

Wpływ podawania cyklosporyny A na stężenie aminokwasów siarkowych w osoczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym*

Marcin Tkaczyk¹, Aneta Czupryniak¹, Grażyna Chwatko², Edward Bald², Wojciech Fendler³

¹ Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

² Zakład Chemii Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

³ Klinika Hematologii, Onkologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Tkaczyk M, Czupryniak A, Chwatko G, Bald E, Fendler W. Wpływ podawania cyklosporyny A na stężenie aminokwasów siarkowych w osoczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(1): 59–63.

Streszczenie

Zespół nerczycowy u dzieci uważa się za chorobę, która w swoim obrazie ma zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej (red-ox). Zaburzenia te mogą być wynikiem choroby *per se*, stosowanego leczenia (w tym cyklosporyny A), ale także postuluje się, że mogą wpływać na jej przebieg.

Celem przeprowadzonego badania była ocena wpływu podawania cyklosporyny A na stężenia aminokwasów siarkowych (glutation – GT, homocysteina – HCY, cysteina – CY i cysteinylglicyna – CG), a tym samym na równowagę red-ox.

Materiał i metody. Przebadano 95 dzieci (2–18 lat) podzielonych na 3 grupy: zaostrzenie (n=30), wczesna remisja indukowana glikokortykosteroidami (n=37), remisja stabilna bez glikokortykosteroidów (n=28). W każdej z tych grup wyłoniono dzieci leczone cyklosporyną A i porównano do dzieci, którym tego leku nie podawano. 32 dzieci zdrowych było grupą kontrolną. Stężenia aminotiolu badano metodą wysokowydajnej chromatografii cieczowej z określeniem frakcji związanej z białkami.

Wyniki. Stężenie całkowite HCY i CY nie wykazywało różnic w stosunku do grupy kontrolnej, a jedynie niewielkie zmiany pomiędzy poszczególnymi fazami choroby. Stężenie wolnej (toksycznej) HCY było wyższe w fazie wczesnej remisji. Stężenie GT pozostawało porównywalne we wszystkich badanych grupach, natomiast stężenie CG było obniżone we wczesnych fazach choroby. Dzieci leczone cyklosporyną A miały znacząco wyższe stężenia HCY i CY w pierwszych 2 fazach leczenia, podczas gdy stężenie GT i CG pozostało porównywalne ze stężeniem u dzieci leczonymi bez CsA.

Podsumowanie. Cyklosporyna A, jako lek stosowany dla podtrzymania remisji idiopatycznego zespołu nerczycowego, może sprzyjać zaburzeniom w stężeniu aminokwasów siarkowych promującym aterosogenezę, choć znaczenie kliniczne tych zmian wydaje się być niewielkie i wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe

zespół nerczycowy, miażdżyca, równowaga red-ox, cyklosporyna A

WPROWADZENIE

Jednym z zaburzeń stwierdzanych w przebiegu kłębuszkowych zapaleń nerek z zespołem nerczycowym u dzieci są zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej [1, 2]. Określa się je jako zwiększenie wytwarzania aktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS). Te z kolei interferują z DNA oraz prowadzą do zaburzeń wytwarzania białek, wpływając na czynność i bezpośrednio uszkadzając wiele procesów komórkowych [3].

W organizmie ludzkim istnieje kilka mechanizmów prowadzących do redukcji ROS. Są to zarówno mechanizmy tkankowe, jak i zewnątrzkomórkowe. Jednym z nich jest układ aminotiolu, czyli aminokwasów i krótkich peptydów zawierających grupę sulfhydrylową (-SH). Głównymi związkami należącymi do tej grupy, wykrywanymi w osoczu są homocysteina (HCY), cysteina (CY), glutation (GT), cysteinylglicyna (CG) oraz kwas liponowy i koenzym A. W związku z dużą reaktywnością grupy SH i łatwością przechodzenia z formy zredukowanej w utlenioną tione stanowią

swoisty bufor sulfhydrylowy utrzymujący reszty sulfhydrylowe białek w formie zredukowanej. Regulują one różnorodne funkcje metaboliczne w wyniku reakcji wymiany z białkami strukturalnymi, hemoproteinami i enzymami sulfhydrylowymi [2, 3]. Spośród wymienionych GT i CG uważane są za czynniki przeciwdziałające miażdżycy w przeciwieństwie do HCY i CY.

