

Patrycja Katarzyna Gazy¹,
Zofia Czubasiewicz¹,
Sebastian Standowicz²,
Bożena Echolc¹, Bogdan Mazur¹

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

²Szpital Miejski dla Psychicznie Chorych
w Rybniku

Ocena czynności nerek w przewlekłej chorobie alkoholowej na podstawie stężeń kreatyniny i mocznika

Evaluation of renal function in chronic alcohol abuse on the basis of the serum creatinine and urea concentrations

STRESZCZENIE

WSTĘP. Uzależnienie od alkoholu jest problemem powszechnym i dotyczy coraz to młodszych grup wiekowych. Długotrwałe nadużywanie alkoholu prowadzi zaś do zaburzeń wielonarządowych i wyniszczenia organizmu. Celem niniejszej pracy jest ocena zależności między czasem trwania choroby alkoholowej a wartościami stężenia kreatyniny i mocznika.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 400 mężczyzn ze stwierdzoną chorobą alkoholową na podstawie kryteriów ICD-10 oraz 50 mężczyzn stanowiących grupę kontrolną, u których nie stwierdzono uzależnienia od alkoholu. Chorych z uzależnieniem od alkoholu podzielono na 4 grupy w zależności od czasu trwania choroby alkoholowej: I (1–5 lat), II (6–10 lat), III (11–15 lat) i IV (16–20 lat). We wszystkich grupach oznaczano stężenie kreatyniny i mocznika, a otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej.

WYNIKI. Średnie wartości stężenia kreatyniny wynosiły odpowiednio w grupie I 87,30 $\mu\text{mol/l}$, w grupie kontrolnej 84,18 $\mu\text{mol/l}$, w grupie II 75,83 $\mu\text{mol/l}$ i w grupie III 72,96 $\mu\text{mol/l}$. Najniższe, istotnie statystycznie różniące się od pozostałych grup wartości stężenia kreatyniny obserwowano w grupie IV — 69,29 $\mu\text{mol/l}$. Średnie wartości stężenia mocznika w grupie I (3,59 mmol/l), II (3,58 mmol/l), III (3,98 mmol/l) oraz w grupie kontrolnej (3,96 mmol/l) nie różniły się istotnie statystycznie, były natomiast istotnie statystycznie niższe niż średnie wartości stężenia mocznika w grupie IV (4,37 mmol/l).

WNIOSKI. Wraz z czasem trwania choroby alkoholowej obserwuje się stopniowy spadek stężenia kreatyniny i wzrost stężenia mocznika w surowicy krwi, co najpewniej ma związek z postępującym wyniszczeniem organizmu. W związku z powyższym ocena czynności nerek u osób przewlekle nadużywających alkoholu na podstawie stężeń kreatyniny i mocznika jest w znacznym stopniu utrudniona.

Adres do korespondencji:

lek. Patrycja Katarzyna Gazy,
Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach,
42-510 Kuźnica Piaskowa 3,
tel.: 503-121-655,
e-mail: gazyapatrycja@gmail.com

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 5, 230–236

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, funkcja nerek, stężenie kreatyniny, stężenie mocznika

ABSTRACT

INTRODUCTION. Alcohol dependence is a very common problem, and it concerns increasingly younger age groups. Adverse effects of alcohol is seen especially in dysfunction of the liver, pancreas, stomach, but also kidneys. Long-term abuse of alcohol leads to the destruction of the entire body. The aim of this study is to assess the relationship between duration of the alcohol dependence and concentrations of creatinine and urea.

MATERIAL AND METHODS. The study included 400 men with diagnosed alcoholism based on ICD-10, and 50 male control group, who did not have alcohol dependence. Patients with alcohol dependence were divided into 4 groups depending on the duration of alcoholism: I (1–5 years), II (6–10 years), III (11–15 years) and IV (16–20 years). In all groups serum creatinine and urea were tested and statistically analyzed.

