

Mateusz Wykrętowicz

**Ultrasonograficzne parametry oceny nerek i ich związku z centralną
hemodynamiką, sztywnością naczyń i miarami otyłości**

Praca na stopień doktora medycyny

wykonana w:

Katedrze Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii

oraz Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych

Promotor: dr hab. med. Marek Stajgis

Poznań 2014

Fragmenty rozprawy doktorskiej opublikowano jako „Renal morphology assessed by ultrasound in relation to central haemodynamics and body fat”. Wykretowicz M, Katulska K, Krauze T, Milewska A, Przymuszala D, Piskorski J, Stajgis M, Wysocki H. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013 Feb;40(2):69-73.

SPIS TREŚCI

SPIS SKRÓTÓW	4
WSTĘP	5
CEL PRACY	12
MATERIAŁ I METODY	13
WYNIKI	18
DYSKUSJA	38
WNIOSKI	46
STRESZCZENIE.....	47
ABSTRACT	49
PIŚMIENNICTWO	51

SPIS NAJWAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW

AIx (Augmentation Index) - wskaźnik wzmocnienia

AP (Augmentation Pressure) - ciśnienie wzmocnienia

BMI (Body Mass Index) - wskaźnik masy ciała

cAIx (Central Augmentation Index) - centralny wskaźnik wzmocnienia

cFPP (Central Fractional Pulse Pressure) - centralne ciśnienie cząstkowe pulsu

CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek

DBP (Diastolic Blood Pressure) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

SI_{DVP} (Stiffness Index of Digital Volume Pulse) - wskaźnik sztywności

eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

HR (Heart Rate) - częstość rytmu serca

PP (Pulse Pressure) - ciśnienie pulsu

PWA (Pulse Wave Analysis) - analiza fali tętna

PWV (Pulse Wave Velocity) - prędkość fali pulsu

SBP (Systolic Blood Pressure) - skurczowe ciśnienie tętnicze

Tr (wave reflection transit time) - czas powrotu fali odbitej

USG (Ultrasonography) - ultrasonografia

WHR (Waist-Hip Ratio) - wskaźnik pas-biodro

WSTĘP

Ultrasonograficzne parametry charakterystyki nerek i ich związku z funkcją nerek

Badanie ultrasonograficzne (USG) nerek w dużej mierze dzięki powszechnej dostępności aparatów USG i braku przeciwwskazań do jego wykonania, należy do podstawowych narzędzi w diagnostyce obrazowej tego narządu. Prawdopodobnie przeprowadzone i zinterpretowane USG nerek jest często jedynym badaniem obrazowym pomagającym ustalić rozpoznanie lub wskazującym dalszy kierunek postępowania diagnostycznego. Zaletami ultrasonografii jest możliwość oceny, niezależnie od stanu funkcji nerek, mięszu i układu kielichowo-miedniczkowego, obecności zastoju moczu, obecności złogów lub zmian rozrostowych. Badanie USG można wielokrotnie powtarzać nie obciążając pacjenta (m.in. brak promieniowania jonizującego i brak potrzeby podawania dożylnych środków kontrastowych). Nie jest także obojętny niewielki koszt badania. Prawdopodobnie wykonanie badania USG i jego interpretacji zależy od doświadczenia i umiejętności lekarza wykonującego procedurę. Istnieje bardzo szeroki wachlarz wskazań do badania USG obejmujący w zasadzie każdą chorobę nerek, m.in. kamicę nerkową, torbiele i torbielowatość, zmiany rozrostowe, wady wrodzone, urazy, upośledzenie funkcji nerek [1].

W wielu badaniach dowiedziono, że wielkość nerek jest powiązana z grubością mięszu i ilością nefronów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie tego narządu [2,3]. Powszechnie uważa się także, że wybrane ultrasonograficzne parametry morfometryczne wielkości takie jak długość i objętość nerki, odzwierciedlają funkcje narządu w populacji osób zdrowych, zarówno u dzieci jak i dorosłych [4,5,6]. Emamian i wsp. w badaniu obejmującym 665 zdrowych ochotników dowiedli, że najlepszym parametrem opisującym wielkości nerek jest jej objętość, która koreluje z wysokością, masą ciała i całkowitą powierzchnią ciała. Jednak najbardziej praktycznym pomiarem jest długość nerki [7]. Do podobnych wniosków doszedł Widjaja i wsp. wyliczając objętość nerki w badaniu tomografii komputerowej oraz długość, pole powierzchni i grubość mięszu w USG [8]. Parametry te korelowały z funkcją nerki wyrażoną za pomocą współczynnika przesączania kłębuszkowego pojedynczej nerki (SKGFR- single kidney glomerular filtration rate) oznaczoną przy użyciu radioizotopu. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że objętość nerki lepiej przewiduje SKGFR niż długość nerki. Z kolei połączone parametry ultrasonograficzne

długości, pola powierzchni nerki i grubość miąższu lepiej korelują z objętością nerki i SKGFR niż sama ich długość. Z kolei Miletic i wsp. wysunęli wniosek po zbadaniu grupy 202 zdrowych osób, że najlepszym parametrem odzwierciedlającym wielkość nerek jest współczynnik długości nerki do wysokości ciała (KBR- *kidney length: body height ratio*) opisujący stosunek długości nerki do wzrostu, a eliminujący jednocześnie wpływ wzrostu i płci na wielkość nerki badanego [9]. Dokładne czynniki wpływające na rozmiar nerek określili Glodny i wsp. w retrospektywnym badaniu obejmującym 1040 pacjentów, których zbadano przy użyciu tomografii komputerowej z powodów innych niż choroby nerek. Stwierdzono wówczas, że wielkość nerek należy oceniać indywidualnie a wpływają na nie BMI, wysokość, płeć, wiek, pozycja nerki, liczba tętnic nerkowych i ich ewentualna stenoza [10].

W innych badaniach skupiono się na związkach pomiędzy parametrami wielkości a współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR - glomerular filtration rate), który najlepiej odzwierciedla funkcjonowanie nerek. Beland i wsp. doszli do wniosku, że u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PCN) grubość warstwy miąższowej lepiej koreluje z GFR niż długość nerki [11]. O przewadze objętości nerek nad ich długością w relacji z GFR jako czynnika rokowniczego w PCN pisze Sanusi i wsp. [12]. Ciekawe badanie opisujące relację wielkości nerek z ich funkcją przeprowadził Kariyanna i wsp. Udowodnili oni, że rozmiar nerek powiązany jest z GFR, wysokością i wiekiem badanego oraz że istnieją interakcje pomiędzy etiologią choroby nerek a wiekiem i wysokością badanych. Poza tym wielkość nerek u chorych na PCN zmniejsza się o około 0,5 cm na dekadę i jest niezależna od etiologii niewydolności nerek oraz jest odwrotnie proporcjonalna do pogarszającej się ich funkcji [13]. Reasumując należy zauważyć, że istnieje sporo badań pozwalających na powiązanie morfometrycznego opisu nerek dokonanego przy pomocy techniki ultrasonograficznej z podstawową funkcją nerek jaką jest GFR.

Obwodowa i centralna hemodynamika – jej związek z układem sercowo-naczyniowym i nerkami

Hemodynamika zajmuje się zjawiskiem przepływu krwi w naczyniach. Układ naczyniowy dzielimy na zbiornik duży (systemowy) i mały (płucny). Serce pompuje krew równocześnie do obu krwiociągów. Dzięki sprężystym właściwościom tętnic krew krąży w obu zbiornikach w sposób ciągły, niezależnie od cyklu pracy serca. Energia całkowita, która odpowiedzialna jest za wyrzut krwi do krwiociągu dzieli się na trzy składowe: energię kinetyczną, statyczną i grawitacyjną. W trakcie skurczu lewej komory energia kinetyczna potrzebna jest do wyrzutu krwi do krążenia systemowego, jednocześnie aorta rozciąga się, akumulując energię potencjalną potrzebną do utrzymania ciśnienia wewnątrz naczyniowego w fazie rozkurczu. Energia grawitacyjna zużyta jest natomiast na pokonanie sił ciężkości.

Naczynia zbudowane są z trzech warstw: śródbłonna, warstwy środkowej i przydanki. Mięśnie gładkie, włókna sprężyste i kolagenowe znajdują się w dwóch ostatnich warstwach ściany naczyń i odpowiedzialne są za ich właściwości elastyczne. Ilościowy stosunek komórek mięśniowych do włókien sprężystych zwiększa się na rzecz tych pierwszych im bardziej obwodowo położone są naczynia. Duże tętnice (aorta) zbudowane są z większej ilości włókien sprężystych, dzięki którym mają większe właściwości sprężyste i rozciągliwe, mniej jest natomiast włókien kolagenowych. Zapewnia to ciągły przepływ krwi, pomimo znacznych wahań ciśnień pomiędzy fazą skurczu a rozkurczu komór serca. W obwodowych częściach układu tętniczego zwiększa się ilość komórek mięśni gładkich kosztem zawartości włókien sprężystych, jak również zmniejsza się średnica światła naczynia, a następuje przyrost grubości ściany. Te tętnice (arteriole) są mniej rozciągliwe, spełniają natomiast ważną funkcję kontroli oporu przepływu [14].

Rytmiczne, zgodne z pracą serca, rozciągnięcie aorty wraz ze wzrostem ciśnienia przez przepływającą krew nazywane jest tętnem, które rozchodzi się wzdłuż naczyń w postaci fali tętna. Podstawowym założeniem modelu dystrybucyjnego jest prędkość przemieszczania się fali tętna (PWV - pulse wave velocity), które jest zależne od stopnia sztywności naczyń. Do charakterystyki fali tętna należy amplituda i częstotliwość. Amplituda jest to różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym, czyli ciśnienie tętna (PP - pulse pressure). Natomiast częstotliwość zależy od rytmu pracy serca.

Fala tętna, która przemieszcza się od aorty ku obwodowi odpowiedzialna jest za maksymalne ciśnienie skurczowe. Następnie fala tętna częściowo powraca po odbiciu się od kolejnych rozgałęzień tętniczych jako fala odbita, która jest sumą składowych fal odbitych. Fala odbita opisuje wartość ciśnienia w fazie rozkurczu serca, a ostatecznie dociera do łuku aorty w fazie rozkurczu lewej komory, powodując wzrost ciśnienia rozkurczowego, od którego zależy perfuzja tętnic wieńcowych. Droga fali tętna zapisywana jest w postaci krzywej ciśnienia.

Z właściwościami sprężystymi tętnic związana jest podatność (compliance). Jest ona zdefiniowana jako zmiana objętości w odpowiedzi na zmianę ciśnienia ($C = \Delta V / \Delta P$). Parametr ten zmienia się wraz ze sztywnieniem ścian naczyń, które nasila się z wiekiem. Starzenie się organizmu powoduje, że włókna sprężyste aorty ulegają osłabieniu, następnie mineralizacji, co prowadzi w konsekwencji do zwiększonej sztywności naczyń [15,16]. Proces ten wraz z dysfunkcją komórek śródbłonna prowadzi do stwardnienia naczyń (arteriosclerosis). Dowiedziono, że wzrost sztywności naczyń jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych wśród pacjentów w podeszłym wieku, a także w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek [17,18,19,20].

Wraz z postępującym sztywnieniem naczyń wzrasta prędkość rozchodzenia się fali tętna, zmieniając jednocześnie dynamikę fali wychodzącej i fali odbitej. Fala odbita nakłada się na pierwotną falę tętna w fazie skurczu serca powodując wzrost ciśnienia skurczowego, a które opisuje się jako ciśnienie wzmocnienia (AP - augmentation pressure) lub jako wskaźnik wzmocnienia (Alx - augmentation index). AP jest to różnica pomiędzy maksymalną wartością fali odbitej a fali nadchodzącej, natomiast Alx wyraża stosunek ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna. Aktualnie uważa się, że opisane powyżej parametry charakteryzują sztywność naczyń niejako pośrednio natomiast bezpośrednio opisują zjawisko odbicia fali tętna. Współcześnie dla oceny sztywności naczyń zaleca się użycie kilku metod, choć należy zauważyć, że żadna z nich nie ma istotnej przewagi i wszystkie posiadają swoje mocne jak i słabe strony, w odniesieniu zarówno do samego pomiaru jak i interpretacji otrzymanego wyniku. Metody oparte o bezpośrednie, inwazyjne pomiary pomijając kwestię dostępności i braku możliwości zastosowania w codziennej praktyce również nie są wolne od różnorodnych ograniczeń. Jedną z najczęściej stosowanych metod pozwalających ocenić tzw.

segmentalną (odcinkową) sztywność tętnic jest PWV. Najczęściej ocenianym odcinkiem jest odcinek zawarty pomiędzy tętnicą szyjną a udową, sygnał fali tętna analizowany jest w sposób ciągły przy pomocy tonometrii aplanacyjnej bądź ultrasonografii i bramkowany sygnałem EKG [21]. Inną powszechnie stosowaną metodą pozwalającą ocenić tzw. sztywność globalną jest analiza objętości fali tętna (DVP - digital volume pulse analysis) z użyciem fotopletyzmoigrafii [22]. Wreszcie zastosowanie metody ultradźwiękowej z analizą fal radiowych (RF - radiofrequency) pozwala oszacować sztywność lokalną, mierzoną najczęściej nad tętnicą szyjną.

Aktualnie uważa się, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych lepiej odzwierciedlają parametry centralnego niż obwodowego ciśnienia tętniczego [23]. Dzieje się tak dlatego, że wraz z wiekiem lewa komora musi wykonać większą pracę pokonując zwiększoną sztywność aorty niż tętnic obwodowych. Tak więc większe znaczenie ma ciśnienie następcze panujące w aorcie, które musi przewyciężyć lewa komora w czasie pracy wyrzutowej [14]. W związku z tymi obserwacjami coraz większego praktycznego znaczenia nabiera możliwość nieinwazyjnej oceny ciśnienia centralnego. Jak wiadomo tzw. ciśnienie obwodowe, a więc to analizowane na poziomie tętnicy ramieniowej jest wyższe niż ciśnienie centralne (panujące w aorcie).

Do pomiarów centralnej hemodynamiki używa się metod tonometrii aplanacyjnej i automatycznej analizy fali tętna (PWA - pulse wave analysis). Najczęstszym bezpośrednim miejscem pomiarów fali tętna jest tętnica promieniowa. Natomiast za pomocą odpowiedniego algorytmu matematycznego odtwarza się ciśnienie panujące w aorcie. Do błędów pomiarów parametrów centralnej hemodynamiki należy konieczność skalowania ciśnienia z użyciem pomiaru z tętnicy ramieniowej.

Dowodzono, że istnieje związek pomiędzy parametrami hemodynamiki a funkcją nerek. Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu u pacjentów z PCN [24], która przyspiesza rozwój miażdżycy niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nikotynizm, dyslipidemia itd.) [25]. Jako jeden z mechanizmów tych zdarzeń uważa się sztywnienie naczyń, które obserwowane jest nie tylko w zaawansowanym stadium choroby nerek. GFR i poziom kreatyniny w surowic są kolejnymi niezależnymi czynnikami wpływającymi na obwodową i centralną hemodynamikę.

U osób z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, ale prawidłową funkcją nerek zaobserwowano odwrotną korelację pomiędzy centralnym i obwodowym PWV a wartościami GFR [26]. Natomiast niski klirens kreatyniny u chorych z umiarkowaną i ciężką PCN ma wpływ na wzrost sztywności aorty, co wskazuje, że choroby nerek oddziałują zarówno na tętnice małego, jaki dużego kalibru [27]. Ponadto stosowanie ACE-inhibitorów (inhibitory konwertazy angiotensyny) w grupie osób z ciężką PCN, u których udało się obniżyć skurczowe ciśnienie tętnicze i ustabilizować aortalne PWV wydłużało czas przeżycia [28]. Nie do końca zrozumiałe są mechanizmy powodujące wzrost sztywności naczyń u chorujących na nerki. Oprócz powszechnych czynników ryzyka chorób naczyniowo-sercowych, rolę odgrywają najprawdopodobniej także zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej, dysfunkcja śródbłonna czy aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron [29,30,31]. Podejrzewa się, że również wysokie średnie ciśnienie i ciśnienie tętna mają destrukcyjny wpływ na naczynia kłębuszkowe, mogąc doprowadzić do ich sklerotyzacji [32].