Dane z piśmiennictwa o udziale układu aminotiolu w zaburzeniu równowagi red-ox w ZN są niejednoznaczne [4, 5, 6, 7]. Istnieją badania wskazujące, że stężenia homocysteiny w osoczu są u osób z aktywnym zespołem nerczycowym nawet obniżone [6]. Badania własne autorów wykazały, że mimo to u dzieci leczonych glikokortykosteroidami w pierwszych tygodniach zaostrzenia choroby występują niekorzystne zaburzenia w stężeniach aminotiolu [8].

Znacznie kliniczne przesunięcia równowagi red-ox dla dzieci z zespołem nerczycowym może być szerokie, szczególnie jeśli uwzględnimy postaci choroby o szczególnie ciężkim klinicznym przebiegu, z częstymi nawrotami lub steroido-opornością. W populacji dorosłych wystąpienie ZN traktowane jest jako czynnik ryzyka przedwczesnej miażdżycy. Opinie o tym, czy ZN w dzieciństwie podobnie wpływa na

Adres do korespondencji: Marcin Tkaczyk Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
E-mail: mtkaczyk@uni.lodz.pl

Nadesłano: 25 stycznia 2013; zaakceptowano do druku: 25 lutego 2013

* Badanie finansowano z grantu KBN 2 P05E 034 26 i funduszy statutowych ICZMP.

to ryzyko, są podzielone. Trzeba jednak wskazać, że istnieją doniesienia o wczesnych incydentach wieńcowych w tej populacji. U dzieci z ZN obserwuje się wiele czynników, które zostały opisane jako zwiększające ryzyko postępu miażdżycy: dyslipidemię, trombinogenezę, uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Zaburzenia indukowane przez samą chorobę mogą być nasilone przez stosowane leczenie, w tym leki podawane w jej ciężkich postaciach – cyklosporynę A – inhibitora kalcyneuryny. Istnieją doniesienia o hiperhomocysteinemii towarzyszącej stosowaniu tego leku oraz towarzyszącej progresji przewlekłej choroby nerek [2, 9, 10, 11].

Dotychczas niewiele prac wiązało zaburzenia red-ox w idiopatycznym zespole nerczycowym (IZN) u dzieci z układem aminotiolu oraz stosowanym leczeniem. Z tego powodu obecne badanie zaplanowano jako przekrojową próbę kliniczną oceniającą wpływ stosowania CsA na stężenie wybranych pro- i antyaterogennych aminokwasów siarkowych u dzieci z ZN w różnych stadiach choroby.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono jako przekrojową próbę kliniczną w grupie 95 dzieci (wiek 2–18 lat) chorujących na IZN rozpoznany wg kryteriów ISKDC [12]. Podłoże choroby potwierdzono biopsyjnie u 45 dzieci, u pozostałych 50 nie wykonywano biopsji nerki i rozpoznanie postawiono na podstawie przebiegu klinicznego choroby. Nie stwierdzono w grupie badanej pierwotnej steroidooporności. Steroidozależność i częste nawroty występowały u 60 dzieci. Standardowe leczenie choroby prowadzono za pomocą glikokortykosteroidów 60 mg/m² powierzchni ciała przez 4 tygodnie, 40 mg/m² powierzchni ciała przez 4 tygodnie z następowym zmniejszaniem dawki. W przypadku kolejnego nawrotu choroby podawano pełną dawkę glikokortykosteroidów do uzyskania całkowitej remisji, a następnie 40 mg/m² powierzchni ciała przez 4 tygodnie, potem jak powyżej.

Przebadano dzieci w 3 fazach choroby: A – chorzy z zaostrzeniem IZN (n=30), grupa B dzieci w remisji IZN (n=37) leczone prednizonem w dawce śr. 30 mg/m²/48h, grupa C (n=28) dzieci w remisji ZN (14–30 tydzień) nie otrzymujące GS. Z badania wykluczono dzieci z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek. Na każdym etapie leczenia oddzielnie przeanalizowano dzieci, którym podawano cyklosporynę A. Grupę porównawczą stanowiło 32 dzieci zdrowych (średni wiek 2–18).

