

CLASIFICAREA TOXINELOR UREMICE

UREMIC TOXINS CLASSIFICATION

Natalia Cornea

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică USMF "N. Testemițanu"

Summary

The uremic syndrome is attributed to the progressive retention of a large number of compounds, which under normal conditions are excreted by the healthy kidneys. Uremic retention is a complex problem that concerns many more solutes than the current markers of urea and creatinine alone. The presented list provides a basis for systematic analytic approach of uremic toxins. Concentrations of retention solutes in uremia vary over a broad range, from nanograms per liter to grams per liter. Low concentrations are found especially for the middle molecules. A substantial number of molecules are protein bound and/or middle molecules.

Toxinele sunt definite ca substanțe otrăvitoare, produși ai activității metabolice a unui organism viu. În nefrologie, însă, termenul de „toxină” are o conotație diferită și este folosit pentru a cuprinde toți compușii care se acumulează în organism și pot provoca tulburări metabolice la pacienții cu afecțiuni renale. Cel mai puternic argument în sprijinul ipotezei apariției toxinelor uremice este reducerea rapidă a simptomelor acestei intoxicații imediat după efectuarea unei dialize eficiente și eliminarea substanțelor cu greutate moleculară mică.

Retenția în organism a compușilor care în mod normal, sunt secretați în urină de către rinichii sanatosi, provoacă o deteriorare progresivă a funcțiilor fiziologice și stării clinice, cu dezvoltarea sindromului uremic. Ca un rezultat al acestei acumulări, substanțele sunt numite *compuși uremici de retenție*, iar dacă sunt biologic/biochimic activi, sunt numite toxine uremice. Acumularea unor astfel de compuși are un impact negativ asupra multor funcții ale organismului și rezultă în intoxicație endogenă. Examinarea substanțelor, chiar dacă nu posedă efect toxic, poate fi utilă, unele toxine fiind markeri ai stărilor patologice.

Dacă considerăm substanțele uremice de retenție ca atare, fără a dovedi în mod cert toxicitatea lor ca toxine uremice, atunci există cel puțin 90 de compuși organici ce se acumulează în uremie. Cele mai importante și cunoscute substanțe uremice organice de retenție sunt enumerate în tabelul 1. Însă în această listă ar trebui să fie adăugat un număr de substanțe anorganice, cum ar fi apa, potasiu, fosfații, ș.a.

Printre efectele toxice, pe primul loc se situează afecțiunile cardio-vasculare, deoarece ele sunt responsabile pentru morbiditatea și mortalitatea maximă, chiar la etapele timpurii ale bolii cronice de rinichi.

Bergstrom J. în 1980 a propus definiția și caracteristica toxinelor uremice, care în continuare a fost desfășurată și completată de Vanholder R. și grupul EUTox. Astfel, conform recomandărilor curente, o toxina uremică trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

1. să fie cunoscută identitatea chimică a compusului și cantitatea acesteia în fluidele biologice;
2. concentrația substanței în țesuturile sau plasma pacienților uremici depășește concentrația aceleiași substanțe în organismul persoanei nonuremice;

3. concentrația toxinei trebuie să coreleze cu simptomele uremice specifice, iar în cazul în care concentrația se reduce la normal, simptomele ar trebui să dispară;
4. toxicitatea compusului în țesuturi și celule ar trebui să fie demonstrată experimental *in vivo*, *ex vivo*, sau în studiile *in vitro* la concentrațiile găsite în țesuturile sau fluidele pacienților uremici.

Aceste criterii sunt dificil de îndeplinit, din mai multe motive. În primul rând, cuantificarea exactă a unui compus într-un lichid chimic complex ca plasma, necesită adesea tehnici corecte de separare. În al doilea rând, mulți compuși care conțin azot și acumulează în insuficiență renală, au o rată instabilă de acumulare, ce variază în funcție de aportul de proteine. În al treilea rând reproducerea pe animale sau *in vitro* pentru a obține răspunsuri specifice metabolice este laborioasă. În unele cazuri este imposibilă identificarea toxinelor specifice prin corelarea severității simptomelor cu nivelul de toxine.

Necesitatea pentru clasificarea moleculelor uremice este inspirată de nevoia de a simplifica și structura imaginea complexă a acumulării uremice, în special în cadrul abordării și managementului uremiei mai rațional. Cel mai utilizat în prezent sistem de clasificare este bazat pe comportamentul toxinelor uremice în timpul tratamentului cu dializă. Se poate presupune că o altă clasificare poate fi necesară dacă vor apare noi metode de tratament.