RESULTS. Mean serum creatinine were: in the control group 84.18 $\mu\text{mol/l}$, group I 87.30 $\mu\text{mol/l}$, II 75.83 $\mu\text{mol/l}$, III 72.96 $\mu\text{mol/l}$. The lowest, significantly different from all other groups serum creatinine was observed in group IV (69.29 $\mu\text{mol/l}$). The mean concentration of urea in group I (3.59 mmol/l), II (3.58 mmol/l), III (3.98 mmol/l) and in the control group (3.96 mmol/l) did not differ significantly, but they were significantly lower than the mean concentration of urea in group IV (4.37 mmol/l).

CONCLUSIONS. With the duration of alcohol disease, a gradual decrease of serum creatinine and increase of serum urea is observed, which is probably related to the progressive destruction of the body. Therefore, the renal function in patients with chronic alcohol abuse on the basis of urea and creatinine are significantly impeded.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 5, 230–236

Key words: alcohol abuse, renal function, serum creatinine, serum urea

WSTĘP

Najpopularniejszym środkiem uzależniającym jest alkohol. W Polsce uzależnienie od alkoholu dotyczy około 700–800 tysięcy osób, zaś nadużywających substancji alkoholowych jest znacznie więcej. Analizy statystyczne z 2013 roku wykazały, że przeciętny Polak spożywa około 13,6 litra czystego spirytusu rocznie, co sprawia, że na tle innych krajów Europy jesteśmy w niechlubnej czołówce. Ponadto alkohol wydaje się głównym czynnikiem sprawczym nadumieralności mężczyzn w Polsce [1]. Szczególnym problemem jest długotrwałe nadużywanie alkoholu, wywierające negatywny wpływ na organizm człowieka we wszystkich jego strefach — fizycznej, psychicznej i społecznej. Nadużywanie alkoholu

związane jest ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością, a wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie silnej zależności między spożywaniem alkoholu a występowaniem około 60 różnych stanów chorobowych [2].

Istotnym, choć wciąż jeszcze słabo poznany zagadnieniem klinicznym jest negatywny wpływ alkoholu na funkcję nerek. Wyniki badań wskazują, że alkohol może oddziaływać bezpośrednio — nefrotoksycznie, ale może także pośrednio zwiększać ryzyko przewlekłej choroby nerek poprzez negatywny wpływ na wartości ciśnienia tętniczego i profil lipidowy. Nadużywanie alkoholu w szczególnych przypadkach skutkować może także wystąpieniem ostrej martwicy cewek, ostrej niewydolności

nerek na tle nieurazowej rabdomiolizy oraz ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Powszechnym, czułym parametrem oceny funkcji nerek jest wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) szacowana na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi, pozostającego w ścisłej relacji między innymi z dietą czy masą mięśniową. U chorych nadużywających alkoholu wykazano, że stężenie kreatyniny w surowicy jest relatywnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną, jednak brakuje doniesień opisujących zależność stężenia kreatyniny od czasu trwania choroby alkoholowej.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto grupę 450 mężczyzn — 400 pacjentów oddziałów psychiatrycznych i Oddziału Somatyczno-Psychiatrycznego SP ZOZ Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Rybniku, w wieku 19–60 lat, z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu (ZZA, zespół zależności alkoholowej) na podstawie kryterium ICD-10 oraz grupę kontrolną. Grupę pacjentów z zespołem zależności alkoholowej podzielono na IV podgrupy w zależności od czasu trwania choroby alkoholowej:

I Grupa — 100 pacjentów z uzależnieniem trwającym 1–5 lat;

II Grupa — 100 pacjentów z uzależnieniem trwającym 6–10 lat;

III Grupa — 100 pacjentów z uzależnieniem trwającym 11–15 lat;

IV Grupa — 100 pacjentów z uzależnieniem trwającym 16–20 lat;

Grupa kontrolna — 50 badanych u których nie rozpoznano choroby alkoholowej.

Kryteria włączenia to:

- chorzy z potwierdzoną chorobą alkoholową;
- mężczyźni w wieku od 25 do 60 lat;
- markery wirusowego zapalenia wątroby HBs-Ag ujemny, anty-HCV nieobecne;
- brak zakażenia krętkiem błędym (USR ujemny).

Kryteria wyłączenia to:

- nadciśnienie;
- cukrzyca;
- wiek powyżej 60 lat.

