

Kopeptyna u chorych hemodializowanych

Kopeptyna jest wydzielana w stosunku stoichiometrycznym z argininowazopresyną z podwzgórza. W ostatnich latach kopeptyna była oceniana pod kątem przydatności jako marker prognostyczny i diagnostyczny w zakażeniach jak też innych schorzeniach. U pacjentów z zdekompensowaną przewlekłą niewydolnością serca, kopeptyna była predyktorem zgonu. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonu wśród chorych hemodializowanych, odpowiadając za ok. 50% zgonów i około 30% hospitalizacji. Przewlekła niewydolność serca jest obecna u około 1/3 chorych hemodializowanych. Celem obecnej pracy była ocena stężenia kopeptyny u chorych hemodializowanych w stosunku do klasy NYHA. Badaniami objęto 99 przewlekłe hemodializowanych chorych. Stężenie kopeptyny oraz NT-proBNP było oceniane przy pomocy dostępnych gotowych zestawów do oznaczeń. Stężenie kopeptyny było istotnie wyższe u chorych hemodializowanych niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono korelacje pomiędzy kopeptyną a wiekiem ($r=-0,22$, $p<0,05$), czasem leczenia hemodializami ($r=-0,22$; $p<0,05$), Kt/V ($r=0,33$; $p<0,01$), klasą NYHA ($r=-0,22$; $p<0,05$), oraz NT-proBNP ($r=0,21$; $p<0,05$). Zwiększone stężenie kopeptyny u pacjentów hemodializowanych zależy od stopnia niewydolności serca ocenianej klasą NYHA i może być wykładnikiem niewydolności serca.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 182-184)

Copeptin in hemodialyzed patients

Copeptin is cosynthesized with vasopressin, also known as antidiuretic hormone with similar plasma levels to vasopressin. In the past years copeptin has been studied as a diagnostic and prognostic marker in infections and other different diseases. In patients with destabilized heart failure, copeptin was an accurate prognostic marker for mortality. Cardiovascular disease is a major contributor to the mortality and morbidity in patients with chronic renal failure, resulting in approximately 50% of all deaths and about 30% of hospitalizations. Congestive heart failure (CHF) is present in more than one-third of incident hemodialysis patients. The aim of the present work was to study the levels of copeptin in hemodialyzed patients in relation to NYHA class. 99 hemodialysis patients participated in the study at least 3 month from the hemodialysis initiation. Plasma copeptin and NT-proBNP were measured using a commercially available kits. Copeptin was significantly elevated in hemodialyzed patients when compared to healthy volunteers. Copeptin correlated in univariate analysis with age ($r=-0.22$, $p<0.05$), hemodialysis vintage ($r=-0.22$, $p<0.05$), Kt/V ($r=0.33$, $p<0.01$), NYHA class ($r=-0.22$, $p<0.05$), and NT-proBNP ($r=0.21$, $p<0.05$). Copeptin in HD is elevated, mainly in patients with higher NYHA class, suggesting that it might be a surrogate marker of chronic heart failure.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 182-184)

W układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zaburzeń struktury i funkcji mięśnia sercowego (przerost mięśnia lewej komory, kardiomiopatia) oraz zaburzeń naczyniowych (miażdżyca, przebudowa naczyń) [3,12]. Oba rodzaje zaburzeń są wzajemnie ze sobą powiązane i powodują wzajemne zaostżenia. Przerost mięśnia lewej komory (LVH - *left ventricular hypertrophy*), zarówno koncentryczny jak i ekscentryczny jest adaptacyjną odpowiedzią na ciśnieniowe lub objętościowe przeciążenie mięśnia sercowego. Zaczyna się już we wczesnym

okresie niewydolności nerek, postępuje w miarę pogorszenia wydolności narządu i wiąże się ze wzrostem stężenia wielu czynników humoralnych (sercowe peptydy natriuretyczne, troponina, homocysteina, dimetyloarginina, endotelina), których znaczenie jako markerów i czynników przerostu mięśnia sercowego jest coraz bardziej podkreślane. Częstość występowania niewydolności serca u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest 20-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Niewydolność serca pojawia się u ok. 30% pacjentów dializowanych, a przerost mięśnia lewej komory u

Jolanta MAŁYSZKO

Ewa KOC-ŻÓRAWSKA

Piotr KOŹMIŃSKI*

Jacek S. MAŁYSZKO

Marcin ŻÓRAWSKI

Michał MYŚLIWIEC

Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku: Prof. Michał Myśliwiec

*Stacja Dializ, Działdowo
Kierownik Stacji Dializ: Lek. Antoni Koźmiński

Słowa kluczowe:

- hemodializa
- niewydolność serca
- NYHA
- kopeptyna
- NT-proBNP

Key words:

- hemodialysis
- heart failure
- NYHA
- copeptin
- NT-proBNP

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii UM
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

ponad 75% pacjentów [3,12]. Najczęściej stosowaną klinicznie skalą do oceny zaawansowania niewydolności serca jest skala NYHA. Ocenia ona upośledzenie tolerancji wysiłku, kardynalny objaw przewlekłej niewydolności serca. Według raportu USRDS z 2007r. wśród osób dializowanych ponad 30% zgłasza, lub zgłaszało w przeszłości objawy niewydolności serca [14].

Mimo wielu lat badań nadal nie na dogrego biomarkera niewydolności serca czy ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [2]. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na kopeptynę- stabilny fragment preproawazopresyny. W pionierskich pracach wykazano, iż kopeptyna może być predyktorem przeżycia po przebytych ostrym zespole wieńcowym (układ wazopresyny jest aktywowany po zawale mięśnia sercowego) [6,7], z tego powodu została ona wpisana na listę potencjalnych biomarkerów sercowych przez *The National Academy of Clinical Biochemistry*. Ponadto, wykazano iż pacjenci z niewydolnością serca oraz wysokimi stężeniami kopeptyny mają gorsze przeżycie niż z niskimi stężeniami kopeptyny [4, 10, 13]. Brak jest jakichkolwiek doniesień o stężeniu kopeptyny w przewlekłej chorobie nerek czy chorych leczonych nerkozastępczo. Celem pracy była ocena stężenia kopeptyny u chorych hemodializowanych w stosunku do klasy NYHA.

Material i metody

Badaniami objęto 99 chorych hemodializowanych ze stacji Dializ w Działdowie oraz Kliniki Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ w Białymstoku. Kryteriami włączenia do badania było: brak klinicznie jawnego stanu zapalnego (w badaniach przesiewowych CRP poniżej 6 mg/L), brak powikłań zakrzepowych, ostrych powikłań sercowo-naczyniowych (ostra niewydolność krążenia, ostry zespół wieńcowy, przełom nadciśnieniowy), stabilna funkcja wątroby (nie więcej niż dwukrotnie podwyższona aktywność transaminaz). Nie włączono pacjentów leczonych immunosupresyjnie lub z niewydolnością graftu, którzy rozpoczęli leczenie hemodializami lub mieli przetoczenia krwi w ciągu 6 tygodni poprzedzających badanie. Wszyscy pacjenci byli hemodializowani 3 razy w tygodniu po 4-5 godzin. Przepływ krwi podczas hemodializy wynosił średnio 180-280 ml/min, zaś przepływ płynu dializacyjnego 500 ml/min. Dostęp naczyniowy do dializ stanowiła przetoka tętniczko-żylna na przedramieniu lub na ramieniu (n=90), bądź cewnik (n=9). Ultrafiltracja zależała od przyboru masy ciała pomiędzy dializami. Pacjenci byli dializowani przy użyciu dializatorów polisulfonowych o niskim przepływie lub ze zmodyfikowanej celulozy oraz buforu wodorowęglanowego. Średni Kt/v wynosił 1,18 ± 0,20. Przyczynami schyłkowej niewydolności nerek było kłębuszkowe zapalenia nerek (n=32), nefropatia cukrzycowa (n=21), śródmiąższowe zapalenie nerek (n=11), zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (n=11), inne lub nieznanne (n=24). 78 osób było leczonych lekami stymulującymi erytropoetynę, 80 osób otrzymywało suplementację żelaza, a 70 osób leki hipotensyjne. Jako antykoagulacja podczas dializy stosowano heparynę niefrakcjonowaną lub enoksaparynę.

Krew była pobierana bez stazy przed środko-

Tabela I

Charakterystyka kliniczna i biochemiczna pacjentów hemodializowanych i grupy kontrolnej.
Clinical and biochemical characteristic of hemodialyzed patients and healthy volunteers.