Związki pomiędzy masą ciała, miarami otyłości, centralną hemodynamiką a funkcją nerek.

Otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka przyczyniającym się do rozwoju cukrzycy, nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego. Liczne obserwacje kliniczne poczynione na dużych populacjach wskazywały, że otyłość może także przyczyniać się do rozwoju przewlekłej choroby nerek lub schyłkowej niewydolności tego narządu. Gelber i wsp. obserwując grupę 11104 początkowo zdrowych mężczyzn przez 14 lat stwierdzili, że zwiększony (początkowo lub narastający w miarę obserwacji) wskaźnik masy ciała (BMI - body mass index) był istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek [33]. Z kolei w badaniu Framingham nadwaga i otyłość oceniana przy pomocy BMI była ważnym czynnikiem rozwoju 3 stopnia PCN, ale jeśli w analizie wzięto pod uwagę inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego to opisana zależność nie wykazywała już istotności statystycznej. Elsayed i wsp. analizując w badaniu prospektywnym grupę 13324 osób wykazał, że różne miary otyłości mają odmienną siłę dyskryminacyjną w przewidywaniu rozwoju przewlekłej choroby nerek. Pomiar wskaźnika pas-biodro (WHR - waist-hip ratio) a nie BMI pozwalał przewidywać rozwój PCN w badanej populacji [34]. Do podobnych wniosków doszedł Evans i wsp., którzy wykazali, że pomiary antropometryczne uwzględniające centralną dystrybucję tłuszczu w odróżnieniu do oceny BMI stanowią istotny

czynnik korelujący z wystąpieniem bardziej zaawansowanego etapu niewydolności nerek [35]. Z punktu widzenia patomechanizmów sprzyjających uszkodzeniu nerek w przebiegu otyłości wydaje się, że zaburzenia hormonalne, przewlekły odczyn zapalny, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i nadmierny stres oksydacyjny stanowią podłoże rozwijającego się przewlekłe uszkodzenia narządu. Inną ciekawą obserwacją poczynioną ostatnio w populacji Framingham jest tzw. nerka otłuszczona („fatty kidney”) [36]. Określenie to odnosi się do obecności nadmiaru tkanki tłuszczowej w zatoce nerkowej co stanowi czynnik ryzyka uszkodzenia narządu ze względu na rolę tych depozytów w rozwoju m.in. nadciśnienia tętniczego.

Ocena nowych, niestandardowych czynników ryzyka takich jak sztywność naczyń czy centralne ciśnie skurczowe bądź parametrów charakteryzujących zjawisko odbicia fali tętna wykazała ich przydatność w przewidywaniu powikłań sercowo-naczyniowych. Część tych efektów mogłaby też być tłumaczona poprzez ich związek z nadwagą lub otyłością. Wildman i wsp. wykazali, że sztywność naczyń oceniana przy pomocy PWV korelowała z BMI zarówno u osób młodych jak i w starszym wieku [37]. Co ciekawe zależność ta była najsilniejsza u osobników poniżej 40 roku życia. Z kolei Czernichow i wsp. nie obserwowali tej zależności w populacji osób w średnim wieku bez współtowarzyszących schorzeń [38]. Jedną z przyczyn tego typu obserwacji może być użycie BMI jako miary otyłości, choć przydatność tego wskaźnika jest coraz częściej kwestionowana. Rzeczywiście prace oceniające związek pomiędzy sztywnością naczyń, centralną hemodynamiką a tkanką tłuszczową analizowaną przy pomocy bioimpedancji lub przy pomocy WHR wykazały, że procent zawartości tłuszczu koreluje ze wskaźnikiem i ciśnieniem wzmocnienia, ciśnieniem pulsu a także miarą sztywności ogólnej naczyń [39]. Należy jednoznacznie zauważyć, że dotychczas nie analizowano w jednej populacji wszystkich wymienionych wskaźników a więc parametrów charakteryzujących centralną hemodynamikę, falę tętna odbitą, sztywność naczyń, skład masy ciała i ich związek z morfometrią i funkcją nerek.

CEL PRACY

1. Potwierdzenie istnienia korelacji pomiędzy parametrami sonomorfologicznymi a filtracją kłębuszkową nerek.
2. Ocena korelacji pomiędzy parametrami sonomorfologicznymi nerek a parametrami centralnej hemodynamiki (centralne ciśnienie wzmocnienia, centralny wskaźnik wzmocnienia, czas powrotu fali odbitej, centralne ciśnienie cząstkowe).
3. Analiza korelacji pomiędzy filtracją kłębuszkową nerek a parametrami sonomorfologicznymi nerek, centralną hemodynamiką i sztywnością naczyń.
4. Analiza korelacji pomiędzy miarami otyłości i dystrybucji tkanki tłuszczowej a parametrami sonomorfologicznymi nerek i filtracją kłębuszkową.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

W badaniu wzięło udział 162 zdrowych ochotników (72 mężczyzn i 90 kobiet; średnia wieku $50,7 \pm 11$ lat) rekrutowanych poprzez ogłoszenie w lokalnej prasie, którzy wyrazili pisemną zgodę na badania pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badani nie przyjmowali na stałe leków ani nie chorowali przewlekle. Stan zdrowia każdego uczestnika oceniono w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu podczas badania podmiotowego i przedmiotowego, 12-odprowadzeniowego EKG i pomiaru ciśnienia tętniczego na obu ramionach w pozycji siedzącej (M-5; Omron Healthcare, Kyoto, Japonia). Każdy z badanych wykazywał się dobrym stanem zdrowia, a w dniu badania nie palił papierosów, nie pił kawy i herbaty oraz był na czczo.

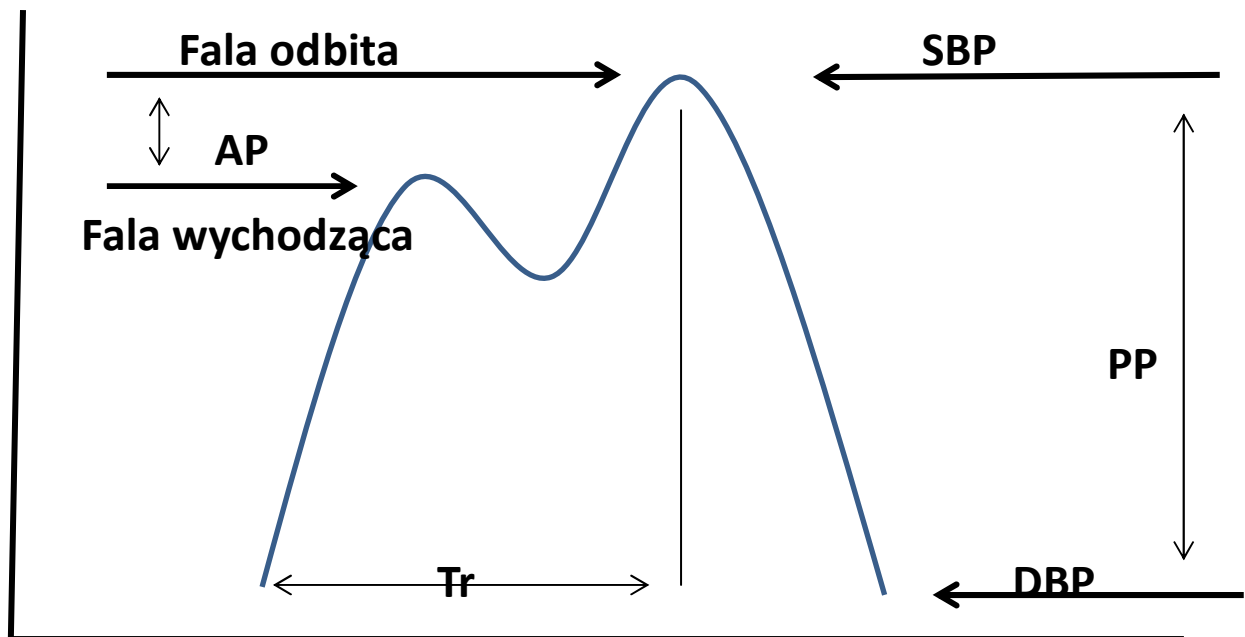
Ultrasonografia

Badania ultrasonograficzne wykonano w Pracowni Ultrasonograficznej Zakładu Radiologii Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu korzystając z aparatu Aloka Alpha Prosound 7 (Aloka, Tokio, Japonia) z głowicą 3,5 MHz typu convex. Badania przeprowadzono w pozycji leżącej pacjenta. Długości i szerokości nerek mierzono w przekroju podłużnym, natomiast grubość w przekroju poprzecznym. Objętość nerki wyliczono korzystając ze wzoru na objętość elipsoidy: $A \times B \times C \times \pi / 6$, gdzie A, B i C odpowiadają kolejno długości, szerokości i grubości. Grubość warstwy korowej nerki mierzono w jej najszerszym miejscu, prostopadle od torebki nerki do miejsca połączenia korowo-rdzeniowego.

Wykonano także pomiaru grubości podskórnej i wewnątrzbrzuszej tkanki tłuszczowej w przekroju poprzecznym na wysokości rozwidlenia aorty podczas swobodnego wydechu. Grubość tkanki wewnątrzbrzuszej mierzono jako odległość od tylnej ściany aorty brzusznej do otrzewnej.

Analiza sztywność naczyń i centralnej hemodynamiki

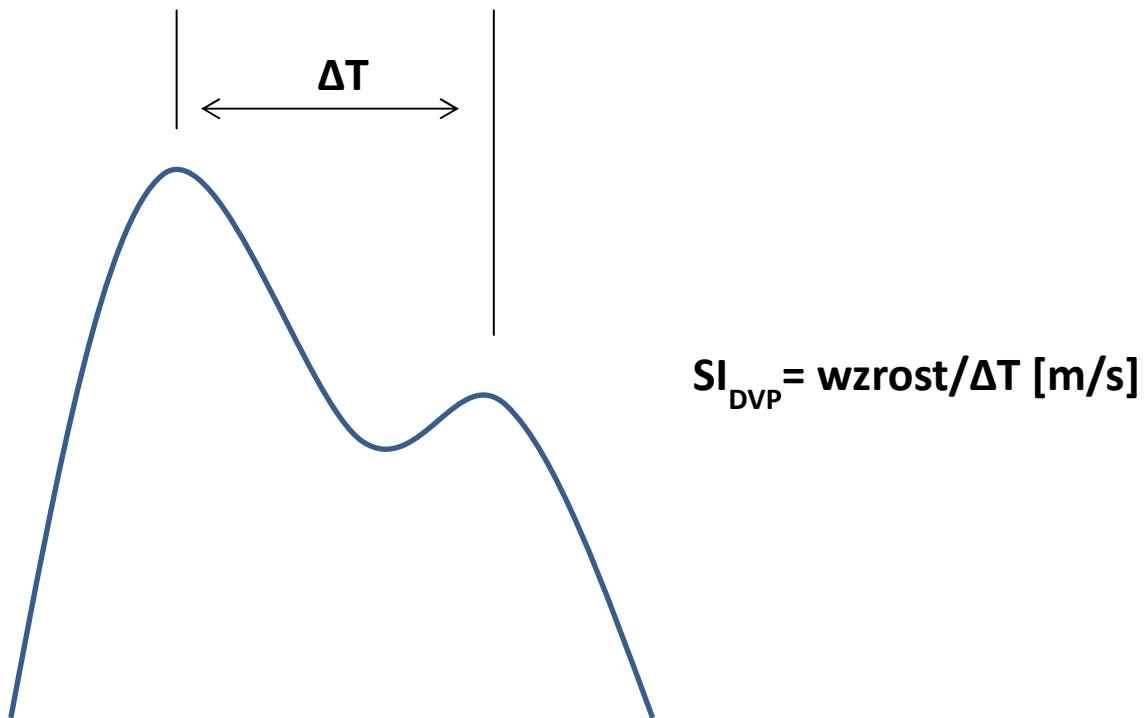
Do analizy fali tętna na tętnicy promieniowej użyto tonometrii aplanacyjnej (CBM 7000: Colin Medical Instruments, Jentow, VA, USA) połączony z system Sphygmocor Mx (AtCor, Medical, West Ryde, NSW, Australia, Rycina 1). Aortalną falę tętna zrekonstruowano za pomocą zatwierdzonej funkcji transferowej. Wytworzono dziesięć kolejnych fal tętna z tętnicy promieniowej i aorty, a następnie przetworzono je i zapisano w sposób ilościowy używając analizy fali tętna (PWA - pulse wave analysis). Centralny wskaźnik wzmocnienia (cAIx), czyli pośredni pomiar odbicia fali tętna jest to różnica pomiędzy drugim i pierwszym szczytem ciśnienia skurczowego wyrażona jako procent centralnego ciśnienia tętna. Ciśnienia wzmocnienia (AP) natomiast jest to wysokość centralnego ciśnienia skurczowego powyżej pierwszego szczytu fali tętna (Rycina 1). Ponadto używając PWA wyliczono czas w jakim biegnie fala odbita (Tr). Centralne ciśnienie cząstkowe (cFPP) obliczane jako stosunek centralnego ciśnienia pulsu do ciśnienia średniego.



Rycina 1. Schemat przedstawia centralną falę tętna

AP- augmentation pressure (ciśnienie wzmocnienia); SBP- ciśnienie skurczowe; DBP-ciśnienie rozkurczowe; PP- ciśnienie pulsu; Tr – czas powrotu fali odbitej; Alx – wskaźnik wzmocnienia AP/PP

Ogólny wskaźnik sztywności naczyń oceniano metodą fotopletyzomografii stosując analizę objętości fali tętna w palciczku (DVP-Digital Volume Pulse Analysis) przy użyciu urządzenia Pulse Trace (MicroMedical, UK). Automatycznej analizie podlegało 10 kolejnych cykli pracy serca. Po automatycznym uśrednieniu maszyna wylicza tzw. indeks sztywności (Stiffness Index – SI_{DVP}). Otrzymuje się go dzieląc wzrost (h) osobnika przez czas przejścia pomiędzy szczytem skurczowym i rozkurczowym DVP (Rycina 2). SI_{DVP} (m/s) jest uznawany za ogólny wskaźnik sztywności naczyń tętniczych i koreluje bardzo dobrze z szybkością fali tętna (PWV) dla odcinka aorta – tętnica udowa.



Rycina 2. Schemat przedstawia analizę fali pulsu (DVP)

ΔT – czas przejścia pomiędzy falą wychodzącą i odbitą, SI_{DVP} -Stiffness Index

Badania laboratoryjne

Używając metod laboratoryjnych zmierzono poziom cholesterolu, glukozy i kreatyniny pobierając od każdego z uczestników badania próbkę krwi żyłnej.

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)

Oszacowany GFR (eGFR) obliczono stosując cztero-zmienny wzór używany przez Modification of Diet In Renal Disease Study Group: $GFR(\text{mL}/\text{min per } 1,73\text{m}^3) = 186,3 \times \text{serum creatinine}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,202} \times (0,742 \text{ jeśli kobieta})$. Stosowane także wzór eGFR CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): $GFR = 141 \times \text{min}(\text{serum creatinine} / \kappa, 1)^\alpha \times \text{max}(\text{serum creatinine} / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}} \times 1,018$ [jeśli kobieta] $\times 1,159$ [jeśli czarnoskóry], gdzie $\kappa = 0,7$ jeśli kobieta, $\kappa = 0,9$ jeśli mężczyzna, $\alpha = -0,329$ jeśli kobieta, $\alpha = -0,411$ jeśli mężczyzna. Ponadto użyto wzoru Jelliffe: GFR dla mężczyzn: $[98 - 0,8 \times (\text{wiek} - 20)] \times \text{powierzchnia ciała} / [1,73 \times \text{serum creatinine}]$, natomiast GFR dla kobiet: $GFR(\text{kobiety}) = GFR(\text{mężczyźni}) \times 0,9$

Analiza tkanki tłuszczowej

Zawartość tkanki tłuszczowej oceniano przy pomocy urządzenia Tanita MC180 MA (Tokio, Japonia) w oparciu o zjawisko bioimpedancji.

