

¹Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Czynniki ryzyka rozwoju zmian w naczyniach tętnicznych u chorych z przewlekłą chorobą nerek, leczonych zabiegami hemodializ

Risk factors for evaluation arterial changes chronic kidney disease patients treated by hemodialysis

Summary

In this paper we present the knowledge about etiology, symptoms and clinical importance of vascular changes in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis therapy. The results of clinical studies indicate that arteriosclerosis as well as arterial calcifications associated with excess mortality in hemodialysis patients.

key words: atherosclerosis, arterial calcification, hemodialysis

Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 3, pages: 261–268

Zmiany naczyniowe u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) mają etiologię złożoną. Wyróżnia się dwie postacie zmian naczyniowych, określane mianem miażdżycy tętnic (*atherosclerosis*) i stwardnienia tętnic (*arteriosclerosis*) [1]. Zmiany o typie arteriosklerozy obejmują duże naczynia tętnicze i polegają na przeroście i stwardnieniu ściany naczynia. Aorta i duże tętnice przepływowe zawierają włókna kolagenowe i włókna sprężyste, które zapewniają wytrzymałość, elastyczność, a także zdolność kumulacji energii sprężystej. Przebudowa ściany naczynia ma charakter hipertroficznego, dośrodkowego, co ozna-

cza, że zmniejszeniu światła naczynia towarzyszy przerost warstwy środkowej, złożonej z miocytów mięśni gładkich, kolagenu i fibronektyny [2]. Hipertroficzne, dośrodkowe przemodelowanie ścian dużych naczyń tętnicznych powoduje wzrost obciążenia następczego lewej komory, co prowadzi do jej przerostu i zaburzeń w ukrwieniu wieńcowym [2]. Przy ocenie zmian morfologicznych ścian naczyń tętnicznych najczęściej stosowane są pomiary grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) oraz liczby i rodzaju blaszek miażdżycowych. Do parametrów czynnościowych, określających właściwości elastyczne dużych tętnic należą: podatność, sztywność, rozszerzalność, prędkość fali tętna i ciśnienie tętna. U chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek występuje wzrost sztywności tętnic sprężystych, wynikający ze stopniowej degeneracji włókien elastyny, ich zanikania i kalcyfikacji. Dochodzi do wzrostu prędkości fali tętna, zwiększenia się amplitudy fal i wcześniejszego dopływu do serca fal odbitych z obwodu [3, 4]. Zmiany te skutkują upośledzeniem podatności dużych tętnic i zaburzeniami w ich funkcjonowaniu. Z wielu przeprowadzonych badań wynika, że wzrost sztywności naczyń jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, leczonych zabiegami hemodializ [3, 4]. Przebudowa ścian naczyń o typie *arteriosclerosis* obserwowana u chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek jest procesem nieodwracalnym, czego dowodem jest brak poprawy podatności tętnic szyjnych po przeszczepieniu nerki [5].

U chorych z niewydolnością nerek zmiany miażdżycowe w naczyniach rozwijają się stosunkowo

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maria Wanic-Kossowska
Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
UM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: (61) 867–19–61
e-mail: marwankos@wp.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

wcześniej, a wręcz uważa się, że przewlekła mocznica jest stanem chorobowym znamienne przyspieszającym aterosclerogenezę w naczyniach krwionośnych [6]. Istnieją pewne różnice morfologiczne i kliniczne pomiędzy miażdżycą naczyń u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i bez tej niewydolności [6]. Dlatego też proponuje się wprowadzenie pojęcia arteriopatii mocznicowej [6]. U chorych z miażdżycą naczyń bez niewydolności nerek nasilenie zmian miażdżycowych wykazuje korelację z nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu, dyslipidemią, insuliniem i otyłością. W etiologii zmian naczyniowych u chorych z PChN, oprócz znanych, wymienionych czynników ryzyka, istotną rolę odgrywają przewlekły stan zapalny, nadczynność przytarczyc, hiperfosfatemia i hiperkalcemia [6]. Uważa się, iż kluczową rolę w powstawaniu i rozwoju miażdżycy u chorych z niewydolnością nerek odgrywają reakcje związane z procesem zapalnym, rozwijającym się w ścianie naczyń. O udziale czynników zapalnych w patogenezie miażdżycy u chorych z niewydolnością nerek świadczy podwyższony poziom cytokin prozapalnych, białek ostrej fazy i molekuł adhezyjnych. Zmiany miażdżycowe w naczyniach tętniczych charakteryzują się podśródbłonkową kumulacją lipidów oraz migracją komórek układu immunologicznego — makrofagów i limfocytów T — do ściany naczynia krwionośnego, które wiodą do uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego [7, 8]. Uszkodzenie śródbłonka naczynia tętniczego prowadzi do zwiększonej przepuszczalności dla lipoprotein, do migracji i przylegania leukocytów oraz nasilenia właściwości prozakrzepowych. Rola śródbłonka naczyniowego i funkcja układu krzepnięcia w tworzeniu zmian miażdżycowych są ze sobą ściśle powiązane. Aktywatory plazminogenu, trombina, fibryna i produkty degradacji fibryny uczestniczą w modulowaniu czynności komórkowych, w związku z czym dochodzi do nasilenia migracji komórek zapalnych do ściany śródbłonka, proliferacji komórek mięśni gładkich i odkładania kolagenu w ścianie naczyń krwionośnych [7, 8]. Następstwem tych procesów jest tworzenie zmian włóknistych i ogniskowej martwicy [7, 8]. Nacieczenie blaszki miażdżycowej przez komórki zapalne obserwuje się na wszystkich etapach jej powstawania, od nacieków tłuszczowych, aż po zaawansowane stadia uszkodzenia ściany naczyniowej z pęknięciem blaszki i powstaniem zakrzepu [9, 10].

