

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
²Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Bydgoszczy

Nefroskleroza — czy nerki są ofiarą ewolucji?

Nephrosclerosis — are kidneys the victim of evolution?

Summary

The term “nephrosclerosis” literally means “hardening of kidney”, and is a reflection of a particular histopathological state. Pathological changes in arcuate arteries and interlobular arteries in the form of hyalinosis and hypertrophy of vasal muscular coat are specific to nephrosclerosis. Vascular lesions can be accompanied by glomerular and tubulo-interstitial tissue alteration. The etiology of nephrosclerosis is not fully known, but genetic factors seem to play an important role. Nephroangiosclerosis changes occur independently of arterial hypertension, and possibly lead to its development. Interesting is the fact, that a year-long decrease of glomerular filtration in nephrosclerotic patients is similar to those associated with aging process. It is possible, that nephrosclerosis, just as arterial hypertension, is a civilization disease which has emerged in the contemporary, rich in water and salt environment, and earlier simply did not occur.

key words: nephrosclerosis, arterial hypertension, genes, evolution

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 5, pages 382–388.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się ewolucyjnym podstawom funkcjonowania organizmu. Rozwija się fenogenetyka, czyli dział genetyki zajmujący się badaniem wpływu czynników dziedzicznych na rozwój osobniczy i na powstawanie różnych fenotypów. Uważa się, że do pełnego zrozumienia istoty choroby, potrzebna jest nie tylko patofizjologia, jaką posługujemy się dotychczas, ale również wyjaśnienie, w jaki sposób i dlaczego ewo-

lucja ukształtowała takie, a nie inne mechanizmy fizjologiczne [1]. Być może pomoże to w opracowaniu zasad skutecznej profilaktyki i leczenia chorób.

Wiele napisano na temat ewolucyjnego tła rozwoju nadciśnienia tętniczego [1, 2]. Znany jest fakt zwiększonej częstości występowania tej choroby u potomków niewolników afrykańskich, co tłumaczy się ominięciem stopniowej adaptacji organizmu z warunków suchej afrykańskiej sawanny i diety niskosodowej do warunków obfitujących w wodę i sól. Co ciekawe, u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym 5–6-krotnie częściej niż u osób rasy białej rozwija się schyłkowa niewydolność nerek z morfologicznie wyrażoną nefroskleroza [3, 4].

Coraz więcej danych przemawia za tym, że uszkodzenie nerek u tych osób poprzedza wystąpienie nadciśnienia tętniczego, a progresja choroby nerek jest nieproporcjonalnie większa od spodziewanego wpływu samego nadciśnienia tętniczego na nerki, nawet przy współlistnieniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Padają nawet opinie, że nefroskleroza u osób rasy czarnej jest inną chorobą niż nefroskleroza u osób rasy białej [5].

Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie problemu wpływu przemian ewolucyjnych i adaptacyjnych w rozwoju nefrosklerozy. Czy nefroskleroza, podobnie jak nadciśnienie tętnicze, które jest ściśle związane z nerką, jest prototypową chorobą cywilizacyjną, która ujawnia się w obecnym środowisku, a wcześniej po prostu nie występowała? [1].

Czym jest nefroskleroza?

Nefroskleroza dosłownie oznacza „stwardnienie nerek” (od greckich słów *nephros* — nerka i *sklerosis* — stwardnienie) [6]. Termin ten został wprowadzony w 1919 roku przez niemieckiego uczonego Fahra na określenie pośmiertnych zmian morfologicznych w nerkach przejawiających się włóknieniem śródmiąższowym. Obecnie częściej używa się

Adres do korespondencji: lek. Rafał Bednarski
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Wewnętrznych.
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./faks: (052) 585-40-30
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

sformułowania „nefroangioskleroza”, czyli stwardnienie naczyń nerek. Termin ten uwydatnia rolę stwierdzonych w przyżyciowych badaniach biopsyjnych zmian w naczyniach, zwłaszcza drobnych naczyniach przedkłębuszkowych i następnie obejmujących kłębuszek i tkankę cewkowo-śródmiaższową [7].

