

Wartość prognostyczna oznaczeń szerokości rozkładu objętości erytrocytów u chorych w 5. stadium przewlekłej choroby nerek leczonych hemodializami

Prognostic value of red cell volume distribution width in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with maintenance dialysis

Elżbieta Chmiel¹, Beata Kuśnierz-Cabala², Agnieszka Gala-Błądzińska³,
Paulina Dumnicka⁴, Małgorzata Mazur-Laskowska⁵, Marek Kuźniewski⁶,
Jakub Kucharz⁷, Barbara Maziarz⁵, Bogdan Solnica²

¹Wydział Lekarski, Kierunek Dietetyka, Uniwersytet Jagielloński CM w Krakowie

²Zakład Diagnostyki, Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński CM w Krakowie

³Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

⁴Zakład Diagnostyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński CM w Krakowie

⁵Zakład Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

⁶Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński CM w Krakowie

⁷Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński CM w Krakowie

Streszczenie

Wprowadzenie: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w 5. stadium, blisko 50% zgonów związanych jest z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. W różnych populacjach chorych obserwowano istotną wartość szerokości rozkładu erytrocytów (RDW-CV), wskaźnika anizocytozy w przewidywaniu śmiertelności.

Celem pracy była ocena wartości RDW-CV w odniesieniu do wskaźników wykorzystywanych w monitorowaniu stanu chorych leczonych powtarzanymi hemodializami, w tym markerów laboratoryjnych związanych z diagnostyką niedokrwistości.

Materiał i metody: Badaniami objęto grupę 79 chorych (29 kobiet i 50 mężczyzn) w wieku 61 ± 13 lat leczonych hemodializami w Oddziale Klinicznym Kliniki Nefrologii w Krakowie z powodu 5. stadium PChN. Średni czas leczenia nerkozastępczego wyniósł $7,41 \pm 6,5$ lat. Jedenastu chorych zmarło w ciągu roku od rozpoczęcia badania.

Wyniki badań wykazały istotne statystycznie różnice wartości RDW-CV u chorych leczonych hemodializami w zależności od stopnia niedokrwistości. Najwyższe wartości RDW-CV stwierdzono u chorych, którzy zmarli w ciągu roku od wykonania badań laboratoryjnych. Punkt odcięcia RDW-CV na poziomie 14,8% pozwala na przewidywanie zgonu z czułością diagnostyczną 73% oraz swoistością diagnostyczną 75% (AUC 0,799; iloraz szans = 3,027).

Wnioski: RDW-CV może stanowić dodatkowy, prosty i łatwo dostępny wskaźnik oceniany podczas rutynowego badania morfologii krwi. U leczonych hemodializami z powodu PChN, RDW-CV może być wskaźnikiem rokowniczym korelującym ze śmiertelnością.

Summary

Introduction: In patients with chronic kidney disease (CKD) in the 5th stage, nearly 50% of deaths are related to cardiovascular complications. In various populations, the red cell volume distribution width (RDW-CV), index of anisocytosis was shown to be a significant predictor of mortality.

Aim of the study was to evaluate the value of RDW-CV with reference to parameters used in monitoring patients treated with chronic hemodialysis, including laboratory markers useful in diagnosis of anemia.

Material and Methods: The study group consisted of 79 patients (29 women and 50 men) in middle age 61 ± 13 years, treated with hemodialysis in the Department of Clinical Nephrology, Krakow, Poland due to stage 5 CKD. The average time of renal replacement therapy was 7.41 ± 6.5 years. Eleven patients died within a year from the start of the study.

The results showed a statistically significant differences of RDW-CV among hemodialyzed patients depending on the degree of anemia. The highest values of RDW-CV occurred in patients who have died. A cut-off point of RDW-CV = 14.8% allows prediction of death within 1 year from laboratory measurements with diagnostic sensitivity of 73% and diagnostic specificity of 75% (AUC 0.799; odds ratio = 3.027).

Conclusions: Determination of RDW-CV is a simple and easily available marker obtained during routine blood counts assessment. Analysis of changes over time carried out in CKD patients treated with hemodialysis can serve as a prognostic indicator correlated with mortality.