Stężenia aminokwasów siarkowych (cysteiny, homocysteiny, glutationu, cysteinyloglicyny) w osoczu zostały oznaczone za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (Hewlett-Packard, USA) wyposażonej w skomputeryzowany system do wysokosprawnej elektroforezy kapilarnej firmy Hewlett Packard HP 3D z detektorem diodowym. Oznaczono frakcje aminokwasów związane z białkami osocza (albuminy) [13]. U każdego dziecka oceniono podstawowe wskaźniki antropometryczne (masa i wysokość ciała, wskaźnik masy ciała) oraz biochemiczne (morfologię krwi, stężenie kreatyniny, cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albumin w osoczu). Krew pobierano na czczo do przygotowanych standaryzowanych próbek. Badania biochemiczne wykonywano w surowicy na analizatorze Cobas Mira (Roche Diagnostics, Szwajcaria) i Integra (Roche Diagnostics, Szwajcaria). Wskaźniki morfologiczne krwi oznaczano przy użyciu analizatora hematologicznego Cell-

Dyn 1700 (Abbot Lab., USA). Stężenie kreatyniny w surowicy i moczu oznaczano wg zmodyfikowanej metody Jaffe'go. U dzieci leczonych cyklosporyną A oznaczono stężenie leku C0 metodą immunoenzymatyczną.

Do analizy różnic pomiędzy badanymi grupami zastosowano nieparametryczny test istotności różnic (U Mann-Whitney'a). Za istotny uznano poziom p<0,05. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.

WYNIKI

Pierwszy etap analizy obejmował zmianę stężeń aminokwasów w zależności od fazy choroby (Tab. 1), a drugi ocenę bezpośrednią podawania CsA. Porównując stężenie HCY wykazano, że jej stężenie całkowite było porównywalne z grupą kontrolną. Wolna HCY była najwyższa w fazie wczesnej remisji, a w pozostałych etapach leczenia nie zaobserwowano znamienych różnic. Dzieci leczone CsA miały wyższe stężenia tego aminokwasu niż pozostałe dzieci z IZN w fazie zaostrzenia oraz wczesnej remisji indukowanej steroidami (Tab. 2).

Tabela 1. Stężenia homocysteiny, glutationu, cysteiny i cysteinyloglicyny w 3 fazach leczenia IZN i w grupie kontrolnej. Wyniki podane jako średnia i odchylenie standardowe.

	Zaostrzenie A	Wczesna remisja B	Stabilna remisja C	Dzieci zdrowe D
HCY [mcmol/l]	6,55±4,10	8,77±3,50 ²	6,74±1,83	6,98±2,09
HCY wolna [mcmol/l]	1,05±1,26	1,72±1,47 ^{1,2}	0,83±0,51	0,98±0,65
HCY związana [mcmol/l]	5,50±3,30	7,26±2,95 ²	5,92±1,90	6,00±1,93
CY [mcmol/l]	209,7±62	219,8±45	157,5±30,5 ^{1,2,3}	201,9±22,8
CY wolna [mcmol/l]	65,3±41	56,2±39,5	22,7±17,5 ^{1,2,3}	63,5±31,42
CY związana [mcmol/l]	144,3±42	165,9±41,9	134,8±30,2 ²	138,4±30,15
CG [mcmol/l]	24,62±8,38 ¹	29,10±11,23	23,50±6,41 ¹	33,21±6,59
CG wolna [mcmol/l]	7,89±6,76	6,96±6,27	1,67±0,97 ¹	8,16±4,38
CG związana [mcmol/l]	16,73±5,01 ¹	22,65±7,04 ²	21,83±6,23 ²	25,05±7,38
GT [mcmol/l]	8,33±4,79	12,07±8,46 ²	7,35±2,79	9,69±4,70
GT wolny [mcmol/l]	3,64±3,25	3,80±3,50	1,57±0,85 ^{2,3}	2,82±1,50
GT związany [mcmol/l]	4,69±4,10	8,71±5,48 ²	5,38±2,26 ³	6,87±3,68