Często w literaturze, operując sformułowaniem „nefroangioskleroza”, nie rozgranicza się zmian dotyczących tętnice (*arteriosclerosis*) i zmian obejmujących tętniczki (*arteriolosclerosis*). Swoiste dla nefrosklerozy są zmiany średnich i małych tętnic aż do tętnic międzypłatowych. Termin „*arteriolosclerosis*” oznacza zmiany tętniczek doprowadzających i/lub odprowadzających kłębuszka. Tętniczki te w przeciwieństwie do tętnic mają tylko dwie warstwy komórek mięśni gładkich, nie posiadają natomiast błony wewnętrznej (*intima*) i przydanki (*adventitia*). Zmiany w tętniczkach są częste, ale nie zawsze obecne w nefrosklerozie [5].

Patomorfologdy pojęciem nefrosklerozy opisują zmiany patologiczne w tętnicach łukowatych i międzypłacikowych pod postacią szkliwienia i przerostu mięśniówki naczyń. Szkliwienie naczyń powstaje prawdopodobnie na skutek podśródbłonkowego naciekania osocza do ściany naczynia, mogąc następnie częściowo bądź całkowicie zastąpić mięśniówkę gładką. Pod mikroskopem można to zaobserwować pod postacią bezkomórkowych kwasochłonnych złogów. Nie powodują one zwykle istotnego zwężenia światła tętnicy. Drugą zmianą w tętnicach jest przerost mięśniówki miocytów błony wewnętrznej. To mniej stałe znalezisko w porównaniu ze szkliwieniem, ale może powodować zwężenie światła naczynia [1, 6].

Zmiany w kłębuszkach pojawiają się przy zwężeniu światła naczynia i upośledzeniu ukrwienia grupy kłębuszków. Mikroskopowo obserwuje się wówczas pofałdowanie błony podstawnej kapilar. Dyskutuje się, czy słuszna jest tu nazwa *sclerosis* — stwardnienie. Błona podstawna małych tętniczek nigdy nie ulega kalcyfikacji jak w przypadku *atherosclerosis*, raczej staje się cieńsza. Postuluje się stosowanie sformułowań „zwłóknienie” i „waskulopatia” [8].

Konsekwencją przedkłębuszkowych zmian naczyniowych jest zmniejszenie ilości miąższu nerek z symetrycznym zmniejszeniem wielkości nerek. Taki ostateczny obraz odpowiada zjawiskom obserwowanym na początku XX wieku przez Fahra w badaniach sekcyjnych.

Rozpoznawanie nefrosklerozy

Rozpoznanie nefrosklerozy jest z definicji rozpoznaniem histologicznym [5, 9]. Częstym błędem jest rozpoznawanie „nefropatii nadciśnieniowej” (*hyper-*

tensive nephropathy, hypertensive nephrosclerosis) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią bez weryfikacji rozpoznania za pomocą biopsji. W badaniach Zucchelli i Zuccala okazało się, że w badaniu mikroskopowym tylko u 44% potwierdzono kliniczne rozpoznanie nefroangiopatii nadciśnieniowej. U 29% ujawniono zatory cholesterolowe (świadczące o miażdżycy), zaś u pozostałych 26% inne choroby nerek (miedzy innymi nierozpoznaną nefropatię IgA, nefropatię po stosowaniu leków przeciwbólowych) [9]. Podobne badania przeprowadził zespół Caetano i wsp. [10]. Tu kliniczne rozpoznanie nefropatii nadciśnieniowej potwierdzono w 65% biopsji, ale w 16% rozpoznano pierwotną chorobę nerek, zaś u 19% było to ogniskowe lub segmentarne szkliwienie kłębuszków nerkowych.

Niewątpliwie długotrwałe nadciśnienie może przyczynić się do uszkodzenia naczyń całego organizmu, a więc i naczyń nerkowych. Jednak zmiany o typie nefroangiosklerozy mogą wystąpić również u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [11]. Zmiany te mogą być wówczas przyczyną nadciśnienia, chociaż nie zawsze [5, 12]. Zmiany w naczyniach wewnątrznerkowych podobne do opisanych wyżej stwierdza się na przykład w zespole Barttera i rodzinnej biegunce chlorkowej. W obydwu tych chorobach odnotowuje się bardzo wysokie stężenia reniny i angiotensyny, nie stwierdza się natomiast nadciśnienia.

