

Wpływ alfa-tokoferolu na komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną u chorych przewlekle hemodializowanych – badanie randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby

Liczne badania wykazały, że alfa-tokoferol jest modulatorem układu immunologicznego, a jego suplementacja może poprawić odpowiedź proliferacyjną limfocytów T, wydzielanie cytokin, jak i produkcję przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia. Celem pracy była ocena wpływu przewlekłej suplementacji alfa-tokoferolu na czynność układu immunologicznego w populacji chorych hemodializowanych. Badaniem objęto 55 chorych, których randomizowano do dwóch grup: grupy otrzymującej alfa-tokoferol w dawce 1500 mg trzy razy w tygodniu (n=28) lub grupy otrzymującej placebo (n=27). Oceniano odpowiedź proliferacyjną limfocytów T stymulowanych fitohemaglutyniną (PHA) i anty-CD3 (OKT3), oraz zdolność proliferacyjną limfocytów B stymulowanych zawiesiną *Staphylococcus aureus* szczep Cowan (SAC) i ich zdolność do produkcji przeciwciał w odpowiedzi na mitogen szkarłatki (PWM), wyjściowo oraz po 3, 6, 12 i 24 miesiącach obserwacji. U większości chorych stwierdzono upośledzenie odpowiedzi typu humoralnego i komórkowego układu immunologicznego: PHA był nieprawidłowy u 93%, test z SAC – u 91%, a produkcja przeciwciał w teście z PWM – u 51% badanych. Jedynie odpowiedź proliferacyjna na anty-CD3 była u 91% prawidłowa. Badanie nie wykazało wpływu alfa-tokoferolu na odpowiedź proliferacyjną limfocytów T i B u chorych hemodializowanych, mimo wyraźnego wzrostu jego stężenia w surowicy (z $14,3 \pm 3,9$ do $17,6 \pm 3,1$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,001$). Jedynym istotnym efektem była mniejsza redukcja zdolności do produkcji przeciwciał w teście PWM w grupie leczonej po 12 miesiącach obserwacji ($p<0,05$). Ten fakt, oraz silna dodatnia zależność pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu a PWM ($r=0,36$ $p=0,007$) mogłyby przemawiać za ochronnym działaniem witaminy na postępującą wraz z czasem trwania choroby nerek zaburzenia odporności humoralnej, co wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach z większymi grupami chorych. (NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 86-90)

The influence of alpha-tocopherol on humoral and cellular immunological response in hemodialysis patients: a randomized double-blind placebo- controlled study

The patients with end-stage renal failure have an increased risk of infectious and neoplastic disease, and the abnormal response after vaccination, but the pathogenesis of these disturbances is unclear. Various studies have suggested a beneficial effects of alpha-tocopherol supplements on immunological response in general population. The aim of our study was to examine the influence of the long-term treatment with oral alpha-tocopherol on immunological function in hemodialysis patients. A total of 55 clinically stable non-diabetic subjects, aged 55 ± 13 years, were randomized into two groups: Group 1 – receiving alpha-tocopherol (1500 mg per dose) and Group 2 receiving placebo, both administered three times a week, during dialysis. The lymphocytes T proliferation ability was evaluated following stimulation with phytohaemagglutinin (PHA) and anti-CD3 antibodies (CD3), whereas lymphocytes B proliferation ability was assessed after stimulation with, strain Cowan (SAC). Additionally a test evaluating ability to produce antibodies (PWM) was used for assay of humoral response. All the tests were performed before and after 3, 6, 12, 24 months of the study. In the treated patients serum alpha-tocopherol concentration increased from 14.3 ± 3.9 to 17.6 ± 3.1 $\mu\text{g/ml}$ ($p=0.001$), whereas it remained stable in the placebo group. The PHA test was abnormal in 93% patients, SAC test – in 91% patients, and

Monika WIELICZKO¹

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA¹

Maria NOWACZYK²

Krzysztof BIAK³

Stanisław NIEMCZYK¹

Jerzy PRZEDLACKI¹

Dariusz WŁODARCZYK¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie.

²Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii WUM w Warszawie

³Mazowieckie Centrum Nefrologii w Warszawie

Słowa kluczowe:

- schyłkowa niewydolność nerek
- hemodializa
- komórkowa i humoralna odpowiedź immunologiczna
- alfa-tokoferol

Key words:

- end-stage renal failure
- hemodialysis
- cellular and humoral type immunity
- alpha-tocopherol

Adres do korespondencji:

Dr Monika Wieliczko
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a:
Tel:022-599-2658; fax: 022-599-1658
e-mail: monfeb@wp.pl

PWM test – in 51%. Only the proliferation of lymphocytes T after anti-CD3 stimulation was normal in the majority (91%) of subjects. There was no effect of alpha-tocopherol on humoral and cellular response, except the smaller reduction of capacity to produce antibodies in PWM test in the Group 1 after 12 months ($p < 0.05$). This observation together with a strong correlation between serum alpha-tocopherol and PWM ($p = 0.007$) could suggest some protective influence of the vitamin on progressive disturbances of humoral response in patients treated with hemodialysis. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 86-90)

Wstęp

Chorych ze schyłkową niewydolnością nerek charakteryzują istotne zaburzenia odporności, co objawia się m.in. częstymi infekcjami, nieprawidłową odpowiedzią na szczepienia, zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów i anergią. Zaburzona jest zarówno odpowiedź swoista, jak i nieswoista. Za kluczowe zjawiska w rozwoju zaburzeń układu odpornościowego uważa się obniżenie odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów T na mitogeny i zdolności do syntezy przez nie interleukiny 2 (IL-2), zahamowanie proliferacji limfocytów B z upośledzeniem produkcji swoistych przeciwciał przez te komórki, wzrost syntezy IL-1, IL-6 i czynnika martwicy guza alfa (TNF alfa) przez monocyty oraz zmniejszenie ich zdolności do prezentacji antygeny, wzrost produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), a także osłabienie zdolności do fagocytozy i aktywności przeciwbakteryjnej granulocytów obojętnochłonnych [1,3,14].

Patogeneza zaburzeń immunologicznych jest mało poznana. Jako istotne czynniki wymienia się tu: toksemię i zaburzenia metaboliczne wynikające z mocznicy, niedożywienie, stosowane leki oraz charakteryzujący schyłkową niewydolność nerek, przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny [3,6,7,15]. Uważa się, że choć hemodializa, przez zmniejszenie nasilenia mocznicy, prowadzi do pewnej poprawy czynności układu immunologicznego, to z drugiej strony kontakt z niekompatybilnym tworzywem sztucznym i zanieczyszczeniami płynu dializacyjnego może być istotną przyczyną kolejnych zaburzeń [2,6].

Alfa-tokoferol jest jednym z najsilniejszych antyoksydantów obecnych w błonach komórkowych ustroju [5,10,12,13]. Komórki układu immunologicznego mają jego szczególnie dużo, ze względu na znaczną zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, która czyni je wyjątkowo podatnymi na uszkodzenie oksydacyjne. Dotychczasowe badania sugerują korzystny wpływ suplementacji alfa-tokoferolu na czynność komórek immunologicznych [8,9,11,16,17]. Celem pracy była ocena wpływu przewlekłego stosowania dużych dawek alfa-tokoferolu na komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną oraz stan zapalny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych przewlekłymi hemodializami.

Materiał i metody

Badaniem objęto 55 chorych leczonych powtarzanymi hemodializami przez okres przynajmniej 3 miesięcy. Z badania wyłączono osoby z cukrzycą, jawnymi klinicznie procesami zapalnymi, chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami, niedożywieniem (BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$), zaburzeniami czynności tarczycy, ciężkim uszkodzeniem wątroby,

Tabela I

Podstawowe dane kliniczne i laboratoryjne.
Clinical and laboratory data of the studied patients.