1) znamienne różnice od wartości w grupie kontrolnej (p<0,05)

2) znamienne różnice od wartości w grupie A (zaostrzenie IZN) (p<0,05)

3) znamienne różnice od wartości w grupie B (wczesna remisja IZN) (p<0,05)

W przypadku CY (całkowite, wolnej i związanej) stężenia w pierwszych dwóch fazach choroby były porównywalne z dziećmi zdrowymi. Jedynie w fazie stabilnej remisji stężenie CY było obniżone. Podawanie CsA powodowało znacząco wyższe stężenia CY także w pierwszych 2 etapach leczenia.

Stężenie CG było znacząco niższe w fazie zaostrzenia i stabilnej remisji niż w grupie kontrolnej. W pierwszej fazie związane to było z niskim stężeniem frakcji związanej

Tabela 2. Porównanie stężeń aminotiolu u dzieci z IZN leczonych i nieleczonych cyklosporyną A. Dane przedstawione jako średnia i odchylenie standardowe.

	Zaostrzenie A		Wczesna remisja B		Stabilna remisja C	
	CsA (+)	CsA (-)	CsA (+)	CsA (-)	CsA (+)	CsA (-)
HCY [mcmol/l]	10,6±1,1	5,3±0,6 ¹	10,7±0,8	7,6±0,6 ¹	7,12±0,7	6,2±0,85
CY [mcmol/l]	282±16	188±9 ¹	240±11	207±8 ¹	164±10	148±12
CG [mcmol/l]	28,6±3,4	23,4±1,9	30,6±2,4	28,1±1,9	25,7±2,3	20,5±2,6
GT [mcmol/l]	11,5±2,3	7,4±1,3	13,5±1,6	11,2±1,3	8,0±1,5	6,4±1,8

1) zmiennie różne w porównaniu z dziećmi otrzymującymi CsA. (p<0,05)

z białkami, a w trzeciej stężeniu frakcji wolnej. Podawanie CsA nie powodowało znaczących różnic w stężeniu tego aminokwasu.

Analizując stężenie GT wykazano, że wzrastało on znacząco od fazy ostrej do wczesnej remisji (głównie w zakresie frakcji związanej z białkami) i ponownie obniżało się, pozostając jednak w granicach porównywalnych z grupą kontrolną. Podawanie cyklosporyny A nie powodowało znaczących różnic w stężeniu GT.

W analizie statystycznej poprowadzonej w całej grupie leczonych dzieci z IZN wykazano, że chorzy leczeni CsA mieli znaczące wyższe stężenia całkowite homocysteiny i cysteiny oraz ich frakcji związanych z białkami, podczas gdy stężenia frakcji wolnej były niezmiennione. Stężenia CG i GT nie zmieniały się istotnie.

Czynność nerek we wszystkich grupach chorych była prawidłowa. Badania biochemiczne wykazały zmiany charakterystyczne dla przebiegu zaostrzenia choroby i w fazie ostrej zaobserwowano obniżone stężenie białka całkowitego (Tab. 3).

Tabela 3. Wybrane wskaźniki biochemiczne w badanych grupach

	Zaostrzenie A		Wczesna remisja B		Stabilna remisja C	
	CsA (+)	CsA (-)	CsA (+)	CsA (-)	CsA (+)	CsA (-)
Stężenie albumin [g/l]	26±11	24±16	38±8,3 ¹	41±6 ¹	43±4 ¹	44±3,5 ¹
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	294±131	356±201	235±88 ¹	211±51 ¹	179±29 ¹	154±24 ¹
Stężenie trójglicerydów [mg/dl]	149±32	127±84	169±41	151±34	181±40	176±35
Stężenie lipoproteiny (a) [mg/dl]	12,7±7	29±23	12,7±16	14±18	12±12	13±17
eGFR m. Schwartz'a [ml/min/1.73 m kw]	124±27	155±40	139±41	149±43	128±24	143±20
Dawka CsA [mg/kg/d]	3,61±1,0	ND	3,94±1,0	ND	3,73±1,2	ND
Stężenie CsA we krwi [ng/ml]	92±23	ND	89±35	ND	79±24	ND

