

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Maria Abramowicz

**Ocena wpływu długotrwałego podawania litu  
na czynność nerek u pacjentów z chorobą  
afektywną dwubiegunową**

Rozprawa doktorska



Promotor: prof.dr hab. Janusz Rybakowski  
Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu

**POZNAŃ 2014**

Serdecznie dziękuję Panu Prof. dr. hab. Januszowi Rybakowskiemu  
za ukierunkowanie, motywację, wyrozumiałość  
i cenne wskazówki które pozwoliły nadać odpowiedni kształt mojej pracy.  
Dziękuję Pani dr Marii Chłopockiej-Woźniak  
za pomoc i życzliwość w trakcie prowadzenia badań.

Podziękowania kieruję również dla moich Rodziców, Rodzeństwa  
i dla mojego przyjaciela, psychoonkologa Marcina Maćkowiaka,  
który uczy mnie doceniać tego co mam, zanim los sprawi że to stracę  
i powtarza: „Dum spiro spero” („Dopóki oddycham, nie tracę nadziei”).

## **SPIS TREŚCI:**

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	6
<b>1. ROLA LITU W LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ</b>	<b>8</b>
1.1. Lit jako prototyp leku normotymicznego	8
1.2. Hormonalne i metaboliczne objawy uboczne związane ze stosowaniem litu	11
<b>2. WPŁYW LITU NA NERKI (PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA)</b>	<b>15</b>
2.1. Farmakokinetyka litu i wydalanie jonu litu przez nerki	15
2.2. Dysfunkcja cewkowa związana ze stosowaniem litu	18
2.3. Nefropatia związana ze stosowaniem litu	21
2.4. Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc związane ze stosowaniem litu	26
<b>3. NOWE MARKERY BIOLOGICZNE USZKODZENIA NEREK</b>	<b>28</b>
3.1. Beta 2 – mikroglobulina	29
3.2. NGAL – lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą	31
<b>4. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY</b>	<b>34</b>
4.1. Hipotezy badawcze	34
<b>5. MATERIAŁ I METODY</b>	<b>35</b>
5.1. Osoby badane	35
5.1.1. Charakterystyka grupy eksperymentalnej	36
5.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej	36
5.1.3. Różnica między grupą eksperymentalną i kontrolną	37
5.2. Sposób przeprowadzenia badania	39
5.3. Analiza statystyczna	44

<b>6. WYNIKI BADANIA</b>	<b>45</b>
6.1. Porównanie wyników czynności nerek u pacjentów grupy eksperymentalnej i kontrolnej	45
6.1.1. Ciężar właściwy moczu (gęstość względna)	45
6.1.2. Kreatynina w surowicy	44
6.1.3. Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)	49
6.1.4. Stężenie kreatyniny w moczu, mikroalbuminuria i stosunek albumina/kreatynina w moczu (UACR)	52
6.1.5. Stężenie albumin w surowicy	52
6.1.6. Hiperkalcemia i stężenie parathormonu ( PTH) w surowicy	55
6.1.7. Nowe biomarkery uszkodzenia nerek – beta-2-mikroglobulina w moczu (uβ2-MG) oraz lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą w surowicy (sNGAL)	58
6.1.8. Odsetek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej z nieprawidłowymi wynikami badań oceny funkcji nerek	61
6.2. Ocena zależności oznaczonych parametrów funkcji nerek u pacjentów z grupy eksperymentalnej	64
6.2.1. Zależność od wieku	64
6.2.2. Zależność od długości przyjmowania litu	64
6.2.3. Ocena zależności między oznaczonymi parametrami funkcji nerek uβ2-MG oraz sNGAL w surowicy	67
6.3. Porównanie parametrów funkcji nerek pacjentów z grupy eksperymentalnej w zależności od mono- lub politerapii, glikemii, wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz funkcji tarczycy	70
6.4. Interpretacja wyników badania ultrasonograficznego nerek	77
<b>7. OMÓWIENIE</b>	<b>78</b>
7.1. Funkcja nerek u pacjentów długotrwale przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku	78
7.2. Ocena kalcemii i funkcji przytarczyc u pacjentów przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku	84

7.3. Nowe markery funkcji nerek ( $\beta$ 2-MG, NGAL) w moczu i surowicy u pacjentów przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku.	85
7.4. Ograniczenia dotyczące wyników uzyskanych w niniejszej pracy	87
<b>8. PODSUMOWANIE</b>	<b>88</b>
<b>9. WNIOSKI</b>	<b>91</b>
<b>10. STRESZCZENIE</b>	<b>92</b>
<b>11. SUMMARY</b>	<b>94</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO</b>	<b>96</b>
<b>13. ZAŁĄCZNIKI</b>	<b>107</b>
13.1. Informacja dla pacjenta otrzymującego węglan litu oraz formularz świadomej zgody na badanie	107
13.2. Informacja dla pacjenta, który nie otrzymał węglanu litu oraz formularz świadomej zgody na badanie	108
13.3. Kwestionariusz dla pacjentów otrzymujących węglan litu	109
13.4. Kwestionariusz dla pacjentów nieotrzymujących węglanu litu	111
13.5. Wskazówki przygotowania do badania ultrasonograficznego jamy brzusznej z oceną morfologii nerek.	113

## WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

- ADH – hormon antydiuretyczny, wazopresyna
- Alb. – stężenie albumin w surowicy
- APA – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, ang. American Psychiatric Association
- AQP 2 – akwaporyna 2
- AVP – receptor dla wazopresyny
- BDNF – czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego
- c.w.- ciężar właściwy moczu, zwany również gęstością względną
- Ca<sup>2+</sup> - stężenie wapnia całkowitego w surowicy
- cAMP - cykliczny adenozyńomofosforan
- CaSR – receptor wrażliwy na wapń, ang. calcium – sensing receptor
- ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa
- COX – 2 – cyklooksygenaza 2
- Crea – stężenie kreatyniny w surowicy
- CreaM – stężenie kreatyniny w moczu
- CTIN – przewlekła nefropatia cewkowo-śródmieższowa,  
ang. chronic tubulointerstitial nephropathy
- dDAVP – desmopresyna, syntetyczny analog wazopresyny
- DSM-IV –Klasyfikacja Chorób Psychiczych APA IV
- ECLIA – metoda elektrochemiluminescencji, ang. electro-chemiluminescence immunoassay
- eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
- ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. enzyme-linked immunosorbent assay)
- ENaC – nabłonkowy kanał sodowy (ang. epithelial sodium channel)
- FHH – rodzinna hiperkalcemia hipokalciiuretyczna  
ang. familiar hypocalciuric hypercalcaemia
- FSGS – segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych  
ang. focal segmental glomerulosclerosis
- fT3 – trójiodotyronia
- fT4 – tyroksyna
- GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej
- GGs – globalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (ang. global glomerulosclerosis)
- GSK-3 – kinaza syntazy glikogenu 3
- HPT – nadczynność przytarczyc ang. hyperparathyroidism

ICD-10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych 10  
ang. Internation Classification of Diseases 10

MAPK – kinazy białkowe aktywowane mitogenem

MCD – zmiany minimalne kłębuszków nerkowych (ang. minimal change disease)

MDRD – ang. Modification of Diet in Renal Disease, wzór do oszacowania GFR

Mikro-/makroalbuminemia – mikro-/makroalbuminemia

Na/K – ATP-aza – pompa sodowo-potasowa, ATP-aza sodowa-potasowa

NDI – nefrogena moczówka prosta (ang. nephrogenic diabetes insipidus)

NGAL – lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą,  
ang. neutophil gelatinase associated lipocalin

NHE3- kotransporter sód-wodór

NKF: K/DOQI – National Kidney Foundation : Kidney Disease Quality Initiative

ONN – ostra niewydolność nerek

PChN – przewlekła choroba nerek, ang. CKD – chronic kidney disease

PTH – parathormon

sNGAL/NGAL- stężenie NGAL w surowicy, ang. serum NGAL

SNN – schyłkowa niewydolność nerek, ang. ESRD – end stage renal disease

sβ2-MG – stężenie β2-MG w surowicy, ang. serum β2-MG

TSH – hormon tyreotropowy

UACR – stosunek albumina/kreatynina w moczu, ang. urinary albumin creatinin ratio

uNGAL/MGALM- stężenie NAGL w moczu, ang urinary NGAL

uβ2-MG – stężenie β2-MG w moczu, ang. urinary β2-MG

β2-MG – beta-2 mikroglobulina, ang beta-2-microglobulin

# 1. ROLA LITU W LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

## 1.1. Lit jako prototyp leku normotymicznego

Najważniejszymi środkami farmakologicznymi stosowanymi w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) są leki normotymiczne. Lek normotymiczny definiuje się jako skuteczny w ostrym epizodzie manii i/lub depresji oraz mający działanie zapobiegające nawrotom tzn. profilaktyczne. Lek taki nie powinien również powodować pogorszenia w żadnym z biegunów ChAD. Zaproponowano podział leków normotymicznych na dwie generacje (Rybakowski, 2007). Do I generacji należy lit, wprowadzony do lecznictwa w latach 60. XX w. oraz walproininany i karbamazepina - leki przeciwdragawkowe, stosowane od lat 70. XX w. Do II generacji zalicza się atypowe leki neuroleptyczne stosowane w profilaktyce ChAD od lat 90. XX w. oraz nowy lek przeciwpadaczkowy – lamotrygina, który dołączył do grupy leków normotymicznych na początku XXI w.

Pierwszym skutecznym środkiem w leczeniu i profilaktyce ChAD okazał się jon litu, który jest obecnie uznawany za prototyp leku normotymicznego, bowiem działa leczniczo i profilaktycznie w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej. Już w Starożytności rzymski lekarz Soranus z Efezu (98 – 138 r.n.e) zalecał chorym na melancholię picie alkalicznych wód mineralnych z dużą zawartością jonów litu. Jednak lit został odkryty dopiero w 1817 r. przez szwedzkiego chemika - Johanna Augusta Arfedsona (Arfwedson, 1818). W drugiej połowie XIX w. sole litu w leczeniu nawracających zaburzeń nastroju zaczął stosować duński lekarz Carl Lange, będąc zwolennikiem teorii, iż stan depresji lub manii wynika z nieprawidłowości metabolizmu kwasu moczowego w tkance nerwowej (Rybakowski, 2008). Jednak dopiero w latach 40. XX w., eksperymenty na świnkach morskich, sobie samym i 10 pacjentach z ostrymi i przewlekłymi stanami maniakalnymi, australijskiego psychiatry Johna Cade'a, uwieńczone publikacją w „Medical Journal of Australia”, można uznać za wprowadzenie litu do leczenia psychiatrycznego i początek ery współczesnej psychofarmakologii (Cade, 1949). W Europie, po raz pierwszy (w 1952 roku) zastosował lit u pacjentów w manii, duński psychiatra Morgens Schou, prowadząc pierwsze badanie kontrolowane podawaniem placebo (Schou i wsp., 1954).

Na początku lat 60. XX w. pojawiły się obserwacje psychiatry angielskiego - Geoffrey'a Hartigana (Hartigan, 1963) i duńskiego – Paula Christiana Baastrup (Baastrup, 1964) dotyczące możliwości zapobiegania przez lit kolejnym nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, czyli jego działania profilaktycznego. Wśród pacjentów leczonych litem,



wyróżnić można grupę pacjentów, u których stosowanie litu w monoterapii (10 lat lub dłużej) zapobiega nawrotom choroby przez cały czas jego przyjmowania. Stanowią oni ok. 1/3 wszystkich pacjentów leczonych litem, charakteryzują się klasyczną postacią ChAD, można ich traktować jako specyficzny endofenotyp tej choroby i zostali nazwani przez kanadyjskiego psychiatrę Paula Grofa „*excellent lithium responders*” (Grof, 1999)

Od lat 80. do chwili obecnej udowodniono, iż sole litu posiadają właściwości potencjalizujące leki przeciwdepresyjne w depresji lekoopornej, zapobiegające zachowaniom samobójczym, przeciwwirusowe (hamujące replikację wirusa opryszczki), immunomodulacyjne i neuroprotektoryjne. Ta ostatnia własność jonów litu, opiera się na zaobserwowanym działaniu stymulującym aktywność substancji związanych z procesami neuroplastyczności i apoptozy oraz zwiększeniu objętości istoty szarej wielu struktur mózgowych u pacjentów leczonych litem (Moore i wsp., 2000). Ponadto lit chroni komórki przed ekscytotoksycznością, która prowadzi do atrofii hipokampa oraz redukuje stres oksydacyjny. Pojawiły się również próby zastosowania litu w chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera (Rybakowski, 2011).

Działanie normotymiczne jonów litu wyjaśnia się za pomocą różnych mechanizmów. Pierwsze hipotezy dotyczyły wpływu litu na transport błonowy kationów jednowartościowych, w tym przeciwtransport lit-sód oraz jego regulujący wpływ na aktywność adenylozotryfosfatazy (ATP-azy). Na poziomie układów neuroprzebieżników, działanie litu wiąże się z pobudzaniem przebieżnictwa serotonergicznego, hamowaniem - dopaminergicznego, a w ostatnich latach również hamującym działaniem na układ glutaminergiczny oraz pobudzającym na układ GABA-ergiczny. Na poziomie komórkowym, postuluje się hamujący wpływ jonów litu na wtórne przebieżniki, takie jak cyklaza adenylozanowa i fosfotydyloinozytol oraz wpływ na dalsze etapy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej przez działanie na białko G i kinazę białkową C. Ze zwiększeniem ekspresji w mózgu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz białka bcl-2, jak również z hamowaniem aktywności enzymu kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK-3) wiąże się działanie neuroprotektoryjne litu (Quiroz i wsp., 2010). Najnowsza, purynergiczna koncepcja chorób afektywnych, odwołując się do propagowanej w XIX wieku koncepcji udziału kwasu moczowego w patogenezie chorób afektywnych, zakłada możliwość potencjalizacji działania przeciwmaniakalnego litu przez allopurinol (Machado-Vieira, 2012).

Fenomen litu polega na tym, że od około 60 lat jest on lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce ChAD, pomimo że nigdy nie był promowany przez żadną firmę farmaceutyczną, bowiem jako pierwiastek chemiczny, znajdujący się w skałach powulkanicznych, nie może być objęty patentem. Odkrycie dokładnych mechanizmów efektów terapeutycznych jonów litu może przyczynić się do zrozumienia przyczyn i patomechanizmów leżących u podłoża chorób afektywnych.

## 1.2. Hormonalne i metaboliczne objawy uboczne związane ze stosowaniem litu

Objawy uboczne pojawiające się po włączeniu litu to zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, bóle brzucha, luźne stolce) oraz męczliwość ramion i nóg. W trakcie dalszego leczenia, objawy te najczęściej ustępują samoistnie (Schou, 1994). Ponadto wystąpić może leukocytoza, wielomocz i wzmożone pragnienie. Drżenie rąk, które jest spotykane u 1/4 pacjentów przyjmujących lit można łagodzić zmniejszeniem dawki leku lub podaniem  $\beta$ -adrenolityków tj. propranololu. Rzadko spotykanymi objawami ubocznymi w przebiegu leczenia litem są zaburzenia pobudliwości i przewodnictwa w mięśniu sercowym (tzn. bradyarytmii zatokowej), nasilenie zmian łuszczykowych oraz pojawienie się trądziku. Niekorzystne działanie na funkcje psychiczne, tj. osłabienie funkcji poznawczych (zwłaszcza pamięci), senność, bóle i zawroty głowy, zmniejszają się po zredukowaniu dawki litu.

W ciągu pierwszego roku przyjmowania litu u 30% pacjentów spotyka się przyrost masy ciała, który niekiedy jest równoległy do uzyskiwanej poprawy stanu psychicznego. Związek litu z przyrostem masy ciała może być wyjaśniony kilkoma czynnikami: właściwościami insulinopodobnymi litu w zwiększaniu komórkowego wychwyty glukozy; polidypsją, zaspokajaną słodkimi napojami; bezpośrednią stymulacją podwzgórzowego ośrodka głodu oraz niedoczynnością tarczycy indukowaną przez lit. Istotny wpływ na zwiększenie masy ciała może mieć również hamowanie przekąźnictwa dopaminergicznego przez lit (McKnight i wsp., 2012). W opublikowanej w styczniu 2012 roku metaanalizie 385 badań dotyczących toksyczności litu, stwierdzono, że pacjenci przyjmujący lit mają większy przyrost masy ciała w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ale mniejszy niż pacjenci leczeni olanzapiną (McKnight i wsp., 2012).

Endokrynologicznym powikłaniem leczenia litem, spotykanym u 10% pacjentów, szczególnie w ciągu kilku pierwszych lat leczenia litem jest niedoczynność tarczycy i wole tarczycowe. Częstość występowania hipotyreozy u pacjentów przyjmujących lit jest ok. sześciokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej, a zwiększone ryzyko jest związane z płcią żeńską. Większość pacjentów pozostaje jednak bezobjawowa, a diagnoza niedoczynności tarczycy opiera się na nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych ( $\uparrow$  TSH oraz  $\downarrow$  fT4 i  $\downarrow$  fT3) (McKnight i wsp., 2012). Patomechanizm wywoływanych przez lit zmian obejmuje: hamowanie wychwyty jodu i sprzęgania jodotyrozyny, zaburzenie struktury tyreoglobuliny oraz hamowanie sekrecji tyroksyny (T4) z gruczołu tarczowego (Berens i wsp., 1970; Burrow i wsp., 1971) Stężenie TSH jest podwyższone w odpowiedzi na hamujące działanie litu

na biodostępność tyroksyny (McKnight i wsp., 2012). Wystąpienie niewydolności tarczycy podczas litoterapii, nie jest wskazaniem do odstawienia leku, a wymaga włączenia lewotyroksyny (Schou, 2006). Jednocześnie leczenie zaburzeń nastroju jest trudniejsze, kiedy wyniki badań funkcji tarczycy są w dolnych granicach zakresu normy, zatem leczenie lewotyroksyną w takich przypadkach może być uzasadnione przyczynami psychiatrycznymi (Haggerty i Prange, 1995). Rebecca McKnight i wsp. (2012) donosili, że u pacjentów leczonych litem, częstość występowania objawów klinicznych niedoczynności tarczycy była wyższa niż u osób otrzymujących placebo, a hormon tyreotropowy (TSH) był u nich podwyższony średnio o 4 IU/mL.

Pierwotna nadczynność przytarczyc oraz hiperkalcemia, związana ze zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem (tzn. hipokalciamią) jest spotykana u 10% pacjentów długotrwale leczonych litem (częstość występowania tego zaburzenia w populacji ogólnej wynosi 0,1%) (Palmer i wsp., 1987). Wzrost uwalniania parathormonu, a w konsekwencji zwiększenie stężenia wapnia we krwi występujące podczas terapii litem wyjaśnia się inaktywacją receptora wrażliwego na wapń oraz ingerencją tego kationu w sygnalizację zależną od wapnia jako wtórnego przekaźnika wewnątrzkomórkowego (Szalat i wsp., 2009). W farmakologicznym leczeniu hiperkalcemii związanej ze stosowaniem litu wykorzystuje się lek kalcimimetyczny - cinakalcet, który działa na receptory wrażliwe na wapń (Sloand i Shelly, 2006). W metaanalizie toksyczności litu z 2012 roku, wykazano, że u pacjentów leczonych litem stężenia wapnia w surowicy było podwyższone średnio o 0,09 mmol/L, a stężenie parathormonu (PTH) średnio o 7,3 pg/mL (McKnight i wsp., 2012).

Lit może wpływać na funkcje nerek przez uszkodzenie cewek i kłębuszków. Uszkodzenie cewek jest stosunkowo częste i występuje wcześnie po włączeniu leczenia litem (może pojawić się już po 8 tygodniach stosowania litu). Przejawia się ono upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu, które klinicznie prowadzi do różnego stopnia poliurii, aż do nerkopochodnej moczówki prostej. Dysfunkcja cewkowa jest najczęściej całkowicie odwracalna po odstawieniu litu (Bendz, 1985), z wyjątkiem 15% pacjentów długoterminowo leczonych litem (Grandjean i Aubry, 2009). Upośledzenie zdolności zagęszczania moczu w wyniku stosowania jonów litu, tłumaczy się ich hamującym działaniem na szlak związany z białkiem G. Szlak ten w prawidłowych warunkach jest aktywowany przez wazopresynę (hormon antydiuretyczny-ADH), co powoduje wzrost gęstości akwaporynowych kanałów wodnych w kanalikach zbiorczych nerki (Marples i wsp., 1995). McKnight i wsp. (2012) przeprowadzając metaanalizę 385 badań nad toksycznością litu, stwierdzili, że średnie

zmniejszenie zdolności zagęszczania moczu wynosi 15% (średnia różnica ciężaru moczu - 158 mOsm/kg).

Uszkodzenie kłębuszków wpływające na zdolność filtracji kłębuszkowej i klirens nerkowy jest rzadsze i pojawia się później, często po ponad dziesięciu latach leczenia litem. Spowodowane litem obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u większości pacjentów nie jest istotne klinicznie, a jego maksymalna redukcja od 0 do 5 mL/min na rok odpowiada zmniejszeniu tylko o 5% poniżej prawidłowego GFR (McKnight i wsp., 2012). Postępujące zmniejszanie GFR może doprowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD – ang. end-stage renal disease), które wymaga dializoterapii. Uważa się, że lit odgrywa bezpośrednią rolę w tym procesie, ale całkowite ryzyko ESRD, mimo że podwyższone u pacjentów przyjmujących lit w porównaniu z osobami zdrowymi, jest niskie i wynosi 0,5% (McKnight i wsp., 2012). Długość stosowania litu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ESRD. W latach 70 –tych XX w. u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek opisano przewlekłą nefropatię cewkowo-śródmiąższową spowodowaną litem (Aurell i wsp., 1981; Hestbech i wsp., 1977). W najnowszej metaanalizie McKnight i wsp. (2012) stwierdzili, że średnia redukcja współczynnika przesączania kłębuszkowego wynosiła -6,2 ml/min. Leczenie litem było związane ze zwiększonym ryzykiem niewydolności nerek, ale całkowite ryzyko ESRD było małe (0,5% - 18 z 3369 pacjentów otrzymujących terapię nerkozastęczą).

Najcięższym powikłaniem leczenia litem jest ostre zatrucie tym lekiem, będące wynikiem przedawkowania leku lub upośledzenia jego eliminacji towarzyszącej hiponatremii, odwodnieniu, niewydolności nerek lub niewydolności krążenia. Stężenie litu w surowicy przekraczające 1,2 mmol/l, uważa się za toksyczne i wymagające intensywnego postępowania medycznego. Objawy neurologiczne tj. drżenie, ataksja, wzmożenie napięcia mięśni, jak również wymioty, biegunka oraz narastające zaburzenia świadomości, aż do śpiączki, występują, gdy stężenie litu w surowicy jest wyższe niż 1,8 mmol/l. Objawy toksyczności w przebiegu ostrego zatrucia korelują ze stężeniem litu w osoczu. Ostremu zatruciu towarzyszy również spadek GFR i wystąpienie ostrej nefropatii spowodowanej litem. Jest ona wynikiem ostrej martwicy cewek nerkowych z poszerzonymi cewkami krętymi dystalnymi, w wyniku obrzęku komórek z wakuolizacją cytoplazmy i wtrętami glikogenu. Wskazaniem do hemodializy jest stężenie litu w surowicy powyżej 2,5 mmol/l przy obecności objawów neurologicznych lub narastającym stężeniem leku w osoczu. Niezależnie od stanu klinicznego pacjenta wykrycie stężenia litu powyżej 4 mmol/l wymaga hemodializy.

W związku z ryzykiem wystąpienia metabolicznych i hormonalnych objawów ubocznych tworzone są wytyczne i zalecenia dla oznaczania stężenia jonów litu w surowicy u pacjentów przyjmujących lit oraz monitorowania ich stanu somatycznego. W celu uzyskania stężeń terapeutycznych litu w surowicy zaleca się ściśle oznaczanie jego stężenia w ciągu pierwszych kilku dni leczenia, natomiast długotrwałe leczenie wymaga oznaczania litu w surowicy co 3-6 miesięcy. Obserwowana zmiana nastroju lub występujące u pacjenta wymioty, biegunka, niewydolność serca lub nerek są wskazaniem do częstszego oznaczania stężenia litu w surowicy (Ng i wsp., 2009). Badania funkcji nerek (w tym stężenie kreatyniny w surowicy, obliczenie eGFR, badanie ogólne moczu) należy wykonać przed wprowadzeniem leczenia, a następnie co 6 miesięcy. Należy również zwrócić uwagę na ewentualną obecność polidypsji i poliurii. Badania funkcji tarczycy (przynajmniej oznaczanie hormonu tyreotropowego – TSH) jest zalecanie przed wprowadzeniem leczenia litem, następnie po 6 miesiącach, a później co rok. W celu wykrycia hiperkalcemii i nadczynności przytarczyc zaleca się przed wprowadzeniem leczenia, a następnie corocznie oznaczać stężenia wapnia w surowicy.

Podsumowując: podczas długotrwałego leczenia litem należy badać funkcje nerek, przytarczyc i tarczycy, oznaczając przynajmniej GFR, TSH i Ca, w minimalnych odstępach czasu wynoszących 12 miesięcy oraz częściej, jeśli uzyskane wyniki będą nieprawidłowe lub, gdy w wywiadzie rodzinnym pacjenta występują choroby endokrynologiczne (McKnight i wsp., 2012).

## 2. WPLYW LITU NA NERKI (PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA)

### 2.1. Farmakokinetyka litu i wydalanie jonu litu przez nerki

Lit jest pierwiastkiem chemicznym zsyntetyzowanym już w czasie Wielkiego Wybuchu, należącym obok sodu, potasu, rubidu, cezu i fransu do jednowartościowych metali alkalicznych. Masa cząsteczkowa litu wynosi 7 daltonów. Aktywność farmakologiczną wykazuje jon litu. Najczęściej stosowanym preparatem w Polsce jest szybko wchłaniający się preparat węglań litu - *Lithium carbonicum*, firmy Glaxo, który występuje w tabletkach po 250 mg, zawierających 6,8 mmol litu każda. Przyjmowany doustnie wchłania się całkowicie w przewodzie pokarmowym, osiągając po ok. trzech godzinach szczyt stężenia w surowicy. Okres połowicznego półtrwania litu wynosi średnio 20 godzin (od 12 do 27 godzin po pojedynczej dawce) i jest większy u osób starszych (ponad 36 godzin) (Okusa i Crystal, 1994). Lit nie jest metabolizowany w organizmie, wiąże się z białkami osocza maksymalnie

w 10% i jest wydalany w 95-98% przez nerki oraz w nie więcej niż 2-3% przez kał i pot. Lit ma wąski indeks terapeutyczny, dlatego zalecane jest ściśle monitorowanie jego stężeń w surowicy. W celach profilaktycznych dąży się do uzyskania stężenia litu we krwi w zakresie 0,5 - 0,8 mmol/l (0,5 - 0,8 mEq/L), natomiast w leczeniu manii i epizodów mieszanych zaleca się osiągnięcie stężeń wyższych, tzn. w zakresie 0,8 - 1,2 mmol/l. Stężenie terapeutyczne zazwyczaj udaje się osiągnąć stosując dawkę węglań litu od 500 do 1500 mg na dobę.

Lit jest prawie całkowicie wydalany przez nerki i swobodnie przechodzi przez błonę filtracyjną kłębuszka nerkowego. Około 80% przefiltrowanego ładunku jest wchłaniane zwrotnie, w tym 60% ulega reabsorpcji w cewce proksymalnej, a pozostałe 20% - w pętli Henlego i kanalikule zbiorczym. Frakcyjne wydalanie litu z moczem wynosi 20% (Okusa i Crystal, 1994). Szybkość eliminacji litu jest proporcjonalna do stężenia litu w surowicy i jest determinowana klirensiem nerkowym. Na klirens litu nie wpływa zwiększone przyjmowanie płynów.

