



**ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΚΙΝΟΥΡΕΝΙΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ
ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ
ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ Ή ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

Α. Μπαλατσούκα, Χ. Πουλιανίτη, Ε. Λυκοτσέτας, Μ. Διβάνη, Ι. Στεφανίδης, Θ. Ελευθεριάδης

Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ουραιμικές τοξίνες: ΧΝΝ και ΚΔΑ νόσος

□ Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

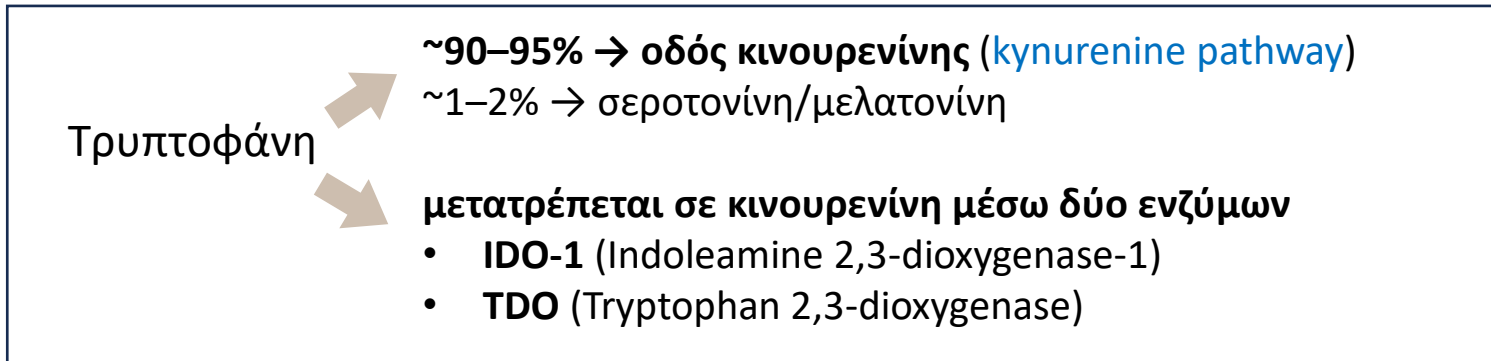
□ Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον στρέφεται στην επίδραση των ουραιμικών τοξινών στις καρδιαγγειακές παθήσεις

▪ Οι ουραιμικές τοξίνες:

- Υπολείμματα οργανικών ενώσεων → τα επίπεδά τους αυξάνονται προοδευτικά στους ασθενείς με ΧΝΝ
- Συμμετέχουν στην παθογένεση της ΚΔΑ νόσου (non traditional risk factors for CVD in CKD)

Ουραιμική τοξίνη: Κινουρενίνη

- Η κινουρενίνη είναι μεταβολίτης που παράγεται από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης



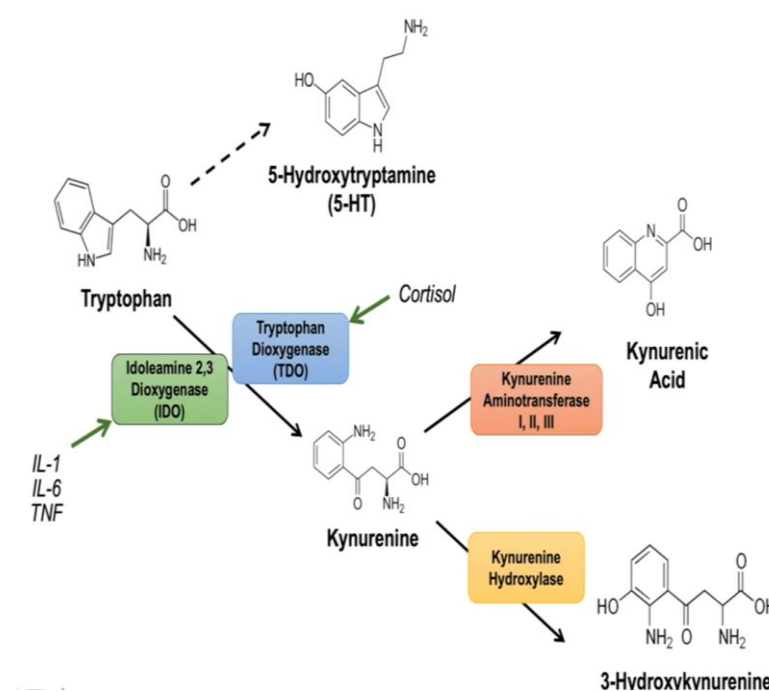
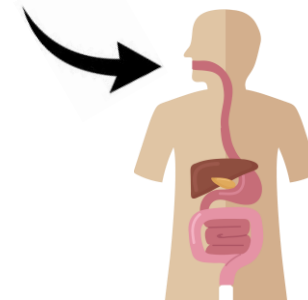
- Η κινουρενίνη:

