

**Ολική γκρελίνη πλάσματος σε ασθενείς
με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και συσχέτιση
με αιμοδυναμικές παραμέτρους**

ΣΚΟΠΟΣ Η γκρελίνη είναι ένα ορεξιογόνο πεπτίδιο, που απομονώθηκε από το στομάχι και ταυτοποιήθηκε ως το πρόσδεμα για τον υποδοχέα των διεγερτών έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Η συσχέτιση της νεφρικής λειτουργίας με τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος δεν είναι γνωστή. Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η γκρελίνη έχει σημαντικές αιμοδυναμικές επιδράσεις. Έτσι, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστούν ενδεχόμενες διαφορές στα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και υγιών μαρτύρων. Επίσης, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος με παραμέτρους λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν τα επίπεδα της ολικής γκρελίνης νηστείας στο πλάσμα 122 ασθενών με ΧΝΑ (57 σε αιμοκάθαρση και 65 όχι σε αιμοκάθαρση) και συγκρίθηκαν με εκείνα 57 υγιών μαρτύρων. Η συστολική και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η μάζα της αριστερής κοιλίας και ο δείκτης απόδοσης του μυοκαρδίου μετρήθηκαν με ηχοκαρδιογραφία M-mode και Doppler. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η μέση τιμή των επιπέδων ολικής γκρελίνης πλάσματος (95% όρια αξιοπιστίας) ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες: 4620,4 (4305,2–4935,8) έναντι 1998,6 (1674,6–2322,6) pg/mL (μετά από εξομώωση ως προς την ηλικία, $P < 0,001$). Τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν ή όχι σε αιμοκάθαρση: 4742,6 (4305,8–5170,5) έναντι 4520,1 (4055,3–4948,3) ($P = 0,85$). Σε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, η παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας εξηγούσε το 41% της μεταβλητότητας των τιμών της γκρελίνης, ενώ το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος εξηγούσαν ένα περαιτέρω 5%. Η αιτιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας (διαβητική ή άλλης αιτιολογίας νεφροπάθεια) δεν είχε σημαντική συσχέτιση με τις τιμές της γκρελίνης του πλάσματος. Οι τιμές της γκρελίνης πλάσματος συσχετιζόνταν με το λόγο πρώιμης διαστολικής μέγιστης ταχύτητας προς κοιλιακή μέγιστη ταχύτητα ($P = 0,003$), αλλά όχι με τις παραμέτρους συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της μάζας της αριστερής κοιλίας, του δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης ή με την αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με ΧΝΑ. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Οι συγκεντρώσεις ολικής γκρελίνης πλάσματος νηστείας ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως της ανάγκης τους για αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με εκείνες των υγιών μαρτύρων. Η αιτιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας (διαβητική ή άλλης αιτιολογίας νεφροπάθεια) επίσης δεν έχει επίδραση στα επίπεδα γκρελίνης. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος δεν σχετίζονται με αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Η γκρελίνη (ghrelin) είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 28 αμινοξέα. Αρχικά, απομονώθηκε στο στομάχι και ταυτοποιήθηκε ως το ενδογενές πρόσδεμα για

τον υποδοχέα των διεγερτών έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R1a).¹ Συμμετέχει στην έκκριση αυξητικής ορμόνης από

Δ. Δουλιγεράκης,¹
Ν. Τεντολιούρης,¹
Κ. Μακρυλάκης,¹
Ι. Μωυσάκης,²
Α. Κόκκινος,¹
Δ. Κυριάκη,¹
Χ. Γεωργούλιας,³
Χ. Σταθάκης,³
Ν. Κατσιλιάμπρος¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα,

²Καρδιοθωρακική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα,

³Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Increased plasma total ghrelin levels in patients with chronic renal failure: Comparison with healthy subjects and relationship with hemodynamic parameters

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γκρελίνη πλάσματος
Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης
Κλάσμα εξώθησης
Μάζα αριστερής κοιλίας
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Υποβλήθηκε 24.2.2005
Εγκρίθηκε 30.3.2005

την υπόφυση, αλλά πρόσφατα βρέθηκε ότι μπορεί να έχει πλειάδα άλλων επιδράσεων στην όρεξη, στο μεταβολισμό, στην καρδιά, στους νεφρούς, στο πάγκρεας και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.^{2,3} Είναι ένα ορεξιόγONO πεπτιδίο, που δρα μέσω της διέγερσης των υποθαλαμικών ορεξιόγONων πεπτιδίων, του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) και της agouti-related protein (AGRP), ανταγωνιζόμενη, έτσι, τις ανορεξιόγONες δράσεις της λεπίνης.^{4,5} Η έκκρισή της γίνεται κατά ώσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, ακριβώς όπως της λεπίνης,⁶ εμφανίζοντας μια έντονη αύξηση ακριβώς πριν από τα γεύματα και μια μείωση περίπου 1 ώρα μετά από τη λήψη τροφής, που συμπίπτει με την επέλευση του αισθήματος κορεσμού.⁷ Μακροπρόθεσμα, τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα είναι υψηλά σε καταστάσεις χαμηλών ενεργειακών αποθεμάτων (όπως η ψυχογενής ανορεξία) και χαμηλά στις αντίθετες καταστάσεις (π.χ. στην παχυσαρκία).⁸ Τα υψηλά της επίπεδα σε καταστάσεις καχεξίας (για παράδειγμα, στην καχεξία που συνοδεύει την καρδιακή ανεπάρκεια ή τον καρκίνο) συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης πιθανής αντίστασης στις επιδράσεις της γκρελίνης στις καταστάσεις αυτές.⁹ Μετά από απώλεια βάρους, κατόπιν δίαιτας, οι συγκεντρώσεις της γκρελίνης στο πλάσμα αυξάνονται, γεγονός που υποδεικνύει ότι η ορμόνη αυτή παίζει ρόλο στις αντιρροπιστικές μεταβολές της όρεξης και της ενεργειακής κατανάλωσης που καθιστούν τη διατήρηση της απώλειας βάρους με διαιτητικά μέσα δύσκολη. Αντίθετα, η γαστρική παράκαμψη σχετίζεται με χαμηλές συγκεντρώσεις γκρελίνης στον ορό, εγείροντας την πιθανότητα ότι η απουσία γκρελίνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παρατεταμένη απώλεια βάρους, που συχνά συμβαίνει μετά από την επέμβαση αυτή.¹⁰