Postawiono dwie hipotezy: pierwszą — że naczyniowe stwardnienie nerek może być pierwotną, uwarunkowaną genetycznie chorobą naczyniową nerek, powodującą wystąpienie nadciśnienia tętniczego, drugą — że układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i jego polimorfizmy mogą spełniać zasadniczą rolę w rozwoju nerkowych zmian naczyniowych [5, 6].

Geny

Sztandarowym argumentem przemawiającym za ewolucyjnym pochodzeniem nadciśnienia tętniczego jest konieczność przystosowania się pierwszych ludzi do warunków gorącego i ubogiego w wodę klimatu. Dobór naturalny preferował osobniki o zwiększonej zdolności do oszczędzania wody w ustroju — a więc i sodu. Istnieją dwie główne determinanty decydujące o utrzymaniu odpowiedniej ilości wody w ustroju, a zarazem odpowiedniego ciśnienia krwi: objętość płynu zewnątrzkomórkowego (ECFV, *extracellular fluid volume*) i układ RAA [13].

Pierwszym i dotychczas najlepiej zbadanym genem-kandydatem dla nadciśnienia tętniczego jest gen angiotensynogenu (AGT). Fizjologiczne efekty

AGT i angiotensyny II polegają na wroście cewkowej reabsorpcji sodu, ale też dysfunkcji śródbłonka naczyń i włóknieniu tkanki cewkowo-śródmiażdżowej. Można przypuszczać, że wysokie stężenia AGT przyczyniają się do zwiększonej podatności na uszkodzenie naczyń wewnątrznerkowych. Nowe dowody sugerują, że angiotensyna indukuje stres oksydacyjny, migrację komórek, przebudowę kłębuszków oraz aktywuje szereg potencjalnych dróg przemian regulujących cykl komórkowy w tym proliferację komórek i ich przerost [4]. Gen AGT ulega ekspresji w wielu tkankach, w tym w nerkach (w komórkach nabłonkowych cewek bliższych), w sercu, ścianie naczyń, mózgu, wątrobie. Ludzki gen AGT obejmuje odcinek 12 tysięcy par zasad na chromosomie 1 (1q42-43). Glikoproteina AGT zawiera 485 aminokwasów. Istnieją 2 genetyczne typy AGT, zależne od 235 aminokwasu, którym może być treonina (T) lub metionina (M). Stwierdzono, że wariant 235T koreluje z wyższym stężeniem AGT w osoczu i że częściej stwierdza się go u osób z nadciśnieniem pierwotnym. Co ciekawe, we wszystkich badaniach przeprowadzonych u małp wykazano, że u nich występuje jedynie wariant T, co świadczyłoby o roli tej konfiguracji w środowisku o niskiej podaży soli (małpy są w większości roślinożerne) i ubogiej w wodę. U ludzi mieszkających w Afryce częstość wariantu 235T występuje u ponad 90%. U osób rasy czarnej w Ameryce wariant ten występuje z częstością 80–90%, zaś u osób rasy białej 40–50%. [13]. Później zainteresowano się polimorfizmem A/G dotyczącym pozycji 6 eksonu 5 genu AGT. Uważa się, że wariant -6A cechuje zwiększona aktywność transkrypcyjna, zaś w niektórych badaniach wykazano [14] zwiększone względne ryzyko nadciśnienia u homozygot pod względem wariantu -6A/235T. Postulowano również rolę kilku innych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów AGT, w tym nukleotydów w pozycjach -20, -217, -517, -792. Uzyskano interesujące dane, z których wynika, że zamiana nukleotydów w powyższych pozycjach przekłada się na zwiększone lub obniżone stężenie AGT, zaś częstość występowania wariantu -217A jest zwiększona u osób rasy czarnej z nadciśnieniem.

Wykazano, że antygeny HLA-DR3 są związane ze zwiększonym występowaniem schyłkowej fazy niewydolności nerek występującej w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, toczniu i idiopatycznym błoniastym zapaleniu kłębuszków nerkowych. Możliwe, że polimorfizm tych samych genów może być związany z uszkodzeniem naczyń wewnątrznerkowych [6].

