

Przewlekły proces zapalny u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i przewlekłą chorobą nerek

Chronic inflammation in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease

Aleksander Owczarek¹, Magdalena Babińska², Bożena Szyguła-Jurkiewicz³, Jerzy Chudek⁴

¹Zakład Statystyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec

²Poliklinika, Szpital Oskarshamns, Rösvägen 1, Kalmar Län, Szwecja

³III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

⁴Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

Abstract

Chronic kidney disease is a worldwide growing problem in public health. It is a risk factor for complications in patients with acute coronary syndrome (ACS). Diabetes, hypertension (hypertrophy and left ventricular failure), impaired fibrinolysis and coagulation processes, as well as the rapid development of atherosclerosis (partly associated with chronic inflammation) are responsible for higher prevalence of cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease. Inflammatory process of unknown aetiology belongs to the so-called non-traditional risk factors in development of cardiovascular system diseases. It is thought that this process is responsible for adverse remodelling of atherosclerosis plaque and its instability which causes plaque rupture and as a result a coronary syndrome occurrence. Important inflammatory mediators, which take part in pathogenesis of ACS, are acute phase proteins such as: C-reactive protein, adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, selectins, plasma amyloid A, metalloproteinases, interleukins-1 and -6, tumour necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor.

Key words: chronic inflammation, acute coronary syndrome, chronic kidney disease, risk factors

Kardiol Pol 2011; 69, 4: 388–393

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi poważny problem zdrowia publicznego na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się stały wzrost chorobowości i zachorowalności na PChN. W badaniu FRAMINGHAM przeprowadzonym pod koniec lat 90. XX wieku stwierdzono, że 8% mężczyzn i 8,9% kobiet w populacji amerykańskiej miało podwyższone stężenie kreatyniny (odpowiednio $> 1,5$ mg/dl i $> 1,4$ mg/dl) [1]. Według opublikowanego raportu [2] szacuje się, że w 2010 r. w Stanach Zjednoczonych ok. 650 000 dorosłych Amerykanów będzie obciążonych PChN. Jest to

wzrost o 60% w stosunku do 2001 r. Wyniki badania NHANES, przeprowadzonego w latach 1999–2000, wykazały, że średnia wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR) w populacji będącej między 20. a 29. rż. wynosiła 107–72 ml/min/1,73 m². Dla porównania w badaniu NHANES III wartość ta kształtowała się w zakresie 113–75 ml/min/1,73 m². W badaniu tym wykazano również, że zarówno nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, jak i albuminuria istotnie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia czynności wydalniczej nerek [2]. Zaobserwowano także wzrost częstości występowania albuminurii z 1,4% do 6,0% i rozpowszechnienia łagodnej dys-

Adres do korespondencji:

dr inż. Aleksander Owczarek, Zakład Statystyki, Katedra Analizy Instrumentalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ostrogórska 30, 41–200 Sosnowiec, e-mail: aowczarek@sum.edu.pl

Praca wpłynęła: 10.08.2010 r. Zaakceptowana do druku: 21.09.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

funkcji nerek (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) — wzrost z 31,2% do 36,3% [2]. W 2004 r. w Polsce zrealizowano program pilotażowy PolNef, którego celem była ocena epidemiologii chorób nerek w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone w Starogardzie Gdańskim w grupie 2471 respondentów spośród 9700 osób zaproszonych listownie do badania. U 18,4% badanych stwierdzono PChN, a występowanie albuminurii świadczącej o (ukrytym) uszkodzeniu nerek u 57,2% pacjentów z PChN i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym [3]. Według danych Eurostatu w Polsce współczynnik zgonu z powodu chorób nerek w latach 2006–2008 wynosił 11,9 na 100 tys. mieszkańców, a standaryzowany współczynnik w 2008 r. odpowiednio 9,5 na 100 tys. mieszkańców. W 2007 r. hospitalizowano ponad 40 tys. chorych z rozpoznaniem niewydolności nerek (107,5/100 tys.).