Słowa kluczowe: anemia, anizocytoza, choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek

Key words: anemia, anisocytosis, cardiovascular diseases, chronic kidney disease

Wprowadzenie

Pomimo znaczącego postępu, jaki dokonał się w zakresie rozwoju zarówno techniki, jak i indywidualizacji leczenia nerkozastępczego u chorych z PChN w 5. stadium, blisko połowa zgonów związana jest z powikłaniami sercowo-naczyniowymi [1]. W poszukiwaniu markerów prognozujących zwiększoną zachorowalność i śmiertelność, w ostatnich latach coraz częściej prowadzone są badania nad użytecznością wskaźnika szerokości rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW-CV; *red cell volume distribution width – coefficient of variation*). Wskaźnik ten stanowi miarę zróżnicowania wielkości erytrocytów, a jego prawidłowa wartość mieści się w przedziale od 11,5 do 14,5% oznaczając względną homogenność erytrocytów. Wskaźnik RDW-CV odzwierciedla prawidłowość erytropoezy oraz stan gospodarki żelazowej ustroju pozostając w ścisłej korelacji z takimi parametrami jak stężenie żelaza, ferrytyny, rozpuszczonego receptora transferyny oraz stopniem wysycenia transferyny (TSAT). W praktyce klinicznej główne zastosowanie RDW-CV miało miejsce w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. W zależności od przyjętych standardów, wartości RDW-CV powyżej 14% wskazują na znaczną heterogenność w zakresie wielkości erytrocytów mogącą wynikać z zaburzeń erytropoezy, stanu zapalnego, hemolizy lub utraty krwi. Zmiany wartości wskaźnika RDW-CV odzwierciedlają tym samym działanie wielu zmiennych uznanych jednocześnie za istotne czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Określenie odsetka anizocytozy znalazło również zastosowanie w grupie chorych leczonych z powodu PChN, chorób płuc, zespołu jelita drażliwego, jak również w przebiegu sepsy. Na podstawie metaanaliz potwierdzono wartość prognostyczną wzrostu wielkości RDW-CV w określaniu zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, niewydolności serca, choroby wieńcowej oraz zawału serca w grupie chorych z PChN [2, 3]. Celem pracy była ocena wartości RDW-CV u pacjen-

tów leczonych powtarzanymi hemodializami w odniesieniu do wyników badań wykorzystywanych w monitorowaniu stanu tych pacjentów, w szczególności w odniesieniu do wskaźników laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce niedokrwistości.

Materiał i metody

Do badania włączono grupę 79 pacjentów w 5. stadium PChN poddawanych zabiegom powtarzanej hemodializy w Oddziale Klinicznym Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę badaną stanowiło 29 kobiet i 50 mężczyzn w przedziale wiekowym od 28 do 83 lat (średnia wieku 61 ± 13 lat). Średni czas leczenia nerkozastępczego wynosił $7,41 \pm 6,5$ lat, najdłuższy okres leczenia hemodializą obejmował 24 lata, a najkrótszy 4 miesiące. W grupie badanej niedokrwistość stwierdzono u ok. 76% kobiet i 96% mężczyzn (tab. I). Pozostałe informacje demograficzne i kliniczne na temat badanej grupy pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Do głównych przyczyn PChN w badanej grupie należała nefropatia nadciśnieniowa (14,2%), kłębuszkowe zapalenie nerek (13,7%), wielotorbielowate zwyrodnienie nerek (10,1%), cukrzycowa choroba nerek – CChN (7,6%) oraz cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (5,8%). Blisko połowa pacjentów (48,6%) była poddawana zabiegom hemodializy z innych wskazań tj.: niewydolność nerki przeszczepionej, niewydolność jedynej nerki, czy pierwotna amyloidoza.

Badania laboratoryjne obejmowały morfologię krwi oraz oznaczenia biochemiczne, a materiał pobierano w ramach comiesięcznych badań kontrolnych. Procedura ta miała na celu zminimalizowanie dyskomfortu związanego z dodatkowym pobieraniem krwi. Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Rutynowa ocena parametrów laboratoryjnych obejmowała badanie morfologii krwi z różnicowaniem leukocytów, pomiar

Tabela I. Dane demograficzne i kliniczne badanej grupy chorych.

