

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W
SZCZECINIE**



Lek. Aleksandra Gomółka

**Renalaza u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą przewlekłej
chorobie nerek ze szczególnym uwzględnieniem nefropatii
cukrzycowej.**

**Renalase in patients with chronic kidney disease-related anemia with
particular emphasis on diabetic nephropathy.**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: Dr hab. n. med. Magda Wiśniewska

SZCZECIN 2023

Pragnę serdecznie podziękować:

Przede wszystkim mojej promotor i kierownik specjalizacji, Pani dr hab.n.med. Magdzie Wiśniewskiej za nieocenioną pomoc, zarówno przy pisaniu tej rozprawy doktorskiej jak i w codziennej pracy na oddziale, a także za ocean cierpliwości do setek pytań, które towarzyszyły powstawaniu tej pracy (i nie tylko). Dziękuję również za wsparcie, wiedzę i doświadczenie, które stara się mi przekazać. Niezmiernie doceniam jej pełen obiektywizm, profesjonalizm, konstruktywną krytykę i pozostawanie w gotowości 24 godziny na dobę.

Panu prof.dr hab.n.med. Kazimierzowi Ciechanowskiemu, który umożliwił mi realizację tego projektu, zawsze z uśmiechem służył pomocą i radą. Dziękuję za nieustanną stymulację moich „szarych komórek” poprzez zagadki i pytania zadawane najczęściej po całodobowych dyżurach, które dzięki temu treningowi pozostawały przez większość czasu w pełnej gotowości.

Pani dr hab.n.med. Ewie Kwiatkowskiej za pogodę ducha, zaraźliwy optymizm, wsparcie, słowa otuchy i czas poświęcony mi w chwilach wątpliwości. Dziękuję za całą wiedzę, którą się dzieli bez względu na okoliczności i ilość obowiązków, z którymi się zmagają.

Moim ukochanym najbliższym za troskę, wsparcie, doping i wyrozumiałość w chwilach załamania przez wszystkie lata wytężonej pracy nad tą rozprawą doktorską. Bez Was nie dałabym rady.

Dziękuję także pracownikom Sekretariatu Studium Doktoranckiego, Dziekanatu Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, szczególnie pani Monice Langowskiej, za wszystkie rady i pomoc we wszystkich kryzysowych sytuacjach.

Szczególne podziękowania kieruję do dr n.med. Natalii Serwin. Dziękuję za niezliczoną ilość godzin konstruktywnych rozmów, „burzy mózgów” oraz wszystkie sugestie, które w znacznym stopniu przyczyniły się do napisania tej pracy. Jestem pełna podziwu dla jej wiedzy, pasji do badań naukowych, która zaraża innych i motywuje do działania. Jestem niezmiernie wdzięczna za jej wsparcie, bezinteresowność, wiarę w moje możliwości i przekonanie, że musi się udać.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW:	5
WSTĘP	8
I. 1. Przewlekła choroba nerek:	10
I. 1.1. Definicja i epidemiologia	10
I. 1.2. Przyczyny	12
I. 1.3. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	14
I. 2. Nadciśnienie tętnicze	19
I. 2.1. Definicja i epidemiologia	19
I. 2.2. Nefropatia nadciśnieniowa	22
I.3. Glomerulopatie	24
I.4. CUKRZYCA	30
I.4.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza	30
I.4.2. Powikłania cukrzycy	32
I.5. Nefropatia cukrzycowa	35
I.5.1. Epidemiologia i patogeneza	35
I.6. RENALAZA	40
I.6.1. Renalaza – historia odkrycia	40
I.6.2. Renalaza obecnie	44
I.6.3. Renalaza w przewlekłej chorobie nerek	45
I.7. Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek:	48
I.7.1. Definicja, patogeneza, diagnostyka niedokrwistości w PChN	48
I.7.2. Niedokrwistość w nefropatii cukrzycowej	52
II CELE PRACY:	54
II.1. Cele	54
II.2. Materiał i metody:	54
II.2.1. Pacjenci i schemat badania	54
II.2.2. Zastosowane metody	58
II.2.3. ANALIZA STATYSTYCZNA:	59
III WYNIKI	60
III.1. Charakterystyka grupy badanej	60
III.2. Analiza szczegółowa:	63
III.2.1. Analiza różnic w badanych parametrach z uwzględnieniem choroby, płci i niedokrwistości	63
III.2.2. Analiza różnic między podgrupami PChN DM „A” i „NO-A”, PChN HA „A” i „NO-A”, PChN KZN „A” i „NO-A”:	65
III.2.3. Analiza różnic w grupie kontrolnej – C: C F i C M, C „A” i C „NO-A”:	69
III.2.4. ANALIZA RÓŻNIC MIĘDZY GRUPAMI PChN i C:	70

III.3. ANALIZA STĘŻEŃ RENALAZY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH:....	71
III.4. ANALIZA KORELACJI	84
III.4.1. Analiza korelacji w grupie PChN:.....	84
III.4.2. Analiza korelacji w grupie PChN podzielonej ze względu na towarzyszącą niedokrwistość. Grupy PChN „A” i PChN „NO-A”.....	86
III.4.3. Analiza korelacji w poszczególnych podgrupach PChN w zależności od etiologii PChN:.....	88
III.4.4. Analiza korelacji w grupie kontrolnej:	92
IV. WNIOSKI:.....	97
V. DYSKUSJA:	98
VI STRESZCZENIE:	113
VII SUMMARY:	119
VIII BIBLIOGRAFIA:	124
IX SPIS RYCIN:.....	135
X SPIS TABEL:.....	137

WYKAZ SKRÓTÓW:

"A" - niedokrwistość

ACE-I – angiotensin-converting-enzyme inhibitors – inhibitory konwertazy angiotensyny

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina

ADPKD – ang. autosomal dominant polycystic kidney disease – autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek

ACR – ang. Albumin-to-creatinin ratio -wskaźnik albumina-kreatynina

AER – ang. Albumin excretion rate -wydalanie albuminy z moczem w jednostce czasu

AKI – ang. acute kidney Injury. Ostre uszkodzenie nerek

ANCA -ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii

ANP – ang. atrial natriuretic peptide – przedsionkowy peptyd natriuretyczny

Anty-GBM – anti-glomerular basement membrane – przeciwciała przeciwko błonie podstawnej

Anty-PLA2R – ang. antibodies against the phospholipase A2 receptor- przeciwciała przeciwko receptorowi fosfolipazy A2

ARB – angiotensin receptor blockers- antagoniści receptora angiotensyny

ATII – angiotensyna II

BNP – B-type natriuretic peptide peptyd natriuretyczny typu B

CKD – ang. chronic kidney disease. Przewlekła choroba nerek.

COVID-19 – ang. coronavirus disease 2019. Infekcja koronawirusem SARS-COV2.

Cr – ang. *Creatinine*, kreatynina

CsA- cyklosporyna A

DALY – ang. *disability adjusted life-years*. Lata życia skorygowane niesprawnością.

DCCT – ang. diabetes control and complications trial

DM - cukrzyca

DM t.2 – cukrzyca typu 2.

DSA – doustne środki antykoncepcyjne

eGFR – ang. estimated glomerular filtration rate. Szacunkowe przesączanie kłębuszkowe

Epo - erytropoetyna

FAD - dinukleotyd flawinoadeninowy

FGF-23 - czynnik wzrostu fibroblastów-23

FSGS -ang. Focal segmental glomerulosclerosis - ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych

GBS – ang. Guillain-Barré Syndrome – zespół Guillaina-Barrégo

GFR – przesączanie kłębuszkowe

GKS - glikokortykosteroidy

HA – nadciśnienie tętnicze

HD – hemodializa

Hgb – hemoglobina

HIF – ang. hypoxia-inducible factor – czynnik indukowany hipoksją
HIV – ang. Human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HUS – ang. Haemolytic-uraemic syndrome – zespół hemolityczno-mocznicowy
IgA – immunoglobulina A
IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia
KDIGO - ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KO – ang. knock out. Organizm z funkcjonalnie nieczynnym genem
KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek
LDL – ang. Low-density lipoprotein. Lipoproteina o niskiej gęstości
L-DOPA - lewodopa
MAO-I -ang. Monoaminoxydase inhibitors – inhibitory monoaminooksydazy
MAPK - ang. mitogen-activated protein kinases. Kinazy aktywnowane mitogenem
MCD – ang.minimal change disease – nefropatia zmian minimalnych
MODY – ang. maturity-onset diabetes of the young
NAD - Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
NCDs- non-communicable diseases – choroby cywilizacyjne
NF- κ B - ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. Kompleks białkowy działającym jak czynnik transkrypcyjny.
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
„NO-A” – bez niedokrwistości
PChN – przewlekła choroba nerek
PGI₂ - prostacyklina
PMCA4b – ang. plasma membranę calcium ATPase 4b. ATPaza błony cytoplazmatycznej transportująca wapń 4b
RAA – ang. renin-angiotensin-aldosterone system. Układ renina- angiotensyna-aldosteron.
RNLS – ang. *Renalase*, renalaza
RRT – ang. renal replacement therapy. Leczenie nerkozastępcze.
RZS – reumatoidalne zapalenie stawów
SD – odchylenie standardowe
SLE – ang. Systemic lupus erythematosus – toczeń rumieniowaty układowy
SNP – ang.sSingle nucleotide polymorphism. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu
Sp1 – ang. specificity protein 1. Białko specyficzności 1.
SPSK nr 2 PUM - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 w Pomorskiego Uniwersytetu w Szczecinie
STAT3 – ang. signal transducer and activator of transcription. Przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji
TNF α - ang.Tumor-necrosis factor α – czynnik martwicy guza α
TSAT – ang. Transferrin saturation – wysycenie transferyny żelazem

VAP-1 – ang. vascular adhesion protein -1. Białko przyczepności naczyniowej 1
WHO – ang. World health organisation – światowa organizacja zdrowia
WT – ang. wild type. Organizm bez zewnętrznych modyfikacji w funkcjach genów
WZW – wirusowe zapalenie wątroby
ZBP89 – ang. zinc-binding protein-89. Białko wiążące cynk 89.

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych (NCDs - określanych także jako „choroby XXI wieku” lub inaczej - jako „choroby stylu życia”) i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów pacjentów na całym świecie. Szacuje się, że w chwili obecnej dotyka ok. 10% populacji, co przekłada się na liczbę 800 mln ludzi na całym globie, a liczba osób zagrożonych postępującą utratą funkcji nerek stale rośnie(1). Wiodącymi przyczynami przewlekłej choroby nerek są cukrzyca, kłębuszkowe zapalenia nerek oraz nadciśnienie tętnicze. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze zaliczane są również do chorób cywilizacyjnych i przyczyniają się do znacznej liczby przedwczesnych zgonów. Dane te znajdują potwierdzenie w badaniach z ośrodków nefrologicznych zlokalizowanych na niemal każdym kontynencie(1–6). Choroby cywilizacyjne z definicji są niezakaźnymi, zależnymi od diety i aspektów społecznych chorobami o globalnym zasięgu, prowadzącymi do niepełnosprawności i przedwczesnego zgonu. Obserwuje się je u chorych w każdym wieku, jednak niepokojącym staje się fakt, że aktualnie częściej dotyczą one coraz młodszych grup pacjentów(7) – co, biorąc pod uwagę etiologię PChN - zwiastuje wzrost odsetka pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w coraz młodszych grupach wiekowych. Zgodnie z danymi WHO, NCDs odpowiadały w roku 2016 za 71% wszystkich zgonów (51mln), co przekłada się na śmierć 41mln osób rocznie. W Polsce NCDs odpowiedzialne są za około 90% wszystkich zgonów, z czego 46% stanowiły choroby sercowo naczyniowe, a 2% - cukrzyca. Skok cywilizacyjny ostatnich lat wpłynął znacząco na obserwowany wzrost zachorowań na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, co wiąże się ze zwiększoną liczbą pacjentów zagrożonych powikłaniami nerkowymi tych schorzeń i postępującą dysfunkcją nerek(7). Cukrzyca jako najczęstsza przyczyna rozwoju przewlekłej choroby nerek plasuje się wysoko w tym zestawieniu i dotyka coraz szerszej i młodszej grupy pacjentów, stąd poszukiwanie wczesnych sygnałów świadczących o zmianach zachodzących w nerkach pacjentów z nefropatią cukrzycową stanowi jest celem badań wielu naukowców na świecie. Niedokrwistość, będąca jednym z najczęstszych i najwcześniej obserwowanych powikłań przewlekłej choroby nerek, u pacjentów z cukrzycą pojawia się na wcześniejszych etapach choroby (wcześniej niż widoczny w badaniach laboratoryjnych wzrost stężenia kreatyniny i innych wykładników postępującej utraty funkcji nerek) i przebiega szybciej niż w nefropatiach na innym tle(8).

Obecnie klasyfikacja PChN oparta jest na pomiarach stężeń kreatyniny, ocenie eGFR oraz badaniu AER i ACR u pacjentów z grupy ryzyka. Żaden z tych parametrów nie jest jednak idealnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerek. Naukowcy nie ustępują w dalszych poszukiwaniach markerów umożliwiających wykrycie dysfunkcji nerek na wcześniejszych etapach niż obecnie. Jednym z białek, które potencjalnie może być wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek jest renalaza – proteina odkryta w 2005, wciąż nie do końca poznana i budząca duże nadzieje wśród badaczy – o czym świadczą liczne prace powstałe w ciągu ostatnich 18 lat. Na ich podstawie można by przypuszczać, że renalaza, której stężenie narasta szybko w przypadku rozwoju PChN, mogłaby być używana jako prognostyk rozwoju PChN na wcześniejszych etapach dysfunkcji nerek, zwłaszcza u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Dlaczego tak ważna jest nieustępliwość w dalszych pracach nad wczesnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek? Pomijając aspekty ekonomiczne, prewencja, wczesne wykrywanie i w końcu działania wprowadzane na odpowiednio wczesnym etapie choroby, nie tylko mogą wydłużyć życie chorych, ale także wpłynąć na jego komfort i jakość(9)(10). Dlatego też podjęłam się w swej pracy badawczej próby potwierdzenia ewentualnej roli renalazy jako wczesnego wskaźnika stopnia uszkodzenia nerek w PChN, uwzględniając trzy najczęstsze przyczyny niewydolności nerek, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy jako jej etiologii, poprzez porównanie wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem renalazy, poziomem hemoglobiny oraz ocenie stężenia kreatyniny i eGFR.

I. 1. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK:

I. 1.1. Definicja i epidemiologia

Przewlekła choroba nerek jest jednym z głównych problemów cywilizacyjnych XXI wieku. Zgodnie z danymi WHO z marca 2022 ponad 10% populacji, czyli około 800 milionów ludzi na całym świecie żyje z tym rozpoznaniem, a liczba osób zagrożonych tym problemem zdrowotnym stale rośnie(9). Przewlekła choroba nerek wiele lat może przebiegać bezobjawowo, a powoli postępujące ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu przez dłuższy czas mogą być niezauważane przez pacjentów(10,11). W konsekwencji rozpoznanie PChN często jest stawiane zbyt późno, gdy funkcja nerek jest już w znacznym stopniu upośledzona. Przewlekła choroba nerek stała się jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie(11,12). Dotyka częściej osób starszych, kobiet, niektórych mniejszości etnicznych, a najczęstszą jej przyczyną są cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i glomerulopatie(9).

Zgodnie z definicją KDIGO, przewlekła choroba nerek to wieloobjawowy zespół, który rozwija się w wyniku trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w miększu nerek¹¹. O trwałym uszkodzeniu mówimy, gdy obniżenie eGFR utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące(tab.1)(11)(12)(13). Klasyfikacja PChN obejmuje pięć stadiów, uszeregowanych za pomocą wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate* - G) oraz albuminurii, odzwierciedlającej dobową ilość albumin wydalaną z moczem (A) (tab. 2,3). Stadium I, z prawidłowym lub podwyższonym stopniem filtracji kłębuszkowej, rozpoznaje się po stwierdzeniu cech uszkodzenia nerek w badaniach dodatkowych (laboratoryjnych lub obrazowych). Wartością graniczną, poniżej której mówimy o niewydolności nerek, jest GFR 60 ml/min/1,73, co odpowiada PChN w stadium III wg KDIGO(11)(14).

Tabela 1: Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek wg KDIGO (2012)(15,16) – każde obecne przez co najmniej 3 miesiące. *Albumin excretion rate*^a – wskaźnik wydalania albuminy w jednostce czasu; *Albumin-to-creatinin ratio*^b - wskaźnik albumina/kreatynina.

Markery uszkodzenia nerek (obecny jeden lub więcej)	Albuminuria (AER ≥ 30mg/d^a, ACR ≥ 30mg/g; ≥ 3mg/mmol^b) Nieprawidłowy osad moczu Zaburzenia elektrolitowe i inne wtórne do zaburzeń cewkowych Nieprawidłowości histopatologiczne Nieprawidłowości w budowie stwierdzone w badaniach obrazowych Przeszczepienie nerki
Obniżenie eGFR	eGFR < 60 ml/min/1,73m ²

Tabela 2: klasyfikacja PChN wg eGFR (G) wg KDIGO(15).

Stadium	Filtracja kłębuszkowa GFR [ml/min/1,73 m²]	Charakterystyka
G1	≥ 90	Prawidłowe lub podwyższone
G2	60-89	Łagodnie obniżone
G3a	59-45	Łagodnie- miernie obniżone
G3b	44-30	Miernie – znacznie obniżone
G4	29-15	Znacznie obniżone
G5	< 15	Niewydolność nerek

Tabela 3: klasyfikacja PChN wg albuminurii (A) wg KDIGO(15,16).

Stadium	AER	ACR		Termin
	mg/dl	mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Prawidłowe lub nieznacznie podwyższone
A2	30-300	3-30	30-300	Miernie podwyższone
A3	>300	>30	>300	Znacznie podwyższone

Tabela 4: Szacowanie ryzyka przewlekłej choroby nerek zgodnie z nową klasyfikacją wg KDIGO: zielony – małe ryzyko; żółty – pośrednie ryzyko; pomarańczowy – wysokie ryzyko; czerwony – bardzo wysokie ryzyko(15,16).

	Normoalbuminuria <30mg/g	30-300mg/g	≥300mg/g
G1			
G2			
G3a			
G3b			
G4			
G5			

I 1.2. Przyczyny

Przewlekła choroba nerek najczęściej rozwija się wskutek cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i glomerulopatii. Powyższe choroby odpowiadają w sumie za ponad 50% przypadków PChN u pacjentów hemodializowanych. W niemal 1 na 10 przypadków, przyczyna rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest nieznana, czyli niemożliwa do określenia. W dalszej kolejności za schyłkową niewydolnością nerek stoi ADPKD (*autosomal dominant polycystic kidney disease*), śródmiąższowe zapalenia nerek – bakteryjne i niebakteryjne, kamica nerkowa, nowotwory układu moczowego, szpiczak mnogi, amyloidoza i inne (tab.5)(13). Z uwagi na znaczny udział cukrzycy i nadciśnienia tętniczego w patogenezie przewlekłej choroby nerek chorzy z tymi rozpoznaniem powinni być objęci szczególnym nadzorem, a badania przesiewowe (stężenie kreatyniny,

badanie ogólne moczu) wykonywane u nich co najmniej 1 raz w roku(13). Inne czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek wymieniono w tab.6.

Tabela 5: Przyczyny schyłkowej choroby nerek u pacjentów hemodializowanych w Polsce w 2005r.(13).

Przyczyna	Odsetek w % (r.2005)
Nefropatia cukrzycowa	27,16
Kłębuszkowe zapalenie nerek	18,57
Nefropatia nadciśnieniowa	14,38
Przyczyny nieznane	9,61
ADPKD	5,10
Śródmiąższowe zapalenie nerek – bakteryjne	4,88
Śródmiąższowe zapalenie nerek – niebakteryjne	3,60
Kamica dróg moczowych	3,38
Nowotwory układu moczowego	2,92
Szpiczak	2,09
Amyloidoza	1,64
Inne	<1

Tabela 6: Czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek(17).

Czynniki ryzyka:	
Modyfikowalne:	Niemodyfikowalne:
Cukrzyca	Płeć
Otyłość	Wiek
Nadciśnienie tętnicze	Czynniki genetyczne
Niewydolność serca	Obciążony wywiad rodzinny chorobami nerek
Miażdżyca	Status socjoekonomiczny
Choroby autoimmunologiczne (w tym pierwotne i wtórne glomerulopatie)	
Cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek	
Ostre uszkodzenie nerek (AKI)	
Palenie tytoniu	
Alkohol i inne używki	
Ekspozycja na metale ciężkie, czynniki nefrotoksyczne	

I 1.3. Obraz kliniczny i przebieg naturalny.

Manifestacja przewlekłej choroby nerek zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania uszkodzenia nerek oraz choroby podstawowej, odpowiedzialnej za jej rozwój. Na ogół PChN postępuje powoli, a poziom GFR spada średnio o 1-2 ml/min/1.73 m² rocznie(18). U pacjentów z nefropatią cukrzycową choroba przebiega szybciej, a obniżanie się GFR może być nawet 6-12-krotnie szybsze niż u innych chorych(18). W początkowych stadiach PChN może przebiegać bezobjawowo, a w przypadku występowania dolegliwości z reguły są one zupełnie niecharakterystyczne. Wraz ze spadkiem przesączania kłębuszkowego i utratą czynnych nefronów rozwijają się objawy i powikłania układowe(18).

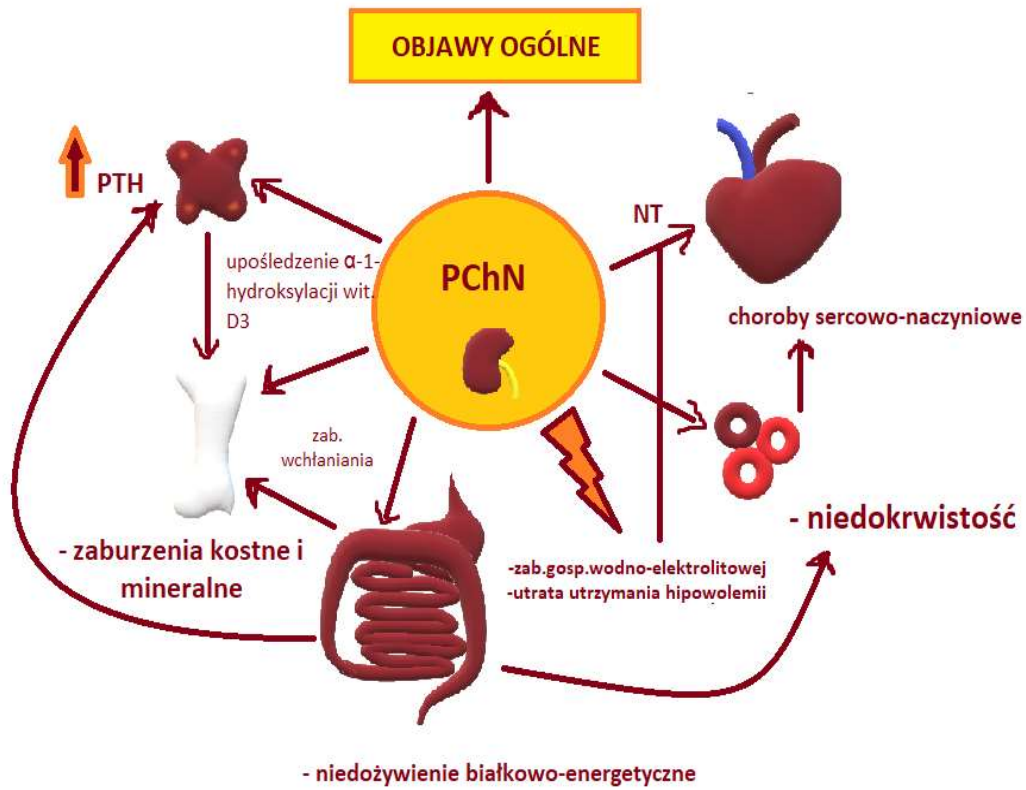
Do głównych przyczyn nagłego pogorszenia funkcji nerek i zaostrzenia PChN należą m.in. nakładające się AKI wywołane odwodnieniem, hipotensją czy stosowaniem środków nefrotoksycznych (w tym głównie leków takich jak NLPZ, niektórych antybiotyków, leków hipotensyjnych z grupy ACEI i ARB, inhibitorów kalcyneuryny), pojawienie się przeszkody w odpływie moczu, nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, powikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek, zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych czy zaostrzenie choroby podstawowej leżącej u podłoża PChN u danego pacjenta(18). Dynamika zmian wartości GFR ma zatem istotne znaczenie i obliguje do poszukiwania potencjalnie odwracalnych przyczyn zaostrzenia choroby.



