

Φυσιολογικοί αναστολείς του ηπκτικού μηχανισμού και λιπιδαιμικές παράμετροι στον ορό αιμοκαθαιρομένων ασθενών

Ρ. Τσιταμίδου*, Κ. Κυνηγοπούλου**, Χρ. Δημητριάδης**,
Μ. Τσαρδάκη*, Κ. Σόμπολος***

* Βιοχημικό, ** Αιματολογικό και *** Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Π.Ν.
«Γ. Παπανικολάου» Εξοχή, Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έχουν αυξημένη θρομβωτική διάθεση. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και αιμοστατικών παραγόντων ενοχοποιούνται για θρομβωτικές επιπλοκές. Σκοπός της εργασίας μας ήταν να μελετήσουμε τα επίπεδα των φυσιολογικών αναστολέων της πήξης και λιπιδαιμικών παραμέτρων σε ουραιμικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε 41 μη διαβητικούς, ουραιμικούς ασθενείς και σε 20 μάρτυρες προσδιορίστηκαν: η πρωτεΐνη C, S, η

αντιθρομβίνη III, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη, η LDL-χοληστερόλη, η Apo-A και η Apo-B. Από τα αποτελέσματα της μελέτης συνάγεται ότι οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης ήταν υψηλότερες στους ουραιμικούς ασθενείς. Η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C βρέθηκε χαμηλότερη στους ουραιμικούς, γεγονός που ίσως ευθύνεται για την εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών.

Ιπποκράτεια 1998, 2: 28-31.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Έχει δειχθεί ότι οι ουραιμικοί ασθενείς έχουν σοβαρές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Η συχνότερη διαταραχή είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων, η ήπια αύξηση της ολικής χοληστερόλης και η μείωση της HDL-χοληστερόλης. Οι ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιπιδίων στη ΧΝΑ επεκτείνονται και στα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών. Ειδικότερα, έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα Apo-A και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα Apo-B¹⁻².

Πρόσφατα, μερικοί συγγραφείς υποθέτουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε ουραιμικούς ασθενείς οφείλεται στη μείωση της δραστηριότητας των φυσιολογικών αναστολέων του ηπκτικού μηχανισμού (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη III). Η πρωτεΐνη C παράγεται στο ήπαρ, είναι εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K, είναι μια σερίνη-πρωτεάση, που αναστέλλει τους παράγοντες Va, VIIIa. Η πρωτεΐνη

S είναι μια άλλη K-εξαρτώμενη πρωτεΐνη που ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C και γι' αυτό φέρεται ως «συμπαράγοντας» της πρωτεΐνης C. Διακρίνεται στην ελεύθερη πρωτεΐνη (40%), η οποία είναι βιολογικά δραστική και στη δεσμευμένη σ' ένα παράγοντα του συμπληρώματος C4b-BP (C4b-binding protein). Η αντιθρομβίνη III (ATIII) είναι ο πιο ισχυρός φυσιολογικός αναστολέας του ηπκτικού μηχανισμού και η μείωση της δραστηριότητάς της ευθύνεται για θρομβωτική διάθεση³⁻⁵.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 41 ασθενείς με ΧΝΑ (18 άνδρες, 23 γυναίκες), ηλικίας 25-75 ετών (ΔΤ = 58), που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για διάστημα 12-80 μηνών (ΔΤ = 50) δύο φορές την εβδομάδα. Σ' όλους τους ασθενείς χορηγούνταν τέσσερις βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Τα άτομα της μελέτης δεν ήταν διαβητικοί, αλκοολικοί ή καπνιστές και δεν έπασχαν από ηπατικό νόσημα. Είκοσι φυσιολογικά άτομα (9 άνδρες, 11 γυναίκες, ανάλογης μέσης ηλικίας) χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Προσδιορίστηκαν η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη, οι απολιποπρωτεΐνες Apo-A και