Informacje o roli mechanizmów zapalnych w chorobie niedokrwiennej serca znajdują coraz większy krąg zwolenników [8–10]. Wyniki licznych badań wykazały, iż cytokiny prozapalne i białka ostrej fazy mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju choroby niedokrwiennej serca, w przebudowie mięśnia serca

i ścian naczyń [8–10]. Cytokiny, będące mediatorami reakcji zapalnych, nasilają ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka, hamują wytwarzanie czynników naczyniorozkurczowych i tym samym upośledzają relaksację naczyń krwionośnych. Wśród cytokin prozapalnych, produkowanych przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, istotne znaczenie w rozwoju objawów niepożądanых u chorych hemodializowanych mają przede wszystkim interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8) i czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alfa*) [10, 11]. Cytokiny prozapalne stymulują syntezę glikozaminoglikanu i kwasu hialuronowego — podstawowych składników tkanki łącznej. Stężenie kwasu hialuronowego w surowicy jest uznanym markerem aktywności stanu zapalnego w organizmie, za czym przemawia istotnie podwyższone stężenie tego kwasu, spostrzegane u dializowanych chorych z powikłaniami układu sercowo-naczyniowego [12]. Steinvinkel i wsp. [12], opierając się na analizie przeżycia według Kaplana-Meyera, wykazali, iż w grupie chorych dializowanych podwyższone stężenie kwasu hialuronowego koreluje z wyższym ryzykiem zgonu. Wskaźnikiem toczącego się stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). Udowodniono, iż u chorych z PChN wzrost stężenia CRP wiąże się z niepomyślnym rokowaniem zarówno we wczesnej fazie choroby nerek, jak i w okresie schyłkowej niewydolności [13]. Liczne badania podkreślają, iż CRP jest wartościowym wskaźnikiem prognostycznym zawału serca i śmierci sercowej [14]. Częstość występowania choroby wieńcowej wzrasta 1,5 raza przy każdym podwajaniu się stężenia CRP. Wykazano istotnie podwyższone wartości CRP w angiograficznie udokumentowanej chorobie wieńcowej [14]. Ridker i wsp. [15] wskazują, że podwyższone stężenie CRP w surowicy może wyprzedzać wystąpienie klinicznych objawów choroby wieńcowej nawet o kilka lat. Analiza prowadzona przez Lindhala i wsp. [16] wykazała, iż u chorych z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca wzrost stężenia CRP i troponiny T jest czułym wskaźnikiem rokowniczym nagłej śmierci sercowej. Wielu innych badaczy zwróciło również uwagę na występowanie zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego w surowicy wraz z równoczesnym wzrostem u chorych z niestabilną dławicą piersiową [17]. Zwiększone stężenie cTnT uznane jest przez część autorów za wczesny i czuły wskaźnik minimalnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MMD, *minimal myocardial damage*), bardzo przydatny we wczesnej fazie zmian niedokrwiennych, szczególnie w tych przypadkach, w których badanie EKG nie daje jednoznacznych informacji

diagnostycznych [17]. Zaobserwowano, iż u chorych z PChN stężenie cTnT jest często „falszywie” podwyższone z powodu reakcji krzyżowej z izoformą tego enzymu, pochodzącą z mięśni szkieletowych [18]. Z momentem wprowadzenia do diagnostyki zawału serca izoformy troponiny I (cTnI) uznano zwiększenie stężenia tego parametru w surowicy za wysoce specyficzny wskaźnik uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych PChN [18].