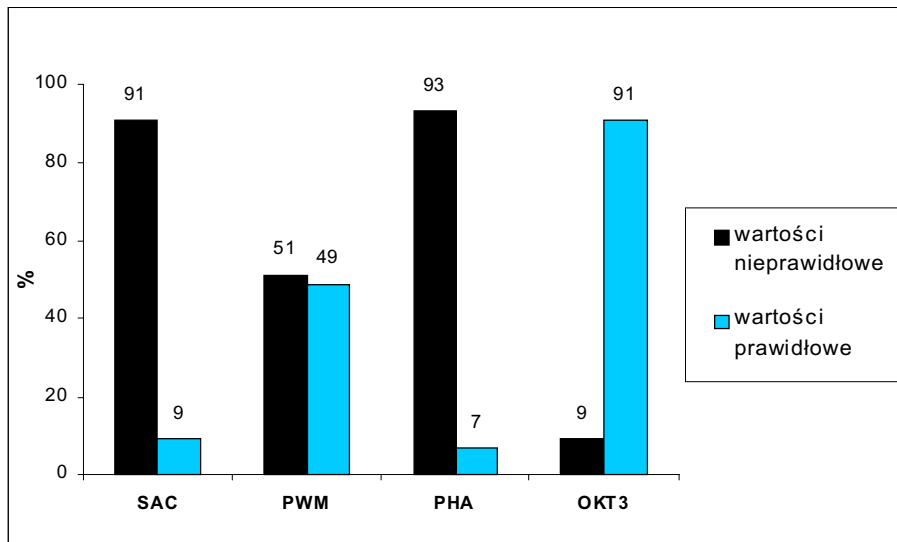
Parametr	Średnia \pm SD	Zakres	Wartości referencyjne
Liczba badanych	55	-	-
Wiek (lata)	49,7 \pm 13,2	22 - 70	-
Kobiety /mężczyźni	13/42	-	-
Ciśnienie skurczowe (mmHg)	146 \pm 13,9	100 - 170	< 130
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	86 \pm 9,3	60 - 105	< 80
Czas dializ (lata)	4,9 \pm 5,2	0,3 - 22	-
Albuminy (g/dl)	4,36 \pm 0,33	3,6 - 5,1	>4
Hemoglobina (g/dl)	10,3 \pm 1,17	7,0 - 12,9	11 - 15
Kt/V	1,31 \pm 0,25	0,78 - 1,85	>1,4
CRP (mg/l)	10,8 \pm 12,6	5 - 84	<10
Fibrynogen (mg/dl)	440 \pm 105	252 - 704	200 - 400
Ferytyna (ng/ml)	684 \pm 526	58 - 1993	15 - 275
Transferyna (mg/dl)	162 \pm 34,31	98 - 247	200 - 360
IL-6 (pg/ml)	11,3 \pm 13,2	0,0 - 69	3,13 - 12,5

zaburzeniami krzepnięcia oraz osoby otrzymujące doustne leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy, hormony płciowe, witaminy E, C lub karnitynę. Spośród chorych przyjmujących leki hipolipemizujące, kwalifikowano tylko pacjentów przyjmujących określony preparat w sposób ciągły, w stałej dawce, przez minimalny okres ostatniego roku. Podstawową przyczyną schyłkowej niewydolności nerek były przewlekłe glomerulopatie (66%); do pozostałych przyczyn należały: przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, amyloidoza, nefropatia nadciśnieniowa i – u jednej osoby – rak nerki leczony operacyjnie przed 10. laty. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na badanie, a projekt uzyskał akceptację Senackiej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych Akademii Medycznej w Warszawie.

Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby. Chorych randomizowano do dwóch grup: grupy otrzymującej alfa-tokoferol w dawce 1500 mg ($n=27$) lub grupy otrzymującej placebo ($n=28$). Oba preparaty podawano 3 razy w tygodniu podczas hemodializy. U wszystkich chorych technika dializacyjna była podobna. Zabiegi wykonywano trzy razy w tygodniu po 3,5-5 godzin, za pomocą dializatorów kapilarnych hemofanowych lub polisulfonowych i buforu dwuwęglanowego. U 92% chorych stosowano ludzką rekombinowaną erytropoetynę (średnia dawka 100 j/kg mc/tydzień), 82% badanych przyjmowało leki hipotensyjne, 4 osoby przyjmowały fibraty, a jedna statynę. Dziewiętnaśtu chorych było aktualnymi, a 16. byłymi palaczami tytoniu.

Przed badaniem i po 3, 6, 12 i 24 miesiącach u wszystkich chorych wykonywano badania immunologiczne, w których oceniano zdolność limfocytów T i B do proliferacji a także zdolność limfocytów B do produkcji przeciwciał. Jednocześnie oznaczono w surowicy: stężenie alfa-tokoferolu, stężenie markerów stanu zapalnego (białka C-reaktywnego – CRP, fibrynogenu i IL-6), stężenie immunoglobulin, transferyny i ferytyny. Krew do badań pobierano na czczo, z dostępu naczyniowego, przed pierwszą w tygodniu sesją hemodializy i podaniem heparyny. Surowicę przeznaczoną do oznaczeń alfa-tokoferolu i IL-6 zamrażano w temperaturze -70°C , a badania wykonywano w większych seriach. Pozostałe badania wykonywano na bieżąco.