Ryc. 1 Czynniki wpływające na zaostrenie PChN(18).

W przebiegu przewlekłej choroby nerek zmniejsza się liczba czynnych nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, głównie w wyniku hiperfiltracji. Początkowo dochodzi do przerostu kłębuszków, następnie do ich twardnienia, a potem także do włóknienia tkanki śródmiąższowej. Skutkuje to stopniowym upośledzeniem funkcji nerek. Objawy kliniczne i ogólnoustrojowe powikłania PChN zaczynają być widoczne najczęściej dopiero w stadium 3(ryc.2). Obserwowane zaburzenia wynikają m.in. z upośledzenia 1- α -hydroksylacji witaminy D, nieprawidłowości w wytwarzaniu erytropoetyny, utraty zdolności nerek do utrzymywania izowolemii i izojonii (prawidłowa gospodarka wodno-elektrolitowa) oraz równowagi kwasowo-zasadowej. Prowadzi to do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (zaburzenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, rozrzedzenie struktury kostnej, wtórnej nadczynności przytarczyc), niedokrwistości, kwasicy nieoddechowej czy rozwoju nadciśnienia tętniczego i wynikających z niego konsekwencji dla układu sercowo-naczyniowego. Wraz z progresją przewlekłej choroby nerek akumulują się we krwi także tzw. toksyny mocznicowe (głównie produkty przemiany białek – m.in. mocznik, kreatynina i kwas moczowy) odpowiedzialne za objawy ogólnoustrojowe towarzyszące przewlekłej

chorobie nerek. Najczęstsze objawy kliniczne przedstawiono w tab.8. Obraz kliniczny w zależności od kategorii G (GFR) przedstawia tab.9(18).



Ryc. 2: Uproszczony schemat powikłań PChN.

Tabela 7: Obraz kliniczny w PChN(18).

Rodzaj/układ	Objaw:
Objawy ogólne	Oslabienie, męczliwość, hipotermia, brak apetytu, spadek odporności
Objawy skórne	Bladość, suchość, szarobrunatne zabarwienie, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd skóry, obrzęki obwodowe
Układ sercowo-naczyniowy:	nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżyca, kalcyfikacja naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia.
Układ oddechowy:	Oddech kwasyczny Kussmaula, mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie, zastój i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe)
Układ pokarmowy:	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki
Układ nerwowo-mięśniowy	Zaburzenia koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia lub drażliwość), depresja encefalopatia mocznicowa - drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg, zanik głębokich odruchów ścięgnistych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste kurcze pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka, porażenie nerwu strzałkowego wiotkie porażenie czterokończynowe (w najcięższej postaci neuropatii), sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych)
Układ krwiotwórczy	Niedokrwistość, skaza krwotoczna, spadek odporności i zwiększone ryzyko zakażeń, leukopenia i zmniejszona aktywność dopełniacza u chorych dializowanych.
Zaburzenia hormonalne i metaboliczne	Niedobór aktywnej witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc, nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, dyslipidemia, niedożywienie białkowo-energetyczne, upośledzenie wzrastania (u dzieci i młodzieży), hiperprolaktynemia niedobór hormonów płciowych, zaburzenia miesiączkowania, niepłodność i zaburzenia czynności seksualnych
Zaburzenia jonowe i zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej	Hiper- lub hipowolemia Hiper- lub hiponatremia Hiperkaliemia Kwasica nieoddechowa Hiperfosfatemia Hiper- lub hipokalcemia

Tabela 8: Objawy klinicznie w zależności od kategorii G (GFR) w PChN(18).

Kategoria (stadium)	Obraz kliniczny
G1	<ul style="list-style-type: none">- dominują objawy choroby podstawowej (np. DM, HA)- albuminuria 30mg/g (ACR >30mg/g) lub nieprawidłowości w osadzie moczu- w przypadku uszkodzenia cewek nerkowych – objawy tubulopatii- GFR jest prawidłowe lub podwyższone
G2	<ul style="list-style-type: none">- zmniejszona rezerwa nerkowa- obniżona zdolność do zagęszczania i zakwaszania moczu przez cewki nerkowe- większa podatność na infekcje i odwodnienie- wzrost stężenia FGF-23- niedobór aktywnej wit. D-u niektórych chorych (szczególnie z cukrzycą i śródmiąższowymi chorobami nerek) niedokrwistość spowodowana niedoborem erytropoetyny
G3	<ul style="list-style-type: none">- izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie w wyniku obniżonej zdolności do zagęszczania moczu- nadciśnienie tętnicze.- wzrost stężenia mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi- wzrost stężenia fosforanów- niedokrwistość- objawy ze strony przewodu pokarmowego (niesmak w ustach, utrata łaknienia, nudności)
G4	<ul style="list-style-type: none">- istotne nasilenie wcześniejszych dolegliwości: objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz nadciśnienie tętnicze występują u zdecydowanej większości pacjentów- przerost lewej komory serca i objawy niewydolności serca.- ciężka niedokrwistość i wynikające z niej objawy (osłabienie i ograniczenie tolerancji wysiłku)- kwasica nieoddechowa
G5	<ul style="list-style-type: none">- przewlekła niewydolność nerek – powikłania wielonarządowe i objawy ze strony praktycznie wszystkich układów- objawy mocznicy

Powikłania przewlekłej choroby nerek obejmują: niedokrwistość, niedożywienie białkowo-kaloryczne, zaburzenia mineralne i kostne oraz choroby sercowo-naczyniowe. PChN stanowi niezależny czynnik ryzyka ich rozwoju oraz stanowi najczęstszą przyczynę śmierci chorych z PChN(18).

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia łączne wydatki NFZ przeznaczone na świadczenia zdrowotne pacjentów z PChN w latach 2013-2015 wynosiły średnio 1 432 mln złotych. Tylko w roku 2015 koszty leczenia chorych z PChN to 1 456 793 398 złotych, z czego 87% stanowiły koszty samej dializoterapii u pacjentów

ze schyłkową niewydolnością nerek(17). Konieczność prowadzenia leczenia nerkozastępczego (w zdecydowanej większości hemodializoterapii – zazwyczaj 3 razy w tygodniu przez 4 godziny) niestety znacznie obniża jakość życia pacjentów. Wskaźnik DALY (*Disability Adjusted Life Years* – lata życia skorygowane niesprawnością), powszechnie używany w epidemiologii do oceny zdrowia społeczeństwa, pozwala określić lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu oraz utratę lat życia w pełnym zdrowiu (wskutek uszczerbku na zdrowiu lub niepełnosprawności), która dla chorych z PChN nie przedstawia się optymistycznie(19). Wskaźnik DALY, w badaniu *Global Burden of Disease Study* (2017r.), został oszacowany dla przewlekłej choroby nerek na 35,8 milionów lat(20). Fakt, że sukcesywnie wzrasta ilość osób zagrożonych schyłkową niewydolnością nerek nasuwa wniosek, iż poszukiwanie wczesnych markerów i profilaktyka odgrywa znaczącą rolę zarówno w aspekcie ekonomicznym, jak i poprawy komfortu życia pacjentów.

I. 2. Nadciśnienie tętnicze

I. 2.1. Definicja i epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze (czyli stwierdzone w pomiarach wartości ciśnienia skurczowego (SBP) równe lub wyższe niż 140mmHg i/lub rozkurczowego (DBP) równe lub wyższe niż 90mmHg), to wiodąca przyczyna chorób sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów wśród populacji światowej. Problem ten dotyczy około 31,3% (>1,39mld) dorosłych na całym świecie(21). Zgodnie z danymi pozyskanymi z badania NATPOL z 2011 roku w Polsce nadciśnieniem tętniczym dotkniętych jest 32% dorosłych Polaków (<80 roku życia), w grupie tej przeważają mężczyźni (35% vs 29% u kobiet), a wykrywalność choroby kształtuje się na poziomie ok. 70%. U jedynie 26% pacjentów nadciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego została przedstawiona w tabeli 9(22).

Tabela 9: Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego(22).

Stopień	Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)
I	140-159	90-99
II	160-179	100-109
III	≥180	≥110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥140	<90

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (95%), gdzie przyczyny nie udaje się jednoznacznie ustalić i wtórne (5%) wywołane przez znaną patologię, do których najczęściej należą obturacyjny bezdech senny, choroby miększu nerek, zwężenie tętnic nerkowych oraz pierwotny hiperaldosteronizm(23). Przyczyny nadciśnienia tętniczego w zależności od etiologii wymieniono w tab.12. W patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego bierze udział wiele czynników, między innymi genetycznych czy środowiskowych (spożycie soli, aktywność fizyczna, otyłość, stres). Patologia rozwoju nadciśnienie tętniczego opiera się jednak głównie na zaburzeniach regulacji między układem renina-angiotensyna-aldosteron, układem współczulnym, peptydami natriuretycznymi (ANP – *atrial natriuretic peptide*, BNP – *B-type natriuretic peptide*) i substancjami wytwarzanymi przez śródbłonek naczyniowy (tlenek azotu, endoteliny 1,2 i 3).

Dysregulacja sprzężeń zwrotnych łączących powyższe prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego(24). Nadciśnienie tętnicze pierwotne w zdecydowanej większości przypadków przez dłuższy czas przebiega bez charakterystycznych objawów. Pacjenci mogą ewentualnie skarżyć się na zupełnie niespecyficzne dolegliwości takie jak ból głowy, zaburzenia snu czy łatwą męczliwość. Bardziej specyficzne objawy pojawiają się niestety dopiero w momencie wystąpienia powikłań narządowych choroby nadciśnieniowej. Wysokość ciśnienia tętniczego koreluje ze śmiertelnością i zapadalnością na choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, niezależnie od płci, w sposób liniowy(22). Poza chorobami sercowo-naczyniowymi, nadciśnienie tętnicze jest także silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek(21).

Tabela 10: Nadciśnienie tętnicze, przyczyny(24)

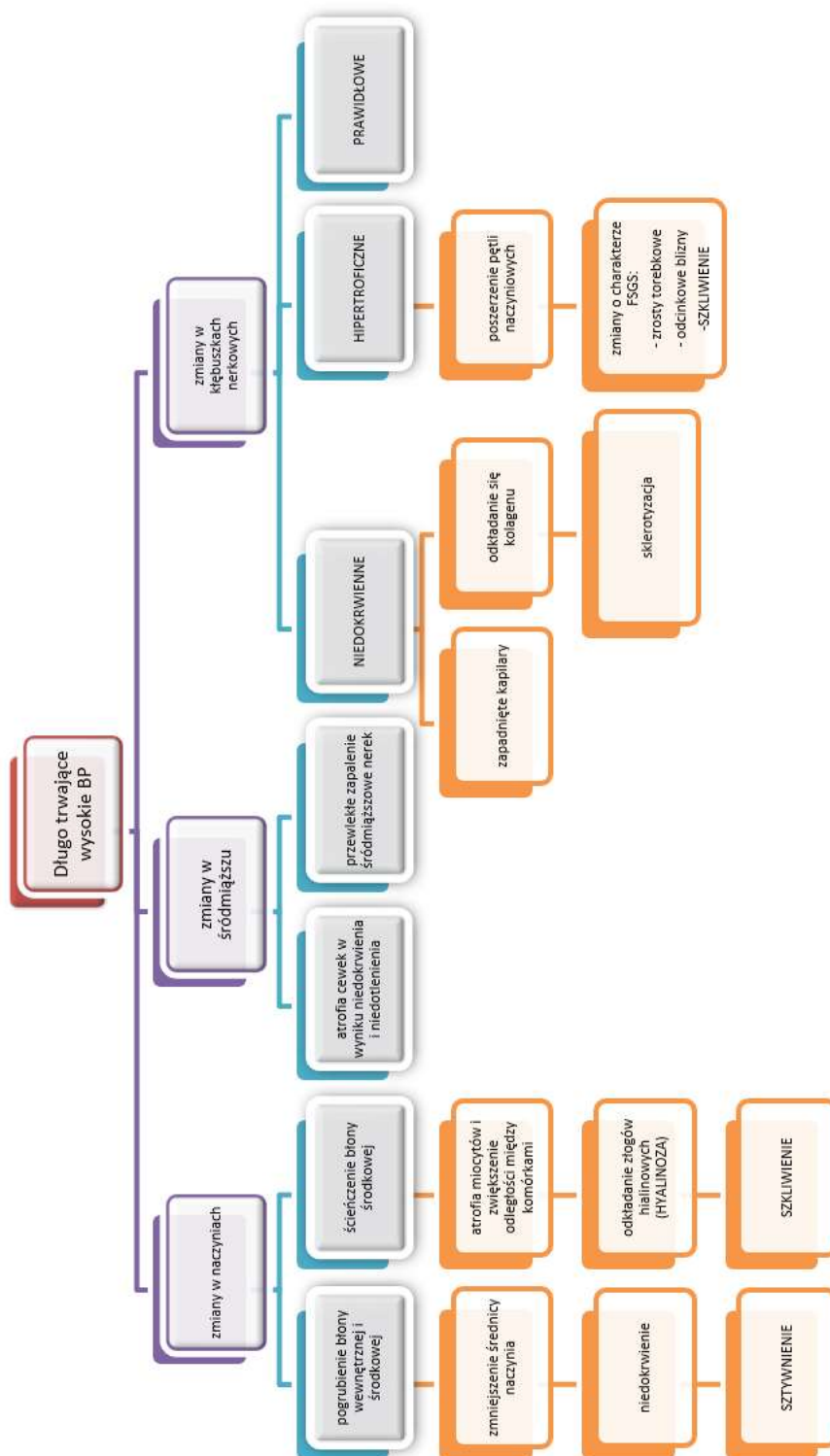
NT	Pierwotne	Wtórne	Izolowane skurczowe
Przyczyny	<p>1. Genetyczne</p> <p>2. Środowiskowe – spożycie soli, aktywność fizyczna, otyłość, stres</p> <p>3. Układ RAA:</p> <p>Renina: odpowiada za powstawanie angiotensyny I</p> <p>AT II – prowadzi do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skurczu mięśni gładkich ściany naczyń - uwalniania substancji wazopresyjnych – katecholamin, wazopresyny, endoteliny i aldosteronu - działa inotropowo dodatnio i arytmogennie, - działa arterogennie i prozakrzepowo - prowadzi do uwalniania wazopresyny - zwiększa pragnienie i chęci spożywania soli - zwiększa napięcie układu współczulnego - prowadzi do skurczu naczyń (zwłaszcza tętniczki odporowadzającej) - hamuje zwrotne uwalnianie reniny - prowadzi do włóknienia kłębuszków i śródmiaższu - zwiększa wydzielanie aldosteronu - zwiększa wydzielanie adrenaliny i noradrenaliny <p>Aldosteron – zwiększa zwrotne wchłanianie sodu i wydzielanie jonów potasu i wodoru do światła kanalika</p> <ul style="list-style-type: none"> - przyczynia się do włóknienia i przerostu mięśnia sercowego oraz ściany tętnic, zmniejszenia podatności naczyń - działa proarytmicznie. <p>4. Układ współczulny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zbyt duża aktywność prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca, wzrostu oporu obwodowego (skurcz mięśni gładkich naczyń), hiperwolemii, zwiększenia wydzielania reniny i aktywności ukł. RAA (co prowadzi do powyższych). <p>5. peptydy natriuretyczne – ich niedobór prowadzi do rozwoju NT. Wytwarzane w sercu, nerkach, naczyniach, mózgu i innych narządach powodują</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozkurcz naczyń - zwiększenie filtracji kłębuszkowej i wydalania sodu oraz wody - hamowanie działania AT II, aldosteronu, noradrenaliny, wazopresyny i endoteliny I <p>6. substancje wytwarzane przez śródbłonek – naczyniorozszerzające – PGI₂, tlenek azotu) i obkurczające – endotelina (najsilniejszy efekt wazopresyjny ze wszystkich znanych hormonów – jej wpływowi przeciwdziała tlenek azotu).</p>	<p>1. choroby nerek:</p> <p>miąższowe – ostre i przewlekłe KZN, wielotorbielowatość nerek, wodonercze, cukrzykowa choroba nerek</p> <p>naczyniowe – zwężenie tętnicy nerkowej, zapalenie naczyń wewnątrznerkowych</p> <p>guzy wydzielające reninę</p> <p>zespół Liddle'a, zespół Gordona</p> <p>2. choroby endokrynologiczne: hiperaldosteronizm pierwotny, ch. Cushinga, guz chromochłonny, nadczynność i niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, zespół rakowiaka, akromegalia</p> <p>3. koarktacja aorty</p> <p>4. NT wywołane ciążą</p> <p>5. ostry stres – oparzenia, odstawienie alkoholu, zabiegi operacyjne</p> <p>6. obturacyjny bezdech senny</p> <p>7. wzrost objętości wewnątrznaczyniowej</p> <p>8. choroby układu nerwowego: zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, GBS, porażenie czterokończynowe, dysautonomia rodzinna</p> <p>9. leki: sympatykomimetyki, GKS, Epo, CsA, takrolimus, MAO-I, NLPZ, preparaty lukrecji, DSA</p> <p>10. substancje toksyczne: narkotyki (amfetamina, kokaina), zatrucie metalami ciężkimi, nadużywanie alkoholu, nikotynizm.</p>	<p>1. zwiększona sztywność aorty (głównie u osób starszych)</p> <p>2. zwiększony rzut serca (niedomykalność aortalna, niedokrwistość, nadczynność tarczycy, choroba Pageta, przetoki tętniczo-żylny)</p>

I 2.2. Nefropatia nadciśnieniowa

Nefropatia nadciśnieniowa jest skutkiem najczęściej wieloletniego nadciśnienia tętniczego i prowadzi w konsekwencji do stwardnienia kłębuszków nerkowych(ryc.5). U podłoża nefropatii nadciśnieniowej leżą zmiany w naczyniach nerkowych, które obejmują sztywność i szkliwienie tętniczek doprowadzających kłębuszka w wyniku pogrubienia błony wewnętrznej naczynia, co powoduje zwężenie ich światła. Zmiany te dotyczą zarówno dużych jak i małych tętnic nerkowych oraz tętniczek kłębuszków nerkowych(25). W wyniku zmian w naczyniach dochodzi do uszkodzenia kłębuszków wskutek ich niedokrwienia i kompensacyjnego przerostu tych, które wtórnie do niedokrwienia części kłębuszków, stają się przeciążone. W konsekwencji doprowadza to do szkliwienia kłębuszków niedokrwionych, hipertrofii a następnie sztywnienia kłębuszków dotychczas mniej uszkodzonych – spowodowanego zwiększonym przepływem wewnątrz-kłębuszkowym. Implikacją tych zmian jest stopniowy spadek liczby czynnych nefronów i postępująca utrata funkcji nerek. W przebiegu nefropatii nadciśnieniowej uszkodzeniu ulega także śródmiaższ nerek(25,26). Prawdopodobnie ma to miejsce w wyniku trzech patomechanizmów:

- 1) niedokrwiennego uszkodzenia komórek, wtórnego do uszkodzenia kapilar okołocewkowych lub zmniejszonego przepływu krwi,
- 2) wystąpienia białkomoczu prowadzącego do uszkodzenia nabłonka cewek i do zmian w śródmiaższu,
- 3) w zmianach o typie FSGS w wyniku odwrócenia filtracji moczu, który przedostaje się do przestrzeni okołokłębuszkowej i śródmiaższu okołocewkowego(26).

Nefropatię nadciśnieniową zwykle rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych – u pacjentów z wywiadem wieloletniego nadciśnienia tętniczego, z towarzyszącą retinopatią nadciśnieniową, przerostem lewej komory serca, u których w badaniu USG jamy brzusznej stwierdza się nerki o zmniejszonych wymiarach, a w badaniu ogólnym moczu w osadzie moczu nie stwierdza istotnych odchyleń. Chorych tych charakteryzuje ponadto wolno narastające stężenie parametrów azotemii (mocznika i kreatyniny) oraz nierzadko białkomocz, zwykle nieprzekraczający 1g/d (wynikający najprawdopodobniej z kompensacyjnego przerostu mniej uszkodzonych kłębuszków nerkowych, w których dochodzi do istotnego wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego(26).



Ryc. 3 Zmiany obserwowane w nefropatii nadciśnieniowej(26).

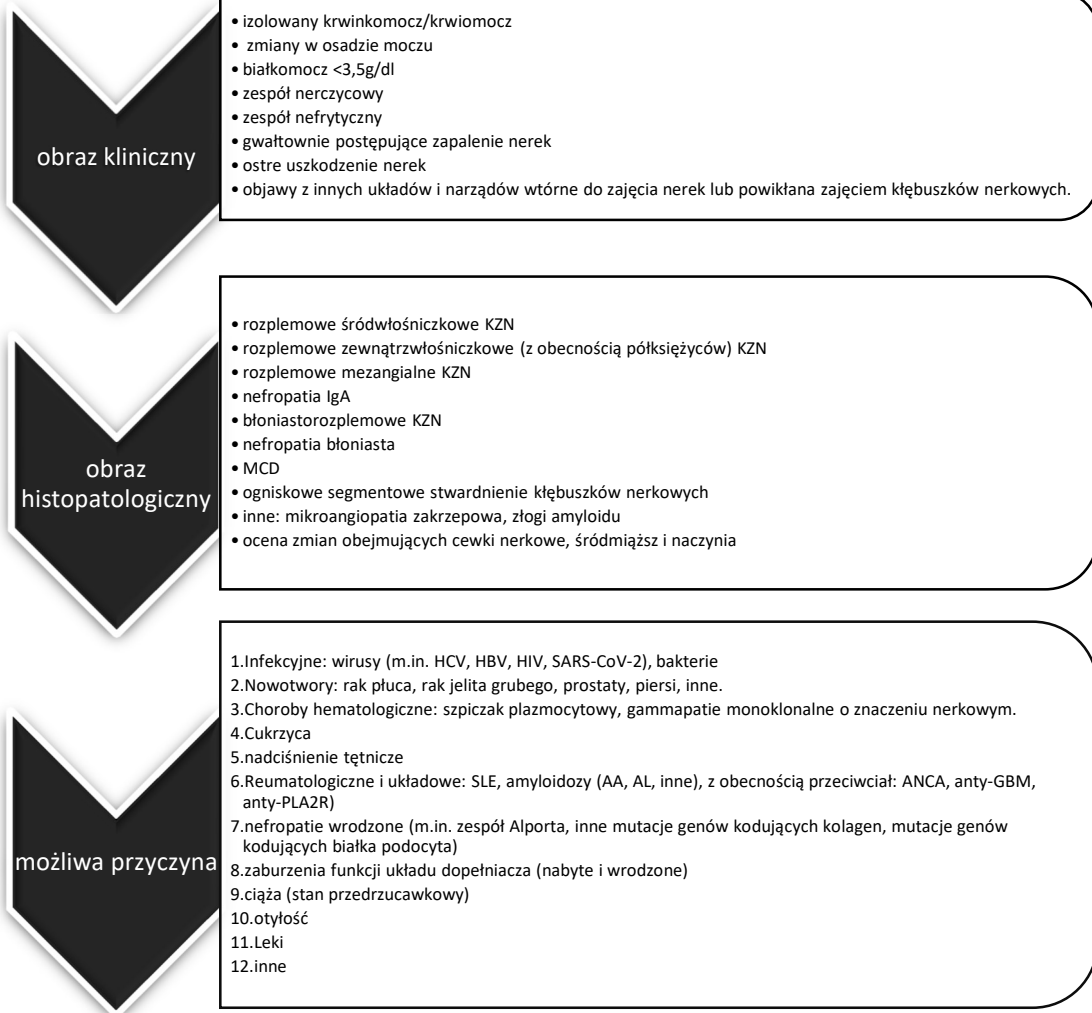
I.3. Glomerulopatie

Kłębuszkowe choroby nerek to zróżnicowana grupa chorób, którą cechuje zajęcie przez proces chorobowy kłębuszków nerkowych (ryc.3). Zmiany zachodzące w cewkach, śródmiąższu i naczyniach nerkowych mają charakter wtórny do uszkodzenia kłębuszków nerkowych i głównie są skutkiem białkomoczu. Wyróżnia się glomerulopatie pierwotne, w których choroba dotyka wyjściowo tylko komórek kłębuszków nerkowych oraz wtórne – gdzie uszkodzenie kłębuszków wynika z innej choroby, często o charakterze wielonarządowym (np. cukrzyca). Glomerulopatie wrodzone wynikają z nieprawidłowej struktury kłębuszków nerkowych. Przebieg choroby, towarzyszące jej objawy, tempo progresji do niewydolności nerek i zmiany stwierdzone w badaniach laboratoryjnych są różne, jednak trudno znaleźć te charakterystyczne dla poszczególnych glomerulopatii. Możemy mieć do czynienia m.in. z zespołem nerczycowym, zespołem nefrytycznym, ostrym uszkodzeniem nerek, nieustępującym pomimo leczenia przez ≥ 2 tygodnie, postępującą przewlekłą chorobą nerek o nieustalonej etiologii czy izolowanym krwimoczem/krwinkomoczem, występującym stale lub epizodycznie (tab.11)(27)(28,29). Złotym standardem w diagnostyce kłębuszkowych chorób nerek jest biopsja nerki, a klasyfikacja glomerulopatii opiera się na obrazie histologicznym bioptatu. Pomaga to w ustaleniu patomechanizmu choroby oraz ułatwia stwierdzenie charakteru uszkodzenia nerki. Obrazy histologiczne determinują dalsze postępowanie u chorego. Wśród obserwowanych zmian stwierdza się m.in. rozplam (mezangialny, śródwłośniczkowy, zewnątrzwłośniczkowy („półksiężycy” i zrosty), w obrębie kłębuszka - stwardnienie, szkliwienie, mezanglioza, martwica, zapadnięcie pętli włośniczkowych, zmiany lobularne, zanik kłębuszka, interpozycja mezangialna czy pogrubienie ścian włośniczek a objawy kliniczne, powiązane ze stwierdzanymi odchyleniami w badaniu histopatologicznym, są kluczem do postawienia prawidłowego rozpoznania (tab.12)(30).