	Grupa kontrolna; n=22	HD; n=99
wiek (lata)	51,10±14,8	60,90 ± 15,06
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 3,1	24,8 ± 4,2
Czas trwania HD (m-ce)	NA	46 ± 44
Hb (g/dL)	14,53 ± 2,12	12,61 ± 1,23***
Liczba płytek krwi (x10 ⁹ /L)	228 ± 58	189 ± 79
Kreatynina (mg/dL)	0,89 ± 0,28	8,67 ± 2,89***
cholesterol (mg/dL)	184 ± 32	198 ± 53
triglicerydy (mg/dL)	106 ± 31	155 ± 76***
Białko całkowite (g/dL)	6,99 ± 0,32	6,63 ± 0,61
albumina (g/dL)	4,47 ± 1,03	3,95 ± 0,43
hsCRP (mg/L)	1,01 ± 0,14	6,71 ± 5,06***
mocznik (mg/dL)	27,89 ± 7,28	148,76 ± 39,96**
fosforany (mg/dL)	NA	5,63 ± 2,04
Dawka erytropoetyny(IU/tydz)	NA	2037 ± 2909
kopeptyna (ng/mL)	0,81 ± 0,26	1,29 ± 0,14**
NT-proBNP (pg/mL)	25 ± 21	10500 ± 6650***

Dane są przedstawione jako średnie ± SD, * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 vs grupa kontrolna; NA-brak danych

wo dializą na skrzep, następnie odwirowywana (z prędkością 2500 g przez 15 minut) i surowica była przechowywana do czasu oznaczeń.

Grupę kontrolną stanowiło 22 zdrowych ochotników, głównie personel medyczny, jego rodziny i znajomi.

Dostępnymi komercyjnie zestawami oznaczano hsCRP (American Diagnostica, Greenwich, CT, USA), kopeptynę metodą ELISA (Phoenix, AR, USA) oraz NT-proBNP metodą ELISA (uscnk Life Science Inc. Wuhan, Chiny). Pozostałe parametry jak stężenie hemoglobiny, cholesterolu, triglicerydów, białka całkowitego, albuminy, CRP (jako badanie przesiewowe testem półilościowym), kreatyniny, badano w centralnym laboratorium przy pomocy standardowych metod.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 6.0 PL dla Windows (Tulsa, OK, USA). Uzyskane dane wyrażono jako średnią arytmetyczną ± odchylenie średnie w przypadku badań układu krzepnięcia, natomiast w przypadku pozostałych parametrów laboratoryjnych jako średnią arytmetyczną ± odchylenie standardowe. Normalność rozkładu sprawdzano przy pomocy testu *Shapiro-Wilka*. Jeżeli istniała możliwość to zmienne o rozkładzie innym niż normalny logarytmowano, aby uzyskać rozkład normalny (hsCRP). W celu oceny istotności statystycznej stosowano test *t-Studenta* dla zmiennych o rozkładzie normalnym, dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny *Mann-Whitney'a*. W każdym przypadku za poziom istotności statystycznej przyjęto p<0,05. Między poszczególnymi parametrami dokonano analizy korelacji wykorzystując współczynniki korelacji *Pearsona* lub *Spearmana*.

Wyniki

Charakterystykę biochemiczną i klinicz-

ną przedstawiono w tabeli I. Stężenie kopeptyny było istotnie wyższe u chorych hemodializowanych niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono korelacje pomiędzy kopeptyną a wiekiem (r=-0,22; p<0,05), czasem leczenia hemodializami (r=-0,22; p<0,05), Kt/V (r=0,33; p<0,01), klasą NYHA (r=-0,22; p<0,05), oraz NT-proBNP (r=0,21; p<0,05). Jeżeli przyjęto stężenie kopeptyny w I klasie NYHA za 100%, wówczas stężenie kopeptyny w II klasie NYHA wynosiło 121%, zaś w III klasie NYHA wynosiło 128% i było istotnie statystycznie wyższe niż w klasie I. W badanej grupie nie było istotnych różnic w stężeniu kopeptyny pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Dyskusja