Marcantoni i wsp. [15] uważają, że nefroskleroza u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego ma inny przebieg niż u osób białych. Dominującą zmianą jest

tu rozlane uogólnione szklwienie kłębuszków i włóknienie śródmiażdżu o znacznie większym nasileniu niż u osobników białych, stwierdzone przy niższych wartościach ciśnienia tętniczego i szybciej prowadzące do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Przypuszcza się, że jest to wywołane czynnikami genetycznymi i/lub indukowanymi poprzez środowisko wzmocnieniem mechanizmów włóknienia związanymi z układem RAA i TGF- β (*transforming growth factor beta*). Zwiększona predyspozycja osób rasy czarnej do rozwoju nefrosklerozy związana jest między innymi z obecnością tak zwanych genów-kandydatów, do których należą między innymi geny układu RAA, kalikreiny, syntazy tlenu azotu czy endoteliny. Istnieje coraz więcej doniesień, że polimorfizm genu konwertazy angiotensyny wywołany insercją czy delecją może odgrywać rolę w rozwoju nefrosklerozy. Genotyp DD konwertazy wiąże się z potwierdzonym histopatologicznie uszkodzeniem nerek w przebiegu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Większą częstość tego wariantu stwierdzono również u osób, u których obserwowano szybki rozwój powikłań sercowo-naczyniowych między innymi nadciśnienia tętniczego, zawału serca czy krwotoku podpajęczynówkowego. Wywiera on znaczenie większy wpływ w populacji afrykańskiej niż w populacji indoeuropejskiej, gdzie dominuje wariant ID. Wykazano ponadto większą częstość mikroalbuminurii i albuminurii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o genotypie ACE DD, porównując z innymi genotypami [16]. Większa częstość występowania powikłań naczyniowych u osób o genotypie DD być może wynika z większej degradacji bradykininy i zmniejszenia jej korzystnego działania na śródbłonek [17].

Obecnie mapowanie genów i badania łączące zagadnienia kliniczne z genetyką rozwijają się bardzo dynamicznie. W 2003 roku ogłoszono wyniki badania GENIPER, zaś w 2005 opublikowano wyniki badania HyperGEN, w którym badano asocjacje między nadciśnieniem tętniczym a określonymi wariantami genowymi. Nie badano jednak wpływu określonego genotypu na zmiany w nerkach [18].

Badano i inne warianty alleliczne genów uczestniczących w gospodarce sodowej, które można scharakteryzować jako oszczędzające sód lub zaadoptowane do wysokich temperatur. Chodzi tu o allel 825T genu GNB3, allele 47A i 79C genu receptora β -adrenergicznego, allel -946G genu podjednostki α nabłonkowego kanału sodowego oraz allel CYP3A5*1 genu izoenzymu 3A5 cytochromu P450. Okazuje się, że te warianty genowe występują częściej w populacjach afrykańskich żyjących w pobliżu równika, natomiast rzadziej w grupach zamieszku-

jących obszary północne lub Nowy Świat. Jednak w obszarach zamieszkałych zarówno przez potomków mieszkańców Afryki równikowej, jak i ludność rasy białej oraz żółtej — częstość występowania tych alleli jest wyższa u osób rasy czarnej [1].

W 2003 roku opublikowano pracę [19], w której przebadano 4 pokoleniową rodzinę Amerykańską pochodzenia afrykańskiego z Pensylwanii z autosomalnie dominującą nefropatią (klinicznie rozpoznawano u nich nefropatię nadciśnieniową, u jednego członka rodziny w biopsji rozpoznano ogniskowe szkliwienie kłębuszków nerkowych — FSGS [*focal segmental glomerulosclerosis*]). Zidentyfikowano u członków tej rodziny gen HNP1 na chromosomie 9q31-q32. Jest to pierwszy znany gen o fenotypie wyrażającym się zwiększonym ryzykiem dziedzicznej nefropatii z następczą schyłkową niewydolnością nerek, nadciśnieniem tętniczym i pewnymi postaciami FSGS. Próbowano zlokalizować inne geny mogące odgrywać rolę w uszkodzeniu nerek u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego — mowa tu o *loci* 9p21.3, *locus* 1q25.1, *locus* 13q13.1, 9q34.3 oraz 4q15.32, które były częstsze u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end stage renal disease*) i nefropatiami niecukrzycowymi. Wyniki tych badań wskazują, że co najmniej kilka genów może wpływać na zwiększoną podatność Amerykanów pochodzenia afrykańskiego na rozwój nefropatii i ESRD [20].