W cewce proksymalnej lit ulega reabsorpcji podobnie jak sód. Substancje, które hamują reabsorpcję sodu w proksymalnym odcinku nefronu (aktywacja mechanizmów natriuretycznych), takie jak inhibitory anhidrazy węglanowej - acetazolamid, powodują hamowanie reabsorpcji litu, a przez to zwiększenie jego klirensu, czyli wzrost eliminacji z ustroju (Timmer i Sands, 1999). Odwrotnie, zwiększenie reabsorpcji sodu w cewce bliższej

(aktywacja mechanizmów antynatriuretycznych), powoduje wzrost reabsorpcji litu, zmniejszając jego klirens i wydalanie z ustroju. Do sytuacji takich zalicza się odwodnienie, hipertermię, niską podaż sodu w diecie, tworzenie się obrzęków i stosowanie leków moczopędnych – tiazydów, amiloridu, czy spironolaktonu (Timmer i Sands, 1999). Stany takie są klinicznie istotne, bowiem zwiększają stężenie litu w surowicy. Lit ulega również reabsorpcji w cewce dalszej, dlatego sytuacje zwiększające jego wchłanianie zwrotne w tym odcinku nefronu (tj. stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, oprócz aspiryny), powodują zmniejszenie wydalania litu z organizmu.

Do zmniejszenia klirensu litu prowadzi również zmniejszenie perfuzji kłębuszkowej, co w konsekwencji powoduje wzrost jego stężenia w surowicy. Zjawisko takie występuje, w następstwie stosowania razem z litem, leków hipotensyjnych, tj. inhibitorów konwertazy angiotensyny II (np. kaptoprilu), leków  $\beta$  – adrenolitycznych (np. metoprololu), czy antagonistów kanałów wapniowych (np. werapamilu). Z kolei przyjmowanie z litem substancji powodujących wzrost perfuzji kłębuszkowej, tj. nifedypiny lub ksantyn (teofiliny i kofeiny), zmniejsza stężenie litu w surowicy.

Klirens litu zależy również od szybkości przesączania kłębuszkowego, zatem występujący w ciąży wzrost przesączania kłębuszkowego powoduje wzrost klirensu litu, a zmniejszenie filtracji kłębuszkowej u osób starszych wpływa na zmniejszenie eliminacji tego leku z ustroju. Zatem reabsorpcja litu w nefronie jest proporcjonalna do reabsorpcji sodu w cewce bliższej i dalszej, zmienia się wraz ze zwiększeniem lub zmniejszeniem perfuzji kłębuszkowej oraz ze zmianami przesączania kłębuszkowego. Zwiększenie reabsorpcji jonów litu to sytuacja kliniczna, na którą należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia węglanem litu. Prowadzi ona bowiem do zmniejszenia klirensu litu, czyli do zmniejszenia jego wydalania z moczem. Zwiększające się stężenie jonu litu w surowicy jest z kolei niebezpieczne, ze względu na wąskie okno terapeutyczne tego leku.

Kilka białek, które w prawidłowych warunkach biorą udział w reabsorpcji sodu w nefronie, może również transportować lit. Należy do nich, znajdujący się w cewce proksymalnej kotransporter sód-wodór (NHE3); występujący w grubym odcinku wstępującej części pętli Henlego kotransporter Na-K-2Cl oraz zlokalizowany w korowym kanalikule zbiorczym nabłonkowy kanał sodowy (ENaC). Przepuszczalność ENaC dla litu jest 1,5 – 2 razy większa niż dla sodu (Grünfeld i Rossier, 2009). Z kolei powinowactwo litu do pompy sodowo-potasowej (Na/K-ATP-azy) znajdującej się w błonie podstawno – bocznej komórek



głównych kanalików zbiorczych, jest przynajmniej rząd wielkości mniejsze, niż dla sodu lub potasu (Ferrier, 2006). Powoduje to gromadzenie się w komórkach głównych kanalików zbiorczych litu, który hamuje enzym kinazę syntetazy glikogenu (GSK-3), co w konsekwencji zaburza transport wody przez akwaporynowe kanały wodne i transport sodu przez nabłonkowy kanał sodowy (ENaC). Skutkiem opisanych zmian jest występująca na poziomie klinicznym oporności kanalików zbiorczych na wazopresynę, która może wystąpić już po 8 tygodniach podawania litu.

## 2.2. Dysfunkcja cewkowa związana ze stosowaniem litu

Najczęściej występującym nerkowym objawem ubocznym leczenia litem jest dysfunkcja cewkowa, która na poziomie laboratoryjnym charakteryzuje się upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu, a na poziomie klinicznym – różnego stopnia polidypsją i poliurią. Zdolność zagęszczania moczu u 30-80% pacjentów długotrwale przyjmujących lit jest zmniejszona średnio o 15% (McKnight i wsp., 2012), co prowadzi do zwiększenia objętości moczu o 10-60% w porównaniu z okresem przed stosowaniem litu (Schou i Vestergaard, 1988). Zaburzenie może się pojawić już po ośmiu tygodniach leczenia litem. Występowanie wyższych stężeń litu w surowicy może być związane z większym upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu. Skrajnie nasiloną postacią dysfunkcji cewkowej spowodowanej litem jest nefrogena moczówka prosta (NDI – ang. nephrogenic diabetes insipidus), która występuje u 20% pacjentów leczonych litem (Boton i wsp., 1987).

Wystąpienie dysfunkcji cewkowej spowodowanej litem początkowo tłumaczono hamowaniem przez jony litu cyklicznej adenylanowej (Alexander i wsp., 2008) i zmniejszeniem powstawania cyklicznego AMP (cAMP). Li i wsp. (2006) wykazali jednak, że wystąpienie nefrogennej moczówki prostej podczas litoterapii jest niezależne od aktywności cyklicznej adenylanowej, natomiast w komórkach kanalików zbiorczych, znajdujących się w wewnętrznej części rdzenia nerki, lit aktywuje enzymy szlaków sygnałowych, które wpływają na zmniejszenie powstawania cAMP (w tym kinazę białkową B –Akt i kinazy białkowe aktywowane mitogenem – MAPK). Poliurię związaną ze stosowaniem litu wyjaśniano zmniejszoną gęstością receptorów dla wazopresyny (AVP) w kanaliku zbiorczym (Hensen i wsp., 1996). Podając szczurom lit przez 25 dni i indukując wielomocz, wykazano zmniejszenie ekspresji akwaporyny 2 (AQP2) w rdzeniu nerki (Marples i wsp., 1995). Badanie zdrowych ochotników, którzy przez cztery tygodnie otrzymywali węglan litu ujawniło znaczącą redukcję wydalania AQP2 z moczem oraz upośledzenie zdolności zagęszczania moczu pomimo stymulacji kanalika zbiorczego desmopresyną (dDAVP – syntetyczny analog wazopresyny) (Walker i wsp., 2005). Obecnie uważa się, że w mechanizmie powstawania dysfunkcji cewkowej indukowanej litem istotną rolę odgrywa dysregulacja ekspresji i wbudowywania akwaporyny 2 (AQP2) w błonę szczytową komórek głównych kanalika zbiorczego, czemu towarzyszy dysregulacja ekspresji nabłonkowego kanału sodowego (ENaC) w kanaliku zbiorczym (jego części korowej i zewnętrznej rdzeniowej).

Procesy biorące udział w indukowaniu dysfunkcji cewkowej spowodowanej litem, czyli upośledzonej zdolności zagęszczania moczu, zachodzą w komórkach głównych kanalików zbiorczych, gdzie reabsorpcji ulega 5% filtrowanego ładunku sodu oraz ma miejsce zależna od wazopresyny reabsorpcja wody. W błonie szczytowej komórek tego odcinka nefronu znajduje się nabłonkowy kanał sodowy (ENaC), który jest przepuszczalny tylko dla sodu i litu. Przepuszczalność tego kanału dla litu jest 1,5-2 razy większa niż dla sodu. Obecny w komórce sód jest transportowany do krwi przez ATP-azę sodowo-potasową (Na/K-ATP-aza), która znajduje się w błonie podstawno-bocznej komórek głównych. Powinowactwo litu do tej pompy jest niewielkie, przez co akumuluje się on wewnątrz komórki, osiągając toksyczne stężenia. Procesy reabsorpcji sodu w tym odcinku nefronu przez wpływ na ekspresję ENaC i Na/K-ATP-azę są kontrolowane przez hormon mineralokortykoidowy – aldosteron. ENaC jest wrażliwy na amilorid. Christensen i wsp. przez 25 dni podawali lit transgenicznym myszom (u których nie występowała ekspresja nabłonkowego kanału sodowego-  $\alpha$ ENaC) oraz myszom z grupy kontrolnej z prawidłową ekspresją ENaC (Christensen i wsp., 2006). W trakcie leczenia, przyjmowanie płynów przez transgeniczne myszy wzrosło nieznacznie, natomiast u myszy kontrolnych zaobserwowano czterokrotny wzrost ilości przyjmowanej wody. W 24 dniu u myszy z grupy kontrolnej wystąpiła znaczna poliuria, która nie była obserwowana u myszy transgenicznych. Pozbawienie genu dla czynnego ENaC w kanalik zbiorczym chroniące przed indukowaną litem poliurią potwierdza, że wchodzenie litu przez ENaC do komórek głównych jest kluczowym etapem w patogenezie NDI indukowanej litem.

W komórkach głównych kanalików zbiorczych nagromadzony lit hamuje enzym kinazę syntetazy glikogenu (GSK-3), powodując zwiększenie poziomów jego ufosforylowanej, nieaktywnej postaci (Nielsen i wsp., 2008). W badaniach *in vitro* aktywność GSK-3 jest hamowana w 50% przy stężeniach litu wynoszących 1-2 mmol/l (Gould i Manji, 2005). GSK-3 $\beta$  jest enzymem kontrolującym transport wody i sodu przez AQP2 i ENaC (Grünfeld i Rossier, 2009; Oliveira i wsp., 2010). Działanie litu inaktywujące GSK-3 i hamujące wewnątrzkomórkowe szlaki związane z białkiem G, powoduje oporność kanalika zbiorczego na wazopresynę i mniejszą odpowiedź tego odcinka nefronu na aldosteron (McKnight i wsp., 2012). W patomechanizmie powstawania NDI indukowanej litem rozważa się również udział cyklooksygenazy 2 (COX-2). Wzrost ekspresji tego enzymu w nerkach w wyniku hamowania

GSK-3 przez lit może odgrywać istotną rolę w patogenezie poliurii indukowanej przez lit, powodując zwiększenie poziomu prostaglandyn (Rao i wsp., 2005).

Na nasilenie poliurii należy szczególnie zwrócić uwagę w początkowym okresie leczenia litem. U pacjenta zgłaszającego dużą ilość wydalanego moczu można zlecić 24 – godzinną zbiórkę moczu, ale wystarczające jest badanie ogólne moczu z oznaczeniem ciężaru właściwego moczu po nocnej hydropenii. Upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, jak również objawy nefrogennej moczówki prostej ulegają całkowitej normalizacji po odstawieniu litu (Bendz, 1985), ale różny stopień poprawy wynika ze zróżnicowanej regeneracji akwaporynowych kanałów wodnych (Blount i wsp., 2010). Przy występowaniu poliurii i polidypsji warto rozważyć zmniejszenie dawki litu, tak aby stężenie leku w osoczu wynosiło 0,4-0,6 mmol/l. Stosowanie analogów wazopresyny (dDAVP- desmopresyny) nie wpływa na zmniejszenie nasilenia NDI indukowanej litem. Leczeniem z wyboru jest amilorid, który należy do grupy leków moczopędnych. Blokując on nabłonkowe kanały sodowe (ENaC) w komórkach głównych kanalików zbiorczych, które stają się nieprzepuszczalne dla sodu i litu. Zastosowanie amiloridu może zmniejszyć diurezę o 50%. Badanie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym przyjmujących lit, wykazało że amilorid (10 mg na dzień przez 6 tygodni) wpływał na znaczący wzrost maksymalnej osmolalności moczu w teście zagęszczania moczu stymulowanym dDAVP (Bedford i wsp., 2008). Uważa się również, że amilorid może mieć działanie cytoprotekcyjne na komórki główne kanalików zbiorczych nerek, zapobiegając zachodzącym w nim zmianom, spowodowanym długotrwałym stosowaniem litu (Grünfeld i Rossier, 2009).

### 2.3. Nefropatia związana ze stosowaniem litu

U pacjentów długotrwale przyjmujących lit (ponad 10-20 lat) mogą wystąpić objawy nefropatii, która ma charakter przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej (CTIN-chronic tubulointerstitial nephropathy). Została ona opisana po raz pierwszy w 1977 roku przez Hestbecha i wsp., którzy przebadali materiał uzyskany z biopsji nerek 14 pacjentów leczonych litem przez 2-15 lat (Hestbech i wsp., 1977). Na obraz przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej indukowanej litem składa się atrofia cewkowa i włóknienie śródmiąższowe kory i rdzenia nerek. Ponadto, charakterystyczne jest występowanie jednolitych i symetrycznie rozmieszczonych mikrotorbieli, wywodzących się z cewek dystalnych i kanalików zbiorczych oraz cystowato rozszerzonych kanalików zbiorczych (Hansen i wsp., 1979), których obecność w prawidłowej wielkości nerkach potwierdzono za pomocą rezonansu magnetycznego u 16 pacjentów długotrwale leczonych litem (Farres i wsp., 2003). W patogenezie przewlekłego uszkodzenia cewkowo – śródmiąższowego istotną rolę prawdopodobnie odgrywa nagromadzenie litu w komórkach nefronu dystalnego, w czym udział bierze nabłonkowy kanał sodowy (ENaC) (Grünfeld i Rossier, 2009). W opisywanych komórkach nagromadzony lit, hamując monofosfatazę inozytolu, obniża poziom inozytolu w komórce i hamuje cykl komórkowy (Quiroz i wsp., 2004). Patomechanizm wpływu litu na funkcjonowanie kłębuszków, nie jest jednak dobrze poznany (McKnight i wsp., 2012). Markowitz i wsp. (2000) badając materiał biopsyjny nerek uzyskany od 24 pacjentów długotrwale leczonych litem, odkryli zaskakująco duże rozpowszechnienie ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS – ang. focal segmental glomerulosclerosis), które występowało w połowie badanych próbek oraz występującego we wszystkich badanych próbkach globalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (GGS – ang. global glomerulosclerosis) (Markowitz i wsp., 2000). Stwardnienie kłębuszków nerkowych było niekiedy wykładnikiem ciężkości przewlekłego uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego.

Manifestacją uszkodzenia kłębuszków jest białkomocz, jednak proteinuria związana ze stosowaniem litu występuje rzadko i zazwyczaj nie jest ciężka (24 – godzinne wydalanie białka z moczem wynosi <1 g) (Santella i wsp., 1988). Do 2006 roku opisano w piśmiennictwie jedynie 22 przypadki zespołu nerczycowego (Schou i Kampf, 2006). Związany z wystąpieniem białkokomoczu mechanizm uszkodzenia kłębuszków może być wtórny do bezpośredniej toksyczności komórkowej litu, powodującej zmiany minimalne (MCD – ang. minimal change disease) lub wtórne ogniskowe i segmentalne stwardnienie

kłębuszków nerkowych (FSGS) (Alexander i wsp., 2008). Tam i wsp. (1996) zaproponowali, że w patogenezie MCD indukowanej litem mogą odgrywać rolę, zmiany dotyczące wewnątrzkomórkowego szlaku fosfatydyloinozytolu. MCD występuje częściej niż FSGS, dlatego u większości pacjentów nie stwierdza się w badaniu histopatologicznym istotnych zmian, rokowanie jest u nich dobre, a pełna remisja następuje w kilka tygodni po odstawieniu litu. U niektórych pacjentów z rozpoznaną MCD, u których odstawienie litu spowodowało całkowite ustąpienie białkomoczu, po jego ponownym wprowadzeniu znowu pojawiała się proteinuria, co wskazuje na związek przyczynowy jej wystąpienia z terapią litem (Bosquet i wsp., 1997).

Po 10-20 latach leczenia litem, przewlekła nefropatia cewkowo – śródmiąższowa może objawić się wystąpieniem przewlekłej choroby nerek (CKD – ang. chronic kidney disease). W badaniach laboratoryjnych obserwuje się wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, natomiast obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) jest obniżony. Stwierdzono, że podwyższone stężenie kreatyniny po 6,5 latach stosowania litu występuje tylko u 4% pacjentów (Belmaker, 2004) natomiast po 19 latach u 12% (Müller-Oerlinghausen i wsp., 2002). Wykazano dodatnią korelację, między stężeniem kreatyniny, a długością stosowania litu (McCann i wsp., 2008). Badania do lat 90-tych XX wieku wskazywały na nieznaczne obniżenie GFR związane ze stosowaniem litu, a analiza 14 badań wykonanych do 1987 roku stwierdzała średnią częstość występowania obniżonego GFR wynoszącą 15% (Boton i wsp., 1987). Znacznie większą częstość GFR<60ml/min u pacjentów stosujących lit donosiły badania wykonane od 1994 do 2009 roku (Bendz i wsp., 1994; Bassilios i wsp., 2008; Janowsky i wsp., 2009).

Długość stosowania litu jest najważniejszym, potwierdzonym czynnikiem rozwoju nefropatii związanej z litem (Presne i wsp., 2003). Przewlekła choroba nerek (CKD) spowodowana litem występuje głównie u pacjentów przyjmujących lit przez 10-20 lat, wyjątkowo może się rozwinąć wcześniej, w ciągu pierwszych 10 lat leczenia litu (Presne i wsp., 2003). Do innych czynników ryzyka wystąpienia nefropatii litowej zalicza się starszy wiek, obecność epizodów ostrego zatrucia litem, jak również współistnienie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nadczynności przytarczyc oraz hiperurykემii (Oliveira i wsp., 2010).

Postępujące upośledzenie filtrującej funkcji kłębuszków nerkowych jest powolne, ale może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), co zazwyczaj ma miejsce po ponad 10 latach leczenia. Bezpośrednią rolę w tym procesie odgrywa lit. Badanie 74

pacjentów z nefropatią litową, którzy byli pod opieką kliniki nefrologii wykazało, że u 12 z nich wystąpiły objawy ESRD, średnio po 20 latach litoterapii (Presne i wsp., 2003). Według danych pochodzących z rejestru osób dializowanych w Australii i Nowej Zelandii, częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek związanej z litem w latach 2000-2003 wynosiła od 0,2% do 0,7%. ESRD występowała u pacjentów leczonych litem średnio w wieku 65 lat, a początek dializoterapii przypadał średnio po 20 latach leczenia (Presne i wsp., 2003). Systematyczne badania szweckie nad czynnością nerek u pacjentów leczonych litem są prowadzone od 30 lat. W 1983 roku, badanie objęło 127 pacjentów, wśród których 51% miało upośledzoną zdolność zagęszczania moczu, a 3% obniżony współczynnik przesączania kłębuszkowego. Wykazano ujemną korelację między wielkością GFR, a długością stosowania litu oraz brak zależności między czynnością nerek, a jednoczesnym przyjmowaniem leków neuroleptycznych (Bendz i wsp., 1983). W 1994 roku przebadano 142 pacjentów przyjmujących lit przez ponad 15 lat, stwierdzając obecność nefrogennej moczówki prostej u 12%, a zmniejszenie GFR u 21%. Większe osłabienie funkcji nerek obserwowano u pacjentów, którzy chorowali na współwystępujące schorzenia somatyczne oraz przyjmowali dodatkowo inne leki psychotropowe (Bendz i wsp., 1994). Badanie z 2001 roku było retrospektywną analizą 149 pacjentów, których funkcja nerek była badana 8-12 lat wcześniej. Stwierdzono, że w tym czasie 21 pacjentów zmarło, a u 42 lit został odstawiony. Pacjenci, u których przerwano terapię litem mieli podobną zdolność zagęszczania moczu i GFR jak 86 badanych, którzy nadal przyjmowali lit. Ostatnia grupa miała jednak dwukrotnie większe ryzyko osłabienia zdolności zagęszczania moczu i GFR (Bendz i wsp., 2001). W badaniu z 2010 roku oceniono rozpowszechnienie schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) związanej z litem wśród 2,7 milionowej populacji, która stanowiła 30% populacji Szwecji. Wśród 3369 pacjentów leczonych litem, ESRD występowała u 18 pacjentów. Ryzyko ESRD u pacjentów przyjmujących lit było niskie (0,5%), mimo że było sześciokrotnie wyższe w porównaniu z osobami z populacji ogólnej kwalifikowanymi do przeszczepu nerki. W opisywanym badaniu średnia długość stosowania litu u pacjentów z ESRD wynosiła 23 lata, a wszyscy mieli 46 lat lub więcej. U 10 pacjentów, średnio 10 lat przed przeszczepem, przerwano leczenie litem. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) wynosiła 1,2%, była większa u mężczyzn i związana z wiekiem (Bendz i wsp., 2010).

Badacze francuscy, Bassilios i wsp. prześledzili w czasie ośmiu lat monitorowanie GFR u 1179 pacjentów, którzy krew na stężenie kreatyniny mieli pobieraną w paryskim laboratorium. Przynajmniej jedno oznaczenie kreatyniny wykonano u 59% pacjentów,

podczas gdy u 41% nigdy takiego oznaczenia nie wykonano. W grupach wiekowych 20-39, 40-59, 60-69,  $\geq 70$  lat odsetek pacjentów w stadium umiarkowanej przewlekłej choroby nerek (3 stadium PChN – GFR=30-59 ml/min) wynosił odpowiednio 36%, 53%, 73% i 77%, natomiast odsetek pacjentów w stadium ciężkiej i bardzo ciężkiej przewlekłej choroby nerek (4 i 5 stadium PChN– GFR<30ml/min) wynosił odpowiednio 3%, 5%, 5%, 8% (Bassilios i wsp., 2008). Niedawno badacze brytyjscy porównali czynność nerek 61 pacjentów (21 mężczyzn i 40 kobiet) leczonych litem przez okres średnio 15,6 lat oraz 62 pacjentów (16 mężczyzn i 44 kobiet) chorujących na choroby afektywne, nigdy nie leczonych litem. Średni wiek w obu grupach był podobny (56,7 i 54,9 lat , odpowiednio). Procent pacjentów z GFR<60 ml/min był istotnie większy w grupie pacjentów leczonych litem (34,4%), niż w grupie kontrolnej (13,1%). W grupie pacjentów przyjmujących lit nie było istotnej statystycznie korelacji między GFR, a długością stosowania litu (Tredget i wsp., 2010).

Najnowsza analiza 30 badań nad efektami długoterminowego leczenia litem na czynność nerek wykazała, że u większości pacjentów uszkodzenie współczynnika przesączania kłębuszkowego nie jest klinicznie istotne, a jego średnia redukcja o 0-5 mL/min na rok odpowiada tylko 5% poniżej prawidłowego GFR (McKnight i wsp., 2012). U 2% pacjentów leczonych litem przewlekła choroba nerek ulegnie progresji do schyłkowej niewydolności nerek (McKnight i wsp., 2012).

Obowiązujące rekomendacje kliniczne zalecają badanie funkcji nerek przed wprowadzeniem leczenia litem, a następnie jej monitorowanie w odstępach czasu nie dłuższych niż 6 tygodni. Całkowite ryzyko rozwoju ESRD jest niskie u pacjentów przyjmujących lit, dlatego w przypadkach braku wykładników klinicznych upośledzenia funkcji nerek wystarczające są badania coroczne (McKnight i wsp., 2012). Praktyczne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA – American Psychiatric Association) zalecają pomiar stężenia kreatyniny w surowicy co 2-3 miesiące podczas pierwszych 6 miesięcy litoterapii, a następnie co rok (Freeman M i Freeman S, 2006). W przypadku stwierdzenia u pacjenta leczonego litem objawów nefropatii wskazane jest odstawienie litu. Gdy stężenie kreatyniny w surowicy jest mniejsze niż 2,42 mg/dl (Markowitz i wsp., 2000), a GFR ma wartość powyżej 40 ml/min (Presne i wsp., 2003) uważa się, że istnieje duże prawdopodobieństwo poprawy czynności nerek. Pomimo odstawienia litu u pewnej grupy pacjentów dochodzi do pogarszania funkcji nerek i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Pacjent z objawami nefropatii po odstawieniu litu powinien pozostawać pod opieką lekarza nefrologa.



Odstawienie leczenia po ponad 10 latach może być decyzją trudną, zwłaszcza dla pacjentów, u których przyjmowanie litu całkowicie zmieniło funkcjonowanie i zapobiegło nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (excellent lithium responders). Po odstawieniu litu ryzyko samobójstwa lub nawrotu ChAD jest wysokie (Presne i wsp., 2003). Psychiatryczne konsekwencje odstawienia litu, powinny być zrównoważone przez korzyści poprawy funkcji nerek. Decyzja powinna być podjęta we współpracy leczonego pacjenta, lekarza psychiatry prowadzącego kurację litem i konsultującego lekarza nefrologa.

W badaniu usg nerek u pacjentów ze związaną z litem nefropatią cewkowo-śródmiąższową jest obserwowana miąższowa hiperechogenność, którą uważa się za dobry wskaźnik uszkodzenia śródmiąższu nerek. Zwiększona echogenność nerek koreluje proporcjonalnie ze stężeniem kreatyniny w surowicy. U większości pacjentów leczonych litem wielkość nerek w badaniu usg jest prawidłowa, nawet w przypadkach znacznej hiperechogenności i podwyższonych stężeń kreatyniny w surowicy, co może być dobrą wskazówką diagnostyczną odróżniającą nefropatię litową od innych chorób śródmiąższowych nerek. Mikrotorbiele o średnicy 1-2 mm pochodzące z cewek dystalnych i zbiorczych zazwyczaj nie są widoczne w badaniu usg, a występowanie większych torbieli u pacjentów z nefropatią litową jest rzadkością. Niekiedy można uwidocznic punktowe ogniska hiperechogeniczne rozproszone w śródmiąższu nerek odpowiadające mikrotorbielom (Karaosmanoglu i wsp., 2013).

## 2.4. Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc związane ze stosowaniem litu

Objawem ubocznym związanym z długotrwałym stosowaniem litu jest wzrost stężenia wapnia w surowicy, czyli hiperkalcemia, która została po raz pierwszy opisana w 1973 roku (Garfinkel i wsp., 1973). Do 1978 roku hiperkalcemii nie łączono z podwyższonym stężeniem parathormonu w surowicy (PTH) lub stężeniem PTH nieadekwatnym do poziomu wapnia (Christiansen i wsp., 1978). Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej spowodowane litem mają postać pierwotnej nadczynności przytarczyc (HPT – ang. hyperparathyroidism) z hiperkalcemią i zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem (hipokalciurią) (Sloand i Shelly, 2006). U pacjentów długotrwale przyjmujących lit (>10 lat) częstość występowania nadczynności przytarczyc wynosi ok. 10-15% (Hundley i wsp., 2006), a hiperkalcemii 7-10% (Bassilios i wsp., 2008; Janowsky i wsp., 2009) i jest wielokrotnie większa niż w populacji ogólnej (10% vs 0,1%) (Bendz i wsp., 1996; Palmer i wsp., 1987). Badając populację szwedzkich pacjentów leczonych litem stwierdzono, że nadczynność przytarczyc występuje u nich 7,5 razy częściej niż w szwedzkiej populacji generalnej. Podobnie, częstość występowania tego zaburzenia u pacjentek leczonych litem powyżej 60 roku życia była 7,5 razy wyższa w porównaniu z kobietami z populacji ogólnej w takim samym wieku, u których nadczynność przytarczyc występuje z większą częstością, niż w innych grupach populacji generalnej (Bendz i wsp., 1996). W najnowszej metaanalizie toksyczności litu, wykazano, że u pacjentów leczonych litem stężenia wapnia w surowicy było podwyższone średnio o 0,09 mmol/L, a stężenie parathormonu (PTH) średnio o 7,3 pg/mL (McKnight i wsp., 2012).