- δρα μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφέα AhR (Aryl Hydrocarbon Receptor)
- οδηγεί στη σύνθεση πολλών βιοδραστικών μεταβολιτών
→ επηρεάζουν μεταβολικά, ανοσολογικά και ενεργειακά μονοπάτια

- Η κινουρενίνη αυξάνεται στη ΧΝΝ και στην HD:

1. Χρόνια φλεγμονή στη ΧΝΝ → ↑ ενζυμική δραστηριότητα των IDO-1 και TDO
2. ↓ Νεφρική αποβολή
3. ↓ κάθαρση από το φίλτρο της HD (partially protein-bound uremic toxin)

Τρυπτοφάνη (απαραίτητο αμινοξύ)



Σκοπός της μελέτης

Να διερευνήσει εάν τα **επίπεδα κινουρενίνης** σε ασθενείς στην αιμοκάθαρση **σχετίζονται ανεξάρτητα με:**

- **Στεφανιαία νόσο (CHD)**
- **Καρδιακή ανεπάρκεια (HFpEF και HFrEF)**
- **Κολπική μαρμαρυγή (AF)**

Σχεδιασμός μελέτης

Cross sectional μελέτη

- **119 ασθενείς σε HD**
(87 άνδρες / 32 γυναίκες, μέση ηλικία: 65 έτη)
- **25 υγιείς μάρτυρες**
(15 άνδρες / 9 γυναίκες, μέση ηλικία: 64 έτη)



Χαρακτηριστικά ΚΔΑ νόσου των ασθενών

- CHD: 41
- AF: 33
- HF_rEF: 27
- HF_pEF: 34

Κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού:

Εντάχθηκαν ασθενείς:

- ✓ Σε σταθερό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης για τουλάχιστον 6 μήνες

Αποκλείστηκαν ασθενείς που τους τελευταίους 6 μήνες:

- ❖ Ενεργός λοίμωξη
- ❖ Κακοήθεια
- ❖ Ηπατική δυσλειτουργία
- ❖ Αυτοάνοσο νόσημα ή θεραπεία με κυτταροτοξικά, ανοσοκατασταλτικά ή κορτικοστεροειδή φάρμακα

Μεθοδολογία μελέτης

Μετρήθηκαν:

- Kynurenine
 - Tryptophan
 - KTR ratio
- } ELISA assays

Στατιστική ανάλυση (IBM SPSS Statistics version 29 & JASP version 0.95.4)

- Mann-Whitney test
- Speaerman's correlation co-efficient test (correlations between continuous variables)
- Binary logistic regression

Αποτελέσματα

Table II. Kynurenine, tryptophan and kynurenine-to-tryptophan ratio in healthy controls and patients undergoing hemodialysis, and subgroups of patients undergoing hemodialysis.