Analiza statystyczna

Wyniki wyrażono jako średnia \pm SEM. Użyto testu parametrycznego Pearsona do oceny dwustronnych związków pomiędzy zmiennymi. Niezależne związki pomiędzy centralnym współczynnikiem wzmocnienia (cAP) lub cAlx i innymi zmiennymi klinicznymi zbadano korzystając z wieloczynnikowej regresji liniowej. Wszystkie testy są dwustronne i statystycznie istotne przy $P < 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne wykonano za pomocą STATISTICA 8.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

WYNIKI

Charakterystyka grupy badanej, centralna i obwodowa hemodynamika, ultrasonograficzne parametry charakteryzujące serce i nerki.

Grupa zdrowych, ochotników liczyła 162 osoby (90 kobiet i 72 mężczyzn) w średniej wieku 50.7 ± 11 lat. Osoby zakwalifikowane do badań nie chorowały na schorzenia przewlekłe, nie zażywały na stałe leków. W dniu badania zgłaszały się na czczo, nie paliły też w dniu badania tytoniu i nie piły kawy lub herbaty. W Tabeli 1 przedstawiono podstawową charakterystykę badanej grupy w zakresie czynników antropometrycznych i biochemicznych.

Tabela 1. Charakterystyka populacji badanej 84.9 ± 15

Badana cecha	Całość	Kobiety	Mężczyźni	p
N	162	90	72	
Wiek (lata)	50.7 ± 11	52.7 ± 9	48.2 ± 12	<i>0.007</i>
Wzrost (cm)	170.5 ± 10	164.0 ± 6	178.6 ± 6	<i><0.0001</i>
Masa (kg)	74.9 ± 16	66.9 ± 12	84.9 ± 15	<i><0.0001</i>
Obwód pasa (cm)	87.7 ± 13	82.7 ± 12	93.9 ± 11	<i><0.0001</i>
BMI (kg/m^2)	25.6 ± 4	24.8 ± 4	26.4 ± 4	<i>0.01</i>
WHR	0.88 ± 0.09	0.84 ± 0.07	0.94 ± 0.07	<i><0.0001</i>
Tk tłuszczowa (kg)	25.4 ± 8	29.7 ± 6	19.9 ± 6	<i><0.0001</i>
Tk tłuszczowa (%)	19.2 ± 8	20.4 ± 7	17.7 ± 7	<i>0.02</i>
Tk tłuszczowa podskórna (cm)	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	<i>0.5</i>
Tk tłuszczowa wewnątrzbrzuszną (cm)	6.5 ± 2	5.5 ± 2	7.6 ± 2	<i><0.0001</i>
Glukoza (mg/dl)	85.9 ± 18	84.9 ± 16	87.1 ± 18	<i>0.4</i>
Cholesterol (mg/dl)	210.1 ± 41	214.6 ± 37	204.6 ± 45	<i>0.1</i>
Kreatynina (mg/dl)	0.78 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.81 ± 0.1	<i><0.0001</i>
eGFR CKD-EPI (ml/min)	97 ± 13	94 ± 14	100 ± 12	<i>0.008</i>
eGFR MDRD-4 (ml/min)	92 ± 18	89 ± 18	96 ± 17	<i>0.002</i>
eGFR Jelliffe (ml/min)	91 ± 19	93 ± 20	88 ± 17	<i>0.18</i>

eGFR=oszacowane przesączanie kłębuszkowe

W większości analizowanych parametrów z wyjątkiem zawartości tkanki tłuszczowej podskórnej, stężenia glukozy, stężenia cholesterolu oraz eGFR wg Jelliffe zaobserwowano istotne różnice statystyczne pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet.

W Tabeli 2 przedstawiono charakterystykę badanej grupy w odniesieniu do hemodynamiki centralnej i obwodowej. W większości analizowanych parametrów z wyjątkiem centralnego ciśnienia skurczowego i obwodowego ciśnienia pulsu zaobserwowaną istotne różnice w badanych parametrach pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Tabela 2. Charakterystyka hemodynamiczna badanej grupy

Badana cecha	Całość	Kobiety	Mężczyźni	p
BPsk obwodowe (mmHg)	120 ± 15	117 ± 15	124 ± 14	0.001
BProz obwodowe (mmHg)	73 ± 10	71 ± 10	77 ± 9	<0.0001
PPobwodowe (mmHg)	47 ± 9	47 ± 9	46 ± 9	0.33
BPŚrednie (mmHg)	90 ± 11	88 ± 11	93 ± 10	0.005
BPsk centralne (mmHg)	111 ± 14	109 ± 15	113 ± 13	0.14
BProz centralne (mmHg)	73 ± 10	72 ± 10	78 ± 9	<0.0001
PPcentralne (mmHg)	36 ± 9	38 ± 8	35 ± 9	0.03
PPA	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.2	<0.0001
HR (uderz/min)	68 ± 10	70 ± 11	66 ± 11	<0.0001
Aix obwodowe (%)	81 ± 11	88 ± 16	72 ± 14	<0.0001
Aix centralne (%)	141 ± 25	152 ± 25	126 ± 17	<0.0001
AP (mmHg)	10 ± 6	13 ± 6	7 ± 5	<0.0001
BP w P1 (mmHg)	101 ± 13	97 ± 11	105 ± 12	<0.0001
Tr (ms)	142 ± 15	136 ± 14	151 ± 12	<0.0001
cFPP	0.4 ± 0.08	0.37 ± 0.07	0.43 ± 0.08	<0.0001

BPsk=ciśnienie skurczowe, BProz=ciśnienie rozkurczowe, PP=ciśnienie pulsu, PPA=pulse pressure amplification=amplifikacja ciśnienia pulsu, HR=heart rate=częstość pracy serca, Aix=augmentation index=wskaźnik wzmocnienia, AP=augmentation pressure=ciśnienie wzmocnienia, Tr= wave reflection transit time =czas powrotu fali odbitej, cFPP=central fractional pulse pressure=centralne cząstkowe ciśnienia pulsu

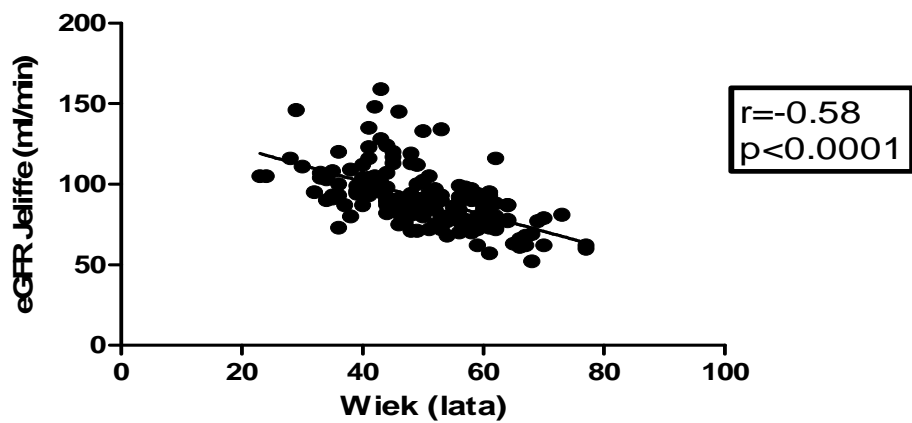
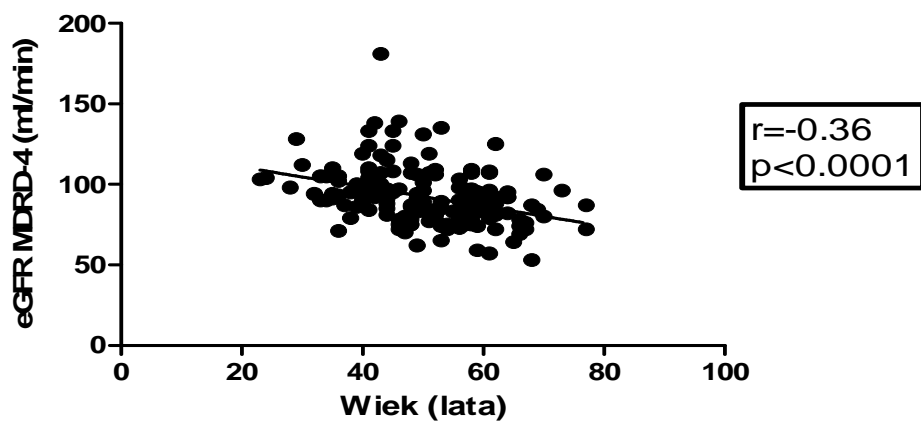
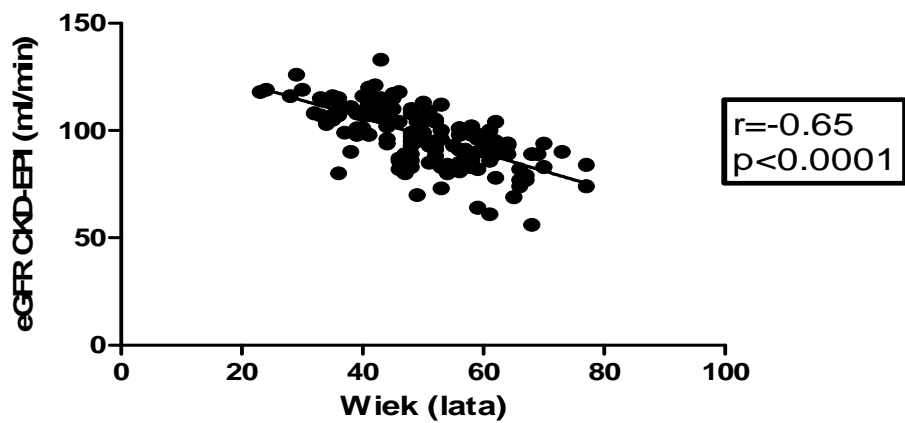
Wpływ wieku i płci na podstawowe parametry sonomorfologiczne oraz oszacowany eGFR

Jak przedstawiono w Tabeli 3 wszystkie z ocenianych ultrasonograficznie parametrów dotyczących wielkości nerek (długość, szerokość, grubość i objętość) były istotnie większe u mężczyzn w porównaniu z kobietami. Podobnie wielkość oszacowanej filtracji kłębuszkowej przy pomocy wzoru MDRD i CKD-EPI była istotnie większa u mężczyzn. Natomiast eGFR wg formuły Jelliffe nie różniła się między obu grupami. W wyniku przeprowadzonej analizy korelacji pomiędzy wiekiem a oszacowanym eGFR, wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy analizowanymi parametrami. Wiek korelował istotnie i ujemnie z oszacowaną filtracją kłębuszkową wg CKD-EPI, MDRD-4 i Jelliffe (odpowiednio: $r=-0.65$, $p<0.0001$; $r=-0.36$, $p<0.0001$; $r=-0.58$, $p<0.0001$; Rycina 3). W przeprowadzonej także analizie wielowymiarowej (danych nie przedstawiono) wykazano, że na długość nerek ma niezależny i statystycznie istotny wpływ płeć, BMI a nie wiek. Przedstawiony model wyjaśniał 26% zmienności w oszacowywanym parametrze. W przypadku zastąpienia BMI innymi miarami otyłości wykazywano podobne zależności (danych nie przedstawiano).

Tabela 3. Parametry morfologiczne nerek oraz eGFR w zależności od płci

Badana cecha	Kobiety	Mężczyźni	p
Objętość nerki (cm ³)	115±2	155±4	<0.0001
Długość nerki (cm)	10.1±0.08	10.9±0.09	<0.0001
Szerokość nerki (cm)	4.5±0.05	5.2±0.06	<0.0001
Grubość nerki (cm)	4.8±0.04	5.1±0.01	<0.0001
Grubość kory (cm)	0.8±0.01	0.9±0.01	0.0002
eGFR CKD-EPI (ml/min)	94±1	100±1	0.003
eGFR MDRD-4 (ml/min)	89±2	96±2	0.008
eGFR Jelliffe (ml/min)	93±2	88±2	0.11

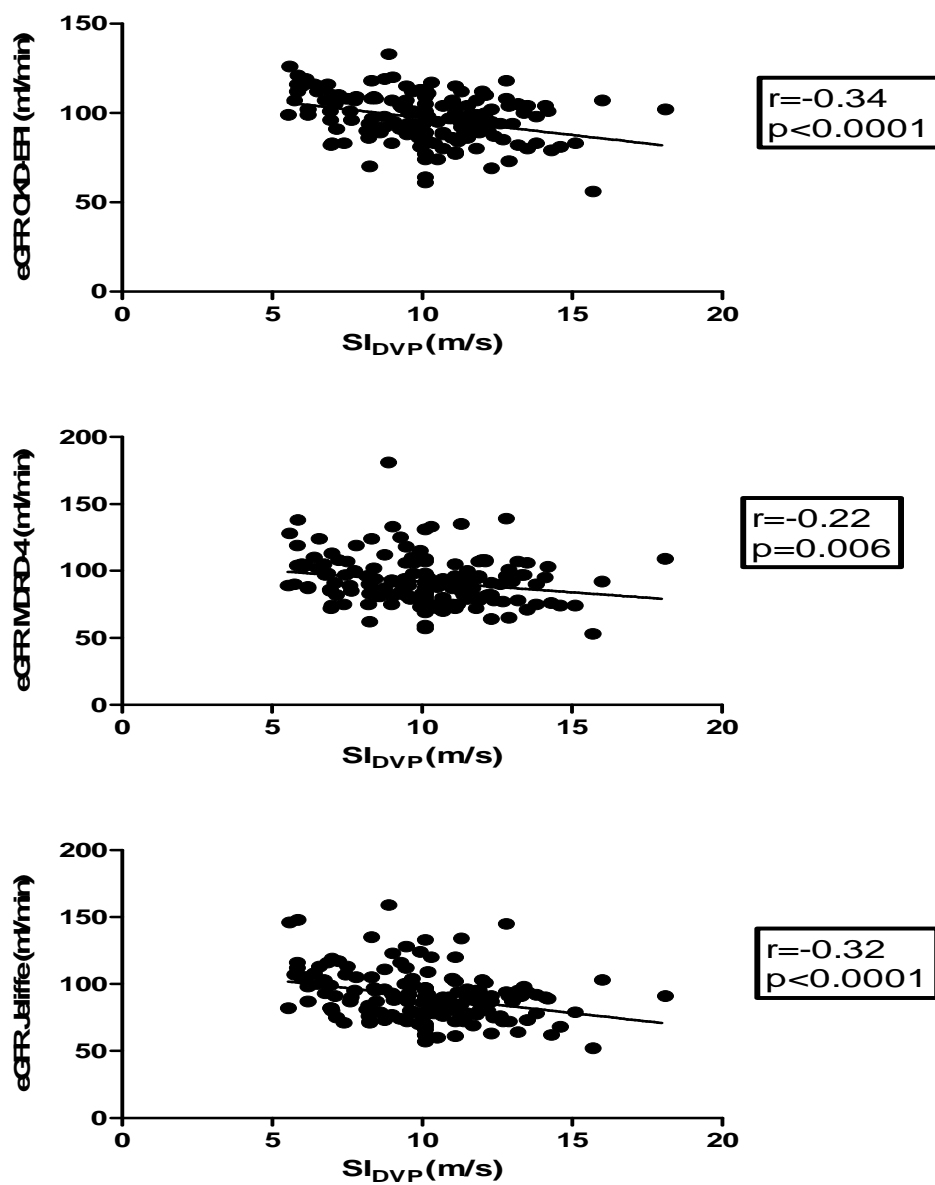
eGFR= oszacowane przesączanie kłębuszkowe



Rycina 3. Korelacja pomiędzy eGFR a wiekiem badanej populacji

Korelacja pomiędzy sztywnością naczyń a morfologicznymi i czynnościowymi parametrami nerek

Na Rycinie 4. przedstawiono wyniki dwuczynnikowej korelacji pomiędzy wskaźnikiem ogólnym sztywności naczyń (SI_{DVP}) a parametrami oszacowującymi filtrację kłębuszkową. Zaobserwowano istotną, ujemną korelację pomiędzy SI_{DVP} a filtracją kłębuszkową oszacowaną według każdej z użytych formuł. Jak przedstawiono SI_{DVP} korelował istotnie i ujemnie z eGFR CKD-EPI ($r=-0.34$, $p<0.0001$); istotnie i ujemnie z eGFR MDRD-4 ($r=-0.22$, $p=0.006$) a także istotnie i ujemnie z eGFR Jelliffe ($r=-0.32$, $p<0.0001$). Oszacowano również korelację pomiędzy SI_{DVP} a parametrami ultrasonograficznymi oceniającymi morfologię nerek. Jak wykazano SI_{DVP} nie korelował z żadnym z parametrów sonomorfologicznych (danych nie przedstawiano).