Badanie odporności komórkowej i humoralnej przeprowadzono po izolacji komórek jednojądrzastych z heparynizowanej krwi obwodowej metodą wirowania. Dla oceny odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów T, komórki te stymulowano roztworem fitohemaglutyniny (PHA), oraz przeciwciałem anti-CD3 (OKT 3), a dla oceny odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów B – zawiesiną bakterii *Staphylococcus aureus* szczep Cowan (SAC). Hodowlę prowadzono przez 3 dni. Syntezę DNA w dzielących się komórkach mierzono stopniem wbudowania tymidyny znakowanej trytem. Syntezę przeciwciał in vitro oceniano testem tynskowym. Komórki jednojądrzaste aktywowano mitogenem szkarłatki (PWM), a następnie inkubowano. Aktywowane komórki jednojądrzaste łączono z 30% zawiesiną erytrocytów barana opłaszczonych białkiem A oraz roztworem króliczych przeciwciał skier-



Rycina 1

Wyniki badań czynności limfocytów.

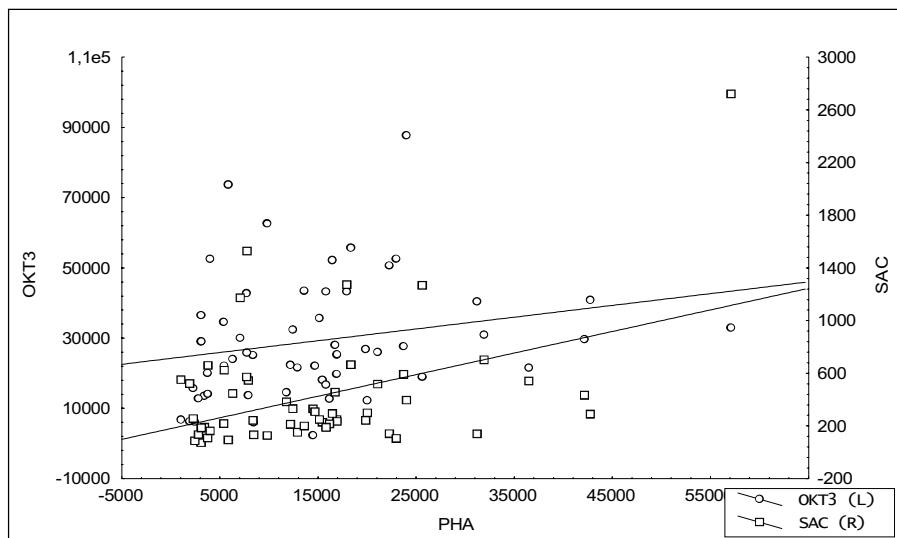
Immunological characteristics of the studied patients

SAC – zdolność proliferacyjna limfocytów B pod wpływem zawiesiny *Staphylococcus aureus* szczep Cowan;

PWM – zdolność limfocytów B do produkcji przeciwciał w odpowiedzi na mitogen szkarłatki;

PHA – zdolność proliferacyjna limfocytów T stymulowanych fitohemaglutyniną;

OKT3 – zdolność proliferacyjna limfocytów T stymulowanych przeciwciałem anti-CD3



Rycina 2

Wykres korelacji pomiędzy PHA a OKT3 i SAC.

Correlations between PHA, OKT3 and SAC.

SAC – zdolność proliferacyjna limfocytów B pod wpływem zawiesiny *Staphylococcus aureus* szczep Cowan;

PHA – zdolność proliferacyjna limfocytów T stymulowanych fitohemaglutyniną;

OKT3 – zdolność proliferacyjna limfocytów T stymulowanych przeciwciałem anti-CD3

rowanych przeciwko ludzkim immunoglobulinom (Dako). Następnie liczone obszary powstałej hemolizy („tysinki”). Liczbę uzyskanych „tysinek” przeliczano na 100 000 komórek jednojądrzastych (norma 960-1800).