Comparison	Kynurenine (μM)	P-value	Tryptophan (μM)	P-value	Kynurenine-to-tryptophan ratio	P-value
HD patients vs. healthy controls	7.56 (3.26) vs. 2.33 (1.32)	<0.001	31.17 (18.67) vs. 53.66 (18.87)	<0.001	(0.235 (0.143) vs. 0.05 (0.027))	<0.001
Patients undergoing HD						
Males vs. females	7.53 (2.84) vs. 8.34 (4.27)	0.801	31.49 (15.83) vs. 30.39 (28.81)	0.584	0.239 (0.127) vs. 0.218 (0.189)	0.540
Diabetes mellitus, yes vs. no	6.91 (3.86) vs. 7.60 (3.43)	0.062	31.79 (19.74) vs. 30.83 (17.97)	0.916	0.206 (0.167) vs. 0.242 (0.139)	0.079
Hypertension, yes vs. no	7.60 (3.15) vs. 7.23 (3.10)	0.271	30.83 (19.39) vs. 34.85 (8.07)	0.312	0.236 (0.154) vs. 0.207 (0.064)	0.210
Coronary heart disease, yes vs. no	6.87 (3.60) vs. 8.05 (3.14)	0.345	36.86(19.99) vs. 28.62 (15.83)	0.001	0.194 (0.095) vs. 0.249 (0.126)	<0.001
Heart failure, yes vs. no	7.37 (3.53) vs. 7.62 (3.53)	0.312	32.35 (18.50) vs. 29.82 (18.71)	0.780	0.232 (0.147) vs. 0.242 (0.143)	0.951
HFrEF, yes vs. no	8.78 (3.74) vs. 7.56 (3.32)	0.030	28.48 (20.14) vs. 31.33 (18.6)	0.741	0.246 (0.194) vs. 0.231 (0.121)	0.201
Atrial fibrillation, yes vs. no	9.15 (3.57) vs. 7.30 (3.34)	0.011	28.83 (18.68) vs. 31.90 (18.58)	0.621	0.254 (0.158) vs. 0.226 (0.119)	0.024
CRP>1 mg/dl, yes vs. no	6.68 (4.13) vs. 8.08 (2.70)	0.024	29.55 (18.98) vs. 32.08 (18.15)	0.560	0.228 (0.060) vs. 0.249 (0.182)	0.163

Values in bold font indicate statistically significant differences ($P<0.05$). HD,, hemodialysis; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; CRP, C-reactive protein.

Table V. Characteristics of patients undergoing hemodialysis with and without heart failure with a reduced ejection fraction.

	No HFrEF (n=92)	HFrEF (n=27)	P-value
Age (years)	67 (16.75)	67 (15.0)	0.706
Duration of HD treatment (months)	32 (49.5)	66 (54.0)	0.034
Males/females	62/30	25/2	0.009
Diabetes mellitus (yes/no)	36/56	8/19	0.369
Hypertension (yes/no)	78/12	25/2	0.517
Coronary heart disease (yes/no)	20/72	21/6	<0.001
Atrial fibrillation (yes/no)	22/70	11/16	0.086
White blood cell count (c/ μ l)	7,205 (2,817.5)	6,890 (3,980.0)	0.146
Neutrophils (c/ μ l)	4,379.5 (2,369.3)	4,226 (3,472.0)	0.814
Lymphocytes (c/ μ l)	1,790 (703)	1,645 (974)	0.075
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	2.706 (1.725)	3.600 (1.713)	0.026
Hemoglobin (g/dl)	11.80 (1.20)	11.70 (1.40)	0.228
Platelets (c/ μ l)	199,000 (74,500)	202,000 (117,000)	0.914
Creatinine (mg/dl)	5.90 (2.97)	6.10 (1.70)	0.671
Urea (mg/dl)	122.5 (34.5)	122.0 (37.0)	0.542
Urea reduction rate (%)	67.93 (9.75)	67.68 (9.43)	0.785
Residual diuresis (ml)	0 (600)	300 (600)	0.464
Body mass index (kg/m ²)	25.183 (6.29)	25.432 (6.07)	0.310
Protein catabolic rate (g/kg/day)	0.852 (0.263)	0.926 (0.229)	0.207
Albumin (g/dl)	3.65 (0.3)	3.60 (0.2)	0.336
Cholesterol (mg/dl)	139 (53.5)	124 (55.0)	0.050
Triglyceride (mg/dl)	114.5 (78.5)	87.0 (48.0)	0.012
Calcium (mg/dl)	9.1 (0.4)	9.2 (1.2)	0.506
Phosphorous (mg/dl)	5.1 (1.47)	5.2 (1.30)	0.295
Parathyroid hormone (pg/ml)	285.66 (300.4)	208.31 (238.5)	0.243
Alkaline phosphatase (U/l)	192 (97.5)	179 (57.0)	0.650
SGOT (U/l)	12 (6.75)	12 (4.00)	0.944
SGPT (U/l)	9 (8)	9 (11)	0.325
Ferritin (ng/ml)	114.3 (145.82)	141.1 (254.60)	0.542
Transferrin saturation (%)	17.17 (11.82)	14.52 (4.82)	0.129
CRP (mg/dl)	1.0 (0.72)	0.85 (0.71)	0.854
CRP >1 mg/dl (yes/no)	46/46	10/17	0.235
Kynurenine (μ M)	7.52 (3.41)	8.78 (3.74)	0.030
Tryptophan (μ M)	31.33 (18.6)	28.48 (20.14)	0.741
Kynurenine-to-tryptophan ratio	0.231 (0.121)	0.246 (0.194)	0.201