1) zmiennie różne w porównaniu z fazą zaostrzenia (p<0,05)

DYSKUSJA

Przeprowadzone badanie wykazało, że dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczone cyklosporyną A miały zaburzenia w równowadze aminokwasów siarkowych mogące promować rozwój miażdżycy. Efekt ten był przede wszystkim widoczny w zaostrzeniu i wczesnej remisji choroby i polegał na wyższym stężeniu homocysteiny i cysteiny w osoczu, przy braku różnic w stężeniu glutationu i cysteinoglicyny. Pierwszym dwóm z ww. aminokwasów przypisuje się bowiem rolę proaterogenną i potencjał do bezpośredniego uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, a dwóm kolejnym rolę ochronną jako donorom grup sulfhydrylowych.

Dotychczas najwięcej badań poświęcono homocysteinie, która uznawana jest za czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych [14]. Posiada ona szereg niekorzystnych działań na ścianę naczyń. Wiadomo, że zwiększone jej stężenie towarzyszy zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej [2]. Rola pozostałych aminokwasów siarkowych nie została dotychczas tak szeroko zbadana.

Biorąc pod uwagę całą grupę dzieci z zespołem nerczycowym, zmiany w stężeniu aminokwasów siarkowych nie były tak znaczące w porównaniu ze zdrowymi. Obserwowano tendencję do niższego stężenia homocysteiny całkowitej i cysteiny z powodu utraty frakcji związanej z białkami, co było wykazywane przez innych badaczy [5, 8]. Wolna frakcja HCY była wyższa niż w zdrowych jedynie w fazie wczesnej remisji. Zauważono jednak niższe stężenia cysteinoglicyny, która przejawia działanie antyaterogenne.

Podobnych obserwacji dostarczyły doniesienia autorów w oparciu o analizę dzieci leczonych tylko glikokortykosteroidami [8].

Inne prace dotyczące bezpośredniego wpływu glikokortykosteroidów na stężenie homocysteiny nie potwierdziły, by wpływały one znacząco na stężenie homocysteiny. Obserwowano jedynie tendencję do obniżania stężenia tego aminokwasu po podaniu ACTH lub kortyzonu [15, 16]. Natomiast u chorych po przeszczepieniu, otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów, zaobserwowano nieprawidłowo wysokie stężenie HCY [17]. Z drugiej strony przeprowadzone badania Książewskiej i kolegów wykazały, że nawet w okresie długotrwałej remisji choroby u dzieci i młodzieży obserwuje się czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takie jak wysokie stężenie homocysteiny i zaburzenia gospodarki lipidowej [18]. Wynika z tego, że wpływ glikokortykosteroidów na metabolizm aminotiolu nie został dokładnie określony.

Rozważając wpływ cyklosporyny A na stężenie homocysteiny należy wspomnieć, że podwyższone stężenia tego aminokwasu stwierdzane były u chorych po przeszczepieniu nerki, co wiązano z obniżeniem filtracji kłębuszkowej, a nie bezpośrednio z immunosupresją [19]. Nie stwierdzano także bezpośredniej korelacji stężenia leku ze stężeniem homocysteiny [20]. Istnieją dowody z badań doświadczalnych, że podawanie cyklosporyny w dawkach 5–15 mg/kg powoduje uszkodzenie śródbłonna naczyniowego oraz zmiany czynności ektonukelotydy i wysokie stężenie homocysteiny przy prawidłowej czynności nerek [21]. Z drugiej strony inne badania przeczą temu związkowi [22]. Kwestia ta wymaga poszerzenia obserwacji.