	Kobiety (n=29)	Mężczyźni (n=50)
Wiek; średnia \pm SD [lata]	62 ± 10	61 ± 15
BMI; średnia \pm SD [kg/m ²]	$25,5 \pm 5,9$	$26,4 \pm 4,0$
Czas trwania dializoterapii; średnia \pm SD [lata]	$7,6 \pm 6,7$	$7,3 \pm 6,4$
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	29 (100)	44 (88)
Cukrzyca typu 2 [n (%)]	9 (31)	11 (22)
Miażdżycza naczyń obwodowych [n (%)]	12 (41)	20 (40)
Hiperlipidemia [n (%)]	19 (66)	29 (58)
Choroba niedokrwienności serca [n (%)]	6 (21)	22 (44)
Przebyty ostry zespół wieńcowy lub udar mózgu [n (%)]	4 (14)	8 (16)
Wtórna nadczynność przytarczyc [n (%)]	19 (66)	47 (94)
Niedokrwistość [n (%)]	22 (76)	48 (96)

BMI – indeks masy ciała; n – liczba pacjentów

stężenia kreatyniny, parathormonu, elektrolitów (wapń całkowity, fosforany, potas, sód) oraz stężenie witaminy D i białka C-reaktywnego (CRP). Badanie morfologii krwi przeprowadzono we krwi żyłnej pobranej na K₂EDTA (wersenian dwupotasowy) przy użyciu analizatora hematologicznego Sysmex XT-4000i firmy Sysmex Japan. Badania biochemiczne oraz immunochemiczne wykonano w surowicy, którą uzyskiwano po pobraniu krwi „na skrzep”, a następnie wirowaniu przez okres 15 minut z prędkością 4000 obrotów/minutę. Badania biochemiczne przeprowadzono przy pomocy automatycznego analizatora Cobas 6000, natomiast oznaczenia całkowitego stężenia witaminy B₁₂ przeprowadzono na analizatorze Cobas 411e (Roche Diagnostics, Niemcy).

Po wykonaniu rutynowych comiesięcznych badań kontrolnych, pozostałe po analizie surowice porcjowano i zamrażano w temperaturze -80°C do czasu zebrania pełnego kompletu próbek. Próbkę wykorzystywano jednorazowo przed planowanym oznaczeniem dbając o unikanie cykli ponownego zamrażania i rozmrażania. W celu realizacji założeń niniejszej pracy w pobranej surowicy wykonano dodatkowo oznaczenia stężenia żelaza, wraz z jego całkowitą i utajoną zdolnością wiązania, stężenia albuminy, ferrytyny, transferyny oraz witaminy B₁₂.

Analiza statystyczna

W opisie zmiennych nominalnych podano liczbę pacjentów i odsetek grupy. W opisie zmiennych ilościowych stosowano średnią \pm odchylenie standardowe. Rozkład zmiennych oceniono testem Shapiro-Wilka. Różnice między grupami oceniano za pomocą

analizy wariancji, a w przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego, za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Korelacje oceniono odpowiednio z użyciem współczynnika korelacji Pearsona lub współczynnika korelacji rang Spearmana. W ocenie wartości predykcyjnej RDW-CV dla zgonu zastosowano regresję logistyczną oraz krzywą ROC (*receiver operating characteristic*). Za istotne statystycznie uznano wartości $p < 0,05$. Do analizy statystycznej wyników wykorzystano program STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA).

Wyniki

Wykazano istotne statystycznie różnice wartości RDW-CV u chorych hemodializowanych zależnie od stopnia niedokrwistości (tabela II). Wśród chorych bez niedokrwistości średnia wartość RDW-CV była stosunkowo wysoka (16,0%), w tej grupie obserwowano także dużą zmienność RDW-CV (największe odchylenie standardowe; tab. II). U chorych z niedokrwistością obserwowano wzrastające wartości RDW-CV przy bardziej nasilonej niedokrwistości ($p < 0,001$ dla trendu): w łagodnej niedokrwistości średnia wartość RDW-CV była najmniejsza ($14,8 \pm 1,3\%$), w umiarkowanej niedokrwistości wynosiła $15,9 \pm 1,2\%$, zaś największe wartości RDW-CV obserwowano u dwóch chorych z ciężką niedokrwistością (średnia 18,0%). Pozostałe wskaźniki czerwonekrwinkowe (MCV, MCH, MCHC) nie wykazywały różnic zależnych od nasilenia niedokrwistości (tab. II).

Stężenia żelaza oraz wysycenie transferyny były najniższe wśród chorych z najniższymi stężeniami hemoglobiny (tab. II). Podobny trend, choć nieistotny statystycznie, obserwowano w przypadku

Tabela II. Porównanie wybranych parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych w zależności od stopnia zaawansowania niedokrwistości.