Wyniki licznych badań wskazują na ścisły związek pomiędzy podwyższonym stężeniem białek ostrej fazy, cytokin prozapalnych, a nasiloną ekspresją molekuł adhezyjnych VCAM, ICAM, PECAM, co zdaniem autorów wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [19, 20]. Steininkel i wsp. [21] podkreślają, iż u chorych hemodializowanych z objawami choroby wieńcowej podwyższone stężenie ICAM jest niezależnym czynnikiem zgonu. Podobne obserwacje poczynili Papayianni i wsp. [22], wskazując na wyższe wartości VCAM i ICAM u chorych hemodializowanych z objawami chorób serca, jak również na obecność dodatnich korelacji pomiędzy stężeniem wspomnianych cząstek adhezyjnych a CRP. Sezer i wsp. [23] i inni autorzy [24] uważają podwyższony poziom CRP, leukocytów, fibrynogenu za czynnik prognostyczny w rozwoju niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca. Zdaniem autorów wzrost stężenia wskaźników stanu zapalnego świadczy nie tylko o nasileniu stanu zapalnego, który indukuje rozwój miażdżycy, ale również powodować może pęknięcie blaszki miażdżycowej, co w konsekwencji pogłębia niedokrwienie i poszerza obszar martwicy mięśnia sercowego.

Wprowadzone do diagnostyki nieinwazyjne badania obrazowe obecnych zmian miażdżycowych mają ogromne znaczenie w diagnostyce i leczeniu oraz w przewidywaniu odległego rokowania chorych [25]. Oprócz wymienionych na wstępie pracy takich badań, jak pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (CC-IMT, *common carotid artery intima/media thickness*) czy pomiar szybkości rozchodzenia się fali tętna w aorcie (AoPWV, *aortic pulse wave velocity*) zyskuje na znaczeniu wprowadzone w ostatnich latach badanie oceniające stopień uwapnienia tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej (CAC, *coronary artery calcification score*). Wielu autorom udało się wykazać związek pomiędzy stopniem zaawansowania miażdżycy, potwierdzonym wymienionymi badaniami obrazowymi i stężeniem cytokin pozapalnych, a białek ostrej fazy. W badaniu Zoccali i wsp. [26] i Ossarch i wsp. [27] stężenie CRP korelowało z wartością CCA-IMT i liczbą stwierdzanych blaszek miażdżycowych u 92 chorych hemodializowanych i u 46 chorych

leczonych dializą otrzewnową. W badaniu metodą wielonarządowej spiralnej tomografii komputerowej Stompór i wsp. [28] wykazali zależność pomiędzy wartością CAC a stężeniem IL-6 i CRP oraz zależność pomiędzy wartością AoPWV a stężeniem IL-6.

U chorych z PChN przewlekły proces zapalny może prowadzić do powstania zwapnień w tkankach miękkich, jak również do wapnienia blaszki miażdżycowej w naczyniach tętnicznych i tworzenia ognisk przypominających tkankę kostną [28]. Kalcyfikacja tętnic typu mięśniowego obejmuje zarówno błonę wewnętrzną, jak i błonę środkową w tętnicach typu mięśniowego. W ścianie tętnicy wapnienie błony wewnętrznej zachodzi w obrębie blaszek miażdżycowych i ma postać rozproszonych, punkcikowatych zmian. Wapnienie błony środkowej, tak zwane stwardnienie Monckeberga, polega na odkładaniu się amorficznego fosforanu wapniowego wzdłuż włókien elastycznych na całej ich długości. Żadna z dostępnych metod obrazowych nie pozwala jednak na rozróżnienie między wapnieniem błony środkowej i wewnętrznej. Stwardnienie błony środkowej tętnic jest nasilone w PChN, przy czym u chorych hemodializowanych w starszym wieku wapnienie ścian naczyń tętnicznych obejmuje zarówno błonę wewnętrzną, jak i środkową. Natomiast u chorych dializowanych w młodszym wieku dominuje stwardnienie błony środkowej.

Oprócz kalcyfikacji ścian naczyń tętnicznych u chorych z PChN obserwuje się wapnienie zastawek. Szczególnie często występują zmiany w obrębie pierścienia zastawki mitralnej, które rozciągają się w kierunku płatków zastawki. Wyniki badań wielu autorów dowodzą, iż nasilenie kalcyfikacji naczyń i zastawek u chorych hemodializowanych koreluje z częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych oraz jest czynnikiem rokowniczym umiærności sercowo-naczyniowej [29, 30].