Do tej nie opublikowano danych dotyczących stężeń kopeptyny u osób z przewlekłą chorobą nerek leczonych nerkozastępczo. Wykazaliśmy, iż u pacjentów hemodializowanych stężenie kopeptyny jest istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Kopeptyna jest wydzielana w stosunku stoichiometrycznym z argininowazopresyną z podwzgórza. Jest to 39 aminokwasowy peptyd, o masie cząsteczkowej 5kDa, stabilny w temperaturze pokojowej przez 14 dni we krwi pobranej na EDTA, zaś do 7 dni we krwi pobranej do probówek z heparyną czy 3,8% cytrynianem sodowym [5,9]. Ze względu na stabilność jest uważana za surogat wazopresyny (czas półtrwania 24 minuty). Średnie stężenia kopeptyny w osoczu wynoszą 4,2 pmol/l, są wyższe u mężczyzn niż u kobiet, nie zależą od wieku [1]. Wzrost stężenia kopeptyny obserwuje się podczas głodzenia, zaś spadek po wypiciu wody podobnie jak w przypadku wazopresyny oraz u pacjentów z posocznica [16]. W ostatnio dostępnych publikacjach wykazano, iż kopeptyna jest związana z występowaniem

mikroalbuminurii w populacji z badania PREVEND, co sugeruje iż wazopresyna może brać udział w wydalaniu albumin [8]. Zatem jeśli przyszła badania wykażą, iż ten związek ma charakter przyczynowy, wówczas picie większej ilości wody lub inne interwencje farmakologiczne mające na celu obniżenie stężenia wazopresyny mogą mieć korzystne działanie nefroprotektoryjne, szczególnie w populacji osób starszych. Podobnie jak w naszej pracy, autorzy badania PREVEND wykazali korelację kopeptyny z wiekiem [8] Stwierdzili oni także korelację z funkcją nerek, ocenianą jako szacowany GFR metodą MDRD oraz CRP. W naszej pracy zaobserwowaliśmy korelację pomiędzy czasem dializ i adekwatnością dializ a stężeniem kopeptyny, natomiast nie zaobserwowaliśmy korelacji pomiędzy stężeniem kopeptyny a hsCRP. Ponadto, w naszych badaniach kopeptyna korelowała z klasą NYHA oraz NT-proBNP. W opublikowanych w 2009 roku wynikach badania OPTIMAAL przeprowadzonego na pacjentach u których po przebytych zawale mięśnia sercowego rozwinęła się niewydolność serca [15]. W grupie 224 chorych stężenie kopeptyny korelowało z wiekiem i funkcją nerek, ponadto, kopeptyna była istotniejszym czynnikiem predykcyjnym zgonu niż BNP czy NT-proBNP [15]. W populacji 786 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, Neuhold i wsp. [10] wykazali, iż stężenie kopeptyny wzrasta wraz ze wzrostem klasy NYHA, podobnie jak w naszej populacji chorych hemodializowanych. Podobne obserwacje

zostały przedstawione w pracy dotyczącej stężenia kopeptyny u pacjentów po zabiegu transplantacji serca [11]. Stężenie kopeptyny wzrastało wraz ze wzrostem klasy NYHA, ponadto wraz ze wzrostem stopnia przewlekłej choroby nerek. Podobnie jak u chorych hemodializowanych nie stwierdzono różnicy w stężeniu kopeptyny w zależności od płci.

Zwiększone stężenie kopeptyny u pacjentów hemodializowanych zależy od stopnia niewydolności serca ocenianej klasą NYHA i może być wskaźnikiem zastępczym (*surrogate marker*) niewydolności serca.

Piśmiennictwo

1. Bhandari S.S., Loke I., Davies J.E. et al.: Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009, 116, 257.
2. Chan D., Ng L.L.: Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010, 8, 34.
3. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1998, 9 [Suppl. 1], S16.
4. Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B. et al.: Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional proadrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2007, 13, 42.
5. Katan M., Müller B., Christ-Crain M.: Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit. Care*. 2008, 12, 117.
6. Khan S.Q., Dhillon O.S., O'Brien R.J. et al.: C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007, 115, 2103.
7. Kelly D., Squire I.B., Khan S.Q. et al.: C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2008, 14, 739.
8. Meijer E., Bakker S.J., Halbesma N. et al.: Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.* 2010, 77, 29.
9. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S., Dünser M.W.: Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2008, 19, 43.
10. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G. et al.: Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 52, 266.
11. Przybyłowski P., Malyszko J., Malyszko J.S.: Copeptin in heart transplant recipients depends on kidney function and intraventricular septal thickness. *Transplant. Proc.* 2010, 42, 1808.
12. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in endstage renal disease. *Kidney. Int.* 1989, 36, 286.
13. Stoiser B., Mörtl D., Hülsmann M. et al.: Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006, 36, 771.
14. USA Renal Data Raport. 2009. www.usrds.org.
15. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D. et al.: OPTIMAAL Investigators. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur. Heart J.* 2009, 30, 1187.
16. Westermann I., Dünser M.W., Haas T. et al.: Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. *Shock* 2007, 28, 644.