Tabela 11: Manifestacje i przyczyny glomerulopatii

Obraz kliniczny	Charakterystyka	Typ uszkodzenia kłębuszków	Przyczyna
Zespół nerczycowy	Białkomoc >3,5g/d Lipiduria Hiperlipidemia Hipoalbuminemia	Uszkodzenie podocytów (zmiany minimalne)	-pierwotne (idiopatyczne) -wtórne: choroby limfoproliferacyjne nefropatia toczniowa leki
	Obrzęki obwodowe	Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków	Pierwotne (idiopatyczne) Wtórne: - zmiany naczyniowe -naciśnienie tętnicze - otyłość - wtórna hipertrofia kłębuszków wywołana ich zmniejszoną liczbą - wynik bliznowacenia pętli naczyniowych kłębuszków wtórnie do innych glomerulopatii
		Nefropatia błoniasta	Idiopatyczna Wtórna (zakażenia wirusowe, nowotwory, choroby układowe) Leki
		Błoniasto-rozplemowe KZN	Kompleksy immunologiczne (idiopatyczne, wtórne) Mikroangiopatia zakrzepowa Gammopatie
Zespół nefrytyczny	Białkomoc <3,5g/d Krwiomoc Nadciśnienie tętnicze Postępująca niewydolność nerek	Rozlane śródwłośniczkowe KZN	Poinfekcyjne Nefropatia IgA Nefropatia toczniowa
		Rozplemowe zewnątrzwośniczkowe z półksiężycami	Typ I (przeciwciała anti-GBM) Typ II (kompleksy immunologiczne) Typ III Choroby układowe (SLE, RZS, HUS)
Ostre uszkodzenie nerek/ gwałtownie postępujące KZN	WG KDIGO: - wzrost stężenia kreatyny w surowicy o co najmniej 0,3 mg/dl (tj. 26,5 μmol/l) w czasie 48 godzin lub o co najmniej 50% w ciągu ostatnich 7 dni - bądź — zmniejszenie ilości oddawanego moczu, tj. < 0,5 ml/ /kg mc. przez 6 godzin	Ogniskowe rozplemowe/martwicze KZN	Nefropatia IgA, zespół Schonleina-Henocha Zapalenia naczyń KZN z kompleksami immunologicznymi (np. SLE) Początkowa faza KZN z półksiężycami
		Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	Wszystkie stany prowadzące do hiperfiltracji kłębuszkowej, m.in. agenezja nerki, nefrektomia, otyłość - nefropatia refluksowa - jatrogenne - infekcyjne (HIV, SARS-CoV-2)
		Rozplemowe zewnątrzwośniczkowe KZN z półksiężycami (gwałtownie postępujące KZN)	1.pierwotne 2. nakładające się na inne glomerulopatie pierwotne (nefropatię IgA, nefropatię błoniastą, błoniastorozplemowe KZN) 3.Wtórne: -zakażenia i powstające kompleksy immunologiczne (IZW, sepsa z punktem wyjścia z jamy brzusznej, HIV, kiła, WZW B,C, mikoplazmy i in.), -choroby układowe z przeciwciałami anti-GBM (zespół Goodpasture), ANCA (zapalenia naczyń) i kompleksami immunologicznymi (SLE, zapalenie naczyń związane z IgA, samoistna krioglobulinemia mieszana, choroba Behçeta, nowotwory -polekowe
Postępująca przewlekła niewydolność nerek o nieustalonej etiologii	Stopniowa utrata funkcji nerek	Nefropatia błoniasta	- zakażenie HBV, HCV, SARS-CoV-2 - nowotwory złośliwe - SLE - leki (penicylamina, sole złota)
		Nefropatia IgA	j.w.
		Błoniasto-rozplemowe KZN	j.w.
		Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	j.w.
Krwinkomoc/ krwiomoc	O obecność erytrocytów w BOM -stwierdzany mikroskopowo-krwinkomoc -stwierdzany makroskopowo – krwiomoc Może towarzyszyć białkomoc	Rozplemowe mezangialne	Nefropatia toczniowa
		Nefropatia IgA	j.w.
		Błoniasto-rozplemowe KZN	SLE zakażenie wirusowe – HBV, HCV samoistna krioglobulinemia mieszana infekcyjne zapalenie wsierdzia ropnie narządów wewnętrznych

Składowe w rozpoznaniu kłębuszkowej choroby nerek:



Ryc. 4 Składowe w rozpoznaniu kłębuszkowej choroby nerek.

Tabela 12: rodzaje zmian morfologicznych stwierdzane w kłębuszkach.

Zmiana histopatologiczna	Charakterystyka	Najczęstsza przyczyna
Zakres zmian	<ul style="list-style-type: none"> <50% kłębuszków – zmiany ogniskowe >50% - zmiany rozlane (diffusa)A <50% pętli włosniczkowych w kłębuszku - zmiana segmentalna >50% włosniczek w obrębie kłębuszka - zmiana globalna 	
Rozplem mezangialny (mesangial hypercellularity)	<ul style="list-style-type: none"> - obecność >3 komórek mezangialnych i/lub komórek zapalnych w przestrzeni mezangialnej położonej z dala od bieguna naczyniowego, w skrawkach grubości 2–3 μm. - światło włosniczek nie jest zwężone mimo zwiększenia liczby komórek. - Najczęstsza zmiana obserwowana w kłębuszkowych chorobach nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> - mezangialne rozplemowe KZN (nefropatia IgA, nefropatia w zespole Schönleina-Henocha, nefropatia toczniowa klasa II, - zmiany zejściowe po ostrym kłębuszkowym zapaleniu nerek. - Rozplem mezangialny, któremu towarzyszą inne zmiany morfologiczne, stwierdzany jest także w III i IV klasie nefropatii toczniowej, w błoniasto-rozplemowym KZN, - niewielkie nasilenie zmian o tym charakterze stwierdza się także w chorobie zmian minimalnych, ogniskowym i segmentalnym stwardnieniu kłębuszków, glomerulopatii błonistej i cukrzycowej chorobie nerek.
Rozplem śródwłosniczkowy (endocapillary hypercellularity)	<ul style="list-style-type: none"> - wzrost liczby komórek w świetle włosniczek wywołany proliferacją komórek śródbłonka i obecnością neutrofilów, monocytów lub makrofagów. - obejmuje także rozplem komórek mezangialnych. - stwierdza się bardzo wąskie światło włosniczek kłębuszkowych, często niewidoczne, - komórki śródbłonka znacznie obrzmiałe 	<ul style="list-style-type: none"> - ostre rozplemowe poinfekcyjne KZN - błoniasto-rozplemowe KZN typ I - nefropatia toczniowa (III i IV klasa)
Rozplem zewnątrzwołosniczkowy (extracapillary proliferation)	<ul style="list-style-type: none"> - wzrost liczby komórek w przestrzeni Bowmana – zamiast jednej warstwy komórek nabłonka pokrywającej torebkę Bowmana (ściennego) i pętle włosniczkowe (podocytów) pojawiają się więcej niż dwie warstwy komórek, zajmujące ponad 25% obwodu torebki kłębuszka - określa się je mianem półksiężyca (crescent). - Półksiężycy zbudowane są z komórek nabłonka, monocytów lub makrofagów i często zawierają włóknik. - Półksiężycy dzieli się na komórkowe, włóknisto-komórkowe lub włókniste, zależnie od przeważającej składowej. - Zrosty komórkowe - rozplem komórek, który zajmuje < 25% obwodu torebki kłębuszka, złożony z więcej niż dwóch warstw komórek Zrost – odnosi się także do wąskiego mostka zbudowanego z tkanki łącznej spajającego pętle włosniczkowe z torebką Bowmana. – do rozpoznania rozplemowego zewnątrzwołosniczkowego KZN konieczne jest stwierdzenie półksiężyców w więcej niż 50% kłębuszków. - obecność półksiężyców komórkowych pogarsza rokowanie niezależnie od typu kłębuszkowego zapalenia nerek i świadczy o aktywności procesu chorobowego. 	<ul style="list-style-type: none"> - glomerulopatie związane z zapaleniem drobnych naczyń, zależnej od obecności przeciwciał ANCA -KZN spowodowany autoprzeciwciałami anty-GBM - w chorobach kompleksów immunologicznych: nefropatii IgA, nefropatii w zespole Schönleina-Henocha, nefropatii toczniowej (IV klasa), ostre poinfekcyjne KZN i błoniasto-rozplemowe KZN

Tabela 13: Rodzaje zmian histopatologicznych obserwowanych w strukturze kłębuszka nerkowego z uwzględnieniem ich przyczyn.

Zmiana histopatologiczna	Charakterystyka	Najczęstsza przyczyna
ZMIANY W STRUKTURZE KŁĘBUSZKA		
Stwardnienie	<ul style="list-style-type: none"> - wzrost ilości macierzy zewnątrzkomórkowej zajmującej mezangium - zwężanie światła kapilar lub formowanie zrostów z torebką Bowmana 	-segmentalne stwardnienie może być wyrazem procesów naprawczych (bliznowacenia), zmian zapalnych lub martwiczych.
Szklwienie	<ul style="list-style-type: none"> - akumulacja bezkomórkowego materiału PAS-dodatniego, niesrebrzącego się w barwieniu wg metody Jonesa. - Substancja ta składa się z białek surowicy, glikoprotein i lipidów. 	<ul style="list-style-type: none"> - typowo w ogniskowym i segmentalnym stwardnieniu kłębuszków nerkowych - cukrzycowa choroba nerek
Mezanglioza	Rozpad i uszkodzenie macierzy mezangialnej najczęściej z tworzeniem mikrotętniaków kapilar kłębuszkowych.	<ul style="list-style-type: none"> - cukrzycowa choroba nerek - gammapatie monoklonalne (chorobie depozytowej monoklonalnych immunoglobulin).
Martwica włóknikowata	<ul style="list-style-type: none"> - strukturalne uszkodzenie kłębuszka połączone z miejscowymi zmianami komórek, macierzy zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej, często zawierające złogi fibryny. - stwierdza się: przerwanie kłębuszkowej błony podstawnej, złogi włókniaka oraz apoptyczne, pyknotyczne lub pofragmentowane jądra komórkowe w kłębuszkach. 	<ul style="list-style-type: none"> - glomerulopatie związane z przeciwciałami ANCA - nefropatia toczniowa
Zapadnięcie włośniczkowych pętli	- sfałdowanie i pogrubienie błon podstawnych ze znacznym zwężeniem światła kapilar.	Niedokrwienie
Zmiany lobularne	- podkreślenie zrazikowej (lobularnej) budowy kłębuszka, najczęściej wtórnie do rozplemu śródwłośniczkowego lub znacznej ekspansji mezangium.	<ul style="list-style-type: none"> - idiopatyczna guzkowa glomerulopatia - ostrym rozplemowe poinfekcyjne KZN, błoniasto-rozplemowe KZN, cukrzycowa choroba nerek, -gammapatie monoklonalne (chorobie depozytowej immunoglobulin monoklonalnych), -glomerulopatia włóknikowa, -glomerulopatia immunotaktoidalna, -glomerulopatia fibronektynowa -glomerulopatia kolagenu III.
Zanik kłębuszka	- całkowite zniszczenie struktury kłębuszka zależne od bliznowacenia.	
Interpozycja mezangialna (mesangial interposition)	<ul style="list-style-type: none"> - wnikanie fragmentu komórek mezangialnych i/lub macierzy mezangialnej pomiędzy śródbłonek a błonę podstawną kłębuszków. - stwierdza się odcinkowe pogrubienie ścian włośniczek, obraz podwójnego okonturowania kapilar (<i>tram-tracking/GBM reduplication</i>) 	- błoniasto-rozplemowe KZN typu I.

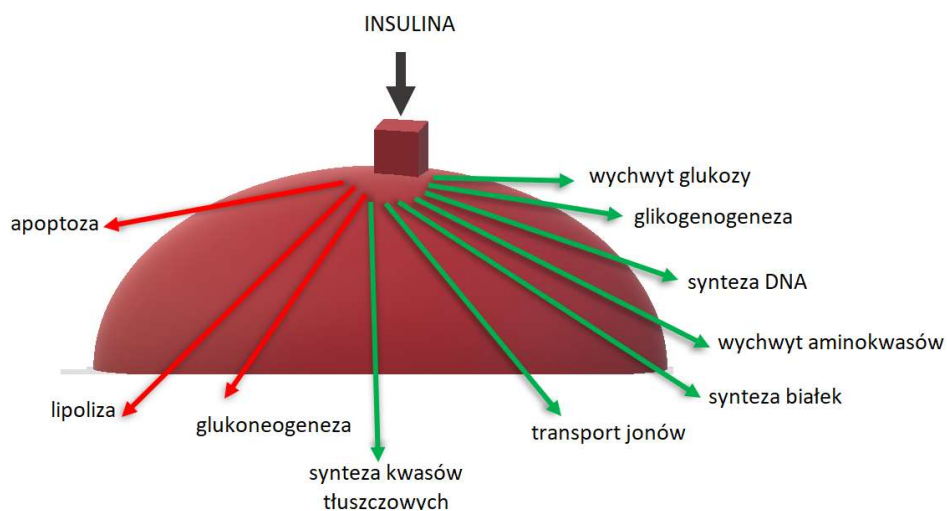
Tabela 14: Rodzaje zmian histopatologicznych obserwowanych w naczyniach włosowatych kłębuszka nerkowego z uwzględnieniem ich przyczyn.

Zmiana histopatologiczna	Charakterystyka	Najczęstsza przyczyna
POGRUBIENIE ŚCIAN WŁOŚNICZEK		
złogi pod nabłonkiem lub w obrębie błony podstawnej.		- błoniaste KZN - nefropatia toczniowa kl.V
obfite złogi podśródbłonkowe – „pętle drutu” (<i>wire-loops</i>)		- nefropatia toczniowa kl.IV
przyrost białek macierzy zewnątrzkomórkowej i ich upośledzona degradacja		- cukrzycowa choroba nerek
interpozycja okrężna mezangium		- błoniasto-rozplemowe KZN typ I
złogi gęste niebędące kompleksami immunologicznymi		- błoniasto-rozplemowe KZN typ II
obecność białka włóknikowego Kongo-dodatniego		- amyloidoza
obecność białka włóknikowego Kongo-ujemnego w glomerulopatii włóknikowej,		- glomerulopatia włóknikowa
Obecność drobnoziarnistych złogów zawierających monoklonalne łańcuchy immunoglobulin		- gammopatie monoklonalne (choroba depozytowa immunoglobulin monoklonalnych)
poszerzenie przestrzeni podśródbłonkowej i obecność fragmentów płytek krwi		- mikroangiopatia zakrzepowa
zapadnięcie pętli włosniczковых		- zmiany niedokrwienne

I.4. CUKRZYCA

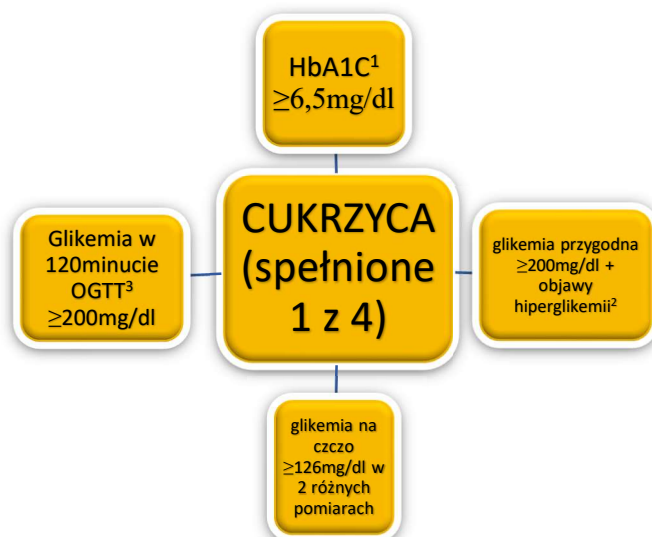
I.4.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza.

Cukrzyca jest zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się występowaniem przewlekłej hiperglikemii z towarzyszącym upośledzeniem przemian węglowodanów, lipidów i białek(31). Tło i etiologia cukrzycy mogą się znacznie różnić, jednak w każdym z typów wspólnym mianownikiem jest defekt wydzielania insuliny bądź odpowiedzi tkanek na insulinę (lub też obie składowe jednocześnie), stanowiący podstawę choroby (ryc.7)(31). Wyróżniamy cukrzycę typu I (autoimmunologiczną i idiopatyczną), cukrzycę typu II, cukrzycę ciążową i cukrzycę o innej znanej etiologii, związaną m.in. z defektami genetycznymi: czynności komórek β trzustki, działania insuliny, chorobami upośledzającymi zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki, endokrynopatiami (jak choroby tarczycy, akromegalia, zespół Cushinga), wywołana lekami, infekcjami, procesem immunologicznym czy zespołami genetycznymi związanymi z cukrzycą. Szczególną postacią cukrzycy jest cukrzyca monogenowa, stanowiąca ok.1-2% wszystkich przypadków, do której zaliczamy cukrzycę MODY, mitochondrialną i noworodkową. Cukrzyca noworodkowa to postać choroby stwierdzana u dzieci $<9m.ż.$, a jej rozpoznanie obliuguje lekarza do przeprowadzenia badań genetycznych(32).

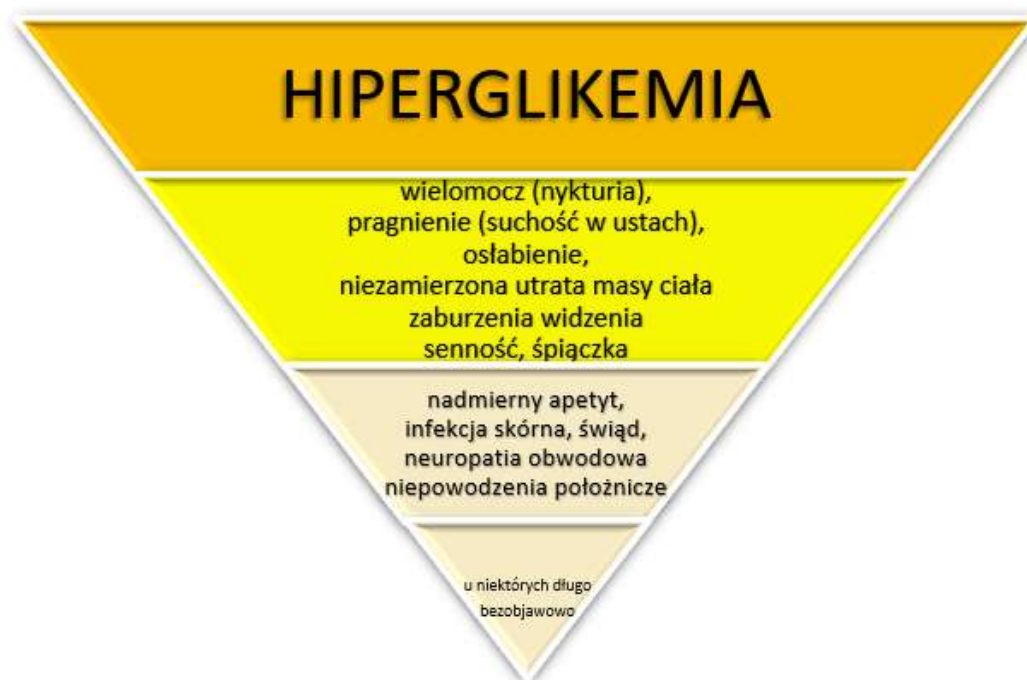


Ryc. 5: Działanie insuliny(33).

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy charakteryzującą się hiperglikemią, insulinoopornością i początkowo względnym niedoborem insuliny(34). Jest wynikiem interakcji między genetycznymi, środowiskowymi oraz behawioralnymi czynnikami ryzyka(35–37). Częstość występowania tego typu cukrzycy na świecie stale rośnie. Szacuje się, że w chwili obecnej na całym globie na cukrzycę choruje 536,6 mln ludzi (co stanowi 10,5% populacji), przy czym typ 2 stanowi około 90% przypadków. Zgodnie z przewidywaniami WHO odsetek ten wzrośnie do 12,2% (783,2mln) do roku 2045. Niepokojącym jest fakt, że w ostatnich latach częstość występowania cukrzycy typu 2 znacznie wzrosła w grupie pacjentów pediatrycznych. Aktualnie (w zależności od badanej populacji) między 8 a 45% wszystkich nowych zachorowań na cukrzycę typu 2 odnotowuje się wśród dzieci i młodzieży(38,39). Kryteria rozpoznania cukrzycy przedstawia ryc.6. Obraz kliniczny pokazano na ryc.7.



Ryc. 6: Kryteria rozpoznania cukrzycy wg PTD 2022. 1HbA1c – hemoglobina glikowana – parametr nieprzydatny u chorych z niedokrwistością, 2 - objawy hiperglikemii (ryc. 7), 3 - OGTT – doustny test tolerancji glukozy(32).



Ryc. 7: Obraz kliniczny w cukrzycy(32).

I.4.2. Powikłania cukrzycy.

Powikłania cukrzycy dzielimy na ostre i przewlekłe. Do ostrych zaliczamy głównie kwasice i śpiączki. Kwasica i śpiączka ketonowa wywołana jest niedoborem insuliny przy współwystępowaniu podwyższonych stężeń hormonów katabolicznych o działaniu antagonistycznym do insuliny. Do sytuacji tej prowadzą wszystkie stany powodujące gwałtowne zwiększenie zapotrzebowania na insulinę - przerwanie insulinoterapii, zakażenia, ostre stany kardiologiczne, nadużywanie alkoholu czy ciąży. Powikłanie to może pojawić się w każdym z typów cukrzycy. Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny wiąże się przede wszystkim z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej pod postacią znacznej hiperglikemii, zwiększenia osmolarności osocza i ciężkiego odwodnienia. Zaburzenia przemian węglowodanów, tłuszczów i białek odgrywają w tym przypadku mniejszą rolę. Wywołany jest on nagłym niedoborem insuliny i wika głównie cukrzycę typu 2. Kolejnym z ostrych powikłań cukrzycy jest kwasica mleczanowa, do której dochodzi w wyniku nasilonej glikolizy w warunkach beztlenowych, czyli wskutek hipoksji czy w przebiegu zatrucia (etanolem, glikolem etylenowym, salicylanami). Konsekwencją jest wzrost stężenia mleczanów i rozwój

kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową. Innym ważnym ostrym powikłaniem cukrzycy, wynikającym głównie z nieprawidłowego stosowania leków hipoglikemizujących, jest hipoglikemia. Definiowana jest jako stężenie glukozy w osoczu $\leq 70\text{mg/dl}$ ($3,9\text{mmol/l}$) (40). Klinicznie manifestuje się głównie jako bóle głowy, zaburzenia zachowania, upośledzenie funkcji poznawczych i liczne objawy wegetatywne do śpiączki włącznie. Trwająca przez wiele lat cukrzyca, niezależnie od jej typu, prowadzi do powikłań narządowych. Do przewlekłych powikłań cukrzycy zalicza się m.in. powikłania oczne, nerkowe, sercowo – naczyniowe, mózgowe, neuropatię cukrzycową, zespół stopy cukrzycowej, zmiany skórne, stawowe, kostne i zaburzenia psychologiczne i psychiczne (40). Charakterystyka powyższych powikłań została pokazana w tab. 14.



