

ΧΝΑ-Ουραιμικές τοξίνες

β₂-μικροσφαιρίνη Η αμυλοείδωση από β₂-μικροσφαιρίνη υπάρχει στο 100% όσων κάνουν αιμοκάθαρση για πάνω από 15 χρόνια. Αν και σχεδόν πάντοτε οι ασθενείς με αμυλοείδωση από β₂-μικροσφαιρίνη έχουν αυξημένα επίπεδα β₂-μικροσφαιρίνης στο αίμα, η μείωση των επιπέδων της δεν εμποδίζει πάντοτε την εμφάνιση της αμυλοείδωσης, ούτε και υποστρέφει υπάρχουσες βλάβες αμυλοείδωσης. Ακόμη και μετά από μεταμόσχευση διαπιστώθηκε ότι ενώ φυσιολογοποιείται η β₂-μικροσφαιρίνη του ορού, δεν μειώνεται η εναποτεθείσα ποσότητα β₂-μικροσφαιρίνης στους ιστούς. Για τον περιορισμό της κατάστασης αυτής συστήνεται η χρήση συνθετικών μεμβρανών που είναι πιο βιοσυμβατές, αν και άλλοι δεν διαπίστωσαν τέτοιες διαφορές μεταξύ των μεμβρανών

Λεπτίνη Οι περισσότεροι αν όχι όλοι οι αιμοκαθαιρόμενοι έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα. Θεωρήθηκε ότι είναι η ουσία που ευθύνεται για την ανορεξία και την απώλεια μυικής μάζας στους ασθενείς αυτούς. Ακόμη η λεπτίνη παίζει ρόλο στο μεταβολισμό της ινσουλίνης, στο χειρισμό του Na⁺ από τους νεφρούς, στην αιμοποίηση και στο σχηματισμό των οστών των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Οι νεφροί αποτελούν τα όργανα δια των οποίων αποβάλλεται η λεπτίνη από τον οργανισμό υγιών ατόμων. Κατά τη διάρκεια φλεγμονής η λεπτίνη πιθανά να παίζει ρόλο αρνητικής πρωτεΐνης οξείας φάσεως.

Advanced glycation end products (AGs) Τα αμινοξέα που προκύπτουν από την μη ενζυμική γλυκοζυλίωση αμινοξέων, πεπτιδίων και άλλων πρωτεϊνών ονομάζονται AGs και διαπιστώνονται σε διαβητικούς και ηλικιωμένους, όπως και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σήμερα θεωρούνται ως σημαντικά προϊόντα που ανήκουν στις ουραιμικές τοξίνες. Τα AGs έχουν εντοπιστεί σε αθηρωματικές αρτηρίες μη διαβητικών και διαβητικών ασθενών.

Τα AGs ταξινομούνται στις ουραιμικές τοξίνες που είναι πρωτεϊνοσύνδετες (συνδέονται με λευκωματίνη και άλλα λευκώματα, μπορούν και μεταβάλλουν ακόμη και τη δομή της λευκωματίνης και επηρεάζουν έτσι και την συνδετική της ικανότητα με άλλες ουσίες. Βέβαια η βιολογική δράση των πρωτεϊνοσύνδετων

μορίων ασκείται μόνο από το ελεύθερο τμήμα της ουσίας και όχι από το δεσμευμένο.

Ομοκυστεΐνη Η ομοκυστεΐνη είναι αμινοξύ που περιέχει θειικές ομάδες και προέρχεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης που λαμβάνεται με τις τροφές. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνει παράλληλα με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και παραμένει αυτή η κατάσταση και όταν αρχίζει η αιμοκάθαρση. Η αύξηση των επιπέδων της μπορεί να οφείλεται κυρίως σε μείωση της κάθαρσής της από το πλάσμα, για άγνωστους λόγους. Περίπου το 30% της ομοκυστεΐνης δεν συνδέεται με λευκώματα και μπορεί και διηθείται στα σπειράματα, όμως στα ούρα η ποσότητα της ομοκυστεΐνης που διαπιστώνεται είναι ασήμαντη, προφανώς επειδή σχεδόν όλη η διηθούμενη ποσότητα επαναρροφάται στα σωληνάκια. Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης στους νεφρούς των ανθρώπων είναι ασήμαντος και άρα δεν ευθύνεται για την συσσώρευσή της σε ΧΝΝ. Πιθανά να ευθύνονται εξωνεφρικές διαταραχές που σχετίζονται με το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και διαπιστώνονται σε ΧΝΝ.