Ο μεταβολισμός της γκρελίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και θεωρείται ότι η νεφρική κάθαρση αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισής της. Παρότι παράγεται κυρίως από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου,¹ έχει βρεθεί ότι γκρελίνη παράγεται και σε άλλα όργανα,¹¹⁻¹³ μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και ο νεφρός.¹⁴ Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στις συγκεντρώσεις της γκρελίνης στο πλάσμα.¹⁵ Επιπρόσθετα, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) συχνά έχουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{16,17} Η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης σε ανθρώπους μειώνει την αρτηριακή πίεση¹⁸ και βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁹ Οι επιδράσεις αυτές ασκούνται μέσω της δράσης της γκρελίνης επί των υποδοχέων της, οι οποίοι έχουν εντοπιστεί σε όλη την έκταση του

καρδιαγγειακού συστήματος.¹⁸ Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος και της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΑ. Σε αυτή τη συγχρονική μελέτη, εξετάστηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων της γκρελίνης στο πλάσμα και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΑ και σε υγιείς μάρτυρες. Ερευνήθηκε ακόμη η ενδεχόμενη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της γκρελίνης στο πλάσμα με παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκε ένας συνολικός αριθμός 122 ασθενών με ΧΝΑ (σταδίου 4 και 5, βάσει των Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines του National Kidney Foundation)²⁰ ποικίλης αιτιολογίας (57 υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση και 65 μη αιμοκαθαίρομενοι), οι οποίοι συγκρίθηκαν με 57 υγιείς μάρτυρες (ρυθμός σπειραματικής διήθησης ≥ 60 mL/min και χωρίς παθολογικά ευρήματα στο βιοχημικό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και την εξέταση των ούρων). Οι ασθενείς συλλέχθηκαν διαδοχικά από το εξωτερικό νεφρολογικό ιατρείο και το κέντρο αιμοκάθαρσης του Νοσοκομείου μας. Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν ασθενείς που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία του ίδιου Νοσοκομείου για ελάσσονα προβλήματα ή που νοσηλεύτηκαν για ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι υποκείμενες νεφρικές νόσοι ήταν σακχαρώδης διαβήτης (36,9%), νεφραγγειοσκλήρυνση (13,9%), χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (13,1%), διάμεση σωληναριακή νεφροπάθεια (9,1%), πολυκυστική νόσος (5,7%), ενώ 21,3% ήταν άγνωστης αιτιολογίας. Οι 57 υπό αιμοκάθαρση ασθενείς, που μελετήθηκαν, υποβάλλονταν σε θεραπεία συντήρησης με αιμοκάθαρση τουλάχιστον 12 ώρες την εβδομάδα (τρεις συνεδρίες των 4 ωρών η καθεμιά) με λουτρό HCO_3^- σε μεμβράνες αιμοφάνης. Από αυτούς, οι 52 (94,3%) υποβάλλονταν στη διαδικασία μέσω τεχνητής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (fistula).

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενδελεχή πληροφόρηση, προτού συμπεριληφθούν στη μελέτη, σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.²¹ Όλοι υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική εξέταση το πρωί της μελέτης. Χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια για τον προσδιορισμό ιστορικού παλαιότερων νοσημάτων, παρόντων νοσημάτων και χρήσης φαρμάκων. Οι μετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν βάσει των καπνισματικών τους συνηθειών σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές. Μετρήθηκε το ύψος, το βάρος, η περίμετρος της μέσης και των ισχίων τους. Με βάση τις ανωτέρω μετρήσεις, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI σε kg/m^2) και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς αυτή των ισχίων (waist to hip ratio, WHR). Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις διαδοχικές φορές, με μεσοδιάστημα 5 min, σε καθιστή θέση, με τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους. Στη στατιστική ανάλυση χρησι-

μποιήθηκε η μέση τιμή των τελευταίων δύο μετρήσεων. Αρτηριακή υπέρταση θεωρήθηκε -βάσει των πρόσφατων καθιερωμένων οδηγιών-²² η ανεύρεση συστολικής πίεσης (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg ή και διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Έγινε επίσης ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ηρεμίας. Η λήψη των δειγμάτων αίματος έγινε μετά από ολονύκτια νηστεία, διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών, ενώ η αιμοληψία στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έγινε πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ή σε μέρα χωρίς αιμοκάθαρση, το πρωί, σε κατάσταση νηστείας.

Έγινε καταγραφή πλήρων ηχοκαρδιογραφημάτων 2 διαστάσεων και Doppler με σύστημα υπερήχων Hewlett Packard Sonos 1000 (Hewlett Packard, ΗΠΑ). Οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος μετρήθηκαν βάσει των οδηγιών της American Society of Echocardiography.²³ Οι κατωτέρω παράμετροι υπολογίστηκαν με τη χρήση παλμικού Doppler από την καμπύλη ταχύτητας της διαμυοειδικής ροής: μέγιστη πρώιμη ταχύτητα (κύμα E), μέγιστη ταχύτητα τη χρονική στιγμή της κοιλιακής συστολής (κύμα A), λόγος E/A, χρόνος επιβράδυνσης (deceleration time, DT) της μέγιστης πρώιμης ταχύτητας και χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time, IVRT). Για τον υπολογισμό των παραμέτρων που μετρήθηκαν, χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή πέντε καρδιακών κύκλων. Ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής κοιλίας (myocardial performance index, MPI), μια μη επεμβατική μέτρηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, μετρήθηκε και υπολογίστηκε όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία.²⁴ Υψηλότερες τιμές του δείκτη αυτού υποδεικνύουν μειονεκτικότερη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, αντικατοπτρίζοντας τόσο το συστολικό όσο και το διαστολικό στοιχείο αυτής. Για τον υπολογισμό της μάζας της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση του Penn²⁵ και οι τιμές διορθώθηκαν με βάση τις τιμές της επιφάνειας του σώματος για την εξαγωγή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (left ventricular mass index, LVMI).