Przewlekła choroba nerek jest czynnikiem ryzyka powikłań u osób z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) [4, 5]. Wison i wsp. [6] opublikowali dane dotyczące pacjentów, którzy przebyli OZW. Badaniem objęto 2503 osoby z różnymi postaciami OZW. Pacjentów podzielono na 4 kwartyle w zależności od wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej (GFR). Częstość zawału bez lub z przetrwałym obniżeniem odcinka ST wzrastała wraz z obniżaniem się GFR od 35,5% przy najwyższej wartości GFR (grupa 4) do 46,0% przy najniższych wartościach GFR (grupa 1). Podobnie najwyższy odsetek chorych z niewydolnością lewokomorową (31%) odnotowano w grupie chorych z najniższym GFR. Stwierdzono również 20-krotny wzrost ryzyka wewnątrzszpitalnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — od 0,5% w grupie 4 do 9,5% w grupie 1 [6]. W metaanalizie badań epidemiologicznych wykazano, że PChN stanowi niezależny czynnik ryzyka OZW oraz udaru mózgu i zgonu z różnych przyczyn. Badania McCullogha [7] i Suwaidiego i wsp. [8] sugerują, że wartość GFR < 60 ml/min/1,73 m² jest niezależnym czynnikiem ryzyka przyspieszonej miażdżycy, wystąpienia OZW i niewydolności serca.

Przyczynami częstszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN są: współistnienie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego (przerost i niewydolność lewej komory), upośledzenie procesów fibrynolizy i krzepnięcia, a także szybki rozwój miażdżycy, częściowo związany ze współwystępującym przewlekłym stanem zapalnym. Nasilony proces zapalny o nieznannej etiologii, manifestujący się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) oraz amyloidu A i cytokin prozapalnych w surowicy, należy do tzw. nietradycyjnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [9, 10]. Czynniki te zestawiono w tabeli 1.

SUBKLINICZNY STAN ZAPALNY

Przewlekła choroba nerek i jej progresja jest nieodłącznie związana ze wzmoczoną reakcją zapalną organizmu. Stopień nasilenia odczynu zapalnego rośnie wraz z nasilaniem się stop-

Tabela 1. Tradycyjne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [9, 10]

Tradycyjne	Nietradycyjne
Starszy wiek	Niedokrwistość
Płeć męska	Hiperwolemia
Menopauza	Toksyny mocznicowe (np. ADMA)
Obciążenie rodzinne	Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej
Palenie tytoniu	Przewlekły stan zapalny
Mała aktywność fizyczna	Nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron
Otyłość	Nadmierna aktywacja współczulnego układu nerwowego
Cukrzyca	
Nadciśnienie tętnicze	
Obniżone stężenie HDL-C w surowicy	
Podwyższone stężenie LDL-C w surowicy	
Podwyższone stężenie fibrynogenu w surowicy	

HDL-C — cholesterol frakcji HDL; LDL — cholesterol frakcji LDL

nia niewydolności nerek [11]. W chorobach nerek przebiegających także bez upośledzenia ich czynności wydalniczej stwierdzano, częściej niż w populacji ogólnej, immunologiczne dowody przebytych zakażeń różnymi mikroorganizmami, takimi jak: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* czy wirusem cytomegalii (CMV), przyspieszającymi, jak się powszechnie uważa, proces miażdżycowy [12].

Białko C-reaktywne jest jednym z białek ostrej fazy zapalnej wytwarzanym w wątrobie pod wpływem krążącej interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF- α). Wzrost stężenia CRP w surowicy wiąże się ze wzrostem śmiertelności tych chorych z PChN, u których wystąpił ostry incydent wieńcowy [13]. Stężenie CRP rośnie wraz ze spadkiem GFR, a jego podwyższona wartość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u tych osób [12]. Podwyższone stężenie CRP w surowicy często wiąże się z wyższym stężeniem fibrynogenu w surowicy, co może sugerować związek między wzmocnionym odczynem zapalnym i reakcją prozakrzepową.

Stres oksydacyjny pełni istotną funkcję w podtrzymywaniu odczynu zapalnego i jest jedną z przyczyn dysfunkcji śródbłonna oraz powikłań PChN, takich jak miażdżycy, amyloidoza, niedożywienie oraz niedokrwistość [11]. U chorych z PChN stwierdza się niedobory tzw. wymiataczy wolnych rodników (witaminy C i E, selenu) oraz współwystępowanie stanów zwiększających aktywność prooksydacyjną (cukrzyca, stany zapalne, np. w przebiegu zakażeń układu moczowego lub kamicy moczowej).