Obok podłoża genetycznego w etiopatogenezie nefrosklerozy najprawdopodobniej ważną rolę odegrały mechanizmy ewolucji. Ewolucja poprzez dobór naturalny kształtuje fenotypy służące zwiększeniu sprawności organizmów, czyli takie cechy, które zwiększają szansę przekazania genów następnym pokoleniom [1]. Obok doboru naturalnego, selekcja stanowi istotny czynnik ewolucji powodujący kierunkowe zmiany częstości genotypów w populacji. Nasuwa się tu znana hipoteza zakładająca, że tylko fenotypy o największej zdolności oszczędzania sodu mogły przeżyć transport przez Atlantyk. Wielotygodniowy głód i przebywanie w gorących, brudnych pomieszczeniach skutkowało utratą sodu z powodu pocenia się i zakaźnych biegunek. Afrykanie, którzy przeżyli podróż, przekazali potomstwu genotypy oszczędzające sód, tworząc w ten sposób populację o predyspozycji do zatrzymywania sodu w nerkach, nadciśnienia sodowrażliwego, a być może również zwiększonej skłonności do rozwoju nefrosklerozy u współczesnych Amerykanów pochodzenia afrykańskiego. Zmieniające się warunki środowiska, w jakich przyszło bytować kolejnym pokoleniom, począwszy od suchych, gorących klimatów do bogatych w wodę i sól, być może przyczyniły się do rozwoju nefrosklerozy. Kształtowana poprzez dobór na-

turalny zdolność do konserwacji sodu w ubogim w wodę klimacie, w jakim żyli ludzie pierwotni, odżywiający się głównie pędami, korzeniami i liśćmi roślin, we współczesnym środowisku okazała się czynnikiem niekorzystnym, stwarzającym zagrożenie rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Adaptacja

Interesująca jest teoria „oszczędnego fenotypu” i programowania płodowego. Ontogeneza człowieka rozpoczyna się już w okresie życia płodowego. Jeśli u matki w okresie ciąży występują niedobory, większość pożywienia zostaje przeznaczona na rozwój łożyska, dochodzi do zahamowania somatycznego wzrostu płodu, zaś sam płód programuje się na takie samo środowisko po urodzeniu. W sytuacji, gdy noworodek znajdzie się w środowisku nadmiaru — programowanie to jest niewłaściwe i dochodzi do rozwoju zespołu metabolicznego. Natomiast następstwem zahamowania rozwoju płodu jest zmniejszona liczba nefronów. Przez zmniejszenie liczby nefronów dochodzi do obniżenia powierzchni filtracyjnej w nerce, która relatywnie jeszcze jest zmniejszona przez dużą masę ciała. Nefrony obciążone nadmierną filtracją ulegają powiększeniu. Przy współudziale wewnątrznerkowego układu RAA dochodzi do zwiększenia się ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, co inicjuje powolny rozwój zmian w kłębuszkach prowadzący do przesiąkania osocza pod śródbłonek naczyń, a następnie szkliwienia i zmian naczyń w pozostałych nefronach. U osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym liczba nefronów jest mniejsza niż u osób z prawidłowym ciśnieniem, a kłębuszki u tych osób są większe [21]. Wydaje się, że liczba nefronów określona już w życiu płodowym staje się ważną determinantą nie tylko nadciśnienia, ale i uszkodzenia nerek w dorosłości. Być może ciekawe okazałyby się badania nad zależnością między niską masą urodzeniową a skłonnością do nefrosklerozy.

Przedstawiciele rasy czarnej mają mniejszą liczbę nefronów niż osoby rasy białej [3, 21, 22]. Równocześnie wiadomo, że noworodki rasy czarnej charakteryzuje niższa masa urodzeniowa i częściej występuje u nich wcześniactwo. Udowodniono, że obie te sytuacje sprzyjają mniejszej liczbie nefronów — ponieważ znaczna część procesu nefrogenezy zachodzi w ostatnich 6–8 tygodniach życia płodowego, a ilość nefronów po porodzie już nie wzrasta. Trudno jednoznacznie ocenić, na ile zjawisko wcześniactwa i niskiej masy urodzeniowej ma podłoże genetyczne, a na ile jest wynikiem gorszej opieki prenatalnej [23].