Stwardnienie błony środkowej nie zamyka światła naczynia tętniczego, powoduje jednak niekorzystne następstwa. Zmniejszona podatność aorty niesie konsekwencje hemodynamiczne. Spada rzut serca, ponieważ lewa komora napotyka na opór w tłoczeniu krwi do sztywnej aorty i stopniowo rozwija się przerost lewej komory serca. Mimo wzrostu oporu obwodowego, ciśnienie rozkurczowe pozostaje niskie, ponieważ duże tętnice nie zapewniają ciągłości przepływu krwi w czasie rozkurczu serca. Wysoki opór obwodowy i niskie ciśnienie rozkurczowe wpływają niekorzystnie na perfuzję tkanek [31]. Podwyższone napięcie w ścianie naczynia stymuluje wytwarzanie czynników wazokonstrykcyjnych i mitogennych, może nasilać stres oksydacyjny i przyspieszać rozwój stanu zapalnego [31].

Udział procesu zapalnego w rozwoju zwapnień w naczyniach tętniczych został potwierdzony wynikami licznych badań [32]. I tak, udowodniono, że cytokiny prozapalne mają właściwości stymulujące resorpcję kostną poprzez pobudzenie czynności osteoklastów [32]. W blaszce miażdżycowej wykazano obecność białek charakterystycznych dla tkanki kostnej, jak osteopontyna, osteokalcyna, BMP-2 (*bone morphogenic protein type 2*) oraz kryształy hydroksyapatytów. Wykazano również, że makrofagi znajdujące się w blaszce miażdżycowej mogą stymulować komórki mięśni gładkich naczyń w kierunku osteoblastycznym, co prowadzi do zwapnienia mięśniówki naczyń tętniczych [33]. Jest coraz więcej dowodów, które wskazują, że mechanizm wapnienia w obrębie ścian naczyń tętniczych stanowi wariant prawidłowych, fizjologicznych mechanizmów przebudowy kostnej, w którym uczestniczą liczne komórki, substancje przekaźnikowe, molekuly adhezyjne i czynniki zapalne [34].

Odkrycie przez Brown i wsp. [35] w 1993 r. receptora wapniowego (CaR, *calcium receptor*) rzuca nowe światło na patogenezę progresji zmian miażdżycowych. Wzrost stężenia wapnia zewnątrzkomórkowego, poprzez bezpośrednie pobudzenie receptora wapniowego znajdującego się na powierzchni markofagów/monocytów i osteoklastów, nasila stan zapalny i przyspiesza mechanizmy wapnienia. Udział komórek odpornościowych i cytokin w procesie wapnienia tętnic wskazuje na wspólny szlak patogenetyczny, dotyczący stanu zapalnego i procesu kalcyfikacji ściany naczyń tętniczych [36, 37].

U chorych z PChN ryzyko wystąpienia zwapnień wzrasta pod wpływem hiperkalcemii, hiperfosfatemii, jak również przy stosowaniu związków — wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym — zawierających wapń [37]. Wpływ parathormonu (PTH) na występowanie kalcyfikacji nie jest rozstrzygnięty i stanowi przedmiot dyskusji. Wykazano, iż kalcyfikacja naczyń może występować u osób bez nadczynności przytarczyc, jak również niskie stężenie PTH w dynamicznej chorobie kości nie zapobiega kalcyfikacji [6]. W dynamicznej chorobie kości hiperfosfatemii i hiperkalcemii spowodowane są bowiem brakiem kostnych mechanizmów buforujących nadmiar wapnia. Zdaniem Cannata-Andia i wsp. [38] hiperfosfatemii u chorych dializowanych występuje wielokrotnie częściej niż hiperkalcemii i wykazuje ścisłą zależność z kalcyfikacją i śmiertelnością. W badaniach Ribeiro i wsp. [39] zwapnienia zastawek mitralnej i aortalnej były obecne aż u 54% dializowanych chorych, u których stopień zaawansowania zmian korelował z obecnością zwapnień w tętnicach wieńcowych. W badaniu *Elektron-Beam*

Computer Tomography (EBCT) Godman i wsp. [40] potwierdzili obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych u 90% chorych dializowanych w wieku od 20–30 lat, podczas gdy w badaniach Brauna i wsp. [41] zmiany te występowały tylko u 65% chorych.