Τα λιπίδια [ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη (HDL-C), τριγλυκερίδια] και η κρεατινίνη ορού μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο σε έναν αναλυτή Technicon RA-XT (Technicon Ltd, Dublin, Ιρλανδία). Τα επίπεδα χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) υπολογίστηκαν με την εξίσωση των Friedwald et al.²⁶ Η γλυκόζη ορού μετρήθηκε με τη μέθοδο οξειδάσης-υπεροξειδάσης (Ζαφειρόπουλος, Ελλάς). Η ανάλυση ούρων (βιοχημική ανάλυση και άμεση μικροσκοπική εξέταση) έγινε σε δείγμα ούρων πρωινής ούρησης στους υγιείς μάρτυρες. Η ινσουλίνη πλάσματος μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) [Biosure, Brussels, Βέλγιο, συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) $3,3 \pm 1,2\%$] και οι συγκεντρώσεις της παραθορμόνης στο πλάσμα μετρήθηκαν επίσης με RIA (CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, Γαλλία, CV $4,9 \pm 2,1\%$). Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με βάση το μοντέλο homeostasis model assessment equation (HOMA insulin resistance index).²⁷ Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) υπολογίστηκε βάσει

της εξίσωσης των Cockcroft και Gault.²⁸ Οι συγκεντρώσεις ολικής γκρελίνης πλάσματος νηστείας μετρήθηκαν με τη χρήση του εμπορικά διαθέσιμου αντιδραστηρίου με μέθοδο RIA (Linc Research, St. Louis, MO, ΗΠΑ, CV $6,4 \pm 3,0\%$), που έχει ευαισθησία 10 pg/mL.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τα προγράμματα του στατιστικού πακέτου SPSS (SPSS, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Για τη μέτρηση διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων με συνεχείς τιμές μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν χρησιμοποιήθηκε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή η ανάλυση της μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση (analysis of variance, ANOVA), ενώ τα ποιοτικά χαρακτηριστικά συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 . Επειδή η ηλικία διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της συμμεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση για την εκτίμηση των διαφορών στις ποσοτικές μεταβλητές, με διόρθωση για την επίδραση της ηλικίας. Ο συντελεστής συσχέτισης (Pearson's correlation coefficient, r) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των μελετηθεισών ποσοτικών παραμέτρων. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η απλή γραμμική εξάρτηση (παλινδρόμηση), για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της τιμής των ολικών επιπέδων γκρελίνης πλάσματος και μιας σειράς παραμέτρων στην ομάδα των μαρτύρων, των ασθενών με ΧΝΑ, και σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης. Στη συνέχεια, έγιναν πολυπαραγοντικές αναλύσεις με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών των συγκεντρώσεων ολικής γκρελίνης πλάσματος και των μεταβλητών που βρέθηκαν να έχουν στατιστική συσχέτιση ($P < 0,05$) ή τάση για συσχέτιση ($P < 0,20$) με την τιμή των συγκεντρώσεων ολικής γκρελίνης πλάσματος στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Στα μοντέλα της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης συμπεριελήφθησαν οι εξής μεταβλητές: Μοντέλο 1 (ομάδα μαρτύρων): φύλο, BMI, ΔΑΠ, γλυκόζη πλάσματος, λευκοματίνη, HDL-C και συγκεντρώσεις παραθορμόνης (PTH). Μοντέλο 2 (ομάδα ασθενών με ΧΝΑ): ηλικία, φύλο, WHR, διάρκεια της ΧΝΑ και ημέρες από την τελευταία συνεδρία αιμοκάθαρσης. Μοντέλο 3 (συνολικός πληθυσμός της μελέτης): φύλο, BMI, ΣΑΠ, LDL-C και παρουσία ή όχι ΧΝΑ. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγγραμμικότητα. Τιμές $P < 0,05$ (δύο διευθύνσεων) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μαρτύρων και των ασθενών με ΧΝΑ φαίνονται στον πίνακα 1 και των νεφροπαθών ασθενών που υποβάλλονταν ή όχι σε αιμοκάθαρση στον πίνακα 2.

Οι μάρτυρες ήταν νεότεροι από τους νεφροπαθείς ($P=0,002$) και είχαν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) και γλυκόζη ορού, υψηλότερη ολική, LDL και HDL χοληστερόλη και χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Ο BMI, ο WHR, η λευκωματίνη ορού και ο δείκτης HOMA-R δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι καπνισματικές συνήθειες ήταν παρόμοιες στους μάρτυρες και στους ασθενείς με ΧΝΑ (καπνιστές: 35,1% έναντι 29,5%, πρώην καπνιστές: 8,8% έναντι 19,7%, μη καπνιστές: 56,1% έναντι 50,8%, αντίστοιχα, με $\chi^2=3,44$ και $P=0,18$). Στην ομάδα των μαρτύρων, τα επίπεδα PTH και γκρελίνης πλάσματος νηστείας ήταν χαμηλότερα από εκείνα των νεφροπαθών (όλες οι συγκρίσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία) ($P<0,001$) (πίν. 1). Επιπρόσθετα, οι τιμές των παραμέτρων της συστολικής (κλάσμα εξώθησης) και της διαστολικής (E/A, IVRT, DT) λειτουργίας της

αριστερής κοιλίας ήταν όλες χαμηλότερες στους ασθενείς με ΧΝΑ ($P<0,001$) (πίν. 1). Οι τιμές του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και του δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των μαρτύρων (και οι δύο $P<0,001$) (πίν. 1).

Οι συγκρίσεις ανάμεσα στους νεφροπαθείς ασθενείς (χωρισμένους βάσει της υποβολής ή όχι σε αιμοκάθαρση) έδειξαν ότι οι υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση ασθενείς ήταν νεότεροι ($P=0,009$) και είχαν χαμηλότερη συστολική ($P=0,01$) και διαστολική αρτηριακή πίεση ($P=0,01$), χαμηλότερη ολική ($P=0,01$) και LDL-χοληστερόλη ($P=0,004$) και χαμηλότερα επίπεδα PTH ($P=0,02$), αλλά καμιά διαφορά στα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος νηστείας ($P=0,85$), σε σύγκριση με τους μη αιμοκαθαιρόμενους. Η διάρκεια της ΧΝΑ στους αιμοκαθαιρόμενους ήταν επίσης μεγαλύτερη από αυτή των μη

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μαρτύρων και των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ).