Ryc. 8: Powikłania cukrzycy.

Tabela 15: Przewlekłe powikłania cukrzycy(40).

Przewlekłe powikłania cukrzycy		
Lokalizacja	Powikłanie	Charakterystyka
Oczy	Retinopatia cukrzycowa	Spowodowana hiperglikemią i nadciśnieniem tętniczym, które prowadzą do nadmiernego stresu oksydacyjnego i wytwarzania czynników wzrostu. Klasyfikacja WHO wyodrębnia cztery stadia: - nieproliferacyjną bez makulopatii (w miarę progresji stwierdza się mikrotętniaki, krwotoczki i/lub paciorkowatość żylną) - nieproliferacyjną z makulopatią - przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe – IRMA) - proliferacyjną - proliferacyjną z powikłaniami.
	Porażenie nerwów czaszkowych	Najczęściej II, IV i VI nerw czaszkowy. Dochodzi do upośledzenia funkcji mięśni okoruchowych. Objawia się podwójnym widzeniem, zaburzeniami ruchomości źrenic, bólu w okolicy oczodołowej i zezem.
	Zaburzenia refrakcji	W wyniku zmian uwodnienia soczewki co wpływa na jej grubość i krzywiznę.
	Zaćma	Zwykle obuoczna, wynik zle kontrolowanej cukrzycy.
Naczynia	Jaskra wtórna krwotoczna	Skutek wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez nowotworzenie naczyń w tęczówce, krwotoku lub zamknięcia kąta przesączania przez nowe naczynia.
	Powikłania makroangiopatyczne	Miażdżycy i zaburzenia lipidowe 1. Choroba niedokrwienna serca 2. Udar mózgu 3. Niedokrwienie kończyn dolnych 4. Nadciśnienie tętnicze
Nerki	Nefropatia cukrzycowa	Objawy cukrzycy i jej powikłań oraz PChN
Nerwy	Neuropatia Cukrzycowa	Wywołana przez czynniki metaboliczne, naczyniowe i genetyczne. Największe znaczenie ma hiperglikemia, która aktywuje inne mechanizmy wpływające na rozwój neuropatii. Obserwuje się odcinkową demielinizację, zanik i zwyrodnienie aksonów, zanik neuronów rogów przednich i zwojów międzykręgowych. Występują także cechy regeneracji nerwów i zmiany w naczyniach odżywiających nerwy. Klasyfikacja obejmuje: 1. Uogólnione symetryczne polineuropatie (przewlekła czuciowo-ruchowa, autonomiczna, ostra czuciowa) 2. Ogniskowe i wieloogniskowe neuropatie (nerwów czaszkowych, rdzeniowych odcinka piersiowego i lędźwiowego, kończyn wraz z zespołami uciskowymi, proksymalna ruchowa i współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca). Objawy kliniczne to parestezje, bolesne kurcze mięśni, ubytki czucia powierzchownego i głębokiego w dystalnych odcinkach kończyn, osłabienie siły mięśniowej i odruchów ścięgniastych, zmiany troficzne oraz zaburzenia autonomiczne (tachykardia, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, zaburzenia motoryki, zaburzenia wzrodu, suchość pochwy, spadek libidu, zaburzenia reakcji źrenic na światło, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego).
Stopa	Zespół stopy cukrzycowej	Definiowana jako zakażenie, owrzodzenie i następnie destrukcja tkanek głębokich stopy (także kości) u chorych na cukrzycę, u których występują zaburzenia neurologiczne i choroby naczyń obwodowych kończyn dolnych o różnym stopniu zaawansowania.
Skóra	Zmiany zanikowe	Wywołane przez zaburzenia metaboliczne i naczyniowe oraz neuropatę.
	Pęcherzyca cukrzycowa	Przednia powierzchnia podudzi, czasem uda lub grzbiet stopy Głównie stopy i ręce, niekiedy bliższe części kończyn.
	Tłuszczowate obumieranie skóry	Przednia powierzchnia podudzi, czasem jednostronne. Okrągłe lub owalne zmiany o charakterze rumienia, przechodzące w guzkowate zanikowo-bliznowaciejące wykwity o woskowym zabarwieniu, czasem wrzodziejące.
	Rumieniec cukrzycowy	Czerwonawe zabarwienie skóry twarzy (może lokalizować się także na rękach i stopach). Towarzyszy wypadanie brwi.
	Plamica cukrzycowa	Uszkodzenie naczyń skóry.
	Cukrzycowa twardzina obrzękowa	Skóra twarzy, obręcz barkowa i górna połowa klatki piersiowej – dochodzi do pogrubienia skóry, która nie daje się ująć w fałd, ogranicza ruchy i mimikę.
	Zakażenia skóry	Zwłaszcza w źle wyrównanej cukrzycy.
	Złogi lipidowe	Wyraz dyslipidemii.
	Rogowacenie ciemne	Wskazuje na bardzo dużą insulinooporność. Brodawkowaty przerost naskórka z hiperpigmentacją. Pojawia się głównie w okolicy pach, podskowej oraz na barku.
	Stawy	
Zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroatropatia)		Zmiany głównie w stawach rąk, nadgarstkowych, łokciowych, skokowych, obręczy barkowej i biodrowej oraz kręgosłupa.
Zespół cieśni nadgarstka		Odkładanie się kolagenu i neuropatia obwodowa.
Choroba Dupuytrena		Przykurcz rozciągniętego dłoniowego
Neuroosteoartropatia Charcota		Wynik zaawansowanej neuropatii czuciowej (zwiększone narażenie stawów na silne i częste urazy mechaniczne) i uszkodzenia unerwienia wegetatywnego (zmniejszony przepływ naczyniowy).
Kostne	Osteopenia, osteoporoza uogólniona	
	Osteoporoza miejscowa	Szczególnie istotna w rozwoju stopy cukrzycowej i neuroartropatii Charcota
Zaburzenia psychologiczne i psychiczne		
	Depresja	
	Nerwica lękowa	

I.5. Nefropatia cukrzycowa

I.5.1. Epidemiologia i patogeneza.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi cukrzyca jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek. Cukrzycowa choroba nerek dotyka ok. 5-30% chorych na cukrzycę(41). Pojęcie to odnosi się do konsekwencji hiperglikemii pod postacią zmian w strukturze i funkcji nerek, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 1, jak i u chorych z cukrzycą typu 2. Jest to szczególnie istotne z punktu widzenia epidemiologii. Wśród chorych z rozpoznaniem cukrzycy, 90% przypadków stanowi cukrzyca typu 2(8,42). Czynniki ryzyka szybszej progresji nefropatii cukrzycowej przedstawiono w tab.15.

Tab. 1: Czynniki przyspieszające progresję cukrzycy.

Czynniki odpowiedzialne za szybszą progresję nefropatii cukrzycowej	
Modyfikowalne	Niemodyfikowalne
Hiperglikemia	Starszy wiek
Nadciśnienie tętnicze	Płeć męska
Palenie tytoniu	Czynniki genetyczne
Leki i inne substancje nefrotoksyczne	
Aktywacja układu RAA	
Infekcje układu moczowego	
Zaburzenia w odpływie moczu	
Białkomocz	
Dieta (bogatosodowa i bogatobiałkowa)	
Hiperkalcemia	
Zwiększony katabolizm	

Nefropatia cukrzycowa rozwija się podstępnie. Głównym sprawcą tego powikłania jest hiperglikemia, która wywołuje liczne zmiany metaboliczne i hemodynamiczne w organizmie, indukujące wytwarzanie cytokin prozapalnych i innych mediatorów stanu zapalnego. Odpowiada między innymi za aktywację śródbłonna naczyń, a zwiększone stężenia glukozy we krwi prowadzą do proporcjonalnego wzrostu

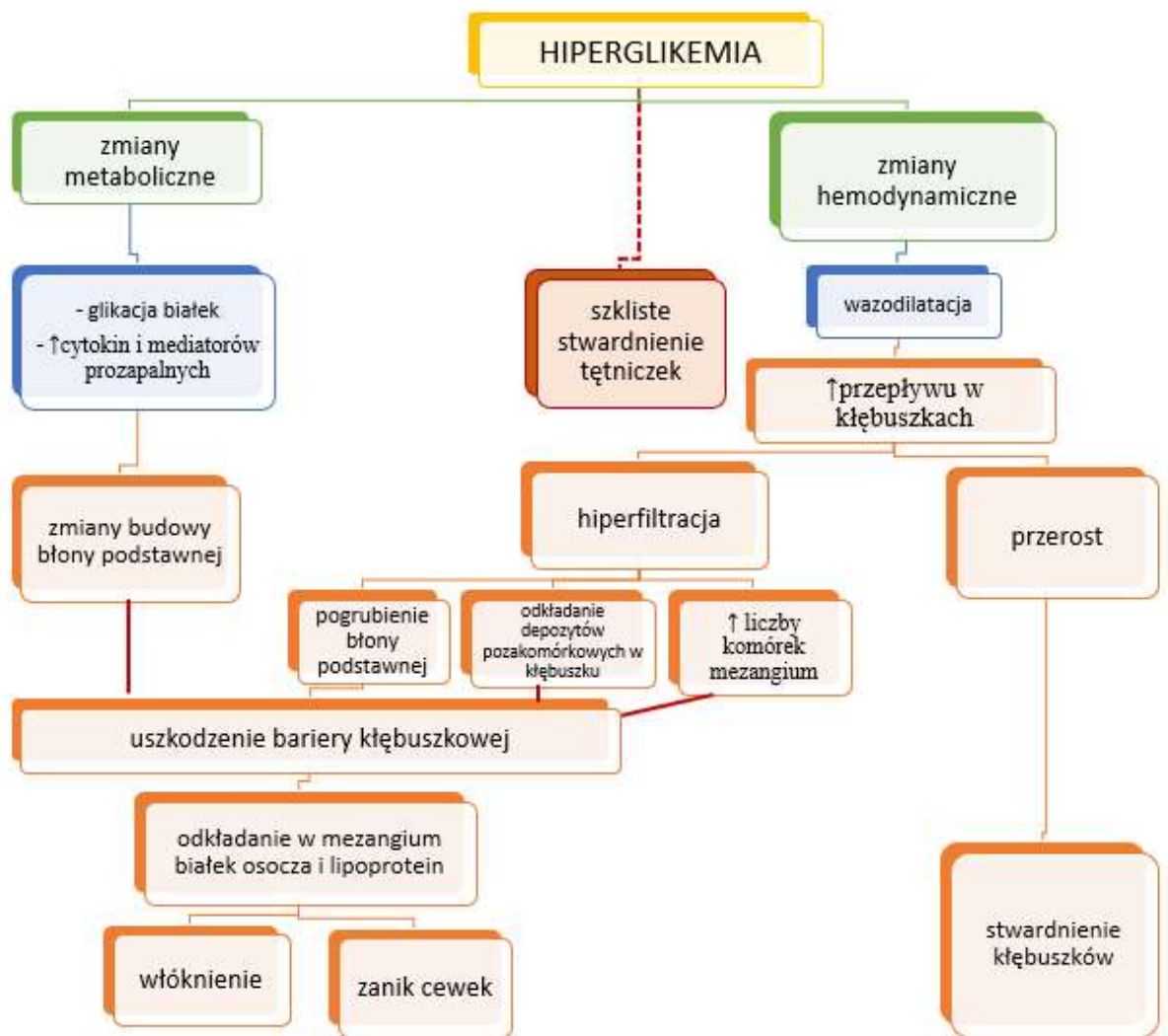
stężenia glukozy i produktów jej przemian w komórkach śródbłonna. To glukoza właśnie ma istotny wpływ na rozwój nefropatii cukrzycowej, która znamiennej częściej rozwijała się u chorych z przewlekłą hiperglikemią. Zauważono, że dobrze kontrolowana cukrzyca, oceniana na podstawie pomiarów glikemii i stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), koreluje z mniejszą częstością występowania nefropatii cukrzycowej u pacjentów optymalnie leczonych a nefropatia cukrzycowa rzadko rozwija się u pacjentów z HbA_{1c} utrzymującą się <7,58%(43–45). W wyniku hiperglikemii dochodzi między innymi do autooksydacji glukozy, uruchomienia szlaku polioliowego i tworzenia sorbitolu, do nieenzymatycznej glikacji, stymulowania neutrofilów i powstawania reaktywnych form tlenu. W efekcie obserwuje się m.in. niekontrolowany proces oksydacji i peroksydacji białek i odkładanie kolagenu w macierzy pozakomórkowej(45). Hiperglikemia prowadzi do powstawania AGE, czyli zaawansowanych produktów końcowych glikacji (*advanced glycosylation end products*) i alkoholi wielowodorotlenowych (polioli). Glukoza, łącząc się niekowalencyjnie z białkami, zmienia ich strukturę trzeciorzędową a także występujące w nich między- i wewnątrzcząsteczkowe połączenia krzyżowe. AGE poprzez łączenie się ze swoistym receptorem RAGE (*receptor for advanced glycation end-product*), tworzą kompleks AGE/RAGE, istotnie upośledzający funkcję komórek śródbłonna. Kompleksy te powodują m.in. proliferację komórek endotelium, prowadzą do zwiększenia przepuszczalności ścian naczyń i wpływają dodatnio na aktywność prozakrzepową. Poza komórkami ściany naczyniowej receptory te znajdują się także na miocytach i makrofagach. AGE odpowiadają również za peroksydację lipidów (cząsteczek LDL), które w utlenionej formie niszczą endotelium i akumulują się w ścianach naczyń z tworzeniem zmian zwanych „fatty streaks”. Stężenie AGE w surowicy krwi pacjentów z cukrzycą były ponad 2-krotnie wyższe niż u osób bez tego rozpoznania(46–50). Ponadto tak zmienione białka są nawet 4-krotnie częściej stwierdzane w kolagenie tworzącym ściany naczyń u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do zdrowych chorych(51). Ich obecność powiązano także z występowaniem albuminurii, ponadto zaobserwowano też bezpośredni związek między ich stężeniem, większym u pacjentów z cukrzycą, a rosnącym stężeniem kreatyniny, będącym wykładnikiem upośledzenia funkcji nerek. Hiperglikemia, poprzez szlak polioliowy, zwiększa wewnątrztkankowe stężenie sorbitolu oraz syntezę metyloglioksalu i powstawanie AGEs. Zachodzi to poprzez działanie reduktazy aldozowej, redukującej glukozę do sorbitolu. Następnie sorbitol, poprzez dehydrogenazę sorbitolu, jest przekształcany w fruktozę. W tym samym czasie następuje zwiększone utlenianie

kofaktorów NADPH do NADP⁺ oraz redukcji NAD⁺ do NADH. Skutkuje to zjawiskiem zwanym pseudohipoksją hiperglikemiczną – wynikającą z zachwiania równowagi między utleniaczami i przeciwutleniaczami i niedotlenienia tkanek a reakcje te nasilają stres oksydacyjny. Zwiększone stężenie sorbitolu w tkankach, wynikające z hiperglikemii i zachodzących przemian glukozy w szlaku polioliowym, prowadzi do rozwoju mikroangiopatii(8). Wskutek rozwijającej się w przebiegu cukrzycy uogólnionej mikroangiopatii, poprzez wpływ na metabolizm i zmiany hemodynamiczne, wzrasta przepuszczalność naczyń kapilarnych. W obrazie klinicznym pojawia się białkomocz, zespół nerczycowy i w kolejnych etapach postępująca niewydolność nerek. W zrozumieniu zmian zachodzących w nerce w przebiegu nefropatii cukrzycowej pomocny jest podział cukrzycowej choroby nerek zaproponowany przez Mogensena w 1983r. Co prawda w chwili obecnej nie jest już wykorzystywany w praktyce i ma zastosowanie jedynie u chorych z cukrzycą typu 1, jednak dobrze obrazuje morfologię procesu przebudowy tego narządu zachodzącego wraz z czasem trwania choroby(52). Pomaga także uświadomić sobie, jak istotne w cukrzycy jest wczesne wykrywanie powikłań nerkowych i odpowiednio częste monitorowanie pacjentów zagrożonych rozwojem nefropatii cukrzycowej.

Tabela 16: Podział nefropatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 wg Mogensena(52).

Czas trwania DM1	Faza	Obraz kliniczny	Rokowanie
od początku choroby	I – hiperfiltracja, przerost nerek	↑GFR do 160ml/min, przerost nerek	Możliwe cofnięcie zmian.
2–5 lat	II – pojawienie się pierwszych zmian histologicznych, zmiana struktury i funkcji błony podstawnej	pogrubienie błony podstawnej, zmiana ładunku elektrycznego błony podstawnej, przerost mezangium, - albuminuria nieobecna.	Możliwe częściowe cofnięcie zmian.
5–10 (15) lat	III – początkowa kliniczna nefropatia	- pojawienie się albuminurii – 30–300 mg/24 h, - ↓GFR ze 160 do 130 ml/min, - ↑BP	Zatrzymanie progresji zmian, niekiedy cofnięcie.
10 (15)–25 lat	IV – jawna nefropatia	stały białkomocz, - ↓GFR do 70 ml/min, później do 10 ml/min, - dalszy ↑BP, - obrzęki obwodowe, zaburzenia lipidowe	Spowolnienie progresji zmian, niekiedy zatrzymanie.
>15 lat	V – niewydolność nerek	- ↑ stężenia kreatyniny - nadciśnienie tętnicze	Progresja zmian nieodwracalna – prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek

Nefropatia cukrzycowa dotyczy wszystkich elementów morfologicznych nerki – naczyń, cewek i tkanki śródmiąższowej, jednak najbardziej charakterystyczne są zmiany dotyczące kłębuszków nerkowych. Hiperglikemia działając wazodilatacyjnie zwiększa przepływ przez kłębuszki nerkowe. Zwiększony przepływ w kłębuszkach prowadzi do ich przerostu i hiperfiltracji. W następstwie dochodzi do odkładania się depozytów pozakomórkowych w kłębuszku, zwiększenia liczby komórek mezangium i pogrubienia błony podstawnej w wyniku wzrostu napięcia ich ściany. Konsekwencją tych zmian jest uszkodzenie bariery kłębuszkowej, co skutkuje gromadzeniem się białek osocza i lipoprotein w mezangium. Hiperperfuzja jest czynnikiem powodującym hipertrofię i hiperplazję i w efekcie doprowadza do stwardnienia kłębuszków nerkowych. Implikacją hiperglikemii jest uszkodzenie naczyń nerkowych, przy czym najbardziej charakterystyczną zmianą stwierdzaną u chorych z cukrzycą jest szkliste stwardnienie tętniczek (*arteriolosclerosis*), które zajmuje zarówno tętniczki doprowadzające jak i odprowadzające (stwierdzone praktycznie tylko u chorych na cukrzycę). Zmiany naczyniowe, odkładanie się białek i lipidów w śródmiąższu prowadzą do jego włóknienia i zaniku cewek nerkowych, co jest uznawane za kluczowy aspekt w utracie funkcji nerki (ryc. 10)(53).



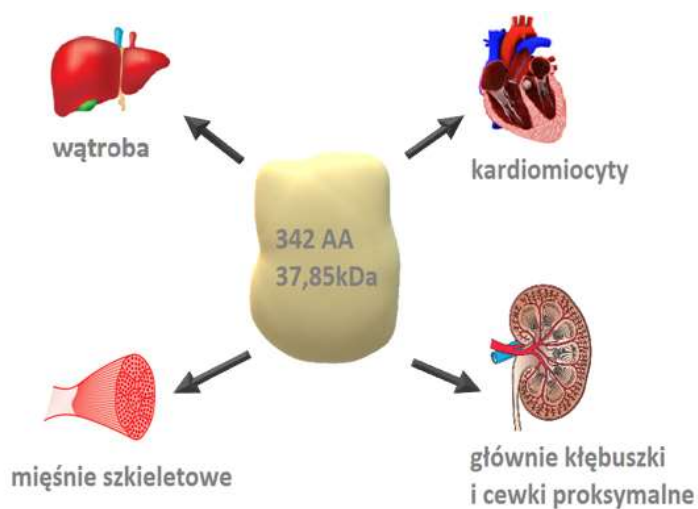
Ryc. 9 Zmiany w kłębuszkach nerkowych, śródmiaższu i naczyniach w przebiegu hiperglikemii(53).

I.6. RENALAZA

I.6.1. Renalaza – historia odkrycia.

Historia badań nad renalazą osiągnęła już pełnoletność. Odkryta w 2005r. przez grupę nefrologów z Yale School of Medicine pod przewodnictwem profesora Jianchao Xu, do dnia dzisiejszego nie została w pełni poznana. Na jej trop natrafiono podczas poszukiwań nowych protein wydzielanych przez nerkę(54,55). Po przeanalizowaniu projektu Mammalian Gene Collection(56), znaleziono kandydata z prawdopodobną sekwencją sygnałową, nie posiadającego potencjalnych domen przezbłonowych. Umożliwiło to badaczom wybranie potencjalnego genu kodującego rozpatrywane białko i zidentyfikowano je w bazie danych projektu Human Genome(57). Określono sekrecyjny i enzymatyczny charakter renalazy. Jej sekrecyjny charakter został potwierdzony poprzez wykorzystanie genetycznie zmodyfikowanych komórek HEK293, a ocena jej budowy strukturalnej stała się podstawą do określenia enzymatycznego charakteru. Pierwotnie proteinę tę postrzegano jako aminooksydazę rozkładającą katecholaminy. W eksperymentach na szczurach, u których oceniano wpływ renalazy na układ sercowo-naczyniowy stwierdzono, że dożylnie podanie renalazy wywoływało efekt hipotensyjny, skutkowało redukcją ciśnienia i spadkiem szybkości zmian ciśnień w lewej komorze serca oraz zmniejszeniem częstotliwości akcji serca. Obserwowane zmiany były zależne od dawki renalazy, a wpływ podania renalazy na wartości ciśnienia i częstość pracy serca przyczynił się do uznania renalazy za enzym zaangażowany w metabolizm katecholamin(58).

Gen ludzkiej renalazy jest zlokalizowany na chromosomie 10 w pozycji q23.31 i zawiera 309462 pary zasad. Dotychczas udało się zidentyfikować 7 tkankowo-specyficznych izoform ludzkiej renalazy (H-renalaza 1-7). H-renalaza 1, najlepiej poznana izoforma, jest białkiem zbudowanym z 342 aminokwasów o masie cząsteczkowej 37,85kDa(59).



Ryc. 10: hRenalaze-1 – budowa i występowanie.

Pierwotnie renalazę postrzegano jako flawoproteinowy enzym pochodzenia stricte nerkowego, odpowiedzialny za utlenianie krążących we krwi amin katecholowych (stąd też wzięła się jej nazwa). Wynikiem tego działania miało być obniżanie ciśnienia krwi i zmniejszenie kurczliwości oraz zwolnienie czynności pracy serca(60). Podstawą do postawienia takiej tezy było stwierdzenie w badaniach eksperymentalnych niezmiernie małej akumulacji nadtlenu wodoru w obecności powszechnie znanych neurotransmiterów z grupy katecholamin. W badaniu tym nie przewidziano jednak zachodzącego w tle zjawiska autooksydacji, przebiegającego w obecności nadtlenu wodoru w przypadku katecholamin. Ponadto nie uwzględniono faktu, że jon nadtlenkowy, powstający nieproporcjonalnie szybko w stosunku do nadtlenu wodoru, zapewnia stały nieenzymatyczny sygnał tła dla wykorzystanego w tym eksperymencie testu Amplex-red(60). Rola renalazy w aminooksydacji została podważona już w roku 2007, a mimo to, śledząc losy dotyczących jej publikacji można zauważyć, że większość z nich opierała się na tym błędnym, postawionym w początkowych fazach badań, założeniu. W dalszych etapach badań odkrywcy renalazy postulowali, że w krwiobiegu znaleźć można prorenalazę, czyli nieaktywną formę enzymu, który jest zdolny do katalizowania reakcji utleniania katecholamin jedynie w przypadku zwiększonej ekspozycji na substrat lub po jej wydaleniu do moczu. Próbowano to poprzeć hipotezą o istnieniu specyficznego dla renalazy przeciwcięcia, blokującego proces oksydacji katecholamin w próbkach, przez co zmiany te nie mogły wynikać ze zjawiska autooksydacji(61).

Rok 2010 przyniósł m.in. publikację podważającą zależność funkcji enzymatycznej renalazy od FAD i powiązanie jej z NAD(P)H(62), badanie, w którym funkcja enzymatyczna dwóch form renalazy różniących się SNP w pozycji 37 była mierzona poprzez pomiar oksydacji NADH. W badaniu tym uznano, że NADH stanowi kofaktor niezbędny do redukcji reszty FAD a w przypadku deficytu NADH, renalaza utlenia NADH do NAD⁺ z wytworzeniem anionu ponadtlenkowego. Udało się także po raz pierwszy uzyskać rekombinowaną renalazę metodami inżynierii genetycznej(63). Rok później po raz pierwszy przedstawiono strukturę renalazy a w zaprezentowanym modelu potwierdzono obecność niekowalencyjnie związanego FAD cząsteczce tego białka(64).