Sistemul de clasificare cel mai frecvent utilizat se bazează în special pe caracteristicile fizico-chimice ale moleculelor, ceea ce influențează înlăturarea substanțelor prin dializă sau alte metode de epurare extrarenală.

Pot fi identificate 3 grupuri principale:

1. compuși mici solubili în apă, masa moleculară (M_r) a cărora este arbitrar definită ca mai mică de 500 Da. Prototipul acestui grup sunt ureea și creatinina. Aceste substanțe sunt eliminate ușor prin orice metodă de dializă. Compușii din acest grup nu neapărat posedă o activitate toxică marcată.

2. moleculele medii, M_r a cărora a fost stabilită arbitrar ca mai mare de 500 Da. Reprezentatul acestui grup este β_2 microglobulina. Aceste molecule pot fi înlăturate doar prin tacticile de dializă ce utilizează dializatoare cu membrane cu pori destul de largi pentru a permite moleculelor să penetreze membrana.

Pentru eliminarea moleculelor medii în afară de difuziune, unde substanțele sunt transportate pasiv dintr-un compartiment în altul (în special din plasmă spre dializat și invers), e necesară implimentarea convecției, prin care substanțele sunt extrase activ din plasmă prin majorarea transportului de apă prin membrană (hemofiltrare, hemodiafiltrare). Mulți compuși ai acestui grup sunt peptide ce afectează multiple sisteme de organe.

3. compușii legați cu proteinele. Majoritatea substanțelor acestui grup au Mr mică, dar unele posedă caracteristicile moleculelor medii (de ex. leptina, citochinele). Reprezentanții tipici sunt fenolii și indolii. Acești compuși sunt dificil de eliminat prin majoritatea tehnicilor de dializă curent disponibile, inclusiv dializa cu flux înalt; multe substanțe ai acestui grup au activitate toxică. (Tabelul 1)

Grupul European de Lucru asupra Toxinelor Uremice (The European Uremic Toxin Work Group (EUTox))

Prezența problemelor legate de insuficiența unei abordări coordonate în problema cercetării toxinelor uremice, a influențat formarea Grupul European de Lucru asupra Toxinelor Uremice - The European Uremic Toxin Work Group (EUTox) în toamna anului 2000. Grupul EUTox este format din mai mulți cercetători europeni care și-au desfășurat activitatea în acest domeniu pe parcursul a mai multor ani și reprezentanți ai principalelor industrii implicate în tratamentul prin dializă. Acest grup a fost format sub auspiciile Societății Europene pentru Organe Artificiale (ESAO).

Scopul principal al grupului EUTox este de a discuta, analiza și oferi recomandări în problemele legate de identificarea, caracterizarea, determinarea analitică și evaluarea activității biologice a substanțelor uremice. Grupul de lucru a realizat un șir de proiecte. În octombrie 2001, a fost elaborat un text, un *state of the art* în toxicitatea uremică și evenimentele cardiovasculare, fiind aprobat de către toți membrii grupului. În 2002 a fost elaborată o clasificare a toxinelor uremice în funcție de caracteristicile substanțelor și informațiile disponibile despre concentrația lor. În continuare grupul a fost implicat în definirea standartelor procedurilor de evaluare și cercetare *in vitro* și *in vivo*. Ultima clasificare a substanțelor de retenție uremică se bazează pe 857 publicații, dintre care 141 studii de concentrație. Aceste publicații au apărut în literatura de specialitate pe parcursul anilor 1968 - 2002. Pentru a finaliza listele, a fost utilizată informația din 55 de publicații, care conțin informații despre 90 substanțe, iar tabelele rezultate conțin concentrația medie în populația sănătoasă, concentrația la bolnavii uremici, cea mai mare concentrație unică depistată vreodată și greutatea moleculară.

Actualizarea clasificării efectuată de EUTox, în afara grupării substanțelor în 3 grupuri, conține reflectarea variabilității interindividuale ale concentrațiilor toxinelor (de exemplu, raportul între concentrația substanței la pacientul uremic și cel sănătos, variația concentrațiilor în grupul persoanelor uremice, și diferențele în concentrații redată în diverse publicații). Clasificarea toxinelor uremice efectuată de EUTox în 2003 este prezentată în tabelul 1, inclusiv masa moleculară și concentrațiile plasmatiche medii la persoanele sănătoase și la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală.