	Μάρτυρες		Ασθενείς με ΧΝΑ		P'
Αριθμός (n)	57		122		
Ηλικία (έτη)	50,7	(46,4-55,1)	58,5	(55,8-61,2)	0,002
Άρρενες/θήλεις n (%)	37/22	(64,9/35,1)	74/48	(60,7/39,3)	ΜΣ
BMI (kg/m ²)	26,1	(25,2-26,9)	25,3	(24,4-26,1)	ΜΣ
Συστολική ΑΠ (mmHg)	127,5	(122,6-132,4)	146,5	(140,7-152,2)	<0,001
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	78,1	(75,6-80,4)	81,8	(79,4-84,1)	0,025
GFR (mL/min)	95,8	(87,9-103,8)	11,2	(10,4-11,9)	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	229,3	(216,4-242,2)	203,5	(194,7-212,3)	0,001
LDL-C (mg/dL)	157,9	(144,3-171,4)	124,11	(115,9-132,2)	<0,001
HDL-C (mg/dL)	48,7	(45,3-50,1)	39,9	(37,1-42,7)	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	126,2	(106,1-146,3)	196,2	(175,8-216,6)	<0,001
Λευκωματίνη (g/dL)	4,4	(4,3-4,6)	4,3	(4,2-4,5)	ΜΣ
Γλυκόζη (mg/dL)	92,7	(89,5-95,9)	109,2	(100,5-117,9)	0,032
HOMA-R	2,81	(2,33-3,29)	3,75	(3,09-4,41)	ΜΣ
PTH (pg/mL)	38,3	(30,8-45,8)	269,7	(227,8-311,6)	<0,001
Γκρελίνη (pg/mL)	1998,6	(1674,5-2322,6)	4620,4	(4305,2-4935,8)	<0,001
Κλάσμα εξώθησης (%)	58,6	(57,5-59,7)	50,8	(49,6-52,1)	<0,001
IVRT (msec)	75,9	(73,9-77,9)	89,2	(87,8-90,5)	<0,001
DT (msec)	164,9	(161,3-168,7)	181,1	(176,8-185,3)	<0,001
E/A	1,03	(0,96-1,09)	0,84	(0,80-0,87)	<0,001
LVMi (g/m ² BSA)	108,3	(102,3-114,3)	192,9	(183,7-202,2)	<0,001
MPI	0,44	(0,43-0,45)	0,51	(0,50-0,52)	<0,001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (95% όρια αξιοπιστίας της μέσης τιμής) ή ως αριθμός n (%).

ΧΝΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός πειραματικής διήθησης, LDL-C: Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C: Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HOMA-R: Δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (homeostasis model assessment insulin resistance index), PTH: Παραθορμόνη, IVRT: Χρόνος ισογκωπικής χάλασης, DT: Χρόνος επιβράδυνσης, E/A: Λόγος πρώιμης διαστολικής προς μέγιστη κολπική ταχύτητα διαμτρεϊδικής ροής, LVMi: Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, BSA: Επιφάνεια σώματος, MPI: Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής κοιλίας.

* Όλες οι τιμές P προσαρμόστηκαν ως προς την ηλικία. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντικά

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), διαχωρισμένων βάσει της χρήσης (ΑΚ+) ή όχι (ΑΚ-) αιμοκάθαρσης.

	ΑΚ-		ΑΚ+		P*
Αριθμός (n)	65		57		
Άρρενες/θήλειες n (%)	37/28	(56,9/43,1)	37/20	(64,9/35,1)	ΜΣ
Ηλικία (έτη)	61,8	(58,1-65,4)	54,8	(50,9-58,6)	0,009
BMI (kg/m ²)	25,8	(24,7-27,0)	24,6	(23,2-25,9)	ΜΣ
WHR	0,94	(0,92-0,97)	0,92	(0,90-0,94)	ΜΣ
Συστολική ΑΠ (mmHg)	154,0	(146,7-161,4)	137,8	(129,1-146,6)	0,010
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	83,7	(80,5-86,9)	79,6	(76,1-83,1)	0,018
Διάρκεια της ΧΝΑ (έτη)	3,6	(2,4-4,7)	8,4	(4,6-7,2)	<0,001
GFR (mL/min)	12,0	(10,5-13,2)	10,2	(9,2-11,3)	0,02
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	213,3	(202,5-224,1)	192,0	(177,8-206,2)	0,016
LDL-C (mg/dL)	134,2	(123,8-144,5)	113,2	(101,0-125,4)	0,004
HDL-C (mg/dL)	39,9	(36,3-43,7)	39,7	(35,4-44,1)	ΜΣ
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	197,3	(174,1-220,5)	194,9	(152,9-230,7)	ΜΣ
Λευκωματίνη (g/dL)	4,3	(4,1-4,5)	4,3	(4,1-4,5)	ΜΣ
Γλυκόζη (mg/dL)	110,6	(100,8-120,6)	107,5	(92,5-122,6)	ΜΣ
HOMA-R	4,04	(3,05-5,02)	3,42	(2,54-4,30)	ΜΣ
PTH (pg/mL)	309,7	(258,8-360,7)	223,1	(154,8-291,4)	0,022
Γκρελίνη (pg/mL)	4520,1	(4055,3-4984,3)	4742,6	(4305,8-5170,5)	ΜΣ
Κλάσμα εξώθησης (%)	51,9	(50,7-53,3)	49,5	(47,3-51,7)	0,01
IVRT (msec)	89,5	(87,7-91,3)	88,7	(86,6-90,9)	0,80
DT (msec)	184,2	(177,6-190,7)	177,6	(172,7-183,0)	0,13
E/A	0,82	(0,77-0,88)	0,85	(0,79-0,90)	0,91
LVMi (g/m ² BSA)	191,9	(180,6-203,2)	194,2	(178,7-209,7)	0,12
MPI	0,50	(0,48-0,52)	0,52	(0,50-0,54)	0,01

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (95% όρια αξιοπιστίας της μέσης τιμής) ή ως αριθμός n (%).

ΧΝΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός πειραματικής διήθησης, LDL-C: Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C: Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HOMA-R: Δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (homeostasis model assessment insulin resistance index), PTH: Παραθορμόνη, IVRT: Χρόνος ισοογκωτικής χάλωσης, DT: Χρόνος επιβράδυνσης, E/A: Λόγος πρώιμης διαστολικής προς μέγιστη κοιλιακή ταχύτητα διαμυοειδικής ροής, LVMi: Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, BSA: Επιφάνεια σώματος, MPI: Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής κοιλίας.

