatyniny przekraczających 2 mg/dl (18). Podobnie do naszych obserwacji, autorzy ci stwierdzili mniejszą hipercholesterolemię u chorych z bardziej zaawansowaną PNN (ze stężeniami kreatyniny powyżej 10 mg/dl) w porównaniu z pacjentami, u których wartości kreatyniny były niższe niż 5 mg/dl. Podobne obserwacje poczynili Grützmacher i wsp. (14). Wykazali

oni, że w PNN w stadium łagodnym i umiarkowanym (już przy średnich stężeniach kreatyniny 2,08±0,61 mg/dl i powyżej) stężenia TC ulegają znaczącemu podwyższeniu i wzrastają wraz z progresją niewydolności nerek.

Wykazaną w badaniach własnych tendencję do normalizacji stężeń TC u dzieci z zaawansowaną PNN można tłumaczyć nasileniem zaburzeń przemian metabolicznych, które prowadzą m. in. do zmniejszenia syntezy wątrobowej lipiidów, jak również do nieprawidłowości ich transportu i katabolizmu. Należy również brać pod uwagę gorszy stan odżywienia tych dzieci, chociaż, w przeciwieństwie do innych autorów, nie obserwowano istotnych różnic w stężeniach albumin, które odzwierciedlają pośrednio stan odżywienia, pomiędzy dziećmi z poszczególnymi podgrupami PNN (18). Nie wykazano również korelacji pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego a stężeniem albumin. Przedstawione wyniki wskazują na silny wpływ innych nie ocenianych w tej pracy czynników (np. choroby podstawowej) na parametry gospodarki lipidowej. Tym należy zapewne tłumaczyć tylko fragmentarycznie ujawniające się korelacje BMI (oraz brak korelacji dla albumin) z badanymi parametrami lipidowymi w poszczególnych grupach. Wskazuje to, że oceniane w pracy parametry gospodarki lipidowej nie mogą być podstawą wiarygodnej oceny stopnia niedożywienia chorych.

Należy jednak podkreślić, że wyniki badań dotyczących TC u dorosłych chorych na PNN, leczonych zachowawczo, nie są całkowicie zgodne. Dość licznie reprezentowane są doniesienia stwierdzające bardzo umiarkowany wzrost TC lub nawet jego brak, zarówno we wczesnej, jak i w zaawansowanej PNN (4, 5, 9, 12, 14, 15, 16, 18).

Wyniki naszych badań wykazały, że w całej grupie dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych zachowawczo oraz w łagodnym i umiarkowanym stadium choroby, stężenia HDL-CHOL, choć były niższe, nie różniły się znamienne od obserwowanych w grupie kontrolnej. Istotne zmniejszenie wartości HDL-CHOL w stosunku do grupy kontrolnej wystąpiło dopiero u dzieci w zaawansowanym stadium PNN.

Z większości danych z literatury dotyczących populacji dorosłych wynika, że stężenia HDL-CHOL często ulegają obniżeniu już we wczesnych stadiach PNN. Dotyczy to około 27-36% pacjentów z umiarkowaną i łagodną PNN (1 - 5, 14, 15, 19, 20, 25). Według Kimak i wsp. zjawisko to wystąpiło już przy średniej wartości kreatyninemia 2 mg/dl (18). W zaawansowanej PNN stwierdzono to zjawisko u 60% pacjentów (9). Nieliczne doniesienia dotyczące dzieci są zgodne z obserwacjami wyżej wymienionych autorów.

**Tabela 5.** Porównanie istotności różnic średnich wartości indeksów miażdżycowych w badanych grupach.

porównywane grupy	K	PNN-A	PNN-B	PNN-A	PNN-A	PNN-B	PNN-C
	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
indeksy miażdżycowe	PNN (p)	PNN-B (p)	PNN-C (p)	PNN-C (p)	K (p)	K (p)	K (p)
TC/HDL-CHOL	0,023	0,035	NS	NS	NS	0,0021	0,0025
LSL-CHOL/HDL-CHOL	0,0211	0,044	NS	NS	NS	0,009	0,009
ApoA1/ApoB	NS	NS	NS	NS	NS	0,04	NS

Badania korelacyjne w całej grupie dzieci z PNN wykazały ujemną zależność pomiędzy zawartością cholesterolu w HDL a stężeniami mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Świadczy to o tendencji do niekorzystnej, aterogennej zmiany profilu lipidów wraz z progresją niewydolności nerek. Istotnie, u dzieci już w zaawansowanej fazie PNN obserwowano znaczący spadek HDL-CHOL w porównaniu do dzieci zdrowych.