Rycina 4. Korelacja pomiędzy sztywnością ogólną naczyń (SI_{DVP}) a oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)

Morfologiczne i czynnościowe parametry nerek i ich związki z pomiarami oszacowującymi tkankę tłuszczową

W Tabeli 4. przedstawiono wyniki dwuczynnikowej korelacji pomiędzy cechami ultrasonograficznymi nerek i oszacowaną filtracją kłębuszkową, a pomiarami wskaźnika masy ciała, wskaźnika pas/biodro, obwodem pasa, tkanką tłuszczową jamy brzusznej i tkanką podskórną. Wszystkie miary tkanki tłuszczowej z wyjątkiem % zawartości tłuszczu korelowały w sposób istotny z długością nerek. Podobnie w przypadku szerokości nerek ocenianej ultrasonograficznie, miara ta korelowała w sposób dodatni i istotny z miarami tkanki tłuszczowej z wyjątkiem zawartości tkanki podskórnej. Grubość nerek oraz ich objętość korelowała istotnie ze wszystkimi bez wyjątku miarami otyłości. Z kolei żaden parametr szacujący tkankę tłuszczową nie korelował z grubością kory nerek. Oszacowana filtracja kłębuszkowa metodą Jelliffe była skorelowana ujemnie i w sposób istotny statystycznie z WHR, obwodem brzucha, BMI i miarą tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej. Natomiast eGFR wg CKD-EPI oraz MDRD-4 korelował w sposób istotny i ujemny tylko z procentową zawartością tłuszczu ocenianą metodą bioimpedancyjną.

Tabela 4. Korelacja pomiędzy morfologicznymi cechami nerek, eGFR i tkanką tłuszczową

Morfologia nerek i filtracja kłębuszkowa	WHR	Obwód brzucha	BMI	Tkanka tłuszczowa brzuszna	Tkanka tłuszczowa podskórna	% tłuszczu
długość	0.39	0.42	0.31	0.31	0.18	-
szerokość	0.55	0.55	0.44	0.42	-	0.19
grubość	0.39	0.50	0.45	0.36	0.34	0.33
grubość kory	-	-	-	-	-	-
objętość	0.58	0.64	0.52	0.47	0.26	0.29
eGFR CKD-EPI	-	-	-	-	-	-0.18
eGFR MDRD-4	-	-	-	-	-	-0.16
eGFR-Jelliffe	-0.21	-0.23	-0.18	-0.23	-	-

eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, przedstawiono tylko istotne statystycznie korelacje

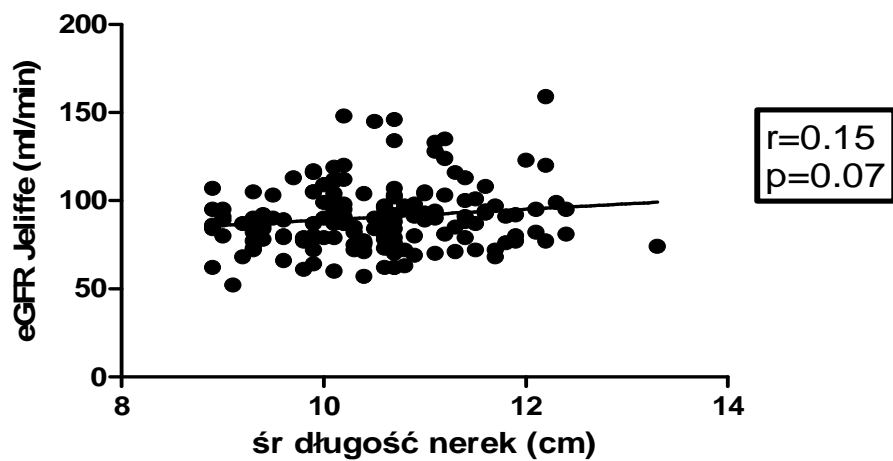
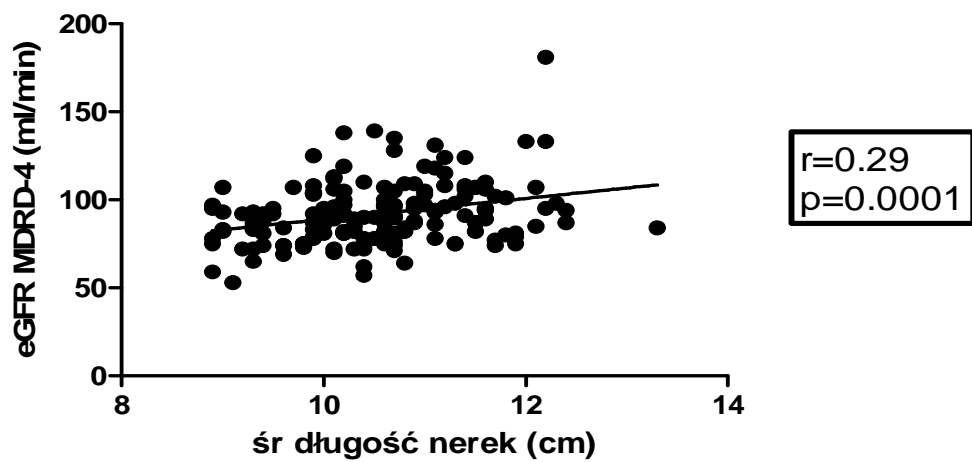
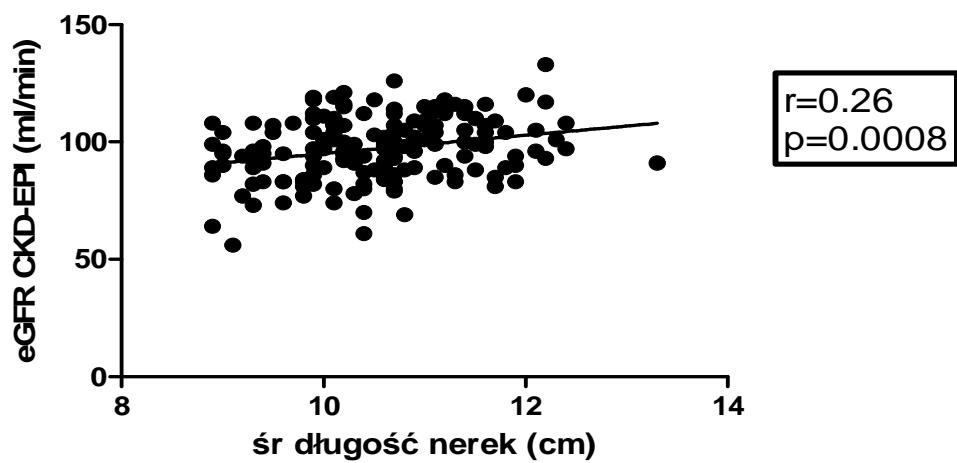
Ocena korelacji pomiędzy parametrami morfometrycznymi nerek a oszacowanym przesączeniem kłębuszkowym

Jak przedstawiono na Rycinie 5. oszacowany GFR wg CKD-EPI korelował istotnie statystycznie z długością nerek ($r=0.26$, $p=0.0008$), podobnie eGFR wg MDRD-4 ($r=0.29$, $p=0.0001$), natomiast eGFR wg Jelliffe nie wykazywał istotnej korelacji z długością nerek ($r=0.15$, $p=0.07$).

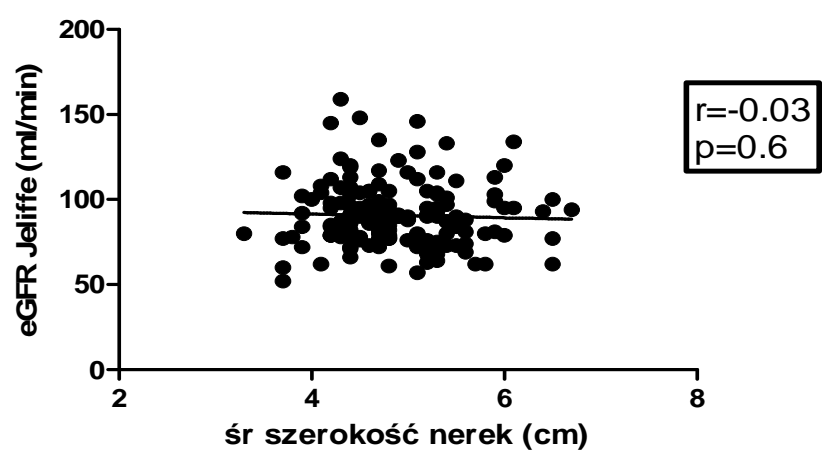
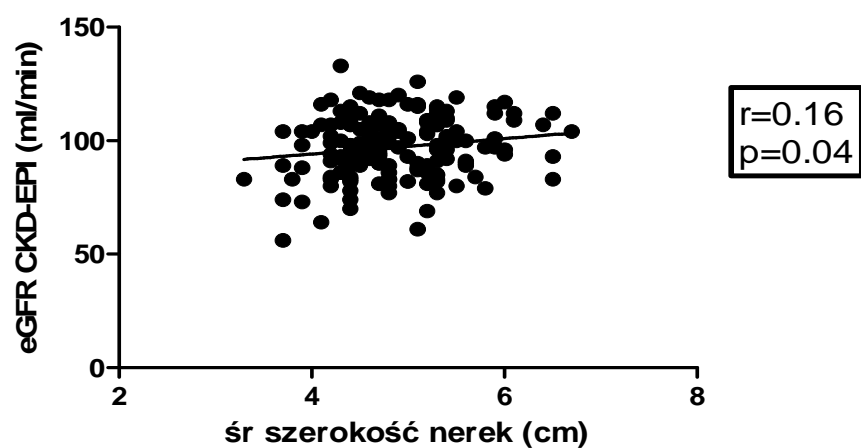
Rycina 6. Szerokość nerek korelowała istotnie i dodatnio z eGFR wg CKD-EPI ($r=0.16$, $p=0.04$); podobnie z eGFR wg MDRD-4 ($r=0.18$, $p=0.02$) natomiast eGFR wg Jelliffe nie wykazywała korelacji z szerokością nerek ($r=-0.03$, $p=0.6$).

Rycina 7. Grubość kory korelowała istotnie i dodatnio z filtracją kłębuszkową wg CKD-EPI ($r=0.24$, $p=0.002$), z eGFR wg MDRD-4 ($r=0.24$, $p=0.004$) oraz z eGFR wg Jelliffe ($r=0.17$, $p=0.03$).

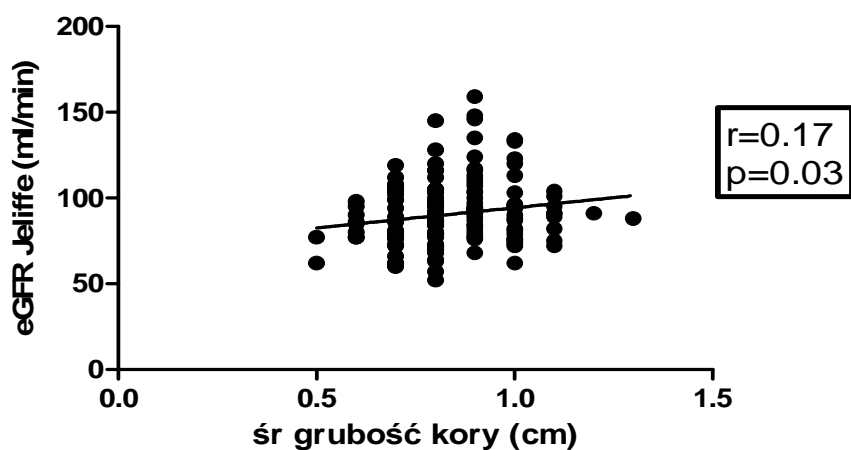
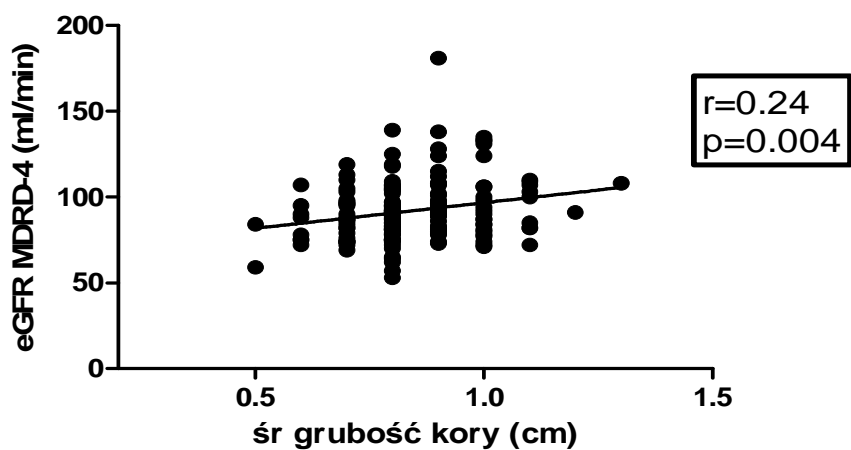
Rycina 8. Objętość nerek korelowała istotnie i dodatnio z oszacowaną filtracją kłębuszkową wg CKD-EPI ($r=0.19$, $p=0.01$) oraz eGFR MDRD-4 ($r=0.2$, $p=0.01$). Nie zaobserwowano natomiast istotnej korelacji pomiędzy objętością nerek a eGFR wg Jelliffe ($r=-0.004$, $p=0.9$).