* Όλες οι τιμές P προσαρμόστηκαν ως προς την ηλικία. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική

αιμοκαθαιρόμενων ($P < 0,001$) (πίν. 2). Οι συνήθειες του καπνίσματος δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,96$). Επιπρόσθετα, οι μη αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς είχαν υψηλότερο κλάσμα εξώθησης ($P = 0,01$) και χαμηλότερες τιμές MPI ($P = 0,01$) από τους υποβαλλόμενους σε αιμοκάθαρση (πίν. 2). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη μάζα της αριστερής κοιλίας και στις παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ των δύο ομάδων (πίν. 2).

Η αιτιολογία της ΧΝΑ ήταν διαβητική νεφροπάθεια σε 45 (36,9%) ασθενείς. Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από εκείνους με άλλης αιτιολογίας ΧΝΑ [μέση ηλικία (95% όρια αξιοπιστίας) 63,2 (59,6-66,9) έναντι 55,4 (51,9-59,1) έτη,

$P = 0,003$], είχαν υψηλότερο WHR [0,97 (0,95-0,99) έναντι 0,91 (0,89-0,93), $P = 0,003$] και βραχύτερη διάρκεια ΧΝΑ [3,2 (1,9-4,3) έναντι 7,6 (5,7-9,5) έτη, $P = 0,001$]. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το φύλο ($P = 0,32$), τον BMI ($P = 0,31$), τη συστολική ($P = 0,15$) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($P = 0,62$). Λιγότεροι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ήταν καπνιστές σε σύγκριση με τους ασθενείς με νεφροπάθεια άλλης αιτιολογίας ($P = 0,01$). Όπως αναμενόταν, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ήταν υψηλότερα στην πρώτη ομάδα [145,4 (127,8-162,6) έναντι 86,6 (82,7-90,5) mg/dL, $P < 0,001$]. Ακόμη, οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είχαν υψηλότερες τιμές LDL-C [135,9 (122-149,2) έναντι 116,8 (106,9-126,7) mg/dL, $P = 0,01$],

GFR [12,3 (10,9–13,7) έναντι 10,5 (9,6–12,4) mL/min, $P=0,01$], HOMA-R index [5,5 (4,2–6,9) έναντι 2,7 (2,1–3,2), $P<0,001$] και χαμηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού [4,0 (3,8–4,2) έναντι 4,3 (4,3–4,4) g/dL, $P=0,02$]. Οι προσαρμοσμένες προς την ηλικία συγκεντρώσεις γκρελίνης πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς [4148,8 (3768,2–4592,3) έναντι 4912,4 (4468,3–5365,5) pg/mL, αντίστοιχα, $P=0,12$].

Ο πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής εξάρτησης μεταξύ των επιπέδων της γκρελίνης και των διαφόρων μεταβλητών που μελετήθηκαν στις 3 διαφορετικές ομάδες (στους μάρτυρες, στους νεφροπαθείς και σε όλο το δείγμα των ατόμων της μελέτης) ξεχωριστά. Στην ομάδα των μαρτύρων, το φύλο, η κρεατινίνη, η λευκωματίνη και τα επίπεδα PTH και HDL-C έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα γκρελίνης, ενώ παρατηρήθηκε μια τάση για αρνητική συσχέτιση με τον BMI ($P=0,15$), τον WHR ($P=0,17$), τη ΔΑΠ ($P=0,07$) και τα τριγλυκερίδια ($P=0,059$). Στην ομάδα των νεφροπαθών, μόνο η ηλικία και ο WHR εμφάνιζαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα γκρελίνης, ενώ παρατηρήθηκε μια τάση για συσχέτιση με το φύλο, τον BMI, την κρεατινίνη, την HDL-C και τον αριθμό ημερών που παρήλθαν από την προηγούμενη συνεδρία αιμοκάθαρσης. Στο συνολικό δείγμα των συμμετεχόντων, το θήλυ φύλο, ο BMI, ο GFR, η ολική χοληστερόλη και η LDL-C συσχετιζονταν αρνητικά με τα επίπεδα γκρελίνης, ενώ η κρεατινίνη, η PTH και η παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζονταν θετικά. Παρατηρήθηκε ακόμη μια τάση για συσχέτιση με τη ΣΑΠ (πίν. 3).

Έγινε επίσης ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές της γκρελίνης πλάσματος και των παραμέτρων που έδειξαν σημαντική σχέση ($P<0,05$) ή τάση για συσχέτιση ($P<0,20$) στα μοντέλα της απλής γραμμικής εξάρτησης (πίν. 4). Μεταβλητές που εμφάνιζαν συγγραμμικότητα ($r=0,80$) (π.χ. κρεατινίνη και GFR) δεν συμπεριελήφθησαν ταυτόχρονα στα μοντέλα της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης. Στην ομάδα των μαρτύρων, το φύλο, τα επίπεδα λευκωματίνης, η ΔΑΠ και τα επίπεδα PTH σχετιζονταν σημαντικά με τις τιμές της γκρελίνης [διορθωμένος συντελεστής πολλαπλής συσχέτισης ($R^2=0,73$)]. Στην ομάδα των νεφροπαθών, μόνο η HDL-C είχε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα γκρελίνης (διορθωμένος $R^2=0,06$). Σε ολόκληρο το δείγμα των συμμετεχόντων, το φύλο, ο BMI και η ύπαρξη ή όχι ΧΝΑ εξηγούσαν το 46% της μεταβλητότητας των τιμών της γκρελίνης (διορθωμένος $R^2=0,46$). Στο μοντέλο αυτό, μόνη η παρουσία ΧΝΑ

Πίνακας 3. Απλή γραμμική εξάρτηση: Η επίδραση διαφόρων παραγόντων στην τιμή των συγκεντρώσεων ολικής γκρελίνης πλάσματος στους μάρτυρες, τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης (μάρτυρες και ασθενείς με ΧΝΑ).