Wystąpienie związanej z litem nadczynności przytarczyc próbuje się wyjaśnić bezpośrednim, stymulującym działaniem litu na produkcję parathormonu oraz zaburzeniem przez błonowego, mediowanego wapniem przekazywania sygnału przez receptor wrażliwy na wapń (CaSR – ang. calcium-sensing receptor), który znajduje się w komórkach głównych przytarczyc. Spowodowana litem inaktywacja CaSR, związana ze zmniejszeniem jego wrażliwości powoduje niewystarczające hamowanie wydzielania PTH z komórek przytarczyc przez jony wapnia (Grünfeld i Rossier, 2009; Oliveira i wsp., 2010). Zwiększone uwalnianie parathormonu do krwi jest przyczyną podwyższonego stężenia wapnia w surowicy.

Zaburzenia gospodarki wapniowo – fosforanowej związanej z litem przypominają objawy kliniczne mutacji genetycznej dezaktywującej gen kodujący CaSR, czyli rodzinnej hiperkalcemii hipokalciurycznej (FHH – ang. familial hypocalciuric hypercalcemia) (Sloand

i Shelly, 2006). Wraz z podwyższonym stężeniem wapnia w surowicy i zmniejszonym dobowym wydalaniem wapnia z moczem, we krwi stwierdza się prawidłowe lub zmniejszone poziomy fosforanów, podwyższone lub prawidłowe stężenie parathormonu oraz prawidłowe wartości aktywnej postaci witaminy D-25(OH)D<sub>3</sub>. U pacjentów z HPT leczonych litem obserwuje się morfologiczne zmiany w przytarczycach, w 2/3 przypadków są to pojedyncze gruczolaki, a w pozostałej 1/3 wielogruczołowa hiperplazja (Hundley i wsp., 2006). Badanie z 2005 roku ujawniło większą częstość występowania choroby wielogruczołowej, która była obecna u 50% leczonych litem pacjentów z nadczynnością przytarczyc i występowała znacznie częściej w porównaniu z osobami z HPT w populacji ogólnej (Hundley i wsp., 2006).

Odstawienie litu u pacjentów z hiperkalcemią i nadczynnością przytarczyc nie powoduje szybkiego obniżenia stężenia wapnia w surowicy, co tłumaczy się istnieniem morfologicznych zmian w przytarczycach (Bendz i wsp., 1996; Bendz Sjödin i Aurell, 1996). Po chirurgicznym usunięciu pojedynczego gruczolaka, nawet u pacjentów nadal przyjmujących lit dochodzi w stosunkowo krótkim czasie do normalizacji poziomów wapnia we krwi (Hundley i wsp., 2006). W farmakologicznym leczeniu hiperkalcemii związanej ze stosowaniem litu skuteczny okazał się cinakalcet. Jest lekiem kalcimetycznym, allosterycznym aktywatorem receptora wrażliwego na wapń (CaSR), który obniża lub normalizuje stężenie wapnia, jednak tylko umiarkowanie wpływa na zmniejszenie poziomów PTH we krwi (Sloand i Shelly, 2006; Gregoor i de Jong, 2007).

Oznaczając poziom wapnia we krwi, należy pamiętać, że związane z poliurią i nefrogenną moczówką prostą zmniejszenie objętości osocza może być przyczyną fałszywie dodatniego wyniku stwierdzającego hiperkalcemię. Częstość hiperkalcemii jest wyższa u pacjentów z niewydolnością nerek, u których obniżone jest wydalanie wapnia z moczem. Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć przed wprowadzeniem leczenia węglanem litu, a następnie monitorować co roku lub częściej, jeśli występują objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (McKnight i wsp., 2012).

### 3. NOWE MARKERY BIOLOGICZNE USZKODZENIA NEREK

Wpływ litu na nerki jest związany z uszkodzeniem cewek i kłębuszków nerkowych. Dysfunkcja cewkowa może dotyczyć 30-80% pacjentów leczonych litem (Schou i Vestergaard, 1988). Na poziomie klinicznym objawia się ona różnego stopnia poliurią i polidypsją, a na poziomie laboratoryjnym upośledzoną zdolnością zagęszczania moczu. Uszkodzenie cewek spowodowane litem jest związane z 24-godzinnym wydalaniem dużej ilości rozcieńczonego moczu. Zmniejszenie zdolności zagęszczania moczu spowodowane litem wynosi maksymalnie 15% (McKnight i wsp., 2012). W badaniu ogólnym moczu po całonocnej hydropenii stwierdza się zmniejszenie ciężaru właściwego moczu ( $U_{max}$ ). Od pewnego czasu poszukuje się markera odzwierciedlającego związany z litem defekt zagęszczania moczu. Markerem takim jest  $\beta$ -2 mikroglobulina ( $\beta$ 2-MG – ang. beta-2-microglobulin), której stężenie w moczu koreluje ze stopniem uszkodzenia reabsorpcji cewkowej (Lisowska-Myjak, 2010; Adiyanti i Loho, 2012). Zwiększone wydalanie  $\beta$ 2-MG z moczem u pacjentów leczonych litem jest wskaźnikiem toksycznego działania tego jonu na cewkę proksymalną nefronu.

Przewlekła nefropatia cewkowo-śródmiążzowa (CTIN) związana z długotrwałym stosowaniem litu, prowadzi do wystąpienia przewlekłej choroby nerek (PChN), która pojawia się zazwyczaj po ponad 10 latach leczenia litem. Na poziomie laboratoryjnym uszkodzenie filtrującej funkcji kłębuszków objawia się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Ostatni przegląd 30 badań dotyczących nefrotoksyczności litu wykazał, że obniżenie GFR u pacjentów leczonych litem wynosi 0-5 ml/min na rok i jest znacząco niższe niż u zdrowych osób w takim samym wieku. Ryzyko schyłkowej niewydolności nerek u osób przyjmujących lit wynosi ok. 0,5% (McKnight i wsp., 2012). W ostatnich latach zidentyfikowano nowy marker uszkodzenia filtracji kłębuszkowej, którym jest NGAL, czyli lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (ang. neutrophil gelatinase-associated lipocalin). Jest to biomarker, którego stężenie dodatkowo koreluje z ciężkością uszkodzenia funkcji nerek u pacjentów z PChN (Lisowska-Myjak, 2010; Adiyanti i Loho, 2012).

### 3.1. Beta 2 – mikroglobulina ( $\beta$ 2-MG)

Od 1964 roku, kiedy  $\beta$ 2-mikroglobulina została wyizolowana z moczu chorego z uszkodzeniem cewek nerkowych w wyniku długotrwałej ekspozycji na kadm, a następnie scharakteryzowana w 1968 roku przez Berggarda i Bearn, białko to stanowi przedmiot intensywnego zainteresowania immunologów, onkologów i nefrologów (Bethea i Forman, 1990; Bukowska i wsp., 1998; Cylwik i Szmitkowski, 1997; Kopeć, 1983; Messner, 1984; Karlsson i wsp., 1980).  $\beta$ 2-mikroglobulina jest białkiem o niskiej masie cząsteczkowej 11 800 daltonów, który tworzy łańcuch lekki cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I (HLA-ang. human leukocyte antigen). Zbudowana jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zawierającego 100 aminokwasów i znajduje się na powierzchni większości jądrzastych komórek, w tym w szczególnie dużej ilości na limfocytach T i B oraz makrofagach (Bethea i Forman, 1990; Bernier i Fanger, 1972; Welsh i wsp., 1977).

W warunkach fizjologicznych główne źródło wolnej formy  $\beta$ 2-mikroglobuliny w surowicy i w innych płynach ustrojowych stanowi degradacja HLA (Welsh i wsp., 1977; Lotzniker i wsp., 1988), dlatego jej stężenie w surowicy okazało się pomocne przy oszacowaniu aktywności układu immunologicznego. Wysokie surowicze stężenie  $\beta$ 2-M przy prawidłowej wartości GFR wskazuje na zwiększoną syntezę tego białka, wynikającą z aktywacji układu HLA i komórek odpornościowych (Karlsson i wsp., 1980), bądź bezpośredniej produkcji przez komórki nowotworowe (Lotzniker i wsp., 1988),  $\beta$ 2-MG jest zatem markerem nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze oraz choroby mieloproliferacyjne. Podwyższony jej poziom w surowicy stwierdzono również w wielu chorobach autoimmunologicznych, takich jak celiakia, toczeń rumieniowaty układowy, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Gravesa-Basedowa, czy wole Hashimoto oraz w zakażeniu wirusami EBV, CMV, HIV i WZW A, B i C. Stężenie tego białka w surowicy u ludzi zdrowych nie przekracza zwykle 2,5 mg/l (Bethea i Forman, 1990; Kopeć, 1983).

Oznaczanie  $\beta$ 2-mikroglobuliny w surowicy i moczu znalazło również istotne zastosowanie w diagnostyce nefrologicznej (Bukowska i wsp., 1998). W prawidłowych warunkach to niskocząsteczkowe białko ulega swobodnej filtracji w kłębuszku nerkowym do moczu pierwotnego, a następnie całkowitej reabsorpcji przez komórki kanalikula proksymalnego, gdzie ma miejsce jego kataboliczny rozpad do aminokwasów. Wykazano, że upośledzenie przesączania kłębuszkowego ( $\downarrow$ GFR) wiąże się ze wzrostem stężenia  $\beta$ 2-MG

w surowicy krwi, uszkodzenie zaś nabłonka cewki bliższej nefronu powoduje zwiększoną utratę tego białka z moczem. W warunkach fizjologicznych ilość  $\beta$ 2-MG wydalanej z moczem jest mała i wynosi od 20 do 230  $\mu$ g na dzień. Wzrost stężenia  $\beta$ 2-MG w moczu, czyli proteinuria kanalikowa, która pojawiają się wcześniej od podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi (Schardijn i Statius van Eps, 1987) jest praktycznym wskaźnikiem przeładowania białkami, uszkodzenia i dysfunkcji komórek cewki proksymalnej (Revillard i Vincent, 1980). Stężenie  $\beta$ 2-MG w moczu jest uznawane za najczulszy i najbardziej specyficzny marker stopnia uszkodzenia komórek cewki bliższej nefronu (Bethea i Forman, 1990; Bukowska i wsp., Kopeć, 1983), natomiast pomiar stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny w surowicy, pozwala odróżnić uszkodzenie funkcji nerek od aktywacji układu immunologicznego.

Badacze, którzy dotychczas oznaczali stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny w moczu pacjentów leczonych litem poczynili niekiedy sprzeczne obserwacje. Niektórzy nie stwierdzali zwiększonego wydalania tego białka (Pedersen i wsp., 1987; Donker i wsp., 1979), niektórzy wykazywali podwyższone stężenia u niewielkiego odsetka badanych (Hallgren i wsp., 1979, Wallin i wsp., 1982), a jeszcze inni donosili o znacząco wyższym jego wydalaniu u leczonych litem w porównaniu z grupą kontrolną (Coppen i wsp., 1979). Opisywano również związek uzyskiwanych stężeń  $\beta$ 2-MG w moczu z całkowitą ilością przyjętego litu (Waller i wsp., 1984). Ostatnie badanie z 1997 roku wykazało wyższe stężenie  $\beta$ 2-MG w moczu pacjentów chorujących na chorobę afektywną dwubiegunową, którzy byli leczeni litem średnio przez 4,5 roku w porównaniu z grupą osób, u których nie stwierdzano objawów ChAD (Coşkunol i wsp., 1997).

### **3.2. NGAL – lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą**

NGAL, czyli lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą jest białkiem złożonym ze 178 aminokwasów o masie cząsteczkowej 25 000 daltonów, kowalentnie połączonym z żelatynazą pochodzącą z ludzkich neutrofilów. Białko to należy do rodziny lipokalin a jego gen ulega ekspresji w monocytach/makrofagach, neutrofilach, hepatocytach i komórkach nabłonkowych cewek nerkowych (Hyla-Klekot i Kokot, 2009; Haase i wsp., 2009; Bolignano i wsp., 2008). Niewielka, stała ekspresja zachodzi również w narządach, takich jak: macica, gruczoł krokowy, gruczoł ślinowy, płuco, tchawica, żołądek, jelito grube (Cowland i Borregaard, 1997; Xu i Venge, 2000). NGAL nazywany również lipokalina-2 lub syderokalina (Waikar i Bonventure, 2007) pośredniczy w odpowiedzi immunologicznej, bierze udział w apoptozie komórek oraz nefrogenezie poprzez stymulowanie różnicowania komórek mezenchymalnych w kierunku nabłonka cewek nerkowych (Haase i wsp., 2009). Synteza NGAL w komórkach nabłonkowych znacząco wzrasta na skutek ich uszkodzenia w procesach niedokrwiennych, zapalnych i nowotworowych (Xu i Venge, 2000; Vaidya i wsp., 2008; Schmidt-Ott, 2007). Prawdopodobnie NGAL uczestniczy również w reakcji chelatowania kompleksów żelazowych, które pobudzają wzrost bakterii oraz w procesie ich recyrkulacji drogą endocytozy, przez co działa ochraniająco na cewki nerkowe narażone na niedokrwienie (Mori i wsp., 2005).

W nerkach NGAL jest produkowany w dystalnych częściach nefronu, zwłaszcza w grubym odcinku ramienia wstępującego pętli Henlego i cewkach zbiorczych, skąd na skutek ich ostrego uszkodzenia jest wydzielany i stanowi główną frakcję NGAL wydalaną z moczem ostatecznym. NGAL obecny w moczu może pochodzić również z surowicy, z której drogą filtracji kłębuszkowej dostaje się do przesączu pierwotnego. W warunkach fizjologicznych przefiltrowany w kłębuszkach nerkowych NGAL jest jednak całkowicie reabsorbowany w cewce bliższej nefronu. Występujące w moczu monomery NGAL pochodzą z komórek nabłonka cewek nerkowych, natomiast dimery tego białka z neutrofilów krążących we krwi (Cai i wsp., 2010). Białko NGAL ulega wzmożonej ekspresji w proliferujących komórkach nabłonka i w uszkodzonych kanalikach nefronu. W przebiegu zadziałania czynnika nefrotoksycznego lub niedokrwiennego wzrost produkcji NGAL ma na celu ochronę funkcji nerek, zmniejszenie apoptozy i nasilenie regeneracji komórek nerkowych (Mishra i wsp., 2004; Devarajan; 2010) oraz może odgrywać rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury nabłonków (Yang i wsp., 2002). Wzrost stężenia NGAL w moczu jest widoczny już po 2 godzinach po zadziałaniu czynnika nefrotoksycznego,

podczas gdy wzrost kreatyniny w surowicy dopiero po 24 godzinach (Wagener i wsp., Nickolas i wsp., 2008).

Istnieją liczne doniesienia na temat wzrostu NGAL zarówno w surowicy i w moczu w przebiegu różnych stanów chorobowych. Stwierdzono wzrost NGAL w ostrym uszkodzeniu nerek spowodowanym niedokrwieniem (Mishra, 2004), szczególnie po zabiegach kardiochirurgicznych (Wagener i wsp.) lub po transplantacji nerek (Mishra i wsp., 2006; Parikh i wsp., 2006) oraz po podaniu substancji nefrotoksycznych (Mori i wsp., 2005; Nickolas i wsp., 2008; Mishra i wsp., 2004) lub radiologicznych środków kontrastowych (Hirsch i wsp., 2007). W ONN wywołanej przez środki kontrastowe, wynikającej z ostrego uszkodzenia cewek proksymalnych nefronu stwierdza się już po 2 godzinach duże stężenia NGAL w moczu, a następnie we krwi (Hirsch i wsp., 2007). Stężenie NGAL w surowicy jest czułym i wczesnym markerem ostrego uszkodzenia nerek pozwalającym na odróżnienie przednerkowej ONN od wywołanej martwicą cewek nerkowych ONN lub przewlekłej choroby nerek (PChN) (Waikar i Bonventure, 2007; Hirsch i wsp., 2007). Duże wydalanie NGAL z moczem jest niekorzystnym wskaźnikiem przebiegu ostrego uszkodzenia nerek (Parikh i wsp., 2006; Hirsch i wsp., 2007; Melnikov i Molitoris, 2008).

Zmiany w stężeniach NGAL obserwowano również w przebiegu przewlekłych chorób nerek. Stwierdzono, że NGAL w moczu odzwierciedla aktywność nefropatii toczniowej (Suzuki i wsp., 2008) oraz wykazuje zależność z ciężkością przebiegu autosomalnej dominującej torbielowatości nerek (Bolignano i wsp., 2007). Zaobserwowano, że stężenie NGAL w surowicy, jak i w moczu wzrasta również w przebiegu glomerulopatii, np. w ogniskowym stwardnieniu kłębuszków nerkowych. Pojawieniu się przewlekłej choroby nerek towarzyszył wzrost stężenia NGAL w surowicy, natomiast między stężeniem NGAL w moczu i proteinurią stwierdzono dodatnią korelację (Bolignano, Coppolino i wsp., 2008; Bolignano, Lacquaniti i wsp., 2008). Odkryto również, że stężenia NGAL ściśle odzwierciedlają całkowite uszkodzenie nerek towarzyszące przewlekłej nefropatii oraz stanowią silny i niezależny wskaźnik ryzyka progresji PChN (Bolignano, Lacquaniti i wsp., 2008). W 2007 roku zaproponowano teorię wyjaśniającą związek pomiędzy NGAL a współczynnikiem przesączania kłębuszkowego. Teoria została nazywana „forest fire theory”. Według tej teorii zwiększone stężenia NGAL występujące w PChN wynikają z ciągłej produkcji tego białka przez komórki cewek nerkowych, które są nadal żywe, pomimo ich uszkodzenia przez aktywny proces zapalny. Surowiczy wzrost kreatyniny



i zmniejszenie GFR są natomiast rezultatem utraty funkcjonalnych komórek nerkowych lub całych nefronów. Według tej teorii NGAL mógłby się stać markerem rzeczywistej aktywności procesu uszkodzenia nerek w przebiegu PChN (Mori i Nakao, 2007).

## **4. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY**

Głównym celem pracy była ocena wskaźników czynności nerek u 90 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących w celach profilaktycznych węglan litu przez co najmniej 5 lat oraz porównanie otrzymanych wyników z wynikami oceny czynności nerek w grupie kontrolnej 30 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie otrzymujących węglanu litu, dobranych pod względem płci i wieku.

Drugim celem pracy była analiza wpływu litu na czynność nerek w kontekście takich czynników jak płeć, wiek, długość stosowania litu czy jednocześnie stosowane leki oraz analiza wyników funkcji nerek w zależności od innych czynników klinicznych.

### **4.1 Hipotezy badawcze**

Postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. U pacjentów z ChAD leczonych litem istnieją wykładniki nieprawidłowej czynności nerek pod postacią dysfunkcji cewkowej objawiającej się zmniejszoną zdolnością zagęszczania moczu oraz dysfunkcji kłębuszkowej związanej ze wzrostem stężenia kreatyniny we krwi i obniżeniem GFR.
2. Istnieją różnice między uzyskanymi wynikami w grupie pacjentów przyjmujących lit i pacjentów z ChAD nie przyjmujących litu, dobranych pod względem płci i wieku.
3. W grupie pacjentów przyjmujących lit występują zależności pomiędzy wynikami funkcji nerek a płcią, wiekiem, długością stosowania litu oraz innymi czynnikami klinicznymi, takimi jak dodatkowo stosowane leki psychotropowe czy choroby współistniejące.

## **5. MATERIAŁ I METODY**

### **5.1 Osoby badane**

Badanie zostało wykonane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badania włączono 120 osób pochodzących z populacji polskiej. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV dla choroby afektywnej dwubiegunowej i w celu profilaktycznym otrzymywali leczenie normotymiczne. Osoby badane utworzyły 2 grupy: eksperymentalną i kontrolną. W grupie eksperymentalnej znalazło się 90 pacjentów leczonych litem przez okres co najmniej 5 lat, a w grupie kontrolnej 30 pacjentów przyjmujących leki psychotropowe, ale nigdy nie leczonych węglanem litu. Przy włączeniu do badania każdy pacjent był informowany o jego celu i przebiegu, uzyskiwał odpowiedź na ewentualne pytania oraz podpisywał zgodę. Zgoda na udział w badaniu została przygotowana oddzielnie dla pacjentów leczonych litem i dla pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio: załącznik nr 13.1. i załącznik nr 13.2.). Każdy badany wypełniał również kwestionariusz, który został przygotowany celem zebrania danych dotyczących przebiegu ChAD, stanu somatycznego pacjenta, przyjmowanych leków psychotropowych i innych dodatkowo stosowanych leków. Kwestionariusz został przygotowany oddzielnie dla grupy eksperymentalnej i kontrolnej (odpowiednio: załącznik nr 13.3. i załącznik nr 13.4.).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 893/10 oraz Uchwała nr 754/11).

### **5.1.1. Charakterystyka grupy eksperymentalnej**

Badaniem objęto pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych w celach profilaktycznych węglanem litu. Przez cały okres przyjmowania litu pacjenci byli pod opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Warunkiem włączenia do grupy był ponad pięcioletni okres leczenia tym lekiem normotymicznym. Znalazło się w niej 90 pacjentów w wieku 36-82 lat ( $60 \pm 10$ ), w tym 30 mężczyzn w wieku 36-78 lat i 60 kobiet w wieku 37-82 lat. Długość trwania choroby afektywnej dwubiegunowej wyniosła w tej grupie 6-51 ( $24 \pm 11$ ), a pacjenci przyjmowali węglan litu przez 5-41 lat ( $16 \pm 10$ ). Stężenie litu w surowicy było utrzymywane w zakresie 0,5 - 0,8 mmol/l, a jego średnia wartość wyniosła  $0,63 \pm 0,11$  mmol/l. Wszyscy pacjenci wypełniali kwestionariusz (załącznik nr 13.3.), który zawierał pytania dotyczące współistniejących chorób somatycznych i przyjmowanych leków. W grupie eksperymentalnej znalazło się 22 pacjentów przyjmujących lit w monoterapii (24%), a pozostali przyjmowali również inne leki psychotropowe. Rozpoznaną i leczoną cukrzycę wykazano u 7 pacjentów, nadciśnienie tętnicze u 26, a zaburzenia funkcji tarczycy stwierdzono u 26 badanych.

Charakterystykę kliniczną pacjentów z grupy eksperymentalnej przedstawiono w Tabeli 5.1.1.

Za pomocą testu t Studenta wykazano brak istotnych różnic między średnim wiekiem, długością trwania ChAD, długością leczenia litem i stężeniem litu w surowicy u mężczyzn i kobiet w grupie eksperymentalnej ( $p > 0,05$ ).

### **5.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej**

Grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), którzy przyjmowali leki psychotropowe, ale nigdy nie byli leczeni węglanem litu jako lekiem normotymicznym. Dobrano ich względem płci i wieku do pacjentów przyjmujących lit. Badani byli pacjentami Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie kontrolnej znalazło się 30 pacjentów w wieku 35-85 lat ( $56 \pm 12$ ), w tym 10 mężczyzn w wieku 35-85 lat oraz 20 kobiet w wieku 36-76 lat. Długość choroby afektywnej dwubiegunowej w tej grupie badanych wynosiła 2-37 ( $14 \pm 8$ ).

Charakterystykę kliniczną pacjentów z grupy kontrolnej przedstawiono w Tabeli 5.1.2.

Za pomocą testu t Studenta twierdzono brak istotnych różnic między średnim wiekiem i długością trwania ChAD u mężczyzn i kobiet w grupie kontrolnej ( $p > 0,05$ ).

### **5.1.3. Różnica między grupą eksperymentalną i kontrolną**

W obu badanych grupach, zarówno eksperymentalnej jak i kontrolnej, proporcja kobiet i mężczyzn była taka sama i wynosiła 2:1. Średni wiek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej był podobny, jak również podobny był wiek kobiet i mężczyzn w obu grupach.

Istotną różnicę stwierdzono pomiędzy długością trwania choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej. U pacjentów przyjmujących lit była ona dłuższa niż u pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio  $24 \pm 11$  lat vs  $14 \pm 8$  lat). P – wartość testu t Studenta dla porównania długości trwania ChAD u pacjentów z obu grup wynosiła  $p < 0,001$ .

**TABELA 5.1.1. Dane charakteryzujące grupę eksperymentalną**

		GRUPA EKSPERYMENTALNA		
		WSZYSCY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY
		N= 90	N= 30	N= 60
<b>Wiek (lata)</b>	średnia±SD	<b>60 ± 10</b>	<b>58 ± 10</b>	<b>61 ± 11</b>
	zakres	<b>36-82</b>	<b>36-78</b>	<b>37-82</b>
	mediana	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>61</b>
<b>Długość trwania ChAD (lata)</b>	średnia±SD	<b>24 ± 11</b>	<b>25 ± 12</b>	<b>23 ± 10</b>
	zakres	<b>6-51</b>	<b>9-51</b>	<b>6-44</b>
	mediana	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>19,5</b>
<b>Długość leczenia litem (lata)</b>	średnia±SD	<b>16 ± 9</b>	<b>17 ± 8</b>	<b>16 ± 10</b>
	zakres	<b>5-41</b>	<b>5-38</b>	<b>5-41</b>
	mediana	<b>15</b>	<b>15,5</b>	<b>14</b>
<b>Stężenie litu w surowicy (mmol/l)</b>	średnia±SD	<b>0,63±0,11</b>	<b>0,63±0,09</b>	<b>0,64±0,12</b>

**TABELA 5.1.2. Dane charakteryzujące grupę kontrolną**

		GRUPA KONTROLNA		
		WSZYSCY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY
		30	10	20
<b>Wiek (lata)</b>	średnia±SD	<b>56 ± 12</b>	<b>55 ± 18</b>	<b>56 ± 9</b>
	zakres	<b>35-85</b>	<b>35-85</b>	<b>36-76</b>
	mediana	<b>54</b>	<b>47,5</b>	<b>55,5</b>
<b>Długość trwania ChAD (lata)</b>	średnia±SD	<b>14 ± 8</b>	<b>12 ± 9</b>	<b>15 ± 8</b>
	zakres	<b>2-37</b>	<b>2-28</b>	<b>4-37</b>
	mediana	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>15</b>

## 5.2. Sposób przeprowadzenia badania

Każdemu zakwalifikowanemu do badania pacjentowi wyznaczano dzień, w którym był on proszony o przyniesienie w jałowym pojemniku moczu z pierwszej porannej mikcji oraz przyjsie na czczo celem pobrania krwi na badania laboratoryjne. Wyznaczonego dnia wykonywano również badanie ultrasonograficzne (usg) jamy brzusznej celem oceny morfologii i wielkości nerek.

Pacjentom zalecono przyjsie na czczo, czyli nie przyjmowanie pokarmów i płynów 8 godzin przed badaniem. Krew pełna była pobierana rano (godz. 8:00) do próbówki „na skrzep” celem oznaczenia w surowicy stężenia kreatyniny metodą enzymatyczną, stężenia albumin metodą immunoturbidymetryczną oraz wapnia całkowitego metodą kalorymetryczną arsenazo III. Pomiar kreatyniny i wapnia całkowitego został wykonany w Pracowni Biochemii, a albumin w Pracowni Białek Centralnego Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu.