Stężenie alfa-tokoferolu oznaczano metodą chromatografii cieczowej (norma 5-20 µg/ml); stężenie IL-6 (wartości referencyjne 3,13-12,5 pg/ml) i immunoglobulin (norma dla IgG 700-1600 mg/dl, dla IgA 70-410 mg/dl, dla IgM 40-240 mg/dl) – metodą ELISA. Stężenie CRP oznaczano metodą immunologiczną przy użyciu analizatora (norma <10 mg/l), stężenie fibrynogenu – metodą automatyczną *Claussa* przy użyciu analizatora (norma 200-400 mg/dl), stężenie transferyny – metodą immunoturbidymetryczną (norma 200-360 mg/dl), a

ferrytyny – automatyczną metodą chemiluminescencyjną (norma 15-275 ng/ml).

Uzyskiwane dane gromadzono w arkuszach kalkulacyjnych programu komputerowego Excell 7,0 (Microsoft) i poddawano analizie statystycznej w programie Statistica. Pozwalało to na uzyskanie średnich wartości badanych parametrów i odchyłeń standardowych (SD). Poszczególne grupy porównywano ze sobą parami (porównanie wartości danego parametru u badanych pacjentów w kolejnych fazach leczenia) przy zastosowaniu testu kolejności par *Wilcoxon*. Do oceny tendencji zmian (malejące lub rosnące) użyto testu znaków dla dwóch zmiennych zależnych. Dla porównania niezależnych grup użyto testów nieparametrycznych: *Manna-Whitneya*, *Kruskala-Wallis* ANOVA

i testu Median oraz testu *Kolmogorowa-Smirnowa*. Korelacje uzyskano przy użyciu testu *Spearmana* i testu χ^2 . Dane wyrażano jako średnie \pm SD. Różnice uznawano za istotne statystycznie przy wartości $p < 0,05$.

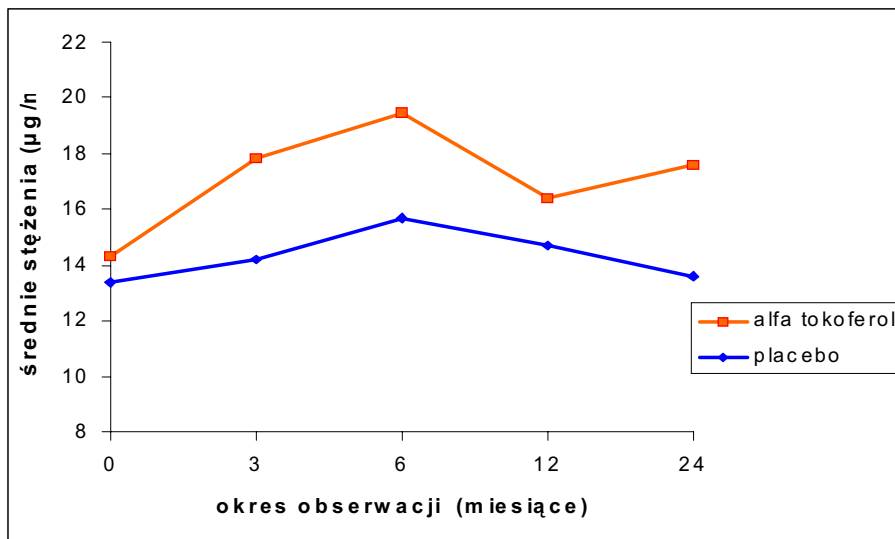
Wyniki

Podstawowe dane kliniczne i biochemiczne przedstawiono w tabeli I. Wśród 55 badanych było 13 kobiet i 42 mężczyzn, średni ich wiek wynosił 50 ± 13 lat (22-70 lat), a okres leczenia dializami 58 ± 62 miesiące (4-264 miesięcy). Średni okres obserwacji wynosił $12,0 \pm 8,0$ miesiąca (od 1 do 24 miesięcy). Roczny okres obserwacji ukończyło 30 osób, a dwuletni 15 osób.