Αρο-B, κατά τις μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενη μελέτη μας⁶. Η LDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε με άμεση ανοσοενζυμική μέθοδο. Στο πλάσμα (με αντιπηκτικό 0,109 M 3,2% trisodium citrate) προσδιορίστηκε η δραστικότητα της πρωτεΐνης C με χρονομετρική μέθοδο (chromometric clotting assay), η ολική πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη III με φωτομετρική μέθοδο (MK 590 nm, microlatex particle coated with specific antibodies). Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνονται στον πίνακα 1^{7,8}. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία Student-t-test για ανεξάρτητες ομάδες. Όλα τα μεγέθη περιγράφονται σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 περιγράφονται αναλυτικά οι τιμές όλων των παραμέτρων που μετρήθηκαν στα φυσιολογικά άτομα και στους ασθενείς με ΧΝΑ. Η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους αιμοκαθαριζόμενους

ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η HDL-χοληστερόλη ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς, ενώ οι απολιποπρωτεΐνες Αρο-A, Αρο-B δεν εμφάνιζαν σημαντική διαφορά. Όσον αφορά τους φυσιολογικούς αναστολείς της πήξης η δραστικότητα της πρωτεΐνης C ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους αιμοκαθαριζόμενους σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυξημένη τιμή της πρωτεΐνης S, αλλά χαμηλή ελεύθερη πρωτεΐνη S (μετά από επεξεργασία του πλάσματος με polyethylene glycol PEG) παρατηρήθηκε στους ασθενείς. Η τιμή της αντιθρομβίνης δεν εμφάνισε διαφορά μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών ατόμων. Δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ λιπιδαιμικών παραμέτρων και επιπέδων της πρωτεΐνης C,S και αντιθρομβίνης III.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας αυτή διαπιστώθηκε ότι οι διαταραχές των λιπιδίων αφορούν κυρίως την αύξηση των τριγλυκεριδίων, η οποία συνοδεύεται από αύξηση της ολικής χοληστερόλης, αύξηση της LDL-χοληστερόλης και ελάττωση της HDL-χοληστερόλης.

Μια σαφής εξήγηση της δυσλιπιδαιμίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι ελλιπής. Η δυσλιπιδαιμία αυτή πιθανόν οφείλεται σε υπερπαραγωγή από αυξημένη ηπατική σύνθεση, είτε σε ανεπάρκεια του καταβολισμού των λιπιδίων ή συνδυασμό των ανωτέρω.

Μελέτες επισημαίνουν ότι διαταραχές των λιπολυτικών ενζύμων LPL, HTGL, προκαλούν

Πίνακας 1. Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων, απολιποπρωτεϊνών και φυσιολογικών αναστολέων της πήξης

Ολική χοληστερόλη	200 mg/dl
Τριγλυκερίδια	150 mg/dl
HDL-χοληστερόλη	>45 mg/dl
LDL-χοληστερόλη	<170 mg/dl
Αρο-A	166-330 mg/dl
Αρο-B	60-155 mg/dl
Πρωτεΐνη C	70-80%
Πρωτεΐνη S	70-140%
Αντιθρομβίνη III	80-120%

Πίνακας 2. Διακυμάνσεις των τιμών λιπιδίων, πρωτεΐνης C, S και αντιθρομβίνης στον ορό ασθενών (41) και μαρτύρων (20)

		Ασθενείς		Μάρτυρες		Σημαντικότητα
		Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Πρωτεΐνη C	%	81,4	24,7	122,2	19,69	p = 0,001
Ολική πρωτεΐνη S	%	110,39	10,58	92,45	14,64	p = 0,001
Ελεύθερη πρωτεΐνη S	%	42,2	12,0	49,1	11,1	p = 0,05
Αντιθρομβίνη	%	90,95	17,94	91,85	13,7	NS
Χοληστερόλη	mg/ml	250,3	28,4	213,6	35,3	p = 0,001
Τριγλυκερίδια	mg/ml	223,09	56,6	102,6	34,2	p = 0,001
HDL-χοληστερόλη	mg/ml	36,29	5,5	47,6	11,7	p = 0,001
LDL-χοληστερόλη	mg/ml	165,26	29,8	145,7	34,6	p = 0,026
Αρο-A	mg/dl	184	38,1	176	34,1	NS
Αρο-B	mg/dl	124	42,01	125	24,2	NS