Stężenie kreatyniny w surowicy posłużyło do obliczenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR ang. glomerular filtration rate), czyli wskaźnika funkcji wydalniczej nerek. Szacowany GFR - eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate) uzyskano za pomocą obliczeń z wykorzystaniem skróconego wzoru MDRD (ang. Modification of Diet in Renal Disease), który wymaga znajomości surowiczego stężenia kreatyniny, wieku, rasy oraz płci badanego i jest przedstawiany następująco:

$$eGFR = 186,3 \times Scr^{-1,5} \times \text{wiek}^{-0,203} \times A \times B,$$

gdzie: GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>];

Scr – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl];

A = 0,742 jeżeli kobieta; B = 1,21 jeżeli rasa czarna.

Stężenie litu w surowicy u pacjentów z grupy eksperymentalnej oznaczano w Laboratorium Poradni Psychiatrycznej przy Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu za pomocą analizatora EasyLyte metodą potencjometrii bezpośredniej. Metoda ta polega na pomiarze różnicy potencjałów elektrochemicznych między elektrodami jonoselektywnymi zanurzonymi w analizowanych roztworach. Jedna elektroda jest elektrodą wskaźnikową, której potencjał zależy od stężenia oznaczonego jonu litu, druga jest elektrodą odniesienia,

której potencjał w czasie trwania pomiaru nie zmienia się. Różnica potencjałów między elektrodami zależy wprost od stężenia litu w badanej surowicy.

Analiza moczu otrzymanego z pierwszej porannej mikcji po 8 – godzinnej hydropenii polegała na badaniu ogólnym metodą suchych testów paskowych w oparciu o reakcje enzymów i/lub substratów zawartych w moczu z substancjami na polach reakcyjnych oraz mikroskopowej ocenie osadu moczu. Badania zostały wykonane w Pracowni Analityki Centralnego Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu. Dodatkowo w Pracowni Biochemii wyżej wymienionego laboratorium oznaczono stężenie kreatyniny w moczu z zastosowaniem metody enzymatycznej.

Część pobranej rano krwi i przyniesionego przez pacjenta moczu odwirowano w wirówce firmy MPW 221 z prędkością 3000 obrotów/minutę przez 10 minut, a następnie przechowywano w probówkach w temperaturze minus 80°C. Zamrożony materiał biologiczny został dostarczony do Pracowni Immunopatologii Chorób Nerek i Zgodności Tkanek przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu pod kierownictwem prof. dr hab. med. Andrzeja Oko. Tu po rozmrożeniu w temperaturze pokojowej oznaczono surowicze i moczowe stężenie  $\beta$ -2-mikroglobuliny ( $\beta$ 2-MG) i lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) oraz mikroalbuminurię za pomocą metody *ELISA* (*ang.* enzyme-linked immunosorbent assay). Metodę *ELISA*, czyli test immunoenzymatyczny stosuje się do jakościowego i ilościowego oznaczania antygenów zawartych w materiałach biologicznych. W niniejszym badaniu zastosowano test bezpośredniego wiązania tzw. „sandwich” *ELISA*, w którym wykorzystano dwa przeciwciała monoklonalne rozpoznające różne determinanty obecne w tej samej cząsteczce antygeny, w tym wypadku jednego z oznaczanych białek. Do przeprowadzenia oznaczeń wykorzystano następujące zestawy firmy DRG MedTek: NGAL (KIT-034),  $\beta$ 2-MG (EIA1789) oraz mikroalbuminuria (EIA 3881).

Część zamrożonego i przechowywanego w probówkach w temperaturze minus 80°C osocza uzyskanego od pacjentów, u których wykazano podwyższone stężenie wapnia w surowicy (hiperkalcemia) przekazano do Centralnego Laboratorium Analityczno - Biochemicznego w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu celem oznaczenia stężenia parathormonu (PTH) za pomocą metody *ECLIA* (elektrochemiluminescencji) aparatem Cobas 6000 firmy Roche.



W wyznaczonym dniu każdy pacjent został poddany ok. godz. 11:00 badaniu ultrasonograficznemu jamy brzusznej z oceną wielkości i morfologii nerek w Gabinetcie Ultrasonografii Zakładu Radiologii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu. Pacjent otrzymał zalecenie przygotowania się do badania obrazowego (załącznik nr 13.5.) za pomocą aparatu Esaote Technos MPX.

Po trzech miesiącach od daty pierwszego badania, ponownie proszono pacjentów o przyniesienie do analizy moczu z pierwszej porannej mikcji i przyjście na czczo celem pobrania krwi. W surowicy określano stężenie kreatyniny i albumin, natomiast mocz służył do badania ogólnego oraz oznaczenia stężenia kreatyniny. Podobnie jak za pierwszym razem zamrożono odwirowaną surowicę i mocz, które po odmrożeniu wykorzystano do oznaczenia mikroalbuminurii oraz surowiczego i moczowego stężenia NGAL i  $\beta$ 2-MG za pomocą metody ELISA. Procedury wykonania wymienionych badań były identyczne jak za pierwszym razem. Parametry oceniające funkcje nerek przedstawiono w Tabeli 5.2.1.

U badanych pacjentów poszukiwano wykładników przewlekłej choroby nerek (PChN), która wg wytycznych NKF: K/DOQI (National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcome Quality Initiative) jest stanem, w którym spełnione jest  $\geq 1$  z podanych niżej kryteriów (Czekalski, 2004; National Kidney Foundation, 2002):

- uszkodzenie nerek utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, co objawia się nieprawidłowościami morfologicznymi lub markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w badaniach krwi lub moczu (np. albuminuria), bądź w badaniach obrazowych;
- $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 ml/min/1,73 m}^2$  przez  $\geq 3$  miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez.

Przewlekła choroba nerek związana ze zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonych przez procesy chorobowe toczące się w miąższu nerek została podzielona na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) na stadia (National Kidney Foundation, 2002). Podział PChN został przedstawiony w Tabeli 5.2.2.

**TABELA 5.2.1. Oznaczone parametry oceniające funkcję nerek, kalcemię i funkcję przytarczyc.**

Nr	Badanie	Skrót*	Jednostka	Wartości nieprawidłowe	Zaburzenie	
1.	Badanie ogólne moczu: ciężar właściwy (gęstość względna)	<b>c.w.</b>	g/ml	$\leq 1,005$	Izostenuria Upośledzona zdolność zagęszczania moczu	
2.	Albuminy w surowicy	<b>Alb.</b>	mg/dl	$> 5200$	Zagęszczenie krwi/ Odwodnienie	
3.	Albuminuria w pierwszej porannej próbce moczu (American Diabetes Association, 1994)	<b>Mikroalb.</b>	$\mu\text{g/ml}$	20-200	Mikroalbuminuria	Uszkodzenia błony filtracyjnej kłębuszków- wskaźnik uszkodzenia nerek
		<b>Makroalb.</b>		$> 200$	Makroalbuminuria	
4.	Stosunek $\frac{\text{albumina}}{\text{kreatynina}}$ w moczu (Houlihan i wsp., 2002)	<b>UACR</b>	mg/g	30-300	Mikroalbuminuria	
		<b>UACR</b>		$> 300$	Makroalbuminuria	
5.	Kreatynina w surowicy	<b>Crea</b>	mg/dl	$\text{♂} > 1,17$	Pogorszenie czynności wydalniczej nerek - $\uparrow$ gdy nieczynna około połowa miąższu nerkowego	
				$\text{♀} > 0,95$		
6.	Współczynnik przesączania kłębuszkowego, oszacowany ze wzoru MDRD (Levey i wsp., 1999)	<b>eGFR</b>	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	$< 60$	Zaburzenia filtracji kłębuszkowej Zmniejszony klirens kreatyniny	
7.	Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL)	surowica	<b>sNGAL</b>	ng/ml	$> 435$	Zaburzenia filtracji kłębuszkowej
		mocz	<b>uNGAL</b>	ng/ml	$> 231$	
8.	$\beta$ -2-mikroglobulina ( $\beta$ 2-MG)	surowica	<b>s <math>\beta</math>2-MG</b>	$\mu\text{g/ml}$	$> 2,0$	Dysfunkcja cewkowa
		mocz	<b>u<math>\beta</math>2-MG</b>	$\mu\text{g/ml}$	$> 0,2$	
9.	Wapń całkowity w surowicy	<b>Ca<sup>2+</sup></b>	mmol/l	$> 2,65$	Hiperkalcemia	
10.	Parathormon w surowicy	<b>PTH</b>	pg/ml	$> 65$	Nadczynność przytarczyc	

\* Skróty oznaczanych parametrów czynności nerek stosowane w pracy

**TABELA 5.2.2. Podział przewlekłej choroby nerek (PChN)**

<b>Stadium</b>	<b>Opis</b>	<b>GFR*</b>	<b>Inne używane pojęcia</b>
<b>1</b>	uszkodzenie nerek z prawidłowym lub ↑ GFR	<b>&gt; 90</b>	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź widoczne w badaniach obrazowych
<b>2</b>	uszkodzenie nerek z łagodnie ↓GFR	<b>60-89</b>	utajona niewydolność nerek
<b>3</b>	uszkodzenie nerek z umiarkowanie ↓GFR	<b>30-59</b>	jawna wyrównana niewydolność nerek
<b>4</b>	uszkodzenie nerek ze znacznym ↓GFR	<b>15-29</b>	jawna niewyrównana niewydolność nerek
<b>5</b>	niewydolność nerek krańcowa mocznica – jeśli występują objawy kliniczne niewydolności nerek	<b>&lt; 15 lub dializa</b>	schyłkowa (terminalna) niewydolność nerek (SNN); ESRD – ang. end stage renal disease

\*GFR w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

Stadia 2-5 PChN nazywa się przewlekłą niewydolnością nerek.

### 5.3. Analiza statystyczna

Wyniki badań czynności nerek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej uzyskane dwukrotnie z trzymiesięcznym odstępem czasu przedstawiono jako średnie. Uzyskane dane pochodziły ze skali interwałowej, jednak test Shapiro-Wilka w większości parametrów wykazał brak ich zgodności z rozkładem normalnym. Obliczenia statystyczne wykonano więc z zastosowaniem zarówno testów parametrycznych (w przypadku spełnienia założeń) oraz testów nieparametrycznych. Uśrednione wyniki przedstawiono w grupach i w zależności od płci jako wartości średnie, odchylenie standardowe, medianę oraz wartość minimum i maksimum. Do analizy różnic badanych parametrów między grupą badaną i kontrolną oraz pomiędzy podgrupą mężczyzn i kobiet w obrębie badanej grupy stosowano test t Studenta lub test nieparametryczny Manna-Whitneya. W przypadku porównania większej ilości grup jednocześnie zastosowano test Kruskala – Wallisa. W przypadku wystąpienia istotnych różnic zastosowano test „post-hoc” Dunn’a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Do analizy zależności między długością stosowania litu oraz wiekiem a wynikami funkcji nerek zastosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Za różnicę istotnie statystycznie uznano wartość funkcji testowej przy poziomie istotności  $p < 0,05$ . Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft.

## **6. WYNIKI BADANIA**

### **6.1. Porównanie wyników czynności nerek u pacjentów grupy eksperymentalnej i kontrolnej**

#### **6.1.1. Ciężar właściwy moczu (gęstość względna)**

Dane dotyczące ciężaru właściwego moczu przedstawiono w Tabeli 6.1.1.

Wykazano istotną statystycznie różnicę między pacjentami grupy eksperymentalnej i kontrolnej ( $p < 0,001$ ) oraz pomiędzy mężczyznami leczonymi litem i mężczyznami z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

#### **6.1.2. Stężenie kreatyniny w surowicy**

Dane dotyczące stężenia kreatyniny w surowicy przedstawiono w Tabeli 6.1.2. Stwierdzono istotną różnicę między mężczyznami a kobietami przyjmującymi lit ( $p < 0,001$ ) oraz różnicę między mężczyznami i kobietami z grupy kontrolnej ( $p = 0,01$ ).

Na Rycinie 6.1.1. przedstawiono stężenie kreatyniny w surowicy u kobiet i mężczyzn z grupy eksperymentalnej.

P – wartość testu U Manna-Whitneya dla porównania kobiet i mężczyzn przyjmujących lit wynosiła  $p < 0,001$ .

Na Rycinie 6.1.2. przedstawiono stężenie kreatyniny w surowicy u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

P – wartość testu U Manna-Whitneya dla porównania kobiet i mężczyzn nie leczonych litem wynosiła  $p = 0,01$ .

W Tabeli 6.1.3. przedstawiono porównanie za pomocą testu Kruskala-Wallisa uzyskanych stężeń kreatyniny w surowicy w 3 podgrupach wiekowych (35-45; 46-60; >60lat).

Stwierdzono brak różnic wartości uzyskanych stężeń kreatyniny w surowicy w zależności od podgrup wiekowych.

**TABELA 6.1.1. Ciężar właściwy moczu (c.w.)**

<b>Ciężar właściwy moczu c.w. (g/ml)</b>	<b>Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)</b>	<b>Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)</b>
<b>Wszyscy badani</b>	<b>1,014 ± 0,012*</b>	<b>1,021 ± 0,008</b>
<b>Mężczyźni</b>	<b>1,013 ± 0,005**</b>	<b>1,022 ± 0,008</b>
<b>Kobiety</b>	1,015 ± 0,014	1,020 ± 0,008

**P – wartość testu U Manna-Whitneya:**

**\*p < 0,001** Istotna różnica między pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**\*\*p < 0,001** Istotna różnica między mężczyznami leczonymi litem a mężczyznami nie przyjmującymi litu

**TABELA 6.1.2. Stężenie kreatyniny w surowicy**

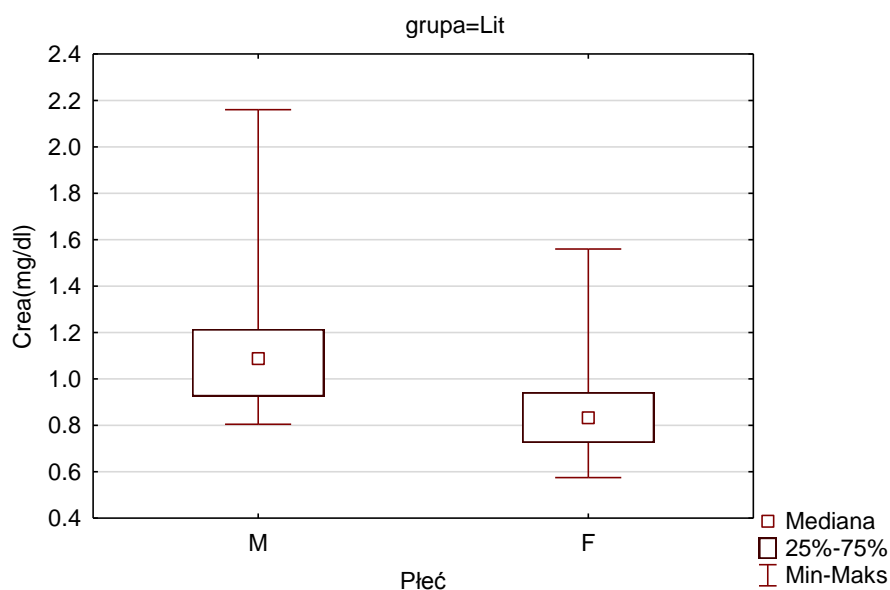
<b>Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)</b>	<b>Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)</b>	<b>Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)</b>
<b>Wszyscy badani</b>	0,93 ± 0,25	0,88 ± 0,18
<b>Mężczyźni</b>	<b>1,13 ± 0,27*</b>	<b>1,02 ± 0,18**</b>
<b>Kobiety</b>	<b>0,84 ± 0,19</b>	<b>0,80 ± 0,13</b>

**P – wartość testu U Manna-Whitneya :**

**\*p < 0,001** Istotna różnica między mężczyznami a kobietami przyjmującymi lit

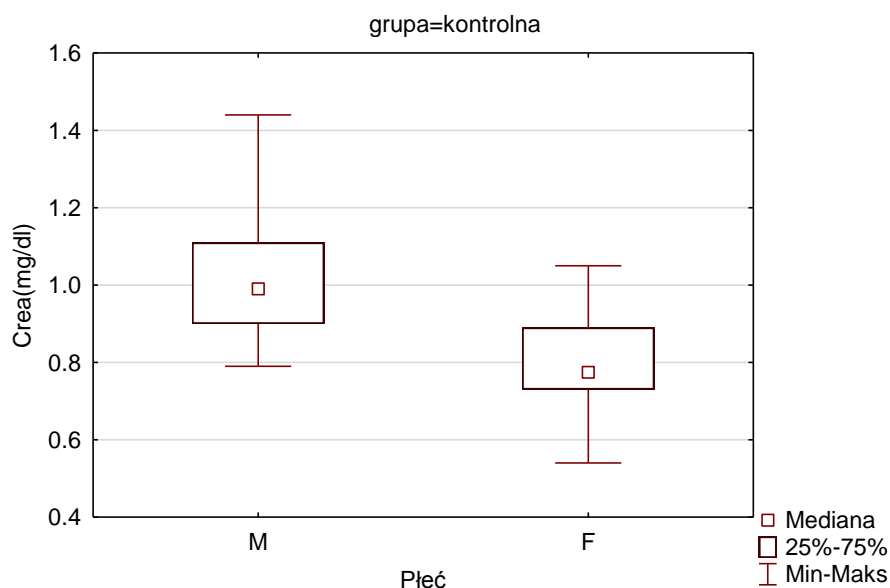
**\*\*p = 0,01** Istotna różnica między mężczyznami i kobietami z grupy kontrolnej

**RYCINA 6.1.1. Stężenie kreatyniny w surowicy (Crea) u mężczyzn i kobiet z grupy eksperymentalnej.**



Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy między kobietami i mężczyznami z grupy eksperymentalnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p < 0,001$ .

**RYCINA 6.1.2. Stężenie kreatyniny w surowicy (Crea) u mężczyzn i kobiet z grupy kontrolnej**



Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy między kobietami i mężczyznami z grupy eksperymentalnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p < 0,001$ .

**TABELA 6.1.3. Wyniki stężenia kreatyniny w surowicy (Crea) w 3 podgrupach wiekowych**

<b>KREATYNINA W SUROWICY Crea (mg/dl)</b>				
<b>Podgrupy wiekowe</b>	<b>n ważnych</b>	<b>Średnia±SD (zakres)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Poziom istotności</b>
<b>35-45 lat</b>	<b>10</b>	<b>0,90 ± 0,14 (0,69 - 1,19)</b>	<b>0,91</b>	<b>p =0,968</b>
<b>46-60 lat</b>	<b>36</b>	<b>0,94 ± 0,26 (0,57 - 2,16)</b>	<b>0,90</b>	
<b>powyżej 60 lat</b>	<b>44</b>	<b>0,94 ± 0,25 (0,60 - 1,56)</b>	<b>0,88</b>	

Porównanie uzyskanych wyników stężenia kreatyniny w surowicy (Crea) u pacjentów z grupy eksperymentalnej w 3 podgrupach wiekowych (35-45; 46-60; > 60 lat) za pomocą testu Kruskala-Wallisa wykazało brak istotnych statystycznie różnic.



### **6.1.3. Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)**

Dane dotyczące oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) zostały przedstawione w Tabeli 6.1.4.

Stwierdzono znaczącą różnicę między oszacowanym z wzoru MDRD współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w grupie eksperymentalnej i kontrolnej ( $p=0,01$ ), jak również pomiędzy mężczyznami przyjmującymi lit i nie leczonymi litem. Istotną różnicę stwierdzono również między kobietami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej ( $p=0,01$ ).

Na Rycinie 6.1.3. przedstawiono wartość oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej.

P – wartość testu U Manna-Whitneya dla porównania pacjentów leczonych litem i nie przyjmujących litu wynosiła  $p=0,01$ .

W Tabeli 6.1.5. przedstawiono porównanie uzyskanych wyników eGFR w 3 podgrupach wiekowych (35-45; 46-60; >60 lat) za pomocą testu Kruskala-Wallisa.

Wykazano różnicę pomiędzy wartościami współczynnika przesączania kłębuszkowego w zależności od podgrupy wiekowej.

Dalsza analiza za pomocą testu “post-hoc” Dunn’a wykazała istotną różnicę pomiędzy wartościami współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów z grupy eksperymentalnej w najmłodszej podgrupie wiekowej (35-45 lat) oraz podgrupie najstarszej (powyżej 60 roku życia) ( $p=0.026$ ).

U pacjentów powyżej 60 roku życia wartości eGFR były istotnie mniejsze niż u pacjentów w wieku 35-45 lat.

**TABELA 6.1.4. Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)**

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)	Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)
Wszyscy badani	73 ± 16**	83 ± 16
Mężczyźni	73 ± 18***	84 ± 17
Kobiety	73 ± 15**	83 ± 16

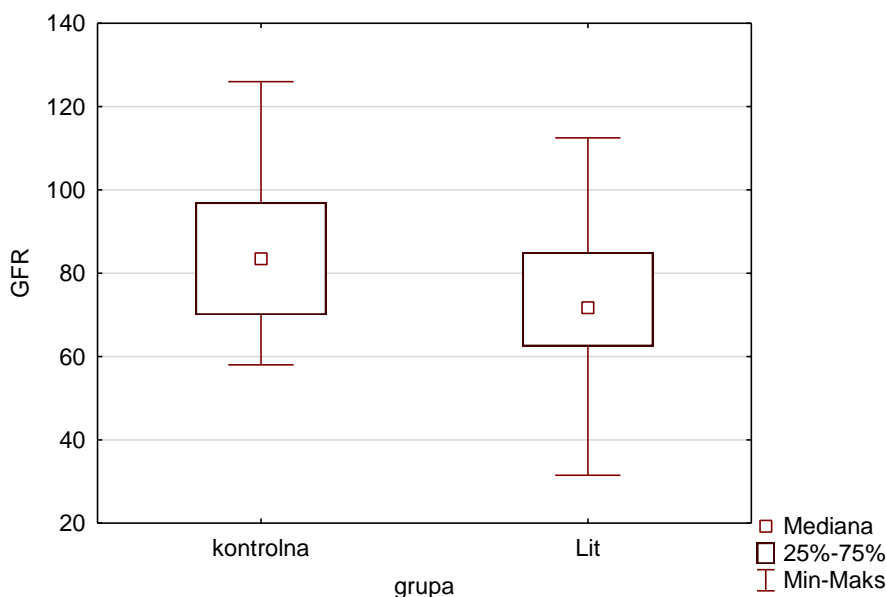
**P** – wartość testu U Manna-Whitneya:

**\*\*p=0,01** Istotna różnica między pacjentami grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**\*\*\* p<0,1** Różnica między mężczyznami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**\*\*p=0,01** Istotna różnica między kobietami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**RYCINA 6.1.3. Współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) w grupie eksperymentalnej i kontrolnej**



Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy między pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p=0,01$ .

**TABELA 6.1.5. Uzyskane wyniki eGFR w 3 podgrupach wiekowych**

<b>WSPÓLCZYNNIK PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>				
<b>Podgrupy wiekowe</b>	<b>n ważnych</b>	<b>Średnia±SD (zakres)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Poziom istotności</b>
<b>35-45 lat</b>	10	86 ± 16 (53 - 101)	92	<b>p =0,032</b>
<b>46-60 lat</b>	36	73 ± 14 (31 - 112)	71	
<b>powyżej 60 lat</b>	44	70 ± 16 (35 - 104)	69	

Porównanie za pomocą test Kruskala-Wallisa oraz testu “post-hoc” Dunn’a uzyskanych wartości oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego w 3 podgrupach wiekowych (35-45; 46-60; > 60 lat) u pacjentów z grupy eksperymentalnej wykazało istotnie statystyczną różnicę  $p=0.026$ .

#### **6.1.4. Mikroalbuminuria i stosunek albumina/kreatynina w moczu (UACR)**

Dane dotyczące mikroalbuminurii przedstawiono w Tabeli 6.1.6.

Wartości mikroalbuminurii porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej oraz w zależności od płci pod względem mikroalbuminurii.

Dane dotyczące obliczonego stosunku albumina/kreatynina w moczu (UACR) przedstawiono w Tabeli 6.1.7.

Wartości mikroalbuminurii porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej oraz w zależności od płci pod względem UACR.

#### **6.1.5. Stężenie albumin w surowicy**

Dane dotyczące wartości stężenia albumin w surowicy przedstawiono w Tabeli 6.1.8.

Wartości stężenia albumin w surowicy porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya

Stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej oraz w zależności od płci pod względem wartości stężenia albumin w surowicy.

**TABELA 6.1.6. Mikroalbuminuria**

<b>Mikroalbuminuria (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)</b>	<b>Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)</b>
<b>Wszyscy badani</b>	13 $\pm$ 18	16 $\pm$ 22
<b>Mężczyźni</b>	14 $\pm$ 16	13 $\pm$ 18
<b>Kobiety</b>	12 $\pm$ 20	18 $\pm$ 24

Porównanie wartości mikroalbuminurii pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

**TABELA 6.1.7. Stosunek albumina/kreatynina w moczu (UACR)**

<b>UACR (mg/g)</b>	<b>Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)</b>	<b>Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)</b>
<b>Wszyscy badani</b>	18 $\pm$ 39	21 $\pm$ 39
<b>Mężczyźni</b>	15 $\pm$ 18	9 $\pm$ 13
<b>Kobiety</b>	19 $\pm$ 45	27 $\pm$ 45

Porównanie wartości UACR pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

**TABELA 6.1.8. Albuminy w surowicy**

<b>Stężenie albumin w surowicy (mg/dl)</b>	<b>Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)</b>	<b>Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)</b>
<b>Wszyscy badani</b>	4558 ± 381	4485 ± 419
<b>Mężczyźni</b>	4529 ± 432	4466 ± 299
<b>Kobiety</b>	4572 ± 356	4496 ± 478

Porównanie wartości stężenia albumin w surowicy pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

### 6.1.6. Hiperkalcemia i stężenie parathormonu (PTH) w surowicy

Dane dotyczące wartości stężeń wapnia całkowitego w surowicy przedstawiono w Tabeli 6.1.9.

Wartości stężenia wapnia w surowicy porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej ( $p < 0,01$ ).

Jak wynika z Tabeli 6.1.9. pacjenci przyjmujący lit wykazywali wyższe stężenia wapnia całkowitego w surowicy niż pacjenci z grupy kontrolnej.

Na Rycinie 5.1.4. przedstawiono wartości wapnia całkowitego w surowicy u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej.

P – wartość testu U Manna-Whitneya dla porównania pacjentów leczonych litem i nie przyjmujących litu wynosiła  $p = 0,01$ .

W Tabeli 6.1.10. zostało przedstawione porównanie w grupie eksperymentalnej oznaczonych parametrów funkcji nerek w zależności od kalcemii.

Czynność nerek pacjentów z normokalcemią i hiperkalcemią porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Jak wynika z Tabeli 6.1.10. czynność nerek u badanych z hiperkalcemią nie różniła się istotnie statystycznie od funkcji nerek pacjentów z prawidłowym poziomem wapnia w surowicy.

Dane dotyczące uzyskanych średnich stężeń parathormonu (PTH) u pacjentów z grupy eksperymentalnej przedstawiono w Tabeli 6.1.11.

U 1/3 przebadanych pacjentów z hiperkalcemią stwierdzono nadczynność przytarczyc, w tym u 1/2 mężczyzn przyjmujących lit. Stężenie PTH było wyższe u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio  $50,9 \pm 29,9$  vs  $62,9 \pm 34,4$  pg/ml).