Κινουρενίνη: καθοριστικός παράγοντας παρουσίας HFrEF σε ασθενείς στην ΑΚ

Binary logistic regression analysis								
Factors associated with HFrEF	Comparison	B	S.E.	Sig.	OR	95% CI for OR		VIF
						Lower	Upper	
Duration of HD treatment		0.003	0.006	0.642	1.003	0.991	1.014	1.263
Female sex		-0.105	0.954	0.913	0.901	0.139	5.838	1.295
Coronary heart disease		3.535	0.839	<0.001	34.312	6.628	177.628	1.864
Neutrophile-to-lymphocyte ratio		0.388	0.251	0.122	1.474	0.901	2.412	1.526
Triglycerides (per mg/dl)		-0.022	0.007	0.003	0.978	0.965	0.992	1.380
Kynurenine (per μ M)		0.500	0.188	0.008	1.649	1.141	2.381	1.809

Model fit: Nagelkerke $R^2 = 0.581$, AUC=0.904, model fit: $X^2=57.254$, $P<0.001$. Values in bold font indicate statistically significant differences ($P<0.05$). HD, hemodialysis; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

Table VII. Characteristics of hemodialysis patients with and without atrial fibrillation.

Characteristic	No Atrial fibrillation (n=86)	Atrial fibrillation (n=33)	P-value
Age (years)	66 (18.0)	72 (13.5)	0.033
Duration of HD treatment (months)	33.5 (54.25)	48.0 (79.00)	0.276
Males/females	26/60	6/27	0.184
Diabetes mellitus (yes/no)	30/56	14/19	0.446
Hypertension (yes/no)	74/10	29/4	1.000
Coronary heart disease (yes/no)	28/58	13/20	0.482
HFrEF (yes/no)	16/70	11/22	0.086
White blood cell count (c/ μ l)	6,220 (2,802.5)	8,300 (2,245.0)	0.006
Neutrophils (c/ μ l)	4,194.5 (1,868.5)	5,647.0 (2,244.0)	<0.001
Lymphocytes (c/ μ l)	1,678.5 (841.5)	1,821.0 (709.0)	0.549
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	2.72 (1.96)	3.17 (2.06)	0.024
Hemoglobin (g/dl)	11.95 (1.20)	11.40 (2.30)	0.003
Platelets (c/ μ l)	200500 (77250)	196000 (92000)	0.523
Creatinine (mg/dl)	6.10 (2.72)	5.80 (3.20)	0.553
Urea (mg/dl)	122.5 (39.5)	122.0 (35.5)	0.722
Urea reduction rate (%)	68.19 (10.50)	67.33 (7.14)	0.854
Residual diuresis (ml)	0 (700)	0 (500)	0.449
Body mass index (kg/m ²)	25.24 (6.35)	26.81 (6.53)	0.254
Protein catabolic rate (g/kg/day)	0.848 (0.268)	0.898 (0.252)	0.219
Albumin (g/dl)	3.7 (0.3)	3.6 (0.2)	0.073
Cholesterol (mg/dl)	137.5 (46.5)	124.0 (66.0)	0.157