Ο έλεγχος σχετικά με την αποδοχή ή την απόρριψη των στατιστικών υποθέσεων έγινε σε επίπεδο σημαντικότητας α = 0,05 NS = χωρίς σημαντικότητα.

μειωμένη κάθαρση των τριγλυκεριδίων. Μια σειρά ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών συνοδεύουν την ουραιμία και εμπλέκονται στην παθογένεια των λιπιδαιμικών διαταραχών στη ΧΝΑ. Έτσι, η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης (υπερινσουλιναίμια) προκαλεί αυξημένη ηπατική σύνθεση, αύξηση της παραθορμόνης, διαταραχές της ομοιόστασης του Ca, και συμβάλλει στην εμφάνιση λιπιδαιμικών διαταραχών στη ΧΝΑ. Οι διαταραχές των λιπιδίων στη ΧΝΑ γενικά δε διορθώνονται με την αιμοκάθαρση. Η χρήση της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης εξαντλεί τα αποθέματα LPL, προκαλεί αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), τα οποία είναι τοξικά σε υψηλές συγκεντρώσεις και επιδρούν στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Ακόμη, τα διαλύματα της αιμοκάθαρσης, λόγω αυξημένης πρόσληψης υδατανθράκων, μπορούν να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης^{9,10}.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι μια σοβαρή μεταβολική δυσλειτουργία, η οποία προκαλεί και διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού με την αυξημένη πιθανότητα οι ουραιμικοί ασθενείς να εμφανίσουν θρομβωτικές επιπλοκές¹¹. Συγγραφείς υιοθετούν ότι ελάττωση της δραστηριότητας των φυσιολογικών αναστολέων της πήξης (πρωτεΐνη C, S, αντιθρομβίνη III) ευθύνονται για θρομβωτική διάθεση. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν αλληλοσυγκρουόμενα συμπεράσματα τα οποία εξαρτώνται από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε¹². Έτσι, έχει αναφερθεί μείωση, αύξηση ή καμία αλλαγή στην ATIII του πλάσματος σε ουραιμικούς ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση. Ουραιμικοί ασθενείς έχουν υψηλότερη ολική PS, αλλά χαμηλότερη ελεύθερη S^{12,13}. Τα δικά μας στοιχεία δείχνουν φυσιολογική δραστηριότητα της ATIII, ελαττωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, ελάττωση της ελεύθερης πρωτεΐνης S και αύξηση της ολικής πρωτεΐνης S. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά του Lai KN⁵. Οι Sorensen και συν. βρήκαν μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα της πρωτεΐνης C σε αιμοκαθαριζόμενους ασθενείς με εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών¹⁴. Αντιθέτως οι Lai και συν. βρήκαν σε ασθενείς με ΧΝΑ φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης C με μείωση της πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης III¹⁵.

Συμπερασματικά, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνοδεύεται από σειρά διαταραχών των λιπιδίων, με προέχον στοιχείο την υπερτριγλυκεριδαίμια. Η δυσλιπιδαιμία της ΧΝΑ προάγει την

αθηρωματική αγγειακή νόσο των ουραιμικών ασθενών, που με τη συνύπαρξη ενός επιπροσθέτου παράγοντα κινδύνου, της ελάττωσης δηλαδή της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C και S, καθιστά τους ουραιμικούς, ασθενείς αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε την κα Άννα Καραγιάννη για τη βοήθειά της.