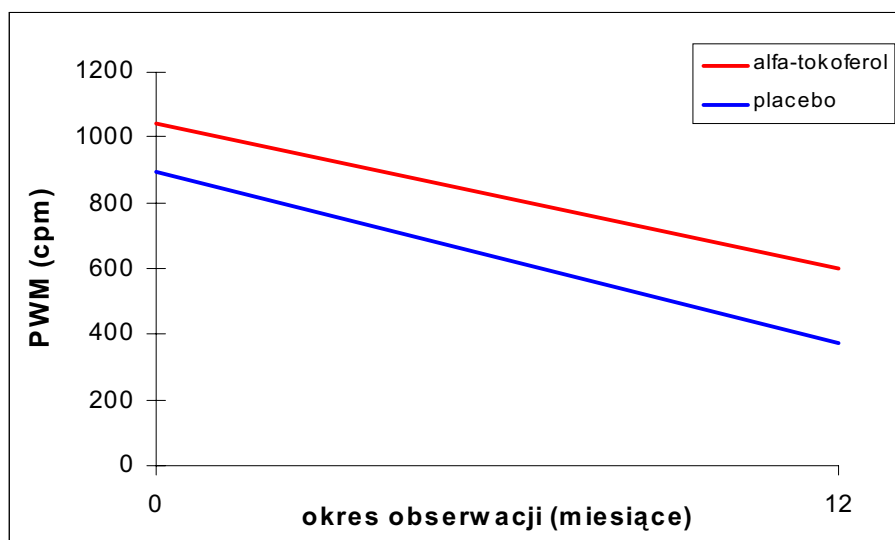
W badanej grupie stwierdzono głębokie upośledzenie odpowiedzi typu humoralnego i komórkowego układu odpornościowego ustroju, polegające na zmniejszeniu zdolności proliferacyjnej limfocytów T i B oraz zdolności do produkcji przeciwciał w porównaniu do wyników uzyskiwanych u zdrowych dawców krwi. Zaburzenia proliferacji limfocytów T po stymulacji za pomocą PHA obserwowano u 93%, proliferacji limfocytów B po dodaniu SAC – u 91%, a produkcji przeciwciał w teście PWM – u 51% badanych. Proliferacja limfocytów T stymulowanych anti-CD3 była prawidłowa u 91% chorych (patrz rycina 1). Stwierdzono także: (1) dodatnią zależność pomiędzy odpowiedzią proliferacyjną limfocytów T stymulowanych przeciwciałem OKT3 a takimi markerami stanu zapalnego, jak CRP i IL-6 (odpowiednio: $r=0,37$, $p=0,005$ i $r=0,23$, $p=0,04$), (2) dodatnią korelację pomiędzy zdolnością limfocytów B do produkcji przeciwciał w teście PWM a stężeniem CRP i fibrynogenu (odpowiednio: $r=0,47$, $p=0,003$ i $r=0,34$, $p=0,01$) oraz stężeniem alfa-tokoferolu ($r=0,36$, $p=0,007$). Ponadto obserwowano istotną dodatnią zależność pomiędzy wynikami testu PHA a wynikami testów SAC i OKT3 (odpowiednio: $r=0,28$, $p=0,04$ i $r=0,33$, $p=0,01$) (patrz rycina 2).

U większości chorych stężenie immunoglobulin było prawidłowe. Jedynie stężenie IgM korelowało istotnie dodatnio ze zdolnością do proliferacji limfocytów T pod wpływem OKT3 ($r=0,27$; $p=0,04$). Średnie stężenie CRP wynosiło $10,8 \pm 12,6$ mg/l. Podwyższone wartości stwierdzono u 14 osób (26%), jednak u nikogo nie stwierdzono stężenia CRP <5 mg/l. Podwyższone stężenie fibrynogenu stwierdzono u 36 osób (66%); średnio wynosiło ono 440 ± 105 mg/dl. Stężenie IL-6 znajdowało się powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych u 18 osób (33%); średnie wartości w całej badanej grupie wynosiły $11,3 \pm 13,2$ pg/ml (0-69 pg/ml). Stężenie CRP oraz stężenia IL-6 i fibrynogenu dodatnio ze sobą korelowały (odpowiednio: $r=0,5$, $p=0,0002$ i $r=0,43$, $p=0,001$). Podwyższone stężenie ferrytyny stwierdzono u 44 badanych (80%) a obniżone stężenie transferyny u 47 chorych (86%). Średnie ich wartości wynosiły odpowiednio: 684 ± 526 ng/ml i 162 ± 34 mg/dl. Oba te parametry wykazywały wzajemną ścisłą ujemną zależność ($r=-0,41$; $p=0,002$).