Triglyceride (mg/dl)	109.5 (85.5)	109.0 (98.5)	0.856
Calcium (mg/dl)	9.1 (0.58)	9.1 (0.8)	0.260
Phosphorus (mg/dl)	5.2 (1.53)	4.8 (1.28)	0.030
Parathyroid hormone (pg/ml)	240.31 (196.9)	300.10 (411.2)	0.652
Alkaline phosphatase (U/l)	175.0 (82.5)	198.0 (57.5)	0.854
SGOT (U/l)	12.0 (6.0)	13.0 (4.5)	0.128
SGPT (U/l)	9.0 (9.25)	10.0 (8.5)	0.793
Ferritin (ng/ml)	106.9 (129.7)	164.4 (258.15)	0.043
Transferrin saturation (%)	17.13 (10.99)	14.95 (9.11)	0.042
CRP (mg/dl)	0.81 (0.66)	1.10 (0.83)	0.181
CRP >1 mg/dl (yes/no)	38/48	18/15	0.311
Kynurenine (μ M)	7.23 (3.51)	9.15 (3.57)	0.011
Tryptophan (μ M)	31.90 (18.58)	28.83 (18.68)	0.621
Kynurenine-to-tryptophan ratio	0.226 (0.119)	0.254 (0.158)	0.024

Κινουρενίνη: καθοριστικός παράγοντας παρουσίας AF σε ασθενείς στην ΑΚ

Binary logistic regression analysis

Factors associated with AF	Comparison	B	S.E.	Sig.	OR	95% CI for OR		VIF
						Lower	Upper	
	Age (per year)	0.092	0.035	0.009	1.096	1.023	1.175	1.363
	Neutrophil-to-lymphocyte ratio	0.374	0.211	0.077	1.453	0.960	2.198	1.229
	Hemoglobin (per g/dl)	-1.168	0.423	0.006	0.311	0.136	0.712	1.173
	Phosphorus (per mg/dl)	-0.537	0.352	0.127	0.584	0.293	1.165	1.185
	Ferritin (per ng/ml)	0.003	0.001	0.070	1.003	1.000	1.006	1.461
	Transferrin saturation (%)	-0.072	0.041	0.076	0.930	0.859	1.007	1.521
	Kynurenine (per μ M)	0.316	0.153	0.039	1.372	1.016	1.853	1.465
	Kynurenine-to-tryptophan ratio	4.225	2.783	0.129	68.401	0.292	16008	1.400

Model fit: Nagelkerke $R^2=0.498$, AUC=0.871, model fit: $X^2=48.306$, $P<0.001$. Values in bold font indicate statistically significant differences ($P<0.05$).

Συμπεράσματα

- Η κινουρενίνη είναι αυξημένη στους HD ασθενείς
- Φάνηκε ότι συσχετίζεται ανεξάρτητα με:
 1. HFrEF
 2. AF

Κλινική σημασία των ευρημάτων της μελέτης

- Κινουρενίνη: πιθανός νέος ουραιμικός καρδιοτοξικός παράγοντας
- Πιθανόν να συμμετέχει ενεργά στην παθογένεση ΚΔΑ νόσου στους ασθενείς σε HD

Kynurenine pathway → πιθανός θεραπευτικός στόχος

- νέες θεραπείες μείωσης χρόνιας φλεγμονής
- IDO-1 inhibitors

Περιορισμοί

- Cross-sectional μελέτη, μικρό δείγμα ασθενών



Ευχαριστώ για την προσοχή σας !