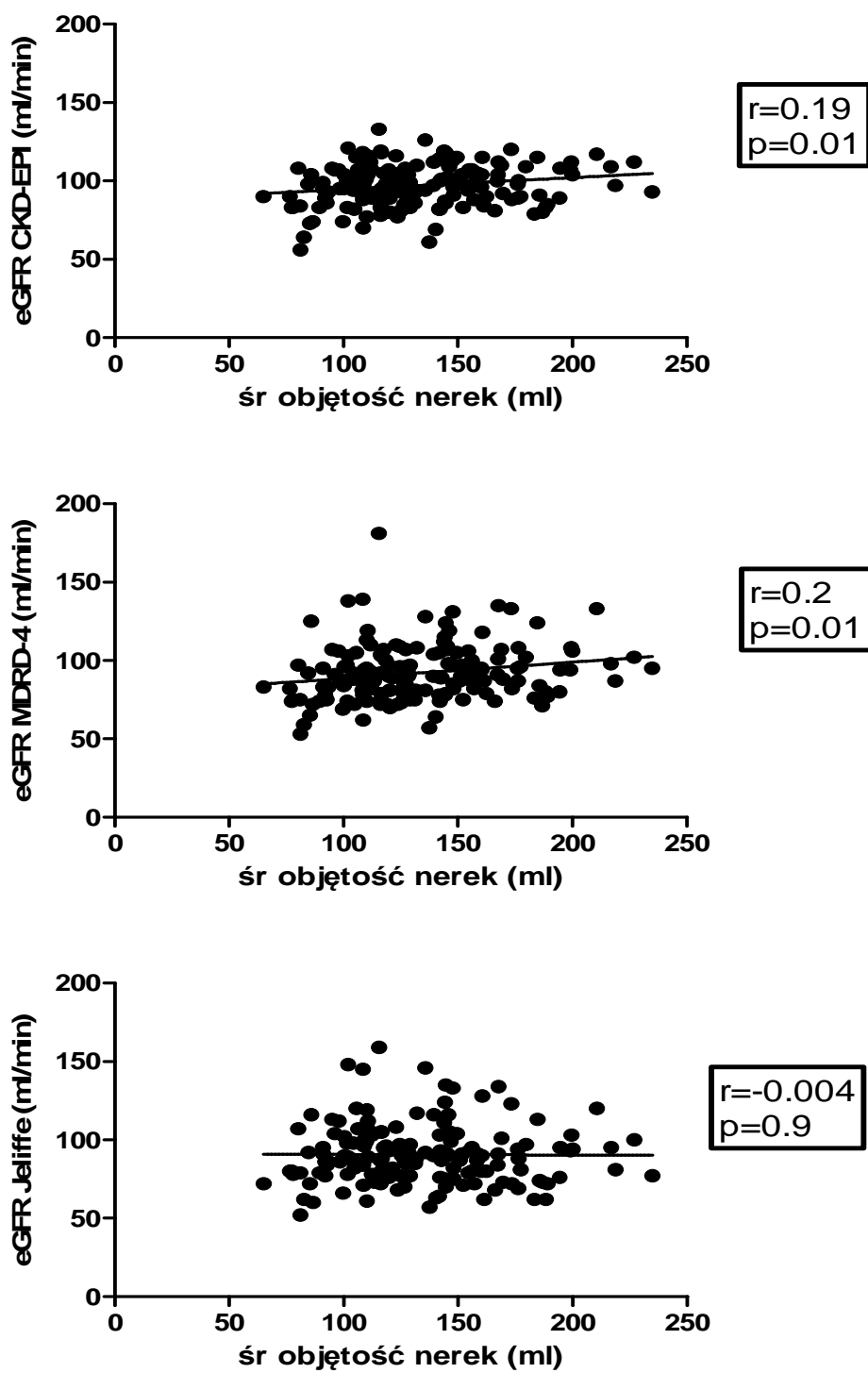
Rycina 5. Korelacja pomiędzy oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym a długości nerek



Rycina 6. Korelacja pomiędzy oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym a szerokością nerek



Rycina 7. Korelacja pomiędzy oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR) a grubością kory



Rycina 8. Korelacja pomiędzy oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR) a objętością nerek

Ocena korelacji pomiędzy parametrami centralnej hemodynamiki, ultrasonograficznymi cechami morfologii nerek i oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym

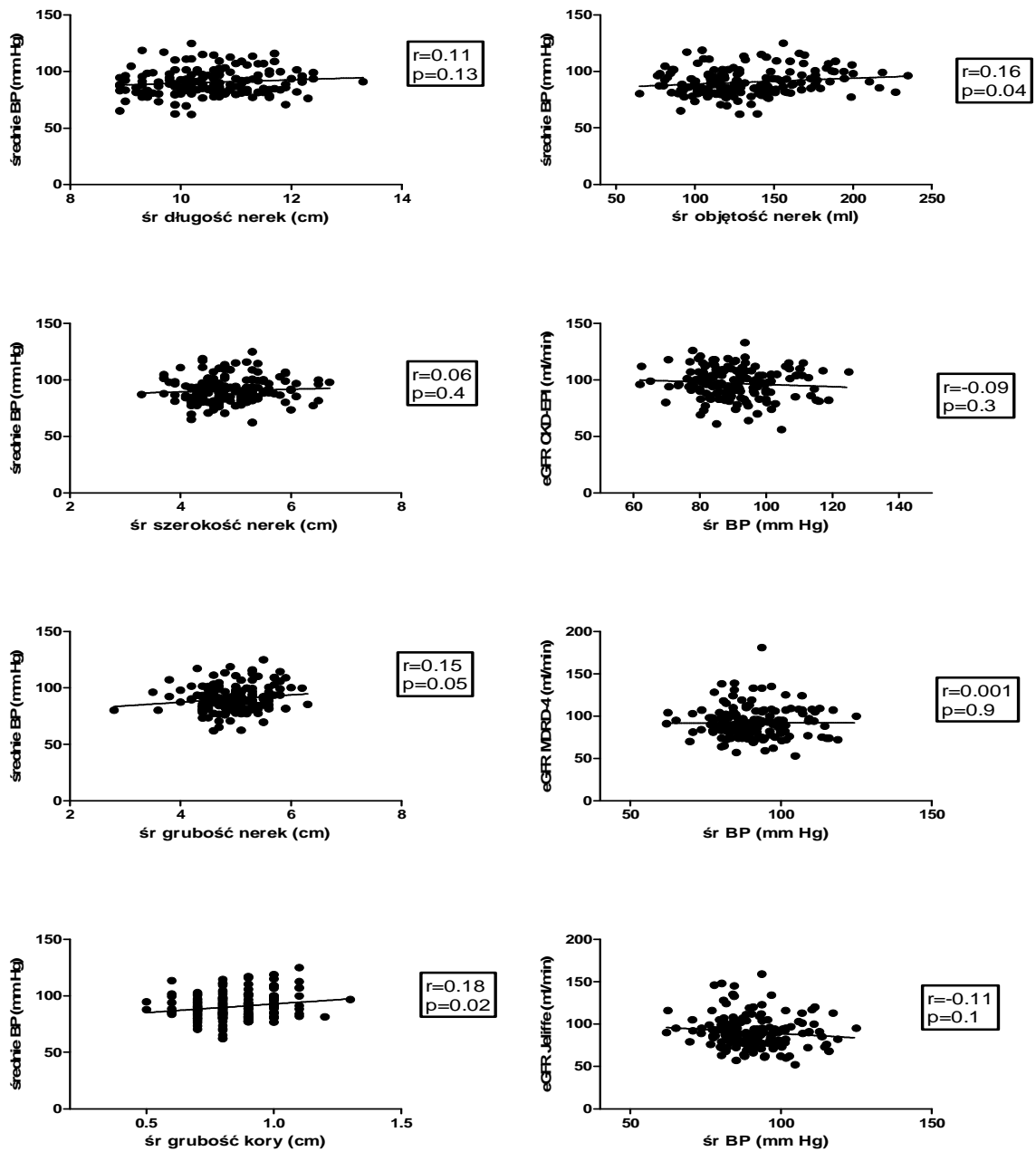
Na Rycinie 9. przedstawiono korelacje pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym a wskaźnikami morfometrycznymi nerek i oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym. Przeprowadzona analiza wykazała, że średnie ciśnienie tętnicze wykazywało istotną statystycznie, dodatnią korelację z grubością kory i objętością nerek (odpowiednio $r=0.18$, $p=0.02$; $r=0.16$, $p=0.04$). Średnie ciśnienie tętnicze nie korelowało z oszacowanym eGFR.

Rycina 10. Czas powrotu fali odbitej (Tr) wykazywał istotną statystycznie i dodatnią korelację z długością nerek ($r=0.26$, $p=0.0009$), szerokością nerek ($r=0.28$, $p=0.0003$), grubością nerek ($r=0.18$, $p=0.02$), objętością nerek ($r=0.29$, $p=0.0001$). Natomiast nie korelował z grubością kory ($r=0.13$, $p=0.09$). Czas powrotu fali odbitej korelował istotnie i dodatnio z eGFR CKD-EPI ($r=0.20$, $p=0.009$). Tr nie korelował z eGFR wg MDRD-4 i Jelliffe.

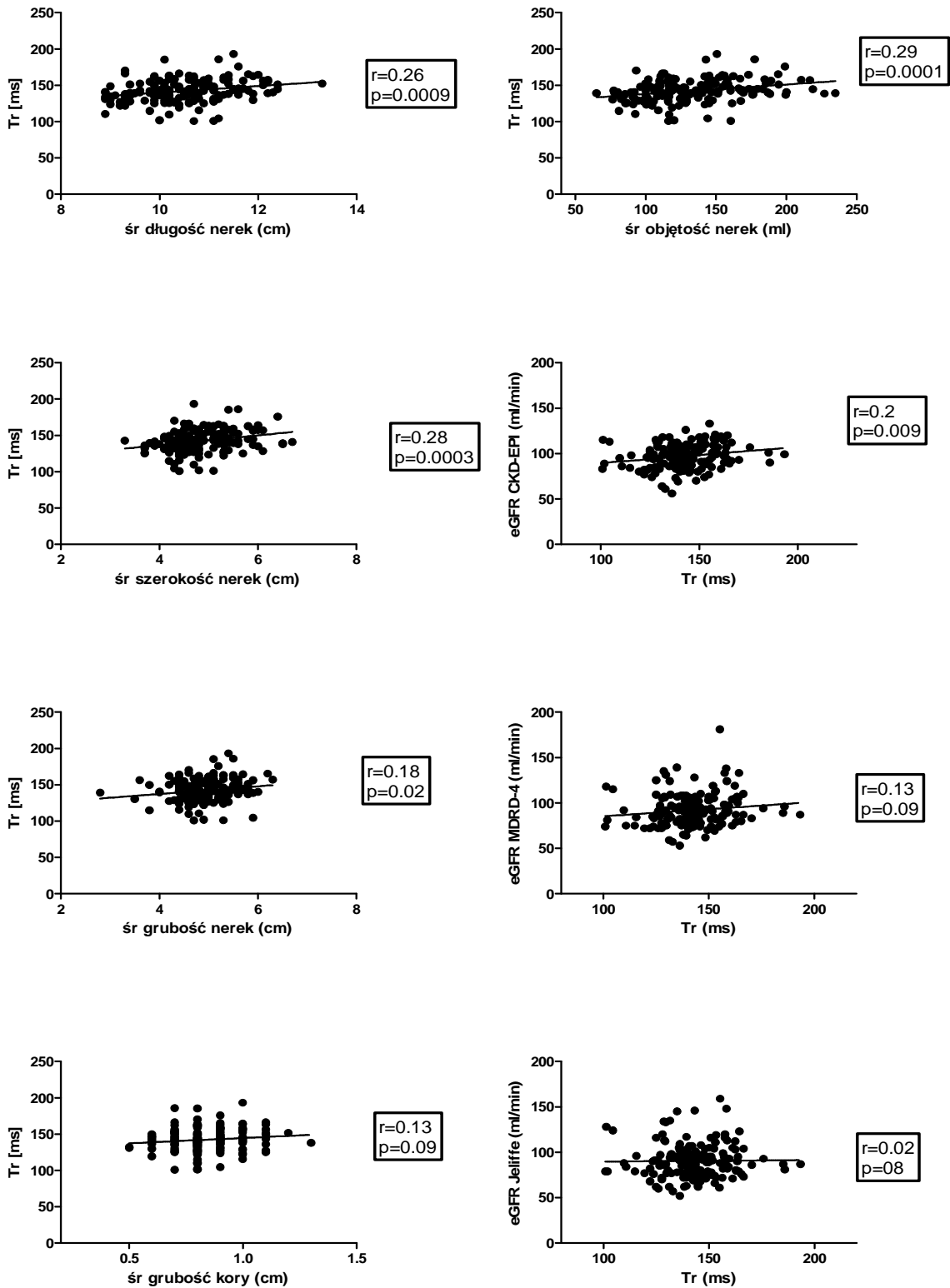
Rycina 11. Ciśnienie wzmocnienia (AP) korelowało istotnie statystycznie i ujemnie z długością nerek ($r=-0.35$, $p<0.0001$), szerokością nerek ($r=-0.28$, $p=0.0003$), grubością nerek ($r=-0.22$, $p=0.005$), objętością nerek ($r=-0.33$, $p<0.0001$). AP korelowało istotnie i ujemnie z eGFR-MDRD ($r=-0.25$, $p=0.002$), eGFR-CKD EPI ($r=-0.38$, $p<0.0001$) oraz eGFR Jelliffe ($r=-0.22$, $p=0.006$).

Rycina 12. Wskaźnik wzmocnienia (Alx) wykazywał istotną statystycznie, ujemną korelację z długością nerek ($r=-0.39$, $p<0.0001$), szerokością nerek ($r=-0.32$, $p<0.0001$), grubością nerek ($r=-0.24$, $p=0.002$), grubością kory ($r=-0.18$, $p=0.03$), objętością nerek ($r=-0.39$, $p<0.0001$). Alx korelował istotnie i ujemnie z eGFR MDRD ($r=-0.26$, $p=0.0009$), eGFR CKD-EPI ($r=-0.38$, $p<0.0001$) oraz eGFR Jelliffe ($r=-0.19$, $p=0.001$).

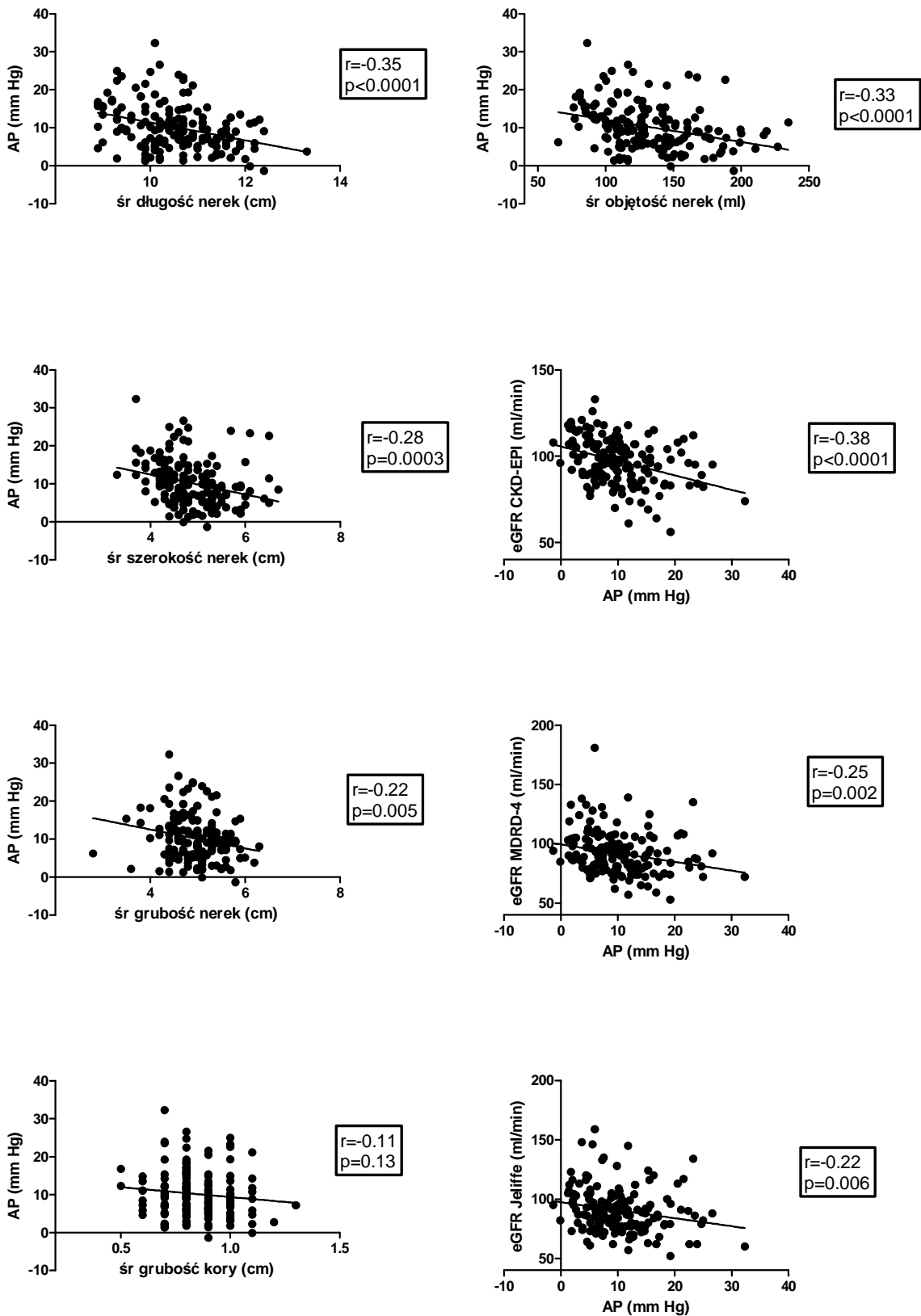
Rycina 13. Wskaźnik centralny cząstkowego ciśnienia puls (cFPP) korelował w sposób istotny statystycznie oraz ujemnie z długością nerek ($r=-0.23$, $p=0.003$), objętością nerek ($r=-0.18$, $p=0.03$); Rycina 13. Ponadto cFPP korelował istotnie i ujemnie z eGFR wg MDRD ($r=-0.20$, $p=0.01$), CKD-EPI ($r=-0.27$, $p=0.0005$) oraz Jelliffe ($r=-0.18$, $p=0.02$).



