

Rozprawa doktorska

Wpływ steroidoterapii na stężenie sirtuiny-1 w osoczu u chorych na glomerulopatie pierwotne

Lek. Katarzyna Pęczek

Promotor:

Prof. n. med. Michał Nowicki

Łódź, 2021

Streszczenie

Wstęp: Sirtuina-1 (SIRT-1) jest cząsteczką o masie 81,7 kDa zlokalizowaną głównie w jądrze komórkowym i cytozolu. W nerkach jest ona wytwarzana głównie w komórkach śródmiąższowych rdzenia w odpowiedzi na działanie stresu oksydacyjnego.

Przypuszcza się, że SIRT-1 może działać nerkoochronnie poprzez hamowanie apoptozy i działanie przeciwzapalne w kłębuszkach nerkowych.

Ostatnie badania pokazują, że SIRT-1 pełni ważną rolę w regulacji reakcji zapalnej poprzez deacetylację histonów oraz czynniki transkrypcyjne, takie jak NF- κ B, AP-1, co prowadzi do supresji czynników biorących udział w zapaleniu.

Wykazano, że zmniejszenie stężenia SIRT-1 w surowicy jest związane z wieloma chorobami o podłożu zapalnym i zasugerowano, że a farmakologiczna aktywacja SIRT-1 mogłaby stanowić w przyszłości alternatywny sposób leczenia chorób zapalnych.

Podawanie dużych dawek steroidów w postaci pulsów dożylnych znajduje szerokie zastosowanie w chorobach zapalnych nerek, zwłaszcza o podłożu

autoimmunologicznym i w większości postaci przewlekłych kłębuszkowych chorób nerek. Można przypuszczać, że steroidoterapia może wpływać na wytwarzanie SIRT-1 a czynnik ten może działać ochronne na niektóre niepożądane metaboliczne efekty tego leczenia.

Cel: Celem badania była ocena wpływu dużych dawek steroidów na stężenie SIRT-1, jako czynnika o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i nerkoochronnym, na zmiany stężenia SIRT-1, IL-6, parametrów metabolizmu kostnego, takich jak FGF-23 oraz sklerostyny, a także parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wydalania białka, albuminy, wapnia i fosforu a moczem.

Materiały i metody: Badanie miało charakter obserwacyjny, prospektywny.

Zakwalifikowano do niego 40 pacjentów z rozpoznaniem na podstawie oceny histopatologicznej biopsji nerki oraz obrazu klinicznego pierwotnymi glomerulopatiami, hospitalizowanych planowo celem podania dożylnych pulsów steroidowych.

Przed rozpoczęciem podawania steroidów oznaczono stężenie w osoczu SIRT-1, FGF23, wapnia, fosforu, parathormonu (PTH), sklerostyny, interleukiny 6 (IL-6) oraz wydalanie z moczem albuminy, białka całkowitego, fosforanów, wapnia oraz kreatyniny. Pacjenci

otrzymali metyloprednizolon dożylnie w dawce 20-30 mg/kg/dobę przez 3 kolejne dni, a następnie doustnie prednizon w dawce 08-1,0 mg/kg m.c./dobę. Oznaczenia wspomnianych wyżej parametrów powtórzono w 4. dniu, tj. po podaniu trzech dawek steroidów a następnie w 7. dniu oraz po 30 dniach.

Wyniki: Wśród 40 uczestników badania (15 kobiet, 25 mężczyzn) najczęściej występującym typem histopatologicznym kłębuszkowego zapalenia nerek była nefropatia IgA (rozpoznanie u 13 pacjentów) oraz ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS) u 13 chorych. Chorzy reprezentowali różne okresy przewlekłej choroby nerek – wartość średnia filtracji kłębuszkowej wynosiła 54 ± 31 a mediana $46 \text{ ml/min/1,73m}^2$. W czasie podawania steroidów obserwowano zwiększenie stężenia SIRT-1 w osoczu u chorych na pierwotne glomerulopatie. W przypadku stężenia IL-6, nie zaobserwowano istotnych zmian w trakcie badania. Jedynie w 4. dniu leczenia różnica pomiędzy średnim stężeniem IL-6 u pacjentów z wielkością eGFR poniżej lub powyżej $46 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ była statystycznie znamienne. W czasie badania nie stwierdzono istotnych różnic zmian stężenia w surowicy FGF-23 oraz sklerostyny. Zauważono jedynie zmianę stężenia wspomnianych powyżej parametrów w zależności od eGFR. Ponadto, stwierdzono istotną zależność pomiędzy zmianami stężenia SIRT-1 oraz sklerostyny. W modelu wieloczynnikowym zmienność stężeń SIRT-1 w trakcie steroidoterapii była w największym stopniu objaśniana przez zmiany stężenia sklerostyny w surowicy.