Za obniżenie stężenia HDL-CHOL może być odpowiedzialna zmniejszona aktywność LCAT- enzymu katalizującego estyfikację cholesterolu w lipoproteinach HDL, co udokumentowano u dorosłych chorych na PNN (17). W badaniach własnych nie oznaczano tego enzymu, ale o jego aktywności można wnioskować pośrednio na podstawie zachowania się ApoA1, apolipoproteiny będącej aktywatorem LCAT. Stwierdzono, że u dzieci w łagodnej, umiarkowanej i zaawansowanej PNN stężenia ApoA1 nie różnią się istotnie w porównaniu do dzieci zdrowych.

Stężenia LDL-CHOL u dzieci chorych na PNN we wczesnym stadium choroby były istotnie wyższe w porównaniu do obserwowanych w grupie kontrolnej. Progresja niewydolności nerek do umiarkowanej i zaawansowanej fazy wiązała się z zatarciem różnic w stężeniach LDL-CHOL w stosunku do obserwowanych u dzieci zdrowych.

Dane z piśmiennictwa dotyczące stężeń LDL-CHOL u pacjentów chorych na PNN są nie zawsze zgodne. Większość autorów podaje, że u dorosłych pacjentów, we wczesnych stadiach PNN, nie odbiegają one od normy; rzadziej opisywano umiarkowanie podwyższone wartości tego parametru (1, 5, 9, 10, 16, 14, 15). Według Attmana i wsp., dopiero w zaawansowanej PNN, przy stężeniach kreatyniny przekraczających 6,5 mg/dl, zawartość cholesterolu w LDL wzrasta nieznacznie, bardziej u pacjentów ze współistniejącym białkomoczem nerczycowym (10). Obserwacje własne są zgodne z danymi przedstawionymi przez Kimak i wsp., dotyczącymi pacjentów dorosłych, a odmienne od spostrzeżeń autorów pracy dotyczącej dzieci, z której wynika, że dopiero przy stężeniach kreatyniny powyżej 3,5 mg/dl zawartość cholesterolu w LDL zamiennie wzrasta (18, 21).

Wzrost stężeń TG u pacjentów chorych na PNN jest stałym zaburzeniem gospodarki lipidowej, począwszy od łagodnej do zaawansowanej PNN. Potwierdzają to niemal wszystkie doniesienia dotyczące zarówno pacjentów dorosłych, jak i dzieci (1 - 5, 9, 10, 12, 13, 14, 18 - 20, 26). Wyniki badań własnych są zgodne z tymi spostrzeżeniami.

Patomechanizm hipertriglicydemii w PNN jest dobrze poznany. Wiąże się on ze zmniejszonym katabolizmem lipoprotein bogatych w triglicerydy i zwiększoną syntezą TG, co w rezultacie prowadzi do gromadzenia kompleksów bogatych w ApoB (10). Wpływ na wzrost stężeń triglicerydów we krwi w tej grupie dzieci może mieć również białkomocz. Przemawia za tym dodatnia korelacja pomiędzy proteinurią a TG.

Stężenia ApoA1 w całej grupie PNN oraz w poszczególnych stadiach choroby były porównywalne z grupą kontrolną, chociaż w zaawansowanej fazie obserwowano istotny spadek stężenia tej apolipoproteiny w stosunku do łagodnej i umiarkowanej PNN.

W przeciwieństwie do ApoA1, stężenie ApoB było znacząco wyższe w grupie dzieci w łagodnej i umiarkowanej fazie PNN w porównaniu do dzieci zdrowych; normalizowało się dopiero przy wartościach kreatyniny powyżej 5 mg/dl.

Uzyskane przez nas wyniki można odnieść do obserwacji Kimak i wsp., którzy u dorosłych pacjentów z zaawansowaną PNN stwierdzili niższe wartości ApoA1 i ApoB niż u chorych z mniejszym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej (18).

Dane dotyczące zachowania się ApoB u dorosłych chorych na PNN w stosunku do osób zdrowych są niejednolite. W obserwacjach niektórych badaczy stężenia tej apolipoproteiny podwyższają się już we wczesnej PNN (18, 26), co po-

zostaje w zgodzie z uzyskanymi przez nas wynikami. Według innych autorów wartości ApoB nie różnią się istotnie od normy lub są tylko nieznacznie podwyższone (5, 10, 14).