Η χορήγηση φυλλικού δεν φυσιολογοποιεί την κάθαρση της ομοκυστεΐνης από το πλάσμα, ωστόσο η χορήγηση >5 mg φυλλικού/24ωρο μαζί με B₆ και B₁₂ μειώνουν τα επίπεδά της στο πλάσμα ασθενών με ΧΝΝ κατά 30%.

Λιποπρωτεϊνική λιπάση Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν το κύριο σύστημα μεταφοράς ενέργειας, αφού έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Η λιποπρωτεϊνική λιπάση υδρολύει τα τριγλυκερίδια που μεταφέρονται με τα χυλομικρά, όπως επίσης και τις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL). Στην ουραιμία μαζί με τις άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι VLDL και τα ενδιάμεσης πυκνότητας λιπίδια αυξάνονται, γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει διαταραχή στον καταβολισμό των πλούσιων σε λιποπρωτεΐνες τριγλυκεριδίων. Η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στους ουραιμικούς ασθενείς είναι μειωμένη, όπως και στους αιμοκαθαιρόμενους.

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση παράγεται από τα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα και κατόπιν απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και πηγαίνει στο ενδοθήλιο. Εκεί αντιδρά με τις πρωτεογλυκάνες της θειικής επαράνης, γεγονός που οδηγεί σε απώλεια της σύνδεσής τους με την ενδοθηλιακή επιφάνεια. Βασικό

ρόλο στη λειτουργία αυτή παίζει η λευκωματίνη. Τα ΕΛΟ αναστέλλουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με παλίνδρομη αλληλορύθμιση, γεγονός που επιτείνεται από την λευκωματίνη που συνδέεται με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Έτσι, σ' όσους έχουν μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης (λευκωματουρία, περιτοναϊκοί ασθενείς, ύπαρξη φλεγμονής ή υποθρεψίας) διαπιστώνεται μία αρνητική επίδραση στα παραπάνω από τη μειωμένη λευκωματίνη.

Όμως η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μειώνεται και σε υπερινσουλιαιμία, που υπάρχει στη ΧΝΝ. Επίσης και η ηπαρίνη που χρησιμοποιείται κατά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης παίζει ρόλο, αφού η χορήγησή της βοηθά στην απώλεια της σύνδεσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με τις θεϊκές πρωτεογλυκάνες στο ενδοθήλιο (αυτό σημαίνει έλλειψη της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από τα σημεία δράσης της).

Σημασία του μοριακού βάρους (MB) και πυκνότητας της τοξίνης Υπάρχουν ουραιμικές τοξίνες με MB=60 D (ουρία) και άλλες με MB=32.000 (IL-1β). Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση της τοξίνης κυμαίνεται ευρύτατα, όπως λ.χ. της ουρίας που είναι πολύ υψηλή και εκφράζεται σε gr/L και άλλων όπως της μεθειονίνης που εκφράζεται σε ng/L. Η αυξημένη συγκέντρωση μιας τοξίνης δεν σχετίζεται απαραίτητα έντονα και με την βιολογική της δράση. Έτσι τα δύο μόρια με την μεγαλύτερη συγκέντρωση (ουρία, κρεατινίνη) είναι γνωστό πόσο μικρή βιολογική επίδραση ασκούν.

Ουρία Είναι γνωστό ότι έχουν μικρότερη θνησιμότητα και θνητότητα οι ασθενείς που υφίστανται μεγαλύτερης διάρκειας κάθαρση έναντι εκείνων με μικρότερης διάρκειας. Ακόμη, καλύτερα αποτελέσματα διαπιστώνονται σε ασθενείς που υφίστανται μακράς διάρκειας χαμηλής απόδοσης κάθαρση, διότι υπό τις συνθήκες αυτές απομακρύνονται περισσότερο βλαπτικά μόρια. Η κλασική άποψη για την ουρία ήθελε οι υψηλές συγκεντρώσεις της στο διάλυμα να επιδεινώνουν τα συμπτώματα των ουραιμικών ασθενών (λόγω αύξησης της ουρίας του ασθενούς). Σημερινές μελέτες έδειξαν ότι η ουρία αναστέλλει την αντλία $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ που υπάρχει και λειτουργεί στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα, όπως και σ' έναν αριθμό κυττάρων που είναι ευαίσθητα στον όγκο. Από την αντλία αυτή εξαρτώνται πολλές ζωτικές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων ο κυτταρικός όγκος και η ρύθμιση του