Alometria

Pojęcie alometrii dotyczy zależności między wielkością ciała a jego elementami składowymi, na przykład wielkością narządów i ich czynnością. Zależność między wielkością nerek a wielkością ciała wyraża się stałą alometryczną wynoszącą 0,8, czyli wielkość nerek jest wykładniczo powiązana ze wzrostem ciała, przy czym masa nerek jest proporcjonalna do masy ciała do potęgi 0,8, natomiast stała alometryczna zależności między objętością krwi a wielkością ciała wynosi 1,0. W miarę powiększania się ciała bezwzględna wielkość nerek pozostaje zatem zbyt mała w stosunku do objętości krwi, tworząc fizjologiczną dysproporcję. Ponadto obecnie obserwowany szybki wzrost wiąże się z wcześniejszym osiągnięciem dojrzałości płciowej. W momencie osiągnięcia dojrzałości płciowej wzrost nerek ustaje, natomiast wzrost ciała trwa, nasilając w ten sposób dysproporcję między wielkością ciała a wielkością nerek. Ta fizjologiczna rozbieżność jest kompensowana poprzez zwiększenie punktu nastawczego natriurezy ciśnieniowej [1, 2]. Z tego wynika prawdopodobnie fakt, że w badaniach dzieci i młodzieży w tym samym wieku obserwuje się wyższe wartości ciśnienia tętniczego u osób o wyższym wzroście. Diureza presyjna jest hamowana przez angiotensynę II, która utrudnia wydalanie sodu podczas wzrostu ciśnienia tętniczego. Czy zatem u osób wyższego wzrostu stężenia angiotensyny II są wyższe? W każdym razie u osób wysokich nerki są proporcjonalnie zbyt małe i można przypuszczać, że relatywnie nadmiernie obciążone. Może to prowadzić do hiperfiltracji, przerostu kłębuszków i ich szkliwienia. Jak dotychczas nie wykazano bezpośredniej zależności między rozwojem nefrosklerozy a obserwowaną akceleracją wzrostu. Być może objętościowe przeciążenie nerek związane z dysproporcją pomiędzy ich wielkością a wzrostem ciała jest czynnikiem predysponującym do rozwoju zmian patologicznych w łożysku naczyniowym charakterystycznych dla nefrosklerozy.

Nefroskleroz a miażdżyc

Istnieje pogląd, że ewolucyjne przemiany organizmu winne są przewlekłym chorobom cywilizacyjnym, takim jak miażdżyc, naciśnienie tętnicze, cukrzyca, nowotwory [24]. A co ze zmianami naczyń nerkowych? W przypadkach klinicznie rozpoznawanej nefropatii naciśnieniowej, zmiany w nerkach okazywały się często nefropatią miażdżycową [9, 10]. Obraz kliniczny nefropatii naciśnieniowej jest trudny do odróżnienia od nefropatii miażdżycowej prze-

biegającej bez zwężenia głównych tętnic nerkowych i ich rozgałęzień [7]. U chorych na naciśnienie tętnicze wykazano korelację między uszkodzeniem nerek objawiającym się szkliwieniem naczyń wewnątrznerkowych i włóknieniem tkanki śródmiąższowej — zarówno z ciśnieniem tętniczym, jak i zmianami miażdżycowymi w innych narządach. Przedstawiono pogląd, że nefropatia naciśnieniowa nie jest izolowaną chorobą naczyń wewnątrznerkowych, lecz stanowi narządowy wyraz ogólnego procesu, jaki zachodzi w układzie krążenia danej osoby [25]. W ostatnich latach zwrócono uwagę, że w naciśnieniu pierwotnym upośledzona czynność naczyniorozkurczowa, zależna od śródbłonna może być zdeterminowana genetycznie i niezwiązana bezpośrednio z wartościami ciśnienia tętniczego [4, 7, 26]. Istnieją liczne przesłanki, że samo naciśnienie tętnicze wpływa w ograniczonym stopniu na uszkodzenie nerek. Dopiero gdy współlistnieje ono z metabolicznymi i/lub dodatkowymi hemodynamicznymi zaburzeniami, może stać się ważnym czynnikiem współuczestniczącym w procesie uszkadzającym miąższ nerkowy. Prawdziwe zagrożenie dla nerek stwarzane przez naciśnienie tętnicze pojawia się jako skrycie postępujące miażdżycowe zwężenie drobnych tętnic powodujące raczej nefropatię niedokrwienną niż nefropatię naciśnieniową. Postępujące zwężenie światła tętnic wewnątrznerkowych, powoduje w nerce hipotensję zamiast hipertensji — a więc niedokrwienie — i nerka ulega stopniowej samozaładzie. Wyrażono to sformułowaniem: „samobójstwo na odległość” („*suicide from a distance*”) [27]. Wykazano korelację między zmianami miażdżycowymi w różnych naczyniach i zmianami w naczyniach nerkowych oraz nasileniem morfologicznego uszkodzenia nerek. Płeć męska w niektórych badaniach uważana jest za czynnik ryzyka rozwoju uszkodzenia nerek w przebiegu naciśnienia tętniczego. W populacji rasy czarnej wykazano związek płci żeńskiej ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu naciśnienia tętniczego [15].