W czasie badania nie obserwowano istotnych zmian w zakresie odpowiedzi immunologicznej i wpływu na stan zapalny, poza przejściowym zmniejszeniem stęże-



Rycina 3
Stężenie alfa-tokoferolu w surowicy w badanych grupach w trakcie obserwacji.
Serum alpha-tocopherol concentration in studied groups.



Rycina 4
Zdolność do produkcji przeciwciał w teście PWM w obu grupach.
Ability of lymphocytes B to produce antibodies in PWM test in studied groups.

nia fibrynogenu w grupie leczonej po 6 miesiącach obserwacji ($p=0,04$) oraz mniejszą zdolnością do produkcji przeciwciał (PWM) w grupie leczonej po 12 miesiącach obserwacji ($p<0,05$) (patrz rycina 3). Stwierdzono silną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu w surowicy a stężeniem fibrynogenu ($r=0,32$ $p=0,02$). U chorych leczonych alfa-tokoferolem obserwowano istotny wzrost jego stężenia w surowicy (średnio z $14,3 \pm 3,9$ do $17,6 \pm 3,1$ $\mu\text{g/ml}$), podczas gdy w grupie placebo wartości te pozostały na tym samym poziomie. W grupie leczonej stężenia te były wyższe w stosunku do grupy placebo we wszystkich badanych okresach (patrz rycina 3). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu a markerami stanu zapalnego po leczeniu.

Poza czterema chorymi, u których stwierdzono podwyższone wartości, wyjściowe stężenie alfa-tokoferolu w surowicy u badanych było prawidłowe; wynosiło ono średnio $14,0 \pm 4,4$ $\mu\text{g/ml}$ (6,3 do 27,2 $\mu\text{g/ml}$) (patrz rycina 3). Stwierdzono silną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu w surowicy a stężeniem fibrynogenu ($r=0,32$ $p=0,02$). U chorych leczonych alfa-tokoferolem obserwowano istotny wzrost jego stężenia w surowicy (średnio z $14,3 \pm 3,9$ do $17,6 \pm 3,1$ $\mu\text{g/ml}$), podczas gdy w grupie placebo wartości te pozostały na tym samym poziomie. W grupie leczonej stężenia te były wyższe w stosunku do grupy placebo we wszystkich badanych okresach (patrz rycina 3). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu a markerami stanu zapalnego po leczeniu.

Omówienie wyników

Liczne badania wykazały, że alfa-tokoferol jest czynnikiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, a jego suplementacja w populacji ogólnej u starszych osób z niedoborami pokarmowymi i niskimi jego stężeniami w surowicy, może poprawić odpowiedź proliferacyjną komórek T, wydzielanie cytokin, jak i produkcję przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia [10,11,17].

U większości badanych przez nas osób stwierdzono istotne upośledzenie odpowiedzi humoralnej i komórkowej ustroju, co wydaje się być związane z chorobą podstawową. Zdolność proliferacyjna limfocytów T po stymulacji za pomocą PHA była nieprawidłowa u 93%, zdolność proliferacyjna limfocytów B po dodaniu SAC – u 91%, a zdolność do produkcji przeciwciał w odpowiedzi na PWM – u 51% badanych. Jedynie odpowiedź proliferacyjna limfocytów B po stymulacji anty-CD3 była u większości chorych (91%) prawidłowa.

Nie stwierdzono opisywanego przez niektórych autorów, niedoboru witaminy E oraz

istotnego wpływu stosowania witaminy E na przewlekły stan zapalny. Wyjściowe stężenie witaminy E u wszystkich badanych chorych pozostawało powyżej dolnej granicy normy, a średnie stężenie CRP, fibrynogenu i IL-6 nie uległo w ciągu leczenia istotnym zmianom. U badanych pacjentów zwraca uwagę podwyższenie stężenia markerów stanu zapalnego u znacznej grupy chorych, choć z badania wykluczono pacjentów z aktywnymi procesami zapalnymi.