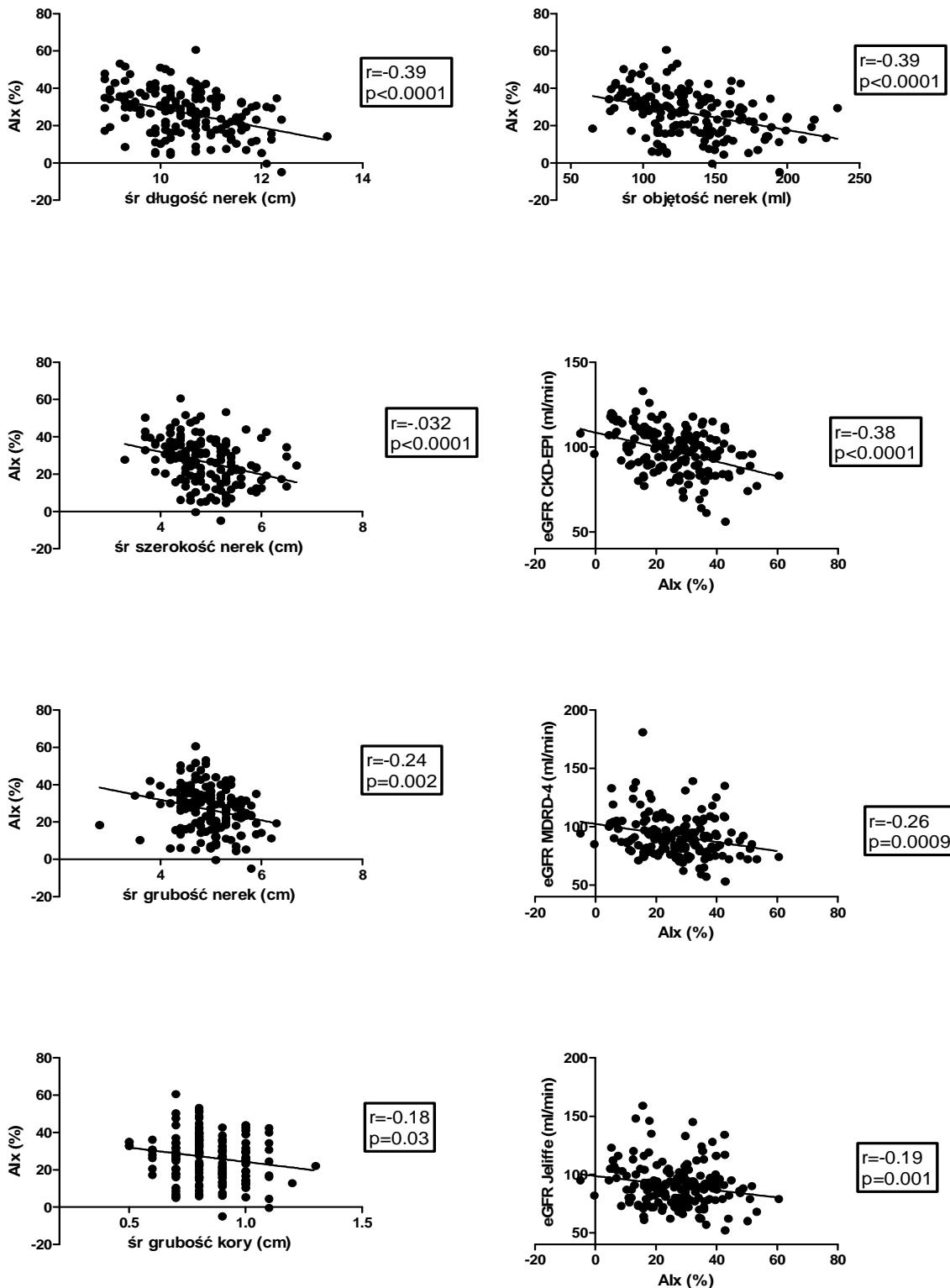
Rycina 9. Ocena korelacji pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym a parametrami morfologicznymi nerek oraz oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)



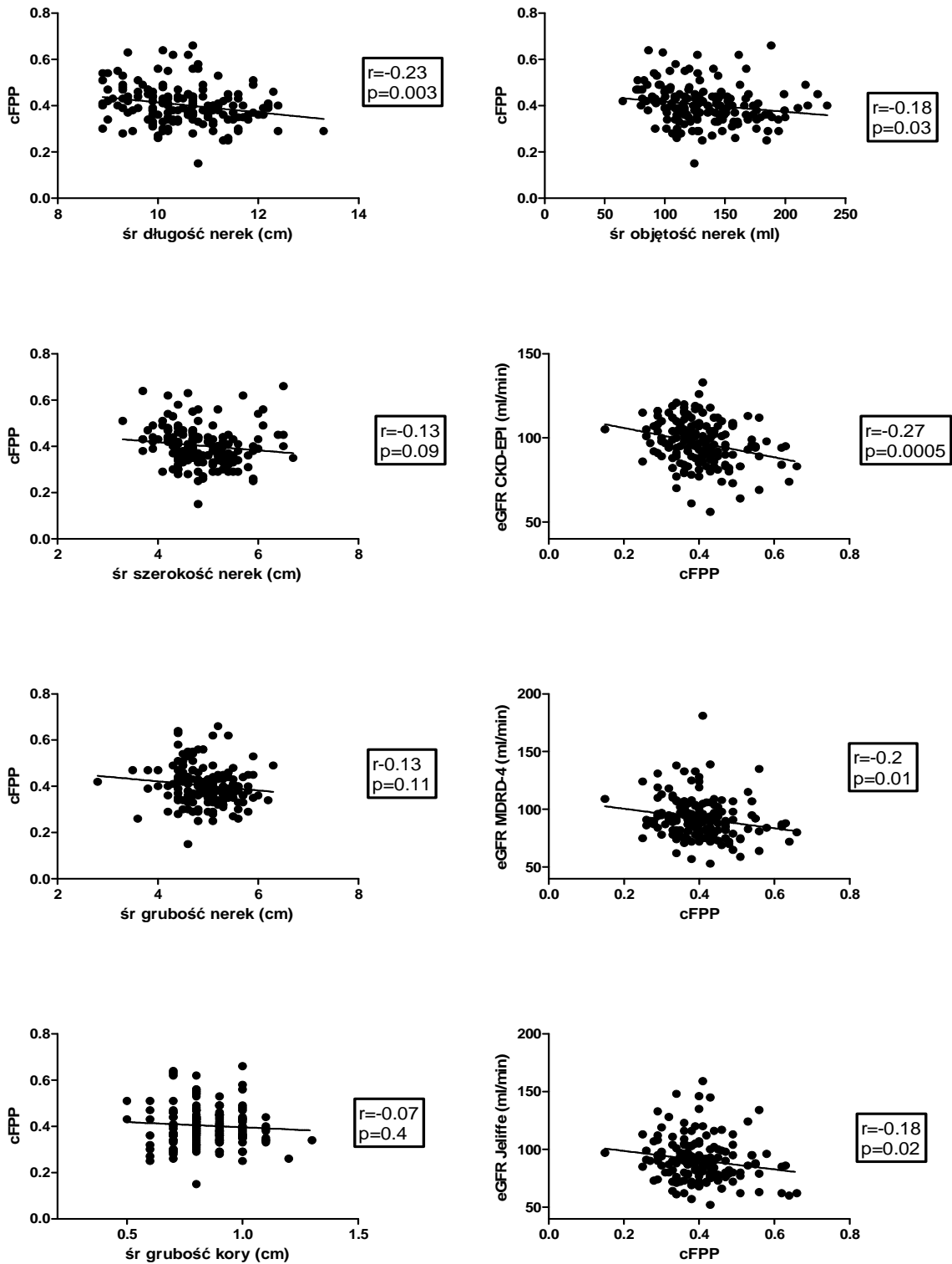
Rycina 10. Ocena korelacji pomiędzy średnim czasem powrotu fali odbitej (Tr) a parametrami morfologicznymi nerek oraz oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)



Rycina 11. Ocena korelacji pomiędzy ciśnieniem wzmożenia (AP) a parametrami morfologicznymi nerek oraz oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)



Rycina 12. Ocena korelacji pomiędzy wskaźnikiem wzmocnienia (Alx) a parametrami morfologicznymi nerek oraz oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)



Rycina 13. Ocena korelacji pomiędzy centralnym ciśnieniem cząstkowym (cFPP) a parametrami morfologicznymi nerek oraz oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR)

Analiza wieloczynnikowa parametrów wpływających na centralny wskaźnik Alx i ciśnienie wzmocnienia

a) analiza wieloczynnikowego (wiek, długość nerek i eGFR) wpływu na ciśnienie wzmocnienia

Do oceny wpływu poszczególnych parametrów klinicznych na ciśnienie wzmocnienia skonstruowano model, który poddano analizie wieloczynnikowej regresji. Jako zmiennej zależnej użyto ciśnienia wzmocnienia, jako zmienne niezależne zostały wprowadzone do modelu: wiek, długość nerek i oszacowane przesączanie kłębuszkowe. Przeprowadzona analiza statystyczna (Tabela 5 – model 1) wykazała, że przedstawiony model wyjaśnia ok. 33 % zmienności dotyczącej AP. Istotny statystycznie wpływ na ciśnienie wzmocnienia wywiera wiek oraz długość nerek.

Tabela 5 Standaryzowane współczynniki regresji wieloczynnikowej analizującej związek pomiędzy cAP lub cAlx a wiekiem, długością nerek i eGFR

Model 1 – cAP jako zmienna zależna			Model 2 – cAlx jako zmienna zależna		
Zmienna niezależna	Współczynnik stand	P	Zmienna niezależna	Współczynnik stand	P
wiek	0.44	0.02	wiek	0.39	0.0001
długość nerek	-0.26	0.0002	długość nerek	-0.29	0.0001
eGFR CDK-EPI	-0.02	0.84	eGFR CDK-EPI	-0.03	0.77

cAP=central augmentation pressure=centralne ciśnienie wzmocnienia, cAlx=central augmentation index=centralny wskaźnik wzmocnienia

Model 1 $R^2=32\%$

Model 2 $R^2=30\%$

b) analiza wieloczynnikowego (wiek, długość nerek i eGFR) wpływu na centralny wskaźnik wzmocnienia

Niezależny wpływ parametrów klinicznych na centralny wskaźnik wzmocnienia oceniony został przy pomocy regresji wieloczynnikowej. Jako zmiennej zależnej użyto cAlx, natomiast jako zmienne zależne do modelu zostały wprowadzone wiek, długość nerek i oszacowana filtracja kłębuszkowa. Przeprowadzona analiza (Tabela 5, model 2) wykazała, że istotny statystycznie, niezależny wpływ na wskaźnik wzmocnienia wywiera wiek i długość nerek. Opisany model wyjaśnia ok 30% zmienności cAlx.

DYSKUSJA

Struktura i funkcja nerek zmienia się wraz ze starzeniem organizmu. Zjawiska te mogą ulec przyspieszeniu pod wpływem różnorodnych czynników. Pogorszenie funkcji nerek z wiekiem jest dobrze udokumentowane, odgrywają rolę w tym zjawisku zarówno płeć jak i czynniki genetyczne. Badania prowadzone u ludzi jak i te wykonywane na modelach zwierząt doświadczalnych wykazały, że uszkodzenie nerek jak i zmiany naczyniowe obserwowane z wiekiem są w sporym stopniu spowodowane czynnością androgenów, a kastracja opóźnia ich rozwój [40]. Z kolei liczba nefronów i niektóre z parametrów funkcji nerek są związane z charakterystycznymi genotypami – przynajmniej w modelach z użyciem myszy zmodyfikowanych genetycznie [41]. Bardzo wiele badań zarówno populacyjnych jak i obserwacyjnych - prospektywnych wykazało, że wraz z wiekiem zmniejsza się przesączanie kłębuszkowe i wzrasta stężenie kreatyniny w surowicy. Zjawisku temu towarzyszy wzrost średniego ciśnienia tętniczego w badanej populacji, choć uważa się, że wpływ tego zjawiska na upośledzenie funkcji nerek jest znikomy. Zmianom funkcji nerek związanym z wiekiem towarzyszą także zmiany funkcjonowania cewek objawiające się zmniejszoną zdolnością do koncentracji moczu lub rozcieńczania moczu [42,43]. Może to objawiać się łatwiejszą skłonnością do odwodnienia obserwowaną u osób starszych. Dodatkowo odnotowuje się zaburzenia odpowiedzi na stymulację hormonalną np. reninę [44]. Przepływ krwi przez nerki zmniejsza się również w miarę starzenia populacji, przy czym zmiany te nie dotyczą tylko ilości czy proporcji przepływu w stosunku do rzutu serca, ale także odpowiedzi arterioli nerkowych na czynniki regulujące przepływ. Zmiany obserwowane wraz z wiekiem w tętniczkach nerkowych są podobne do tych w innych obszarach tętnicznych i przejawiają się przerostem błony środkowej i wewnętrznej, czyli arteriosklerozą. Zmiany te są nasilane jeśli towarzyszy im nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca. Dodatkowo przemianom morfologicznym towarzyszy obkurczenie naczyń spowodowane działaniem angiotensyny II, zwiększoną aktywnością unerwienia a także działaniem endoteliny [45]. Wielkość nerek po 40-50 r.ż. życia zaczyna stopniowo zmniejszać się. Wynika to ze zmian cewkowo-śródmiaższowych (włóknienie, bliznowacenie etc.), a nie z utraty kłębuszków. Wiele doniesień wskazuje, że to właśnie uszkodzenie cewkowo-śródmiaższowe jest jednym z głównych czynników

prognostycznych w przewlekłej chorobie nerek. Podobne zależności obserwowano w badaniach własnych gdzie wiek w ocenianej grupie korelował bardzo istotnie oraz ujemnie z oszacowaną filtracją kłębuszkową potwierdzając znane obserwacje o spadku eGFR w miarę starzenia się populacji. Również dwa podstawowe parametry sonomorfologiczne czyli średnia długość nerki oraz średnia grubość kory wykazywały podobną zależność. Świadczy to m.in. że grupa badana została dobrana w sposób właściwy i „zachowanie” się parametrów nie odbiega istotnie od tego zaobserwowanego przez innych, niezależnych badaczy.