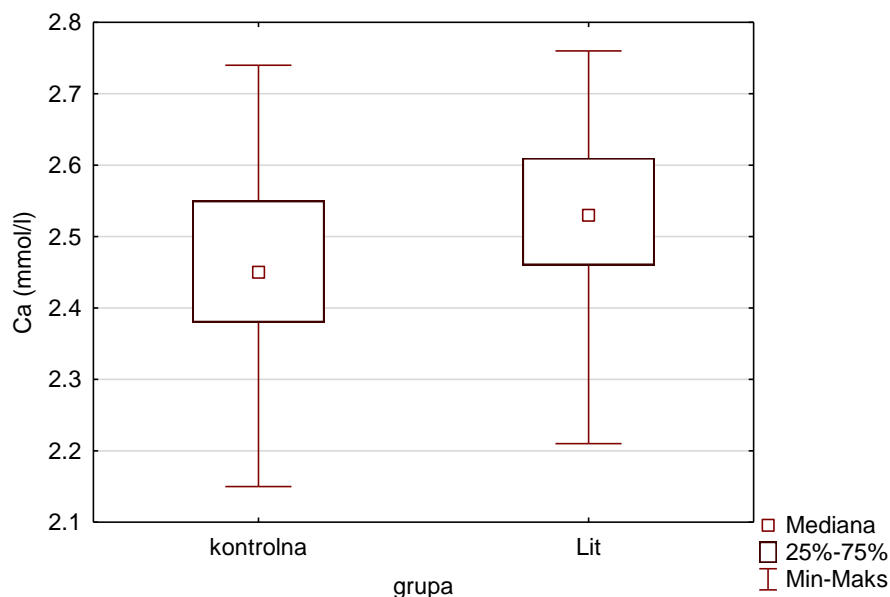
**TABELA 6.1.9. Wartości stężenia wapnia całkowitego w surowicy**

Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)	Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)	Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)
Wszyscy badani	<b>2,53 ± 0,13</b>	<b>2,46 ± 0,12*</b>
Mężczyźni	2,54 ± 0,15	2,51 ± 0,15
Kobiety	2,54 ± 0,26	2,56 ± 0,13

**P-wartość testu U Manna-Whitneya:**

**\*p<0,01** Istotna różnica między pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolną

**RYCINA 6.1.4. Stężeniem wapnia całkowitego w surowicy (Ca<sup>2+</sup>) w grupie eksperymentalnej i kontrolnej**



Porównanie stężenia wapnia całkowitego w surowicy pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę p<0,01.



**TABELA 6.1.10. Parametry funkcji nerek u pacjentów z normo i hiperkalcemią**

<b>MATERIAL</b>	<b>PARAMETR</b>	<b>NORMOKALCEMIA (n=62) Średnia±SD</b>	<b>HIPERKALCEMIA (n=9) Średnia±SD</b>	<b>POZIOM ISTOTNOŚCI (p&lt;0,05)</b>
<b>MOCZ</b>	<b>c.w. (g/ml)</b>	<b>1,014 ± 0,013</b>	<b>1,014 ± 0,007</b>	<b>0,959</b>
	<b>CreaM (mg/dl)</b>	<b>86 ± 40</b>	<b>81 ± 39</b>	<b>0,717</b>
	<b>Mikroalb. (µg/ml)</b>	<b>13 ± 20</b>	<b>7 ± 8</b>	<b>0,376</b>
	<b>UACR (mg/g)</b>	<b>20 ± 46</b>	<b>8 ± 9</b>	<b>0,475</b>
	<b>uβ2-MG (µg/ml)</b>	<b>0,20 ± 0,16</b>	<b>0,18 ± 0,06</b>	<b>0,261</b>
	<b>uNGAL (ng/ml)</b>	<b>71 ± 81</b>	<b>41 ± 32</b>	<b>0,285</b>
<b>KREW</b>	<b>Crea (mg/dl)</b>	<b>0,91 ± 0,25</b>	<b>0,94 ± 0,26</b>	<b>0,745</b>
	<b>Alb. (mg/dl)</b>	<b>4590 ± 419</b>	<b>4725 ± 198</b>	<b>0,349</b>
	<b>sβ2-MG (µg/ml)</b>	<b>2,1 ± 0,7</b>	<b>2,4 ± 0,8</b>	<b>0,231</b>
	<b>sNGAL(ng/ml)</b>	<b>289 ± 95</b>	<b>245 ± 90</b>	<b>0,196</b>
	<b>eGFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	<b>72 ± 15</b>	<b>73 ± 15</b>	<b>0,782</b>

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej z normokalcemią i hiperkalcemią za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

**TABELA 6.1.11. Wartości parathormonu (PTH) w surowicy u pacjentów leczonych litem**

		<b>Stężenie PTH w surowicy (pg/ml)</b>	<b>Odsetek pacjentów z PTH &gt;65pg/ml</b>
<b>Wszyscy badani</b>	<b>N=9</b>	<b>60,3±32,1</b>	<b>33%</b>
<b>Mężczyźni</b>	<b>N=2</b>	<b>50,9 ± 29,9</b>	<b>50%</b>
<b>Kobiety</b>	<b>N=7</b>	<b>62,9 ± 34,4</b>	<b>28%</b>

### **6.1.7. Nowe biomarkery uszkodzenia nerek – beta-2-mikroglobulina w moczu (u $\beta$ 2-MG) oraz lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą w surowicy (sNGAL)**

Dane dotyczące stężenia beta-2-mikroglobuliny w moczu (u $\beta$ 2-MG) przedstawiono w Tabeli 6.1.12.

Wartości stężenia  $\beta$ 2-MG w moczu porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy stężeniem u $\beta$ 2-MG między pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej ( $p < 0,001$ ) oraz pomiędzy mężczyznami przyjmującymi lit i nie leczonymi solami litu ( $p < 0,01$ ). Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę pomiędzy kobietami z grupy kontrolnej i eksperymentalnej ( $p < 0,001$ ).

Jak wynika z Tabeli 6.1.12. u pacjentów przyjmujący lit stwierdzono wyższe stężenia u $\beta$ 2-MG niż u pacjentów z grupy kontrolnej.

Na Rycinie 6.1.7. przedstawiono wartości u $\beta$ 2-MG u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej.

Dane dotyczące stężenia lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą w surowicy (sNGAL) przedstawiono w Tabeli 6.1.13.

Wartości stężenia NGAL w surowicy porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Wykazano istotną statystycznie różnicę między stężeniem sNGAL u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

Na Rycinie 6.1.8. przedstawiono wartości sNGAL u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej.

**TABELA 6.1.12. Beta-2-mikroglobulina w moczu (u $\beta$ 2-MG)**

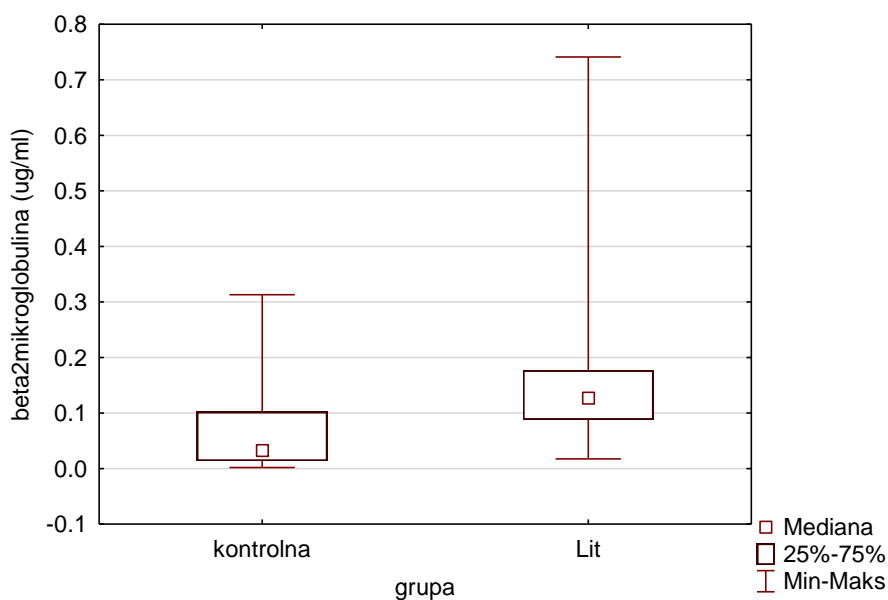
u $\beta$ 2-MG ( $\mu$ g/ml)	Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)	Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)
Wszyscy badani	0,20 $\pm$ 0,17*	0,11 $\pm$ 0,10
Mężczyźni	0,20 $\pm$ 0,12**	0,09 $\pm$ 0,01
Kobiety	0,20 $\pm$ 0,16*	0,10 $\pm$ 0,12

**P – wartość testu U Manna-Whitneya:**

\***p**< **0,001** Istotna różnica między pacjentami grupy eksperymentalnej i kontrolnej

\*\***p**<**0,01** Istotna różnica między mężczyznami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**RYCINA 6.1.7. Stężenie beta-2-mikroglobuliny w moczu (u $\beta$ 2-MG)**



Porównanie stężenia u $\beta$ 2-MG pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę **p**<**0,001**.

**TABELA 6.1.13 Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (sNGAL)**

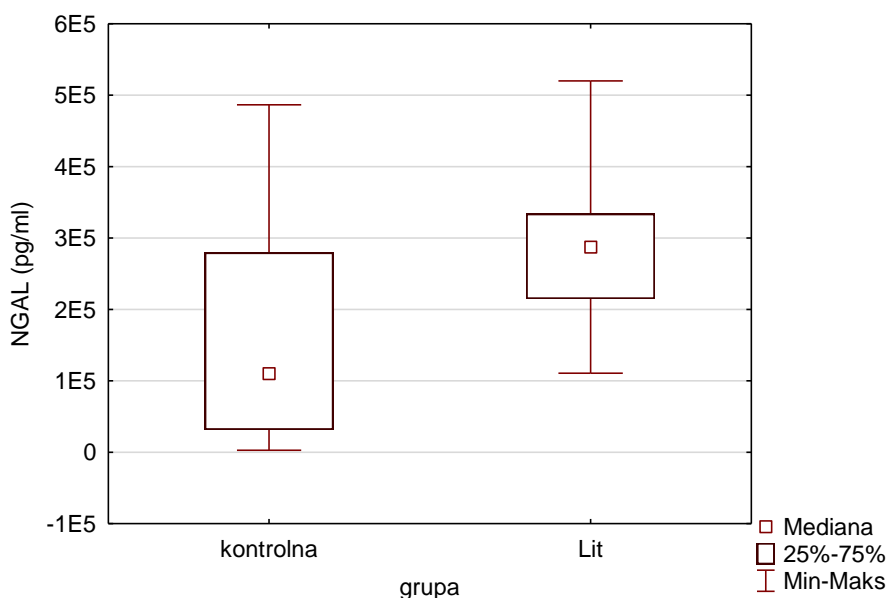
sNGAL (ng/ml)	Grupa eksperymentalna N=90 (30 M, 60 K)	Grupa kontrolna N=30 (10 M, 20 K)
Wszyscy badani	283 ± 90*	172±156
Mężczyźni	297 ± 80*	127 ± 140
Kobiety	276 ± 95**	195 ± 162

**P – wartość testu U Manna-Whitneya:**

\***p<0,001** Istotna różnica między pacjentami grupy eksperymentalnej i kontrolnej

\*\***p<0,01** Istotna różnica między kobietami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej

**RYCINA 6.1.8. Stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w surowicy (sNGAL)**



Porównanie stężenia sNGAL pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p<0,001$ .

### **6.1.8. Odsetek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej z nieprawidłowymi wynikami badań oceny funkcji nerek**

Odsetek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej z nieprawidłowymi wynikami oceny funkcji nerek przedstawiono w Tabeli 6.1.14.

45% pacjentów (w tym 56% mężczyzn i 40% kobiet) przyjmujących lit wykazywało zmniejszony ciężar właściwy moczu, czyli wykładnik zmniejszonej zdolności zagęszczania moczu. Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy zostało stwierdzone u 25% przyjmujących lit pacjentów (30% mężczyzn i 23% kobiet). Znacząco mniejszy odsetek uszkodzonej funkcji kłębuszków nerkowych można było stwierdzić w grupie kontrolnej i wynosił on 10%. Klirens kreatyniny obniżony  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  stwierdzono u 20% pacjentów przyjmujących lit, częściej u mężczyzn 23%, niż u kobiet 16%. W grupie kontrolnej odsetek pacjentów z obniżonym eGFR był niższy i wynosił 10%. Stężenie albumin w surowicy było zwiększone jedynie u 5% leczonych litem pacjentów. Mikroalbuminurię stwierdzono u 16% badanych przyjmujących lit w porównaniu z 13% pacjentów nie leczonych litem. Nowe markery uszkodzenia nerek  $\beta 2\text{-MG}$  i NGAL były podwyższone u nieznacznie większego odsetka pacjentów leczonych litem niż u badanych z grupy kontrolnej. Hiperkalcemie stwierdzono u 10% pacjentów przyjmujących lit, w porównaniu z 6% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie eksperymentalnej podwyższone stężenie wapnia w surowicy stwierdzono u większego odsetka kobiet niż mężczyzn (odpowiednio 11% vs 6%).

W Tabeli 6.1.15. przedstawiono odsetek pacjentów przyjmujących lit i nie leczonych tym lekiem z wynikami eGFR odpowiadającym poszczególnym stadiom przewlekłej choroby nerek (PChN).

Żaden z badanych pacjentów nie znalazł się w 4 lub 5 stadium przewlekłej choroby nerek. Obniżony eGFR, odpowiadający stadium 2 i 3 GFR występował częściej wśród pacjentów przyjmujących lit, jak również wśród mężczyzn z grupy eksperymentalnej niż u kobiet z tej grupy.

**TABELA 6.1.14. Odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wynikami oceny funkcji nerek**

		GRUPA EKSPERYMENTALNA			GRUPA KONTROLNA		
		W =90	M=30	K=60	W=30	M=10	K=20
<b>MOCZ</b>	<b>c.w.</b>	<b>45%</b>	<b>56%</b>	<b>40%</b>	<b>20%</b>	<b>10%</b>	<b>25%</b>
	<b>CreaM</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>6%</b>	<b>-</b>	<b>10%</b>
	<b>Mikroalb</b>	<b>16%</b>	<b>23%</b>	<b>13%</b>	<b>13%</b>	<b>10%</b>	<b>15%</b>
	<b>Makroalb</b>	<b>1%</b>	<b>-</b>	<b>1%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>UACR</b>	<b>17%</b>	<b>26%</b>	<b>13%</b>	<b>13%</b>	<b>10%</b>	<b>15%</b>
	<b>uβ2-MG</b>	<b>17%</b>	<b>23%</b>	<b>15%</b>	<b>6%</b>	<b>-</b>	<b>10%</b>
	<b>uNGAL</b>	<b>8%</b>	<b>-</b>	<b>13%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>
<b>KREW</b>	<b>Crea</b>	<b>25%</b>	<b>30%</b>	<b>23%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>
	<b>Alb</b>	<b>5%</b>	<b>6%</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>	<b>-</b>	<b>5%</b>
	<b>sβ2-MG</b>	<b>70%</b>	<b>56%</b>	<b>76%</b>	<b>56%</b>	<b>20%</b>	<b>75%</b>
	<b>sNGAL</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>11%</b>	<b>6%</b>	<b>10%</b>	<b>5%</b>
	<b>eGFR</b>	<b>20%</b>	<b>23%</b>	<b>16%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>
	<b>Ca<sup>2+</sup></b>	<b>10%</b>	<b>6%</b>	<b>11%</b>	<b>6%</b>	<b>-</b>	<b>10%</b>

**TABELA 6.1.15 Odsetek pacjentów z wartościami eGFR odpowiadającymi poszczególnym stadiom PChN**

STADIUM	eGFR	GRUPA EKSPERYMENTALNA			GRUPA KONTROLNA		
		W =90	M=30	K=60	W=30	M=10	K=20
1	>90	21%	26%	18%	30%	50%	21%
2	60-89	62%	53%	66%	56%	40%	68%
3	30-59	16%	20%	15%	10%	10%	10%
4	15-29	-	-	-	-	-	-
5	<15	-	-	-	-	-	-

GFR w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## **6.2. Ocena zależności parametrów funkcji nerek w grupie eksperymentalnej**

### **6.2.1. Zależność od wieku**

Dane dotyczące zależności między wiekiem a parametrami oceniającymi funkcje nerek i kalcemią przedstawiono w Tabeli 6.2.1.

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a stężeniem  $\beta$ 2-MG w surowicy u pacjentów przyjmujących lit ( $r=0,30$ ,  $p=0,01$ ) i w podgrupie leczonych litem mężczyzn ( $r=0,58$ ,  $p<0,01$ ).

Stwierdzono również występowanie ujemnej zależności między wiekiem a eGFR ( $r= -0,53$ ,  $p=0,01$ ) w podgrupie leczonych litem mężczyzn.

### **6.2.2. Zależność od długości przyjmowania litu**

Dane dotyczące zależności między długością stosowania litu a parametrami oceniającymi funkcje nerek i kalcemią przedstawiono w Tabeli 6.2.2.

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy długością przyjmowania litu a stężeniem  $\beta$ 2-MG w moczu u mężczyzn przyjmujących lit ( $r=0,47$ ,  $p=0,03$ ).

Stwierdzono również występowanie ujemnej zależności między długością przyjmowania litu a ciężarem właściwym moczu ( $r= -0,46$ ,  $p=0,04$ ) w podgrupie leczonych litem mężczyzn.



**TABELA 6.2.1. Zależność między wiekiem a parametrami oceny czynności nerek i kalcemii.**

MATERIAL	PARAMETR OCENY FUNKCJI NEREK	GRUPA EKSPERYMENTALNA WIEK A OCENA FUNKCJI NEREK					
		WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIEТЫ	
		r	p	r	p	r	p
MOCZ	c.w.	-0,07	0,533	0,10	0,663	-0,11	0,425
	CreaM	-0,06	0,617	-0,17	0,456	-0,004	0,974
	Mikroalb.	-0,04	0,735	-0,09	0,695	-0,03	0,824
	UACR	-0,0003	0,997	-0,10	0,658	0,006	0,962
	uβ2-MG	0,05	0,645	0,01	0,961	0,07	0,605
	uNGAL	0,05	0,654	0,04	0,831	0,04	0,775
KREW	Crea	0,007	0,952	0,27	0,234	-0,10	0,493
	Alb.	-0,14	0,240	-0,31	0,169	-0,07	0,631
	sβ2-MG	<b>0,30*</b>	<b>0,010</b>	<b>0,58**</b>	<b>0,005</b>	0,16	0,257
	sNGAL	0,08	0,492	-0,15	0,498	0,17	0,229
	eGFR	-0,18	0,131	<b>-0,53***</b>	<b>0,013</b>	-0,04	0,753
	*	<b>WIEK A KALCEMIA</b>					
	Ca <sup>2+</sup>	-0,08	0,475	-0,10	0,643	-0,07	0,592

p - poziom istotności, r – współczynnik korelacji

**P – wartości korelacji porządku rang Spearmana:**

\* Dodatnia korealacja pomiędzy sβ2-MG a wiekiem

\*\* Dodatnia korealacja pomiędzy sβ2-MG a wiekiem u mężczyzn

\*\*\* Ujemna korealacja pomiędzy eGFR a wiekiem u mężczyzn

**TABELA 6.2.2 Zależność między długością stosowania litu a parametrami oceny czynności nerek i kalcemii.**

MATERIAL	PARAMETR OCENY FUNKCJI NEREK	GRUPA EKSPERYMENTALNA DŁUGOŚĆ LECZENIA LITEM A OCENA FUNKCJI NEREK					
		WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIETY	
		r	p	r	p	r	p
MOCZ	c.w.	-0,14	0,261	<b>-0,46*</b>	<b>0,046</b>	-0,07	0,632
	CreaM	-0,09	0,450	-0,33	0,162	-0,01	0,926
	Mikroalb.	-0,04	0,748	-0,14	0,542	-0,02	0,887
	UACR	0,06	0,617	-0,06	0,797	0,09	0,518
	uβ2-MG	0,01	0,905	<b>0,47**</b>	<b>0,038</b>	-0,16	0,283
	uNGAL	0,09	0,452	0,23	0,325	0,12	0,410
KREW	Crea	0,22	0,066	0,38	0,107	-0,01	0,915
	Alb.	-0,03	0,761	0,14	0,546	-0,11	0,434
	sβ2-MG	-0,03	0,811	0,07	0,753	-0,12	0,425
	sNGAL	0,12	0,337	-0,22	0,345	0,22	0,127
	eGFR	-0,09	0,449	-0,29	0,225	0,02	0,843
	*	<b>DŁUGOŚĆ LECZENIA LITEM A KALCEMIA</b>					
	Ca <sup>2+</sup>	0,09	0,467	0,34	0,143	0,007	0,962

p - poziom istotności, r – współczynnik korelacji

**P – wartości korelacji porządku rang Spearmana:**

\* Ujemna korelacja pomiędzy ciężarem właściwym moczu a długością przyjmowania litu u mężczyzn

\*\* Dodatnia korelacja pomiędzy uβ2-MG a długością przyjmowania litu u mężczyzn

### **6.2.3. Ocena zależności między oznaczonymi parametrami funkcji nerek u $\beta$ 2-MG oraz sNGAL w surowicy**

Dane dotyczące zależności między stężeniem beta-2 mikroglobuliny w moczu i surowicy (u $\beta$ 2-MG i s $\beta$ 2-MG) a parametrami oceny funkcji nerek u pacjentów przyjmujących lit przedstawiono w Tabeli 6.2.3.

Jak wynika z Tabeli 6.2.3. u mężczyzn z grupy eksperymentalnej stwierdzono ujemną zależność między stężeniem beta-2-mikroglobuliny w moczu - u $\beta$ 2-MG a ciężarem właściwym moczu – c.w. ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,023$ ), jak również oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego – eGFR ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,024$ ). W podgrupie mężczyzn wykazano dodatnią korelację między stężeniem beta-2-mikroglobuliny w moczu - u $\beta$ 2-MG a stężeniem kreatyniny w surowicy –Crea ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,004$ ).

U wszystkich pacjentów grupy eksperymentalnej stwierdzono występowanie dodatniej zależności między stężeniem beta-2-mikroglobuliny w surowicy - s $\beta$ 2-MG a stężeniem lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w surowicy– sNGAL ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,045$ ). Natomiast u kobiet wykazano słabą, dodatnią zależność między stężeniem beta-2-mikroglobuliny w surowicy - s $\beta$ 2-MG a stężeniem kreatyniny w surowicy– Crea ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,026$ ). W tej podgrupie stwierdzono również ujemną zależność między stężeniem beta-2-mikroglobuliny w surowicy- s $\beta$ 2-MG a oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego– eGFR ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,008$ ).

Dane dotyczące zależności między stężeniem lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą neutrofilii w moczu i surowicy (uNGAL i sNGAL) a parametrami oceny funkcji nerek u pacjentów przyjmujących lit przedstawiono w Tabeli 6.2.4.

Jak wynika z Tabeli 6.2.4. pacjentów z grupy eksperymentalnej stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofolii w moczu –uNGAL a ciężarem właściwym moczu –c.w. ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,035$ ). W tej grupie wykazano również bardzo silną, dodatnią zależność między stężeniem NAGL w moczu– uNGAL a stężeniem kreatyniny w moczu– CreaM ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,001$ ) oraz dodatnią zależność między stężeniem lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w surowicy–sNGAL a stężeniem beta-2-mikroglobuliny w surowicy -s $\beta$ -MG ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,045$ ). U mężczyzn z grupy eksperymentalnej stwierdzono ujemną zależność między sNGAL a stężeniem albumin w surowicy – Alb. ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,012$ ).

TABELA 6.2.3. Zależności między stężeniem beta-2 –mikroglobuliny w surowicy i w moczu a oznaczonymi parametrami funkcji nerek

Parametr	u $\beta$ - MG						s $\beta$ - MG						
	WSZYSCY n=90		MĘŻCZYŹNI n=30		KOBIEТЫ n=60		WSZYSCY n=90		MĘŻCZYŹNI n=30		KOBIEТЫ n=60		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
MO CZ	c.w.	0,14	0,710	<b>-0,41<sup>1</sup></b>	<b>0,023</b>	-0,01	0,920	-0,16	0,671	-0,11	0,533	-0,03	0,805
	CreaM	0,34	0,356	-0,13	0,472	0,62	0,567	0,11	0,775	-0,15	0,419	-0,09	0,453
	Mikroalb.	-0,47	0,197	0,08	0,669	-0,0001	0,999	-0,33	0,373	-0,08	0,655	0,03	0,793
	UACR	-0,39	0,296	-0,12	0,514	-0,06	0,624	-0,31	0,407	-0,01	0,925	0,04	0,735
	u $\beta$ 2-MG	-	-	-	-	-	-	0,17	0,648	0,008	0,962	0,10	0,409
	uNGAL	0,53	0,138	0,22	0,222	-0,01	0,891	0,006	0,987	0,18	0,326	0,18	0,162
KREW	Crea	-0,33	0,372	<b>0,50<sup>2</sup></b>	<b>0,004</b>	-0,02	0,877	0,47	0,194	<b>0,40<sup>4</sup></b>	<b>0,026</b>	0,01	0,923
	Alb.	-0,20	0,602	0,07	0,679	0,19	0,139	0,32	0,398	-0,03	0,841	0,13	0,307
	s $\beta$ 2-MG	0,17	0,648	0,008	0,962	0,10	0,409	-	-	-	-	-	-
	sNGAL	-0,06	0,873	0,23	0,205	0,10	0,453	<b>0,67<sup>6</sup></b>	<b>0,045</b>	0,03	0,859	-0,24	0,061
eGFR	0,31	0,416	<b>-0,41<sup>3</sup></b>	<b>0,024</b>	-0,02	0,830	-0,22	0,555	<b>-0,47<sup>5</sup></b>	<b>0,008</b>	-0,03	0,766	

p - poziom istotności, r – współczynnik korelacji

**P- wartości korelacji porządku rang Spearmana**

**W grupie mężczyzn leczonych litem:**

<sup>1</sup> Ujemna korelacja między u $\beta$ 2-MG a ciężarem właściwym moczu

<sup>2</sup> Dodatnia korelacja między u $\beta$ 2-MG a stężeniem kreatyniny w surowicy

<sup>3</sup> Ujemna korelacja między u $\beta$ 2-MG a eGFR

<sup>4</sup> Dodatnia korelacja między s $\beta$ 2-MG a stężeniem kreatyniny w surowicy

<sup>5</sup> Ujemna korelacja między s $\beta$ 2-MG a eGFR

**U wszystkich pacjentów z grupy eksperymentalnej:**

<sup>6</sup> Dodatnia korelacja między s $\beta$ 2-MG a sNGAL

**TABELA 6.2.4. Ocena zależności między stężeniem lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w surowicy i moczu a parametrami oceny funkcji nerek u pacjentów**

	Parametr	uNGAL						sNGAL					
		WSZYSCY n=90		MĘŻCZYŹNI n=30		KOBIETY n=60		WSZYSCY n=90		MĘŻCZYŹNI n=30		KOBIETY n=60	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MOCZ	c.w.	<b>0,70<sup>1</sup></b>	<b>0,035</b>	-0,09	0,617	0,08	0,521	-0,34	0,368	0,06	0,752	-0,09	0,485
	CreaM	<b>0,95<sup>2</sup></b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,09	0,610	-0,08	0,523	0,01	0,970	0,25	0,168	0,09	0,496
	Mikroalb.	-0,04	0,909	0,32	0,083	-0,02	0,879	0,07	0,846	0,10	0,590	0,02	0,841
	UACR	-0,19	0,608	0,14	0,468	-0,02	0,843	0,15	0,683	0,09	0,632	0,003	0,978
	uβ2-MG	0,53	0,138	0,22	0,222	-0,01	0,891	-0,06	0,873	0,23	0,205	0,10	0,453
	uNGAL	-	-	-	-	-	-	-0,14	0,700	0,12	0,505	0,20	0,117
KREW	Crea	-0,17	0,653	0,14	0,451	0,16	0,204	0,34	0,356	-0,08	0,636	0,15	0,230
	Alb.	0,31	0,413	-0,02	0,893	0,24	0,065	0,51	0,156	<b>-0,45<sup>4</sup></b>	<b>0,012</b>	-0,03	0,804
	sβ2-MG	0,006	0,987	0,18	0,326	0,18	0,162	<b>0,67<sup>3</sup></b>	<b>0,045</b>	0,03	0,859	-0,24	0,061
	sNGAL	-0,14	0,700	0,12	0,505	0,20	0,117	-	-	-	-	-	-
	eGFR	-0,07	0,850	-0,11	0,535	-0,16	0,208	-0,16	0,670	0,01	0,939	-0,20	0,122

p - poziom istotności, r – współczynnik korelacji

**P – wartości korelacji porządku rang Spearmana**

**U wszystkich pacjentów z grupy eksperymentalnej:**

<sup>1</sup> Dodatnia korelacja między uNGAL a ciężarem właściwym moczu

<sup>2</sup> Dodatnia korelacja między uNGAL a stężeniem kreatyniny w moczu

<sup>3</sup> Dodatnia korelacja między uNGAL a sβ2-MG

**U mężczyzn przyjmujących lit:**

<sup>4</sup> Ujemna korelacja między sNGAL a stężeniem albumin w surowicy

### **6.3. Porównanie parametrów funkcji nerek pacjentów z grupy eksperymentalnej w zależności od mono- lub politerapii, glikemii, wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz funkcji tarczycy**

Dane dotyczące funkcji nerek z zależności od monoterapii litem lub politerapii przedstawiono w Tabeli 6.3.1.