Parametry	Bez niedokrwistości n=10	Niedokrwistość łagodna n=58	Niedokrwistość umiarkowana i ciężka n=11	p
	Hgb _m >13,5 g/dL; Hgb _k >12 g/dL	Hgb _m =10-13,5 g/dL; Hgb _k =10-12 g/dL	Hgb <10 g/dL	
Wiek [lata]	59 \pm 13	60 \pm 10	66 \pm 11	0,2
Czas dializoterapii [lata]	7,6 \pm 6,1	7,7 \pm 6,5	5,8 \pm 7,5	0,7
BMI [kg/m ²]	27,0 \pm 4,7	25,6 \pm 5,1	27,2 \pm 3,9	0,5
Kreatynina [μ mol/L]	696 \pm 294	760 \pm 258	772 \pm 291	0,8
MCV [fL]	91,9 \pm 7,2	91,7 \pm 6,1	91,6 \pm 4,3	0,9
MCH [pg]	29,7 \pm 2,2	29,9 \pm 2,1	29,6 \pm 1,2	0,8
MCHC [g/dL]	32,4 \pm 1,0	32,6 \pm 0,9	32,3 \pm 0,9	0,6
RDW-CV [%]	16,0 \pm 3,4	14,8 \pm 1,3	16,3 \pm 1,6	0,010
PLT [$\times 10^3/\mu$ L]	220 \pm 73	199 \pm 63	214 \pm 66	0,5
WBC [$\times 10^3/\mu$ L]	7,20 \pm 1,63	6,66 \pm 2,15	6,43 \pm 2,27	0,7
Albumina [g/L]	41,4 \pm 3,8	42,6 \pm 5,4	37,1 \pm 8,7	0,018
CRP [mg/L]	4,4 \pm 5,2	15,7 \pm 6,7	6,1 \pm 8,2	0,5
Żelazo [μ mol/L]	18,4 \pm 9,9	11,7 \pm 4,3	10,1 \pm 3,0	<0,001
Ferrytyna [μ g/L]	758 \pm 648	428 \pm 402	353 \pm 317	0,06
TSAT [%]	44,0 \pm 20,8	27,9 \pm 9,5	26,6 \pm 11,5	<0,001
Witamina B ₁₂ [pg/mL]	391 \pm 235	394 \pm 169	326 \pm 97	0,5
Kwas foliowy [ng/mL]	9,98 \pm 7,59	9,30 \pm 7,37	8,79 \pm 8,11	0,9
Wapń [mmol/L]	2,36 \pm 0,22	2,29 \pm 0,30	2,05 \pm 0,28	0,027
Fosforany [mmol/L]	1,60 \pm 0,45	1,53 \pm 0,52	1,60 \pm 0,61	0,9
Witamina D [ng/mL]	13,0 \pm 6,9	29,4 \pm 30,4	9,3 \pm 2,01	0,4
PTH [pg/mL]	216 \pm 211	322 \pm 256	350 \pm 415	0,7

BMI – indeks masy ciała; HD – zabieg hemodializy; Hgb_k – stężenie hemoglobiny u kobiet; Hgb_m – stężenie hemoglobiny u mężczyzn; CRP – białko C-reaktywne; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; n – liczba pacjentów; PLT – liczba płytek krwi; PTH – parathormon; RDW-CV – wskaźnik anizocytozy (współczynnik zmienności); TSAT – stopień wysycenia transferyny; WBC – liczba krwinek białych

ferrytyny. Chorzy z niedokrwistością umiarkowaną i ciężką mieli nieco niższe niż pozostali stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, jednak różnice te nie były istotne statystycznie (tab. II). U chorych z niedokrwistością ciężką i umiarkowaną obserwowano ponadto niższe stężenia albuminy (tab. II). Stężenie albuminy było najniższe (średnia 23,1 g/l) u chorych z ciężką niedokrwistością. Podobne różnice obserwowano w przypadku wapnia całkowitego (tab. II). Nie obserwowano istotnych różnic w przypadku pozostałych ocenianych wskaźników gospodarki mineralnej.

Nie wykazano także różnic w stężeniu CRP, liczbie krwinek białych i płytek krwi (tab. II). Wartości RDW-CV były istotnie skorelowane z wiekiem, czasem dializoterapii, stężeniem hemoglobiny, wartością MCH i MCHC, stężeniem albuminy, wapnia całkowitego, parathormonu oraz kwasu foliowego (tab. III). Nie wykazano istotnych korelacji ze wskaźnikami gospodarki żelazem oraz stężeniem witaminy B₁₂.