Stan zapalny wiąże się, ze wzmoczoną ekspresją białek adhezyjnych. Interleukina-1 oraz TNF- α nasilają ekspresję zarówno ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule*), jak

Tabela 2. Udział mediatorów stanu zapalnego w rozwoju miażdżycy

	Miejsce wytwarzania	Funkcja biologiczna	Rola w procesie miażdżycy
VCAM-1	Śródbłonek	Ligand integryny VLA-4	Adhezja leukocytów Rekrutacja monocytów
ICAM-1	Śródbłonek, limfocyty T i B, komórki dendrytyczne	Ligand integryny LFA-1	Adhezja leukocytów Rekrutacja monocytów
VEGF-A	Śródbłonek	Czynnik wzrostu, ligand VEGFR	Stymulacja angiogenezy (prolifracji śródbłonka)
IL-6	Monocyty, makrofagi	Cytokina, ligand CD126	Aktywacja limfocytów T Stymulacja transformacji limfocytów B w plazmocyty Hamowanie wydzielania TNF- α
TNF- α	Głównie makrofagi	Cytokina, ligand TNF-R	Stymulacja makrofagów Rekrutacja neutrofilów
MMP typu 2	M.in. śródbłonek, trombocyty, makrofagi	Enzym degradujący kolagen typu IV	Destabilizacja blaszki miażdżycowej
MMP typu 9	M.in. śródbłonek, trombocyty, makrofagi	Enzym degradujący kolagen typu IV i V	Destabilizacja blaszki miażdżycowej Nasilanie syntezy cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-1)

VCAM-1, ICAM-1 — śródbłonkowe cząsteczki adhezyjne; VEGF-A — śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń typu A; IL-6, IL-1 — interleukina-6 i -1; TNF- α , TNF-R — czynniki martwicy nowotworów; MMP — metaloproteinaza; VLA-4 — późny antygen 4; LFA-1 — antygen limfocyta 1; VEGFR — receptor śródbłonkowego czynnika wzrostu

i VCAM-1 (*vascular adhesion molecule*). Cząsteczki te, występujące na powierzchni komórek śródbłonka, łączą się z odpowiednimi ligandami na leukocytach (ICAM-1 z LFA-1, VCAM-1 z VLA-4). Jest to szczególnie ważne dla procesu przemieszczania się komórek z krwi do miejsca uszkodzenia. Komórki zapalne występujące w blaszce miażdżycowej stanowią dowód toczącej się w niej reakcji zapalnej i są przyczyną jej destabilizacji, przebudowy i prawdopodobnie również źródłem cytokin stymulujących wytwarzanie przez wątrobę systemowych markerów zapalenia — białek ostrej fazy. Komórki zapalne naciekają blaszkę miażdżycową przede wszystkim w miejscu jej połączenia z wolną ścianą naczynia, czyli w okolicy najbardziej narażonej na mechaniczne rozrywanie przez siły związane z czynnikami hemodynamicznymi. Komórki nacieku zapalnego, uwalniając swoiste metaloproteinazy, destabilizują blaszkę miażdżycową zwiększając ryzyko pęknięcia blaszki i wystąpienia OZW. Udział mediatorów stanu zapalnego w rozwoju miażdżycy przedstawiono w tabeli 2.

VCAM-1 — śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna

Ta sialoglikoproteina pośredniczy w adhezji leukocytów do komórek śródbłonka i przekazywaniu sygnału, nasila adhezję limfocytów, monocytów, eozynofili i bazofili; uczestniczy w gromadzeniu monocytów w blaszce miażdżycowej. Jest zatem potencjalnym celem dla leków hamujących miażdżycę. Wzrost ekspresji VCAM-1 jest wywołany przez IL-4 i IL-13, a jego gwałtowna indukcja następuje w warunkach sprzyjają-

cych procesom miażdżycowym, zapoczątkowując proces niestabilności blaszki miażdżycowej. W blaszkach miażdżycowych pobranych od 27 pacjentów stwierdzono nasilenie ekspresji VCAM-1 oraz CRP, a równocześnie supresję ICAM-1, selektywny oraz inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) [14].

W nielicznych badaniach przeprowadzonych u pacjentów z PChN stwierdzono podwyższone stężenie VCAM-1 w surowicy korelujące ze stopniem upośledzenia czynności wydalniczej [15, 16].