Prace nad renalazą przyniosły potwierdzenie katalizowania przez nią reakcji oksydacji NAD(P)H do NAD(P)⁺, oksydacji adrenaliny i L-DOPA w obecności NADH przez zredukowany FAD z wykorzystaniem podtlenu, minimalny wpływ na metabolizm dopaminy i brak wpływu na noradrenalinę, serotoninę i tryptaminę. Dowiedziono, że występowanie enzymów dysymilujących wolne rodniki nie oddziaływało na przemiany NAD(P)H. Wykazano w ten sposób, że do uaktywnienia zredukowanego FAD, dochodzi jedynie w obecności adrenaliny. Obserwacje te potwierdzono in vivo u myszy z KO genu renalazy, u których parenteralne podanie renalazy skutkowało redukcją stężenia adrenaliny we krwi. Zjawisko to udokumentowano także u myszy z indukowaną PChN(65). W dalszych pracach postulowano m.in., że renalaza ma zdolność katalizowania reakcji izomeryzacji α -NAD(P)H do β -NAD(P)H, z równocześnie przebiegającą oksydacją do β -NAD(P)⁺ i produkcją nadtlenu wodoru (H₂O₂)(66). Powstający w tej reakcji nadtlenek wodoru miał być odpowiedzialny za utlenianie katecholamin i tłumaczyć wpływ renalazy na katecholaminy. Badanie to zostało jednak podważone przez ten sam zespół badaczy, który w kolejnej pracy zidentyfikowali nowy substrat dla renalazy, izoformy β -NAD(P)H, w których reszta wodorowa znajduje się w pozycjach 2 i 6, zamiast natywnej 4 pozycji nikotynamidu. Izomery te odpowiadają za hamowanie dehydrogenaz głównych szlaków metabolicznych, m.in. dehydrogenazę mleczanową(67).

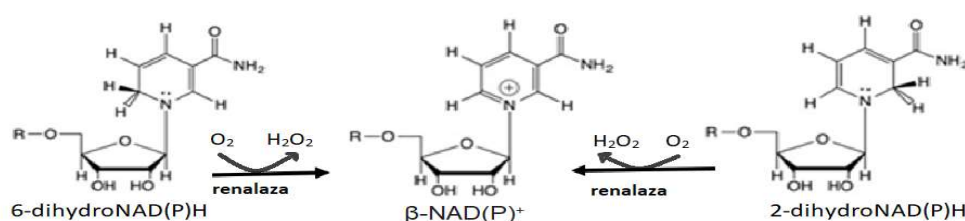
W toku dalszych prac nad renalazą udało się m.in. stworzyć izoformę renalazy, hRenalazę2. Przypuszczano, że może ona odpowiadać za niektóre z efektów odnotowywanych we wcześniejszych eksperymentach(68), co udało się potwierdzić za pomocą peptydu RP-20, będącego fragmentem renalazy nie zawierającym domeny

enzymatycznej, a wykazującym wpływ na organizm(69). W poszukiwaniu mechanizmów odpowiadających za regulację wytwarzania renalazy stwierdzono zwiększenie ekspresji zarówno samej proteiny, jak i mRNA renalazy po aktywowaniu receptorów adrenergicznych adrenaliną, co wiązano ze szlakiem transkrypcyjnym NF- κ B(70). W dalszych pracach zaobserwowano, że do zwiększenia ekspresji mRNA i produkcji renalazy przyczyniają się też inne czynniki transkrypcyjne: Sp1, STAT3 oraz ZBP89, a także nikotyna i adrenalina(71). Kolejną opisaną cząsteczką o udowodnionym wpływie na ekspresję i wzrost stężenia renalazy okazał się także czynnik 1 indukowany niedokrwieniem(HIF-1 α)(72). Przełomowym odkryciem było zidentyfikowanie receptora dla krążącej renalazy, którym okazała się być pompa wapniowa PMCA4, co sugerowało, że działanie renalazy ogranicza się nie tylko do jej enzymatycznej funkcji(69). Połączenie renalazy z receptorem uruchamiało szlaki wewnątrzkomórkowe kinaz aktywowanych mitogenem(MAPK) oraz otwierało kanał receptora(73). Wykazanie, że renalaza występująca pozakomórkowo jest pozbawiona N-końcowego fragmentu obecnego w rekombinowanej renalazie, zaowocowało stwierdzeniem, że nie może ona pełnić proponowanej funkcji enzymatycznej ani w moczu, ani w osoczu(74,75).

Podsumowując historię badań nad tą cząsteczką widać, jak dużej zmianie uległo postrzeganie renalazy i jej roli w organizmie człowieka. Początkowo zakładano, że utlenia ona katecholaminy z wytworzeniem nadtlenu wodoru, następnie sądzono, że przenosi pojedyncze elektrony w celu wytworzenia nadtlenu wodoru jako utleniacza dla katecholamin, następnie, że wykorzystuje β -NAD(P)H jako ko-substrat z katecholaminami w celu doprowadzenia do utleniania i cyklizacji do formy cząsteczki aminochromu, by później stwierdzić, że ma za zadanie utleniać i epimeryzować α -NAD(P)H(76). Badania ostatnich lat ostatecznie udowodniły, że renalaza nie zużywa katecholamin, nie jest kinetycznie regulowana przez katecholaminy i nie jest także izolowana z krwi w nieaktywnej formie, przez co nie może być aktywowana ani przez dodanie osocza, ani przez same katecholaminy(60). Co więcej, istnieją dane sugerujące, że krew zawiera bardzo mało, o ile w ogóle można w niej znaleźć aktywną formę renalazy(60). Najnowsze badania pokazują, że katalityczne funkcje renalazy najprawdopodobniej są pozbawione ogólnoustrojowego fizjologicznego wpływu, a niedawno poczynione obserwacje dowodzą, że funkcja enzymatyczna renalazy ogranicza się wyłącznie do jej roli w metabolizmie wewnątrzkomórkowym(76).

I.6.2. Renalaza obecnie.

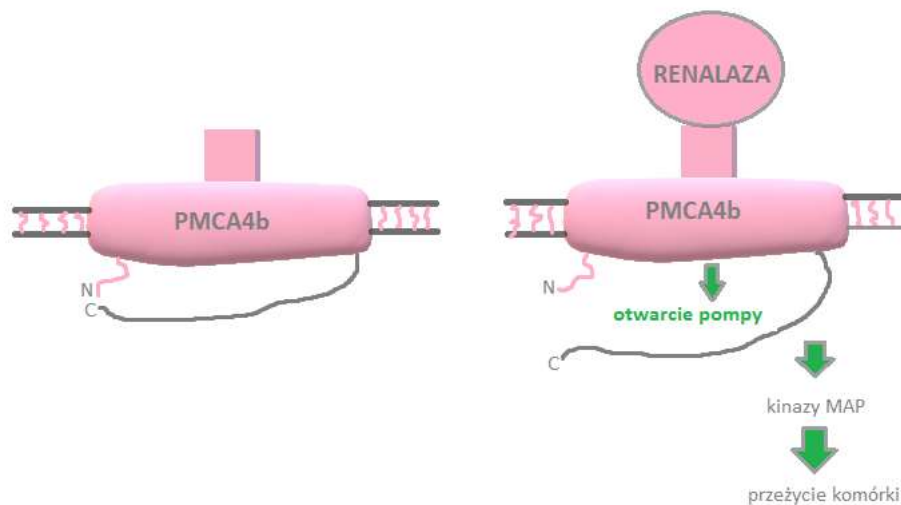
W świetle najnowszych badań renalazę można zdefiniować jako flawoenzym i cytokinę, zdolnym do utleniania izoformy 2- i 6-NAD(P)H oraz prezentującym efekt cytoprotekcyjny. Jako flawoenzym występuje głównie w nerkach (w kłębuszkach i cewkach proksymalnych) ale także w kardiomiocytach, wątrobie i mięśniach szkieletowych(ryc.10)(77), gdzie odgrywa rolę w metabolizmie wewnątrzkomórkowym(76). Zgodnie z najświeższą wiedzą wewnątrzkomórkowa funkcja enzymatyczna renalazy polega najprawdopodobniej na utlenianiu izoform 2- i 6-NAD(P)H, co potencjalnie łagodzi toksyczność wynikającą z hamowania dehydronegaz(78). Aktywność ta zdaje się przynosić wymierne korzyści w środowisku wewnątrzkomórkowym, jednak nie przekłada się na wyraźne działanie ogólnoustrojowe(76). Oprócz funkcji, jaką pełni w metabolizmie wewnątrzkomórkowym, renalaza uznawana jest także za cytokinę o właściwościach cytoprotekcyjnych (ryc. 11).



Ryc. 11: Wewnątrzkomórkowa funkcja enzymatyczna renalazy(78).

Działając przez swoisty dla siebie receptor, którym jest pompa wapniowa – PMCA4b Ca²⁺-ATP-aza, zarówno renalaza jak i jej N-końcowy peptyd uruchamiają komórkowe mechanizmy przetrwania aktywując kinazy aktywowane mitogenem(79). Rola ta jest niezależna od wewnętrznej aktywności enzymatycznej renalazy, a zjawisko to wykorzystywane jest m.in. przez komórki nowotworowe, w których za pośrednictwem tego mechanizmu dochodzi do nasilenia proliferacji, przez co nowotwory te są bardziej agresywne, co skutkuje większą śmiertelnością w ich przebiegu(76). W dodatku zaobserwowano, że przeciwciała przeciwrenalazowe zmniejszają aktywność proliferacyjną komórek, wiążąc to również z tą właściwością renalazy(76). Ponadto renalaza działała protekcyjnie w przypadku toksycznego i niedokrwiennego ostrego uszkodzenia nerek poprzez aktywację wewnątrzkomórkowego przekazywania

sygnału(80) . Udowodniono także mediowane przez renalazę protekcyjne działanie prekondukcjonowania niedokrwiennego na pokontrastowe uszkodzenie nerek poprzez zmniejszanie uszkodzenia komórek cewek nerkowych, co również było związane z opisywanym powyżej mechanizmem(59). Funkcję receptorową, jaką pełni dla renalazy PMCA4b Ca^{2+} -ATP-aza udowodniono poprzez genetyczne usunięcie lub specyficzną farmakologiczną inhibicję jej działania, co wiązało się ze zniesieniem cytoprotekcyjnego efektu renalazy(59).



Ryc. 12: Cytoprotekcyjna funkcja renalazy.

I.6.3. Renalaza w przewlekłej chorobie nerek.

Od czasu odkrycia renalaza była ściśle wiązana z fizjologią nerek. Już w początkowych badaniach nad renalazą potwierdzono jej związek z przewlekłą chorobą nerek, co stanowiło punkt wyjścia kolejnych przeprowadzonych analiz(61,81). Spośród prac powstałych w Polsce na uwagę zasługuje cykl badań przeprowadzonych przez naukowców z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w trakcie leczenia nerkozastępczego(82–87). Uzyskane wyniki wykazały znamienne wyższe stężenia renalazy u chorych dializowanych w stosunku do grupy kontrolnej. Zaobserwowano m.in. dodatnią korelację stężenia renalazy ze stężeniem kreatyniny, ujemną korelację stężenia renalazy z diurezą resztkową i narastanie stężenia renalazy u chorych wraz z czasem trwania leczenia nerkozastępczego. Wyższe stężenia renalazy wykazano również u pacjentów po obustronnej nefrektomii w porównaniu do chorych po usunięciu jednej nerki bądź chorych dializowanych z całkowitą anurią (podobne obserwacje poczyniono w badaniu prowadzonym przez nasz

ośrodek)(88). W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z PChN w innych ośrodkach także obserwowano wyraźny związek pomiędzy przesączaniem kłębuszkowym, stężeniem kreatyniny i stężeniem renalazy w surowicy(77). Zauważono, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mają znacząco wyższe stężenia renalazy w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej, a wartości renalazy znamienne roły wraz z kolejnymi stadiami przewlekłej choroby nerek(89). Zauważono też, że wzrost stężenia kreatyniny w surowicy przekładał się na wzrost stężenia renalazy w surowicy, a spadek stężenia hemoglobiny negatywnie korelował ze stężeniem renalazy w surowicy(77). Opisano także występującą w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zależność pomiędzy postępującą utratą funkcji nerek a stężeniem renalazy we krwi, moczu i w erytrocytach(90).

U pacjentów po przeszczepieniu nerki zaobserwowano, że prawidłowa funkcja nerki przeszczepionej (normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy w 14. i 90. dniu po przeszczepieniu) była związana ze znaczącym spadkiem poziomu renalazy w osoczu ocenianym w obu ww. dniach w porównaniu z dniem 0. Prawidłowa funkcja graftu była również związana ze znaczącym spadkiem stężenia i aktywności renalazy w moczu. Aktywność renalazy w osoczu w 90. dniu po przeszczepieniu nie różniła się od tej zaobserwowanej w dniu 0(89). Zaobserwowano wyraźny, pozytywny związek pomiędzy stężeniem kreatyniny a poziomem renalazy w osoczu. W dodatku zarówno aktywność, jak i stężenie renalazy w moczu korelowały dodatnio ze stężeniem kreatyniny w surowicy(89).

Badaniami dotyczącymi renalazy objęto również chorych z nefropatią cukrzycową. W pracach tych odkryto zależność między stężeniem renalazy a rozwojem nefropatii cukrzycowej. Zauważono, że ekspresja renalazy w biopsjach nerek chorych z nefropatią cukrzycową jest niższa niż u chorych bez tych zmian histopatologicznych. Odnotowano także zwiększony przerost mezangium, aktywny proces zapalny i cechy uszkodzenia struktury nerek myszy z cukrzycą i KO genu renalazy wpływając na szlak ERK1/2 genów profibrotycznych i ekspresję białka p21. Natomiast wywołanie nadekspresji renalazy wykazywało efekt protekcyjny przed tymi zmianami(91).

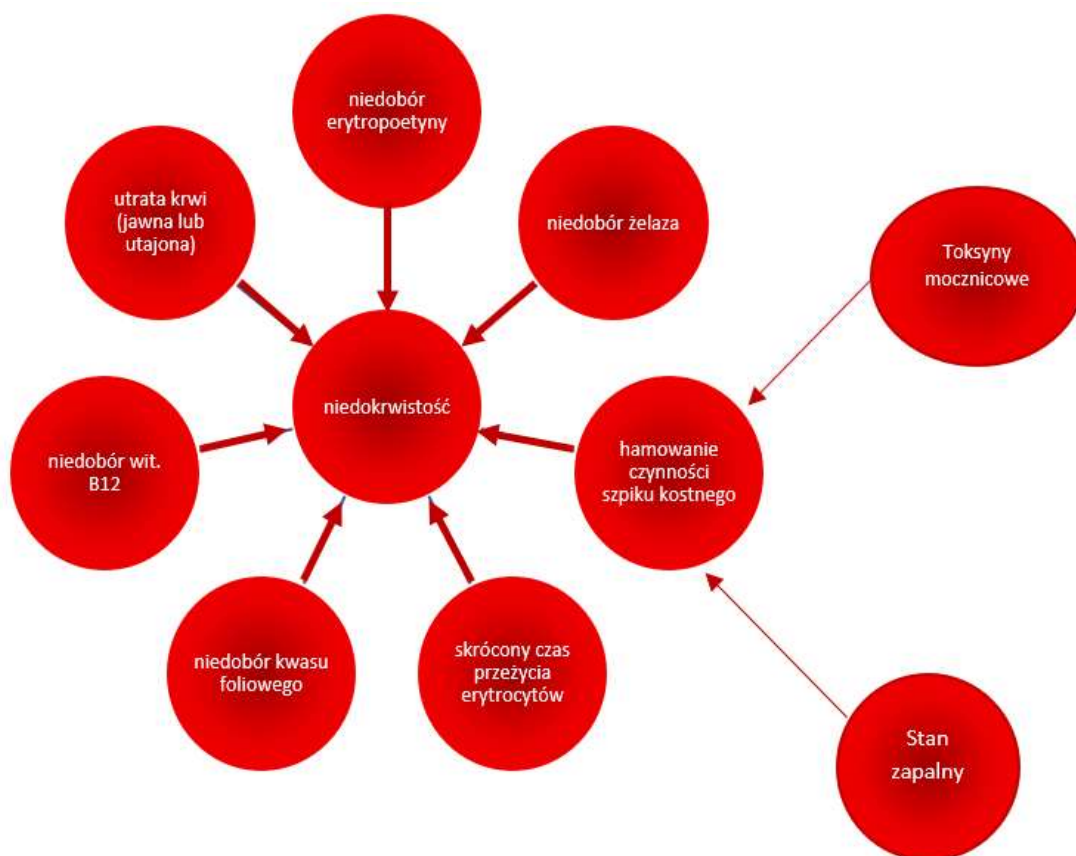
Spośród badań przeprowadzonych wśród pacjentów ze strukturalnymi zaburzeniami nerek na uwagę zasługuje analiza rozmieszczenia renalazy w zależności od rozpoznania lub nie PChN. U pacjentów bez PChN wykazano ekspresję renalazy głównie w okolicy komórek nabłonka kanalików nerkowych, zaś u chorych z PChN białko to było równomiernie rozłożone w śródmiąszku. Odnotowano również negatywny wpływ renalazy na apoptozę komórek nabłonkowych kanalików i pozytywną zależność między stężeniem kreatyniny, wartościami SBP i DBP oraz stężeniem fosforanów(92). U pacjentów ze strukturalnym, a nie funkcjonalnym zaburzeniem nerek stwierdzono zaś negatywną zależność między obecnością torbieli nerek a stężeniem renalazy(93).

W modelach zwierzęcych zbadano rolę renalazy w ostrym uszkodzeniu nerki. W pracach tych ostre uszkodzenie było indukowane środkami kontrastowymi i niedokrwieniem.(94)(95). Analizowano protekcyjną rolę renalazy poprzez podanie rekombinowanej formy tego białka. Zauważono, że ochrona uzyskana poprzez substytucję zapewnia zbliżoną ochronę przed uszkodzeniem niedokrwinnym jak prekondycjonowanie niedokrwienne. Krótkie epizody niedokrwienia stymulowały ekspresję renalazy w korze nerki. Efekt ten widoczny był przez wiele godzin. Pośredniczył w nim HIF-1 α (96). Rola prekondycjonowania niedokrwinnego i ogólnoustrojowa implikacja tej interwencji, została udokumentowana także u chorych, u których prekondycjonowanie wykonywano w obrębie kończyny. Rola HIF-1 α nie była poddana ocenie jednak wywnioskowano, że efekt ten był najprawdopodobniej związany z TNF α i szlakiem NF- κ B(97).

I.7. Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek:

I.7.1. Definicja, patogeneza, diagnostyka niedokrwistości w PChN.

Niedokrwistość, definiowana jako stężenie hemoglobiny <12g/dl u kobiet i <13g/dl u mężczyzn jest bardzo częstym powikłaniem u pacjentów z PChN, występującym u powyżej 50% tych chorych z PChN w stadiach 4-5 wg KDIGO. W stadiach PChN 1-2 anemia dotyka około 10% pacjentów(98). Objawia się ona głównie osłabieniem, zmniejszoną tolerancją wysiłku, męczliwością, dusznością i tachykardią, upośledzeniem funkcji poznawczych, bólami i zawrotami głowy oraz utratą apetytu a dolegliwości te najczęściej są odczuwane przez pacjentów, gdy stężenie hemoglobiny spada poniżej 10g/dl i nasilają się wraz z pogłębianiem się anemii. Niedokrwistość istotnie zwiększa śmiertelność wśród chorych z PChN, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, prowadząc m.in. do przerostu lewej komory serca i niewydolności krążenia(99). Anemia w przebiegu PChN jest najczęściej normocytowa, normochromiczna i hipoproliferacyjna, a sama niedokrwistość nerkopochodna jest rozpoznaniem z wykluczenia (należy więc wykluczyć inne potencjalne przyczyny niedokrwistości aby ją rozpoznać). Ważną rolę w jej powstaniu odgrywa m.in. niedobór żelaza, stan zapalny, toksyczne działanie mocznika i niedobór erytropoetyny (ryc.13)(98).



Ryc. 13: Niedokrwistość nerkopochodna – przyczyny.

Niedobór żelaza występuje dość często – wynika z jego utraty, niedoborów pokarmowych czy złego wchłaniania(100). Utrata krwi związana z leczeniem nerkozastępczym (niewłaściwa obsługa cewnika dializacyjnego, wykrzepianie krwi w dializatorze, pozostawienie krwi w liniach czy też nieprawidłowe przepłukiwanie linii i igły dializatora) czy prowadzeniem badań miesięcznych w perspektywie roku może być znaczna (101). W organizmie człowieka znajduje się ok. 3-4g żelaza(102). Roczna utrata żelaza w przebiegu krwawień z przewodu pokarmowego (wtórnych do zapalenia błony śluzowej żołądka i dysfunkcji płytek krwi) zarówno u chorych dializowanych, jak i we wcześniejszych stadiach PChN sięga 1-3g, co wraz z upośledzeniem wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym i niedostateczną podażą w diecie, prowadzi do coraz głębszych niedoborów tego pierwiastka(103). Celem sprecyzowania, czy mamy do czynienia z bezwzględny czy funkcjonalnym niedoborem w ocenie gospodarki żelazowej ważne jest określenie stężeń transferryny (odpowiedzialnej za transport żelaza) i ferrytyny (głównego białka magazynującego żelazo) oraz wskaźnika TSAT, czyli wysycenia transferryny żelazem, pomocnego w określeniu dostępności żelaza dla

erytropoezy. Wartości referencyjne tego parametru wynoszą prawidłowo 20-45%. Obniżony TSAT obserwujemy w stanach niedoboru żelaza i niedokrwistości chorób przewlekłych, natomiast podwyższony w przypadku przeładowania żelazem, w niedokrwistości syderoblastycznej i w stanach zapalnych oraz zakażeniach(104).

O niedoborze żelaza mówimy, gdy TSAT <20% a wartość docelowa, to TSAT >30%(103). Bezwzględny niedobór żelaza to sytuacja, w której zapasy tego mikroelementu w organizmie (w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie) są niemal całkowicie wyczerpane. Funkcjonalny niedobór żelaza definiowany jest jako prawidłowe lub zwiększone zapasy tego pierwiastka, które jednak nie mogą być wykorzystane w procesie erytropoezy (tab.15)

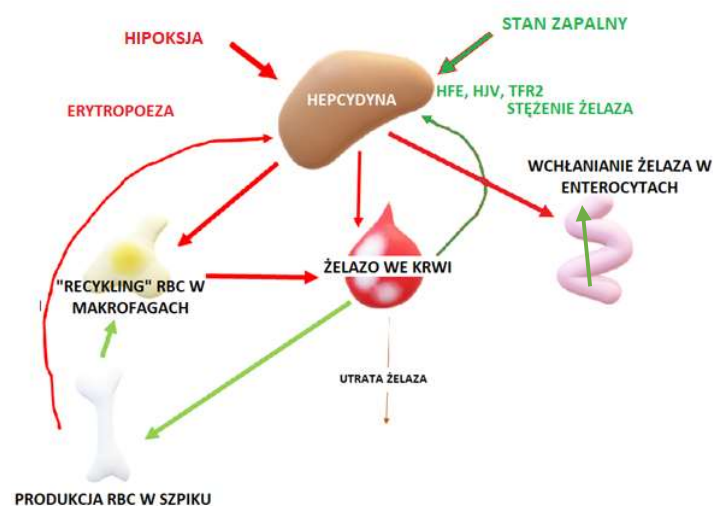
Tabela 17: różnicowanie niedoboru żelaza u chorych z PChN(103) .