Podobne rozbieżności obserwowano analizując surowicze stężenia LDL-CHOL. Potwierdza to złożoność problemu: profil ApoB, głównej apolipoproteiny wchodzącej w skład LDL, może kształtować się różnorodnie w PNN, co prawdopodobnie zależy nie tylko od choroby nerek, ale też od nakładających się na nią innych czynników zewnętrznych (leki, używki, dieta) i wewnętrznych (otyłość, nadciśnienie, inne choroby, genetyczne uwarunkowania).

W badaniach własnych istotnie podwyższone wartości indeksu TC/HDL-CHOL w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano w umiarkowanym i zaawansowanym stadium PNN.

Według innych autorów, wartość tego indeksu ulega podwyższeniu u dorosłych pacjentów już w łagodnej i umiarkowanej PNN i obniża się przy stężeniach kreatyniny powyżej 10 mg/dl (18, 19), co autorzy tłumaczą niedożywieniem oraz zaburzeniami metabolizmu związanymi z toksemią mocznicową.

W materiale własnym wykazano, że wartość indeksu LDL-CHOL/HDL-CHOL u wszystkich dzieci leczonych zachowawczo w stadium umiarkowanej i zaawansowanej PNN była istotnie wyższa w stosunku do dzieci zdrowych. Najwyższe wartości osiągała w umiarkowanej fazie choroby, ale różnice między tymi dwiema fazami nie były znaczące.

Powyższe rezultaty różnią się od wyników dotyczących chorych dorosłych w różnych stadiach PNN (14, 18). Rozbieżności te wynikają z odmiennego profilu lipidów w badanych grupach.

Zdaniem niektórych autorów indeks ApoA1/ApoB jest najbardziej przydatny w ocenie ryzyka zagrożenia miażdżycą. Jego niskie wartości przemawiają za większym prawdopodobieństwem rozwoju zmian aterogennych. W badaniach własnych stwierdzono, że u dzieci leczonych zachowawczo średnia wartość indeksu ApoA1/ApoB była niższa w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, ale tylko w umiarkowanej fazie PNN różnica ta była znamienna statystycznie. Wyniki te są tylko częściowo zgodne z danymi dotyczącymi indeksu ApoA1/ApoB u chorych dorosłych na PNN leczonych zachowawczo. Znaczące obniżenie wartości tego wskaźnika odnotowywano bowiem nie tylko w umiarkowanej fazie choroby, ale również we wczesnym i zaawansowanym stadium PNN (8, 9, 15, 18, 26).

Analiza korelacji wykazała dodatnią zależność BMI ze stężeniami cholesterolu całkowitego w podgrupie B, ze stężeniami ApoB w podgrupie A oraz ujemną korelację BMI z ApoB w podgrupie B. Te jedynie fragmentaryczne zależności nie pozwalają na wyciągnięcie spójnego wniosku dotyczącego wpływu BMI na zaburzenia lipidowe u dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek. Można podejrzewać na ich podstawie, że w miarę postępu choroby narastająca toksemia zmienia powiązania między TC, ApoB i BMI. Być może badanie na większej liczbie grupie pozwoliłoby na precyzyjne określenie tych zależności.

## Wnioski

1. Zaburzenia gospodarki lipidowej są stałym objawem u dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek, leczonych zachowawczo.

2. Zmieniony metabolizm tłuszczów u dzieci chorych na PNN nie wykazuje związku z wiekiem, chociaż w całej populacji dzieci ma inny charakter niż opisywany u pacjentów dorosłych. Stwierdzone fragmentaryczne zależności między BMI a TC oraz ApoB nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu tego wskaźnika na zaburzenia GL.

3. Stałym objawem u dzieci z PNN jest hipertriglicydemia, która występuje we wszystkich stadiach choroby, na-



wet już w łagodnej PNN. Pozostałe parametry GL są zmienne i różnią się w zależności od zaawansowania PNN. U dzieci z zaawansowaną PNN zaburzenia GL ulegają pozornej, częściowej normalizacji w porównaniu do dzieci z mniejszą progresją niewydolności nerek.