Wykazano brak istotnych różnic między oznaczonymi parametrami czynność nerek u pacjentów przyjmujących lit w monoterapii oraz u pacjentów stosujących dodatkowe leki psychotropowe .

Dane dotyczące funkcji nerek w zależności od glikemii przedstawiono w Tabeli 6.3.2.

Nie wykazano istotnych różnic między oznaczonymi parametrami funkcji nerek u pacjentów z prawidłową glikemią oraz u pacjentów z cukrzycą.

Dane dotyczące funkcji nerek w zależności od prawidłowego ciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego przedstawiono w Tabeli 6.3.3.

Na Rycinie 6.3.1. przedstawiono wartości mikroalbuminurii u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i nadciśnieniem tętniczym

Rycinia 6.3.2. obrazuje wartości stosunku albumina/kreatynina w moczu (UACR) u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nadciśnieniem tętniczym.

Na Rycinie 6.3.3. przedstawiono lipokalinę neutrofilową związaną z żelatynazą w moczu (uNGAL) u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nadciśnieniem tętniczym.

Wykazano istotną statystycznie różnicę między mikroalbuminurią, stosunkiem albumina/kreatynina w moczu (UACR) oraz stężeniem NGAL w moczu (uNGAL) u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dane dotyczące funkcji nerek w zależności od prawidłowej lub zaburzonej funkcji tarczycy przedstawiono w Tabeli 6.3.4.

W grupie eksperymentalnej wykazano brak istotnych różnic między oznaczanymi parametrami funkcji nerek u pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy oraz u pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy.

**TABELA 6.3.1. Funkcja nerek pacjentów przyjmujących lit w zależności od mono- lub politerapii**

<b>MATERIAL</b>	<b>Parametr oceny czynności nerek i kalcemii</b>	<b>Wyłącznie lit N=22 Średnia±SD</b>	<b>Dodatkowe leki psychotropowe N=68 Średnia±SD</b>	<b>Poziom istotności p</b>
<b>MOCZ</b>	<b>c.w. (g/ml)</b>	1,013 ± 0,006	1,015 ± 0,013	0,691
	<b>CreaM (mg/dl)</b>	81 ± 34	89 ± 38	0,366
	<b>Mikroalb. (µg/ml)</b>	16 ± 25	12 ± 16	0,250
	<b>UACR (mg/g)</b>	32 ± 76	14 ± 16	0,296
	<b>uβ2-MG (µg/ml)</b>	0,21 ± 0,18	0,18 ± 0,16	0,776
	<b>uNGAL (ng/ml)</b>	58,4 ± 69,6	90,1 ± 116,6	0,373
<b>KREW</b>	<b>Crea (mg/dl)</b>	1,01 ± 0,33	0,90 ± 0,26	0,329
	<b>Alb. (mg/dl)</b>	4663 ± 362	4529 ± 386	0,214
	<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/l)</b>	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	0,530
	<b>sβ2-MG (µg/ml)</b>	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,7	0,880
	<b>sNGAL(ng/ml)</b>	307 ± 96	276 ± 87	0,173
	<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	69 ± 16	75 ± 16	0,246

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej leczonych litem w monoterapii oraz leczonych dodatkowo innymi lekami psychotropowymi za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

**TABELA 6.3.2. Funkcja nerek pacjentów przyjmujących lit w zależności od glikemii**

<b>MATERIAL</b>	<b>Parametr oceny czynności nerek i kalcemii</b>	<b>Normoglikemia n=83 Średnia±SD</b>	<b>Cukrzyca n=7 Średnia±SD</b>	<b>Poziom istotności p</b>
<b>MOCZ</b>	<b>c.w. (g/ml)</b>	1,015 ± 0,012	1,011 ± 0,06	0,446
	<b>CreaM (mg/dl)</b>	88 ± 37	75 ± 34	0,537
	<b>Mikroalb. (µg/ml)</b>	13 ± 19	11 ± 3	0,126
	<b>UACR (mg/g)</b>	18 ± 40	23 ± 25	0,124
	<b>uβ2-MG (µg/ml)</b>	0,20 ± 0,12	0,18 ± 0,06	0,400
	<b>uNGAL (ng/ml)</b>	83 ± 110	72 ± 69	0,938
<b>KREW</b>	<b>Crea (mg/dl)</b>	0,94 ± 0,26	0,91 ± 0,25	0,652
	<b>Alb. (mg/dl)</b>	4575 ± 390	4389 ± 240	0,143
	<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/l)</b>	2,5±0,1	2,5±0,1	0,822
	<b>sβ2-MG (µg/ml)</b>	2,1 ± 0,7	2,3 ± 1,4	0,872
	<b>sNGAL(ng/ml)</b>	283 ± 91	289 ± 73	0,757
	<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	73 ± 16	81 ± 17	0,222

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej z prawidłową glikemią i z rozpoznaną cukrzycą za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.



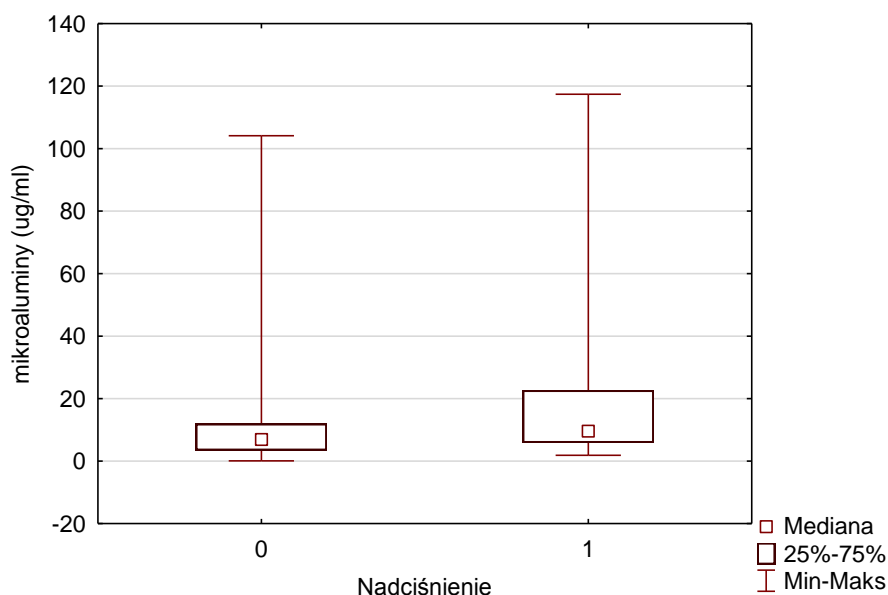
**TABELA 6.3.3. Funkcja nerek pacjentów przyjmujących lit w zależności od wartości ciśnienia tętniczego**

<b>MATERIAL</b>	<b>Parametr oceny czynności nerek i kalcemii</b>	<b>Bez nadciśnienia tętniczego n=64 Średnia±SD</b>	<b>Nadciśnienie tętnicze n=26 Średnia±SD</b>	<b>Poziom istotności P</b>
<b>MOCZ</b>	<b>c.w. (g/ml)</b>	1,015 ± 0,013	1,013 ± 0,005	0,411
	<b>CreaM (mg/dl)</b>	92 ± 40	78 ± 29	0,183
	<b>Mikroalb. (µg/ml)</b>	<b>10 ± 14</b>	<b>19 ± 25</b>	<b>0,023*</b>
	<b>UACR (mg/g)</b>	<b>11 ± 12</b>	<b>34 ± 67</b>	<b>0,002**</b>
	<b>uβ2-MG (µg/ml)</b>	0,20 ± 0,14	0,18 ± 0,13	0,186
	<b>uNGAL (ng/ml)</b>	<b>71 ± 94</b>	<b>109 ± 133</b>	<b>0,015**</b>
<b>KREW</b>	<b>Crea (mg/dl)</b>	0,91 ± 0,23	0,94 ± 0,20	0,125
	<b>Alb. (mg/dl)</b>	4600 ± 350	4464 ± 444	0,077
	<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/l)</b>	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	0,746
	<b>sβ2-MG (µg/ml)</b>	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,7	0,985
	<b>sNGAL(ng/ml)</b>	276 ± 80	301 ± 110	0,650
	<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	73 ± 15	75 ± 18	0,585

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nadciśnieniem tętniczym za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotne statystycznie różnice w odniesieniu do:

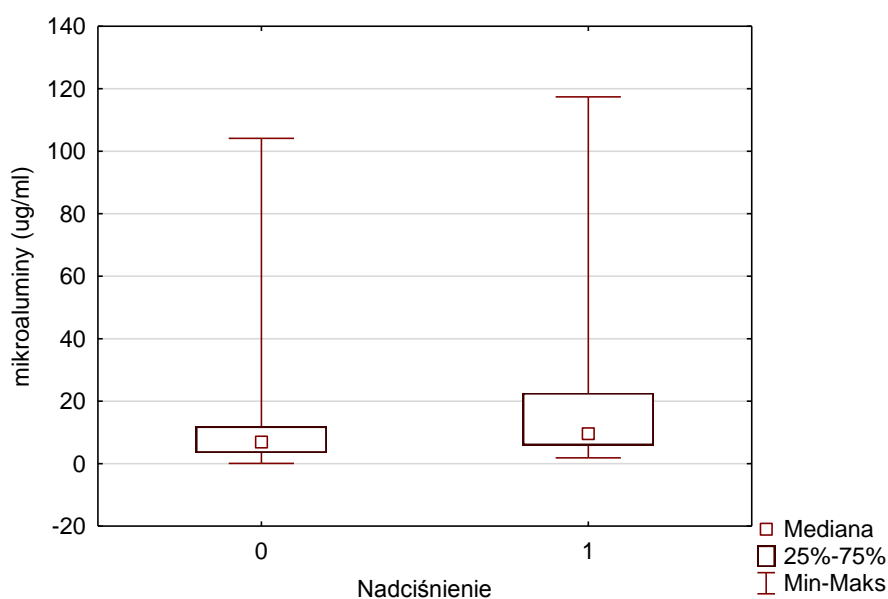
- \* mikroalbuminurii,
- \*\* stosunku albumina/kreatynina w moczu (UACR),
- \*\*\* stężenia lipokalny neutrofilowej związanej z żelatynazą w moczu (uNGAL).

**RYCINA 6.3.1 Mikroalbuminuria u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi („0”) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi („1”)**



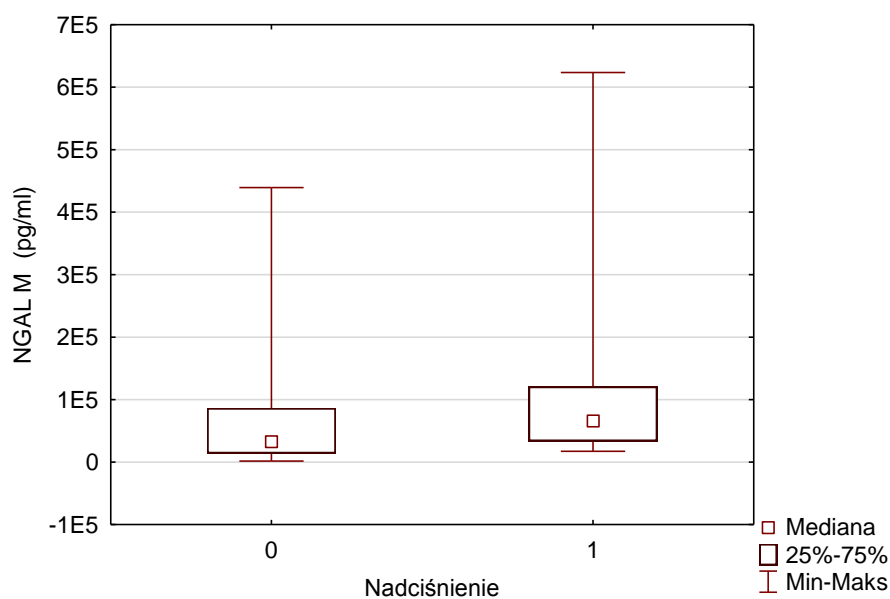
Porównanie mikroalbuminurii pomiędzy pacjentami leczonymi litem z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i nadciśnieniem tętniczym za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p=0,023$ .

**RYCINA 6.3.2. Stosunek albumina/kreatynina w moczu (UACR) u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi („0”) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi („1”).**



Porównanie wartości UACR pomiędzy pacjentami leczonymi litem z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i nadciśnieniem tętniczym za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p=0,002$ .

**RYCINA 6.3.3. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą w moczu (uNGAL) u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi („0”) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi („1”)**



Porównanie stężenia lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą w moczu (uNGAL) pomiędzy pacjentami leczonymi litem z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i nadciśnieniem tętniczym za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała istotną statystycznie różnicę  $p=0,015$ .

**TABELA 6.3.4 Funkcja nerek pacjentów przyjmujących lit w zależności od funkcji tarczycy.**

<b>MATERIAL</b>	<b>Parametr oceny czynności nerek i kalcemii</b>	<b>Eutyreoza n=64 Średnia±SD</b>	<b>Zaburzenia funkcji tarczycy n=26 Średnia±SD</b>	<b>Poziom istotności p</b>
<b>MOCZ</b>	<b>c.w. (g/ml)</b>	1,013 ± 0,005	1,019 ± 0,023	0,988
	<b>CreaM (mg/dl)</b>	87 ± 36	87 ± 43	0,745
	<b>Mikroalb. (µg/ml)</b>	13 ± 19	12 ± 16	0,485
	<b>UACR (mg/g)</b>	18 ± 43	18 ± 21	0,582
	<b>uβ2-MG (µg/ml)</b>	0,21 ± 0,14	0,24 ± 0,16	0,885
	<b>uNGAL (ng/ml)</b>	73 ± 96	112 ± 138	0,213
<b>KREW</b>	<b>Crea (mg/dl)</b>	0,91 ± 0,25	0,93 ± 0,25	0,460
	<b>Alb. (mg/dl)</b>	4580 ± 390	4494 ± 358	0,494
	<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/l)</b>	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	0,405
	<b>sβ2-MG (µg/ml)</b>	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,9	0,859
	<b>sNGAL(ng/ml)</b>	284 ± 90	282 ± 90	0,908
	<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	74 ± 16	72 ± 14	0,779

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej z prawidłową funkcją tarczycy oraz zaburzeniami funkcji gruczołu tarczowego za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazała brak istotnych statystycznie różnic.

#### **6.4. Interpretacja wyników badania ultrasonograficznego nerek**

Ultrasonografia jako badanie obrazowe umożliwiła ocenę położenia i morfologii nerek, wykrycie i zróżnicowanie charakteru zmian rozlanych i ogniskowych oraz ocenę morfologii dróg moczowych i obecności w nich złogów. Prawidłowy obraz nerek charakteryzuje się wymiarem podłużnym 9 – 13 cm, grubością miąższu od 15 do 25 cm oraz echogenicznością mniejszą niż wątroby i śledziony.

W grupie 90 pacjentów przyjmujących lit 6 pacjentów (7% badanych) miało zmniejszoną wielkość nerek, w tym 1 pacjent (1% ) obie nerki, 3 pacjentów (3% ) nerkę prawą i 3 pacjentów nerkę lewą (3%). U żadnego nie stwierdzono zastoju w nerkach. U 12 pacjentów (13%) stwierdzono obecność złogów w nerkach. U 20 pacjentów (22%) wykazano obecność torbieli pojedynczych, które odpowiadały torbielom prostym. U 3 pacjentów (3%) stwierdzono hiperechogenne ogniska miąższowe mogące odpowiadać mikrotorbielom. Zatarła struktura korowo-rdzeniowa występowała u 1 pacjentów (1%). U jednego z badanych uwidoczniono hiperechogeny guz lity wywodzący się z warstwy korowej z drobnymi zwapnieniami bez ognisk płynowych.

W grupie kontrolnej wszyscy pacjenci mieli prawidłową wielkość nerek, u żadnego nie stwierdzono zastoju w nerkach. 2 pacjentów (6%) miało drobne złogi w nerkach. 2 pacjentów (6%) pacjentów miało wzmożoną echogenność z wyraźnym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym. Torbiele nerkowe odpowiadające pojedynczym torbielom prostym występowały u 3 pacjentów (10%).

Podsumowując, badanie usg nerek u pacjentów długotrwale leczonych litem wykazało u 3% badanych charakterystyczne, hiperechogenne ogniska miąższowe mogące odpowiadać mikrotorbielom. Zmiany takie nie były obserwowane u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej. Wykazano również, że w badanej populacji leczonej litem, 93% pacjentów ma prawidłową wielkość nerek. Obecność torbieli pojedynczych, odpowiadających torbielom prostym stwierdzono u 22% badanych przyjmujących lit, w porównaniu z 10% pacjentów z grupy kontrolnej. Złogi w nerkach stwierdzono u 13% badanych z grupy eksperymentalnej i u 6% pacjentów nie przyjmujących litu.

## 7. OMÓWIENIE

### 7.1. Funkcja nerek u pacjentów długotrwale przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku

Badania prowadzone od początku wprowadzenia litu do profilaktyki ChAD wskazują na negatywny wpływ litu na funkcje nerek. Najczęściej spotykanym nerkowym objawem ubocznym stosowania litu jest obniżona zdolność zagęszczania moczu, która na poziomie klinicznym przejawia się różnego stopnia wielomoczem (poliurią) oraz nadmiernym pragnieniem (polidypsją), a w skrajnie nasilonych przypadkach może prowadzić do wystąpienia nefrogennej moczówki prostej (NDI). U pacjentów leczonych litem zdolność zagęszczania moczu jest obniżona o ok. 10-30%, co powoduje wzrost objętości moczu o ok. 10-60% (Schou i Vestergaard, 1988). U części pacjentów przyjmujących lit przez 10-20 lat może rozwinąć się przewlekła nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, która po raz pierwszy została opisana przy badaniu materiału biopsyjnego nerek (Hestbech i wsp., 1977). Na poziomie laboratoryjnym nefropatia litowa przejawia się podwyższeniem stężenia kreatyniny w surowicy oraz zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Uważa się, że długość leczenia litem jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nefropatii, która u małego odsetka pacjentów może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (SNN, ang. ESRD) (Presne i wsp., 2003; Bendz i wsp., 2010). Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu potwierdziły, że u znaczącego odsetka pacjentów długotrwale leczonych litem występuje obniżone GFR (Bendz i wsp., 2001; Bassilios i wsp., 2008; Tredget i wsp., 2010) i to że znacznie większą częstością niż u dobranych względem wieku pacjentów nie przyjmujących soli litu. Ostatni przegląd 30 badań dotyczących działania litu na nerki u pacjentów długotrwale nim leczonych ujawnił, że zmniejszenie maksymalnej zdolności zagęszczania moczu wynosi ok. 15%, GFR ulega zmniejszeniu średnio o 0-5 ml/min na rok leczenia litem oraz jest znacząco mniejszy u pacjentów leczonych litem niż u dobranych względem wieku osób nie przyjmujących tego leku (McKnight i wsp., 2012).

W przedstawionym badaniu pacjenci z grupy eksperymentalnej i kontrolnej byli w podobnym wieku, jednak czas trwania ChAD w grupie eksperymentalnej był dłuższy niż w kontrolnej (odpowiednio 24 i 14 lat). Obie badane grupy zostały podzielone na podgrupy w zależności od płci. Podgrupa mężczyzn i kobiet w grupie eksperymentalnej

i kontrolnej nie różniła się istotnie względem wieku i długości trwania ChAD, a w grupie eksperymentalnej względem długości leczenia litem oraz stężenia litu w surowicy.

Średnia wartość stężenia kreatyniny w surowicy w grupie eksperymentalnej nie różniła się od uzyskanej u pacjentów z grupy kontrolnej. W podgrupie mężczyzn przyjmujących lit wykazano jednak istotnie wyższe stężenie kreatyniny w surowicy niż w podgrupie leczonych litem kobiet. Podobna istotna różnica stężenia kreatyniny w surowicy występowała również między kontrolną podgrupą mężczyzn i kobiet. Odsetek badanych z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy w grupie pacjentów przyjmujących lit był znacznie wyższy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 25% i 10%) oraz był większy w podgrupie leczonych litem mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 30% i 23%). Nie wykazano występowania zależności między stężeniem kreatyniny w surowicy a wiekiem lub długością stosowania litu. W grupie pacjentów przyjmujących lit porównanie wartości stężeń kreatyniny w surowicy uzyskanych w trzech podgrupach wiekowych (35-45, 46-60 oraz >60 lat) nie wykazało różnic istotnych statystycznie.

Lepszym wskaźnikiem uszkodzenia funkcji nerek od stężenia kreatyniny w surowicy jest oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) (Kokot i wsp., 2011). W przeprowadzonym badaniu średnia wartość eGFR uzyskana w grupie 90 pacjentów otrzymujących lit przez 16 lat była podobna do wartości eGFR opisywanej przez Tredged i wsp. (2010) w grupie 61 pacjentów leczonych litem przez 15,6 lat (odpowiednio 73,5 i 66 ml/min/1,73<sup>2</sup>). Średnia wartość eGFR w grupie pacjentów otrzymujących lit była istotnie mniejsza od uzyskanej w grupie pacjentów nie przyjmujących tego leku normotymicznego (odpowiednio 73 i 83 ml/min/1,73<sup>2</sup>). Odsetek pacjentów grupy eksperymentalnej z eGFR < 60 ml/min/1,73<sup>2</sup> był niższy niż uzyskany przez Tredged i wsp. (2010) (18% i 34% odpowiednio), jednak był wyższy w podgrupie leczonych litem mężczyzn niż kobiet (23% i 16% odpowiednio). Odsetkowych różnic w zależności od płci w odniesieniu do eGFR nie obserwowano w kontrolnych podgrupach mężczyzn i kobiet (odpowiednio 10% i 10%).

Jedynie w podgrupie mężczyzn przyjmujących lit wykazano istotną statystycznie, ujemną zależność między eGFR a wiekiem ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Wiadomo jednak, że w populacji ogólnej wartości eGFR obniżają się z wiekiem, a płeć męska stanowi czynnik ryzyka uszkodzenia funkcji nerek. Wydaje się zatem uzasadnione przypuszczenie, że mężczyźni są bardziej wrażliwi od kobiet na uszkodzenie funkcji nerek związane z długotrwałą litoterapią. U mężczyzn nie wykazano jednak zależności między eGFR

a długością leczenia litem, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji 3369 leczonych litem Szwedów, które zostały opisane przez Bendz i wsp. (2010).

W grupie pacjentów przyjmujących lit stwierdzono również istotne różnice między wartościami eGFR w zależności od wieku. Pacjentów z grupy eksperymentalnej podzielono na 3 podgrupy wiekowe: 35-45, 46-60 i > 60 lat. Osoby z najstarsze (>60 lat) miały istotnie mniejsze wartości eGFR niż osoby z najmłodsze (35-45 lat) (mediana odpowiednio 69 i 92 ml/min/1,73<sup>2</sup>). Z kolei porównanie wartości eGFR w zależności od płci w grupie pacjentów przyjmujących lit wykazało brak istotnych różnic między wartościami eGFR u mężczyzn i kobiet. Porównanie względem wieku i długości leczenia litem dwóch podgrup pacjentów w zależności od wartości eGFR (prawidłowy lub <60 ml/min/1,73<sup>2</sup>) wykazało, że pacjenci z obniżonym eGFR są istotnie statystycznie starsi od pacjentów z prawidłowym eGFR.

Porównanie oznaczonych parametrów funkcji nerek w zależności od rodzaju farmakoterapii, glikemii, ciśnienia tętniczego krwi i funkcji tarczycy wśród pacjentów przyjmujących lit wykazało różnice jedynie w odniesieniu do nadciśnienia. Pacjenci z nadciśnieniem mieli istotnie wyższą mikroalbuminurię wykrywaną za pomocą metody ELISA oraz wyższy obliczony stosunek albumina/kreatynina w moczu (UACR).

Sprawdzono również odsetek pacjentów z obu badanych grup, których eGFR odpowiadał poszczególnym stadiom przewlekłej choroby nerek. W stadium 3 PChN (eGFR =30-59 ml/min/1,73<sup>2</sup>) znalazło się 16% pacjentów przyjmujących lit, więcej mężczyzn niż kobiet (20% i 15% odpowiednio). Odsetek pacjentów z grupy kontrolnej z eGFR odpowiadającym 3 stadium PChN wynosił 10% i był taki w podgrupie mężczyzn i kobiet. Żaden z badanych pacjentów nie uzyskał wartości eGFR odpowiadającej 4 i 5 stadium PChN (czyli odpowiednio jawnej niewyrównanej niewydolności nerek: eGFR=29-15 i schyłkowej niewydolności nerek: eGFR<15). Potwierdzają to wyniki uzyskane przez Bendza i wsp. (2010), w którym schyłkową niewydolność nerek zarejestrowano u 18 pacjentów w populacji 3369 Szwedów leczonych litem, zatem częstości występowania SNN u leczonych litem pacjentów określono na 0,5%. Jest to więc zaburzenie spotykane stosunkowo rzadko u pacjentów przyjmujących lit, mimo iż wspomniane badanie wskazywało na dwukrotnie częstsze występowanie SNN w tej grupie w porównaniu z szwedzką populacją ogólną. Zgodna z tym pozostaje metaanaliza McKnight i wsp. (2012) w którym potwierdzono, że schyłkowa niewydolność nerek występuje u 0,5% pacjentów, których długość leczenia litem wynosi ponad 15-20 lat.