Pe parcursul anilor 2003 – 2011 activitatea de cercetare în domeniul toxicității uremice a continuat. Au fost publicate 143 articole, dintre care 17 – în primele 3 luni (ianuarie-martie) a

Tabelul 1

Clasificarea toxinelor uremice (EUTox, 2003)

Substanțe cu masă moleculară joasă			
Toxina uremică (substanța)	Conc. normală	Conc. uremică	Mr
1-methyladenosine Ig/L	17,1	104	281
1-methylguanosine Ig/L	13,7	41,6	297
1-methylinosine Ig/L	13,5	620,4	282
ADMA mg/L	0,2	1,6	202
α-keto-_-guanidinovaleric acid Ig/L	<30,2	0	151
α-N-acetylgarginine Ig/L	18,1	328,3	216
Arab(in)itol mg/L	<0,6	15	152
Argininic acid Ig/L	<77	80,5	175
Benzylalcohol mg/L	0	27	108
β-guanidinopropionic acid Ig/L	<3,3	28,8	131
β-lipotropin ng/L	<55,3	62,7	461
Creatine mg/L	9,7	134	131
Creatinine mg/L	<12	136	113
Cytidine Ig/L	<468	683,3	234
Dimethylglycine Ig/L	<381,1	576,8	103
Erythritol mg/L	<0,7	9,8	122
γ-guanidinobutyric acid Ig/L	<3,6	33,3	145
Guanidine Ig/L	<11,8	172,9	59
Guanidinoacetic acid Ig/L	222,3	383,8	117
Guanidinosuccinic acid mg/L	0,03	6,5	175
Hypoxanthine mg/L	1,5	2	136
Malondialdehyde Ig/L	257,7	428,8	71
Mannitol mg/L	<1,3	26	182
Methylguanidine Ig/L	<7,3	773,8	73
Myoinositol mg/L	<10	94	180
N2,N2-dimethylguanosine Ig/L	9,0	236,4	311
N4-acetylcytidine Ig/L	57	159,6	285
N6-methyladenosine Ig/L	18,5	70,3	281
N6-threonylcarbamoyladenosine Ig/L	35,5	378	378
Orotic acid mg/L	0,5	6,7	174
Orotidine mg/L	1,2	20,2	288
Oxalate mg/L	0,3	4,9	90
Phenylacetylglutamine mg/L	<4,7	53,3	264
Pseudouridine mg/L	0,5	13,1	244
SDMA Ig/L	76,1	640,3	202
Sorbitol mg/L	<0,4	3,1	182
Taurocyamine Ig/L	<52,2	0	174
Threitol Ig/L	<319,6	990	122
Thymine mg/L	0	2,8	126
Uracil Ig/L	<224	252	112
Urea g/L	<0,4	2,3	60
Uric acid mg/L	<67,2	83,4	168
Uridine mg/L	1,5	9,8	244
Xanthine mg/L	0,5	1,5	152
Xanthosine Ig/L	23,9	96,6	284
Moleculele medii			
Adrenomedullin ng/L	13,2	41,8	5729
Atrial natriuretic peptide ng/L	28	202	3080
β 2-microglobulin mg/L	<2	55	11818