Wyniki badań eksperymentalnych prowadzonych przez Aman i wsp. [42] wskazują, iż hiperfosfatemii, prowadząc do zwapnienia tętnic wieńcowych i ich odgałęzień, przyczynia się do zwłóknienia miokardium, co w konsekwencji zmniejsza podatność lewej komory serca i może stanowić jedną z przyczyn zaburzeń rytmu serca. Kovesdy i wsp. [43], analizując wpływ fosforanów na układ krążenia u chorych z PChN, udowodnili udział hiperfosfatemii w rozwoju krążenia hiperkinetycznego, we wzroście ciśnienia tętniczego oraz we wzroście wartości ilorazu grubości ściany tętnicy szyjnej wspólnej do średnicy jej światła.

W badaniach eksperymentalnych, ludzkie komórki mięśni gładkich (VSCM, *vascular smooth muscle cells*) ściany aorty hodowane w roztworze zawierającym fosforany w ilości 2,0 mmol/l tworzyły bioapatyt, podczas gdy w hodowli prowadzonej przy stężeniu fosforanów 1,4 mmol/l procesu tworzenia się bioapatytu nie obserwowano [44]. Wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia fosforanów w hodowli VSCM obniża ekspresję genów dla komórek mięśni gładkich ściany aorty, powodując jednocześnie zmiany fenotypu upodabniające te komórki do osteoblastów zdolnych do produkcji białek wiążących wapń, takich jak osteokalcyna i osteopontyna, i odkładania bogatej w kolagen macierzy zewnątrzkomórkowej [45]. Wyniki licznych badań udowodniły obecność fosfatazy alkalicznej, osteopontyny i czynnika Cbfa-1 (*core binding factor 1*) w zwapnianych ścianach naczyń tętniczych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, jak również zależność pomiędzy stężeniem osteopontyny w surowicy chorych hemodializowanych a nasileniem kalcyfikacji naczyń [45].

Istotnym odkryciem o dużym znaczeniu klinicznym była identyfikacja genu *kloto*, regulującego gospodarkę fosforanami [46]. U myszy pozbawionych genu *kloto* obserwowano gwałtownie narastającą hiperfosfatemie, zwapnienia w dużych naczyniach tętniczych, w tętnicach wieńcowych, w tętnicach unaczyniających narządy wewnętrzne, rozległe zwapnienia w tkankach miękkich, postępującą osteoporozę oraz zcieńczenie i zaniki skóry. Zdaniem autorów opisane zmiany przypominały szybko postępujące starzenie ludzkiego organizmu [46]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek ekspresja genu *kloto* jest istotnie obniżona, co skutkuje pobudzeniem aktywności kotransportera sodowo-potasowego typu IIa w rąbku szczotczkowatym

komórek cewki proksymalnej i zwiększeniem wchłaniania fosforanów i wchłaniania ich przez komórki mięśni gładkich ścian naczyń [46]. Powstała hiperfosfatemia hamuje ekspresję genu *klotho* w aorcie, jelitach i w tarczycy, co powoduje dalszy wzrost stężenia fosforanów i nasilenie kalcyfikacji naczyń [46]. Kido i wsp. [47] zaobserwowali, że dieta z niską zawartością fosforanów zmienia fenotyp myszy pozbawionych genu *klotho*. Wytlumaczeniem tego zjawiska była analiza strukturalna genu, która wykazała, że jego mutacja nie znajduje się bezpośrednio w genie lecz w regionie promotorowym 5' na początku transkrypcji. Mutacja ta uwrażliwia gen *klotho* na niskie stężenie fosforanów, powodując nasilenie jego ekspresji, oraz hamuje działanie kotransportera sodowo-potasowego. W świetle powyższych danych znajduje pełne uzasadnienie bezwzględne przestrzeganie diety z niską zawartością fosforanów u chorych z PChN [48].

Zaburzenia gospodarki lipidowej, polegające na zwiększeniu stężenia cholesterolu w surowicy lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), trójglicerydów, frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*) oraz zmniejszeniu stężenia cholesterolu w lipoproteinach o dużej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*) są uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju miażdżycy i czynnikiem modulującym proces kalcyfikacji naczyń. U chorych bez niewydolności nerek ryzyko choroby niedokrwiennej wzrasta wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu w surowicy, podczas gdy spadek jego stężenia spowalnia proces wapnienia naczyń [49]. U chorych z PChN wpływ dyslipidemii na proces kalcyfikacji naczyń jest przedmiotem stałej dyskusji. Nie udowodniono ostatecznie, czy zaburzenia lipidowe u chorych z PChN mają wpływ na nasiloną progresję mocznicowej kalcyfikacji [50]. Wiadomo natomiast, że niskie stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego u chorych z PChN ma związek z występowaniem zespołu MIA (*malnutrition-inflammation-atherosclerosis*) i może być czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [21, 50].