Parametr	Bezwzględny niedobór żelaza	Funkcjonalny niedobór żelaza
TSAT	≤20%	≤20%
Ferrytyna	≤100 ng/ml - w okresie predializacyjnym i dializowanych otrzewnowo ≤200 ng/ml u hemodializowanych.	Podwyższony (>300ng/ml)

Ferrytyna, poza udziałem w gospodarce żelazowej organizmu, należy także do białek ostrej fazy. Jej poziom może być zatem podwyższony również w innych sytuacjach klinicznych, m.in. w odpowiedzi na toczący się proces zapalny i infekcje czy w chorobach wątroby, a jej wysokie stężenia mogą nie korespondować z faktycznymi zapasami żelaza w organizmie(105). Zakres referencyjny dla ferrytyny wynosi u kobiet 30-200µg/l (średnio 35µg/l) i u mężczyzn 30-400µg/l (średnio 90µg/l)(104). W sytuacjach wątpliwych zastosowanie znajduje hepcydyna – niewielkie białko produkowane przez wątrobę, odpowiedzialne za dostępność żelaza – zarówno wchłanianego w przewodzie pokarmowym jak i pochodzącego z makrofagów, które dokonują swoistego „recyklingu” erytrocytów. Jest głównym czynnikiem rozwoju funkcjonalnego niedoboru żelaza. Wiążąc się z transporterem żelaza - ferroportyną, zlokalizowaną w jelicie cienkim, hepatocytach i makrofagach, uniemożliwia jego właściwe wchłanianie a następnie wykorzystanie(106–108). Produkcja hepcydyny jest determinowana przez wiele bodźców, między innymi zapasy żelaza, hipoksję, stan zapalny i erytropoezę. Jej stężenie u pacjentów z PChN jest znamienne podwyższone (szczególnie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i hemodializowanych). Wynika to między innymi z redukcji

klirensu nerkowego, zwiększenia stężeń cytokin prozapalnych i zmniejszenia poziomu erytropoetyny(103,107,109).

Patogeneza niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek jest złożona, jednak główną rolę w jej rozwoju u pacjentów z PChN odgrywa niedobór erytropoetyny. Erytropoetyna to glikoproteina, a receptory dla niej są rozmieszczone na komórkach prekursorowych (głównie proerytroblastach) linii erytropoetycznej i za ich pośrednictwem, w odpowiedzi na hipoksję, hormon ten stymuluje szpik kostny do produkcji erytrocytów. W zdecydowanej większości jest syntetyzowana przez komórki śródmiaższu nerek(85%), w znacznie mniejszym przez komórki wątroby. W prawidłowych warunkach w przypadku hipoksji dochodzi do zwiększania wydzielania erytropoetyny (za pośrednictwem HIF – czynnika indukowanego hipoksją), w wyniku czego zwiększa się ilość erytrocytów we krwi i wzrasta zdolność do transportowania tlenu do tkanek. Mechanizm ten działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego(34,110). W kolejnych stadiach przewlekłej choroby nerek zmniejsza się ich zdolność do produkcji erytropoetyny, co wpływa negatywnie na zdolność układu krwiotwórczego do wyrównywania niedoborów czerwonych krwinek. W nefropatii cukrzycowej niedokrwistość przebiega ciężiej i pojawia się wcześniej niż u pacjentów z nefropatiami na innym tle(111). Właśnie z tego powodu ta grupa chorych zostanie objęta bardziej szczegółową oceną.



Ryc. 14: schemat działania hepcydyny na gospodarkę żelazową. RBC – erytrocyty, HFE - hefazystyna, HJV – hemojuwelina, TFR2 – receptor dla transferyny.

Wytwarzanie hepcydyny hamuje erytropoeza oraz hipoksja. Indukuje stan zapalny oraz stężenie żelaza w surowicy za pośrednictwem HFE,HJV oraz TFR2. Hepcydyna działając poprzez ferroportynę, hamuje wchłanianie żelaza z jelita cienkiego, jego uwalnianie z magazynów w hepatocytach i odzyskiwanie po niszczeniu erytrocytów przez makrofagi(109).

I.7.2. Niedokrwistość w nefropatii cukrzycowej.

W dzisiejszych czasach cukrzyca jest wiodącą przyczyną przewlekłej choroby nerek, a tym samym wynikającej z niej niedokrwistości chorób przewlekłych. Sama niedokrwistość jest najczęstszym wtórnym do przewlekłej choroby nerek zaburzeniem. W nefropatii cukrzycowej niedokrwistość przebiega ciężiej niż u pacjentów z nefropatią na innym tle i pojawia się na wcześniejszych etapach choroby nerek, a dodatkowo jest ona bardziej rozpowszechniona u pacjentów z nefropatią cukrzycową niż u chorych z nefropatią na innym podłożu(112). W badaniach prowadzonych u pacjentów z nefropatią cukrzycową, w których oceniano stężenia endogennej erytropoetyny, liczby erytrocytów i stosunku hemoglobiny do erytropoetyny wykazano znaczący spadek ocenianych parametrów u pacjentów z niższym klirensiem kreatyniny. Dane te sugerują, że pogłębiająca się dysfunkcja nerek może odgrywać kluczową rolę w patofizjologii niedokrwistości w przebiegu cukrzycy i odzwierciedlać stopień zaawansowania nefropatii cukrzycowej, a szczególnie uszkodzenia cewek i śródmiąższu nerki(113,114). Zmniejszona liczba specyficznych komórek śródmiąższu nerki, odpowiedzialnych za produkcję erytropoetyny i upośledzenie procesów wykrywania tlenu przez czynnik indukowany hipoksją (HIF-1), wtórne do zwłóknienia i zmian naczyniowych, to główne czynniki ryzyka rozwoju niedokrwistości u chorych z cukrzycą(115). Do innych mechanizmów zaliczyć można także indukowane cytokinami hamowanie syntezy erytropoetyny, hiporeninemię, utratę erytropoetyny z moczem u pacjentów z białkomoczem nefrytycznym lub większym czy też proces glikacji, dotyczący także receptora dla erytropoetyny, wywołany hiperglikemią(112).

Występowanie niedokrwistości we wcześniejszych etapach cukrzycowej choroby nerek w porównaniu do grup chorych z innymi nefropatiami skłania do poszukiwania przyczyn tej sytuacji. Być może pozwoliłoby to uchronić tę szczególnie narażoną na odległe następstwa hiperglikemii grupę pacjentów przed progresją choroby i rozwinięciem powikłań PChN. Ma to znaczenie nie tylko w kontekście PChN, ale także innych powikłań, z którymi cukrzyca musi się zmagać i które znacznie obniżają komfort i jakość życia tych chorych (neuropatia cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa i inne), prowadząc niejednokrotnie do niepełnosprawności. W badaniu tym uwzględniono różnice w przebiegu i tempie progresji PChN pomiędzy poszczególnymi grupami chorych z przewlekłą chorobą nerek (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, glomerulopatie),

Być może pozwoli to określić, czy niedokrwistość i stężenia renalazy u cukrzyków oraz w pozostałych grupach chorych z PChN mogą stanowić wczesny marker progresji niewydolności nerek. Poszukiwanie zależności pomiędzy niedokrwistością i cukrzycą w zależności od stopni zaawansowania przewlekłej choroby nerek może skutkować znalezieniem wczesnego markera tej nefropatii, którym może okazać się renalaza. Mogłoby to umożliwić wczesną interwencję, wpłynąć na spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek w tej grupie pacjentów i odroczyć konieczność prowadzenia terapii nerkozastępczej.

Nie tylko ze względu na liczebność i stały przyrost liczby cukrzyków, ale także na zagrożenie jakie stanowi dla nich zbyt późne rozpoznanie powikłań towarzyszących chorobie podstawowej, w tym nefropatii cukrzycowej, badanie może przynieść wymierne korzyści dla tej populacji. Być może zmiany stężeń renalazy okażą się być znacznie czulszym i wcześniejszym markerem nefropatii cukrzycowej niż jedynie ocena przesączania kłębuszkowego, stężenia kreatyniny w osoczu i białkomoczu. W celu weryfikacji tej hipotezy należy zatem poddać obserwacji grupy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o różnej etiologii (w tym badaniu uwzględniono 3 najczęstsze przyczyny, tzn. cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i kłębuszkowe zapalenie nerek).

II CELE PRACY:

II.1. Cele

Głównym celem tej pracy jest zbadanie związku pomiędzy stężeniem renalazy w surowicy a występowaniem niedokrwistości oraz wartością GFR u pacjentów z nefropatią cukrzycową, nadciśnieniową i innymi glomerulopatiami.

Badanie to ma także na celu:

- 1) Znalezienie ewentualnych zależności pomiędzy stopniem zaawansowania PChN a częstością stwierdzanej niedokrwistości u pacjentów z uwzględnieniem najczęstszych przyczyn PChN w populacji.
- 2) Ocenę roli renalazy jako wczesnego markera uszkodzenia nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej, nefropatii nadciśnieniowej i KZN.
- 3) Ocenę wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem kreatyniny, renalazy i poziomem hemoglobiny w u chorych z PChN.
- 4) Znalezienie ewentualnego związku między stężeniem renalazy a nasileniem niedokrwistości u pacjentów z PChN na tle nefropatii cukrzycowej

II 2. Materiał i metody:

II.2.1. Pacjenci i schemat badania.

Badanie to jest badaniem retrospektywnym. Analiza została przeprowadzona na grupie pacjentów oddziału, poradni i stacji dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 PUM włączonych do badania w oparciu o ustalone poniżej kryteria, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu „Renalaza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek” i wykonanie badań laboratoryjnych zawartych w projekcie (obejmują m.in. oznaczenie stężeń kreatyniny, morfologii krwi obwodowej i stężenia renalazy w surowicy, które zostaną wykorzystane w tym badaniu). Uzyskał on zgodę Komisji Bioetycznej nr – KB-0012/60/13

Na etapie rekrutacji do badania, w pierwszym etapie pracy, przeprowadzono badanie wstępne, obejmujące standardowe badanie internistyczne. Odbywało się ono w trakcie wizyty w poradni, w oddziale i w ośrodku dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. W trakcie badania podmiotowego oceniano chorych także pod kątem chorób współistniejących w celu określenia etiologii PChN. Po

badaniu wstępnym (badanie podmiotowe i przedmiotowe), po spełnieniu kryteriów włączenia i braku kryteriów wyłączenia, przedstawionych poniżej, pacjent był kwalifikowany do udziału w niniejszym badaniu.

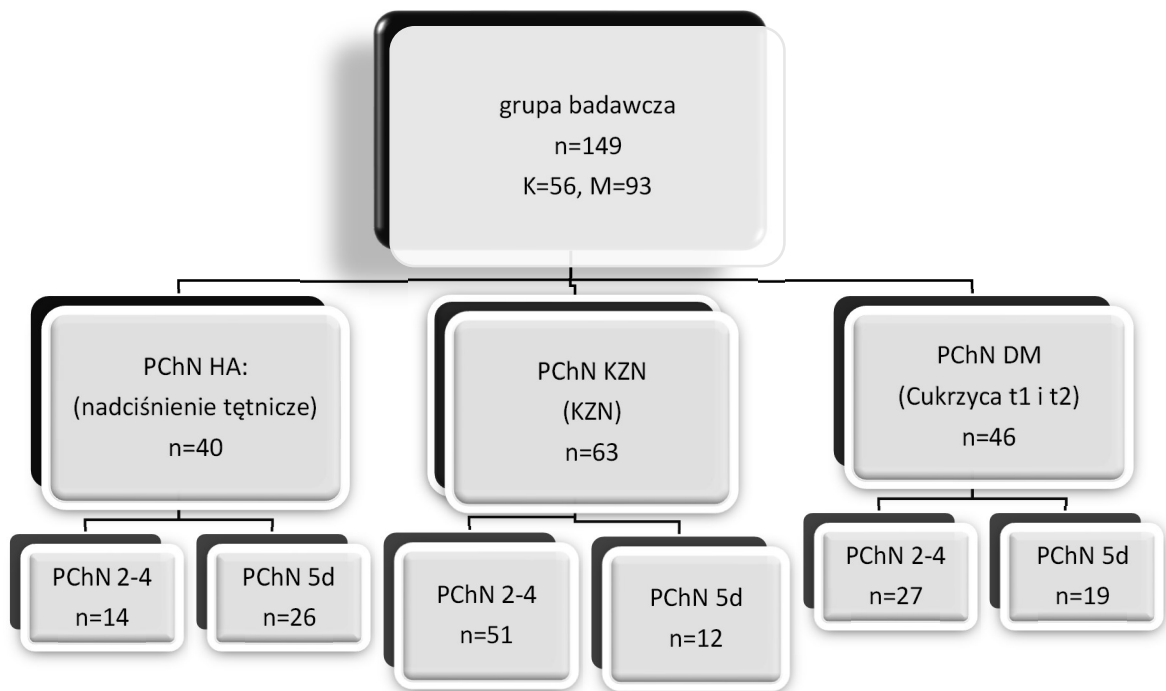
Kryteria włączenia do badania to uzyskanie świadomej i dobrowolnej zgody pacjenta na udział w badaniu, wiek pacjenta w przedziale 18-90 lat, rozpoznana przewlekła choroba nerek w stadiach 2-5d na tle nadciśnienia tętniczego, KZN lub cukrzyca (pacjenci oddziału, poradni nefrologicznej i ośrodka dializ Kliniki Nefrologii zgodnie z definicją PChN wg KDIGO). Na podstawie dokumentacji medycznej pacjenta i badania wstępnego weryfikowano etiologię przewlekłej choroby nerek (nadciśnienie tętnicze, KZN, cukrzyca).

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały brak zgody pacjenta na udział w badaniu, stwierdzenie w trakcie kwalifikacji do badania ostrej choroby infekcyjnej i/lub ostrego uszkodzenia nerek bądź nagłego pogorszenia funkcji nerek z innej przyczyny oraz stosowanie przez chorych preparatów żelaza, erytropoetyny czy przetoczenia preparatów krwiopochodnych w ostatnich 3 miesiącach przed kwalifikacją do badania.

Po zrekrutowaniu do badania chorych z PChN podzielono na podgrupy z uwzględnieniem płci i chorób leżących u podłoża PChN. Do udziału w badaniu zakwalifikowano ostatecznie 149 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym 56 kobiet i 93 mężczyzn, zależnie od etiologii:

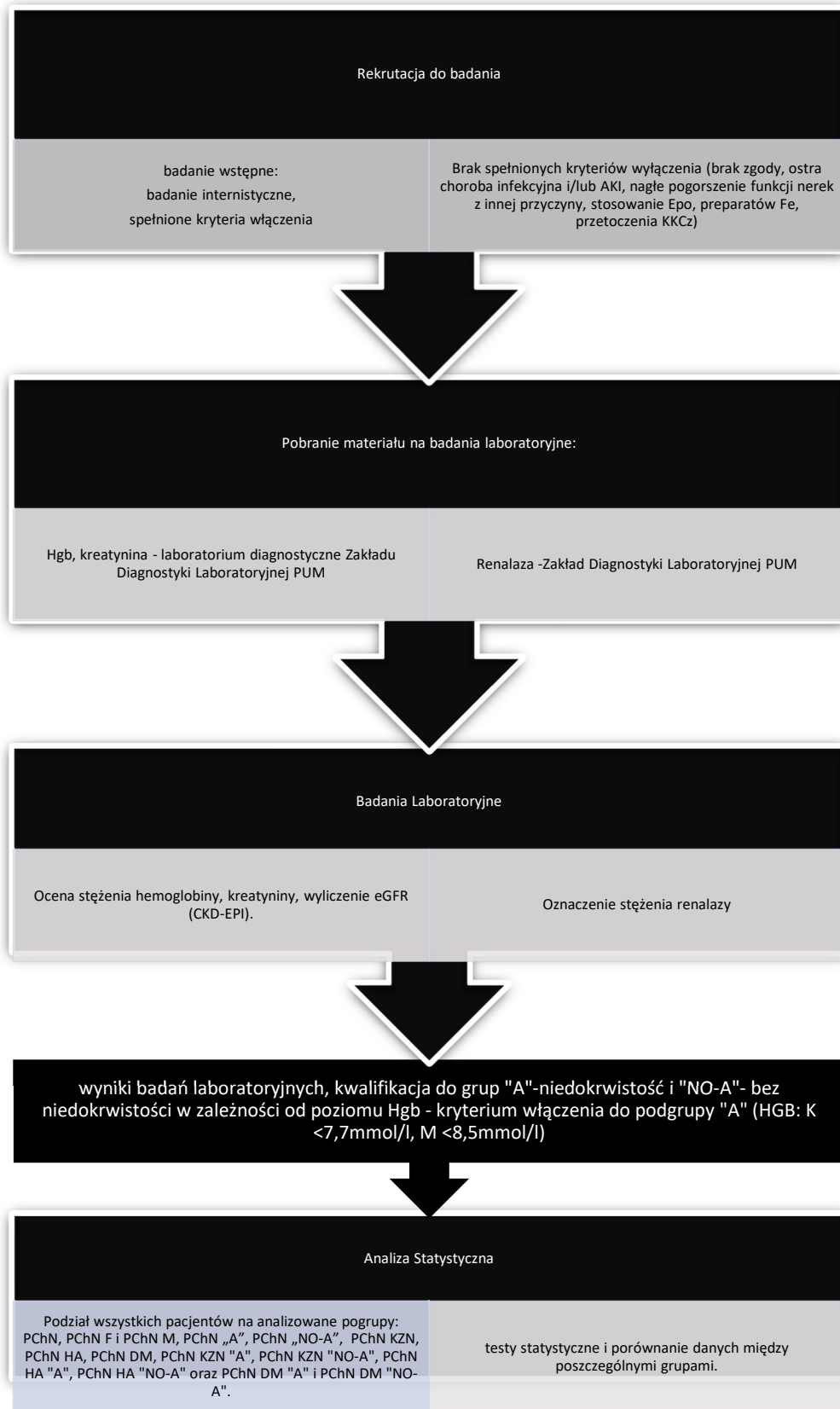
- 1) pacjenci z nadciśnieniem tętniczym – 40 chorych (K=17, M=23), 26 w trakcie leczenia nerkozastępczego (PChN5d wg KDIGO), 14 z PChN w stadiach 2-4 wg KDIGO.
- 2) Pacjenci z kłębuszkowym zapaleniem nerek – 63 chorych (K=20, M=43), 12 w trakcie leczenia nerkozastępczego (PChN5d wg KDIGO), 51 PChN w stadiach 2-4 wg KDIGO.
- 3) Pacjenci z cukrzycą t2 i t2 – 46 pacjentów (K=19, M=27), w tym: 19 chorych w trakcie leczenia nerkozastępczego (PChN5d wg KDIGO); 27 PChN 2-4 wg KDIGO.

Charakterystykę grupy badawczej przedstawiono na rycinie 15.



Ryc. 15: Charakterystyka grupy badawczej.

Schemat badania opisany powyżej przedstawiono poniżej:



Ryc. 16: Schemat badania.

II.2.2. Zastosowane metody

II.2.2.1. Pozyskanie materiału do badań:

- 1) Badania podstawowe: morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny

Materiał biologiczny pobrano od wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów. Krew wykorzystana do badania była pobierana przez personel medyczny podczas wizyty w Poradni Nefrologicznej, w trakcie wizyty w izbie przyjęć lub przy okazji wykonywania badań miesięcznych u pacjentów Ośrodka Dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2. Oceniane parametry biochemiczne (stężenie kreatyniny, ocena eGFR przy pomocy CKD-EPI) i morfologia krwi obwodowej były standardowo wykonywanymi badaniami u w/w pacjentów. Próbkę krwi następnie przekazywano do oceny do Laboratorium Biochemicznego Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK2 PUM w Szczecinie. Pobranie próbek krwi wykorzystanych do tego badania było jednorazowe, odbyło się podczas rekrutacji pacjentów do badania.

- 2) Szacowanie eGFR

eGFR szacowano po uzyskaniu stężenia kreatyniny, zgodnie z zaleceniami KDIGO, przy użyciu wzoru CKD-EPI, uwzględniającym płeć pacjentów, przedstawionego poniżej(116).

$$eGFR = 141 \times \min\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1.209} \times 0.993^{\text{wiek}} \times \\ 1.018 \text{ [w przypadku kobiety]} \times 1.159 \text{ [w przypadku osoby czarnoskórej]}$$

Scr - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dL (κ - 0.7 dla kobiet, 0.9 dla mężczyzn), *y* - -0.329 dla kobiet i -0.411 dla mężczyzn, *min* - wartość mniejsza: *Scr*/ κ lub 1; *max* - wartość większa z *Scr*/ κ albo 1

Ryc. 17: Wzór CKD-EPI.

II.2.2.2. Określanie stężenia renalazy.

Do oceny stężenia renalazy, przy okazji standardowo wykonywanych badań laboratoryjnych u w/w pacjentów, pobierano dodatkową próbkę krwi do próbówki próżniowej S-Monovette o objętości 4,9 mL, z aktywatorem krzepnięcia. Probówkę pozostawiano na 30 minut w temperaturze pokojowej w celu oddzielenia się skrzepu. Po upływie 30 minut materiał wirowano przy użyciu wirówki (1000xg, t=10min), również w temperaturze pokojowej. Uzyskaną surowicę ręczną pipetą przeniesiono do probówek typu Eppendorf i przechowywano w temperaturze -80st.C do czasu wykonania oznaczeń. Po zebraniu materiału od wszystkich uczestników badania oznaczono stężenie renalazy w surowicy kompetencyjnym testem immunoenzymatycznym ELISA. Zastosowano gotowy zestaw odczynnikowy firmy Wuhan EIAab, Chiny (nr kat. E1103H), składający się z 96-dołowej płytki mikrotitracyjnej opłaszczonej przeciwciałami poliklonalnymi przeciw ludzkiej renalazie. Postępowano zgodnie z zaleceniami producenta. Oznaczenie to było wykonywane przez doświadczony personel Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej.

II.2.3. ANALIZA STATYSTYCZNA:

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Dane opisowe przedstawiono jako średnia, odchylenie standardowe, mediana, wartość minimalna oraz wartość maksymalna. Ponieważ większość z ocenianych parametrów miało rozkład inny niż normalny, do analizy używano nieparametrycznych testów statystycznych. W przypadku, gdy ocenie poddawano dwie grupy niezależne stosowano test U Manna-Whitneya, natomiast w przypadku większej niż dwie liczby grup zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa. Analizę korelacji przeprowadzono z zastosowaniem współczynnika korelacji rang Spearmana. Wartość uznawaną za istotną statystycznie ustalono na poziomie $\alpha = 0.05$. Do oceny statystycznej wykorzystano program Statistica 13.0.

III WYNIKI

III.1. Charakterystyka grupy badanej

Pacjentów z grupy PChN (N=149), podzielono na poszczególne podgrupy, w zależności od płci (PChN F i PChN M, odpowiednio kobiety i mężczyźni z PChN), stwierdzanej niedokrwistości (PChN „A” i PChN „NO-A”, odpowiednio ze stwierdzoną niedokrwistością i bez niej) a także z uwzględnieniem etiologii PChN (przedstawianych jako PChN DM, chorych z PChN na tle nefropatii cukrzycowej, PChN HA czyli pacjenci z PChN na tle nefropatii nadciśnieniowej oraz PChN KZN, reprezentowanej przez osoby z PChN na tle KZN). Dokładny rozkład pacjentów w poszczególnych grupach wraz z liczebnością poszczególnych podgrup przedstawiają ryciny zamieszczone poniżej. Dane opisowe kształtowały się w sposób przedstawiony w poniższych tabelach. Wiek pacjenta podawano w zaokrągleniu do jednośc, stężenia hemoglobiny i kreatyniny oraz eGFR zaokrąglano do wartości dziesiętnych. Stężenie renalazy podawano z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku. Wartości istotne statystycznie oznaczono kolorem czerwonym ($p<0,05$).

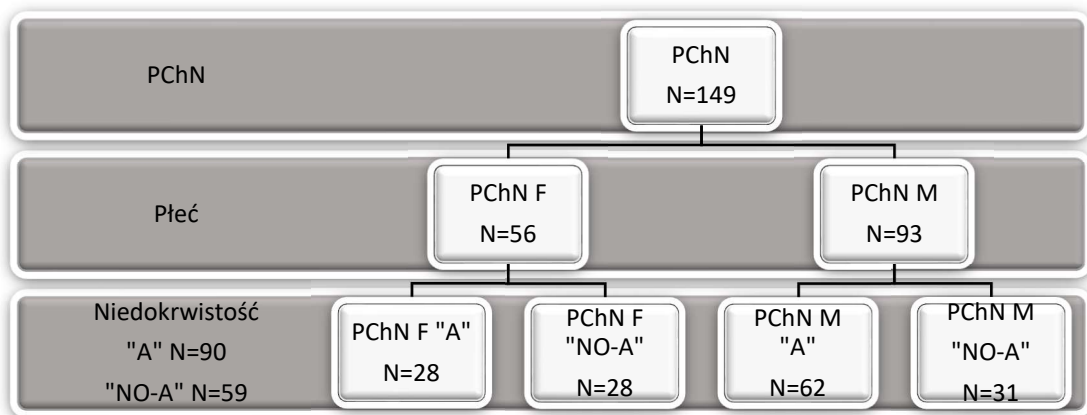
W pierwszym etapie ocenie zostali poddani wszyscy pacjenci z PChN, niezależnie od etiologii bez uwzględnienia towarzyszącej niedokrwistości, w dalszej części badania nazywanych grupą PChN. Grupę PChN podzielono następnie na podgrupy PChN F(N=56) i PChN M (N=93).