	Μάρτυρες		Ασθενείς με ΧΝΑ	
	Beta	P	Beta	P
Ηλικία (έτη)	0,043	0,77	-0,30	0,002
Φύλο (θήλυ έναντι άρρενος)	-0,405	0,004	-0,17	0,085
BMI (kg/m ²)	-0,21	0,15	-0,17	0,077
WHR	-0,202	0,17	-0,25	0,012
ΣΑΠ (mmHg)	-0,054	0,72	-0,10	0,32
ΔΑΠ (mmHg)	-0,29	0,10	-0,018	0,86
Γλυκόζη (mg/dL)	-0,17	0,24	-0,076	0,45
GFR (mL/min)	-0,18	0,22	-0,085	0,40
Κρεατινίνη (mg/dL)	-0,34	0,019	0,16	0,10
Λευκωματίνη (mg/dL)	0,40	0,019	0,06	0,62
PTH (pg/mL)	0,40	0,008	0,079	0,44
HDL-C (mg/dL)	0,38	0,009	0,17	0,11
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-0,27	0,059	-0,09	0,39
Δείκτης ινσουλινοαντοχής	-0,17	0,25	-0,049	0,64
Διάρκεια ΧΝΑ (έτη)	0,056	0,58		
Προηγούμενη ΑΚ (ημέρες)	0,22	0,11		
ΑΚ+ έναντι ΑΚ-	0,069	0,49		

Μάρτυρες και ασθενείς με ΧΝΑ

Ηλικία (έτη)	0,026	0,75
Φύλο (θήλυ έναντι άρρενος)	-0,20	0,016
BMI (kg/m ²)	-0,18	0,024
WHR	-0,05	0,51
ΣΑΠ (mmHg)	0,13	0,13
ΔΑΠ (mmHg)	0,05	0,53
Γλυκόζη (mg/dL)	0,06	0,44
GFR (mL/min)	-0,62	<0,001
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,59	<0,001
Λευκωματίνη (g/dL)	0,014	0,89
PTH (pg/mL)	0,36	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-0,23	0,005
LDL-C (mg/dL)	-0,30	<0,001
Δείκτης ινσουλινοαντοχής	0,038	0,66
Παρουσία ΧΝΑ	0,64	<0,001

Beta: Προτυποποιημένος συντελεστής μερικής συσχέτισης, ΧΝΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDL-C: Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C: Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, PTH: Παραθορμόνη, ΑΚ: Αιμοκάθαρση, ΑΚ+ και ΑΚ-: Χρήση ή όχι αιμοκάθαρσης, αντίστοιχα

εξηγούσε το 41% της μεταβλητότητας των επιπέδων της γκρελίνης.

Πίνακας 4. Πολλαπλή γραμμική εξάρτηση: Η επίδραση διαφόρων παραγόντων στις τιμές των συγκεντρώσεων ολικής γκρελίνης πλάσματος στους μάρτυρες και στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Μάρτυρες	Beta	P
Θήλυ έναντι άρρενος φύλου	-0,609	<0,001
Λευκωματίνη (g/dL)	0,36	0,001
ΔΑΠ (mmHg)	-0,317	0,004
PTH (pg/mL)	0,273	0,014
Νεφροπαθείς		
HDL-C (mg/dL)	0,291	0,047
Συνολικός πληθυσμός της μελέτης		
Παρουσία ΧΝΑ	0,614	<0,001
Θήλυ έναντι άρρενος φύλου	-0,222	0,003
BMI (kg/m ²)	-0,161	0,03

Μεταβλητές που εκτιμήθηκαν στο μοντέλο 1 (μάρτυρες): Φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ), κρεατινίνη, λευκωματίνη, παραθормόνη (PTH) και συγκεντρώσεις χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C)

Μεταβλητές που εκτιμήθηκαν στο μοντέλο 2 (νεφροπαθείς): Ηλικία, φύλο, λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR), κρεατινίνη, συγκεντρώσεις χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) και ημέρες που παρήλθαν από την τελευταία αιμοκάθαρση

Μεταβλητές που εκτιμήθηκαν στο μοντέλο 3 (συνολικό δείγμα νεφροπαθών και μαρτύρων): Φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) και παρουσία ή όχι χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ)

Beta: Προτυποποιημένος συντελεστής μερικής συσχέτισης

Στην ομάδα των νεφροπαθών δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων γκρελίνης πλάσματος και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ($r=-0,02$, $P=0,81$). Επιπλέον, τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα δεν συσχετιζόταν σημαντικά με παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως ο IVRT ($r=-0,13$, $P=0,18$) ή ο DT ($r=-0,13$, $P=0,31$). Βρέθηκε όμως μια σημαντική σχέση με το λόγο E/A ($r=0,30$, $P=0,003$). Σε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, η σχέση μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος και του λόγου E/A παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($P=0,03$) μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, την καρδιακή συχνότητα και τον GFR. Δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της γκρελίνης στο πλάσμα και του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας ($r=0,12$, $P=0,25$) ούτε με τον MPI ($r=-0,09$, $P=0,36$). Επιπλέον, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τη συστολική ($r=-0,10$, $P=0,31$) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($r=-0,01$, $P=0,85$) ούτε με την καρδιακή συχνότητα ($r=0,05$, $P=0,60$).

Στην ομάδα των μαρτύρων δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος

και της συστολικής ($r=-0,05$, $P=0,71$) ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($r=-0,23$, $P=0,10$), της καρδιακής συχνότητας ($r=0,12$, $P=0,41$), της μάζας της αριστερής κοιλίας ($r=0,13$, $P=0,84$), του MPI ($r=0,17$, $P=0,24$), του κλάσματος εξώθησης ($r=0,13$, $P=0,38$), του λόγου E/A ($r=-0,03$, $P=0,84$), του IVRT ($r=0,11$, $P=0,44$) και του DT ($r=0,03$, $P=0,84$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων της ολικής γκρελίνης πλάσματος νηστείας και της νεφρικής λειτουργίας. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα αυτά επηρεάζονταν σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία, εμφανιζόμενα σχεδόν 2,3 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν υπεύθυνη για 41% της μεταβλητότητας των τιμών γκρελίνης πλάσματος, ενώ το φύλο και ο BMI εξηγούσαν ένα επιπρόσθετο 5% στο σύνολο των μετεχόντων στη μελέτη.

Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΑ, τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με την ανάγκη τους ή όχι για αιμοκάθαρση, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με πρόσφατη μελέτη, η οποία έδειξε ότι μετά από 12 μήνες αιμοκάθαρσης δεν μεταβάλλεται η σύσταση του σώματος και τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος.²⁹ Τα επίπεδα γκρελίνης σχετιζόταν οριακά με τα επίπεδα της HDL-C, σε αυτή την ομάδα ασθενών, στα μοντέλα της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης μετά από διόρθωση για την επίδραση άλλων συγχυτικών παραγόντων.