Wnioski: Stężenie SIRT-1 w osoczu u pacjentów z glomerulopatiami pierwotnymi zwiększa się istotnie w czasie stosowania glikokortykosteroidoterapii w dużych pulsowych dawkach. Poprzez wpływ na zmiany stężenia sklerostyny, SIRT-1 może pośredniczyć we wpływie steroidów na regulację gospodarki mineralnej i kostnej w przewlekłej chorobie nerek.

Abstract

Introduction: Sirtuin-1 (SIRT-1) is a 81.8 kDa molecule which is expressed mainly in the nucleus and cytoplasm. SIRT-1 is produced in the interstitial cells in the kidneys in response to oxidative stress. It seems that SIRT-1 acts like the nephroprotective factor through the inactivation of apoptosis and due to its anti-inflammatory properties. Recent studies have shown that SIRT-1 may mediate the inflammatory response through the histones deacetylation or several transcription factors including NF- κ B and AP-1. What is more, the effects of SIRT-1 include the retardation of aging and protection against the changes in DNA. The studies confirmed that the decreased serum level of SIRT-1 is associated with inflammatory diseases and it has been postulated that SIRT-1-activation might provide a future alternative treatment of these diseases. In the primary glomerular disease high pulse doses of methylprednisolone are a common initial treatment for the induction of remission. It may be hypothesized that corticosteroids could influence SIRT-1 production and this factor could play a protective role against some adverse metabolic effects of the therapy.

Aim: The aim of the study was to assess the influence of high doses of glucocorticosteroids in patients with primary glomerular disease on plasma SIRT-1 level and to study the effect of the changes of SIRT-1 induced by steroids on the serum levels of IL-6, FGF-23, Ca, P, PTH and sclerostin and urinary excretion of calcium, phosphate, total protein and albumin.

Materials and methods: The study was observational and prospective. Forty patients in different stages of chronic kidney disease were qualified to the study. The main inclusion criterion was the clinical and histopathological diagnosis of primary glomerular disease. The patients were hospitalized for the duration of the study.

The blood and urine were taken for the baseline estimation of plasma SIRT-1, IL-6, FGF-23, calcium, phosphate, PTH and urine excretion of total protein, albumin, calcium and phosphate. The patients received methylprednisolone 20-30 mg/kg/day intravenously for three consecutive days followed by oral prednisone 0.8-1.0 mg/kg/day. The same laboratory tests were repeated after 4, 7 and 30 days of the therapy.

Results: The majority of the patients had a biopsy – confirmed diagnosis of IgA nephropathy (13 patients) and focal segmental glomerulosclerosis (13 patients). The patients (15 female, 25 male) were in different stages of chronic kidney disease with mean eGFR 54 ± 31 and median $46 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Plasma SIRT-1 level significantly increased during the therapy. Serum IL-6 during the study did not change significantly and did not differ between groups with the exception of significantly higher level in patients with $\text{eGFR} \leq 46 \text{ ml/min/1.73m}^2$ compared to the group with higher eGFR in day 4. FGF-23 plasma level was significantly higher in patients with $\text{eGFR} > 46 \text{ ml/min/1.73m}^2$ after 7 days of treatment. After 4 days of the therapy sclerostin plasma level was significantly higher in patients with better kidney function. Plasma sclerostin did not change significantly during the study however in the multiple regression model the changes of plasma sclerostin induced by steroid therapy explained the largest part of the variance of the respective changes of plasma SIRT-1 and both variables showed a significant linear correlation.

Conclusions: Plasma SIRT-1 increases during the high-dose corticosteroid therapy. By influencing the changes of sclerostin levels, SIRT-1 may mediate the effects of steroids on the regulation of bone and mineral metabolism in chronic kidney disease.