Istnieją też badania sugerujące, że sztywność tętnic ma komponent genetyczny, który jest niezależny od ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [28]. Być może nefroskleroz stanowi odzwierciedlenie zmian ogólnoustrojowych toczących się w łożysku naczyniowym całego organizmu.

Nefroskleroz a starzenie się nerki

Interesujący jest fakt, iż spadek roczny filtracji kłębuszkowej w osób dotkniętych nefrosklerozą wynosi średnio 1,2 ml/min/1,73 m² [11]. Podobne roczne

zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej obserwuje się wraz ze starzeniem się organizmu. U osób w podeszłym wieku obserwuje się zmiany strukturalne zarówno w obrębie naczyń nerkowych, jak również w kłębuszkach i tkance cewkowo-śródmiaższowej. Stwierdza się poskręcanie sieci naczyń międzypłatowych, przerost fibroblastyczny w tętnicach łukowatych i arteriolach oraz pogrubienie błon podstawnych. Kłębuszki ulegają postępującemu szkliwieniu, a tkanka cewkowo-śródmiaższowa włóknieniu z niewielkim odczynem zapalnym. Na rozwój zmian strukturalnych w nerkach wraz ze starzeniem się organizmu, podobnie jak w przypadku nefrosklerozy, duży wpływ wywiera predyspozycja genetyczna [29].

Podsumowanie

Wydaje się, że nefroangioskleroza jest ceną za ewolucyjne przemiany organizmu. Za przystosowanie się do suchych środowisk odpowiedzialne były głównie procesy zachodzące w nerkach. Obecnie nerki funkcjonują w niekorzystnym dla nich środowisku nadmiaru sodu. Obserwowanej akceleracji wzrostu ze zwiększeniem masy ciała nie towarzyszy adekwatny wzrost ilości nefronów. Dodatkowo współcześni ludzie żyją dłużej — a więc hiperfiltrujące, powiększone nefrony muszą dłużej pracować. Ponadto naczynia nerkowe podlegają ogólnoustrojowym zaburzeniom związanym z epidemią zespołu metabolicznego. Nerki ulegają więc zmianom, które mogą prowokować wystąpienie nadciśnienia tętniczego, co z kolei powoduje niedokrwienie i dalsze niszczenie tkanki nerkowej. Owocem jest zwiększona liczba pacjentów ze schyłkową fazą niewydolności nerek. Potrzeba dalszych badań ukierunkowanych na problem nefroangiosklerozy. Może nauczymy się dzięki nim skutecznie zapobiegać progresywnemu niszczeniu tak źle potraktowanych przez ewolucję nerek.

Streszczenie

Nefroskleroza dosłownie oznacza „stwardnienie nerek”. Pod pojęciem tym kryje się konkretny obraz histopatologiczny. Swoiste dla nefrosklerozy są zmiany patologiczne w tętnicach łukowatych i międzypłacikowych pod postacią szkliwienia i przerostu mięśniówki naczyń. Zmianom w obrębie naczyń mogą towarzyszyć zmiany w obrębie kłębuszków nerkowych i tkanki cewkowo-śródmiaższowej. Etiologia nefrosklerozy nie jest do końca poznana, ale

podłoże genetyczne wydaje się mieć bardzo istotne znaczenie. Zmiany o typie nefroangiosklerozy występują niezależnie od nadciśnienia tętniczego, być może prowadzą do jego rozwoju. Interesujący jest również fakt, iż roczny spadek filtracji kłębuszkowej w osób dotkniętych nefrosklerozą podobny jest do tego, jaki towarzyszy starzeniu się organizmu. Być może nefroskleroza, podobnie jak nadciśnienie tętnicze, jest chorobą cywilizacyjną, która ujawniła się w obecnym środowisku, bogatym w wodę i sól, a wcześniej po prostu nie występowała.

słowa kluczowe: nefroskleroza, nadciśnienie tętnicze, geny, ewolucja

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 5, strony 382–388.