εξωκυττάριου K^+ είναι οι σημαντικότερες. Η εξωκυττάρια ουρία επίσης μειώνει την παραγωγή cAMP. Η παρουσία ουρίας στο αίμα είναι υπεύθυνη για τη μείωση της συγγένειας του O_2 με την αιμοσφαιρίνη λόγω σύνδεσης με το 2,3-DPG οξύ. Η ουρία επίσης αναστέλλει τη σύνθεση NO από τα μακροφάγα σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο.

Μέσου MB μόρια/πεπτίδια Έχουν MB από 300-12.000 Daltons. Πολλές κλινικές, μεταβολικές και βιοχημικές διαταραχές οφείλονται σε τέτοια μόρια. Λ.χ. μόρια με MB από 1.000-5.000 Daltons που υπάρχουν στον ορό ουραιμικών είναι αυτά που αναστέλλουν την όρεξη στα ζώα. Μόρια με MB από 500-2.000 Daltons που περιέχονται στον ορό ουραιμικών αναστέλλουν την έκκριση της απολιποπρωτεΐνης A_1 , η οποία σχετίζεται με την αθηρογένεση. Μεταξύ των μορίων MB από 750-900 Daltons που επίσης διαπιστώνεται σε ορούς ουραιμικών, υπάρχουν και ορισμένα που αναστέλλουν την οστεοβλαστική μιτογένεση. Οι μεμβράνες που απομακρύνουν μέσου MB ουσίες (High Flux) σχετίζονται με καλύτερη επιβίωση.

Η β_2 -μικροσφαιρίνη με MB=12.000 Daltons ευθύνεται για την οστική νόσο από αμυλοειδές και για το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Αν και παλιά θεωρήθηκε ότι για να εμφανιστούν οι επιπλοκές αυτές χρειάζονται πολλά έτη, σήμερα είναι γνωστό ότι και μετά 1-2 έτη στην αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί τέτοιες επιπλοκές.

Η παραθορμόνη (PTH) έχει MB=9.000 Daltons και αποτελεί πολύ σημαντική τοξίνη. Τα αυξημένα επίπεδά της οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, το οποίο οδηγεί σε διαταραχές της λειτουργίας ζωτικών συστημάτων και οργάνων, όπως λ.χ. διαταράσσει την οστεοποίηση των οστών, την παγκρεατική λειτουργία, την ερυθροποίηση, το ανοσολογικό σύστημα, την καρδιά, το ήπαρ. Η PTH σχετίζεται με την ουραιμική νευροπάθεια και πολλά συμπτώματα όπως τον κνησμό.

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης δημιουργούνται όταν η γλυκόζη και άλλα σάκχαρα αντιδρούν μη ενζυμικά με ελεύθερα αμινοξέα και σχηματίζουν αναστρέψιμα (σε ημέρες) και σταθερά (σε εβδομάδες) προϊόντα, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε τελικά γλυκοζυλιωμένα προϊόντα. Τα προϊόντα αυτά προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση στα μονοκύτταρα, παίζουν σημαντικό ρόλο στη

δημιουργία της αμυλοείδωσης της αιμοκάθαρσης, αντιδρούν με το NO και το αδρανοποιούν.

Κρεσόλες Οι κρεσόλες έχουν $MB=108,1$ Daltons και τα επίπεδα τους είναι αυξημένα στην ουραιμία. Είναι πολύ τοξικές για τα ηπατοκύτταρα, αδρανοποιούν την β-υδρολάση (παίζει ρόλο στη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νορεπινεφρίνη). Οι κρεσόλες αναστέλλουν πολλές μεταβολικές διαδικασίες που σχετίζονται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες εμπλέκονται στην καταστροφή των βακτηριδίων από τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα. Οι κρεσόλες είναι τελικά προϊόντα καταβολισμού των πρωτεϊνών, παράγονται από βακτηρίδια του εντέρου κατά τον μεταβολισμό της τυροσίνης σε φαινυλανίνη.