Ο λόγος για τον οποίο τα επίπεδα γκρελίνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν μπορούσε να διευκρινιστεί από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Μπορεί όμως να πιθανολογηθεί ότι, εφόσον η γκρελίνη καθαίρεται από τους νεφρούς,¹⁵ αλλά επίσης παράγεται σε κάποια ποσότητα από αυτούς,¹⁴ η νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση, αποδόμηση ή παραγωγή της γκρελίνης του πλάσματος. Ακόμη, η παραγωγή γκρελίνης είναι αυξημένη σε μοντέλα με πειραματόζωα μετά από νηστεία³⁰ ή υποσιτισμό³¹ και σε ανθρώπους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια¹⁹ ή καρκινική καχεξία,³² γεγονός που υποστηρίζει ότι η έκφραση και η έκκριση της γκρελίνης ενισχύονται υπό καταβολικές συνθήκες. Δεν μπορεί επομένως να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης σε ασθενείς με ΧΝΑ να είναι μερικώς μια απάντηση προσαρμογής –πέραν της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης– στην καταβολική κατάσταση της

χρονίας νεφρικής ανεπάρκειας. Το εύρημα ότι το άρρεν φύλο συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα γκρελίνης μπορεί ενδεχομένως να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι άνδρες είχαν μεγαλύτερο βαθμό κεντρική εναπόθεση λίπους από τις γυναίκες (WHR 0,95 έναντι 0,88, $P < 0,001$, αντίστοιχα, τα δεδομένα δεν εμφανίζονται) και είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης,⁸ όπως επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα αυτά.

Μια σειρά ακόμη από τις άλλες παραμέτρους που μελετήθηκαν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (μάρτυρες και ασθενείς με ΧΝΑ), όπως αναμενόταν από την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας σε διάφορες μεταβολικές παραμέτρους (ΣΑΠ, ΔΑΠ, κρεατινίνη πλάσματος, ουρία, ΡΤΗ, τριγλυκερίδια κ.ά.). Στο μοντέλο όμως της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, από τους παράγοντες που συσχετιζόνταν σημαντικά με την γκρελίνη σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις, μόνο οι τρεις προαναφερθείσες μεταβλητές (παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, φύλο και BMI) εξακολουθούσαν να σχετίζονται σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα.

Όταν διαχωρίστηκε η ομάδα των νεφροπαθών σε αυτούς με διαβητική νεφροπάθεια και σε εκείνους με ΧΝΑ άλλης αιτιολογίας, η αιτιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας δεν φαινόταν να έχει επίδραση στις συγκεκριμένες ολικής γκρελίνης ημισυνθέσεις. Η ομάδα των μαρτύρων δεν περιελάμβανε διαβητικούς ασθενείς, για να υπολογιστεί ενδεχόμενη επίδραση του ίδιου του διαβήτη στα επίπεδα της γκρελίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Τα αποτελέσματα αυτά, γενικά, έρχονται σε συμφωνία με τη μοναδική έως τώρα μελέτη, η οποία έχει εξετάσει την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στα επίπεδα της γκρελίνης του πλάσματος.¹⁵ Αυτή η μελέτη όμως χρησιμοποίησε ένα σχετικά μικρό αριθμό συμμετεχόντων (41 συνολικά, μόνο 30 με νεφρική δυσλειτουργία), ενώ στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν συνολικά 179 άτομα, από τα οποία 122 με νεφρική ανεπάρκεια. Έτσι, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη είναι περισσότερο ισχυρά και ενισχύουν εκείνα της προηγούμενης μελέτης, καταδεικνύοντας αυξημένες συγκεντρώσεις ολικής γκρελίνης πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με μάρτυρες.

Ο συνδυασμός υπέρτασης, μυοκαρδιακής ισχαιμίας και υπερκυκλοφορίας από χρόνια κατακράτηση άλατος,

καθώς και από τη δημιουργία αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, τα υψηλά επίπεδα ΡΤΗ και η αναιμία συνεισφέρουν στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΑ.^{16,17} Έτσι, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές, που δείχνουν συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΑ. Ακόμη, η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν χειρότερη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με αυτούς που πάσχουν από ΧΝΑ άλλης αιτιολογίας, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών.¹⁷

Η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης σε ανθρώπους είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, καθώς και την αύξηση του καρδιακού δείκτη και του όγκου παλμού.^{18,19} Σε αυτές τις μελέτες, οι συγκεντρώσεις γκρελίνης πλάσματος που επιτεύχθηκαν ήταν πολύ υψηλότερες σε σύγκριση με τα επίπεδα που ανευρίσκονται σε ασθενείς με ΧΝΑ. Έτσι, σε ασθενείς με ΧΝΑ η αύξηση των επιπέδων γκρελίνης στο πλάσμα, κατά δύο ή τρεις φορές, δεν φαίνεται να έχει σημαντικές αιμοδυναμικές ή καρδιακές επιδράσεις. Η σημαντική θετική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος και των τιμών του λόγου E/A δεν υποδεικνύει απαραίτητα αιτιολογική σχέση, αφού μπορεί να αντικατοπτρίζει μια περισσότερο εκσεσημασμένη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΑ. Το ενδεχόμενο αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι οι μέσες τιμές του λόγου E/A ήταν < 1 και οι χρόνοι DT και IVRT ήταν περισσότερο παρατεταμένοι στους ασθενείς με ΧΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες.³³

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις ολικής γκρελίνης πλάσματος ημισυνθέσεων είναι υψηλότερες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (ανεξαρτήτως της ανάγκης τους ή όχι για αιμοκάθαρση) σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων. Η αιτιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας, δηλαδή διαβητική ή άλλης αιτιολογίας νεφροπάθεια, δεν έχει επίδραση στα επίπεδα γκρελίνης. Ακόμη, η μελέτη αυτή έδειξε για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας της νέας αυτής ορμόνης σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας.