Piśmiennictwo

1. Weder A. B. Evolution and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 260–265.
2. Weder A.B., Schork N.J. Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 145–156.
3. Toto R.B. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int.* 2003; 64: 2331–2341.
4. Neal L., Greene E.L. Pathophysiology of chronic progressive renal disease in the African American patient with hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 2002; 323 (2): 72–77.
5. Meyrier A., Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2116–2120.
6. Freedman B.I., Iskandar S.S., Appel R.G. The link between hypertension and nephrosclerosis. *AJ.K.D.* 1995; 25 (2): 207–221.
7. Czekalski S., Pawlaczyk K. Nefropatia nadciśnieniowa czy nefropatia miażdżycowa? W: Czekalski S., Rutkowski B. (red.). *Nefropatia Nadciśnieniowa*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2007; 88–94.
8. Tracy R.E. Renovasculopathies of hypertension and the rise of blood pressure with age in blacks and whites. *Semin. Nephrol.* 1996; 16 (2): 126–133.
9. Zucchelli P., Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (supl. 6): 2–5.
10. Caetano E.R.S.P., Zatz R., Saldanha L.B. i wsp. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171–176.
11. Pahl M.V., Nast C.C., Adler S.G. Proteinuria in patients with arterial/arteriolar nephrosclerosis. *Clin. Nephrol.* 2002; 58 (4): 260–266.
12. Tracy R.E. Blood pressure related separately to parenchymal fibrosis and vasculopathy of the kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20 (2): 124–131.
13. Kurokawa K. Salt, kidney and hypertension: why and what to learn from genetic analyses? *Nephron* 2001; 89: 369–376.
14. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension. Revisiting angiotensinogen. *Hypertension* 2006; 48: 14–20.
15. Marcantoni C., Ma L.J., Federspiel Ch., Fogo A.B. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int.* 2002; 62: 172–180.
16. Kario K., Kanai N., Nishiuma S. i wsp. Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (2): 252–256.

17. Giner V., Poch E., Bragulat E. i wsp. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 512–517.
18. Wilk J.B., Djousse L., Arnett D.K. i wsp. Genome-wide linkage analyses for age at diagnosis of hypertension and early-onset hypertension in the HyperGEN Study. *A.J.H.* 2004; 17: 839–844.
19. Chung K.W., Ferrell R.E., Ellis D. African American hypertensive nephropathy maps to a new locus on chromosome 9q31-q32. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 420–429.
20. Churchill P.C., Churchill M.C., Bidani A.K. i wsp. Genetic susceptibility to hypertension-induced renal damage in the rat: evidence based on kidney-specific genome transfer. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1373–1382.
21. Zandi-Nejad K., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adult hypertension and kidney disease. The role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502–508.
22. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Nakagawa T. i wsp. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 326–330.
23. Reddan D.N., Szczech L.A., Klassen P.S. i wsp. Racial inequity in America's ESRD program. *Seminars in Dialysis* 2000; 13 (6): 399–403.
24. Eaton S.B., Konner M., Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am. J. Med.* 1988; 84 (4): 739–749.
25. Manitius J. Nefropatia nadciśnieniowa — niektóre poglądy i kontrowersje. *Postępy Nauk Med.* 2004; 17 (4): 32–34.
26. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. i wsp. Endothelial cell damage and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in elderly hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 444–450.
27. Koomans H.A., Joles J.A., Rabelink T.J. Hypertension and the kidney: culprit and victim. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1961–1966.
28. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050–1055.
29. Rutkowski B. Zaburzenia struktury i funkcji nerek w podeszłym wieku. *Gerontol. Pol.* 2005; 13 (4): 211–217.