ABSTRACT

Tsitamidou R, Kynigopoulou K, Dimitriadis Gr, Tsardaki M, Sombolos K. Natural anticoagulants and lipid profile in hemodialysis patients. Hippokratia 1998, 2: 28-31.

Patients undergoing hemodialysis (HD) are subject to risk of thrombotic events. Lipid disorders and abnormalities in hemostatic variables have been implicated in thrombotic events. Study's aim was to measure the plasma levels of natural anticoagulants and lipid profile in uremic patients treated with HD.

In 41 non-diabetic uremic patients and in 20 healthy volunteers protein C(PC), protein S(PS) antithrombin III (ATIII), TC, Tr, LDL-C, HDLC, Apo-A, Apo-B were measured. Results showed that HD patients had higher levels TC, Tr, LDL-C and lower values of protein C than controls. In conclusion, the lower plasma activity of PC and uremic dyslipidaemia may lead to increased risk of thrombosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parsey D, Draco M, Cachera C, Parra HJ, Vanhoutte G, Tacqueta A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic hemodialysis pts. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 51-56.
2. Chan MK. Lipid metabolism in renal failure. *Clin Biochem* 1990; 23: 61-65.
3. Nurool A, Ozdemir O, Akpolat T, Arimsay O, Pundar S, Yasavul U, et al. Protein C and its inhibitors during hemodialysis. *Nephron* 1992; 60: 488-489.
4. Σινάκος Ζ. Θρομβοφυλική διάθεση «Εργαστηριακή Πρόσέγγιση». *Ελλην. Ιατρ.* 1996; 62: 491-494.
5. Lai KN. Protein C, protein S and antithrombin III metabolism in dialysis patients. *Intern Artif Organs*, 1993; 16: 4-6.
6. Τσιταμίδου Ρ, Φυτίλη Χρ, Νάτσε Τ, Σόμπολος Κ. Λιποπρωτεΐνη α και λιπιδαιμικές παράμετροι σε ασθενείς με ΧΝΑ. *Εφαρμ Κλιν Μικροβιολ. Εργ Διαγν* 1993; 8: 51-54.
7. Assman. Lipid metabolism disorders and CHD. *Mun-chen MMV Medizin Verlag* 1989.

8. *Laroche P, Plossart V, Amiral J.* Rapid quantitative latex immune assay for diagnosis of thrombotic disorders. *Thromb Haemostasis* 1989; 62: 379-380.
9. *Πατρικαρέα Α.* Τα λιπίδια στη ΧΝΑ και στην εξωνεφρική κάθαρση. *Ελλην Νεφρολ* 1996; 8: 449-454.
10. *Attman PO.* Hyperlipoproteinaemia in renal failure pathogenesis and perspectives for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 294-295.
11. *Demicheli M, Contino L, Ibertu M, Ortensia A, Finotto E, Lombardi A, et al.* Protein C and protein S levels in uremic patients before and after dialysis. *Thromb Res* 1992; 68: 451-457.
12. *Bertolo S, Barbiano G, Belgiogoso O, Trezzi M, Scorza D, Barone MT, et al.* Reduced blood levels of coagulation inhibitors in chronic hemodialysis compared with CAPD. *Adv Perit Dialys* 1995; 11: 127-130.
13. *Wirtz JM, Van Esser JWJ, Hamulyak L, Leunosser KML, Van Hoof JP.* The effects of recombinant human erythropoietin on hemostasis in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 1992; 33: 277-282.
14. *Sorensen PJ, Kundsén F, Nielsen AH.* Protein C activity in renal disease. *Thromb Res* 1985, 38: 243-249.
15. *Lai KN, Yin JA, Yuen RMP.* Effects of hemodialysis on protein C, S and antithrombin III levels. *Am J Kidney Dis* 1991; 1: 38-42.

Αλληλογραφία:

*P. Τσιταμίδου, Σκιάθου 19
532 48 - Θεσσαλονίκη*

Corresponding author:

*R. Tsitamidou, 19, Skiathou Str.
532 48 - Thessaloniki-Greece*