W badaniach Fydryka i wsp. określono, że zespół nerczycowy niekorzystnie wpływa na równowagę oksydacyjno-redukcyjną organizmu, lecz tylko częściowo ustalono me-

chanizm tego działania [1, 23]. Z drugiej strony najnowsze badania mówią, że zaburzenia red-ox dotyczyć mogą bezpośrednio tkanki nerkowej, wytyczając drogę dalszych badań, podnosząc rolę tkankowych mechanizmów [24]. Dotychczas publikowane wyniki badań nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę zmian w układzie aminotioili w zespole nerczycowym, chociaż wykazano, że nerki odgrywają istotną rolę w metabolizmie tych związków [6, 25]. W prowadzonej pracy nie oceniano efektu klinicznego zaburzeń red-ox, jakim jest ocena utlenionych białek i tłuszczów lub potencjału red-ox osocza, jak w innych pracach. Nie pozwala to na dokładne określenie biologicznego efektu zaobserwowanych zmian. Dodatkowo badanie miało inne niedoskonałości, bowiem prowadzone było jako przekrojowa próba kliniczna na dość niewielkich grupach chorych, co zmniejsza jego siłę w ocenie zmian w czasie choroby. Z drugiej strony siłą badania była nowoczesna metodyka oznaczeń oraz jednolitość grupy badanej, dzięki przyjęciu kryteriów ISKDC.

Rozważając kliniczne znaczenie poczynionych obserwacji, należy wskazać, że zaburzenia metaboliczne występujące w ostrej fazie zespołu nerczycowego, a szczególnie nasilone w steroidoopornych i steroidozależnych postaciach mogą sprzyjać wcześniejszemu rozwojowi miażdżycy [1]. Elementem mogącym łączyć miażdżycę i zespół nerczycowy jest czynność śródbłonna naczyniowego. Uszkodzenie śródbłonna i zaburzenia red-ox były już opisywane w przebiegu zespołu nerczycowego przede wszystkim w ostrej fazie choroby, choć pewne nieprawidłowości utrzymują się w dłuższej remisji bez białkomoczu [18, 26, 27]. Uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego sprzyja stres oksydacyjny, jednakże w niniejszej pracy nie oceniano bezpośrednio tego wskaźnika, co uniemożliwia wnioskowanie.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że w grupie dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym największe zaburzenia aminotioili dotyczyły zaostrzenia i wczesnej remisji, kiedy równocześnie obserwuje się nieprawidłowości gospodarki lipidowej. Nie były one jednoznaczne w swojej wymowie, jednakże sugerujące hipotezę, że czynnikami ryzyka ich wystąpienia były częste zaostrzenia IZN oraz podawanie cyklosporyny A.

