

Joanna Kamińska¹, Marek Stopiński¹, Natalia Krata², Barbara Moszczuk², Bartosz Foroniewicz²¹Oddział Chorób Wewnętrznych i Stacja Dializ, Szpital Zachodni im. św. Jana Pawła II w Grodzisku Mazowieckim²Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Biomarkery uszkodzenia naczyń u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a growing public health problem worldwide. The high incidence of cardiovascular diseases (CVD) and high mortality rates in patients with CKD, particularly in advanced stages, bring a rationale for better risk stratification in this population. Known risk factors such as inflammation, oxidative stress, anemia, and bone mineral disorders contribute by large to the high incidence of cardiovascular complications diagnosed in patients with CKD. Metabolic biomarkers related

to these events might be valuable in predicting CVD. The accurate assessment of cardiovascular risk at an early stage could facilitate more aggressive and better tailored treatment of selected patients in order to reduce event rates. In this review, we discuss the epidemiology of CKD and CVD, the mechanisms of vascular calcification, as well as established and emerging laboratory biomarkers for the cardiovascular risk assessment in CKD.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 1–9

Key words: biomarkers, calcification, cardiovascular diseases, chronic kidney disease

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest istotnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Według opracowań epidemiologicznych odsetek pacjentów z CKD w odniesieniu do populacji ogólnej sięga 10–13%, co stanowi około 600 milionów osób [1, 2]. Szacuje się, że w Polsce choroba nerek występuje u 10–12% społeczeństwa, czyli 4–4,5 mln osób. Niestety są to jedynie dane szacunkowe, gdyż polskie rejestry obejmują pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*), a dokładna liczba chorych we wcześniejszych stadiach CKD nie jest znana [3]. Mimo to można przypuszczać, że co dziesiąty Polak może nie być świadomy choroby nerek, tym bardziej że w początkowych stadiach CKD może przebiegać bezobjawowo. Wraz ze wzrostem częstości CKD rośnie częstość ESRD [4].

W 2015 roku w Polsce dializoterapię rozpoczęło 6247 chorych, co odpowiada 164 osobom na milion mieszkańców. Dla porównania, w roku 2014 liczba ta wynosiła 113. Oszacowano, że całkowita liczba pacjentów dializowanych w Polsce w 2015 roku to niemal 20 tysięcy.

Wiadomo, że chorzy z CKD są obciążeni wysokim ryzykiem zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*). W badaniu *Global Burden of Disease* obliczono, że w 2010 roku CVD spowodowały 29,6% wszystkich zgonów na świecie — dwa razy więcej niż skutek nowotworów [5]. Tymczasem u pacjentów z CKD śmiertelność w przebiegu CVD sięga aż 40% [6], a wśród chorych leczonych dializami odsetek ten może być jeszcze wyższy. Szacuje się, że u tych ostatnich śmiertelność z przyczyn CVD jest 10–20-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną, a tylko 40% chorych rozpoczynających leczenie hemodializami nie

▶▶ U pacjentów z CKD śmiertelność w przebiegu CVD sięga aż 40%◀◀

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Bartosz Foroniewicz
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
tel.: 22 502 16 41 faks: 22 502 21 27
e-mail: b.foronc@gmail.com

ma istotnych klinicznie zwapnień w tętnicach wieńcowych [4]. Trzeba pamiętać, że migotanie przedsionków rozpoznaje się w tej grupie 10–20-krotnie częściej, a populacja pacjentów dializowanych jest dziś znacznie starsza niż przed 10–20 laty. Poprawa jakości leczenia przeddializacyjnego powoduje, że rozpoczęcie terapii nerkozastępczej może mieć miejsce w 8., a nawet 9. dekadzie życia. Powyższe fakty mają istotne znaczenie dla wyników przeżycia w grupie pacjentów dializowanych.

▶▶Przyczyny zwiększonej zachorowalności na CVD i związanej z nimi śmiertelności chorych z CKD są złożone◀◀

▶▶Chorzy z CKD mają 2–5-krotnie bardziej nasiloną kalcyfikację naczyń wieńcowych niż ich rówieśnicy bez CKD◀◀

▶▶Kalcyfikacja naczyń oraz zastawek serca i mięśnia sercowego mogą się nasilać wraz z progresją CKD i czasem trwania hemodializ◀◀

Przyczyny zwiększonej zachorowalności na CVD i związanej z nimi śmiertelności chorych z CKD są złożone. Przyspieszony rozwój miażdżycy w tej grupie pacjentów wynika nie tylko z tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość i hiperlipidemia czy palenie tytoniu, lecz także z czynników wywołujących samym uszkodzeniem nerek. Z jednej strony CVD należą do wiodących czynników chorobowości i śmiertelności pacjentów z CKD, z drugiej zaś CKD jest uważana za istotny czynnik ryzyka CVD. Tę dwukierunkową interakcję określa się mianem zespołu sercowo-nerkowego (CRS, *cardiorenal syndrome*) [7]. Analizując mechanizmy CRS, zwraca się coraz większą uwagę na obecność stanu zapalnego, dysfunkcję śródbłonna oraz wpływ toksyn mocznicowych. Zespół MIA (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis*; niedożywienie, stan zapalny, miażdżycy) jest często stwierdzany u chorych z mocznicą i koreluje z zachorowalnością na CVD. Inny ważny czynnik wpływający na uszkodzenie śródbłonna naczyń stanowi wysoki poziom stresu oksydacyjnego wywieranego przez utlenowane lipidy, proteiny, węglowodany, w szczególności zaawansowane końcowe produkty glikacji, a także gromadzenie wapnia w ich ścianach.

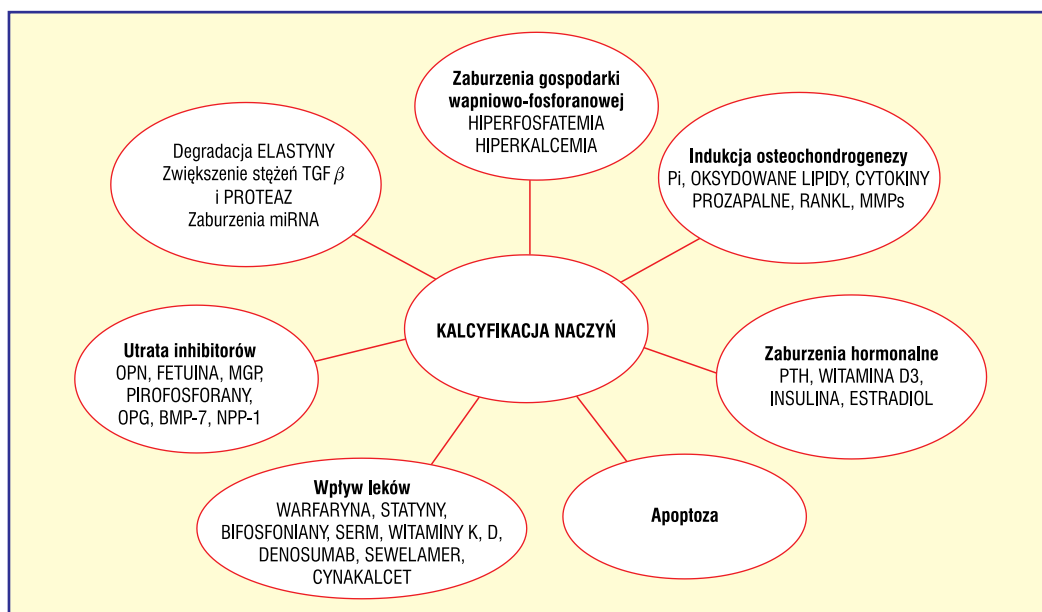
KALCYFIKACJA NACZYŃ U CHORYCH Z CKD

Kalcyfikacja ścian naczyń w oczywisty sposób zmniejsza ich elastyczność, powodując pogorszenie parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego. W ten sposób może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*) i niewydolności serca (HF, *heart failure*), przez co zwiększa chorobowość i śmiertelność pacjentów, zwłaszcza po 60. roku życia. Zaobserwowano, że chorzy z CKD mają 2–5-krotnie bardziej nasiloną kalcyfikację naczyń wieńcowych niż ich rówieśnicy bez CKD [8]. Stopień zaawansowania i rozległość depozytów wapnia w ścianie naczyń są

kluczowym czynnikiem ryzyka epizodów niedokrwiennej i niezależnie od wieku pacjenta zwiększają nawet 5-krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów wieńcowych. Co ciekawe, czynniki ryzyka kalcyfikacji naczyń są podobne do czynników ryzyka miażdżycy. Sugeruje się jednak, że w patogenezie uszkodzenia narządów większą rolę odgrywa sztywność ściany naczyń, rozwijająca się na tle kalcyfikacji, niż okluzja jego światła, spowodowana pękniętą blaszką miażdżycową [8].

Kalcyfikacja naczyń oraz zastawek serca i mięśnia sercowego mogą się nasilać wraz z progresją CKD i czasem trwania hemodializ. Jednym z najistotniejszych elementów patogenezy kalcyfikacji u pacjentów z CKD są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wysokie stężenia parathormonu (PTH) i fosforanów, uważane za niezależne czynniki ryzyka zgonów z przyczyn CVD i charakterystyczne dla tej populacji chorych, zwłaszcza w połączeniu z leczeniem witaminą D oraz preparatami wapnia, nasilają te procesy. Zmniejszona hydroksylacja witaminy D skutkuje nieadekwatną ilością jej aktywnej formy, ograniczeniem wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego i hipokalcemią, która z kolei stymuluje gruczoły przytarczyczne do nadmiernego wydzielania PTH. W rozwoju zaburzeń mineralnych w CKD istotną rolę odgrywa także czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor*), produkowany głównie przez osteocyty [9]. Jednym z efektów jego działania jest hamowanie tworzenia aktywnej postaci witaminy D oraz wchłaniania zwrotnego fosforu w cewkach proksymalnych. Stężenie FGF 23 w surowicy wzrasta wraz z postępem CKD, prowadząc dodatkowo do rozwoju oporności receptorów dla witaminy D i wapnia na przytarczycach, co powoduje ich rozrost. Pojawiające się wtórnie zmiany w strukturze układu kostnego mogą prowadzić do złamań, natomiast zwapnienia w naczyniach tętnicznych i sercu zwiększają ryzyko CVD. Wykazano, że stężenie PTH w surowicy przekraczające 300 pg/ml zwiększa ryzyko zgonu. Należy jednak pamiętać, że zbyt niskie stężenie PTH także wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [10]. Czynnikiem wpływającym na kalcyfikację naczyń jest oczywiście znacznie więcej, co zobrazowano na rycinie 1.

Kalcyfikacja może obejmować wszystkie tętnice i rozwijać się zarówno w błonie wewnętrznej, jak i środkowej. Rzadko występuje pod postacią groźnej dla życia kalcyfikacji drobnych naczyń skóry, prowadzącej do jej martwicy. Lokalizacją typową dla CKD jest błona środkowa



▶▶ W praktyce klinicznej w celu określenia zaawansowania kalcyfikacji naczyń wykorzystuje się tzw. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS, *calcium score*)◀◀

Rycina 1. Czynniki wpływające na kalcyfikację naczyń. BMP (*bone morphogenetic protein*) — białko morfogenetyczne kości; MGP (*matrix GLA protein*) — białko GLA macierzy; MMPs (*metalloproteinases*) — metaloproteinazy; miRNA — mikroRNA; NPP-1 (*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1*) — ektonukleotyd pirofosfatazy/fosfodiesterazy-1; OPG — osteoprotegeryna; OPN — osteopontyna; Pi — fosforany nieorganiczne; PTH — parathormon; RANKL (*receptor activator for nuclear factor κB ligand*) — ligand aktywatora receptora dla czynnika jądrowego kappa-B; SERM (*selective estrogen receptor modulators*) — selektywne modulatory receptora estrogenowego; TGF β (*transforming growth factor beta*) — transformujący czynnik wzrostu beta

wa, a rozwijająca się w niej kalcyfikacja stanowi złożony proces, obejmujący m.in. fenotypową przemianę komórek mięśni gładkich w tkankę kostną podlegającą mineralizacji, która jest regulowana wieloma czynnikami (tab. 1) [11].

W praktyce klinicznej w celu określenia zaawansowania kalcyfikacji naczyń wykorzystuje się tzw. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS, *calcium score*). Wynik uzyskany podczas tomografii komputerowej umożliwia z około 85-procentową czułością i 75–85-procentową swoistością określenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, nawet u osób bez objawów klinicznych [12]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) jako uwapnione blaszki miażdżycowe traktuje się obszary o powierzchni co najmniej trzech sąsiadujących pikseli, jednak nie mniejsze niż 1 mm², i o gęstości powyżej 130 jednostek Hounsfielda (j.H.). Na podstawie tych pomiarów zaproponowano skale służące do określenia CS. Najczęściej stosuje się skalę Agatstona, która opiera się na obliczeniu powierzchni wszystkich pikseli o gęstości powyżej 130 j.H. we wszystkich tętnicach wieńcowych i ich zsumowaniu [13]. Taka metoda pomiaru CS cechuje się podobną czułością i swoistością jak inne metody wykorzystywane w diagnostyce CAD, na przykład test wysiłko-

Tabela 1. Czynniki regulujące kalcyfikację naczyń

Czynniki stymulujące	Czynniki hamujące
Fosforany nieorganiczne	Pirofosforany
Fosfataza zasadowa	Statyny
TGF β	Kwasy tłuszczowe omega-3
25-hydroksycholekalcyferol	Tropoelastyna
CAMP	Bisfosfoniany
MAP kinaza	MGP
Ox-LDL	BMP-7
Homocysteina	Osteopontyna
Glukoza	Osteoprotegryna
Endotelina-1	Fetuina-A
Produkty degradacji elastyny	Klotho
Pit-1	Smad-6
Leptyna	Anhydraza węglanowa
BMP2-Msx2-Wnt	Jony Mg ²⁺
MMPS	Nukleotydy

BMP (*bone morphogenetic protein*) — białko morfogenetyczne kości; BMP2-Msx2-Wnt (*bone morphogenetic protein 2 related pathway*) — szlak sygnałowy związany z BMP2; cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) — cykliczny adenylozomonofosforan; LDL (*low density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; MAP (*mitogen-activated protein kinases*) — kinaza aktywowana miogenami; MGP (*matrix GLA protein*) — białko GLA macierzy; MMPs (*metalloproteinases*) — metaloproteinazy; Ox-LDL — oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości; Pit-1 (*phosphate inorganic transporter-1*) — kotransporter fosforanów zależny od jonów sodu; Smad — przekaznik sygnału TGF β do jądra komórkowego; TGF β (*transforming growth factor beta*) — transformujący czynnik wzrostu beta

wy czy stres ECHO. Jednak w odróżnieniu od nich na wyniki uzyskiwane przy użyciu skali Agatstona nie wpływają takie ograniczenia,

Tabela 2. Interpretacja wyników oceny wskaźnika kalcyfikacji w badaniu tomografii komputerowej (wg *American Heart Association*, na podstawie [14])

Calcium score (CS)	Wynik	Interpretacja
0	Ujemny	Wyjątkowo małe prawdopodobieństwo obecności blaszek miażdżycowych, w tym blaszek niestabilnych
		Wyjątkowo małe prawdopodobieństwo zwężenia światła naczynia wieńcowego
		Wyjątkowo małe prawdopodobieństwo zdarzenia wieńcowego (0,1% rocznie) w okresie najbliższych 5 lat
> 0	Dodatni	Obecność blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych
		Im większa wartość CS, tym większe nasilenie miażdżycy
		Wartość CS koreluje z łączną ilością blaszek miażdżycowych, ale nasilenie miażdżycy jest niedoszacowane
> 100	Wysoki dodatni	Wysokie ryzyko zdarzenia wieńcowego (> 2% rocznie w ciągu najbliższych 5 lat)

►► Niektóre biomarkery uszkodzenia naczyń mogą znaleźć zastosowanie w praktyce ◀◀

jak: niezdolność do wykonania wysiłku przez badanego, stosowane przez niego leki, nieprawidłowości w EKG uniemożliwiające interpretację badania czy zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego. Z drugiej strony pewnym ograniczeniem metody pomiaru CS jest potrzeba utrzymania podczas badania miarowej czynności serca 60–70/min. W związku z tym migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu mogą stanowić problem w prawidłowym oszacowaniu CS. Niestety nie ma jednomyślności co do wykorzystania CS w codziennej praktyce ani wytycznych opracowanych z myślą o subpopulacji chorych z CKD. Jedną z najczęściej stosowanych interpretacji wyników badania przedstawiono w tabeli 2 [14].

Zalecenia towarzystw naukowych sugerują, aby decyzji dotyczących dalszej diagnostyki (test wysiłkowy, koronarografia) nie podejmować jedynie na podstawie wyniku CS, ze względu na słabą korelację ze stopniem zwężenia naczynia wieńcowego u danego pacjenta — powinny się one opierać na ocenie dotychczasowego przebiegu choroby i innych konwencjonalnych kryteriach klinicznych [14].

MARKERY STANU ZAPALNEGO I KALCYFIKACJI NACZYŃ

Jeśli wziąć pod uwagę pogarszającą się sytuację epidemiologiczną CKD i powikłań sercowo-naczyniowych, nie dziwi fakt, że w ostatnich latach istotnie wzrosła liczba badań nad określeniem czynników, które pomogłyby przewidywać zachorowalność i śmiertelność pacjentów z CKD z powodu CVD. Obecnie, poza omówioną wcześniej tomografią komputerową z oceną CS, powszechnie dostępnymi badaniami przydatnymi w diagnostyce CVD są elektrokardiografia, USG serca, 24-godzin-

ne monitorowanie metodą Holtera, a także ocena wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i stężenia lipidów, troponin sercowych czy N-końcowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP). Niestety odchylenia w tych badaniach pojawiają się zazwyczaj, gdy choroba już się rozwinęła. Przydatne byłoby zatem ich uzupełnienie lub zastąpienie takimi markerami, które pozwoliłyby wcześniej przewidzieć rozwój choroby [15, 16]. Lista potencjalnych biomarkerów jest długa, a część z nich może mieć szansę na zastosowanie w praktyce (tab. 3).

Peptydy natriuretyczne to rodzina hormonów biorących udział w regulacji wolemii i natremii, o działaniu natriuretycznym, diuretycznym i rozszerzającym naczynia krwionośne. Najlepiej poznano trzy hormony: przedsionkowy (ANP, *atrial natriuretic peptide*), typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*). Ich wspólnymi cechami są 17-aminokwasowa struktura pierścieniowa oraz cel działania, jakim jest ochrona układu sercowo-naczyniowego przed nadmiarem wody [16]. Podwyższone stężenie ANP stanowi predyktor śmiertelności w CKD i u dializowanych oraz nagłej śmierci sercowej i zawału serca u dializowanych. Jednak jako biomarker CVD u chorych z CKD największe znaczenie spośród peptydów ma prohormon BNP. Stężenie jego N-końcowego fragmentu NT-proBNP koreluje z dysfunkcją lewej komory i zaawansowaniem zastoinowej HF, będąc złym czynnikiem rokowniczym nie tylko w populacji ogólnej, lecz także u pacjentów z CKD. NT-proBNP jest wykorzystywany w monitorowaniu leczenia HF w tej grupie chorych i jako czynnik ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków. Udowodniono też, że NT-proBNP stanowi niezależny predyktor zgonu z powodu HF u chorych

Tabela 3. Biomarkery uszkodzenia naczyń i chorób układu sercowo naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD)

Biomarker	Miejsce produkcji	Kumulacja w CKD/wpływ dializy	Choroby układu sercowo-naczyniowego				
			ATH	CAD	MI	HF	SCD
ANP	Ściana przedsionków serca	TAK/dializuje się w małym stopniu			+	+	+
BNP	Ściana komór serca				U chorych dializowanych		
CNP	Śródbłonek, kardiomiocyty						
Tn T, I	Kardiomiocyty	TAK/wzrasta u chorych dializowanych		+	+	+	+
CRP	Hepatocyty	TAK/wzrasta u chorych dializowanych		+	+		
FETUINA A		TAK/?		+			+
APN	Adipocyty	TAK	+				
LEPTYNA		TAK	+				
REZYSTYNA		??	+	+			
FGF23	Osteocyty	TAK		+			
SKLEROSTYNA		TAK/wzrasta u dializowanych					+/?
DKK-1							
KLOTHO	Śródbłonek, mięśnie gładkie naczyń, przytarczycy, cewki nerkowe	??					
KOPEPTYNA	Przysadka, podwzgórze	TAK		+	+	+	+
NGAL	Ludzkie neutrofile, makrofagi	Związany z eGFR					
	Nerki, tchawica, płuca, żołądek, śródbłonek			+	+	+	+
GDF15	Wątroba/?	??		+		+	+
ADMA	Śródbłonek/?	Wydalanie przez nerki		+		+	+
PON1	?	Związany z eGFR/zmniejsza się u dializowanych	+	+			+
OPG	Układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki	??	+	+	+		
OPN	Monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, NK, osteocyty, komórki nabłonka, limfocyty T	??	+				
HCY	Wątroba/?	??	+	+	+		
MGP	Chondrocyty, mięśnie gładkie naczyń	??	+				

ADMA (*asymmetric dimethylarginine*) — asymetryczna dimetyloarginina; ANP (*atrial natriuretic peptide*) — przedsionkowy peptyd natriuretyczny; APN — adiponektyna; ATH — miażdżycza; BMP (*bone morphogenic protein*) — białko morfogenetyczne kości; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienna serca; CNP (*C-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu C; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; DKK-1 (*Dickkopf-related protein 1*) — białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; FGF23 (*fibroblast growth factor, FGF-23*) — czynnik wzrostu fibroblastów 23; GDF15 (*growth differentiation factor 15*) — czynnik wzrostu/różnicowania 15; HCY — homocysteina; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; MGP (*matrix Gla protein*) — białko GLA macierzy; NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) — lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii; OPG — osteoprotegeryna; OPN — osteopontyna; PON1 — paraoksonaza 1; SCD (*sudden cardiac death*) — nagły zgon sercowy; Tn — troponina

z wartością estymowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 60 ml/min, a w połączeniu z troponiną sercową T wykazuje silny związek z zawałem serca i nagłą śmiercią sercową u bezobjawowych chorych z ESRD [17].

Troponiny sercowe (Tn T oraz I) są dobrze znanymi i stosowanymi od wielu lat w praktyce markerami uszkodzenia mięśnia sercowego. Stanowią składowe aparatu kurczliwego mięśni

prądkowanych serca i ich stężenie we krwi wzrasta podczas uszkodzenia właśnie tych mięśni. U pacjentów z CKD w okresie przeddializacyjnym stężenie Tn T wzrasta (w nie do końca wyjaśnionym mechanizmie), nawet gdy nie doszło do zawału serca, i jest czynnikiem predykcyjnym CAD i zgonu. Uważa się, że Tn T jest markerem CAD, zwłaszcza postaci wielonaczyniowej, oraz predyktorem śmiertelności u chorych z CKD [16, 18].

Białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) to powszechnie znany marker ostrego stanu zapalnego zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z CKD. Jego podwyższone stężenie (> 3 mg/l, mierzone wysokoczułymi metodami) we krwi jest predyktorem ostrego incydentu wieńcowego w populacji ogólnej. U pacjentów z CKD ten związek jest niepewny, natomiast u osób dializowanych podwyższone stężenie CRP wiąże się z większą śmiertelnością z różnych przyczyn [16, 19]. Przydatność prognostyczną CRP może prawdopodobnie zwiększyć analiza w połączeniu z innymi biomarkerami.

Fetuiina A jest produkowana w największych ilościach w okresie życia płodowego i najprawdopodobniej bierze wówczas udział w regulacji rozwoju kości i mózgu. U dorosłych chorych z CKD tworzy rozpuszczalne kompleksy z kryształami wapniowo-fosforanowymi (CPP, *calciprotein particles*), przyczyniając się w ten sposób do powstawania objawów niepożądanych hiperfosfatemii, m.in. kalcyfikacji naczyń krwionośnych. U pacjentów w 3. i 4. okresie CKD stwierdzono korelację ilości CPP z podwyższonymi stężeniami CRP, oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), fosforanów, białek morfogenetycznych kości 2 i 7 (BMP 2, 7, *bone morphogenetic protein 2, 7*) oraz z przyspieszoną utratą funkcji nerek i wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów CVD [16, 20].

Adiponektyna (APN) jest polipeptydowym hormonem o działaniu przeciwzapalnym, przeciwmiażdżycowym i zwiększającym insulinowrażliwość. Z tego powodu jej niedobór ma związek z rozwojem otyłości, nadciśnienia tętniczego, CAD oraz cukrzycy typu 2. U pacjentów z CKD, najprawdopodobniej w efekcie zmniejszonego wydalania nerkowego, jej stężenie jest niemal 3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Mimo to zaobserwowano większy odsetek CVD u pacjentów, u których doszło do obniżenia stężenia APN. Wyliczono, że wzrost APN o każdy $1 \mu\text{g/ml}$ zmniejsza o 3% ryzyko incydentu CVD [16, 21].

Leptyna to neurotransmitter wykazujący działanie anorektyczne za pośrednictwem neuropeptydu Y, który jest stymulatorem apetytu. Hormon ten zmniejsza apetyt oraz pobudza układ współczulny. Powoduje też nasilenie glukoneogenezy, wzrost lipolizy w tkance tłuszczowej oraz zmniejszenie: lipogenezy, produkcji insuliny i transportu glukozy do adipocytów. Hamuje różnicowanie się osteoklastów, jednocześnie pobudzając dojrzewanie osteoblastów. Jest też cytoki-

ną prozapalną usuwaną z organizmu przez nerki na drodze filtracji kłębuszkowej i metabolizmu cewkowego. Między innymi z tego powodu jej stężenie u pacjentów z CKD, a zwłaszcza ESRD, jest podwyższone. Uważa się, że może wówczas u nich nasilać procesy miażdżycowe, jednak nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przydatność prognostyczną i diagnostyczną leptyny u chorych z CKD [16].

Rezystyna należy do rodziny białek sekrecyjnych bogatych w cysteinę. Stymuluje śródbłonek do gromadzenia lipidów, nasila insulinooporność. Odgrywa rolę w rozwoju procesu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka, otyłości oraz cukrzycy typu 2. U pacjentów z CKD jej stężenie wykazuje odwrotną korelację z wartością eGFR. Udokumentowano rolę rezystyny jako czynnika predykcyjnego CAD u chorych z CKD, a także śmiertelności nie związanej z CVD u pacjentów w wieku podeszłym z CKD inną niż cukrzyca [22, 23].

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF 23) zwiększa wydalanie fosforanów z moczem poprzez zahamowanie ekspresji kotransporterów sodowo-fosforanowych w kanalikach proksymalnych. Hamuje także produkcję aktywnej witaminy D poprzez zablokowanie hydroksylazy 1 i nasilenie jej degradacji. W ostrej niewydolności nerek wyprzedza narastanie stężeń kreatyniny i fosforanów w surowicy. Podobnie jak fosfor, PTH i witaminę D, FGF23 uznano za niezależny czynnik ryzyka zgonu u pacjentów z CKD (w tym również dializowanych) i podobnie jak PTH i fetuina A jest on niezależnym predyktorem nasilenia CAD u chorych z CKD [16].

Sklerostyna i białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (DKK-1, *Dickkopf-related protein 1*) to inhibitory antagonistów szlaku Wnt (Wnt). Aktywacja Wnt stymuluje aktywność osteoblastów i hamuje aktywność osteoklastów poprzez zwiększenie stosunku ilości osteoprotegeryny (OPG) do ligandu dla aktywatora receptora dla czynnika jądrowego kappa-beta (RANKL, *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*). Sprzyja to mineralizacji kostnej i zmniejszeniu obrotu kostnego. Szlak Wnt jest także zaangażowany w procesy kalcyfikacji naczyń. W CKD narasta stężenie sklerostyny i DKK1, jednak ich znaczenie prognostyczne jest niepewne. W jednym z badań opisano wprawdzie ujemną korelację sklerostyny ze śmiertelnością z powodu CVD i innych przyczyn u 673 dializowanych chorych, jednak po wydłużeniu okresu obserwacji korelacja ta utraciła siłę statystyczną [16, 24].

Klotho jest białkiem o działaniu koreceptora dla FGF23, niezbędnym do aktywacji sygnałów FGF23 w nerkach lub przytarczycach. Krążące Klotho może nasilać fosfaturię i ograniczać calciurię, również niezależnie od FGF23. U pacjentów z CKD stwierdza się jego obniżone stężenie. Z racji wpływu Klotho na produkcję NO, stres oksydacyjny i kalcyfikację naczyń nie dziwi fakt, że stwierdzono jego związek z ryzykiem rozwoju i nasileniem CAD. Jednak brak zgodności co do metodologii pomiarów tego białka uniemożliwia jednoznaczne określenie jego roli jako biomarkera CVD [16, 25].

Kopeptyna jest C-końcowym fragmentem białka prekursorowego dla wazopresyny. Ze względu na fakt aktywacji układu wazopresyny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) w pionierskich pracach analizowano wpływ oznaczeń kopeptyny na ocenę ryzyka zgonu właśnie w tej populacji. Udowodniono, że kopeptyna może być predyktorem przeżycia po ACS, a u chorych z HF dodatkowo koreluje z długością życia. U pacjentów przewlekle hemodializowanych stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem kopeptyny a wiekiem, czasem leczenia hemodializami, wskaźnikiem Kt/V, klasą według NYHA (*New York Heart Association*) oraz stężeniem NT-proBNP [26].

Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL, *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) należy do rodziny białek lipokaliny transportujących żelazo. Hamując degradację żelatynazy B, nasila procesy proteolityczne i rozkład kolagenu. W krążeniu znajduje się w stanie stabilnej równowagi pomiędzy produkcją i usuwaniem przez nerki. Wraz z rozwojem CKD jej stężenia wzrastają. NGAL jest słabym markerem ryzyka progresji CKD (świadczy raczej o ostrym ich uszkodzeniu), ale może być predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z HF zarówno bez, jak i z towarzyszącą CKD [16].

Czynnik wzrostu/różnicowania 15 (GDF15, *growth/differentiation factor 15*) opisano pierwotnie jako inhibitor przerostu lewej komory serca. Późniejsze badania kliniczne udowodniły jego udział w rozwoju miażdżycy oraz związek z zawałem serca i udarem niedokrwionym. Dopiero niemal 10-letnia obserwacja subpopulacji Framingham przyniosła informacje na temat dodatniej korelacji podwyższonego stężenia DGF-15 z rozwojem CKD oraz z szybkością utraty funkcji nerek. Z kolei w prospektywnym badaniu obejmującym

451 chorych z nefropatią cukrzycową wykazano, że DGF-15 jest niezależnym predyktorem zgonu z powodu CVD i innych przyczyn, a także pogorszenia czynności nerek [16].

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) jest endogennym inhibitorem syntazy NO, przez co może wywoływać dysfunkcję śródbłonna i skurcz naczyń oraz wzrost ciśnienia tętniczego, a także brać udział w rozwoju miażdżycy. U pacjentów z CKD zahamowanie syntezy NO przez ADMA prowadzi do uwolnienia noradrenaliny z zakończeń współczulnych, a aktywacja tego układu nie pozwala na zależne od NO rozszerzenie naczyń. W ten sposób dochodzi do wzrostu częstości CVD w tej grupie chorych. Udowodniono, że ADMA stanowi niezależny predyktor CVD i zgonu u pacjentów dializowanych. U chorych z mniej zaawansowaną CKD stężenie ADMA powyżej mediany oznacza szybszą utratę funkcji nerek [27].

Paraoksonaza 1 (PON1) jest enzymem związanym z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*), który zmniejszając podatność LDL na peroksydację, może wykazywać działanie przeciwmiażdżycowe. Aktywność PON1 jest obniżona u pacjentów z CKD i koreluje dodatkowo z eGFR. Paraoksonaza 1 okazała się predyktorem przyrostu grubości kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych, może być zatem przydatna w przewidywaniu rozwoju miażdżycy [16].

Osteoprotegeryna (OPG) należy do rodziny czynników martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*) i wykazuje właściwości ochronne przed resorpcją kości. Określa się ją mianem „receptora-pułapki”, gdyż wiążąc się z RANKL, uniemożliwia powstawanie osteoklastów zdolnych resorbować kość. OPG jest także związana z rozwojem miażdżycy i kalcyfikacją naczyń wieńcowych. Stężenie OPG koreluje dodatkowo z CS i może być wykorzystywane jako: 1) predyktor zwapnienia naczyń wieńcowych u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek; 2) niezależny czynnik ryzyka progresji CAD i rozwoju CVD; 3) czynnik ryzyka utraty masy kostnej u chorych z CKD [28].

Osteopontyna (OPN) jest glikoproteiną o charakterze chemokiny związanej z macierzą zewnątrzkomórkową. Bierze udział m.in. w angiogenezie, adhezji komórek, apoptozie, gojeniu ran, reabsorpcji kości, a także w rozwoju nowotworów. Jej podwyższone stężenie zaobserwowano już we wczesnych stadiach CKD, a zwiększoną ilość stwierdzono w składzie blaszek miażdżycowych. Dlatego też sądzono, że OPN może się stać biomarkerem kalcyfikacji

naczyń u chorych z CKD. Jednak na podstawie dotychczasowych badań nie określono jej praktycznego zastosowania [11].

Homocysteina (HCY) to aminokwas powstający z przemian metioniny pochodzącej ze spożywanego białka. Uważa się ją za niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. Pod wpływem nadmiaru tej substancji we krwi mogą ulec uszkodzeniu włókna elastyny błony wewnętrznej tętnic. Reakcja zapalna i immunologiczna prowadzi do włóknienia, odkładania wapnia i miażdżycy. Nadmiar HCY odgrywa również rolę w progresji CKD, m.in. w mechanizmie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i hipometylacji DNA. Homocysteina jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych w ESRD i predyktorem rozwoju sztywności naczyń u chorych z CKD [29].

Białko GLA macierzy (MGP) jest uważane za inhibitor kalcyfikacji naczyń — najprawdopodobniej poprzez interakcję z BMP2 i bezpośrednio zahamowanie krystalizacji i odkładania wapnia. Gamma-karboksylacja zależna od witaminy K jest kluczową reakcją niezbędną do aktywacji MGP i hamowania kalcyfikacji [11]. Dlatego warfaryna może zwiększać liczbę i wielkość ognisk kalcyfikacji. Z kolei duże dawki witaminy K zapobiegają kalcyfikacji naczyń indukowanej warfaryną. Co więcej, witamina K spowalnia kalcyfikację u pacjentów dializowanych, u których wykryto jej niedobór [30]. Aby określić potencjał prognostyczno-diagnostyczny MGP, niezbędne są dalsze ba-

dania. Trudności przysparza bowiem współwystępowanie różnych izoform tego białka [11].

PODSUMOWANIE

Z oczywistych powodów niezwykle trudno znaleźć taki biomarker, który ze względu na dostępność i łatwość oznaczania laboratoryjnego, przy niewielkim koszcie, miałby zastosowanie u wszystkich pacjentów z CKD. Po pierwsze, jest to niejednorodna grupa chorych, w której skład wchodzi pacjentów z chorobami zarówno autoimmunologicznymi, jak i genetycznymi czy zapalnymi. Po drugie, istnieją różnice pomiędzy chorymi leczonymi w różny sposób. Dotyczy to także pacjentów dializowanych, np. przy użyciu dializatorów *high flux*, dzięki którym niektóre markery stanu zapalnego ulegają wydializowaniu. Wiadomo też, że stężenie niektórych biomarkerów może się zwiększać wraz z progresją CKD. Tak jest w przypadku troponin, które mogą być podwyższone u chorych z CKD pomimo braku incydentu wieńcowego. Zatem konkretny marker uszkodzenia naczyń u pacjenta w trzecim okresie CKD może tracić swoją wartość u chorego w okresie czwartym lub piątym. Dlatego poszukuje się kombinacji biomarkerów, które mogłyby mieć wartość prognostyczną dopiero w połączeniu z innymi biomarkerami lub parametrami klinicznymi. Selekcjonuje się także podgrupy chorych, dla których konkretny biomarker, pojedynczo lub w skojarzeniu, wykaże istotność statystyczną.

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest istotnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wysoka zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) i wysoka śmiertelność pacjentów ze współistniejącą CKD, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach, uzasadniają potrzebę stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych. Znane czynniki ryzyka, takie jak przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, niedokrwistość czy zaburzenia mineralne i kostne, w znacznym stopniu przyczyniają się do dużej częstości występowania powikłań sercowo-naczynio-

wych u chorych z CKD. Biomarkery metaboliczne związane z tymi czynnikami ryzyka mogą mieć istotne znaczenie w przewidywaniu rozwoju CVD. Precyzyjna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na wczesnym etapie mogłaby ułatwić podjęcie decyzji o agresywnym postępowaniu u wybranych pacjentów w celu zmniejszenia częstości powikłań. W artykule omówiono epidemiologię CKD i CVD, mechanizmy zwapnienia naczyń, jak również możliwości wykorzystania biomarkerów w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z CKD.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 1–9

Słowa kluczowe: biomarkery, kalcyfikacja, choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek

1. United States Renal Data System. Chapter 1. CKD in the General Population. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2015.
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. i wsp. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0158765.
3. Król E., Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrol.* 2008; 1: 1–6.
4. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego — 2010. Gdańsk 2013.
5. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2950–2959.
6. Bashir A., Moody W.E., Edwards N.C. i wsp. Coronary artery calcium assessment in CKD: utility in cardiovascular disease risk assessment and treatment? *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65: 937–948.
7. Małyszko J. Zespół sercowo-nerkowy. *Forum Nefrol.* 2011; 2: 81–90.
8. Jono S., Shioi A., Ikari Y., Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Bone Miner. Metab.* 2006; 24: 176–181.
9. Yamada S., Giachelli C.M. Vascular calcification in CKD-MBD: roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone* 2016; pii: S8756-3282(16)30345-3.
10. Yang B., Lu C., Wu Q. i wsp. Parathyroid hormone, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 2016; 455: 154–160.
11. Liabeuf S., Okazaki H., Desjardins L. i wsp. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1275–1284.
12. Zoccali C., Bolognani D., D'Arrigo G. i wsp. Validity of vascular calcification as a screening tool and as a surrogate end point in clinical research. *Hypertension* 2015; 66: 3–9.
13. Criqui M.H., Denenberg J.O., Ix J.H. i wsp. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014; 311: 271–278.
14. Shah N.R., Coulter S.A. An evidence-based guide for coronary calcium scoring in asymptomatic patients without coronary heart disease. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39: 240–242.
15. Mucha K., Foronczewicz B., Pączek L. How to diagnose and follow patients with glomerulonephritis without kidney biopsy? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126: 471–473.
16. D'Marco L., Bellasi A., Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: state of current research and clinical applicability. *Dis. Markers* 2015; 2015: Article ID 586569.
17. Sommerer C., Beimler J., Schwenger V. i wsp. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 350–356.
18. Sommerer C., Giannitsis E., Schwenger V., Zeier M. Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin. Pract.* 2007; 107: c77–c81.
19. van der Sande F.M., Kooman J.P., Leunissen K.M. The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant? *Blood Purificat.* 2006; 24: 335–341.
20. Smith E.R., Ford M.L., Tomlinson L.A. i wsp. Phosphorylated fetuin-acontaining calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1957–1966.
21. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. i wsp. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 134–141.
22. Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M. Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation? *Postep. Hig. Med. Dosw.* 2009; 63: 485–491.
23. Marouga A., Dalamaga M., Kastania A.N. i wsp. Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2016; 21: 73–79.
24. Drechsler C., Evenepoel P., Vervloet M.G. i wsp. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 288–293.
25. Małyszko J. Białko Klotho a przewlekła choroba nerek. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 69–73.
26. Małyszko J., Koc-Żórawska E., Koźmiński P. i wsp. Kopeptyna u chorych dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 182–184.
27. Jaroszyński A., Jaroszyńska A., Wysokiński A. Asymetryczna dimetyloarginina — ogniwo łączące choroby serca i naczyń? *Choroby Serca i Naczyń* 2012; 9: 225–229.
28. Kim C.S., Bae E.H., Ma S.K. i wsp. Association of serum osteoprotegerin levels with bone loss in chronic kidney disease: insights from the KNOW-CKD study. *PLoS One* 2016; 11: e0166792.
29. Long Y., Nie J. Homocysteine in renal injury. *Kidney Dis.* 2016; 2: 80–87.
30. Krueger T., Schlieper G., Schurgers L. i wsp. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (Vi-taVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1633–1638.