Badanie nie wykazało jednoznacznie spodziewanego korzystnego wpływu leczenia alfa-tokoferolem na czynność immunologiczną chorych z mocznicą. W zakresie odpowiedzi komórkowej i humoralnej, obserwowano jedynie przejściowe wahania w obu grupach (po 3 i 12 miesiącach). Jedynym istotnym efektem, co wydaje się może nieco zaskakujące, była mniejsza redukcja zdolności do produkcji przeciwciał w grupie leczonej po 12 miesiącach obserwacji ($p<0,05$). Obserwowano również silną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem alfa-tokoferolu a zdolnością limfocytów B do produkcji przeciwciał w odpowiedzi na mitogen szkarłatki (PWM; $r=0,36$; $p=0,007$). Wydaje się to potwierdzać dotychczasowe wstępne sugestie, przemawiające za ochronnym działaniem alfa-tokoferolu na postępujące wraz z czasem trwania mocznicy, zaburzenia odporności typu humoralnego, opierające się na pojedynczych badaniach eksperymentalnych i paru pracach dotyczących populacji ogólnej. Podobna poprawa odpowiedzi na mitogeny pod wpływem alfa-tokoferolu była opisywana u zwierząt oraz u chorych w przebiegu zatrucia ołowiem [4, 16]. Lee i wsp. stwierdzili immunostymulacyjny wpływ witaminy E na proliferację limfocytów T w hodowli [9].

Podsumowując: chorzy przewlekłe dializowani z powodu schyłkowej niewydolności nerek mają głębokie upośledzenie, zarówno humoralnego, jak i komórkowego typu odpowiedzi immunologicznej. Duże dawki witaminy E nie poprawiają odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów T i B na mitogeny. Wpływ leczenia witaminą E na odpowiedź humoralną wymaga dalszych badań. Duże dawki witaminy E nie wywierają istotnego wpływu na przewlekły proces zapalny w tej populacji. Nie stwierdzono także istotnego związku pomiędzy paleniem tytoniu, a zaburzeniami immunologicznymi w badanej populacji chorych.

Piśmiennictwo

1. Bolton C., Downs L., Victory J.: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1189.
2. Danscher M., Lenhart H., Böttcher D., Scaefter F.: Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int.* 1996, 50, 1268.
3. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Lakopoulos V., Kartsios C., Stefanidis I.: Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin. Dial.* 2007, 20, 440.
4. Fernandez-Cabezudo M.J., Hasan M.Y., Mustafa N., et al.: Alpha-tocopherol protects against immunosuppressive and immunotoxic effects of lead. *Free Radic. Res.* 2003, 37, 437.
5. Galli F., Buoncrisiani U., Conte C., Aisa C., Floridi A.: Vitamin E in uremia and dialysis patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004, 1031, 348.

6. **Galli F., Ronco C.:** Oxidant Stress in Hemodialysis. *Nephron* 2000, 84, 1.
7. **Hasselwander O., Young I.S.:** Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Rad. Res* 1998, 29, 1.
8. **Hodkova M., Dusilova-Sulkova S., Kalousova M. et al.:** Influence of oral vitamin E therapy on microinflammation and cardiovascular disease markers in chronic hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2006, 28, 395.
9. **Lee C.Y., Wan J.M.:** Immunoregulatory and antioxidant performance of alpha-tocopherol and selenium on human lymphocytes. *Biol. Trace Elem. Res.* 2002, 86, 123.
10. **Meydani S., Meydani M., Rall L., Morrow F., Blumberg J.:** Assessment of the safety of high-dose, short-term supplementation with vitamin E in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, 60, 704.
11. **Meydani S., Han S.N., Wu D.:** Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol. Rev.* 2005, 205, 269.
12. **Shurtz-Swirski R., Mashiach E., Kristal B.:** Antioxidant enzymes activity in polymorphonuclear leukocytes in chronic renal failure. *Nephron* 1995, 71, 176.
13. **Soska V., Ciz M., Kubala L., Sobotova D., Lojek A.:** Phagocyte-derived oxidants and plasma antioxidants in haemodialysed patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007, 67, 343.
14. **Stturiale A., Coppolino G., Loddo S., et al.:** Effects of haemodialysis on circulating endothelial progenitor cell count. *Blood Purif.* 2007, 25, 242.
15. **Walter R., Mischak H., Haller H.:** Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation - identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17 S3, 24.
16. **Wang Q.Z., Ma A.G., Xue M.L., Sun Y.Y., Zhang X.:** Study on influence of different dosage of vitamin E on peripheral blood cell activities in rats. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2005, 34, 425.
17. **Zaniew M., Zachwieja J., Warzywoda A. et al.:** Influence of vitamin E and N-acetylcysteine on intracellular oxidative stress in T-lymphocytes in children treated with dialysis. *Wiad. Lek.* 2005, 58, S1, 58.