β-endorphin ng/L	<173,3	301,5	3465
Cholecystokinin ng/L	<20	45,9	3866
Clara cell protein (CC16) mg/L	<0,1	3,3	15800
Complement factor D mg/L	1,9	19,8	23750
Cystatin C mg/L	<1,6	11,8	13300
Degranulation inhibiting protein Ic Ig/L	321,7	713,7	14100
Delta-sleep inducing peptide Ig/L	0	1,5	848
Endothelin ng/L	20,8	63	4283
Hyaluronic acid Ig/L	<124	215	25000
Interleukin-1 ng/L	<160	428	32000
Interleukin-6 ng/L	13,3	92,3	24500
k-Ig light chain mg/L	34	70	25000
λ-Ig light chain mg/L	31	87	25000
Leptin Ig/L	8,4	72	16000
Methionine-enkephalin ng/L	<18,3	32,2	555
Neuropeptide Y ng/L	<80	64,9	4272
Parathyroid hormone Ig/L	<0,06	1,2	9225
Retinol-binding protein mg/L	<80	192	21200
Tumor necrosis factor-α ng/L	13,3	114	26000
Compuși legați cu proteinele			
2-methoxyresorcinol Ig/L	0	19,6	140
3-deoxyglucosone mg/L	0,3	1,7	162
CMPF mg/L	7,7	61	240
Fructoselysine mg/L	0	58,1	308
Glyoxal Ig/L	67	221	58
Hippuric acid mg/L	<5	247	179
Homocysteine mg/L	<1,7	8,1	135
Hydroquinone Ig/L	0	50,6	110
Indole-3-acetic acid Ig/L	17,5	875	175
Indoxyl sulfate mg/L	0,6	53	251
Kinurenine Ig/L	<391	686,4	208
Kynurenic acid mg/L	<1	0	189
Leptin Ig/L	8,4	72	16000
Melatonin ng/L	26,5	175,8	126
Methylglyoxal Ig/L	47	110	72
Nε-(carboxymethyl)lysine mg/L	1,1	4,3	204
p-cresol mg/L	0,6	20,1	108
Pentosidine Ig/L	51,6	896	342
Phenol mg/L	0,6	2,7	94
P-OHhippuric acid mg/L	0	18,3	195
Putrescine Ig/L	21,1	77,4	88
Quinolinic acid mg/L	0,1	1,5	167
Retinol-binding protein mg/L	<80	192	21200
Spermidine Ig/L	0	97,2	145
Spermine Ig/L	0	18,2	202

anului curent 2011. În aceste lucrări au fost studiate kinetica și efectele fiziologice ale toxinelor cunoscute anterior, în special influența substanțelor de retenție asupra riscului și morbidității cardiovasculare. Alte 19 substanțe, ce nu se conțin în clasificarea oferită de EUTox în 2003 au fost apreciate ca toxine urmeice

(tabelul 2).

Mai multe toxine uremice sunt suficient de mici pentru a fi îndepărtate eficient prin hemodializa low-flux, atât din plasmă cât și din alte compartimente ale organismului. Moleculele hidrofile cu greutate moleculară medie în intervalul între 5 -12 kD pot fi mai bine eliminate prin aplicarea tehnicilor de convecție, cum ar fi hemodiafiltrarea on-line și hemofiltrarea. Aceste molecule au dimensiuni mai mari și sunt prea lente pentru a difuza din compartimentul plazmatic în timpul dializei intermitente. Substanțele cu masă moleculară medie rapid re-apar în plasmă după ședința de dializă. Concentrația plasmatică a unei toxine se obține din echilibrul dinamic între rata de transfer între compartimentele dializatorului (plasmă și dializat) și între procesele de regenerare și metabolism. Toxinele cu potențial uremic cu MR în jurul și peste 12 kD sunt slab sau incomplet eliminate prin procedurile existente de dializă. În plus, unele substanțe cu greutate moleculară mică, dar legate de proteine sunt slab eliminate din cauza naturii lor hidrofobe și absorbției scăzute a acestora de către dializatorul hidrofil. Prin urmare, pentru eliminarea lor ar trebui să fie utilizate strategii alternative (HDF on-line, hemofiltrare, tehnici adsorbitive).

Tabelul 2

**Toxinele uremice neincluse în clasificarea EUTox (2003)
(Vanholder R 2008)**

Substanțe cu masă moleculară joasă	Molecule medii	Compuși legați cu proteinele
8-OH-2 Deoxyguanosine	Phenylacetic acid	Adiponectin
Dimethylguanosine		Basic fibroblast growth factor
Guanilin		Calcitonin-gene related peptide
Inosine		Desacylgrelin
N-Methyl-2-pyridone-5-carboxamide		Dinucleoside polyphosphatesb
Nitrosodimethylamine		Ghrelin
Nitrosomethylamine		Hepcidin
Phenylethylamine		Interleukin-18
Thiocyanate		Motiline

Concluzii

Sunt cunoscuți tot mai mulți compuși cu caracteristici ale toxinelor uremice. Aceste substanțe ar putea juca un rol important în multe modificări biochimice, biologice și clinice la un pacient uremic. Acesta este, probabil, doar vârful aisbergului, și există multe alte substanțe încă neidentificate care se rețin în organismul bolnavului uremic, și, eventual, ar putea exercita toxicitate. Este necesară extindere cunoștințelor noastre despre evenimentele fiziopatologice, în special cele implicate în morbiditatea cardiovasculară și imunologică. În acest scop e nevoie de cercetarea și aplicarea noilor metode de abordare, management și tratament pentru corecția sau prevenirea acestor modificări.