U 11 chorych, którzy zmarli w ciągu roku od wykonania oznaczeń laboratoryjnych zaobserwowano wyższe wartości RDW-CV w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli ($15,6 \pm 2,2\%$ vs. $14,4 \pm 2,9\%$; $p=0,003$). W modelu regresji logistycznej wartość RDW-CV była istotnym statystycznie predyktorem śmiertelności ($p=0,003$): iloraz szans dla zgonu w ciągu roku od oznaczenia RDW-CV wynosił 3,03 (95% przedział ufności 1,44-6,35) dla wzrostu RDW-CV o 1%. Wartość predykcyjną wskaźnika RDW-CV dla rocznej śmiertelności oceniono za pomocą krzywej ROC (ryc. 1). Wartość pola pod krzywą wyniosła 0,799. Przy wartości odcięcia RDW-CV=14,8% czułość diagnostyczna wyniosła 73%, zaś swoistość diagnostyczna 75%.

Tabela III. Korelacje RDW-CV z wybranymi parametrami demograficznymi i laboratoryjnymi.

Parametry	R	p
Wiek	0,30	0,015
Czas dializoterapii	-0,33	0,004
BMI	0,09	0,4
Kreatynina	0,01	0,9
RBC	-0,12	0,3
HGB	-0,23	0,043
HCT	-0,15	0,2
MCV	-0,14	0,2
MCH	-0,31	0,005
MCHC	-0,42	<0,001
WBC	0,16	0,2
Albumina	-0,24	0,036
CRP	0,12	0,3
Żelazo	-0,14	0,2
Ferrytyna	0,16	0,1
TSAT	0,03	0,8
Witamina B ₁₂	-0,18	0,1
Kwas foliowy	-0,33	0,003
Wapń	-0,22	0,049
Fosforany	0,04	0,8
Witamina D	-0,04	0,9
PTH	0,22	0,049

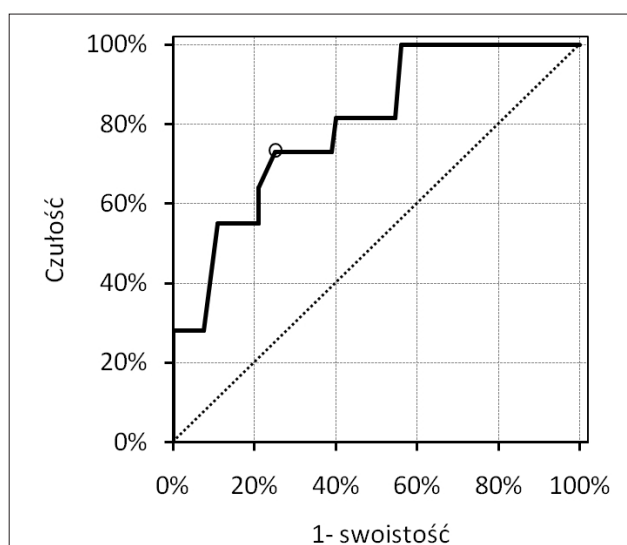
BMI – wskaźnik masy ciała; CRP – białko C-reaktywne; HGB – hemoglobina; HCT – hematokryt; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; MCV – średnie objętość krwinki czerwonej; PLT – liczba płytek krwi; PTH – parathormon; RBC – całkowita liczba erytrocytów; RDW-CV – wskaźnik anizocytocyzy (współczynnik zmienności); WBC – całkowita liczba leukocytów;

Dyskusja

Medycyna XXI wieku oparta na dowodach naukowych podejmuje próby wykorzystywania wartości liczbowych do opisywania procesów patofizjologicznych, które zachodzą w organizmie chorego człowieka. W przypadku chorych dializowanych wiele stosowanych wskaźników interpretujemy odmiennie niż w populacji osób z prawidłową czynnością nerek, jak chociażby BMI, czy profil lipidowy, gdzie mówimy wręcz o tzw. „odwrotnej epidemiologii”. W porównaniu ze zdrową populacją, u chorych dializowanych zwiększona masa ciała i podwyższone parametry lipidowe stanowią istotny czynnik chroniący przed wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych [4].

Na skutek przewlekłego, zaawansowanego uszkodzenia nerek w organizmie chorego dochodzi do szeregu zaburzeń związanych z kumulacją toksyn mocznicowych oraz cytokin prozapalnych, które ze sobą interferują. Równie poważne zagrożenie może stanowić przewodnienie, które szczególnie w przebiegu przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego może decydować o rozpoczęciu przewlekłej dializoterapii [5]. Zaawansowanej PChN towarzyszą również charakterystyczne zaburzenia jak wtórna nadczynność przytarczyc, niedokrwistość nerkopochodna, hiperkalemia, czy kwasica metaboliczna. Do tego obrazu choroby, u części chorych dołączają się charakterystyczne objawy typowe dla zespołu niedożywienia – zapalenie (*malnutrition inflammatory complex syndrome*) [4], który jest odpowiedzialny za rozwój oporności na leczenie preparatami stymulującymi erytropoetę, miazdżycy oraz kalcyfikację naczyń, a w konsekwencji za zwiększoną częstotliwość hospitalizacji oraz śmiertelność w grupie chorych z PChN [6].