ABSTRACT

Increased plasma total ghrelin levels in patients with chronic renal failure: comparison with healthy subjects and relationship with hemodynamic parameters

D. DOULGERAKIS,¹ N. TENTOLOURIS,¹ K. MAKRILAKIS,¹ I. MOYSSAKIS,² A. KOKKINOS,¹ D. KYRIAKI,¹ C. GEORGOULIAS,³ C. STATHAKIS,³ N. KATSILAMBROS¹

¹First Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, ²Department of Cardiology, "Laiko" Hospital, Athens, ³Department of Nephrology, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(4):348-357

OBJECTIVE Ghrelin is an orexigenic peptide identified in the stomach as a ligand for the growth hormone secretagogue-receptor. The effect of renal function on plasma ghrelin levels is little known. Recent studies have shown that ghrelin has important hemodynamic effects. The aim of this cross-sectional study was to investigate differences in plasma ghrelin levels between patients with chronic renal failure (CRF) and healthy subjects and explore the relationship between plasma ghrelin levels and indices of left ventricular function. **METHOD** Fasting plasma total ghrelin levels in 122 patients with CRF (57 on hemodialysis and 65 not on hemodialysis) were compared with those of 57 control subjects. Indices of left ventricular systolic and diastolic function, left ventricular mass and myocardial performance index were measured using M-mode and Doppler echocardiography. **RESULTS** Mean (95% CI) plasma total ghrelin levels were higher in patients with CRF than in controls: 4,620.4 (4,305.2-4,935.8) vs 1,998.6 (1,674.6-2,322.6) pg/mL (age-adjusted $P < 0.001$). Plasma ghrelin levels were no different in patients on or not on hemodialysis: 4,742.6 (4,305.8-5,170.5) vs 4,520.1 (4,055.3-4,948.3) pg/mL ($P = 0.85$). In a multivariate linear regression analysis model, the presence of kidney dysfunction explained 41% of the variability in ghrelin values, while sex and body mass index accounted for another 5%. The etiology of renal failure (diabetic nephropathy or nephropathy from other causes) had no influence on ghrelin levels in the renal failure patients. Plasma ghrelin levels were associated with the early diastolic to atrial peak velocity ratio ($P = 0.003$), but not with indices of systolic function of the left ventricle, left ventricular mass, myocardial performance index, or with blood pressure in the CRF patients. **CONCLUSIONS** Fasting plasma total ghrelin concentrations are higher in patients with renal failure, regardless of their need for hemodialysis, compared to control subjects. The etiology of renal failure (diabetic nephropathy or nephropathy from other causes) has no effect on ghrelin levels. In addition, plasma ghrelin levels are not associated with hemodynamic parameters in patients with CRF.

Key words: Chronic renal failure, Ejection fraction, Left ventricular mass, Myocardial performance index, Plasma ghrelin

Βιβλιογραφία

1. KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K. Ghrelin is a novel growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402:656-660
2. GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS DG, MCGEE P, FAIRCLOUGH P ET AL. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2988
3. TSCHOP M, SMILEY DL, HEIMAN M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000, 407:908-913
4. SHINTANI M, OGAWA Y, EBIHARA K, AIZAWA-ABE M, MIYANAGA F, TAKAYA K ET AL. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001, 50:227-232
5. NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K ET AL. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001, 409:194-198
6. BAGNASCO M, KALPA PS, KALPA SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002, 143:726-729
7. CUMMINGS DE, PURNELL JQ, FRAYO RS, SCHIMIDOVA K, WISSE BE, WEIGLE DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50:1714-1719
8. SHIYA T, NAKAZATO M, MIZUTA M, DATE Y, MONDAL MS, TANAKA M ET AL. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:240-244

9. NAGAYA N, UEMATSU M, KOJIMA M, DATE Y, NAKAZATO M, OKUMURA H ET AL. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: Relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001, 104:2034–2038
10. CUMMINGS DE, WEIGLE DS, FRAYO RS, BREEN PA, MA MK, DELLINGER EP ET AL. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002, 346:1623–1630
11. KORBONITS M, BUSTIN SA, KOJIMA M, JORDAN S, ADAMS EF, LOWE DG ET AL. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:881–887
12. VOLANTE M, ALLIA E, GUGLIOTTA P, FUNARO A, BROGLIO F, DeGHENGI R ET AL. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1300–1308
13. DATE Y, NAKAZATO M, HASHIGUSHI S, DEZAKI K, MONDAL MS, HOSODA H ET AL. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002, 51:124–129
14. MORI K, YOSHIMOTO A, TAKAYA K, HOSODA K, ARIYASU H, YAHATA K ET AL. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000, 486:213–216
15. YOSHIMOTO A, MORI K, SUGAWARA A, MUKOYAMA M, YAHATA K, SUGANAMI T ET AL. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2748–2752
16. SCHARER K, SCHMIDT KG, SOERGEL M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999, 13:951–965
17. RAINE AEG, SCHWARZ U, RITZ E. Hypertension and cardiac problems. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1998:1885–1918
18. NAGAYA N, KOJIMA M, UEMATSU M, YAMAGISHI M, HOSODA H, OYA H ET AL. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 280:R1483–R1487
19. NAGAYA N, MIYATAKE K, UEMATSU M, OYA H, SHIMIZU W, HOSODA H ET AL. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5854–5859
20. K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE. Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:S1–S246
21. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997, 277:925–926
22. THE SEVENTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289:2560–2571
23. NISHIMURA RA, MILLER FA Jr, CALLAHAN MJ, BENASSI RC, SEWARD JB, TAJIK AJ. Doppler echocardiography: Theory, instrumentation, technique, and application. *Mayo Clin Proc* 1985, 60:321–343
24. TEI C, LING LH, HODGE DO, BAILEY KR, RODEHEFFER RJ, TAJIK AJ ET AL. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26:357–366
25. DEVEREUX RB, REICHEK N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977, 55:613–618
26. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18:499–502
27. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412–419
28. COCKROFT D, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16:31–41
29. RODRIGUEZ AYALA E, PECOITS-FILHO R, HEIMBURGER O, LINDHOLM B, NORDFORS L, STENVINKEL P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:421–426
30. TOSHINAI K, MONDAL MS, NAKAZATO M, DATE Y, MURAKAMI N, KOJIMA M ET AL. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 28:1220–1225
31. GUALILLO O, CAMINOS JE, NOGUEIRAS R, SEOANE LM, ARVAT E, GHIGO E ET AL. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *Obes Res* 2002, 10:682–687
32. GARCIA JM, GARCIA-TOUZA M, HIJAZI RA, TAFFET G, EPNER D, MANN D ET AL. Active ghrelin levels and active/total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 15 [Epub ahead of print]
33. NAGUEH SF. Non-invasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1999, 14:217–224

Corresponding author:

D. Doulerakis, 39 Evrou street, GR-153 44 Gerakas, Greece

.....