Oznaczenia stężeń kreatyniny i mocznika wykonano na analizatorze biochemicznym Hitachi 902, wykorzystując odczynniki firmy Spinreakt i Roche Diagnostics.

Wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej (\bar{x}) i odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*). Celem określenia różnic między średnimi w badanej populacji dla prób o rozkładzie normalnym zastosowano analizę wariancji z klasyfikacją pojedynczą (ANOVA) oraz jako analizę *post-hoc* test RIR-Tukeya. Jako znamiennej statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano, korzystając z programu komputerowego STATISTICA.

WYNIKI

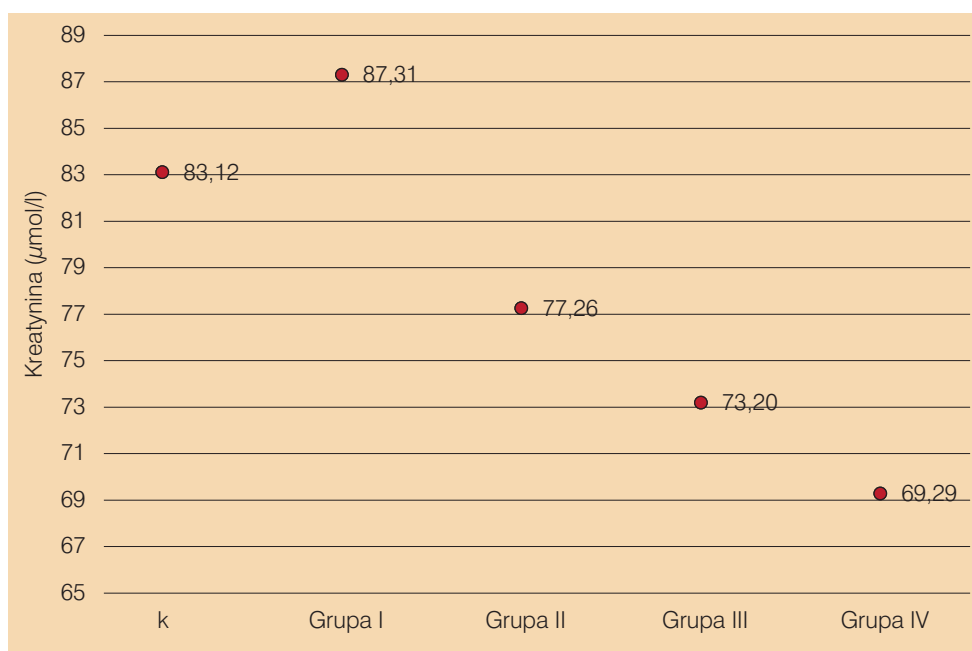
Najwyższe średnie stężenie kreatyniny obserwowano w grupie I (87,30 $\mu\text{mol/l}$) i nie różniło się ono istotnie statystycznie od średniego stężenia kreatyniny w grupie kontrolnej. W kolejnych grupach badanych obserwowany był stopniowy spadek średnich wartości stężeń kreatyniny. Począwszy od grupy chorych uzależnionych od alkoholu dłużej niż 6 lat średnie wartości stężenia kreatyniny były istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą I i kontrolną, z najniższą wartością w grupie chorych uzależnionych powyżej 16 lat, wynoszącą 69,29 $\mu\text{mol/l}$ (tab. 1, ryc. 1).

Zależność stężenia mocznika od czasu trwania choroby alkoholowej przybrała kształt litery J. Najniższe średnie stężenie mocznika obserwowano w grupie I — chorych uzależnionych od alkoholu 1–5 lat i wynosiło 3,44 $\mu\text{mol/l}$, zaś w kolejnych grupach obserwowano stopniowy wzrost tych wartości, aż do najwyższej wynoszącej 4,58 $\mu\text{mol/l}$ w grupie IV — chorych uzależnionych od alkoholu dłużej niż 16 lat (tab. 2, ryc. 2).