Tabela 18: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN bez podziału na podgrupy.

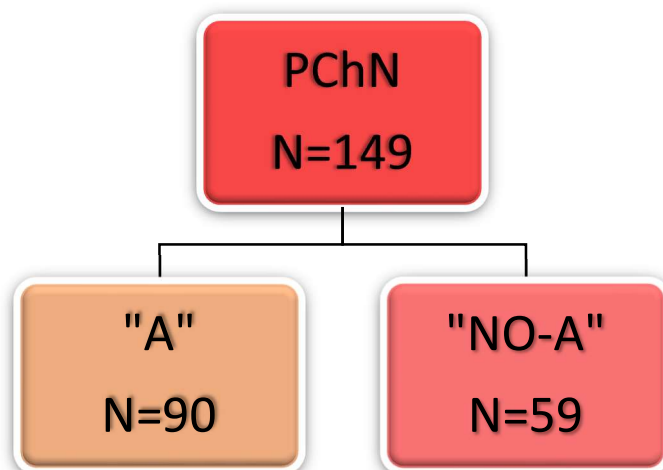
<i>PChN N=149</i>		
<i>Zmienna</i>	M (SD)	Me (Q1-Q3)
<i>Wiek</i>	63 (17)	65 (53-73)
<i>HGB (mmol/l)</i>	7,9 (1,4)	7,6 (6,8-8,8)
<i>RNLS (ng/ml)</i>	168,65 (193,3)	152,20 (71,40-197,30)
<i>CKD-EPI</i>	57,9 (34,4)	47,8 (28,1-86,5)
<i>Cr (mg/dl)</i>	4,12 (4,0)	2,2 (1,2-5,9)

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

Grupy PChN F i PChN M podzielono następnie w zależności od współistnienia niedokrwistości stwierdzonej na podstawie badań laboratoryjnych wykonanych przy rekrutacji i utworzono podgrupy: PChN F „A”, czyli kobiety z PChN ze stwierdzoną niedokrwistością oraz PChN F „NO-A”, którą utworzyły kobiety z PChN bez niedokrwistości, PChN M „A”, reprezentowanej przez mężczyzn z PChN i niedokrwistością oraz PChN M „NO-A”, grupy mężczyzn z PChN bez towarzyszącej niedokrwistości. Do poszczególnych podgrup pacjentów z niedokrwistością i bez („A” i „NO-A”) kwalifikowano pacjentów na podstawie norm poziomu hemoglobiny dla płci analizowanego pacjenta wykorzystywanej przez Laboratorium Diagnostyczne Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK2 (normy poziomu hemoglobiny 7,7-10,0 mmol/l u kobiet, 8,5-11,0 mmol/l u mężczyzn). Wynik poziomu Hgb poniżej zakresu referencyjnego u danego pacjenta był podstawą do włączenia go do podgrupy „A”. Podział ten, wraz z liczbą osób tworzących poszczególne podgrupy, zilustrowano na wykresach poniżej.

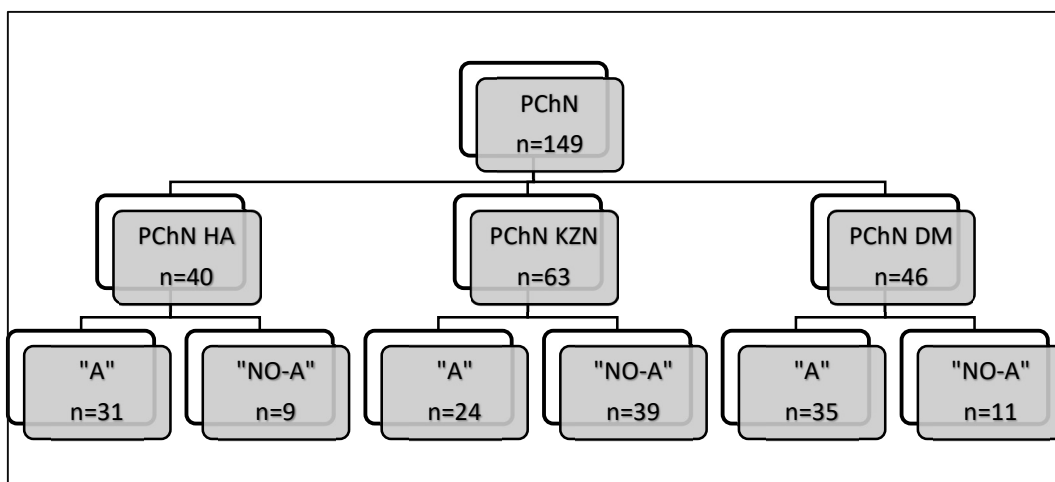


Ryc. 18: Podział grupy PChN.



Ryc. 19: Podział grupy badawczej w zależności od stwierdzonej w badaniach niedokrwistości/prawidłowego stężenia hemoglobiny.

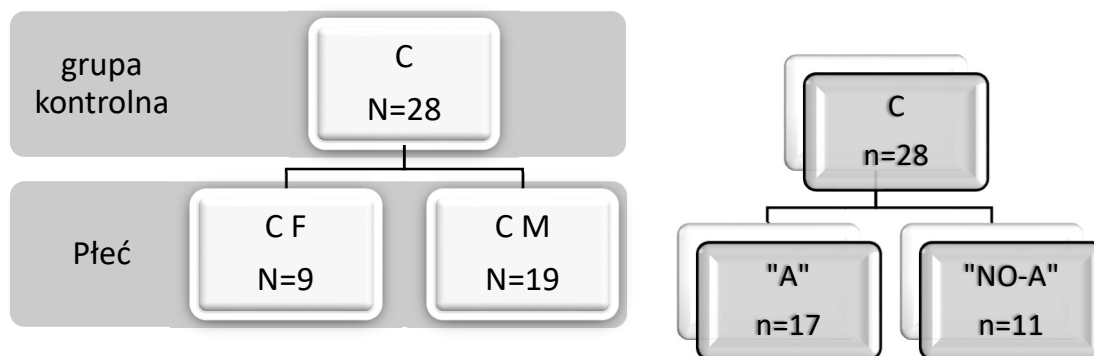
Grupę PChN podzielono w zależności od etiologii na kolejne podgrupy: chorych z PChN na tle nefropatii nadciśnieniowej, w dalszej części pracy nazywaną PChN HA, na tle kłębuszkowego zapalenia nerek (PChN KZN) i na tle nefropatii cukrzycowej (PChN DM). Każda z powyższych grup została w kolejnym etapie badania podzielona na 2 podgrupy w zależności od stwierdzonej w badaniach laboratoryjnych niedokrwistości bądź jej braku („A” i „NO-A”). Opisany podział przedstawiono na rycinie poniżej:



Ryc. 20: Podział pacjentów w zależności od niedokrwistości towarzyszącej PChN z uwzględnieniem tła PChN.

Grupę kontrolną stanowiło 28 ochotników bez rozpoznanej przewlekłej choroby nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, KZN, dotychczas bez obciążeń internistycznych, niestosujący żadnych leków przewlekle, w dalszej części badania

nazywanej jako „C”. Grupę kontrolną podzielono na podgrupy – w zależności od płci: C F (kobiety) oraz C M (mężczyźni) a także w zależności od poziomu hemoglobiny, na chorych ze świeżo rozpoznaną niedokrwistością, w dalszej części badania nazywanych C „A” lub bez niej, przedstawianych jako C „NO-A”. Opisowany podział zilustrowano na poniższych rycinach:



Ryc. 21: Charakterystyka grupy kontrolnej.

Przed kwalifikacją do udziału w badaniu pacjenci zostali poinformowani o celu, przebiegu, potencjalnych korzyściach, anonimowości, bezpieczeństwie danych i możliwości zrezygnowania z uczestnictwa w badaniu w dowolnej chwili. Warunkiem uczestnictwa było wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na uczestnictwo w badaniu.

III 2. Analiza szczegółowa:

III 2.1. Analiza różnic w badanych parametrach z uwzględnieniem choroby, płci i niedokrwistości.

W wyniku analizy statystycznej przy użyciu testu U-Manna-Whitney’a stwierdzono istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny w surowicy między kobietami a mężczyznami, nie obserwowano istotnych statystycznie zależności między płcią pacjenta a pozostałymi ocenianymi parametrami. W grupie kobiet z PChN stwierdzono istotne statystycznie różnice między stężeniami w surowicy renalazy i kreatyniny oraz poziomem hemoglobiny w grupie PChN F „A” i PChN F „NO-A”. W przypadku mężczyzn z grup PChN M „A” i „NO-A” zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wiekiem mężczyzn w obu podgrupach, a także między poziomem hemoglobiny, stężeniem kreatyniny i szacowanym eGFR u tych pacjentów. Stężenia renalazy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między obiema podgrupami. U Pacjentów z PChN, między grupami PChN „A” oraz PChN „NO-A”

zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wszystkimi z ocenianych parametrów.

Tabela 19: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN z podziałem na płeć.

<i>PChN N= 149</i>					<i>p</i>
<i>PChN F N=56</i>			<i>PChN M N= 93</i>		
<i>Zmienna</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	
<i>Wiek (lata)</i>	61 (17)	64(54-73)	62 (16)	66 (51-73)	0,636730
<i>HGB (mmol/l)</i>	7,6 (1,4)	7,6 (6,4-8,4)	7,9 (1,5)	7,6 (6,9-9,0)	0,332033
<i>RNLS (ng/ml)</i>	178,90 (281,31)	141,40 (64,70-187,60)	162,5 (112,7)	152,80 (76,29-200,10)	0,427394
<i>Cr (mg/dl)</i>	3,1 (3,1)	2,0 (0,8-3,8)	4,7 (4,4)	2,3 (1,4-7,8)	0,016282
<i>CKD-EPI</i>	56,0 (36,4)	39,6 (25,1-87,2)	59,2 (13,6-131,9)	48,9 (30,4-80,3)	0,404172

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, *Q1* – pierwszy kwartył, *Q3* – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

Tabela 20: Charakterystyka grupy badanej – wszystkie kobiety z PChN w zależności od stwierdzanej niedokrwistości.

<i>PChN K N=56</i>					<i>p</i>
<i>PChN F „A” N=28</i>			<i>PChN F „NO-A” N= 28</i>		
<i>Zmienna</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	
<i>Wiek (lata)</i>	65 (15)	67(57-78)	60 (18)	60 (43-68)	0,055810
<i>HGB mmol/l</i>	6,4 (0,8)	6,4 (5,9-7,3)	8,7 (0,8)	8,4 (8,1-9,4)	0,000000
<i>RNLS (ng/ml)</i>	254,54 (378,51)	174,95 (140,43-220,05)	103,27 (77,91)	73,28 (52,95-149,16)	0,000394
<i>Cr (mg/dl)</i>	4,68 (3,6)	3,5 (1,9-5,8)	1,5 (1,1)	1,2 (0,8-2,0)	0,000027
<i>CKD-EPI</i>	44,5 (38,5)	28,3 (17,2-38,4)	61,5 (34,7)	50,4 (27,4-87,5)	0,159018

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, *Q1* – pierwszy kwartył, *Q3* – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

Tabela 21: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy mężczyźni z PChN w zależności od stwierdzonej niedokrwistości.

<i>PChN M N=93</i>					<i>p</i>
<i>PChN M „A” N=62</i>			<i>PChN M „NO-A” N= 31</i>		
<i>Zmienna</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	
<i>Wiek (lata)</i>	65 (16)	70 (58-76)	54 (16)	60 (37-70)	0,001135
<i>HGB (mmol/l)</i>	7,1 (0,8)	7,2 (6,6-7,6)	9,6 (0,9)	9,4 (9,0-9,9)	0,000000
<i>RNLS (ng/ml)</i>	165,69 (93,89)	168,12 (97,66-210,50)	156,07 (144,77)	103,42 (58,96-190,16)	0,083302
<i>Cr (mg/dl)</i>	6,2 (4,5)	5,7 (2,2-9,6)	1,7 (2,1)	1,3 (0,9-1,9)	0,000000
<i>CKD-EPI</i>	45,6 (29,0)	43,4 (25,1-61,2)	69,7 (32,5)	67,0 (41,1-99,7)	0,004337

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, *Q1* – pierwszy kwartył, *Q3* – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

Tabela 22: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN w zależności od stwierdzonej niedokrwistości.

<i>PChN N=149</i>					<i>p</i>
<i>PChN „A” N=90</i>			<i>PChN „NO-A” N= 59</i>		
<i>Zmienna</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	<i>M ± (SD)</i>	<i>Me (Q1-Q3)</i>	
<i>Wiek (lata)</i>	65 (15)	68 (58-76)	56 (17)	60(37-68)	0,000191
<i>HGB (mmol/l)</i>	6,9 (0,8)	6,9 (6,2-7,5)	9,2 (1,0)	9,1 (8,4-9,7)	0,000000
<i>RNLS(ng/ml)</i>	193,33 (226,31)	170,50 (114,40-212,12)	131,01 (119,89)	84,08 (55,97-167,41)	0,000199
<i>Cr (mg/dl)</i>	5,75 (4,2)	5,0 (2,1-9,2)	1,6 (1,7)	1,2 (0,8-1,9)	0,002553
<i>CKD-EPI</i>	45,2 (32,2)	29,8 (23,7-58,2)	65,9 (33,5)	61,7 (34,6-97,6)	0,000000

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, *Q1* – pierwszy kwartył, *Q3* – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

III.2.2. Analiza różnic między podgrupami PChN DM „A” i „NO-A”, PChN HA „A” i „NO-A”, PChN KZN „A” i „NO-A”:

Następnym krokiem w analizie statystycznej pacjentów z grupy PChN było podzielenie ich na 3 podgrupy w zależności od przyczyny PChN, którzy podobnie jak w przypadku grupy PChN, zostali przydzieleni do podgrup „A” i „NO-A”. Charakterystyka tych podgrup została zilustrowana w tabelach 23-25.

Tabela 23: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM, PChN HA i PChN KZN wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallisa) z uwzględnieniem analizy post-hoc.

	DM	HA		KZN		C		<i>p</i>	
Zmienna	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	69(11) ^{*,1}	71 (63-77)	69(12) ^{*,2}	69 (61-77)	51(17) ^{*,1,2}	52 (35-63)	49(9)	50 (42-57)	<0,05
Hgb (mmol/l)	7,4 (1,4) ^{.1}	7,4 (6,5-8,1)	7,2(1,3) ^{*,2}	7,0 (6,2-8,0)	8,4(1,3) ^{.1,2}	8,3(7,4-9,4)	8,1(0,9)	8,1(7,3-8,9)	<0,05
RNLS (ng/ml)	158,26 (117,64) [*]	140,10 (71,40-215,30)	213,96(326,16) [*]	166,73 (87,69-211,05)	147,47(101,87) [*]	144,86 (61,76-184,10)	9,68(16,94)	6,45 (1,11-10,42)	<0,05
Cr (mg/dl)	3,9 (3,3) ^{*,1}	2,7 (1,6-5,1)	6,2(4,5) ^{*,2}	5,9 (2,0-9,5)	3,0(3,7) ^{*,1,2}	1,3(0,8-2,4)	0,9(0,2)	0,9(0,8-1,1)	<0,05
CKD-EPF	35,3(18,4) ^{*,1}	28,3 (24,0-48,3)	45,1(28,5) ^{*,2}	31,7 (27,4-57,6)	74,5(34,3) ^{.1,2}	79,9 (41,1-105,3)	90,8(14,2)	90,1 (81,7-102,4)	<0,05

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl), ^x- szacowany eGFR [ml/min/1,73m²]. * - dla grupy kontrolnej C „NO-A” i pozostałych podgrup, ^{1,2,3} – między poszczególnymi podgrupami z uwzględnieniem wyników analizy post-hoc.

Tabela 24: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM „A”, PChN HA „A” i PChN KZN „A” wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallisa) z uwzględnieniem analizy post-hoc.

	DM „A”	HA „A”		KZN „A”		C „A”		<i>p</i>	
Zmienna	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	70 (13) ^{*,1}	73 (66-78)	68 (13) ^{*,2}	68 (61-80)	54 (17) ^{.1,2}	57 (39-69)	51 (8)	52 (46-57)	<0,05
Hgb (mmol/l)	6,9 (0,9)	6,9 (6,2-7,6)	6,6 (0,8) [*]	6,7(6,1-7,2)	7,2 (0,7),	7,3 (6,9-7,5)	7,5 (0,5)	7,4 (7,2-7,9)	<0,05
Rnls (ng/ml)	179,25 (117,79) [*]	174,50 (90,55-241,1)	235,55 (356,21) [*]	178,40 (140,50-213,10)	159,32 (90,89) [*]	165,09(78,91-188,40)	13,05 (20,96)	8,26 (3,88-13,57)	<0,05
Cr (mg/dl)	4,6 (3,5) [*]	3,2 (2,1-5,8)	7,2 (4,2) [*]	6,2 (3,6-9,6)	5,6 (4,9) [*]	4,7(1,2-9,5)	0,9 (0,2)	0,9 (0,7-1,1)	<0,05
CKD-EPF	31,7 (15,6) ^{*,1}	28,1 (19,2-45,3)	41,4 (35,6) ^{*,2}	28,1 (24,0-38,4)	67,4 (38,9) ^{.1,2}	63,2 (32,5-100,1)	88,2 (14,2)	88,3 (75,5-101,9)	<0,05

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, *p* – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl), ^x- szacowany eGFR [ml/min/1,73m²]. * - dla grupy kontrolnej C „A” i pozostałych podgrup, ^{1,2,3} – między poszczególnymi podgrupami z uwzględnieniem wyników analizy post-hoc.

Tabela 25: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A” i PChN KZN „NO-A” wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallis) z uwzględnieniem analizy post-hoc.

Zmienna	DM „NO-A”		HA „NO-A”		KZN „NO-A”		C „NO-A”		p
	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek	66 (6)*	66 (61-71)	70 (9)*, ¹	71 (64-74)	49 (17) ¹	49 (35-62)	46 (9)	44 (38-52)	<0,05
Hgb	9,2 (1,5)	8,8 (8,4-9,4)	9,1 (0,8)	9,1 (8,4-9,9)	9,2 (0,9)	9,2 (8,6-9,7)	9,1 (0,4)	8,9 (8,8-9,3)	<0,05
Rnls	91,46 (93,02)*	71,40 (32,00-119,57)	139,60 (186,41)*	71,78 (58,99-92,31)	140,18 (108,58)*	122,90 (58,96-181,92)	4,55 (4,86)	3,11 (0,65-5,88)	<0,05
Cr	1,8 (0,9)	1,7 (1,2-2,0)	2,7 (3,8)	1,7 (1,2-1,9)	1,3 (0,9)	1,0 (0,8-1,7)	0,9 (0,2)	0,9 (0,8-1,1)	>0,05
CKD-EPF	41,2 (21,7)*, ¹	40,1 (24,1-55,9)	47,9 (24,1)*	41,2 (28,1-68,5)	76,8 (33,0) ¹	80,6 (44,9-105,3)	94,8 (14,1)	92,0 (82,3-109,2)	<0,05

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalizacji w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl), ^x- szacowany eGFR [ml/min/1,73m²]. * -dla grupy kontrolnej C „NO-A” i pozostałych podgrup, ^{1,2,3} – między poszczególnymi podgrupami z uwzględnieniem wyników analizy post-hoc.

W zależności od przyczyny PChN u pacjentów w grupie DM i HA stwierdzano istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny, stężeniem renalizacji i kreatyniny między chorymi z rozpoznąną i bez rozpoznanej niedokrwistości. W przypadku pacjentów PChN KZN istotne różnice stwierdzono między poziomem Hgb i stężeniem kreatyniny w podgrupach PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”.

Tabela 26: Dane opisowe grupy PChN DM z porównaniem podgrup PChN DM „A” i PChN DM „NO-A”:

Zmienna	PChN DM = 46				p
	PChN DM „A” N=35		PChN DM „NO-A” N= 11		
	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	70 (13)	73 (66-78)	66 (6)	66 (61-71)	0,07
HGB (mmol/l)	6,9 (0,9)	6,9 (6,2-7,6)	9,2 (1,5)	8,8 (8,4-9,4)	<0,001
RNLS (ng/ml)	179,25 (117,79)	174,50 (90,55-241,1)	91,46 (93,02)	71,40 (32,00-119,57)	0,0085
Cr (mg/dl)	4,6 (3,5)	3,2 (2,1-5,8)	1,8 (0,9)	1,7 (1,2-2,0)	0,00061
CKD-EPF	31,7 (15,6)	28,1 (19,2-45,3)	41,2 (21,7)	40,1 (24,1-55,9)	0,33

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalizacji w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl), ^x- szacowany eGFR [ml/min/1,73m²]. * -dla grupy kontrolnej C „NO-A” i pozostałych podgrup, ^{1,2,3} – między poszczególnymi podgrupami z uwzględnieniem wyników analizy post-hoc.

Tabela 27: Dane opisowe grupy PChN HA z porównaniem podgrup PChN HA „A” i PChN HA „NO-A”

PChN HA= 40					p
PChN HA „A” N=31			PChN HA „NO-A” N= 9		
Zmienna	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	68 (13)	68 (61-80)	70 (9)	71 (64-74)	0,95
HGB (mmol/l)	6,6 (0,8)	6,7(6,1-7,2)	9,1 (0,8)	9,1 (8,4-9,9)	<0,001
RNLS (ng/ml)	235,55 (356,21)	178,40 (140,50-213,10)	139,60 (186,41)	71,78 (58,99-92,31)	0,021
Cr (mg/dl)	7,2 (4,2)	6,2 (3,6-9,6)	2,7 (3,8)	1,7 (1,2-1,9)	0,00093
CKD-EPI ^x	41,4 (35,6)	28,1 (24,0-38,4)	47,9 (24,1)	41,2 (28,1-68,5)	0,41

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3– trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl), ^x- szacowany eGFR [ml/min/1,73m²]. *-dla grupy kontrolnej C „NO-A” i pozostałych podgrup, ^{1,2,3} – między poszczególnymi podgrupami z uwzględnieniem wyników analizy post-hoc.

Tabela 28: Dane opisowe grupy PChN KZN z porównaniem podgrup PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”

PChN KZN= 53					p
PChN KZN „A” N=24			PChN KZN „NO-A” N= 39		
Zmienna	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	54 (17)	57 (39-69)	49 (17)	49 (35-62)	0,14
HGB (mmol/l)	7,2 (0,7)	7,3 (6,9-7,5)	9,2 (0,9)	9,2 (8,6-9,7)	<0,001
RNLS (ng/ml)	159,32 (90,89)	165,09(78,91-188,40)	140,18 (108,58)	122,90 (58,96-181,92)	0,13
Cr (mg/dl)	5,6 (4,9)	4,7(1,2-9,5)	1,3 (0,9)	1,0 (0,8-1,7)	0,00046
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	67,4 (38,9)	63,2 (32,5-100,1)	76,8 (33,0)	80,6 (44,9-105,3)	0,47

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3– trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

III.2.3. Analiza różnic w grupie kontrolnej – C: C F i C M, C „A” i C „NO-A”:

Ten sam podział, który zastosowano w przypadku grupy badanej, wykonano w przypadku grupy kontrolnej (C). Dane opisowe grupy C przedstawiono w poniższych tabelach (tab.29 i 30). Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej przy pomocy testu U Mann-Whitney zaobserwowano istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny oraz stężeniem kreatyniny u kobiet i mężczyzn. U chorych, u których w podziale uwzględniono świeżo rozpoznaną niedokrwistość istotne różnice dotyczyły jedynie poziomu hemoglobiny we krwi.

Tabela 29: Dane opisowe grupy C z porównaniem podgrup C F i C M.

C					p
Zmienna	C F N=9		C M N= 19		
	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	51 (7)	53(48-56)	47 (9)	47 (38-57)	0,356803
HGB (mmol/l)	7,1 (0,3)	7,2 (7,0-7,3)	8,6 (0,7)	8,7 (8,0-9,2)	0,000002
RNLS (ng/ml)	8,70 (6,26)	8,42 (3,88-13,57)	10,15 (20,31)	5,72 (1,03-9,57)	0,285065
Cr (mg/dl)	0,8 (0,1)	0,7 (0,6-0,9)	0,97 (0,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,002939
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	90,6 (15,8)	98,4 (75,5-102,1)	90,9 (13,9)	88,3 (82,2-102,7)	1,000000

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3– trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

Tabela 30: Dane opisowe grupy C z porównaniem podgrup C „A” i C „NO-A”.