Badania epidemiologiczne wskazują, że stopniowe pogorszenie funkcji nerek związane z wiekiem jest przyspieszane przez nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemię, miażdżycę, obecność podwyższonych wskaźników zapalnych, wzrost stężenia zaawansowanych produktów glikacji i wreszcie otyłość. Obserwacje epidemiologiczne wskazują, że zwiększeniu częstości występowania otyłości towarzyszy wzrost ilości chorych z przewlekłą chorobą nerek, a także schyłkową niewydolnością nerek. Jednym z proponowanych wyjaśnień tego zjawiska jest obserwacja wskazująca, że otyłość prowadzi do nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i miażdżycy naczyń, co powoduje w konsekwencji uszkodzenie nerek. W ostatnim okresie pojawiły się jednak dowody, że to otyłość *per se* może działać nefrotoksycznie. W związku z czym zaproponowano nową jednostkę chorobową tzw. glomerulopatię związaną z otyłością (ORG - obesity-related glomerulopathy). W większości przypadków uszkodzenia nerek związanego z otyłością obserwuje się wystąpienie białkomoczu. W przypadku ORG może być on bardzo niewielki lub obejmować zakres tylko mikroalbuminurii. U większości pacjentów w obrazie histopatologicznym dominuje przerost kłębuszków i podocytów a także zwiększenie ilości macierzy w mezangium. W wielu badaniach oceniających związek otyłości z dysfunkcją nerek używano wskaźnika BMI lub obwodu brzucha jako miar otyłości. Torres i wsp. oceniając osoby z nadwagą lub otyłością oraz nadciśnieniem tętniczym zaobserwowali stopniowy spadek eGFR w miarę zwiększania masy ciała [46]. Podobne obserwacje odnotował Kawamoto i wsp. analizując populację zdrowych 754 mężczyzn w średniej wieku 56 lata oraz 962 kobiet w średniej wieku 58 lat [47]. Autorzy ci wykazali, że wzrastający BMI jest niezależnym czynnikiem ryzyka spadku oszacowanego przesączania kłębuszkowego wg wzoru MDRD. Noori i wsp. obserwowali przez 7 lat grupę 3107 osób w wieku powyżej 20 lat początkowo będących bez przewlekłej choroby nerek, w ciągu 7 lat obserwacji ok 13% osób

spełniało kryteria przewlekłej choroby nerek, a wśród czynników ryzyka niezależnie skorelowanych z PCN znalazł się taki parametr jak obwód brzucha, ale nie WHR [48]. W przeprowadzonych badaniach własnych, w populacji osób zdrowych, bez otyłości obserwowano, że w przypadku zastosowania formuły MDRD dla oszacowania wielkości filtracji tylko procentowa zawartość tłuszczu oszacowana bioimpedancyjnie korelowała ujemnie z eGFR. Natomiast jeśli dla określenia eGFR użyto wzoru Jelliffe to zarówno WHR, obwód brzucha, BMI jak i zawartość tkanki tłuszczowej brzusznej korelowała istotnie i ujemnie z filtracją kłębuszkową. Otrzymane wyniki pozwalają na wyciągnięcie kilku wniosków. Po pierwsze należy zauważyć, że analizując związek pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej a wielkością filtracji otrzymane wyniki zależą mogą od liczebności ocenianej populacji, wieku i obecności otyłości u badanych osób. Po drugie zależą od sposobu określenia wielkości tkanki tłuszczowej BMI vs WHR vs obwód brzucha. Także inne bardziej zaawansowane metody oszacowania tkanki tłuszczowej jak ultrasonografia (tkanka tłuszczowa podskórna vs śródbrzuszną) czy bioimpedancja mogą mieć istotny wpływ na otrzymane zależności. Wreszcie nie bez znaczenia może mieć wybrany, często dowolnie sposób oszacowania wielkości przesączania kłębuszkowego. Biorąc pod uwagę całkowitą ilość dowodów w obecnej pracy można stwierdzić, że zawartość tkanki tłuszczowej (nawet u osób relatywnie zdrowych i bez otyłości) koreluje istotnie oraz ujemnie z oszacowaną filtracją kłębuszkową.

W dostępnej literaturze istnieje relatywnie niewiele prac analizujących korelacje pomiędzy morfologicznymi parametrami oceniającymi nerki a miarami zawartości tkanki tłuszczowej. Zuzuárregui i wsp. analizując populację ponad 200 zdrowych dzieci stwierdzili, że u dzieci z otyłością nerki są większe oraz że długość nerek koreluje z BMI [49]. Z kolei Buchholz i wsp. oceniając populację 194 osób dorosłych stwierdził, że BMI wpływa w sposób niezależny na wielkość nerek ocenianą ultrasonograficznie [50]. Glodny i wsp. oceniając długość nerek i grubość kory u 1040 osób w badaniu tomograficznym stwierdzili, że na wartości te niezależny wpływ miały wiek, płeć oraz BMI [10]. W przeprowadzonych badaniach własnych stwierdzono, że różnorodne miary zawartości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej mają istotny wpływ na długość, szerokość i grubość nerek. Co ciekawe żaden z tych parametrów nie korelował z grubością kory. Wszystkie parametry sonomorfologiczne były istotnie większe u mężczyzn a wielkość nerek zmniejszała się wraz z wiekiem. Jeśli

rozpatrywać ten parametr tzn. długość nerek osobno to jest to zgodne ze znaną obserwacją, że po 40-50 rż nerki maleją. Z kolei jeśli analizować wielkość nerek w kontekście innych zmiennych to w analizie wieloczynnikowej na długość nerek niezależny wpływ miały tylko płeć i BMI (choć w innych modelach, których nie przedstawiono w obecnej analizie również inne miary otyłości wpływały niezależnie na wielkość nerek). Reasumując należy stwierdzić, że zasadniczo wszystkie miary otyłości, wielkości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej korelują z większością parametrów morfologicznych nerek. W kontekście tym niezwykle ciekawe są ostatnio pojawiające się doniesienia o roli tkanki tłuszczowej zlokalizowanej we wnętrzu nerki a także tłuszczu przy i okołonerkowego na ryzyko pojawienia się niewydolności nerek czy nadciśnienia tętniczego [36].

Wielkość nerek jest rutynowo ocenianym parametrem u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Dzięki tym łatwo osiągalnym przy pomocy ultrasonografii parametrom można sprecyzować diagnozę np. wielotorbielowate zwyrodnienie, obstrukcję odpływu moczu przy jednostronnym powiększeniu nerki. Obecność małych, atroficznych nerek może świadczyć o długo przebiegającej chorobie i stanowić przeciwwskazanie do biopsji etc. Na przydatność pomiarów wielkości nerek dla celów rokowniczych mogą także wskazywać badania oszacowujące zmiany w czasie wielkości nerek oraz liczbie nefronów u osób zdrowych jak i chorych. W badaniu przekrojowym oraz w badaniu prospektywnym Kariyanna i wsp. oceniali związek pomiędzy wielkością nerek a eGFR u chorych z CKD[13]. Jak wykazano w badaniu przekrojowym wielkość nerek korelowała z ich funkcją natomiast w badaniu prospektywnym relacje były odwrócone. Z kolei Sanusi i wsp. wykazali u 40 osób z przewlekłą chorobą nerek że przesączanie kłębuszkowe obliczone wg wzoru MDRD koreluje z objętością nerek oszacowaną ultrasonograficznie [12]. Wyniki te są więc znacznie zbliżone do tych uzyskanych w pracy własnej. Jak wykazano u osób z prawidłową funkcją nerek niemal wszystkie parametry morfometryczne (długość szerokość objętość nerek i ich objętość) z wyjątkiem grubości korelują istotnie i dodatnio z filtracją kłębuszkową obliczaną wg najpopularniejszych wzorów np. MDRD. Może to więc utwierdzać w przekonaniu, że wielkość nerek ma związek z ilością czynnych nefronów, nielicznym wyjątkiem od tej zasady są chorzy z wielotorbielowatym zwyrodnieniem nerek.

Jak już uprzednio wspomniano istnieje aktualnie bardzo dużo dowodów wskazujących, że wraz upływem lat dochodzi do zmiany własności naczyń tętniczych. Proces ten polega w ogólnym zarysie na zastępowaniu elementów sprężystych w ścianie naczyniowej elementami włóknistymi i szeregu innych przemian, które prowadzą w konsekwencji do „stwardnienia” lub popularniej mówiąc zeszywnienia naczyń. Proces ten określany jest mianem arteriosklerozy i ma charakter rozlany, należy go odróżnić od atherosclerozy czyli miażdżycy, która dotyczy śródbłonna oraz błony wewnętrznej i ma charakter ogniskowy. Sztywnienie tętnic obserwowane w miarę upływu czasu jest naturalnym procesem starzenia się naczyń. Zjawisko to, aczkolwiek fizjologiczne może ulec znacznemu przyspieszeniu pod wpływem różnorodnych czynników. Wśród nich wymienia się nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i inne zaburzenia metabolizmu glukozy, palenie tytoniu, hipercholesterolemię czy niewydolność nerek. W większości przypadków w naszej codziennej działalności klinicznej oszacowujemy ciśnienie tętnicze na tętnicy ramieniowej. W badaniach klinicznych jest ono często przedstawiane jako ciśnienie „obwodowe”. Warto od razu zauważyć, że różni się ono od tzw. ciśnienia „centralnego” określanego na poziomie łuku aorty. O ile ciśnienie tętnicze rozkurczowe oceniane na obwodzie i centralnie różni się tylko minimalnie to ciśnienie skurczowe wzrasta w miarę przesuwania się ku tętnicom obwodowym. Jest to zjawisko tzw. amplifikacji czyli wzmocnienia ciśnienia. Istnieją aktualnie dobre dowody, że fenomen ten ma to bardzo duże znaczenie kliniczne. Ponieważ pomiar ciśnienia na tętnicy ramieniowej nie oszacowuje dobrze ciśnienia centralnego nie pozwala to m.in. na pełną ocenę działania leków hipotensyjnych. Badania prowadzone na dużej populacji osób z nadciśnieniem wykazały że skuteczność niektórych z leków w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym wynika z bardziej skutecznego obniżenia ciśnienia centralnego choć pomiary ciśnienia dokonane na tętnicy ramieniowej nie różniły się między poszczególnymi grupami leków. Tylko ten jeden przykład pozwala zobrazować znaczenie oceny centralnej hemodynamiki dla zrozumienia procesów patofizjologicznych. W przeciągu ostatniego dziesięciolecia pojawiły się możliwości nieinwazyjnej oceny zarówno ciśnienia centralnego i jak różnych jego składników. Pomiaru ciśnienia centralnego w sposób nieinwazyjny najczęściej dokonuje się przy pomocy tonometrii aplanacyjnej lokalizując czujnik na tętnicy szyjnej bądź obliczając przy pomocy tzw. funkcji transferowej ciśnienie centralne po przyłożeniu czujnika na tętnicy promieniowej. Komercyjnie dostępny sprzęt

oraz oprogramowanie pozwala na zastosowanie analizy fali tętna (Pulse Wave Analysis), w jej wyniku otrzymuje się szereg pomiarów hemodynamicznych takich jak ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, ciśnienie tętna, ciśnienie średnie, ciśnienie wzmocnienia (Augmentation Pressure), wskaźnik wzmocnienia (Augmentation Index) czy czas powrotu fali odbitej (Tr-Time to Reflection). Wiele obserwacji klinicznych dotyczących zastosowaniu wskaźników hemodynamicznych dla celów rokowniczych poczyniono w populacji osób z przewlekłą bądź schyłkową niewydolnością nerek. Safar i wsp. obserwując przez 10 lat grupę osób ze schyłkową niewydolnością nerek leczoną hemodializami wykazali, że istotnymi czynnikami ryzyka zgonu była wielkość centralnego ciśnienia pulsu, amplifikacja ciśnienia pulsu oraz zwiększona sztywność naczyń określona przy pomocy szybkości fali tętna [51]. London i wsp. wykazali obserwując podobną populację pacjentów, że niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu był wzrastający centralny wskaźnik wzmocnienia (cAix) [52]. Szereg podobnych ustaleń dotyczących przydatności wskaźników hemodynamiki centralnej do celów rokowniczych dostarczyły również inne badania dotyczące odmiennych populacji chorych. W dużym badaniu CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) wykazano, że centralne ciśnienie pulsu jest niezależnym czynnikiem przewidującym powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z leczonym nadciśnieniem tętniczym [53]. Nakayama i wsp. obserwując chorych, którzy przebyli angioplastykę wieńcowa wykazali, że wzrastające centralne ciśnienie cząstkowe (cFPP-central fractional pulse pressure) jest czynnikiem ryzyka restenozy w operowanym naczyniu [54]. W przeprowadzonych badaniach własnych wykazano, że centralne ciśnienie pulsu lecz nie ciśnienie obwodowe pulsu koreluje istotnie i ujemnie ze wskaźnikami przesączania kłębuszkowego. Podobną zależność otrzymano w przypadku cFPP. Potwierdza więc to obserwację o niekorzystnym wpływie wzrostu ciśnienia centralnego na funkcję nerek. Należy zauważyć, że badania były prowadzone na populacji osób zdrowych i nawet w tej grupie można zaobserwować tę zależność. Analizując uzyskane wyniki dotyczące innych wskaźników hemodynamicznych zaobserwowano bardzo ciekawe zjawisko polegające na istnieniu istotnej i ujemnej korelacji pomiędzy nasileniem odbicia fali tętna mierzonego przy pomocy ciśnienia wzmocnienia (AP) oraz wskaźnika wzmocnienia (Aix) a parametrami morfologicznymi nerek. Generalnie można stwierdzić, że zwiększonemu zjawisku odbicia towarzyszyło zmniejszenie długości, szerokości i objętości nerek, a w przypadku aAix również grubości kory. Odwrotnie - wydłużenie powrotu fali

odbitej (pośrednio świadczy o zmniejszonej sztywności tętnic na odcinku aortalno-udowym) jest skojarzone z wydłużeniem nerek, ze zwiększeniem ich szerokości i objętości a także ze zwiększeniem grubości kory. Należy jednoznacznie stwierdzić, że analiza korelacyjna nie może świadczyć o istnieniu związku przyczynowo-skutkowego, ale konstelacja parametrów hemodynamicznych z parametrami czynnościowymi nerek (eGFR), a także z wykładnikami sonomorfologicznymi skłaniać może do dokładniejszego przyjrzenia się stwierdzanym zależnościami w przyszłych badaniach klinicznych, zwłaszcza u osób z chorobami nerek. Dodatkowym argumentem na rzecz tych zależności jest fakt, że w badaniach własnych w analizie wielowymiarowej zaobserwowano, że wielkość nerek w sposób niezależny wpływa na ciśnienie wzmożenia oraz na wskaźnik wzmożenia.

W ostatnich latach jesteśmy świadkami olbrzymiego zainteresowania zagadnieniami związanymi z oceną sztywności naczyń i rolą tego zjawiska w patologii sercowo-naczyniowej. Przyczyną ponownego odkrycia tych zagadnień stała się dostępność komercyjnych urządzeń pozwalających z dużą łatwością oszacować sztywność naczyń tętniczych. W znacznej ilości prac stosuje się dla oceny szybkość rozchodzenia się fali tętna (PWV) mierzoną w odcinku aorta-tętnica udowa. Pomiar odcinkowej sztywności okazał się bardzo przydatny w praktyce klinicznej, choć należy dodać, że jest on w pewnym stopniu zależny od umiejętności osoby wykonującej oznaczenia. Opublikowano szereg prac wskazujących związek pomiędzy wzrostem szybkości PWV będącym wynikiem sztywnienia aorty a wystąpieniem powikłań. U osób z nadciśnieniem zwiększony PWV jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów. Podobnych obserwacji dokonano u osób ze schyłkową niewydolnością nerek i w całym szeregu innych populacji. Innym sposobem pomiaru sztywności jest ocena lokalnej rozszerzalności tętnicy, najczęściej szyjnej. Oceniana w ten sposób sztywność miejscowa koreluje z takim powikłaniem jak udar niedokrwienny mózgu. Istnieje wreszcie metoda fotopletyzmograficznej analizy objętości pulsu (DVP) pozwalająca na ocenę wskaźnika ogólnej sztywności naczyń (SI_{DVP}), którą posłużono się w obecnej pracy. Relatywnie niewiele prac do tej pory pokazało jej przydatność dla oceny ryzyka występowania powikłań. Chen i wsp. wykazali, że u osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym SI_{DVP} korelował w sposób niezależny ze stężeniem mocznika oraz z masą lewej komory serca [54]. W prowadzonych badaniach własnych nie zaobserwowano korelacji pomiędzy wskaźnikiem sztywności ogólnej a parametrami morfologicznymi nerek, wykazano natomiast istotną ujemną korelację

z oszacowanym klirensiem kreatyniny. Sugeruje to, że może istnieć fizjologiczny związek pomiędzy filtracją kłębuszkową a sztywnością naczyń.