ICAM-1 — śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna

ICAM-1 jest molekułą adhezyjną pojawiającą się w błonie komórkowej limfocytów T i B, komórek śródbłonka i innych komórek nabłonkowych, komórek dendrytycznych, jest również receptorem dla rinowirusów. Mediatorzy zapalne, takie jak IL-1, IL-3, IL-5, TNF- α , IFN- γ , lipopolisacharydy zwiększają jej ekspresję [17]. Ekspresja ICAM-1 jest regulowana na poziomie transkrypcyjnym przez 4 podstawowe szlaki: NF κ B, JAK/STAT i IFN- α , AP-1 oraz kinazę MAP i PKC (fosfokinazę C). NF κ B jest jednym z ważniejszych czynników aktywujących ICAM-1 w komórce. Ponadto wykazano, że aktywatory PKC (ester forbolu, dwumaślan forbolu), zwiększają ekspresję ICAM-1. Precyzyjny mechanizm regulacji PKC nie został w pełni poznany, ale wykazano, że leki blokujące aktywność PKC hamują transkrypcję ICAM-1 [17].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach dostarczyły dowodów potwierdzających udział komórek zapalnych w miażdżycy i związanych z nią incydentów sercowo-naczy-

niowych. Istnieje hipoteza, że czynnik inicjujący (utleniona cząsteczka LDL lub czynnik zakaźny, np. *Chlamydia pneumoniae*) nasila ekspresję molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonna oraz zwiększa sekrecję chemoatraktantów. Przyciągane komórki zapalne oraz monocyty wędrują między komórkami śródbłonna do tkanki łącznej, gdzie przekształcają się w tkankowe makrofagi pochłaniające złogi lipidów (komórki piankowe). Z czasem w wyniku toczącego się procesu dochodzi do przekształcenia plamki tłuszczowej we włóknistą blaszkę. Następnie rozwija się blaszka miażdżycowa i w efekcie końcowym pojawia się tzw. blaszka niestabilna będąca przyczyną incydentu sercowo-naczyniowego [18]. Dowodem pośrednim na udział molekuł adhezyjnych jest podwyższone stężenie sICAM-1 oraz sVCAM-1 w surowicy u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową oraz ostrym zawałem serca [19]. Ponadto wyższe stężenie sICAM-1 obserwowano u pacjentów palących tytoń [19]. Również inne prace potwierdzają udział śródbłonkowych molekuł adhezyjnych w procesie tworzenia się niestabilnej blaszki miażdżycowej [20]. Wykazano, że stężenie sCD40L było znacząco wyższe u pacjentów z zawałem serca oraz korelowało dodatnio ze stężeniem sICAM-1 ($r = 0,413$). Nasiloną ekspresję VCAM-1 oraz ICAM-1 można zatem uznać za czynnik umożliwiający ocenę stopnia nasilenia procesu zapalnego toczącego się w śródbłonie naczyniowym. Stężenie molekuł adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1 oraz E-selektyny u pacjentów dializowanych otrzewnowo (CAPD) jest istotnie wyższe [21]. Stężenie ICAM-1 w surowicy koreluje z nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [21].

Również u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie w surowicy ICAM-1 jest podwyższone przy współwystępowaniu choroby wieńcowej (282 ± 18 v. 242 ± 9 ng/ml; $p < 0,05$) [22]. Ponadto stężenie ICAM-1 w analizie hazardu Coxa (z uwzględnieniem płci, stężenia CRP, występowania niedożywienia i choroby wieńcowej) okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów (RR = 1,008, 95% CI 1,002–1,014; $p < 0,001$).

VEGF-A — śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń typu A

Gen ten należy do rodziny czynników wzrostu PDGF/VEGF i koduje białko, które często występuje w postaci homodimeru połączonego wiązaniem dwusiarczkowym. Glikozylowane białko jest czynnikiem wzrostowym (mitogenem), które specyficznie oddziałuje na komórki śródbłonna (stymuluje proliferację i hamuje apoptozę komórek śródbłonna, pobudza migrację komórek śródbłonna), indukuje powstawanie naczyń (angiogenezę) i zwiększa przepuszczalność ściany naczyniowej. W pracy Panutsopoulos i wsp. [23] przedstawili ocenę związku między poziomem ekspresji genu VEGF-A oraz receptora 1 genu TGF (*transforming growth factor*) w ludzkich blaszkach miażdżycowych. Badaniem objęto fragmenty naczyń wieńcowych pobrane od 26 pacjentów. Na pod-

stawie analizy histopatologicznej podzielono badane tkanki na 4 grupy: brak zmian (NL), blaszka tłuszczowa (FS), stabilna blaszka miażdżycowa (P) oraz niestabilna blaszka miażdżycowa (CL). Zaobserwowano, że poziom ekspresji VEGF-A wzrastał wraz z nasileniem stopnia miażdżycy, co potwierdza jego istotną rolę w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (w efekcie wystąpienie OZW). Donoszono również o związku polimorfizmu VEGF w *locus* -460 (C/T) i +405 (G/C) z progresją niewydolności nerek (OR_{CC.v.TT} wynosił 1,59; $p < 0,05$) [24].

Interleukina-6

Interleukina-6 jest jedną z najważniejszych i najbardziej wielokierunkowo działających cytokin. Jest wydzielana głównie przez monocyty i makrofagi pod wpływem IL-1 i innych cytokin prozapalnych. Z jednej strony silnie pobudza procesy zapalne, a z drugiej może hamować wydzielanie TNF- α . Interleukina-6 aktywuje limfocyty T (wraz z IL-1), stymuluje różnicowanie limfocytów B i komórek plazmatycznych, pobudza krwiotworzenie (synergizm z IL-3), jest czynnikiem pirrogennym i stymuluje produkcję białek ostrej fazy. W komórkach śródbłonna stymuluje ekspresję rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1), pośredniczącej w adhezji i migracji leukocytów przez śródbłonek, oraz hamuje ekspresję lipazy lipoproteinowej w adipocytach (podobnie jak TNF- α), co prowadzi do nasilenia lipolizy i rozwoju dyslipidemii [22].

U pacjentów z OZW [25] stwierdza się podwyższone stężenie IL-6, które koreluje z parametrami echokardiografii wewnątrznaczyniowej, w tym z powierzchnią blaszki ($r = 0,48$; $p < 0,01$). Wyniki tego badania sugerują, że IL-6 jest wydzielana z uszkodzonej, niestabilnej blaszki miażdżycowej, a regionalna aktywacja makrofagów ma istotne znaczenie w procesie zamykania tętnicy w przebiegu OZW. Stężenie IL-6 odzwierciedla również nasilenie dysfunkcji śródbłonna w OZW [26, 27] i stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu u chorych z PChN. Natomiast w badaniu FRISC-II [28], obejmującym 3027 pacjentów z zawałem bez uniesienia odcinka ST oraz 447 zdrowych ochotników, nie wykazano zależności między stężeniem w surowicy IL-6 i CRP a obniżeniem odcinka ST, stężeniem troponiny T i rokowaniem odległym.

Również u chorych przewlekle dializowanych stężenie IL-6 w surowicy jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (HR = 2,6; 95% CI 1,4–4,3; $p < 0,01$) [28]. Obserwacja ta została potwierdzona przez innych badaczy w grupie 173 chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym [29].

Metaloproteiny

Białka z rodziny metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowych (MMP) w warunkach fizjologicznych biorą udział w procesie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Uczestniczą w procesach rozwoju płodowego, reprodukcji, przebudowie tkanek oraz w procesach chorobowych: tworzeniu

tętniaków, zmianach zwyrodnieniowych stawów i powstawaniu przerzutów nowotworowych.

MMP-2 jest enzymem degradującym IV typ kolagenu, będący głównym składnikiem błony podstawnej. Enzym ten odgrywa istotną rolę w rozpadzie endometrium w czasie menstruacji, regulacji unaczynienia tkanek czy odpowiedzi zapalnej. Także MMP-9 jest enzymem degradującym typ IV i V kolagenu, jak również mobilizującym komórki prekursorowe szpiku kostnego indukowane przez IL-8.

Metaloproteiny odgrywają istotną rolę w destabilizowaniu blaszki miażdżycowej oraz stymulują wydzielanie TNF- α oraz IL-1. Pewien wzrost stężenia MMP-9 zaobserwowano u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [30], któremu towarzyszyło również podwyższone stężenie w surowicy inhibitora MMP-1 (TIMP-1), korelujące z wartością CRP ($r = 0,594$). W niestabilnych blaszkach miażdżycowych wzrasta ekspresja metaloproteiny MMP-9 [31], co znajduje odzwierciedlenie w znacznie podwyższonym stężeniu MMP-9 w surowicy. Tym samym podwyższone stężenie MMP-9 w surowicy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wskazuje na nasilenie przewlekłego procesu zapalnego oraz obecność nacieków blaszek miażdżycowych przez makrofagi i limfocyty T.

Badania przeprowadzone w małej grupie pacjentów z PChN ($n = 30$) w przebiegu nadciśnienia tętniczego (bez współistniejącej cukrzycy i białkomoczu) wykazały, że stężenia MMP-9 oraz MMP-2 są istotnie wyższe w grupie z PChN niż w grupie kontrolnej osób zdrowych (odpowiednio $157,9 \pm 13,6$ v. $80,1 \pm 20,3$ ng/ml; $p < 0,01$, oraz $244,0 \pm 15,6$ v. $186,0 \pm 22,9$ ng/ml; $p < 0,05$) [32].

TNF- α — czynnik martwicy nowotworów

Ta 182-aminokwasowa glikoproteina jest głównie wydzielana przez makrofagi, a w znacznie mniejszych ilościach przez inne komórki (adipocyty, keranocyty, fibroblasty, neutrofile, mastocyty). Cytokina ta bierze udział w regulacji wielu procesów biologicznych: proliferacji komórek, różnicowaniu, apoptozie i metabolizmie lipidów oraz w procesie krzepnięcia. Wykazuje działanie cytotoksyczne wobec wielu linii komórek nowotworowych oraz komórek zarażonych patogenami, pobudza wątrobę do produkcji białek ostrej fazy zapalnej (w tym CRP), zwiększa insulinooporność tkanek obwodowych, powoduje stymulację fagocytozy i przyciąganie neutrofilów.

Podwyższone stężenie w surowicy TNF- α jest istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zawału serca [33]. Według Benneta i wsp. [33] podwyższone stężenie TNF- α wiąże się z 1,7-krotnie, a u osób otyłych aż z 3,4-krotnie wyższym ryzykiem zawału serca. Ponadto predyspozycja genetyczna zwiększonej produkcji TNF- α zwiększa ryzyko wystąpienia OZW u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca [34]. Genotypy G/A oraz A/A polimorfizmu TNF- α (locus w pozycji -308), wiążące się z wysoką podstawową aktywnością transkrypcyjną tego

geny, przyczyniały się do 1,94-krotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia OZW względem genotypu G/G. Natomiast Vaccaro i wsp. [15] wykazali, że w grupie kontrolnej stężenie TNF- α było istotnie wyższe niż w grupie badanej. Wykazali również korelacje między stężeniami CRP i VCAM-1 ($r = 0,39$), ICAM-1 ($r = 0,41$) oraz TNF- α ($r = 0,42$) [15].

PODSUMOWANIE

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych opublikowanych w ostatnich latach wykazano, że przewlekłe choroby nerek przebiegające ze zmniejszonym GFR są istotnym tzw. nietypowym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Zwiększenie śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zachodzi już przy redukcji GFR < 59 ml/min/1,73 m².

Wśród pacjentów dializowanych zdarzenia sercowo-naczyniowe są powodem przedwczesnej śmiertelności (50% wszystkich zgonów) oraz przyczyną ponad 40% wszystkich hospitalizacji [35]. Wśród osób z niewydolnością nerek śmiertelność z przyczyn kardiologicznych jest 10–20-krotnie większa niż w populacji ogólnej [19].

Spośród wielu czynników uczestniczących w powstawaniu choroby niedokrwiennej serca i naczyń u pacjentów z niewydolnością nerek istotną rolę odgrywa również przewlekły proces zapalny o nieznannej etiologii. Uważa się, że toczący się proces zapalny jest odpowiedzialny za niekorzystną przebudowę blaszki miażdżycowej oraz jej destabilizację, a w efekcie pęknięcie blaszki i wystąpienie OZW. Istotnymi mediatorami zapalnymi w patogenezie OZW są tzw. białka ostrej fazy: fibrynogen, białko C-reaktywne, śródbłonkowe cząsteczki adhezyjne (VCAM-1, ICAM-1) oraz selektywne, osoczowy amyloid A (SAA), metaloproteiny, interleukina 1 oraz 6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) oraz śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF).

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Culleton BF, Larson MG, Evans JC et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 1785–1790.
2. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney awareness, prevalence and trends among U.S. adults. 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 180–188.
3. Król E, Czarniak P, Rutkowski B. Nadciśnienie tętnicze a przewlekła choroba nerek. Wyniki programu wczesnego wykrywania chorób nerek w Polsce (PolNef). *Naciśnienie Tętnicze*, 2007; 11: 114–122.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloh CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1296–1305.
5. Risch L, Sagmeister M, Huber A. Chronic renal disease and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2005; 352: 199–200.
6. Wison S, Foo K, Cunningham J et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 1051–1054.
7. McCullough PA. Acute coronary syndromes in patients with renal failure. *Curr Cardiol Rep*, 2003; 5: 266–270.

8. Suwaidi A, Reddan DN, Williams K et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002; 106: 974–980.
9. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systemic review of the literature. *Can J Cardiol*, 2004; 20: 1212–1218.
10. Rutkowski B, Rutkowski P. Serce a nerki. *Przeg Lek*, 2005; 62 (Suppl. 2): 3–6.
11. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18: 1272–1280.
12. Zebrack JS, Anderson JL, Beddhu S et al. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 57–63.
13. Crook ED, Thallapureddy A, Migdal S et al. Lipid abnormalities and renal disease: is dyslipidemia a predictor of prognosis of renal disease? *Am J Med Scien*, 2003; 325: 340–348.
14. Merlini PA, Rossi ML, Faioni EM et al. Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in human coronary atherosclerotic plaques. *Ital Heart J*, 2004; 5: 42–47.
15. Vaccaro F, Mulè G, Cottone S et al. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch Med Res*, 2007; 38: 534–538.
16. Linden E, Cai W, He JC et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE Activation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3: 691–698.
17. Niessen HW, Krijnen PA, Visser CA, Meijer CJ, Hack CE. Inter-cellular adhesion molecule-1 in the heart. *Ann NY Acad Sci*, 2002; 973: 573–585.
18. Yeh ETH, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein. Linking inflammation to cardiovascular complication. *Circulation*, 2001; 104: 974–975.
19. Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowiński P. Assessment of serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *Przeg Lek*, 2003; 60: 445–450.
20. Peng DQ, Zhao SP, Li TF, Li J, Zhou HN. Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*, 2002; 319: 19–26.
21. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intracellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 1258–1263.
22. Stevinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15: 1624–1630.
23. Panutsopoulos D, Papalambros E, Sigala F, Zafiroopoulos A, Arvanitis DL, Spandidos DA. Protein and mRNA expression levels of VEGF-A and TGF-beta1 in different types of human coronary atherosclerosis lesions. *Int J Mol Med*, 2005; 15: 603–610.
24. Summers AM, Coupes BM, Brennan MF et al. VEGF-460 genotype plays an important role in progression to chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 2427–2432.
25. Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N et al. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in the infarct related coronary artery of acute myocardial infarction. *Circ J*, 2004; 68: 451–454.
26. Lee KW, Blann AD, Lipy GY. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2006; 111: 302–308.
27. Malarstiq A, Wallentin L, Sieqbahn A. Genetic variations in the interleukin-6 gene in relation to risk and outcomes in acute coronary syndrome. *Thromb Res*, 2007; 119: 467–473.
28. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: S83–S88.
29. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 1684–1688.
30. Nanni S, Melandri G, Hanemaaijer R et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphism. *Transl Res*, 2007; 149: 134–144.
31. Chen F, Eriksson P, Hansson GK et al. Expression of matrix metalloproteinase 9 and its regulators in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Int J Mol Med*, 2005; 15: 57–65.
32. Friese RS, Rao F, Khandrika S et al. Matrix metalloproteinases. Discrete elevations in essential hypertension and hypertensive end-stage renal disease. *Clin Exp Hypertens*, 2009; 31: 521–533.
33. Bennet AM, van Maarle MC, Hallqvist J et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphism with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2006; 187: 408–414.
34. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Vidra NV et al. Association between TNF-alpha -308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: the CARDIO2000- GENE Study. *Genet Med*, 2005; 7: 411–416.
35. Babińska M, Chudek J, Owczarek A, Prochaczek F, Więcek A. Ostre zespoły wieńcowe u chorych z przewlekłymi chorobami nerek: czynniki ryzyka, profilaktyka oraz leczenie. *PAMW*, 2005; 114: 1226–1235.