W świetle przedstawionych danych należałoby zadać sobie zasadnicze pytanie: dlaczego proces kalcyfikacji u chorych z PChN postępuje nawet przy wyrównanej gospodarce wapniowo-fosforanowej, optymalizacji dawki dializy czy przy stosowaniu strategii przeciwwzapalnych? Częściowej odpowiedzi udzielają wyniki badań, wskazujące na czynniki hamujące proces kalcyfikacji oraz obecność inhibitorów o działaniu ogólnoustrojowym, które zapobiegają odkładaniu się złogów wapnia [6]. Do czynników hamujących proces kalcyfikacji zalicza się: osteopontynę, osteoprotegerynę, białko morfogenetyczne ko-

ści (BMP-7) oraz peptyd zależny od parathormonu (PTHrP). U chorych z PChN stężenie osteopontyny i osteoprotegeryny są obniżone [6]. Osteopontyna jest jednym z głównych niekolagenowych białek, wydzielana przez prosteoblasty, osteocyty i osteoklasty, stanowi jeden z markerów aktywności osteoblastów. Komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich naczyń syntetyzują niewielkie ilości osteopontyny, za jej dużą ekspresję w obrębie zmian miażdżycowych odpowiedzialne są makrofagi naciekające ścianę naczynia. Fitzpatrick i wsp. [51] wykazali zwiększoną ekspresję osteopontyny w ścianie zwapniałej aorty oraz w obrębie miażdżycowo zmienionych tętnic wieńcowych w stosunku do naczyń tętnicznych pozbawionych tych zmian. W badaniu Ohmori i wsp. [52] analizie poddano kliniczne skutki zwiększonego stężenia osteopontyny w obrębie zmian miażdżycowych. Podwyższone stężenie osteopontyny korelowało z obecnością zmian w tętnicach wieńcowych, potwierdzoną koronarograficznie, ale również z ich rozległością. Osteoprotegeryna syntetyzowana jest przez osteoblasty, komórki śródbłonna naczyniowego i mięśniówkę tętnic. Białko to, łącząc się z ligandem aktywatora receptora dla NFκB (*nuclear factor kappa*) (RANKL, *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*; układ receptora czynnika jądrowego kappa B) blokuje łączenie się RANKL z RANK (aktywator receptora dla NFκB), uniemożliwiając przekształcenie prosteoklastu w osteoklast, co hamuje osteolizę osteoklastyczną [53]. Wykazano, że u myszy pozbawionych genu osteoprotegeryny występuje ciężka osteoporoza wraz z gwałtownie postępującym wapnieniem tętnic, podczas gdy podanie egzogennej osteoprotegeryny wykazuje działanie antyosteolityczne, hamujące kalcyfikację naczyń [54].

Fetuin A jest bardzo silnym inhibitorem tworzenia hydroksyapatytu, ma właściwości przeciwwzapalne i zwiększa fagocytozę ciał apoptotycznych [55]. Stężenie w surowicy fetuiny A u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest również obniżone. Schaffer i wsp. [56] sugerują, iż obserwowany niedobór fetuiny A w surowicy hemodializowanych chorych może być odpowiedzialny za rozwój arteriopatii kalcyfikacyjnej, inaczej kalcyfilaksji). Kalcyfilaksja obejmuje zmiany w małych tętniczkach i klinicznie przejawia się między innymi martwicą skóry [57]. W badaniach eksperymentalnych myszy pozbawione genu dla fetuiny A prezentowały masywne zwapnienia tkanek miękkich i rozległe zwapnienia w naczyniach tętnicznych [57]. Niskie stężenie fetuiny A u chorych hemodializowanych uznane zostało za niezależny czynnik ryzyka umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [57]. Wang i wsp. [58] przedstawili w swoim badaniu, iż stężenie w surowicy fe-