Patomechanizm powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszących mocznicy jest związany z dysfunkcją śródbłonna naczyń krwionośnych, białkomoczem, stanem zapalnym, zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistością nerkopochodną oraz przewlekłym stresem oksydacyjnym [7, 8, 9, 10]. Do tego obrazu chorobowego u znacznej części chorych dializowanych dołączają się schorzenia związane z procesem starzenia. Diagnostyka powikłań i chorób towarzyszących przewlekłe



Rycina 1. Krzywa ROC dla wskaźnika RDW-CV jako wskaźnika predykcyjnego zgonu w ciągu roku od wykonania badania w grupie chorych leczonych powtarzaniem hemodializami. Zaznaczono wybrany punkt odcięcia (RDW-CV = 14,8%). Pole powierzchni pod krzywą ROC wyniosło 0,799.

dializowanym oraz optymalizacja leczenia stanowi tym samym poważne wyzwanie wymagające wieloczynnikowego i zindywidualizowanego podejścia leczniczego.

Do monitorowania stanu chorego leczonego hemodializami, rokowania czy oceny adekwatności dializy, lekarz korzysta w każdym dniu z własnego doświadczenia oraz dostępnych badań, w tym również laboratoryjnych. Jednym z parametrów dostępnych w codziennej praktyce klinicznej jest oznaczany podczas rutynowego badania morfologii krwi wskaźnik RDW-CV. Wskaźnik ten wyliczany jest przez niemal wszystkie dostępne na rynku automatyczne analizatory hematologiczne. Tym samym jest to parametr łatwo dostępny, tani i możliwy do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie od zlecenia, podczas trwania zabiegu hemodializy.

Pierwsze hipotezy dotyczące zależności między RDW-CV, a funkcją nerek pojawiły się w latach 90-tych, kiedy zauważono, że wskaźnik RDW-CV przyjmuje wyższe wartości w grupie pacjentów hemodializowanych w porównaniu ze zdrową populacją [11]. Ujśzaski i wsp. [11] oszacowali, że zmniejszenie wartości eGFR o 10 ml/min/1,73m² było związane ze wzrostem RDW-CV o 0,1%. Dokładny mechanizm wzrostu wskaźnika RDW-CV nie został jednoznacznie poznany, ale zakłada się, że może być on związany z działaniem cytokin prozapalnych na szpik kostny [10]. W patomechanizmie powstawania zjawiska anizocytozy istotną rolę odgrywa także stres oksydacyjny, który odpowiada za uwalnianie niedojrzałych erytrocytów do krążenia, skrócenie ich czasu przeżycia oraz negatywnie wpływa na ich zdolność do odkształcania się oraz wiązania tlenu przyczyniając się do niedokrwienia tkanek [12].

W pracy przeprowadzono ocenę zmian wartości wskaźnika RDW-CV w grupie 79 osób leczonych powtarzającymi hemodializami z powodu 5. stadium PChN. W badanej populacji uwagę zwraca duży odsetek chorych z rozpoznaniem nefropatii nadciśnieniowej, który odbiega od epidemiologii PChN w Polsce, gdzie na pierwsze miejsce wysuwa się od kilku lat cukrzycowa choroba nerek (CChN) jako przyczyna rozpoczęcia przewlekłej hemodializoterapii [13]. Wzrost RDW-CV powyżej zakresu wartości prawidłowych wykazano u 75% pacjentów. Wskaźnik ten był również wyższy u osób z bardziej zaawansowaną niedokrwistością. Ze względu na fakt, że anizocytoza związana jest z zaburzeniami o charakterze hematologicznym, często towarzyszą jej zaburzenia stężenia hemoglobiny, całkowitej liczby erytrocytów oraz wartości średniej objętości krwinki czerwonej (MCV). Jednym z najczęściej występujących zaburzeń w grupie chorych leczonych hemodializami jest niedokrwistość, którą stwierdza się u ok. 90% pacjentów. U większości chorych ma ona charakter normocytowy, jednak w przypadku około 30% wielkość erytrocytów przekracza górną wartość zakresu referencyjnego [13]. Przyczyną tego stanu u chorych z PChN mogą być niedobory kwasu foliowego i witaminy B₁₂, skutki działania niektórych leków, leczenie dożylnymi preparatami żelaza lub zmiany indukowane hemodializą [13]. Badania przeprowadzone przez Yoon i wsp. [9] u chorych hemodializowanych potwierdziły istnienie zależności między zmianami wskaźnika RDW-CV w odpowiedzi na pogorszenie parametrów gospodarki żelazowej. Autorzy ci wykazali również, że wzrost wartości RDW-CV jest bardziej