Tabela 1

Średnie wartości stężeń kreatyniny, w badanych grupach z wyznaczonymi odchyleniami standardowymi i poziomami istotności

	GRUPA I Pacjenci uzależnieni 1–5 lat	GRUPA II Pacjenci uzależnieni 6–10 lat	GRUPA III Pacjenci uzależnieni 11–15 lat	GRUPA IV Pacjenci uzależnieni 16–20 lat	GRUPA KONTROLNA
Kreatynina KREA [$\mu\text{mol/l}$]	87,31 \pm 14,2	75,83 \pm 19,13	72,96 \pm 22,54	69,29 \pm 25,28	84,18 \pm 12,15
GRUPA I Pacjenci uzależnieni 1–5 lat		0,00044	0,00002	0,00002	0,89436
GRUPA II Pacjenci uzależnieni 6–10 lat	0,00044		0,84728	0,13866	0,11049
GRUPA III Pacjenci uzależnieni 11–15 lat	0,00002	0,84728		0,69027	0,01021
GRUPA IV Pacjenci uzależnieni 16–20 lat	0,00002	0,13866	0,69027		0,00002
GRUPA KONTROLNA	0,89436	0,11049	0,01021	0,00002	



Rycina 1. Wykres zależności średnich wartości kreatyniny od czasu trwania choroby alkoholowej. k — grupa kontrolna

DYSKUSJA

Kreatynina jest produktem rozpadu fosforanu kreatyny będącej nośnikiem energii w mięśniach szkieletowych. Dzielne wytwarzanie kreatyniny zależy od masy mięśniowej. Jest ona całkowicie wydalana przez nerki, a dlatego że nie jest ani wchłaniana zwrótnie ani wydzielana przez cewki nerkowe jej stężenie w moczu jest zależne wyłącznie od przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration*

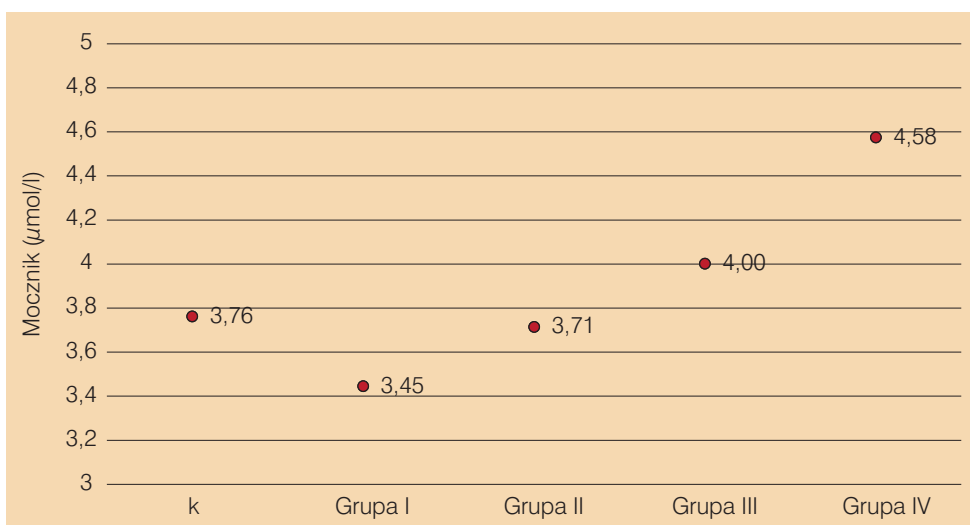
rate). Natomiast stężenie mocznika we krwi zależne jest od perfuzji nerek i wielkości diurezy, GFR i nasilenia jego syntezy, co wiąże się z dzienną podażą białka w diecie i katabolizmem białek, jest on bowiem głównym azotowym produktem rozpadu białek w organizmie.