PIŚMIENNICTWO

- Fydryk J, Jacobson E, Kurzawska O, Małecka G, Gonet B, Urasinski T, Broskiewicz A, Bukowska A. Antioxidant status of children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 751–754.
- Hermann A, Mannitus J, Rutkowski B. Homocysteina w chorobach nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2000; 4: 10–13.
- Turi S, Nemeth I, Torkos A, Saghy L, Varga I, Matkovic B, Nagy J. Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22: 161–168.
- Skrzep-Poloczek B, Tomasik A, Tarnawski R, Hyla-Klekt L, Dyduch A, Wojciechowska C, Wesolowski W, Kopieczna-Grzebieniak E, Zaleska-Fiolka J, Widera E. Nephrotic origin hyperlipidemia, relative reduction of vitamin E level and subsequent oxidative stress may promote atherosclerosis. *Nephron.* 2001; 89: 68–72.
- Dogra GK, Irish AB, Watts GF. Homocysteine and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1720–1721.
- Arnadottir M, Hultberg B, Berg AL. Plasma total homocysteine concentration in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1720–1721.
- Podda GM, Lussana F, Moroni G, Faioni EM, Lombardi R, Fontana G, Ponticelli C, Maioli C, Cattaneo M. Abnormalities of homocysteine and B vitamins in the nephrotic syndrome. *Thromb Res.* 2007; 120: 647–652.
- Tkaczyk M, Czupryniak A, Nowicki M, Chwatko G, Bald E. Homocysteine and glutathione metabolism in steroid-treated relapse of idiopathic nephrotic syndrome. *Pol Merkur Lek.* 2009; 26: 294–297.
- Dairou F. Lipid disorders and cardiovascular risk in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 30–33.
- Socha MW, Polakowska MJ, Socha-Urbaneck K, Fiedor P. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. The association of hyperhomocysteinemia with diabetes mellitus and renal transplant recipients. *Ann Transplant.* 1999; 4: 11–19.
- Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-product) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 81–89.
- International Study of Kidney Diseases in Children: Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int.* 2005; 20: 765–777.
- Chwatko G, Bald E. Determination of different species of homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatography* 2002; 949: 141–151.
- Yi F, Li PL. Mechanisms of Homocysteine-Induced Glomerular Injury and Sclerosis. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 254–264.
- Tenderenda E, Korzeniecka-Kozerska A, Porowski T, Wasilewska A, Zoch-Zwierz W. Stężenie homocysteiny w osoczu i moczu u dzieci z steroidozależnym zespołem nerczycowym. *Pol Merkur Lek.* 2011; 31: 204–208.
- Berg AL, Rafnsson AT, Johannsson M, Hultberg B, Arnadottir M. The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisol on homocysteine and vitamin B concentrations. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 628–631.
- Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Portalupi V, Adamo G, Soccio G, Dal Canton A. Influence of methylprednisolone on plasma homocysteine levels in cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2893–2894.
- Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Marek M, Witanowska J, Sieron-Stoltny K. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 549–554.
- Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Salvatierra O, Dar MH, Reif S, Yorgin PD. Hyperhomocysteinemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 161–166.
- Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Kalantar E, Rostami Z, Khalili N, Ghadiani MH, Ahmadi J. Hyperhomocysteinemia after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43: 586–587.
- Böhmer AE, Brum LM, Souza DG, Correa AM, Osés JP, Viola GG, Saraiva PJ, Driemeier D, Portela LV, Souza DO. Chronic treatment with cyclosporine affects systemic purinergic parameters, homocysteine levels and vascular disturbances in rats. *Chem Biol Interact.* 2010; 188: 15–20.
- Can C, Erol A, Olukman M, Cinar MG, Ulker S. Vascular endothelial dysfunction in cyclosporine-treated rat aorta is not associated with serum total homocysteine levels. *Transplant Proc.* 2008; 10: 3702–3706.
- Fydryk J, Olszewska M, Urasinski T, Brodkiewicz A. Serum selenium level and glutathione peroxidase activity in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 1063–1065.
- Granqvist A, Nilsson UA, Ebefors K, Haraldsson B, Nystrom J. Impaired glomerular and tubular antioxidative defense mechanisms in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299: F898–F904.
- Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. *Nephron.* 1995; 70: 62–67.
- Dogra GK, Herrmann S, Irish AB, Thomas MAB, Watts GF. Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 2220–2225.
- Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Hyla-Klekt L. Evaluation of certain constituents of antioxidant defense in youth treated in the past for steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2187–2192.

Effect of cyclosporine A administration on aminothiols plasma concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome

Abstract

Objective. Assessment of changes in plasma aminothiols metabolism in idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children, with special consideration of the influence of cyclosporine A administration. Aminothiols are important elements of the red-ox balance in humans. The imbalance in red-ox status has been described in the nephrotic syndrome but may be a result of the disease itself or treatment (cyclosporine A).

Materials and method. The study group covered 95 nephrotic children divided into 3 groups, i.e. in acute phase of the disease (30), during steroid-induced (37), and steroid-free remission (28). In each group, children treated with Cyclosporine A were selected for the study, and a control group of 32 healthy children. Aminothiols in plasma were assessed by high-performance liquid chromatography. Protein bound and free fractions of aminothiols were measured.

Results. Concentration of cysteine and homocysteine in nephrotic children were similar to controls. Only a few changes between stages of the disease were found. Free (toxic) homocysteine was elevated in early remission of INS. Glutathione concentration was not changed, whereas cysteinylglycine concentration was decreased in first two stages of INS. Children treated with cyclosporine A showed significantly higher homocysteine and cysteine plasma concentrations in relapse and early remission of INS.

Conclusion. Cyclosporine A may have a detrimental effect on the concentration of aminothiols promoting atherogenesis; however, the clinical importance of these observations requires further studies.

Key words

nephrotic syndrome, atherosclerosis, red-ox balance, cyclosporine A