związany z funkcjonalnymi niż bezwzględny zaburzeniami gospodarki żelazem [9].

W niniejszej pracy stwierdzono, że wielkość wskaźnika RDW-CV zależy od stanu gospodarki żelazowej, obniża się wraz ze wzrostem saturacji transferyny i nie zależy od stężenia ferrytyny. Ponad 87% pacjentów charakteryzowała się dobrze wyrównaną gospodarką żelazową i nie wykazywała cech niedoboru witaminy B₁₂, stosunkowo często obserwowaną przy zastosowaniu hemodiafiltracji jako techniki nerkozastępczej. W badaniach przeprowadzonych przez Föhrhécz i wsp. [14] w grupie pacjentów z niewydolnością serca autorzy udowodnili, że wzrost RDW-CV związany jest z obniżeniem stężenia żelaza [14]. Według opinii tych autorów, za wzrost wartości RDW-CV może odpowiadać kilka czynników, do których zaliczyć należy niedożywienie, stan zapalny oraz nieefektywną erytropoezę, natomiast wskaźnik RDW-CV należy uznać za wyjątkowo trafny marker w ocenie niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych [7]. Wydaje się, że w grupie chorych leczonych hemodializami omówione przez Föhrhécz i wsp. [14] czynniki również mogą mieć wpływ na wartość RDW-CV szczególnie, jeśli uznać dyskusowane przez niektórych autorów stężenie albuminy w surowicy za wykładnik stanu odżywienia w badanej populacji [15, 16].

Z kolei Tekce i wsp. [8] przeanalizowali zmienność wartości RDW-CV w grupie ponad 500 pacjentów hemodializowanych bez cech niedokrwistości. Stwierdzono, że wartości RDW-CV mieściły się powyżej normy u pacjentów z cechami stanu zapalnego i niedożywienia mimo braku współistnienia niedokrwistości [8]. Ponadto, za czynniki ryzyka korelujące dodatnio z wartością RDW-CV uznano czas trwania hemodializy, stężenie fosforanów i CRP w surowicy, a także zwiększenie masy ciała między zabiegami. Stężenia albuminy zmniejszały się natomiast wraz ze wzrostem wartości RDW-CV [8], co potwierdzono również w niniejszej pracy. Warto podkreślić, że wskaźnik RDW-CV pozostaje niezależnym od wyżej wymienionych wskaźników, czynnikiem prognostycznym zwiększonej śmiertelności, zwłaszcza z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych [9, 10, 11, 16, 17]. Podejrzewa się, że wzrost MCV w tej grupie chorych może stanowić czynnik ryzyka zwiększonej zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe [18, 19]. Zaburzenia w mikrokrążeniu erytrocytów o nieprawidłowej objętości odgrywają rolę w wystąpieniu niedokrwienia mięśnia sercowego. Dodatkowo, wzrost MCV współistnieje często z hiperhomocysteinemią oraz wpływa negatywnie na stan śródbłonna naczyń krwionośnych [19]. Znaczenie prognostyczne wartości RDW-CV w odniesieniu do niewydolności serca jest według badaczy porównywalne z NT-proBNP (N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B) [20]. Wyniki analizy statystycznej w zakresie użyteczności diagnostycznej wskaźnika RDW-CV w prognozowaniu śmiertelności chorych hemodializowanych w badanej populacji nie odbiegają od wyników innych badań. Na podstawie wyliczonego ilorazu szans można wnioskować, że wzrost RDW-CV w badanej grupie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu. W badaniach Sica i wsp. [10] wykazano wzrost do 54% ryzyka śmiertelności związany ze wzrostem wartości wskaźnika RDW-CV o 1% [10]. Pacjenci, którzy zmarli w trakcie badania mieli istotnie statystycznie wyższe wartości RDW-CV oraz niższe stężenia

hemoglobiny. W badaniach własnych uzyskano także podobne wyniki w odniesieniu do wartości pola powierzchni pod krzywą ROC – AUC (0,799 vs. 0,745), jednak w obserwacji Sicaja i wsp. [10] przyjęto wyższą wartość punktu odcięcia RDW-CV (15,5%) w porównaniu do badań własnych autorów, gdzie za punkt odcięcia przyjęto wartość RDW-CV równą 14,8%. Wydaje się również, że wśród rzadziej dyskutowanych przyczyn zwiększonej anizocytozy erytrocytów w badanej grupie chorych można wymienić krótszy czas przeżycia erytrocytów związany z powtarzaniem zabiegami hemodializy, a także wpływ czynników stymulujących erytropozę [13, 21].