Za wczesny marker uszkodzenia nerek jest uważana mikroalbuminuria (Kokot i wsp., 2011). W niniejszym badaniu obliczony stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) wykazał, że u 17% pacjentów leczonych litem występuje mikroalbuminuria, i jest ona odsetkowo większa w podgrupie mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 26% i 13%). Tylko u jednej pacjentki z grupy eksperymentalnej stwierdzono makroalbuminurię definiowaną jako UACR >300 mg/g. W niniejszym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między albuminurią, UACR i stężeniem kreatyniny w moczu w podgrupie leczonych litem mężczyzn i kobiet. Istotnej różnicy nie stwierdzono również między wyżej wymienionymi parametrami u mężczyzn i kobiet w grupie kontrolnej. W 1995 badacze duńscy donosili o znacząco podwyższonym wydalaniu albumin z moczem u leczonych litem pacjentów w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (Jensen i wsp., 1995), jednak w przedstawionym badaniu porównanie wyników albuminurii i UACR między grupą eksperymentalną i kontrolną nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Jedyna stwierdzona istotna statystycznie różnica dotyczyła stężenia kreatyniny w moczu pomiędzy średnim wynikiem uzyskanym w grupie eksperymentalnej i kontrolnej. W grupie pacjentów przyjmujących lit porównanie wartości stężenia kreatyniny w moczu w trzech podgrupach wiekowych (35-45, 46-60 i >60 lat) nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

W przedstawionym badaniu defekt zdolności zagęszczania moczu został zdefiniowany jako występujące po całonocnej hydropenii zmniejszanie ciężaru właściwego moczu poniżej  $\leq 1,005$  g/ml. Stwierdzono go u 45% zbadanych pacjentów leczonych litem, u większego odsetka mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 56% i 40%). W grupie kontrolnej zmniejszona gęstość względna moczu występowała u znacznie mniejszego odsetka pacjentów (u 20%). Ciężar właściwy moczu nie różnił się istotnie pomiędzy mężczyznami i kobietami leczonymi litem, jak również między mężczyznami i kobietami nie przyjmującymi litu. Istotną różnicę wykazano jednak porównując gęstość względną uzyskaną w grupie eksperymentalnej i kontrolnej, przy czym średnie wartości ciężaru właściwego moczu były istotnie mniejsze w grupie leczonych litem badanych niż w grupie pacjentów z grupy kontrolnej. U mężczyzn przyjmujących lit wykazano występowanie odwrotnej zależności między upośledzoną zdolnością zagęszczania moczu a długością leczenia litem ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Żaden z badanych pacjentów przyjmujących lit nie prezentował objawów, które pozwoliłyby na rozpoznanie nefrogennej moczówki prostej.

Wysokie stężenie albumin w surowicy występowało u 5% pacjentów leczonych litem i u 3% pacjentów z grupy kontrolnej. Hiperalbuminemia jest uważana za związaną

z zagęszczeniem krwi spowodowanym odwodnieniem (Kokot i wsp., 2011), ale żaden z pacjentów nie miał przedmiotowych objawów odwodnienia. Stężenie albumin w surowicy nie korelowało również z ciężarem właściwym badanych. Jednakże prawidłowe wartości kreatyniny w moczu mogą świadczyć o tym, że badani pacjenci nie przestrzegali całonocnego ograniczenia przyjmowania płynów, które poprzedzało badanie.

Badanie ultrasonograficzne nerek w grupie pacjentów długotrwale przyjmujących lit ujawniło u 3% badanych hiperechogenne ogniska odpowiadające znajdującym się w miąższu mikrotorbielom, które nie zostały stwierdzone u pacjentów z grupy kontrolnej. Mikrotorbiele pochodzące z cewek dystalnych i włóknienie śródmiąższowe są charakterystyczne dla związanej z litem nefropatii cewkowo–śródmiąższowej. Przewlekłą nefrotoksyczność litu obrazowano za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) i badania ultrasonograficznego nerek (Farres i wsp., 2003; Karaosmanoglu i wsp., 2013). W badaniu usg mikrotorbiele są trudne do uwidocznienia, jednak ich odpowiednikiem mogą być punktowe ogniska hiperechogenne miąższu nerki (Karaosmanoglu i wsp., 2013). Uważa się również, że u pacjentów leczonych litem korowa hiperechogenność koreluje z poziomem kreatyniny w surowicy, a wielkość nerek jest zazwyczaj prawidłowa. Prawidłowe wymiary nerek pozwalają odróżnić nefropatię litową od innych chorób miąższowych nerek, w których stwierdza się obecność torbieli. W niniejszym badaniu 97% pacjentów leczonych litem stwierdzono prawidłową wielkość nerek. Ponadto, u pacjentów długotrwale przyjmujących lit zostały uwidocznione pojedyncze torbiele proste, które występowały częściej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 22% i 10%). Nie są one związane z nefrotoksycznym działaniem litu i prawdopodobnie powstały niezależnie od uszkadzającego działania litu na nerki.

W grupie eksperymentalnej znalazło się 22 pacjentów przyjmujących lit w monoterapii (24%), a pozostali przyjmowali również inne leki psychotropowe. Rozpoznaną i leczoną cukrzycę wykazano u 7 pacjentów, nadciśnienie tętnicze u 26, a zaburzenia funkcji tarczycy stwierdzono u 26 badanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic porównując uzyskane wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej przyjmujących lit w monoterapii i leczonych dodatkowo innymi lekami psychotropowymi. U pacjentów leczonych litem stosowanie dodatkowych leków psychotropowych nie wpływało zatem na ocenioną czynność nerek. Brak różnic wykazało również porównanie badanych z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy i cukrzycą oraz z prawidłową funkcją tarczycy i zaburzeniami funkcji tego gruczołu. Czynność nerek pacjentów długotrwale leczonych litem była niezależna od wyżej wymienionych chorób współwystępujących.

Natomiast funkcja nerek pacjentów przyjmujących lit różniła się w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. U pacjentów leczonych litem z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotnie wyższe wartości mikroalbuminurii oraz UACR. Stwierdzono również istotnie wyższe wartości NGAL w moczu u leczonych litem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W wielu badaniach zaobserwowano istnienie dodatkich zależności między wysokością ciśnienia tętniczego a wielkością albuminurii (Gerber i wsp., 2001). Występowanie zwiększonego wydalania albumin z moczem u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest odpowiedzialne zwiększone obciążenie hemodynamiczne kłębuszków oraz uszkodzenie ich śródbłonka. Mikroalbuminuria jest stosunkowo częstym zjawiskiem w nadciśnieniu tętniczym, a jej obecność stwierdza się u około 15% chorych. Jest uważana za dobry wskaźnik powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz czynnik rozwoju niewydolności nerek. Obecność nadciśnienia tętniczego i przyjmowanie litu są dwoma czynnikami rozwoju PChN. Patomechanizm prowadzący do mikroalbuminurii w przypadku nadciśnienia tętniczego polegający na uszkodzeniu śródbłonek kłębuszków nerkowych można powiązać z uszkodzającym działaniem litu na kłębuszki nerkowe. Interesujące jest jednak to, że nie stwierdzono zależności między mikroalbuminurią a cukrzycą w badanej populacji leczonej litem. Wiadomo bowiem, że hiperglikemia prowadzi również do uszkodzenia śródbłonka kłębuszków nerkowych. To, w jakim mechanizmie i jak silny jest związek uszkodzającego wpływu litu na czynność nerek oraz nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych dokładnych badań.

## **7.2. Ocena kalcemii i funkcji przytarczyc u pacjentów przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku.**

Hiperkalcemia związana z litem została po raz pierwszy opisana w 1973 roku (Garfinkel i wsp., 1973), a następnie została powiązana z nadczynnością przytarczyc (Christiansen, 1978). Występuje ona u ok. 10% leczonych litem pacjentów (Basilios i wsp., 2008, Jankowsky i wsp., 2009).

Wartości średniego stężenia wapnia w surowicy były istotnie wyższe ( $p < 0,01$ ) u pacjentów przyjmujących lit, niż w grupie kontrolnej i wynosiło odpowiednio  $2,53 \pm 0,13$  mmol/l i było istotnie większe niż w grupie kontrolnej, gdzie wynosiło  $2,46 \pm 0,12$  mmol/l.

Podwyższone stężenie wapnia w surowicy, czyli hiperkalcemię stwierdzono u większego odsetka pacjentów przyjmujących lit niż u pacjentów nie leczonych tym lekiem (odpowiednio 10% i 6%). W grupie eksperymentalnej odsetek mężczyzn z hiperkalcemią był mniejszy niż kobiet i wynosił odpowiednio 6% i 11%. Powyższe wyniki są odsetkowo mniejsze w porównaniu z wynikami analizy McKnight i wsp. (2012) w którym odsetek pacjentów leczonych litem z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej i funkcji przytarczyc określono na 25%.

W niniejszym badaniu nie wykazano zależności między wiekiem ani długością leczenia litem a kalcemią u pacjentów z grupy eksperymentalnej. Analiza porównawcza oznaczonych parametrów funkcji nerek w zależności od kalcemii wykazała, iż czynność nerek u pacjentów z hiperkalcemią nie różni się istotnie od czynności nerek u pacjentów z prawidłowym stężeniem wapnia w surowicy.

U 9 pacjentów z grupy eksperymentalnej, u których stwierdzono hiperkalcemię oznaczono stężenie parathormonu (PTH). Nadczynność przytarczyc ( $PTH > 65$  pg/ml) została stwierdzona u 3 pacjentów, co stanowiło 33% pacjentów z hiperkalcemią, w tym u jednego mężczyzny i 2 kobiet. Średnie stężenie parathoronu wynosiło  $60,3 \pm 32,1$  pg/ml.

W badaniu ultrasonograficznym złoży w nerkach były stwierdzane częściej u pacjentów leczonych litem, niż u badanych nie przyjmujących tego leku (odpowiednio u 13% i 6%). Uważa się, że występująca u pacjentów długotrwale leczonych litem hiperkalcemia i zmniejszone wydalanie wapnia z moczem (hipokalcia) powoduje częstsze powstawanie kamieni nerkowych w drogach moczowych.

### **7.3. Nowe markery funkcji nerek ( $\beta$ 2-MG, NGAL) w moczu i surowicy u pacjentów przyjmujących węglan litu w porównaniu z pacjentami z ChAD nie przyjmującymi litu dobranymi względem płci i wieku.**

W ostatnich latach zidentyfikowano kilka nowych markerów uszkodzenia nerek. Wśród nich znajduje się beta-2-mikroglobulina ( $\beta$ 2-MG), której stężenie w moczu wykazuje zależność ze stopniem uszkodzenia reabsorpcji cewkowej. Kolejnym biomarkerem jest lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL) uważana za biomarker filtracji kłębuszkowej, ponieważ jej poziom w surowicy koreluje z ciężkością uszkodzenia nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

W przedstawionym badaniu u leczonych litem pacjentów wykazano istotnie wyższe stężenie  $\beta$ 2-MG w moczu niż u pacjentów nie przyjmujących litu. U pacjentów leczonych litem stwierdzono zależność między stężeniem  $\beta$ 2-MG w surowicy a wiekiem ( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ), taka zależność została również stwierdzona u mężczyzn przyjmujących lit ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ). W tej ostatniej grupie wykazano również zależność między stężeniem  $\beta$ 2-MG w moczu, a długością stosowania litu ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ).

Stężenie NGAL w surowicy u pacjentów leczonych litem było istotnie wyższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono występowania zależności między stężeniem NGAL w surowicy lub moczu a wiekiem lub długością stosowania litu.

Poszukiwanie zależności między nowymi markerami uszkodzenia nerek a oznaczonymi parametrami funkcji nerek wykazało w podgrupie mężczyzn przyjmujących lit ujemną zależność między stężeniem  $\beta$ 2-MG w moczu a ciężarem właściwym moczu ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ) oraz eGFR ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ), jak również dodatnią zależność między stężeniem  $\beta$ 2-MG w moczu a stężeniem kreatyniny w surowicy ( $r=0,50$ ,  $p<0,05$ ). Z kolei stężenie  $\beta$ 2-MG w surowicy korelowało dodatnio u wszystkich pacjentów leczonych litem ze stężeniem NGAL w surowicy ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ) oraz w podgrupie mężczyzn ze stężeniem kreatyniny ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ) oraz ujemnie z eGFR ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ).

Zależności między stężeniem NGAL a parametrami oceny funkcji nerek dotyczą frakcji surowiczej tego białka, które u wszystkich pacjentów wykazywało dodatnią zależność między stężeniem  $\beta$ 2-MG w surowicy ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ) oraz ujemną zależność między stężeniem albumin w surowicy ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ). Ponad to pacjenci przyjmujący lit z rozpoznaniem

nadciśnieniem tętniczym mieli znacząco wyższe stężenie NGAL w moczu w porównaniu z pacjentami leczonymi litem z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

$\beta$ 2-MG jest lepszym markerem czynności nerek u pacjentów długotrwale leczonych litem niż NGAL. Stężenie beta-2-mikroglobuliny ( $\beta$ 2-MG) koreluje bowiem z czynnikami klinicznymi, takimi jak wiek i długość leczenia litem, jak również z laboratoryjnymi wskaźnikami nefropatii związanej z litem, czyli ze stężeniem kreatyniny w surowicy i oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR).

#### **7.4. Ograniczenia dotyczące wyników uzyskanych w niniejszej pracy**

Dotychczasowe badania nad uszkodzeniem funkcji nerek w przebiegu leczenia litem niewątpliwie dostarczają danych potwierdzających istnienie związku pomiędzy obniżeniem filtracji kłębuszkowej nerek oraz upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu a stosowaniem litu jako leku normotymicznego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Istnieją również dane wskazujące na związek pomiędzy leczeniem litem a hiperkalcemią i nadczynnością przytarczyc.

Interpretując otrzymane w przedstawionej pracy wyniki należy zwrócić uwagę na takie czynniki ograniczające czy modyfikujące uzyskane rezultaty jak wielkość i heterogenność badanych grup. Ograniczeniem niniejszego badania jest przede wszystkim długość choroby afektywnej dwubiegunowej, która była krótsza w grupie kontrolnej niż w grupie eksperymentalnej pacjentów przyjmujących lit (odpowiednio  $14 \pm 8$  i  $24 \pm 11$ ). Zatem długość farmakologicznego leczenia w grupie kontrolnej lekami psychotropowymi innymi niż lit była krótsza, co może być elementem modyfikującym realność wyników uzyskanych z porównania obu grup.

Natomiast stosunkowo długi czas leczenia litem pacjentów z grupy eksperymentalnej, wynoszący średnio  $16 \pm 9$  lat, pozwala na adekwatną ocenę działania litu na czynność nerek w populacji pacjentów długotrwale leczonych tym lekiem normotymicznym.

## 8. PODSUMOWANIE

Od ponad pół wieku lit jest głównym i powszechnie stosowanym lekiem w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Związana z litem nefrotoksyczność po raz pierwszy została opisana pod koniec XIX wieku ale intensywnie badana była na przełomie lat 80. i 90. XX wieku. Powikłania nerkowe związane z solami litu obejmują uszkodzenie funkcji cewek, czyli upośledzoną zdolność zagęszczania moczu, a przy skrajnym nasileniu objawów wystąpienie nefogennej moczówki prostej. Zmiany te mogą pojawić się stosunkowo wcześnie, bowiem już po 8 tygodniach po wprowadzeniu leczenia litem. Zaburzenia powstające w wyniku długotrwałego stosowania litu obejmują rzadki zespół nercycowy i przewlekłą chorobę nerek (PChN), która jest wtórna do indukowanej litem przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej. Objawem ubocznym przewlekłego leczenia litem jest również hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny markerów obecnych w moczu i/lub we krwi, świadczących o uszkodzeniu nerek u osób długotrwanie leczonych litem i porównanie otrzymanych wyników z uzyskanymi u dobranych względem płci i wieku pacjentów z ChAD nie przyjmujących litu.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że spośród wskaźników uszkodzenia funkcji cewek i kłębuszków nerkowych oraz nowych biomarkerów wczesnego uszkodzenia funkcji nerek istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą eksperymentalną i kontrolną wykazano dla ciężaru właściwego moczu (upośledzonej zdolności zagęszczania moczu), stężenia kreatyniny w moczu, oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (upośledzonej filtracji kłębuszkowej), beta-2-mikroglobuliny w moczu oraz lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w surowicy. Istotną różnicę stwierdzono również pomiędzy stężeniem wapnia w surowicy w obu badanych grupach.

Wyniki przedstawionego badania wskazują, że u znaczącego odsetka pacjentów długotrwanie leczonych litem występują wskaźniki uszkodzenia nerek, czyli zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zmniejszony poniżej  $60 \text{ ml/min/1,73}^2$  oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz podwyższone wydalanie albumin z moczem (mikroalbuminuria), jak również upośledzona zdolność zagęszczania moczu. W badaniu potwierdzono znaczący efekt długotrwałego leczenia litem na ciężar właściwy moczu i eGFR, który był opisywany we wcześniejszych badaniach (McCann i wsp., 2008; Tredget i wsp., 2010, McKnight i wsp., 2012). Parametry te były znacząco gorsze



u pacjentów leczonych litem niż u dobranych względem wieku i płci pacjentów z ChAD nie przyjmujących tego leku, i to zarówno u mężczyzn jak i kobiet.

Mężczyźni wydają się być bardziej wrażliwi na uszkodzające działanie litu na nerki, ponieważ mają wyższy odsetek nieprawidłowych wyników, znacząco w odniesieniu do eGFR, jak również kreatyniny w surowicy. Również u mężczyzn stwierdzono występowanie zależności między oznaczonymi parametrami funkcji nerek, a wiekiem i długością stosowania litu. Opisanych zależności nie stwierdzono w podgrupie kobiet przyjmujących lit. Opisane wyniki są zgodne z obserwacjami Bendza i wsp. (2010) w populacji leczonych litem Szwedów, w której wykazano, że przewlekła choroba nerek związana z długotrwałą terapią litem występuje znacząco częściej u mężczyzn.

Dane przedstawione w badaniu wskazują na to, że zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i funkcji przytarczyc występują u 10% pacjentów długotrwanie leczonych litem. Zalecane jest zatem regularne monitorowanie poziomu wapnia w surowicy, a w przypadku stwierdzenia stałego wzrostu jego stężenia powinna być przeprowadzona konsultacja endokrynologiczna.

Wyniki niniejszego badania wskazują, że uszkodzenie funkcji nerek spowodowane przez długotrwałe leczenie litem jest również odzwierciedlone w nieprawidłowych poziomach nowych markerów uszkodzenia nerek takich jak stężenie  $\beta$ 2-MG w moczu oraz NGAL w surowicy. W grupie pacjentów leczonych litem obserwowano zależności między  $\beta$ 2-MG, a czynnikami klinicznymi (wiek, długość leczenia litem) oraz najważniejszymi parametrami funkcji nerek (ciężar właściwy moczu, kreatynina w surowicy, eGFR). Zależności takich nie stwierdzono w odniesieniu do NGAL. Można zatem przyjąć, że beta-2-mikroglobulina jest lepszym markerem uszkodzenia funkcji nerek w grupie pacjentów długotrwanie leczonych litem niż NGAL.

Wyniki ultrasonograficznego badania obrazowego nerek wykazały u 3% pacjentów długotrwanie leczonych litem charakterystyczne dla nefropatii cewkowo-śródmiażdżowej związanej z litem hiperechogenne ogniska miąższowe. Odpowiadają one mikrotorbielom powstającym z cewek dystalnych, które ze względu na małą średnicę (poniżej 2 mm) nie mogą być uwidocznione w badaniu usg z powodu małej rozdzielczości tego badania. Hiperechogenność miąższu nie została stwierdzona u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej. U 97% pacjentów z grupy eksperymentalnej stwierdzono prawidłową wielkość nerek, co jest również charakterystyczne dla nefropatii litowej i pozwala ją odróżnić od innych

chorób, w których występują torbiele nerkowe. U pacjentów przyjmujących lit stwierdzono również pojedyncze torbiele proste, które nie są związane z nefrotoksycznym działaniem litu, jednak występowały częściej niż u pacjentów z grupy kontrolnej. W badanej populacji leczonej litem częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano obecność złogów w nerkach, co można wyjaśniać częściej występującą w tej grupie hiperkalcemią i hipokalciami sprzyjającą powstawaniu kamieni w drogach moczowych.

W grupie pacjentów przyjmujących lit wykazano związek oznaczonych parametrów czynności nerek a nadciśnieniem tętniczym. U badanych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi występowały wyższe wartości mikroalbuminurii, UACR i uNGAL. Mikroalbuminuria pojawia się w przebiegu nadciśnienia tętniczego, w związku z nadmiernym obciążeniem hemodynamicznym kłębuszków i uszkodzeniem śródbłonna naczyń kłębuszków nerkowych. Związek nefrotoksycznego działania litu z uszkodzeniem nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych badań. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic porównując uzyskane wartości parametrów funkcji nerek pomiędzy pacjentami z grupy eksperymentalnej przyjmujących lit w monoterapii i leczonych dodatkowo innymi lekami psychotropowymi. U pacjentów z grupy eksperymentalnej stosowanie dodatkowych leków psychotropowych nie wpływało na ocenioną czynność nerek. Czynność nerek pacjentów długotrwale leczonych litem była również niezależna od takich chorób współwystępujących, takich jak cukrzyca czy zaburzenia funkcji tarczycy.

Monitorowanie funkcji kłębuszków nerkowych powinno opierać się na oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy i obliczeniu współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR), bowiem oba parametry są dokładniejsze w wykrywaniu łagodnych postaci przewlekłej choroby nerek (Basilios i wsp., 2008). Jeśli u pacjenta leczonego litem wymienione parametry znajdują się w granicach wartości referencyjnych, powinny być oznaczane przynajmniej dwa razy do roku lub częściej w sytuacji stwierdzenia wyników nieprawidłowych. Ocena filtracji kłębuszkowej powinna być uzupełniona o analizę moczu z określeniem zdolności zagęszczania moczu i białkomoczu. Wyniki niniejszego badania wskazują, że mężczyźni są bardziej wrażliwi na możliwe uszkodzenie nerek spowodowane długotrwałą terapią litem. Zatem systematyczny monitoring funkcji nerek powinien być bezwzględnie wymagany u pacjentów przyjmujących sole litu przez ponad 10 lat, a mężczyźni powinni pozostawać pod szczególną obserwacją.

## 9. WNIOSKI

1. U znacznego odsetka pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych litem istnieją wykładniki nieprawidłowej czynności nerek. Związana z litem dysfunkcja cewkowa objawiająca się zmniejszoną zdolnością zagęszczania moczu została stwierdzona u 45% pacjentów leczonych litem, 56% mężczyzn i 40% kobiet. Dysfunkcja kłębuszkowa związana z litem objawiająca się wzrostem kreatyniny w surowicy i zmniejszeniem eGFR została stwierdzona u 20%, odpowiednio u 23% mężczyzn i 16% kobiet. Mężczyźni wydają się być bardziej wrażliwi na uszkodzające działanie litu na nerki, ponieważ mają wyższy odsetek nieprawidłowych wyników.
2. Istnieją różnice między uzyskanymi wynikami czynności nerek w grupie pacjentów przyjmujących lit i u pacjentów z ChAD nie przyjmujących litu, dobranych pod względem płci i wieku. Istotnie statystycznie różnice stwierdzono dla ciężaru właściwego moczu, GFR, u $\beta$ 2-MG, sNGAL oraz stężenia wapnia w surowicy.
3. Istnieją różnice między uzyskanymi wynikami czynności nerek w zależności od płci w grupie pacjentów przyjmujących lit. U mężczyzn przyjmujących lit starszy wiek wiązał się z niższym eGFR, a dłuższy okres stosowania litu z mniejszym ciężarem właściwym moczu. Stwierdzono brak związku uzyskanych wyników badań funkcji nerek a dodatkowo przyjmowanymi lekami psychotropowymi, cukrzycą i dysfunkcją tarczycy. Wykazano natomiast związek niektórych parametrów czynności nerek (mikroalbuminurii, UACR i uNGAL) z nadciśnieniem tętniczym u pacjentów przyjmujących lit.
4. Korelacje kliniczne  $\beta$ 2-MG z wiekiem i długością stosowania litu oraz wynikami badania czynności nerek (stężeniem kreatyniny w surowicy i eGFR) wskazują, że  $\beta$ 2-MG może być stosowana jak wskaźnik funkcji nerek u pacjentów długotrwale leczonych litem.

## 10. STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena wskaźników czynności nerek u 90 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących w celach profilaktycznych węglan litu oraz porównanie otrzymanych wyników z wynikami oceny czynności nerek w grupie kontrolnej 30 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie otrzymujących węglanu litu, dobranych pod względem płci i wieku.

Badanie zostało wykonane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV dla choroby afektywnej dwubiegunowej. W grupie eksperymentalnej znalazło się 90 pacjentów (30 mężczyzn i 60 kobiet) leczonych litem przez 5-41 ( $16 \pm 9$  lat) lat, a w grupie kontrolnej 30 pacjentów (10 mężczyzn i 20 kobiet) nigdy nie przyjmujących litu. Długość trwania choroby afektywnej dwubiegunowej była krótsza u pacjentów z grupy kontrolnej niż z grupy eksperymentalnej (odpowiednio 14 i 24 lat).

Celem oznaczenia parametrów funkcji nerek każdy pacjent miał dwukrotnie z odstępem trzymiesięcznym pobierać krew na oznaczenie kreatyniny, albumin w surowicy oraz był proszony o przyniesienie próbki moczu z pierwszej porannej mikcji na oznaczenie ciężaru właściwego moczu, mikroalbuminurii, kreatyniny w moczu. Dzięki stężeniu kreatyniny w surowicy oszacowano eGFR, natomiast albuminy i kreatynina w moczu posłużyły do obliczenia UACR. Oznaczono również nowe markery uszkodzenia nerek w surowicy i moczu ( $\beta$ 2-MG i NGAL). Jednokrotnie w obu badanych grupach oznaczono stężenie wapnia w surowicy, a u pacjentów z hiperkalcemią oznaczono surowiczy poziom parathormonu.

U znacznego odsetka pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych litem istnieją wykładniki nieprawidłowej czynności nerek. Związana z litem dysfunkcja cewkowa objawiająca się zmniejszoną zdolnością zagęszczania moczu została stwierdzona u 45% pacjentów leczonych litem, 56% mężczyzn i 40% kobiet. Dysfunkcja kłębuszkowa związana z litem objawiająca się wzrostem kreatyniny w surowicy i zmniejszeniem eGFR została stwierdzona u 20% , odpowiednio u 23% mężczyzn i 16% kobiet. Mężczyźni wydają się być bardziej wrażliwi na uszkadzające działanie litu na nerki, ponieważ mają wyższy odsetek nieprawidłowych wyników.

Istnieją różnice między uzyskanymi wynikami czynności nerek w grupie pacjentów przyjmujących lit i u pacjentów z ChAD nie przyjmujących litu, dobranych pod względem

płci i wieku. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla ciężaru właściwego moczu, stężenia kreatyniny w moczu, eGFR, u $\beta$ 2-MG, sNGAL oraz stężenia wapnia w surowicy.

Istnieją różnice między uzyskanymi wynikami czynności nerek w zależności od płci w grupie pacjentów przyjmujących lit. U mężczyzn przyjmujących lit występowały zależności między wiekiem a eGFR oraz między długością leczenia litem a ciężarem właściwym moczu. Stwierdzono brak związku uzyskanych wyników funkcji nerek a dodatkowo przyjmowanymi lekami psychotropowymi, cukrzycą i dysfunkcją tarczycy. Wykazano natomiast związek parametrów czynności nerek z nadciśnieniem tętniczym krwi u pacjentów przyjmujących lit.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że ocena markerów uszkodzenia nerek powinna być przeprowadzana u pacjentów długotrwale leczonych litem celem zidentyfikowania osób z upośledzoną funkcją nerek.

Korelacje kliniczne  $\beta$ 2-MG z wiekiem i długością stosowania litu oraz wynikami badania czynności nerek (stężeniem kreatyniny w surowicy i eGFR) wskazują, że  $\beta$ 2-MG może być stosowana jak wskaźnik funkcji nerek u pacjentów długotrwale leczonych litem

## 11. SUMMARY

The aim of the study was to assess several parameters of kidney function in a group of long-term lithium-treated 90 bipolar patients and to compare them with parameters of kidney function in sex and age matched 30 patients not taking lithium.

The study was performed in the Department of Adult Psychiatry, University of Medical Sciences in Poznan. All the patients met DSM-IV and ICD-10 criteria for bipolar disorder. Ninety patients (30 male and 60 female) have been receiving lithium for 5-41 (16±9) years and thirty (10 male and 20 female) have never been exposed to lithium. Duration of illness was shorter in control group than in experimental group (14 vs 24 years, respectively).

Urine sample was examined for albumin and creatinine excretion and urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was calculated. Specific gravity of the urine sample was recorded. Serum concentration of creatinine was measured and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. Serum concentration of albumin was also measured. In serum and urine novel markers of kidney injury were estimated such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and beta2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG).

A significant proportion of patients with bipolar disorder treated with lithium had abnormal renal function. Tubular dysfunction associated with lithium, as reflected by decreased urinary concentration ability was found in 45% of patients treated with lithium, 56% of men and 40% of women. Glomerular dysfunction associated with lithium, as reflected by increased serum creatinine levels and decreased eGFR values were observed in 20% of patients, in 23% of men and 16% of women. Men tend to be more sensitive to the damaging effects on the kidney because they have higher proportion of abnormal results.

There are differences between the results obtained in renal function in patients treated with lithium and in patients with bipolar disorder not taking lithium matched for age and sex. Statistically significant differences were found for the specific gravity of urine, eGFR, u $\beta$ 2-MG, uNGAL and serum calcium levels.

There are differences between the results obtained in renal function between men and women receiving lithium. In lithium – treated men correlation was found between age and eGFR and between duration of lithium treatment and specific gravity of urine. There were no relationships between renal function and administration of other psychotropic drugs,

diabetes and thyroid dysfunction. Relationship was found between renal function and the occurrence of hypertension in patients taking lithium.

Clinical correlation of  $\beta$ 2-MG with age and duration of lithium treatment and with parameters of renal function (serum creatinine and estimated glomerular filtration rate) indicate that  $\beta$ 2-MG can be used as a marker of renal function in long - term lithium treated patients.

## 12. PIŚMIENNICTWO

1. Adiyanti SS, Loho T. *Acute kidney injury (AKI) biomarker*. Acta Med Indones. 2012; 44: 246–255.
2. Alexander MP, Farag YMK, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK. *Lithium toxicity: a double-edged sword*. Kidney Int. 2008; 73: 233-237.
3. American Diabetes Association. *Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 1994; 17: 1357–1361.
4. Arfwedson A. *Untersuchung einiger bei der Eisen Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali*. Schweiggers Journal für Chemie und Physik 1818; 22: 93-120.
5. Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. *Renal-function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment*. Kidney Int 1981; 20: 663–670.
6. Baastrup PC. *The use of lithium in manic depressive psychosis*. Compr Psychiatry 1964; 5: 396–408.
7. Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissat M, Grünfeld JP, Stengel B. *Rèseau Néphropar. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients – an ambulatory laboratory database surveillance*. Nephrol. Dial. Transplant. 2008; 23: 562–565.
8. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ. *Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3: 1324–1331.
9. Belmaker RH. *Bipolar disorder*. N. Eng. J. Med. 2004; 351:476-486.
10. Bendz H, Andersch S, Aurel M. *Kidney function in an unselected lithium population. A crosssectional study*. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 68: 325–334.
11. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. *Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium*. Nephrol. Dial. Transplant 1994; 9: 1250–1254.



12. Bendz H, Aurell M, Lanke J. *A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed.* Eur. Psychiatry 2001; 16: 199–206.
13. Bendz H, Schön S, Attmen PO, Aurell M. *Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon.* Kidney Int. 2010; 77: 219–224.
14. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. *Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study.* Nephrol. Dial. Transplant. 1996; 11: 457–460.
15. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. *Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy –a cross-sectional study.* J. Intern. Med. 1996; 240: 357–365.
16. Bendz H. *Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study.* Acta Psychiatr Scand 1985; 72: 451–63.
17. Berens SC, Bernstei RS, Robbins J, Wolff J. *Antithyroid effects of lithium.* J Clin Invest 1970; 49: 1357–1367.
18. Bernier GM, Fanger MW. *Synthesis of  $\beta$ 2-Microglobulin by stimulated lymphocytes.* J Immunol 1972; 109: 2, 407-409.
19. Bethea M, Forman DT.  *$\beta$ 2-Microglobulin: Its significance and clinical usefulness.* Ann Clin Lab Sci 1990; 20: 163-168.
20. Blount MA, Sim JH, Zhou R, Martin CF, Lu W, Sands JM, Klein JD. *Expression of transporters involved in urine concentration recovers differently after cessation of lithium treatment.* Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298: 601–608.
21. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease.* Am J Nephrol. 2007; 27: 373– 378.
22. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. *Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients.* Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 414–416.

23. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage*. Am. J. Kidney Dis. 2008; 52: 595–605.
24. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease*. Kidney Blood Press Res. 2008; 31: 255–258.
25. Bosquet S, Descombes E, Gauthier T, Fellay G, Regamey C. *Nephrotic syndrome during lithium therapy*. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2728–2731.
26. Botton H, Gaviria M, Batlle DC. *Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy*. Am. J. Kidney Dis. 1987; 10: 329–345.
27. Bukowska C, Krzywiecka M, Książewska M. *Właściwości i występowanie beta2-mikroglobuliny oraz jej przydatność diagnostyczna*. Przegl Ped 1998; 28: 167-169.
28. Burrow GN, Burke WR, Himmelho JM, Spencer RP, Hershman JM. *Effect of lithium on thyroid function*. J Clin Endocrinol Metab 1971; 32: 647–652.
29. Cade JFJ. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. Med J Aust 1949; 2: 349–352.
30. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. *The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL*. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2229–2235.
31. Christensen, BM, Loffing J, Hummler E, Rossier BC. *Collecting duct-specific gene inactivation of  $\alpha$ ENaC protects mice against lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus*. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 295.
32. Christiansen C, Baastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. *Endocrine effects of lithium: II. 'Primary' hyperparathyroidism*. Acta Endocrinol. (Copenh.) 1978; 88: 528–534.
33. Coppin A, Cattell WR, Price RG. *Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders*. Acta. Psychiatr. Scand. 1979; 62: 343–355.
34. Coşkunol H, Vahip S, Mees ED, Başçi A, Bayindir O, Tuğlular I. *Renal side-effects of long-term lithium treatment*. J. Affect. Disord. 1997; 43: 5-10.

35. Cowland JB, Borregaard N. *Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans*. Genomics. 1997; 45: 17–23.
36. Cylwik B, Szmitkowski M. *Przydatność diagnostyczna  $\beta$ 2-mikroglobuliny w praktyce klinicznej*. Pol Merk Lek 1997; 2: 224-227.
37. Czekański S. *Przewlekła niewydolność nerek (stadia progresji przewlekłej choroby nerek)*. (w:) Nefrologia. (red.) Książek A, Rutkowski B. Wydawnictwo Czelej 2004: 186-220.
38. Devarajan P. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury*. Biomark Med. 2010; 4: 265–280.
39. Donker AJM, Prins E, Meijer S, Sluiter WJ, van Berkestijn JWBM, Dols LCW. *A renal function study in 30 patients on long-term lithium therapy*. Clin. Nephrol. 1979; 12: 254–262.
40. Farres MT, Ronco P, Saadoun D, Remy P, Vincent F, Khalil A, Le Blanche AF. *Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis*. Radiology. 2003; 229: 570-574.
41. Ferrier N, Ferrie LJ, Macritchie KA. *Lithium therapy*. Adv Psychiatr Treat. 2006; 12: 256-264.
42. Freeman MP, Freeman SA. *Lithium: clinical considerations in internal medicine*. Am. J. Med. 2006; 119: 478–481.
43. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. *Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium*. Lancet 1973; 2: 331–332.
44. Gerber LM, Schwartz JE, Cedeno-Mero C. *Association of urinary albumin concentration with causal and ambulatory blood pressure: a similar relationship in normotensive and hypertensive subjects*. Blood Press. Monit. 2001; 6: 245–251.
45. Gould TD, Manji HK. *Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs*. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1223–1237.
46. Grandjean EM, Aubry JM. *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety*. CNS Drugs 2009; 23: 397–418.

47. Gregoor PS, de Jong GM. *Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet*. *Kidney Int.* 2007; 71: 470.
48. Grof P. *Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis*. In Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW, (red.) *Lithium: 50 years of Psychopharmacology*. Cheshire, CT: Weidner Publishing Group, 1999: 36–51.
49. Grünfeld JP, Rossier BC. *Lithium nephrototoxicity revisited*. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 270–276.
50. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. *NGAL Meta analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta analysis*. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1012-1024.
51. Haggerty JJ, Prange AJ. *Borderline hypothyroidism and depression*. *Ann Rev Med* 1995; 46: 37–46.
52. Hallgren R, Alm PO, Hellsing K. *Renal function in patients on lithium treatment*. *Br. J. Psychiatry* 1979; 135: 22–27.
53. Hansen HE, Hestbech J, Sorensen JL, Norgaard K, Heilskov J, Amdisen A. *Chronic interstitial nephropathy in patients on long-term lithium treatment*. *Q J Med* 1979; 48: 577–591.
54. Hartigan GP. *The use of lithium salts in affective disorders*. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
55. Hensen J, Haenelt M, Gross P. *Lithium induced polyuria and renal vasopressin receptor density*. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 622–627.
56. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. *Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium*. *Kidney Int.* 1977; 12: 205–218.
57. Hirsch R, Dent C, Pfriem H. *NGAL is an early predictive biomarker of contrast – induced nephropathy in children*. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:2089-2095.
58. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akendiz A, Jeremus G. *Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations*. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1183–1189.

59. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. *Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring*. *Surgery*. 2005; 138: 1027-1031.
60. Hyla-Klekot L, Kokot F. *Biomarkery uszkodzenia nerek*. *Postępy Nauk Medycznych*. 2009; 1: 28-33.
61. Janowsky DS, Soares J, Hatch JP, Zunta-Soares G, Hu Q, Davis JM. *Lithium effect on renal glomerular function in individuals with intellectual disability*. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2009; 29: 296–299.
62. Jensen HV, Holm J, Davidsen K, Toftegaard L, Aggernaes H, Bjørum N. *Urinary excretion of albumin and transferrin in lithium maintenance treatment: daily versus alternate-day lithium dosing schedule*. *Psychopharmacology*, 1995; 122: 317–320.
63. Karaosmanoglu AD, Butros SR, Arellano R. *Imaging findings of renal toxicity in patients on chronic lithium therapy*. *Diagn Interv Radiol*. 2013; 19(4) :299-303.
64. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Sege K, Wibell L, Peterson PA. *Turnover in humans of  $\beta$ 2-Microglobulin: the constant chain of HLA-antigens*. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 293-300.
65. Kokot F, Hyla-Klekot L, Kokot S. *Badania laboratoryjne. Zakres norm i interpretacja*. Wyd. V. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2011; 369–375.
66. Kopeć J. *Znaczenie diagnostyczne oznaczenia beta2-mikroglobuliny*. *Przegl Lek* 1983; 40: 449-454.
67. Levey A, Bosch J, Lewis J. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med*. 1999; 130: 461–470.
68. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. *Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenyl cyclase activity*. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 :1063-1072.
69. Lisowska-Myjak B. *Serum and urinary biomarkers of kidney injury*. *Blood Purif*. 2010; 29: 357–365.

70. Lotzniker M, Pavesi F, Marbello L, Moratti R. *Beta-2-Microglobulin as a tumor marker in solid malignancies*. *Oncology* 1988; 45: 162-165.
71. Machado-Vieira R. *Purinergic system in the treatment of bipolar disorder: uric acid levels as a screening test in mania*. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 735-736.
72. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambhan N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. *Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy*. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000; 11: 1439–1448.
73. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. *Lithium-induced down-regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat-kidney medulla*. *J Clin Invest* 1995; 95: 1838–1845.
74. McCann SM, Daly J, Kelly CB. *The impact of long-term lithium treatment on renal function in an outpatient population*. *Ulster Med. J*. 2008; 77: 102–105.
75. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2012, 379:721-728.
76. Melnikov VY, Molitoris BA. *Improvements in the diagnosis of acute kidney injury*. *Saudi J Kidney Dis transplant* 2008, 19: 637-644.
77. Messner RP.  *$\beta$ 2-Microglobulin: An old molecule assumes a new look*. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 141-145.
78. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity*. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
79. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P. *Kidney NGAL is a novel marker of acute injury following transplantation*. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 856-863.
80. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. *Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3073–3082.

81. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manij HK. *Lithium-induced increase in human brain grey matter*. Lancet 2000; 356: 1241–1242.
82. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM i wsp. *Endocytic delivery of lipocalin-siderophore iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury*. J Clin Invest. 2005; 115: 610–621.
83. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. Kidney Int 2007; 71: 967–970.
84. Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. *Bipolar disorder*. Lancet 2002; 359: 241–247.
85. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am. J. Kidney Dis. 2002; 39: 1.
86. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, Beaulieu S i wsp. *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments*. Bipolar Disord 2009; 11: 559-595.
87. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N i wsp. *Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrofil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury*. Am Intern Med 2008; 148: 810-819.
88. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. *Biomarkers in acute and chronic kidney disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 127-132.
89. Nielsen J, Hoffert JD, Knepper MA, Agre P, Nielsen S, Fenton RA. *Proteomic analysis of lithiuminduced nephrogenic diabetes insipidus: mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2008; 105: 3634–3639.
90. Okusa MD, Crystal LJT. *Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication*. Am J Med. 1994; 97: 383-389.
91. Oliveira JL, Silva Junior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araujo SM, Daher Ehde F. *Lithium nephrotoxicity*. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010; 56: 600–606.

92. Palmer M, Bergstrom R, Akerstrom G, Adami HO, Jakobsson S, Ljunghall S. *Survival and renal-function in untreated hypercalcemia population-based cohort study with 14 years of follow-up*. Lancet 1987; 1: 59–62.
93. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P. *Urine NGAL and Il-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation*. Am J Transplant. 2006; 6: 1639-1645.
94. Pedersen EB, Mogensen CE, Solling K, Amdisen A, Darling S. *Urinary excretion of albumin, beta-2-microglobulin and free light chains during lithium treatment*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1978; 38: 269–272.
95. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld JP. *Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors*. Kidney Int. 2003; 64: 585–592.
96. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. *Molecular effects of lithium*. Mol Interv. 2004; 4: 259-272.
97. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK. *Novel insights into lithium mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects*. Neuropsychobiology 2010; 62: 50–60.
98. Rao R, Zhang MZ, Zhao M, Cai H, Harris RC, Breyer MD, Hao CM. *Lithium treatment inhibits renalGsK-3 activity and promotes cyclooxygenase 2-dependent polyuria*. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 288: 642-649.
99. Revillard JP, Vincent C. *Clinical significance of beta2-microglobulin determination*. Acta Clin. Belg. (Suppl.) 1980; 10: 14–20.
100. Rybakowski JK. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2008.
101. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 709–711.
102. Rybakowski JK: *Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update*. World J Biol Psychiatry, 2011; 12: 340–348.



103. Santella RN, Rimmer JM, MacPherson BR. *Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate*. Am J Med 1988; 84: 951–954.
104. Schardijn GH, Statius van Eps LW. *Beta 2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function*. Kidney Int 1987; 32: 635–641.
105. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. *Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 407–413.
106. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. *The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1954; 17: 250–260.
107. Schou M, Kampf D. Lithium and the kidneys. W: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. red. *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Milton Park: Informa UK Ltd.; 2006. s. 251–258.
108. Schou M, Vestergaard P. *Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism*. Acta Psychiatr. Scand. 1988; 78: 427–433.
109. Schou M. Lit w leczeniu chorób afektywnych. Przewodnik praktyczny. Wydanie piąte, poprawione. Fundacja IPN, Warszawa 1994.
110. Schou M. Lit w leczeniu chorób afektywnych. Przewodnik praktyczny. Wydanie szóste, poprawione. Fundacja IPN, Warszawa, 2006.
111. Sloand JA, Shelly MA. *Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride*. Am. J. Kidney Dis. 2006; 48: 832–837.
112. Suzuki M, Wiers K, Klein-Gitelman M, Haines KA, Olson J, Onel KB i wsp. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis*. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 403–412.
113. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. *Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature*. Eur J Endocrinol 2009; 160: 317–323.
114. Tamm VKK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. *Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy*. Am J Kidney Dis. 1996; 27: 715-720.

115. Timmer RT, Sands JM. *Lithium Intoxication*. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.
116. Tredget J, Kirov A, Kirov G. *Effect of chronic lithium treatment on renal function*. J. Affect. Disord. 2010; 126: 436–440.
117. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. *Biomarkers of acute kidney injury*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2008;48:463–93.
118. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. *Association between increases in urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery*. Anesthesiology. 2006; 105: 485-491.
119. Waikar SS, Bonventure JV. *Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007; 16: 557-563.
120. Walker RJ, Weggerly S, Bedford JJ, McDonald FJ, EllisG, Leader JP. *Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers*. Kidney Int. 2005; 67: 291-294.
121. Waller DG, Edwards JG, Naik R, Polak A. *Renal function during lithium treatment*. Quart. J. Med. 1984; 211: 369–379.
122. Wallin L, Alling C, Aurell M. *Impairment of renal function on long-term lithium treatment*. Clin. Nephrol. 1982; 18: 23–28.
123. Welsh KI, Dorval G, Nilsson K, Clements GB, Wigzell H. *Quantitation of  $\beta$ 2-Microglobulin and HLA on the surface of human cells*. Scand J Immunol 1977; 6: 265-271.
124. Xu S, Venge P. *Lipocalins as biochemical markers of disease*. Biochim Biophys Acta. 2000; 482: 298–307.
125. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D i wsp. *An iron delivery pathway mediated by a lipocalin*. Mol Cell. 2002; 10: 1045–1056.

### **13. ZAŁĄCZNIKI**

#### **13.1. Informacja dla pacjenta otrzymującego węglan litu oraz formularz świadomej zgody na badanie**

##### **INFORMACJA DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO WĘGLANU LITU ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA BADANIE.**

Choruje Pani/Pan na chorobę afektywną dwubiegunową. Otrzymuje Pani/Pan lek normotymiczny – węglan litu. Badania epidemiologiczne wskazują, że u części osób przyjmujących przewlekle węglan litu może dojść do osłabienia czynności nerek.

Proponujemy Panu/Pani udział w badaniu, którego celem jest ocena wpływu długotrwałego podawania litu na czynność nerek u osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Badanie będzie polegać na przeprowadzeniu u Pana/Pani dokładnego wywiadu dotyczącego leczenia węglanem litu, badania somatycznego oraz na wykonaniu badań laboratoryjnych krwi i moczu, umożliwiających ocenę pracy nerek. Badania zostaną wykonane dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy.

Uzyskane rezultaty mogą pomóc w przyszłości odpowiednio monitorować leczenie węglanem litu i zapobiegać powikłaniom spowodowanym jego stosowaniem.

##### **ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU**

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu.

Nazwisko i imię badanego

.....

Data

.....

Podpis

.....

Nazwisko i imię lekarza

.....

Data

.....

Podpis

.....

**13.2. Informacja dla pacjenta, który nie otrzymywał węglanu litu oraz formularz świadomej zgody na badanie**

**INFORMACJA DLA PACJENTA, KTÓRY NIE OTRZYMYWAŁ WĘGLANU LITU ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA BADANIE.**

Choruje Pani/Pan na chorobę afektywną. Dotychczas nie otrzymywał Pani/Pan węglanu litu. Badania wskazują, że u części osób przyjmujących przewlekle węglan litu może dojść do osłabienia czynności nerek.

Proponujemy Pani/Panu udział w badaniu, którego celem jest porównanie czynności nerek u osób z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy przyjmują węglan litu, z osobami które tego leku nie otrzymują. Znajdzie się Pani/Pan w grupie kontrolnej (osób nie pobierających węglanu litu). Badanie polegać będzie na przeprowadzeniu u Pani/Pana badania somatycznego oraz wykonaniu badań laboratoryjnych krwi i moczu, umożliwiających ocenę pracy nerek. Badania zostaną wykonane dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy.

Uzyskane rezultaty mogą pomóc w przyszłości i odpowiednio monitorować leczenie węglanem litu i zapobiegać powikłaniom spowodowanym jego stosowaniem.

**ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU**

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu.

Nazwisko i imię badanego

.....

Data

.....

Podpis

.....

Nazwisko i imię lekarza

.....

Data

.....

Podpis

.....

### 13.3. Kwestionariusz dla pacjentów otrzymujących węglan litu

.....  
(data badania)

#### **Kwestionariusz dla pacjentów otrzymujących węglan litu.**

Imię i nazwisko:
Data urodzenia:
Płeć:
Miejsce zamieszkania:
Stan cywilny:
Rozpoznanie:

1. Czy w Pana/Pani rodzinie występują, bądź występowały choroby psychiczne, proszę napisać u kogo?
  - a. Choroba afektywna jednobiegunowa-
  - b. Choroba afektywna dwubiegunowa-
  - c. Schizofrenia-
  - d. Alkoholizm-
  - e. Inne-
2. Czy w Pana/Pani rodzinie wystąpiły próby samobójcze, samobójstwa, proszę podać u kogo?
3. Czy w Pana/Pani rodzinie występują, bądź występowały choroby nerek (jakie, u kogo?)
4. Jakie choroby somatyczne występują, bądź występowały u członków Pana/Pani rodziny?
5. Kiedy rozpoczęła się Pana/Pani choroba psychiczna (rok)?
6. Ile razy była Pan/Pani dotychczas hospitalizowana?
7. Ile epizodów depresji wystąpiło u Pana/Pani przed rozpoczęciem leczenia węglan litu, a ile w trakcie leczenia?

8. Ile epizodów manii (hipomanii) wystąpiło u Pana/Pani przed leczeniem węglanem litu a ile w trakcie leczenia?
9. Ile trwał najdłuższy epizod Pana/Pani choroby?
10. Czy wystąpiły u Pana/Pani próby samobójcze?
11. Kiedy rozpoczął/ęła Pan/Pani kurację węglanem litu (rok)?
12. Czy przerywał/a Pan/Pani leczenie węglanem litu, z jakiego powodu?
13. W jakich najwyższych dawkach i jak długo stosował/a Pan/Pani węglan litu?
14. Jak często badał/a Pan/Pani poziom litu we krwi?
15. Jakie były najwyższe występujące u Pana/Pani poziomy litu we krwi?
16. Jaka była u Pana/Pani skuteczność działania litu?
17. Czy w trakcie leczenia węglanem litu pracował/a Pan/Pani zawodowo?
18. Czy w trakcie leczenia węglanem litu była Pani w ciąży?
19. Czy wystąpiły u Pana/Pani jakieś objawy niepożądane podczas stosowania węglanu litu, jakie?
20. Jakie inne leki normotymiczne, bądź przeciwdepresyjne stosuje, stosował/a Pan/Pani podczas terapii litem?
21. Jakie inne leki stosuje Pan/Pani na stałe?
22. Czy kiedykolwiek miał/a Pan/Pani jakieś problemy z nerkami?
23. Czy choruje Pan/Pani na nadciśnienie tętnicze? Jeśli tak, od jak dawna? Czy obecnie ciśnienie jest w granicach normy?
24. Czy choruje Pan/Pani na cukrzycę? Jakiego typu. Od jak dawna?
25. Czy w przeszłości chorował/a Pan/Pani na jakieś ciężkie choroby zakaźne?
26. Czy występowały, bądź występują u Pana/Pani jakieś choroby tarczycy?
27. Czy choruje Pan/Pani na jakieś choroby reumatyczne?
28. Czy choruje, bądź chorował/a Pan/Pani na jakieś choroby nowotworowe?
29. Czy choruje Pan/Pani na jakieś inne choroby somatyczne?
30. Czy jest Pan/Pani na coś uczulona?
31. Czy przechodził/a Pan/Pani jakieś operacje? Jakiej i kiedy?

### 13.4. Kwestionariusz dla pacjentów nieotrzymujących węglanu litu

.....  
(data badania)

#### **Kwestionariusz dla pacjentów nieotrzymujących węglanu litu.**

Imię i nazwisko:
Data urodzenia:
Płeć:
Miejsce zamieszkania:
Stan cywilny:
Rozpoznanie:

1. Czy w Pana/Pani rodzinie występują, bądź występowały choroby psychiczne, proszę napisać u kogo?
  - a. Choroba afektywna jednobiegunowa-
  - b. Choroba afektywna dwubiegunowa-
  - c. Schizofrenia-
  - d. Alkoholizm-
  - e. Inne-
2. Czy w Pana/Pani rodzinie wystąpiły próby samobójcze, samobójstwa, proszę podać u kogo?
3. Czy w Pana/Pani rodzinie występują, bądź występowały choroby nerek (jakie, u kogo)?
4. Jakie choroby somatyczne występują, bądź występowały u członków Pana/Pani rodziny?
5. Kiedy rozpoczęła się Pana/Pani choroba psychiczna (rok)?
6. Ile razy była Pan/Pani dotychczas hospitalizowana?

7. Ile epizodów depresji wystąpiło u Pana/Pani przed rozpoczęciem leczenia normotymicznego, a ile w trakcie leczenia?
8. Ile epizodów manii (hipomanii) wystąpiło u Pana/Pani przed leczeniem a ile w trakcie leczenia?
9. Ile trwał najdłuższy epizod Pana/Pani choroby?
10. Czy wystąpiły u Pana/Pani próby samobójcze?
11. Kiedy rozpoczął/ęła Pan/Pani leczenie lekami normotymicznymi (rok)?
12. Czy wystąpiły u Pana/Pani jakieś objawy niepożądane podczas stosowania leków normotymicznych?
13. Jakie inne leki normotymiczne, bądź przeciwdepresyjne stosuje, stosował/a Pan/Pani?
14. Jakie inne leki stosuje Pan/Pani na stałe?
15. Czy kiedykolwiek miał/a Pan/Pani jakieś problemy z nerkami?
16. Czy choruje Pan/Pani na nadciśnienie tętnicze? Jeśli tak, od jak dawna? Czy obecnie ciśnienie jest w granicach normy?
17. Czy choruje Pan/Pani na cukrzycę? Jakiego typu. Od jak dawna?
18. Czy w przeszłości chorował/a Pan/Pani na jakieś ciężkie choroby zakaźne?
19. Czy występowały, bądź występują u Pana/Pani jakieś choroby tarczycy?
20. Czy choruje Pan/Pani na jakieś choroby reumatyczne?
21. Czy choruje, bądź chorował/a Pan/Pani na jakieś choroby nowotworowe?
22. Czy choruje Pan/Pani na jakieś inne choroby somatyczne?
23. Czy jest Pan/Pani na coś uczulona?



**13.5. Wskazówki przygotowania do badania ultrasonograficznego jamy brzusznej z oceną morfologii nerek.**

**Przygotowanie do USG jamy brzusznej**

Na dzień przed badaniem obowiązuje dieta lekkostrawna, nie wzdymająca, bez napojów gazowanych. Zaleca się suche pieczywo, kleik, ryż, do picia niegazowaną wodę, słabą nie słodzoną herbatę.

Na 6 godzin przed badaniem nie należy przyjmować posiłków w ogóle, napoje jak wyżej. Wstrzymać się od palenia papierosów.

W przeddzień badania proszę zażyć środek przeciw wzdęciom, np. Espumisan 3x2 kapsułki, rano w dniu badania dodatkowo 3 kapsułki .