Reasumując uzyskane wyniki badań, należy stwierdzić, że w populacji osób zdrowych w średnim wieku 50 lat, bez otyłości, istnieją wzajemne zależności pomiędzy cechami morfometrycznymi nerek, a ich funkcją, tkanką tłuszczową i jej dystrybucją a także wskaźnikami charakteryzującymi centralną hemodynamikę. W wyżej wymienionej populacji stwierdzono ponadto obecność współzależności pomiędzy oszacowaną filtracją kłębuszkową a wybranymi wskaźnikami charakteryzującymi falę tętna i centralną hemodynamikę oraz tkanką tłuszczową i jej rozmieszczeniem a także sztywnością naczyń tętniczych. Uzyskane wyniki badań mogą okazać się przydatne w przyszłych pracach zmierzających do poznania niektórych aspektów patofizjologicznych związanych z chorobami nerek.

WNIOSKI

1. Parametry sonomorfologiczne nerek korelują w istotnym stopniu z oszacowaną wielkością filtracji kłębuszkowej.
2. Parametry centralnej hemodynamiki (centralne ciśnienie wzmocnienia, centralny wskaźnik wzmocnienia, czas powrotu fali odbitej, centralne ciśnienie cząstkowe) wykazują istotną i ujemną korelację z parametrami sonomorfologicznymi nerek.
3. Oszacowana filtracja kłębuszkowa wykazuje istotną korelację z parametrami sonomorfologicznymi nerek, centralną hemodynamiką i sztywnością naczyń. Ponadto parametry sonomorfologiczne nerek wykazują niezależny związek z centralnym ciśnieniem wzmocnienia i centralnym wskaźnikiem wzmocnienia.
4. Parametry sonomorfologiczne nerek wykazują korelację z miarami otyłości i dystrybucji tkanki tłuszczowej. Oszacowana filtracja kłębuszkowa wg. Jelliffe koreluje ujemnie z miarami otyłości i dystrybucją tkanki tłuszczowej.

STRESZCZENIE

Dotychczasowe badania wykazały powiązanie pomiędzy niektórymi parametrami sonomorfologicznymi nerek a ich funkcją określaną przy pomocy współczynnika filtracji kłębuszkowej. Ponadto w populacji osób chorujących na przewlekłą niewydolność nerek stwierdzano zwiększoną sztywność naczyń i zaburzenia w zakresie centralnej hemodynamiki. Otyłość, uważana za jeden z największych problemów zdrowotnych w krajach wysoko rozwiniętych, zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych i przewlekłej choroby nerek. Dotychczasowe badania wykazały, że różne miary otyłości korelują zarówno z filtracją kłębuszkową jak i wybranymi parametrami sztywności naczyń i centralnej hemodynamiki. W wielu tego typu badaniach nie prowadzono do tej pory pomiarów w grupach kontrolnych składających się ze zdrowych osób.

Celem pracy jest ustalenie czy w populacji osób zdrowych zaobserwować można korelacje pomiędzy ultrasonograficznymi parametrami określającymi makromorfologię nerek a sztywnością naczyń, centralną hemodynamiką i miarami otyłości.

Badanie przeprowadzono w grupie 162 zdrowych ochotników, których stan zdrowia oceniono w badaniu przedmiotowym i podmiotowym, wykonano 12-odprowadzeniowe EKG i zmierzono obwodowe ciśnienie tętnicze. Osoby biorące udział w badaniu deklarowały brak przewlekłych schorzeń i nie zażywały na stałe leków. W dniu badania były na czczo i nie paliły tytoniu.

Badanie ultrasonograficzne nerek i tkanki tłuszczowej przeprowadzono korzystając z aparatu Aloka Alpha Prosound 7 (Aloka, Tokio, Japonia) z głowicą 3,5 MHz typu convex, gdzie zmierzono zarówno wymiary nerek jak i grubość tkanki tłuszczowej podskórnej i wewnątrzbrzuszej. Do analizy fali tętna na tętnicy promieniowej użyto tonometrii aplanacyjnej (CBM 7000: Colin Medical Instruments, Jentow, VA, USA) połączonej z system Sphygmocor Mx (AtCor, Medical, West Ryde, NSW, Australia). Aortalną falę tętna zrekonstruowano za pomocą funkcji transferowej. Analizowano dziesięć kolejnych fal tętna z tętnicy promieniowej i aorty, a następnie przetworzono je i zapisano w sposób ilościowy używając analizy fali tętna (PWA). Wyliczono następnie centralny wskaźnik wzmocnienia

(cAIx), centralne ciśnienie wzmocnienia (cAP), czas powrotu fali odbitej (Tr) i centralne ciśnienie cząstkowe (cFPP). Ogólny wskaźnik sztywności naczyń (Stiffness Index – SI_{DVP}) oceniano metodą fotopletyzmoigrafii stosując analizę objętości fali tętna w paliczku (DVP-Digital Volume Pulse Analysis) przy użyciu urządzenia Pulse Trace (MicroMedical, UK). Zawartość tkanki tłuszczowej oceniano przy pomocy urządzenia Tanita MC180 MA (Tokio, Japonia) w oparciu o zjawisko bioimpedancji. Uczestnikom badania pobrano także krew żylną w celu zmierzenia poziomu kreatyniny, cholesterolu i glukozy. Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wyliczono stosując wzory eGFR MDRD-4 , eGFR CKD-EPI, eGFR Jelliffe.

Badanie wykazało, że parametry sonomorfologiczne nerek istotnie korelują z oszacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej nerek. Parametry wielkości nerek wykazują istotną ujemną korelację z parametrami centralnej hemodynamiki (centralne ciśnienie wzmocnienia, centralny wskaźnik wzmocnienia, czas powrotu fali odbitej, centralne ciśnienie cząstkowe). Ponadto parametry sonomorfologiczne nerek wpływają w sposób niezależny na centralne ciśnienie wzmocnienia i centralny wskaźnik wzmocnienia. Oszacowana filtracja kłębuszkowa wykazuje istotną korelację z parametrami sonomorfologicznymi nerek, centralną hemodynamiką, sztywnością naczyń i miarami otyłości i dystrybucją tkanki tłuszczowej. Parametry sonomorfologiczne nerek korelują z miarami otyłości i dystrybucją tkanki tłuszczowej.

Przeprowadzona analiza pozwoliła na wysunięcie następujących wniosków, że istnieje prawdopodobieństwo zależności pomiędzy parametrami opisującymi morfologię nerek a sztywnością naczyń, centralną hemodynamiką i filtracją kłębuszkową. Uzyskane w ten sposób wyniki mogą zostać w przyszłości wykorzystane do analizy w/w zależności w populacji osób chorych ze schorzeniami nerek bądź w grupach osób z czynnikami ryzyka sprzyjającymi tego rodzaju schorzeniom.

ABSTRACT

Previous studies have shown a link between certain sonomorphological parameters of the kidneys and their function estimated by glomerular filtration rate. Furthermore, in the population of patients suffering from chronic renal failure increased arterial stiffness and disorders of central hemodynamics were observed. Obesity, considered to be one of the biggest health problems in developed countries, is associated with an increased risk of diabetes, hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease. Previous studies have shown that various measures of obesity are correlated with both glomerular filtration rate and selected parameters of arterial stiffness and central hemodynamics. Many of these studies did not have a control group of healthy individuals.

The aim of this study is to determine whether in a healthy population correlations between ultrasound parameters defining macromorphology of kidneys and arterial stiffness, central hemodynamics and body fat can be observed .

The study was conducted in a group of 162 healthy volunteers, whose health was evaluated by history and physical examination, resting standard 12-lead electrocardiogram and peripheral blood pressure measurement. The subjects denied having any chronic conditions or taking any medications. On the day of examination all volunteers were fasting and did not smoke. Ultrasound examination of the kidneys and the adipose tissue was performed using an Aloka Prosound Alpha (Aloka, Tokyo, Japan) with a 3.5 MHz convex transducer. The size of kidneys and the thickness of subcutaneous and intra-abdominal fat was measured. To analyze the radial artery pulse wave an applanation tonometer (CBM 7000: Colin Medical Instruments, numbers of patients?, VA, USA) was used with a connection to the Sphygmocor Mx system (ATCOR, Medical, West Ryde, NSW, Australia). Aortic waveforms were reconstructed online using a validated general transfer function. Ten sequential pulse waveforms from the radial artery and the aorta were acquired, processed and stored in a quantitative manner using pulse wave analysis (PWA). The central augmentation index (cAIx), central augmentation pressure (cAP), wave reflection transit time (Tr) and central fractional pulse pressure (cFPP) was calculated. The overall rate of

arterial stiffness (SIDVP - Stiffness Index) was assessed by photoplethysmography pulse volume in the phalanx (DVP- Digital Volume Pulse Analysis) using Pulse Trace (MicroMedical, UK). Fat content was assessed using bioimpedance with the Tanita MC180 MA equipment (Tokyo, Japan). Blood samples were obtained from study participants to measure the levels of creatinine, cholesterol and glucose. The estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was calculated using the MDRD-4, CKD-EPI, and Jelliffe formulas.

The study showed that sonomorphological parameters of kidneys significantly correlated with the estimated glomerular filtration rate. The size of the kidneys showed significant negative correlation with the parameters of central hemodynamics (central augmentation pressure, central augmentation index, wave reflection transit time, central fractional pulse pressure). In addition, sonomorphological parameters of kidneys independently affected central augmentation pressure and central augmentation index. Moreover sonomorphological parameters correlate with body fatness. The estimated glomerular filtration rate showed a significant correlation with sonomorphological parameters of kidneys, central hemodynamics and arterial stiffness and body fatness.

This analysis allowed to reach the following conclusions; it is probable that there is a relationship between the parameters describing kidney morphology and arterial stiffness, central hemodynamics, body fatness and glomerular filtration rate. Obtained results may be used in the future to analyze the aforementioned relationships in a population of patients with kidney disease or in groups with kidney disease risk factors.

PIŚMIENICTWO

1. Jakubowski W. - Choroby nerek pod red T. Orłowskiego, PZWL 1997, s. 81-82
2. Ablett MJ, Coulthard A, Lee RE i wsp. How reliable are ultrasound measurements of renal length in adults? Br J Radiol. 1995;68:1087-9.
3. Akpınar IN, Altun E, Avcu S i wsp. Sonographic measurement of kidney size in geriatric patients. J Clin Ultrasound. 2003;31:315-8.
4. Van Den Noortgate N, Velghe A, Petrovic M, i wsp. The role of ultrasonography in the assessment of renal function in the elderly. J Nephrol. 2003;16:658-62.
5. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? AJR Am J Roentgenol. 2010;194:509-15.
6. Di Zazzo G, Stringini G, Matteucci MC i wsp. Serum creatinine levels are significantly influenced by renal size in the normal pediatric population. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:107-13.
7. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF i wsp. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. AJR Am J Roentgenol. 1993;160:83-6.
8. Widjaja E, Oxtoby JW, Hale TL i wsp. Ultrasound measured renal length versus low dose CT volume in predicting single kidney glomerular filtration rate. Br J Radiol. 2004;77:759-64.
9. Miletić D, Fuckar Z, Sustić A i wsp. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in adults. J Clin Ultrasound. 1998;26:185-9.
10. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B i wsp. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. BMC Urology 2009;9:19
11. Beland MD, Walle NL, Machan JT i wsp. Renal cortical thickness measured at ultrasound: is it better than renal length as an indicator of renal function in chronic kidney disease? AJR Am J Roentgenol. 2010;195:W146-9.

12. Sanusi AA, Arogundade FA, Famurewa OC i wsp. Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured GFR, calculated creatinine clearance and other parameters in chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1690-1694.
13. Kariyanna SS, Light RP, Agarwal R. A longitudinal study of kidney structure and function in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1120-6.
14. Konturek S. – *Fizjologia człowieka tom 2, Układ krążenia*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2000, s.147-154
15. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta*. 1996;245:73-84
16. Watanabe M, Sawai T, Nagura H i wsp. Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med*. 1996;180:115-30.
17. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
18. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11:202-9.
19. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE i wsp. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:263585.
20. Laurent S, Katsahian S, Fassot C i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-6.
21. Davies JI, Band MM, Pringle S i wsp. Peripheral blood pressure measurement is as good as applanation tonometry at predicting ascending aortic blood pressure. *J Hypertens*. 2003;21:571-6.
22. Gunarathne A, Patel JV, Hughes EA i wsp. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens*. 2008;21:866-72.

23. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF i wsp. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-71.
24. Muntner P, He J, Hamm L i wsp. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:745-53.
25. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000;356:147-52.
26. Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR. i wsp. Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension*. 2006;48:616-21.
27. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43:163-8.
28. Guerin AP, Blacher J, Pannier B i wsp. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987-92.
29. Blacher J, Guerin AP, Pannier B i wsp. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38:938-42.
30. Perticone F, Maio R, Tripepi G i wsp. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation*. 2004;110:821-5.
31. Safar ME, Benetos A. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens*. 2003;16:249-58.
32. Cortes P, Zhao X, Riser BL i wsp. Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. *Am J Physiol*. 1996;270:F356-70.
33. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT i wsp. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:871-80.
34. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H i wsp. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:29-38.

35. Evans PD, McIntyre NJ, Fluck RJ i wsp. Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. *PLoS One*. 2012;7:e34699.
36. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA i wsp. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58:784-90
37. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS i wsp. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension*. 2005;45:187-92.
38. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM i wsp. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:826-32.
39. Wykretowicz A, Rutkowska A, Krauze T i wsp. Pulse pressure amplification in relation to body fatness. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:546-52.
39. Weinstein J, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17: 302–307.
40. Hewitson TD, Zhao C, Wigg B i wsp. Relaxin and castration in male mice protect from, but testosterone exacerbates, age-related cardiac and renal fibrosis, whereas estrogens are an independent determinant of organ size. *Endocrinology*. 2012;153:188-99.
41. Rothermund L, Nierhaus M, Fialkowski O i wsp. Genetic low nephron number hypertension is associated with dysregulation of the hepatic and renal insulin-like growth factor system during nephrogenesis. *J Hypertens*. 2006;24:1857-64.
42. Sands JM. Urinary concentration and dilution in the aging kidney. *Semin Nephrol*. 2009;29:579-86.
43. Schrier RW. Molecular mechanisms of clinical concentrating and diluting disorders. *Prog Brain Res*. 2008;170:539-50.
44. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:302-7.

45. Maguire JJ, Kuc RE, O'Reilly G i wsp. Vasoconstrictor endothelin receptors characterized in human renal artery and vein in vitro. *Br J Pharmacol.* 1994;113:49-54.
46. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y i wsp. An association between body mass index and estimated glomerular filtration rate. *Hypertens Res.* 2008;31:1559-64.
47. Noori N, Hosseinpanah F, Nasiri AA i wsp. Comparison of overall obesity and abdominal adiposity in predicting chronic kidney disease incidence among adults. *J Ren Nutr.* 2009;19:228-37.
48. Pantoja Zuzuárregui JR, Mallios R i wsp. The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2023-7.
49. Buchholz NP, Abbas F, Biyabani SR i wsp. Ultrasonographic renal size in individuals without known renal disease. *J Pak Med Assoc.* 2000;50:12-6.
50. Safar ME, Blacher J, Pannier B i wsp. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39:735-8.
51. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11:202-9.
52. Williams B, Lacy PS, Thom SM i wsp. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213-25.
53. Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N i wsp. Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 2000;101:470-2.
54. Chen JY, Tsai WC, Lin CC i wsp. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press.* 2005;14:233-7.