Wnioski

Ocenę wartości RDW-CV można uznać za dodatkowy, prosty i łatwo dostępny parametr stanowiący składową rutynowego badania morfologii krwi. Wartość RDW-CV można traktować jako dodatkowy czynnik rokowniczy pomocny w ocenie pacjentów leczonych dializami.

Praca została częściowo sfinansowana z projektu badań statutowych nr K/ZDS/006347.

Piśmiennictwo

1. Sikorska D, Szkudlarek M, Kłysz P, i wsp. Przekrojowa ocena związku między stadium przewlekłej choroby nerek, a wskaźnikami przewlekłego stanu zapalnego i wybranymi wskaźnikami zmian w układzie sercowo-naczyniowym. *Nowiny Lek* 2013; 82: 197-203.
2. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, et al. Prognostic value of Red blood cell Distribution Width for patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014; 9: e104861.
3. Lam AP, Gundabolu K, Sridharan A, et al. Multiplicative interaction between mean corpuscular volume and red blood cell distribution width in predicting mortality of elderly patients with and without anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: e245-249.
4. Anand N, Chandrasekaran SC, Alam N. The Malnutrition Inflammation Complex Syndrome-the missing factor in the Perio-Chronic Kidney Disease interlink. *J Clin Diag Res* 2013; 7: 763-767.
5. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract* 2014; 128:303-311.
6. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, et al: Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis – stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1936-1945.
7. Tseliou E, Terrovitis JW, Kaldara EE, et al: Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic J Cardiol* 2014;55:457-461.
8. Tekce H, Tekce BK, Aktas G, et al. The evaluation of red cell distribution width in chronic hemodialysis patients. *Int J Nephrol* 2014, DOI:10.1155/2014/754370.
9. Yoon HE, Kim SJ, Hwang HS, et al. Progressive rise in red blood cell distribution width predicts mortality and cardiovascular events in end-stage renal disease patients. *PLoS ONE* 2015, DOI: org/10.1371/journal.pone.0126272.
10. Sicaja M, Pechar M, Derek L, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker of mortality in patients on chronic dialysis: a single center, prospective longitudinal study. *Croat Med J* 2013; 54: 25-32.
11. Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, et al. Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Brit J Haematol* 2013; 161:715-725.
12. Sharma R, Agrawal VV. The relationship between red blood cell distribution width (RDW-CV) and C-reactive protein (CRP) with the clinical outcomes in non-ST Elevation Myocardial Infarction and unstable Angina Pectoris: A 6 months follow up study. *Int Cardiol Forum J* 2015, DOI: org/10.17987/icfj.v2i1.68.

13. Tennankore KK, Soroka SD, West KA, et al. Macrocytosis may be associated with mortality in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *BMC Nephrol* 2011, DOI: 10.1186/1471-2369-12-19.
14. Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulva G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158:659-666.
15. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223-230.
16. Zöller B, Melander O, Svensson P, et al. Red cell distribution width for predicting cardiovascular disease: a literature review. *EMJ Cardiol* 2014; 2:61-70.
17. Horne BD, Muhlestein JB, Bennett ST, et al. Association of the dispersion in red blood cell volume with mortality. *Eur J Clin Invest* 2015; 45:541-549.
18. Solak Y, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Mean corpuscular volume is associated with endothelial dysfunction and predicts composite cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol* 2013; 18: 728-735.
19. Franczuk P, Kaczorowski M, Kucharska K, et al. Could an analysis of mean corpuscular volume help to improve risk stratification in non-anemic patients with acute myocardial infarction. *Cardiology J* 2015; 22: 421-427.
20. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19:127-135.
21. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 86-105.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala, prof. UJ
Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
31-501 Kraków, ul Kopernika 15A
tel. +48 12 4248365
email: mbkusnie@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 27.02.2017

Akceptacja do druku: 31.03.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono