

lek. Joanna Teodozja Kamińska

STRESZCZENIE
BIOMARKERY CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH
U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŁ NEREK

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Bartosz Foroniewicz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marek Stopiński

Oddział Chorób Wewnętrznych i Stacja Dializ Szpitala Zachodniego im św. Jana Pawła II w
Grodzisku Mazowieckim.

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego.



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

WARSZAWA 2021

Joanna Kamińska
Marek Stopiński
Bartosz Foroniewicz

Streszczenie

Wprowadzenie:

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest istotnym problemem zdrowotnym. Szacuje się, że na całym świecie choruje 700mln osób, co w zależności od lokalizacji może odpowiadać 10-15% populacji. W tej grupie, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą i dializowanych, istotnie częściej występują choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), które stanowią główną przyczynę wysokiej śmiertelności. Do zwiększonej zachorowalności na CVD u chorych na CKD przyczynia się m. in. przewlekły stan zapalny, uszkodzenie śródbłonna i kalcyfikacja naczyń związana z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Sugeruje się także udział zaburzeń obrotu kostnego w rozwoju CVD u pacjentów z CKD. Znane są standardowe czynniki ryzyka i metody umożliwiające rozpoznanie CVD już istniejących. Precyzyjna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na wcześniejszym etapie umożliwiłaby wcześniejszą modyfikację postępowania u pacjentów z CKD w celu zmniejszenia częstości powikłań CVD i poprawy przeżycia.

Cel:

Celem badań była ocena wartości prognostycznej wybranych biomarkerów CVD do oceny ryzyka zgonu u pacjentów z CKD, w szczególności:

1. Ocena ilościowa biomarkerów stanu zapalnego, kalcyfikacji naczyń i obrotu kostnego;
2. Określenie wartości prognostycznej tych biomarkerów w 5 letniej obserwacji;
3. Korelacja analizowanych biomarkerów ze stopniem zaawansowania CKD.

Pacjenci i metody:

W badaniu wzięło udział 76 osób różniących się funkcją nerek:

- 1) 57 pacjentów pozostających pod opieką Poradni Nefrologicznej i Stacji Dializ Szpitala Zachodniego im Św. JP II, podzielonych na 2 grupy:
 - A) pacjenci dializowani ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) 38 osób;
 - B) pacjenci z przewlekłą chorobą nerek o różnej etiologii w stadium 3 i 4 (CKD3-4) -19 osób;
- 2) 19 osób bez niewydolności nerek- C) grupa kontrolna

Wszyscy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Warszawie.

Krew została pobrana jednorazowo w celu oceny ilościowej:

a) markerów stanu zapalnego, takich jak: interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy guza (TNF), metalloproteinaza-9 (MMP-9), fetuina A, adiponektyna, leptyna, oraz wewnątrzkomórkowa (ICAM-1) i naczyniowa (VCAM-1) cząsteczka adhezyjna-1;

b) markerów obrotu kostnego, takich jak: osteopontyna (OPN), osteokalcyna (OC), osteoprotegeryna (OPG) i czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23);

c) klasycznych markerów biochemicznych stanu zapalnego i obrotu kostnego.

Do oznaczeń wykorzystano dostępne komercyjnie testy immunoenzymatyczne ELISA i platformę Luminex.

Następnie pacjentom wykonano 64 rzędową tomografię komputerową serca w celu oceny wskaźnika uwapnienia naczyń wieńcowych (CS). W okresie 5 letniej obserwacji rejestrowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i ogólnych.

Wyniki:

Stężenia VCAM1, TNF i IL-6 były tym wyższe, im bardziej zaawansowana była choroba nerek.

Wykazano istotną korelację VCAM1 z ICAM1, TNF i IL-6. Dodatkowo, IL-6 korelowała z TNF, CS, wiekiem, funkcją nerek i CRP. IL6 okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym klinicznych następstw CKD.

Co więcej, podwyższone wartości CS i IL-6 na początku obserwacji ponad 3-krotnie zwiększyły 5-letnie ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. Podobnie jak wskaźniki stanu zapalnego, również markery kostne:

OPN, OC i OPG były istotnie wyższe w grupach z bardziej zaawansowaną CKD. Zaobserwowano pomiędzy nimi istotne dodatnie korelacje, przy czym OPN i OPG dodatkowo korelowały z CS. Stężenie OPG okazało się najsilniej korelować z zaburzeniami gospodarki wapniowej wynikającymi z obniżenia GFR. Co więcej, OPG jako jedyny badany marker kostny wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z CKD.

Wnioski:

Podwyższone stężenie IL-6 i OPG a także wysoki CS wiążą się w istotny sposób ze zwiększonym ryzykiem zgonu pacjentów z CKD. Wyniki te sugerują, że przewlekły stan zapalny i związana z nim nasiloną kalcyfikacją naczyń wieńcowych mogą mieć wpływ na śmiertelność sercowo-naczyniową w tej grupie chorych. Wydaje się, że pojedynczy pomiar IL-6, OPG i CS może być wykorzystywany w stratyfikacji ryzyka zgonu u pacjentów z CKD