Wpływ alkoholu na funkcję nerek jest wciąż jeszcze słabo poznany. Wiadomo, że spożycie alkoholu wpływa niekorzystnie na gospodarkę wodno-elektrolitową, a także

Tabela 2

Średnie wartości stężeń mocznika, w badanych grupach z wyznaczonymi odchyleniami standardowymi i poziomami istotności

p < 0,05	GRUPA I Pacjenci uzależnieni 1–5 lat	GRUPA II Pacjenci uzależnieni 6–10 lat	GRUPA III Pacjenci uzależnieni 11–15 lat	GRUPA IV Pacjenci uzależnieni 16–20 lat	GRUPA KONTROLNA
Mocznik UREA [$\mu\text{mol/l}$]	3,44 ± 1,07	3,71 ± 1,40	4,00 ± 1,84	4,58 ± 1,79	3,96 ± 1,40
GRUPA I Pacjenci uzależnieni 1–5 lat		1,00000	0,27855	0,00094	0,55904
GRUPA II Pacjenci uzależnieni 6–10 lat	1,00000		0,26123	0,00084	0,53924
GRUPA III Pacjenci uzależnieni 11–15 lat	0,27855	0,26123		0,30902	0,99997
GRUPA IV Pacjenci uzależnieni 16–20 lat	0,00094	0,00084	0,30902		0,45315
GRUPA KONTROLNA	0,55904	0,53924	0,99997	0,45315	



Rycina 2. Wykres zależności średnich wartości mocznika od czasu trwania choroby alkoholowej. k — grupa kontrolna

kwasowo-zasadową [3]. Opisywane były również liczne przypadki wystąpienia ostrej martwicy cewek nerkowych u osób po ciężkim upojeniu alkoholowym, a w badaniach autopsyjnych osób przewlekłe nadużywających alkoholu wykazano u około 64% badanych nefropatię IgA [4].

Majumdar i wsp. wysunęli hipotezę o braku toksycznego wpływu alkoholu na nerki na podstawie prawidłowych wartości kreatyniny w surowicy krwi 128 pacjentów z zespołem zależności alkoholowej, z wyłączeniem zespołu wątrobowo-nerkowego [5].

W badaniach na zwierzętach wykazano jednak, że stała podaż alkoholu skutkowała niekorzystnymi zmianami zarówno funkcji, jak i morfologii nerek. U szczurów, którym podawano alkohol stwierdzono przerost nerek, a także zredukowany klirens kreatyniny o 50% w porównaniu z grupą kontrolną [6, 7]. Omoto i wsp., oceniając na populacji szczurów wpływ czasu trwania podaży alkoholu na morfologię nerek, zaobserwowali, że już po tygodniu dochodziło do obrzęku kłębuszków i cewek nerkowych, proliferacji mezangium,

zaś po długim okresie, 6–11 miesięcy, stwierdzano atrofię nabłonka cewek nerkowych, a także wałeczki i nacieki komórkowy w tkance śródmiąższowej [8].

Chung i wsp. w badaniu opublikowanym w 2005 roku dowiedli, że spożywanie alkoholu wywiera wpływ na stopień przesączania kłębuszkowego i klirens kreatyniny. Wykazali oni, że u osób spożywających alkohol wartości GFR i klirensu kreatyniny były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą abstynentów, średnie stężenia kreatyniny w badanych grupach były porównywalne. Stwierdzono ponadto silny negatywny wpływ nadużywania alkoholu na wartości ciśnienia tętniczego i profil lipidowy. W badaniu tym nie było jednak odniesienia do czasu trwania choroby alkoholowej [9].

W badaniach własnych przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy wykazano istotny statystycznie spadek stężenia kreatyniny w porównaniu z grupą kontrolną już po 5 latach trwania choroby alkoholowej i wzrost średniego stężenia mocznika w grupie chorych uzależnionych dłużej niż 16 lat, co może wskazywać na negatywny wpływ alkoholu na zdolność przesączania kłębuszkowego, a także może wynikać z wyniszczenia organizmu osób długotrwale uzależnionych od alkoholu i obniżonej u nich całkowitej masy mięśniowej.

Badania na szczurach przeprowadzone przez ukraińskich badaczy w 2014 roku wykazały wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi szczurów już po 2 miesiącach pojenia ich alkoholem [10], ponadto piśmiennictwie światowym opisano liczne przypadki ostrej

niewydolności nerek spowodowanej rabdomiolizą w przebiegu ciężkiego upojenia alkoholem [11]. Do uszkodzenia mięśni szkieletowych osób przewlekłe nadużywających alkohol dochodzi wskutek działania kilku czynników: hipofosfatemii, hipokaliemii i bezpośredniego toksycznego wpływu etanolu [12].