Bibliografie

1. BERGSTROM J, FURST P, ZIMMERMAN L. Separation, isolation, and identification of middle molecules. *Artif Organs* 1981; 4 Suppl: 5-7.
2. BLEYER AJ, RUSSELL GB, SATKO SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:1553-1559, 1999

3. BLOCK GA, PORT FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226–1237, 2000
4. FLEISCHMANN EH, BOWER JD, SALAHUDEEN AK: Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 56:221–230, 2001
5. GOTCH FA, SARGENT JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526–534, 1985
6. JOHNSON WJ, HAGGE WW, WAGONER RD, et al: Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 47:21–29, 1972
7. LEE JA, LEE HA, SADLER PJ: Uraemia: Is urea more important than we think? *Lancet* 338:1438–1440, 1991
8. LORNOY W, BECAUS I, BILLIOUW JM, et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 1): S49–54.
9. RONCO C, BRENDOLAN A, CREPALDI C, et al. Technical and clinical evaluation of a new asymmetric polysulfone membrane (Biosulfane). *Int J Artif Organs* 1993; 16: 573–84.
10. VANHOLDER R, ARGILES A, BAURMEISTER U, et al: Uremic toxicity: Present state of the art. *Int J Artif Organs* 24:695–725, 2001
11. VANHOLDER R, CORNELIS R, DHONDT A, LAMEIRE N: The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 2):2–8, 2002
12. VANHOLDER R, DE SMET R, GLORIEUX G, for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 1934–1943
13. VANHOLDER R, DE SMET R: Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 10:1815–1823, 1999
14. VANHOLDER R., VAN LAECKE S., GLORIEUX G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* (2008) 23:1211–1221
15. VANHOLDER RC, DE SMET RV, RINGOIR SM: Assessment of urea and other uremic markers for quantification of dialysis efficacy. *Clin Chem* 1992 38:1429–1436
16. VIDI E, BIANCO F, PANZETTA G. The contribution of hemofiltration among the treatment modalities of chronic uremia. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 809–15.

MODIFICĂRILE EVOLUTIVE ALE CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚI DIALIZAȚI

EVOLUTIVE MODIFICATIONS OF THE QUALITY OF LIFE IN DIALYSIS POPULATION

Adrian Tănase, Petru Cepoida

*Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"*

Summary

We have determined the quality of life of 10 dialysis patients treated one month with phosphate binders and 12 patients from control group. 6 months later, these patients were asked about their quality of life using SF-36 questionnaire. Phosphate binders' treatment improved pain syndrome and emotional role playing in dialyzed patients. Half-year prospective study demonstrated that the patients with the lower 20% result of the quality of life have 16 times more risk of -5 points decrease in overall quality of life score and 8 times higher chance of hospitalization.

Introducere

Calitatea vieții a pacienților reprezintă un indicator pozitiv al sănătății, care se diferențiază clar de la indicatorii negativi ca caracter și arie de aplicare. În același timp, astfel de indicatori ca mortalitatea și rata de spitalizare sunt mai bine cuantificabili și utilizați în calcularea raportului risc/ beneficiu [1]. Aprecierea calității vieții pacienților dializați oferă posibilitatea de prognoșticare a mortalității și spitalizărilor repetate și astfel poate fi utilizată inclusiv în precizarea eficacității procedurilor de substituție a funcției renale [2]. Instrumentul diagnostic SF-36 este expres recomandat pentru aplicare în astfel de cazuri deoarece el asigură posibilitatea analizei comparative

a eficacității distribuirii resurselor în sistemul de sănătate [3]. Posibilitatea evaluării dinamice a calității de viață pe termen lung este importantă pentru elaborarea schemelor de dezvoltare a centrelor de dializă [4].

Obiectiv

Evaluarea evoluției calității vieții pacienților dializați după aplicarea tratamentului cu fixatorii de fosfor timp de o lună și în dinamică, timp de 6 luni.

Material și metode

Un studiu prospectiv deschis încrucișat comparativ a inclus 10 pacienți din Centrul de Dializă și Transplant Renal