4. Do zwiększonego zagrożenia przedwczesnym rozwojem zmian miażdżycowych i chorób sercowo-naczyniowych u dzieci chorych na PNN dochodzi już w umiarkowanej fazie choroby. Dlatego też postępowanie profilaktyczne powinno być podejmowane już we wczesnych etapach PNN.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Attman P.O. Hyperlipoproteinaemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1993, 8, 294-295.
2. Diop M.E., Viron B., Bailleul S., Lefevre G., Fessi H., Maury J., Etienne J. and Couderc R. Lp(a) is increased in hemodialysis patients according to the type of dialysis membrane: a 2-year follow study. *Clin. Neph.* 2000, 54, 3, 210-217.
3. Diop M.E., Viron B., Bailleul S., Lefevre G., Fessi H., Maury J., Etienne J. and Couderc R. Lp(a) is increased in hemodialysis patients according to the type of dialysis membrane: a 2-year follow study. *Clin. Neph.* 2000, 54, 3, 210-217.
4. Kasiske B.L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 5, 142-156
5. Klin M. Zaburzenia gospodarki lipidowej u chorych na przewlekłą niewydolność nerek i u chorych po przeszczepieniu nerki. *Tyg. Lek.*, 1992, 47, 31-33
6. Cappelli P., Di Liberato L., Albertazzi A. Role of dyslipidemia in the progression of chronic renal disease. *Ren. Fail.* 1998, 20, 2, 391-7.
7. Diop M.E., Viron B., Bailleul S., Lefevre G., Fessi H., Maury J., Etienne J. and Couderc R. Lp(a) is increased in hemodialysis patients according to the type of dialysis membrane: a 2-year follow study. *Clin. Neph.* 2000, 54, 3, 210-217.
8. Attman P. O. Progression of renal failure and lipids- is there evidence for a link in humans? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 545-547.
9. Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dys-lipoproteinemia- relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 657, 401-410.
10. Attman P.O., Samuelsson O., Alaupovic P. Progression of renal failure: role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Kidney Int.*, 1997, 52, 98-101.
11. Jędrzejowski A. Zaburzenia lipidowe u dzieci z niewydolnością nerek. W: *Matka i dziecko –postępy w neonatologii, pulmonologii i nefrologii dziecięcej*, red. K. Karczewska, Warszawa 1999, 402-422.
12. Pejović M.D., Djordjević V.B., Savić V., Vlahović P. Cholesterol and triglyceride content in lipoprotein fractions of rats treated with bovine serum albumin. *Nephron* 1996, 73, 713.
13. Singh A., Tejani A. Hyperlipidemia in children: the role of uremia, steroids and cyclosporine therapy. *Nephron* 1996, 74, 529-535.
14. Grützmacher P., Marz W., Peschke B., Gross W., Schoeppe W. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 1988, 50, 103-111.
15. Samuelsson O., Attman P. O., Knight-Gibson C., Kron B., Larsson R., Mulec H., Weiss L. and Alaupovic P. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidaemia in moderate renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9, 1580-1585.
16. Rajman I., Harper L., McPake D., Kendall M.J., Wheeler D.C. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13 (9), 2281-2287.
17. Zdrojewski Z., Rutkowski B. W: *Zaburzenia przemiany białkowej, węglowodanowej i lipidowej. Dializoterapia w codziennej praktyce*, red. B. Rutkowski, Gdańsk, MAKmed s.c., 1996, 355-362.
18. Kimak E., Solski J., Janicka L. Lipoprotein profiles at different stages of chronic renal insufficiency. *Ren. Fail.* 2000, 22 (1), 63-71.
19. Milionis H.J., Elisaf M.S., Tselepis A., Bairaktari E., Karabina S.A., Siamopoulos K.C. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33 (6), 1100- 1106.
20. Keane W.F., Martinez-Maldonado M. Lipids and progressive renal disease: the cardio- renal link. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34 (2), 43- 46.
21. Zwolińska D. Zaburzenia metabolizmu tlenowego u dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek. *Rozprawa habilitacyjna*. Wrocław 1995.
22. Zwolińska D., Kiliś- Pstrusińska K., Szprynger K. Lipoproteina (a) u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo. *Polski Merkuriusz Lekarski* 1997, 3 (15).
23. Zwolińska D., Szprynger K. Lipoproteina (a) u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami oraz ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową. *Przegl. Lek.* 1997, 54 (5), 320-323.
24. Samuelsson O., Attman P.O., Knight-Gibson C., Larsson R., Mulec H., Weiss L., Alaupovic P. Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9 (8), 1482-1488.
25. Paragh G., Seres I., Balogh Z., Varga Z., Karpati I., Matyus J., Ujhegyi L., Kakuk G. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998, 80 (2), 166-170.
26. Cappelli P., Di Liberato L., Albertazzi A. Role of dyslipidemia in the progression of chronic renal disease. *Ren. Fail.* 1998, 20 (2), 391-7.

Adres do korespondencji:

Dr med. Anna Puziewicz-Zmonarska  
Klinika Nefrologii Pediatricznej  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52  
50-368 Wrocław  
tel./fax (071) 3284778  
e-mail: Nefped@nefped.am.wroc.pl