WNIOSKI

Wyniki badań z oceną patomorfologiczną nerek wykazały istnienie niekorzystnego wpływu alkoholu na nerki, co jednak nie ma odzwierciedlenia w zmianach klirensu kreatyniny. W badaniach własnych wykazano, że wraz z czasem trwania choroby alkoholowej obserwuje się stopniowy spadek stężenia kreatyniny i wzrost stężenia mocznika w surowicy krwi. W przypadku osób przewlekłe nadużywających alkoholu dochodzi do wyniszczenia organizmu, uszkodzenia mięśni szkieletowych, obniżenia całkowitej masy mięśniowej, a nasilenie tych procesów narasta wraz z czasem trwania choroby alkoholowej, w związku z powyższym ocena czynności nerek u osób przewlekłe nadużywających alkoholu na podstawie podstawowych parametrów funkcji wydalniczej nerek, a więc stężeń kreatyniny i mocznika jest w znacznym stopniu utrudniona. Wydaje się, że konieczne są dalsze badania w poszukiwaniu alternatywnych metod oceny czynności wydalniczej nerek u osób uzależnionych od alkoholu. Dodatni wywiad w kierunku zespołu zależności alkoholowej w przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek jest ponadto niezwykle istotnym czynnikiem wpływającym na sposób monitorowania funkcji wydalniczej nerek.

PIŚMIENICTWO

1. Wojtyniak B, Chańska M, Tucholska-Zaluska H, et al. Analiza nadumieralności mężczyzn w Polsce z uwzględnieniem skutków spożywania alkoholu jako jednego z czynników sprawczych. *Alkoholizm i Narkomania*. 1991(2).
2. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet*. 2005; 365(9458): 519–530, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17870-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17870-2), indexed in Pubmed: [15705462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705462/).
3. Epstein M. Alcohol's impact on kidney function. *Alcohol Health Res World*. 1997; 21(1): 84–92, indexed in Pubmed: [15706766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15706766/).
4. Cecchin E, De Marchi S. Alcohol misuse and renal damage. *Addict Biol*. 1996; 1(1): 7–17, doi: [10.1080/1355621961000124656](https://doi.org/10.1080/1355621961000124656), indexed in Pubmed: [12893483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893483/).
5. Majumdar SK, Shaw GK, O'Gorman P, et al. Plasma urea and creatinine status in chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 1982; 9(2): 97–100, indexed in Pubmed: [7094841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7094841/).
6. Van Thiel DH, Williams WD, Gavaler JS, et al. Ethanol-its nephrotoxic effect in the rat. *Am J Pathol*. 1977; 89(1): 67–83, indexed in Pubmed: [333939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/333939/).
7. Van Thiel DH, Gavaler JS, Little JM, et al. Alcohol: its effect on the kidney. *Metabolism*. 1977; 26(8): 857–866, indexed in Pubmed: [17809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17809/).
8. Omoto M, Imai T, Otahara Y, et al. [Effects of long-term ethanol administration (1). Effects of long-term ethanol administration on kidney studied at several periods of time during the administration]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 1997; 32(1): 27–45, indexed in Pubmed: [9103838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9103838/).
9. Chung FM, Yang YH, Shieh TY, et al. Effect of alcohol consumption on estimated glomerular filtration rate and creatinine clearance rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(8): 1610–1616, doi: [10.1093/ndt/gfh842](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh842), indexed in Pubmed: [15870217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870217/).
10. Tseislier IuV, Podpalova OM, Nuryshchenko Nle, et al. [Actomyosin ATPase activity of skeletal muscles and the markers of tissue damage in the blood of rats under prolonged chronic alcoholization]. *Ukr Biochem J*. 2014; 86(5): 56–64, indexed in Pubmed: [25816588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816588/).
11. Daher ED, Silva Júnior GB, Brunetta DM, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(1): 33–37, doi: [/S1516-31802005000100008](https://doi.org/10.1516-31802005000100008), indexed in Pubmed: [15821814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821814/).
12. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(8): 1553–1561, indexed in Pubmed: [10906171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906171/).