tuiny A spada w miarę nasilania się zespołu MIA, to jest stanu zapalnego, niedożywienia, zwapnień aparatu zastawkowego serca i rozwoju miażdżycy tętnic. Autorzy wykazali istotne korelacje pomiędzy stężeniem CRP, albumin, obecnością zmian naczyniowych i w zastawkach serca a stężeniem fetuiny A u chorych z zaawansowanym zespołem MIA. Na postawie analizy przyczyn zgonów autorzy wnioskują, iż stężenie w surowicy fetuiny A można uznać za niezależny czynnik ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych z PChN. Odmienne wyniki przedstawił Hermans i wsp. [59], wskazując, iż stężenie fetuiny A w surowicy u chorych hemodializowanych nie różniło się od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. W badaniach przytoczonych autorów szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej i wykazywała korelację ze stężeniem fetuiny A. Średnie stężenie w surowicy CRP nie przekraczało wartości 4 mg/l, co zdaniem autorów świadczyło o małej aktywności stanu zapalnego. Autorzy postulują, iż uzyskane wyniki nie pozwalają na uznanie fetuiny A za niezależny wskaźnik sztywności tętnic u hemodializowanych chorych bez wyraźnych cech stanu zapalnego.

Wysoka śmiertelność chorych z PChN poddanych dializoterapii z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, która wynosi ponad 50%, uzasadnia podjęcie szerokiej analizy czynników ryzyka w oparciu o metody diagnostyczne pomocne w leczeniu i prewencji zmian niedokrwiennych. Jest to szczególnie ważne u tych chorych, których przygotowuje się do zabiegu przeszczepienia nerki, ponieważ aż u 9,5% występują objawy choroby niedokrwiennej serca w okresie okołotransplantacyjnym [60]. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa do Spraw Transplantacji wykonanie zabiegu koronarografii jest obowiązkowe przed kwalifikacją chorego do przeszczepu nerki [61].

Streszczenie

W pracy przedstawiono wiedzę dotyczącą etiologii, symptomatologii i klinicznego znaczenia zmian naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) poddanych hemodializoterapii. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują, iż występujące zmiany miażdżycowe bądź zwapnienia w naczyniach tętniczych wiążą się z wyższą śmiertelnością w tej grupie chorych.

słowa kluczowe: miażdżycza, kalcyfikacja tętnic, hemodializa

Naciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 3, strony: 261–268

Piśmiennictwo

- Jaroszyński A.J., Jaroszyńska A. Kalcyfikacja naczyń wieńcowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. *Choroby serca i naczyń* 2011; 8: 139–143.
- London G.M., Guerin A.P., Pannier B. i wsp. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1931.
- Briet M., Pierre B., Laurent S. i wsp. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012; 82: 388–400.
- Blacher J., Demuth K., Guerin A.P. i wsp. Influence of biochemical alternations on arterial stiffness in patients with end-renal disease. *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.* 1998; 18: 535.
- Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. i wsp. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1998; 54: 210.
- Kokot F., Bułanowski M. Wpływ zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na aterogenezę u chorych na przewlekłą mocznicę. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004; 3: 1123.
- Urban M., Wojtkielewicz K., Głowińska B., Peczyńska J. Rozpuszczalna trombomodulina — marker uszkodzenia śródbłonna u dzieci i młodzieży z otyłością prostą. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2005; 11: 73.
- Marciniak A., Pączek L., Żegarska J. Udział cytokin, białek ostrej fazy i cząsteczek adhezyjnych a patogenezie miażdżycy. *Nephrol. Dial. Pol.* 2001; 6: 27.
- Cecha J., Drabek G., Muc-Wierżgoń M., i wsp. Rola cytokin w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 2: 797.
- Wanner C., Zimmermann J., Shelder R.S., Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int. Suppl.* 2002; 80: 99.
- Pecoits-Filho R., Baranay P., Lindholm B i wsp. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1684.
- Steinwinkel P., Heimbürger O., Wang T i wsp. High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 1083.
- Lagrand W.K., Visser C.A., Hermens W.T. C-reactive protein as a cardiovascular risk: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96.
- Herzig K.A., Purdie D.M., Chang W. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 814.
- Ridker P., Cushman M., Stampfer M. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl. J. med.* 1999; 337: 113.
- Lindhal B., Toss H., Siegbahn A. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 2000; 343: 1139.
- Lowbeer C., Gutierrez A., Gustafsson S.A. i wsp. Elevated cardiac troponin T in peritoneal dialysis patients is associated with CRP and predicts all-cause mortality and cardiac death. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 2178.
- Beciani M., Tedesco A., Violante A. i wsp. cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic hemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 5: 942.

19. Steinvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in predialysis patients: association with malnutrition, inflammation and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1624.
20. Suliman M.A., Qureshi A.R., Heimbürger O. i wsp. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1603.
21. Steinvinkel P, Heimbürger O., Paultre F. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899.
22. Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D. i wsp. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 113.
23. Sezer M., Akdeniz C., Aslanger E. i wsp. Role of C-reactive protein in determining microvascular function in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 1734–1738.
24. den Elzen W.P.J., van Manen J.G., Boeschoten E.W. i wsp. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 6: 1588.
25. Becker C.R., Kleffel T., Crispin A. i wsp. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 1295.
26. Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F. i wsp. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J. Hypertens.* 2000; 18: 1207.
27. Ossarech S., Alaei A., Saedi D. Carotid intima-media thickness in maintenance hemodialysis patients: role of cardiovascular risk factor. *Iran. J. Kidney Dis.* 2011; 5: 169–174.
28. Stompór T., Pasowicz M., Sułowicz W. i wsp. An association between coronary artery calcification score, lipid profile and selected marker of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 203–211.
29. Janicka L., Czekajka-Chebab E., Duma D. i wsp. Badanie niektórych czynników ryzyka kalcyfikacji naczyń wieńcowych u pacjentów leczonych dializą otrzewnową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 4: 314.
30. Relterowa M., Moe S.M. Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (supl. 1): 1.
31. Krasieńska B. Podatność aorty jako czynnik patogenetyczny i prognostyczny w nadciśnieniu pierwotnym u osób do 40. roku życia. Praca doktorska, Poznań 2004.
32. Sakata N., Noma A., Yamamoto Y. i wsp. Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1601.
33. Wang A.Y., Ho S.Y.Y., Wang M. i wsp. Is cardiac valvular calcification a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease patients? *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 327.
34. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.* 1999; 36: (abstract).
35. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. i wsp. Cloning and characterization of an extracellular Ca(CaR) receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 57.
36. Małecki R., Adamiec R. Rola jonów wapnia w patomechanizmie zwapnień tętnic towarzyszących miażdżycy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2005; 59: 42.
37. Ketteler M., Brandenburg V., Jahnhen-Dechent W. i wsp. Do not be misguided by guidelines: the calciumxphosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 4: 673.
38. Cannata-Andia J., Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor — how to manage the problem. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; (supl. 11): 16.
39. Ribeiro S., Ramos A., Brandao A. i wsp. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium — phosphate metabolism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2037.
40. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. i wsp. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 1478.
41. Braun J., Oldendorf M., Moshage W. i wsp. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 394.
42. Aman K., Toring J., Kugel B. i wsp. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 63: 1296.
43. Kovesdy C.P., KuchmakO., Lu J.L. i wsp. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 468–476.
44. Jono S., Mc Kee M.D., Murry C.E. i wsp. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2000; 87: E10.
45. Montes de Oca A., Madueno J.A., Martinez-Moreno J.M. i wsp. High-phosphate-induced calcification is related to SM22alfa promoter methylation in vascular smooth muscle cells. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 1996–2005.
46. Miyamoto K., Ito M., Segawa H. i wsp. Molecular targets of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (supl. 3): iii79.
47. Kido S., Miyamoto K., Mizobuchi H. i wsp. Identification of regulatory sequences and binding protein in the type II sodium/phosphate cotransporter NPT2 gene responsive to dietary phosphate. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 28256.
48. Małyżko J. Białko Klotho a przewlekła choroba nerek. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2: 69–73.
49. Callister T.Q., Raggi P., Cooil B. i wsp. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *New Engl. J. Med.* 1998; 339: 1972.
50. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H. i wsp. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 793.
51. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D. i wsp. Diffuse calcification in human coronary arteries-association of osteopontin with atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1597.
52. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H. i wsp. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 333.
53. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. i wsp. Osteoprotegerin-deficient mice and onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes. Dev.* 1998; 12: 1260.
54. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulation RANKL and osteoprotegerin. *Circ. Res.* 2004; 95: 1046.
55. Jersmann H.P., Dransfield I., Hart S.P. Fetuin-alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and

macropinocytosis by human macrophages. *Clin. Sci.* 2003; 105: 273.

56. Schafer C., Heiss A., Schwarz A. i wsp. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 357.

57. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R. i wsp. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827.

58. Wang A.Y.M., Woo J., Lam C.W.K. i wsp. Association of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, athero-

sclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 8: 1676.

59. Hermans M.M.H., Brandenburg V., Ketteler M. i wsp. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 5: 1293.

60. Kasiske B.L. Risk factors for accelerated arteriosclerosis in renal transplant recipients. *Am. J. Med.* 1988; 84: 895.

61. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European Best Practice Guidelines for renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: S1.