C					p
Zmienna	C „A” N=17		C „NO-A” N= 11		
	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	
Wiek (lata)	51 (8)	52 (46-57)	46 (9)	44 (38-52)	0,19
HGB (mmol/l)	7,5 (0,5)	7,4 (7,2,-7,9)	9,1 (0,4)	8,9 (8,8-9,3)	<0,001
RNLS (ng/ml)	13,05 (20,96)	8,26 (3,88-13,57)	4,55 (4,86)	3,11 (0,65-5,88)	0,053
Cr (mg/dl)	0,9 (0,2)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,2)	0,9 (0,8-1,1)	0,46
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	88,2 (14,2)	88,3 (75,5-101,9)	94,8 (14,1)	92,0 (82,3-109,2)	0,29

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3– trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renality w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

III.2.4. ANALIZA RÓŻNIC MIĘDZY GRUPAMI PChN i C:

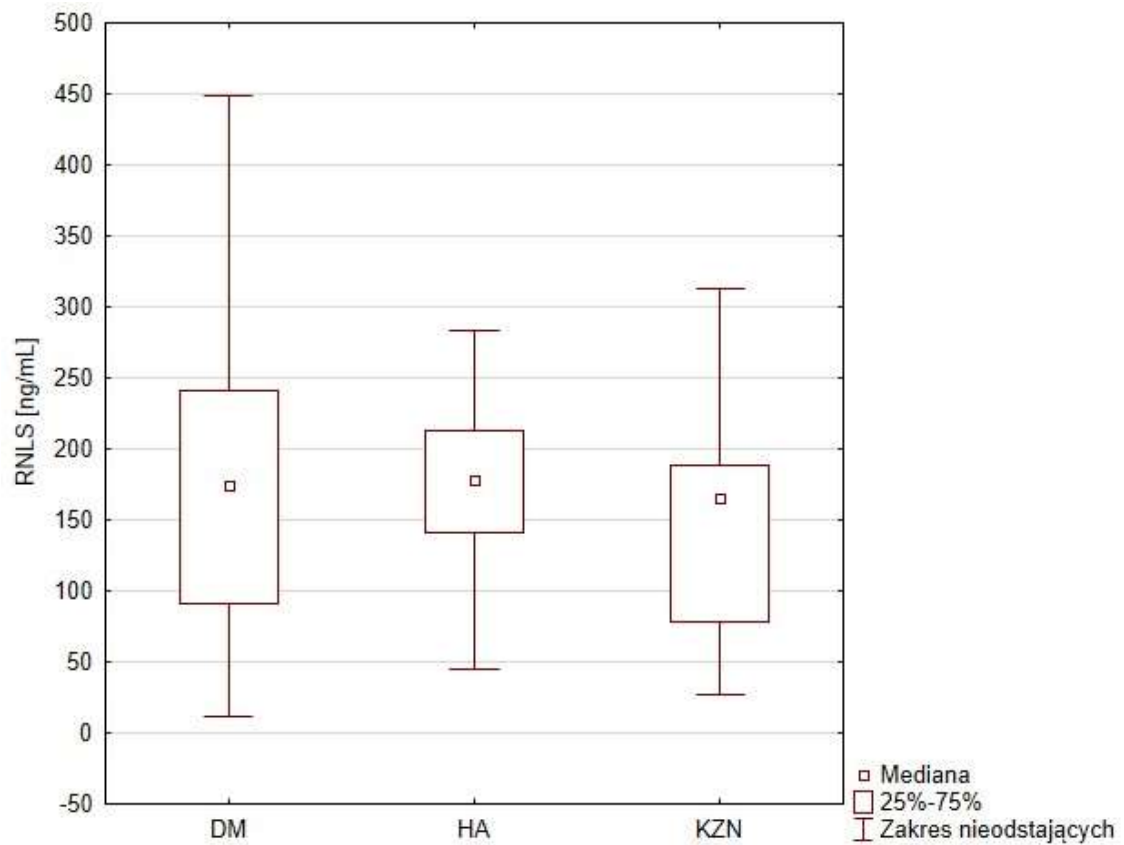
Porównano grupy badaną PChN i grupę kontrolną C. Dane opisowe przedstawiono w poniższej tabeli. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między wiekiem chorych, stężeniem renalazy, stężeniem kreatyniny i w wyliczonym eGFR na podstawie CKD-EPI między tymi grupami. Wyniki te były nie były zaskoczeniem z uwagi na specyfikę pacjentów grupy kontrolnej (pacjenci bez PChN). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między poziomem hemoglobiny.

Tabela 31: Porównanie danych grup PChN i C.

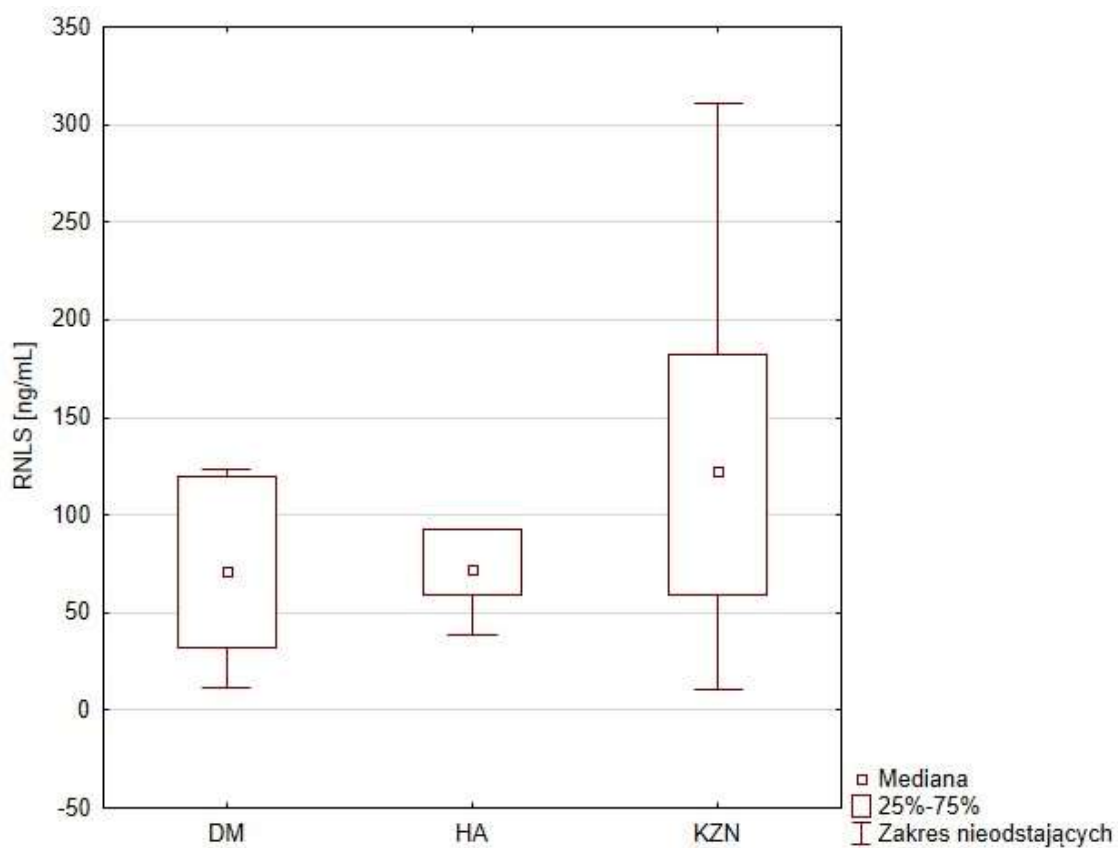
<i>PChN + C (N=177)</i>					<i>p</i>
<i>PChN N=149</i>			<i>C N= 28</i>		
Zmienna	M ± (SD)	Me (Q1-Q3)	M ± (SD)	Me* (Min i Max)	
Wiek (lata)	62 (17)	65 (53-73)	49 (8,5)	50 (36 – 61)	0,000006
HGB (mmol/l)	7,8 (1,4)	7,6 (6,8-8,8)	8,1 (0,9)	8,1 (6,4 - 9,9)	0,135906
RNLS (ng/ml)	168,7 (193,3)	152,20 (71,40-197,30)	9,7 (16,9)	6,5 (0,2 – 91.5)	0,000000
Cr (mg/dl)	4,1 (4,0)	47,8 (28,1-86,5)	0,9 (0,2)	0,9 (-,6-1,2)	0,000007
CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	57,9 (34,4)	2,2 (1,2-5,9)	90,8 (14,2)	90,1 (64,9-120,7)	0,000000

M – średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe, Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył, p – poziom istotności, Hgb – poziom hemoglobiny (mmol/l), Rnls – stężenie renalazy w surowicy (ng/ml), Cr – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl).

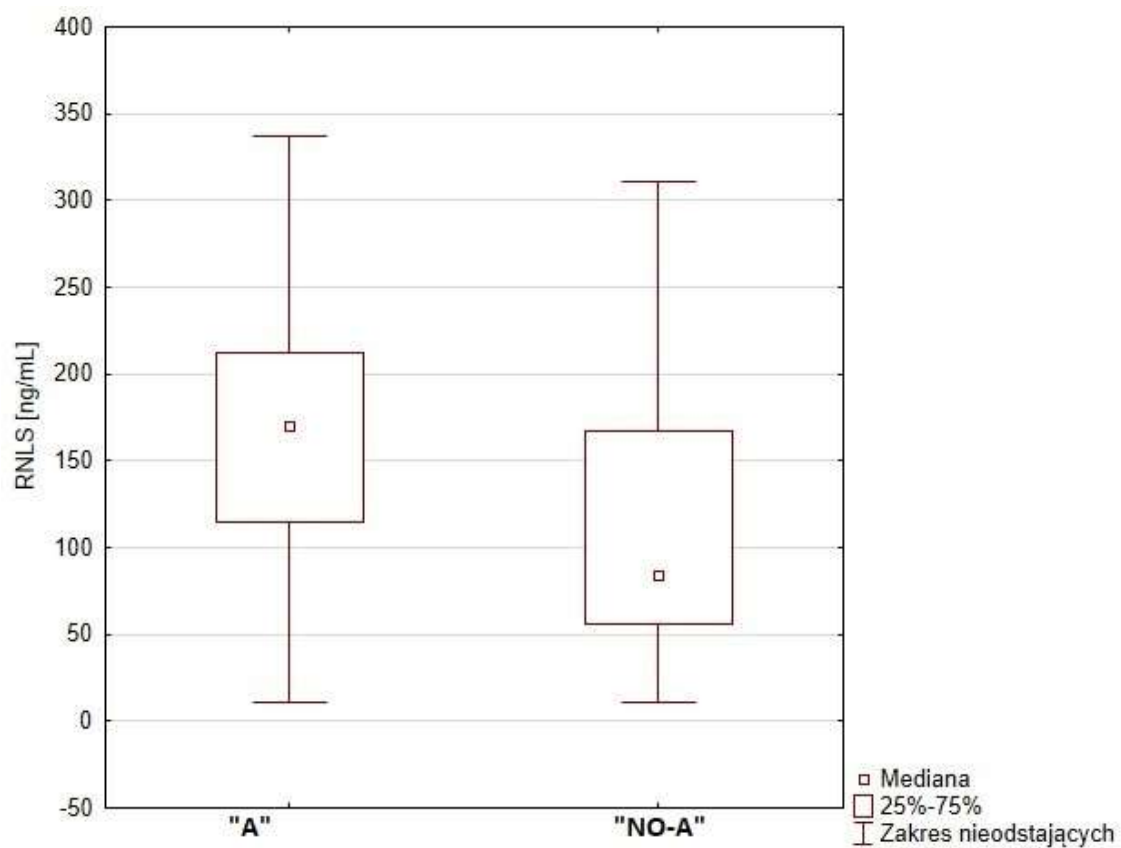
III.3. ANALIZA STĘŻEŃ RENALAZY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH:



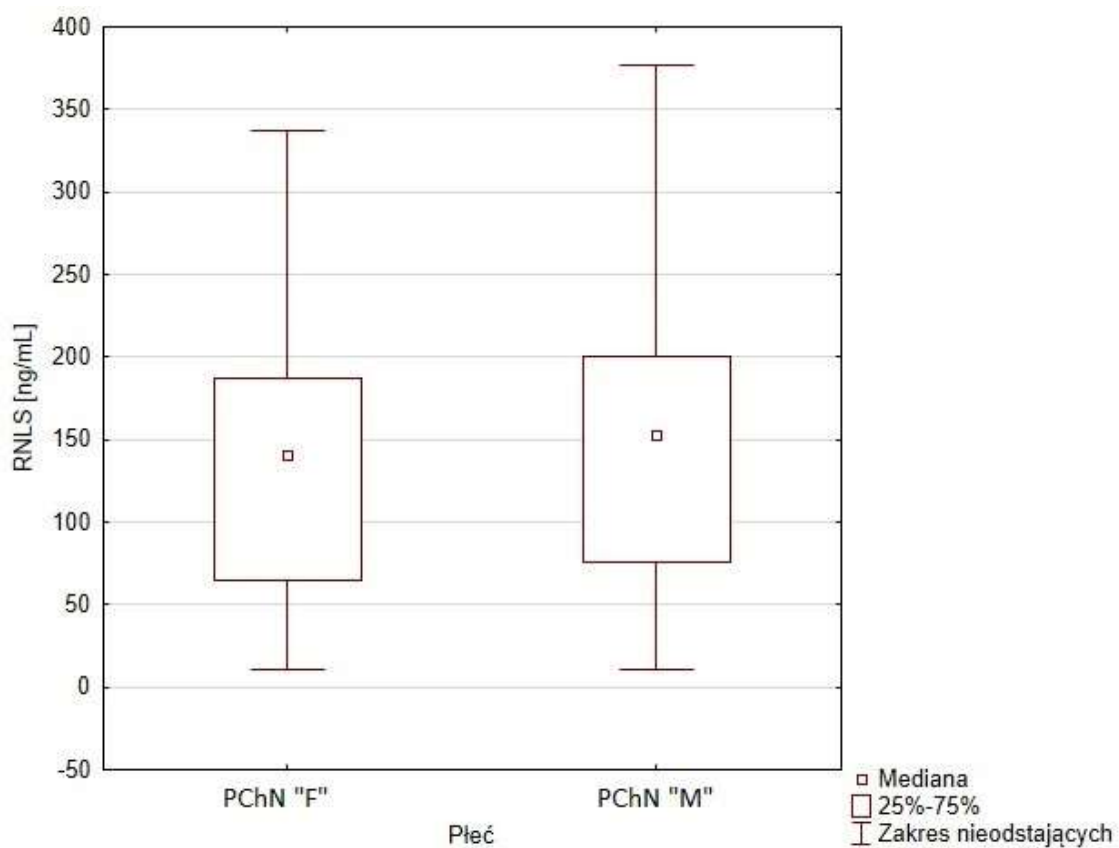
Ryc. 22 Porównanie stężeń u pacjentów z PChN „A” w zależności od etiologii. Stężenia renalazy w podgrupach PChN DM, PChN HA, PChN KZN. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy ($p > 0,05$).



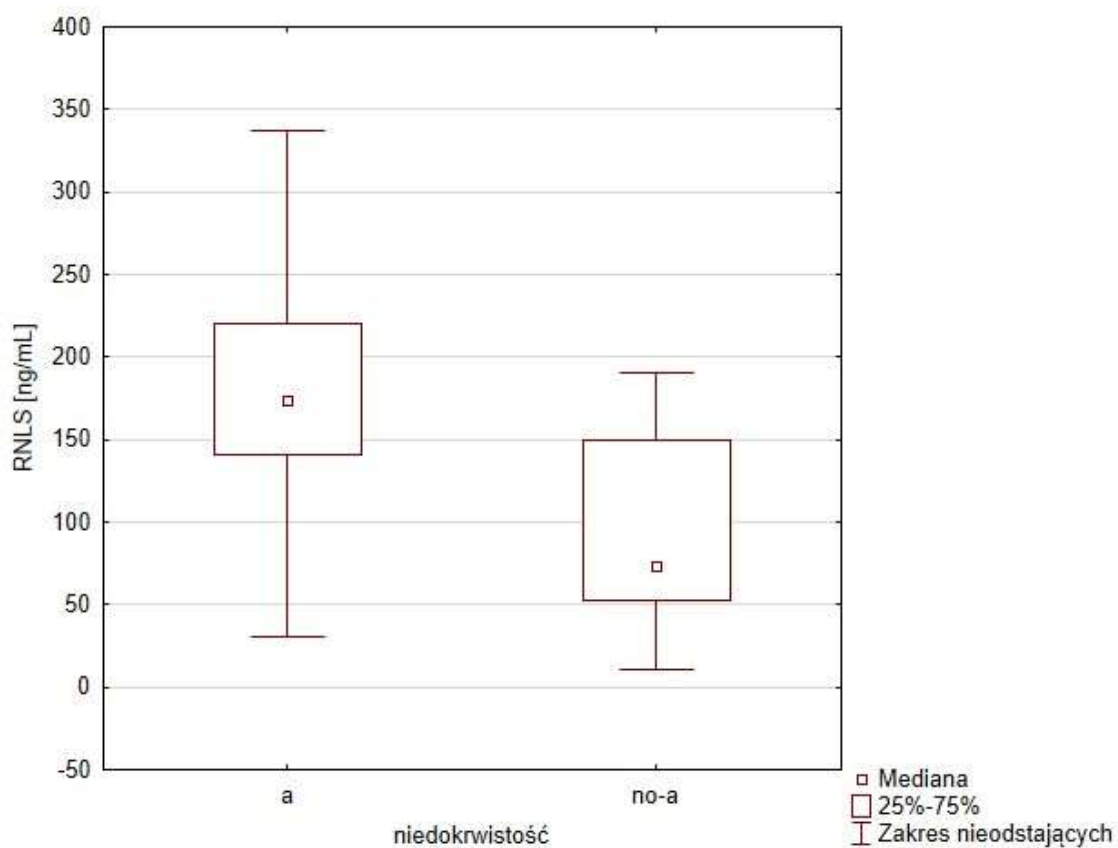
Ryc. 23: Porównanie stężeń u pacjentów z PChN „NO-A” w zależności od etiologii PChN. Stężenia renalazy w podgrupach PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A”, PChN KZN „NO-A”. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy ($p > 0,05$).



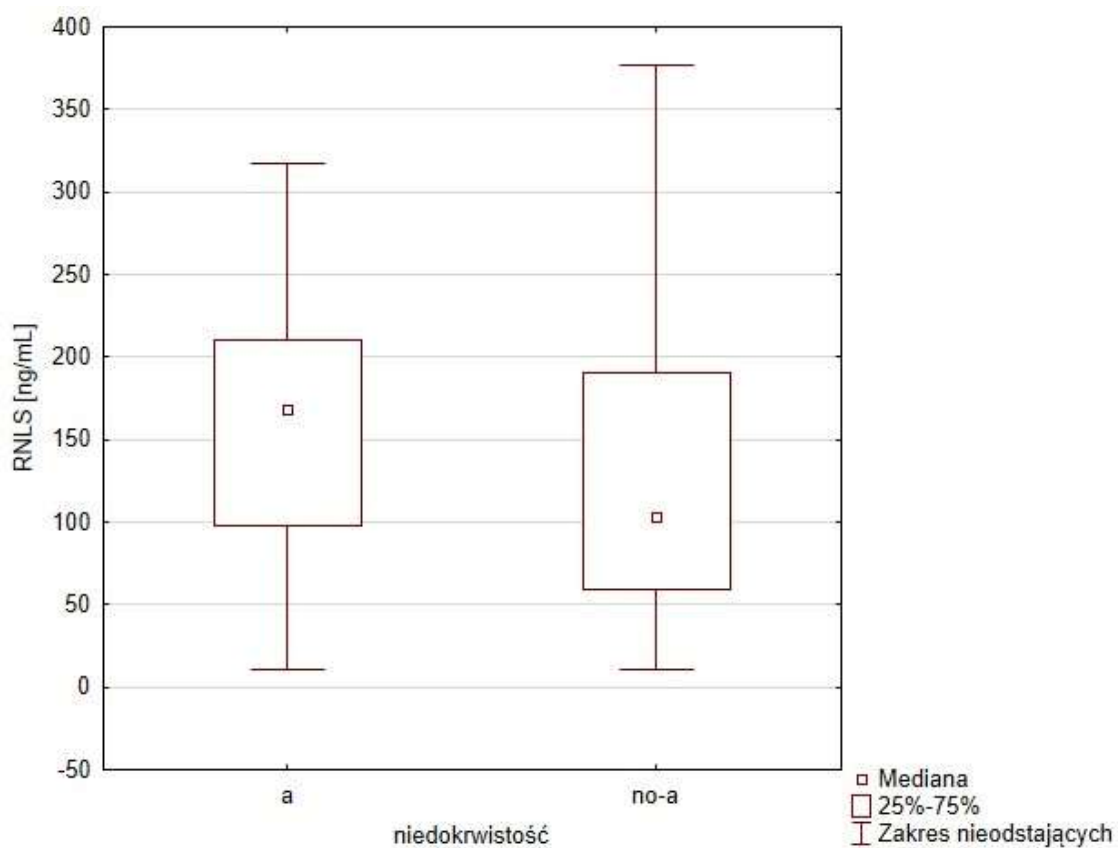
Ryc. 24 Porównanie stężeń renalazy u pacjentów z grupy PChN z niedokrwistością i bez niedokrwistości. Stężenia renalazy różniły się statystycznie w tych podgrupach (PChN „A” i PChN „NO-A”), $p < 0,05$.



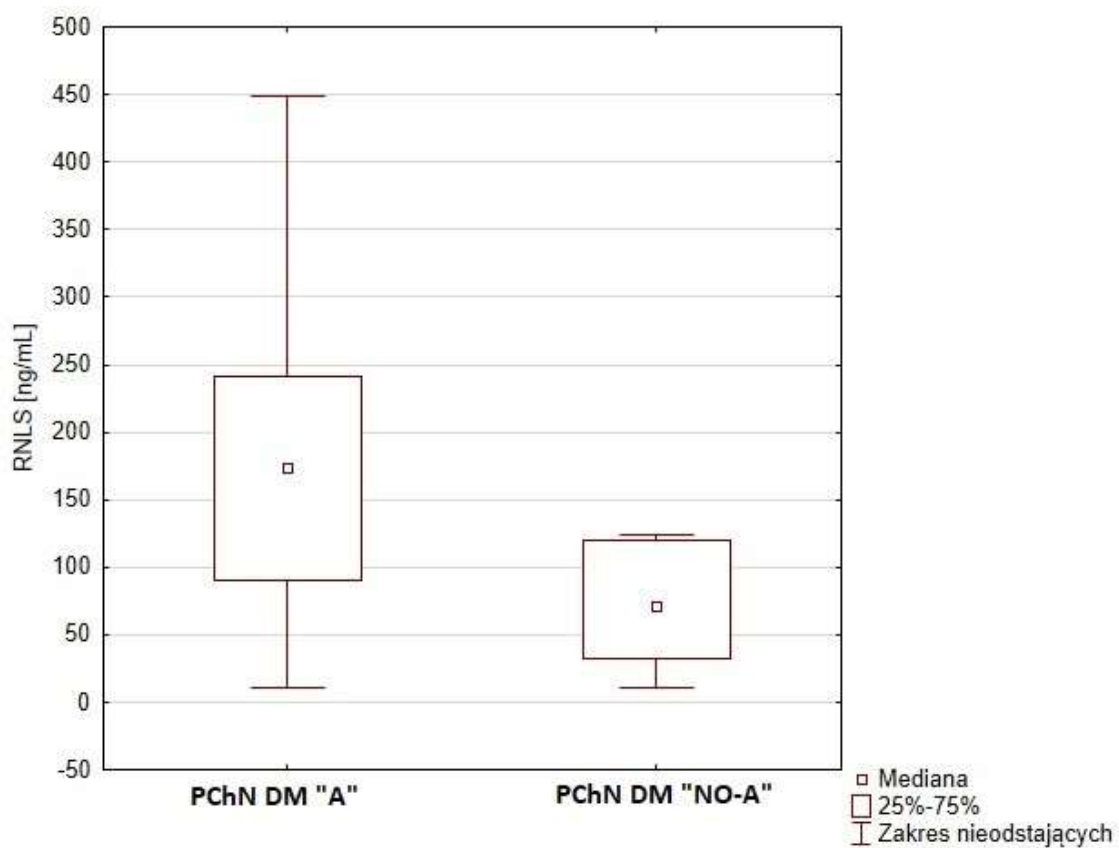
Ryc. 25. Porównanie stężeń u pacjentów z PChN w zależności od płci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy u kobiet i u mężczyzn z PChN ($p > 0,05$).



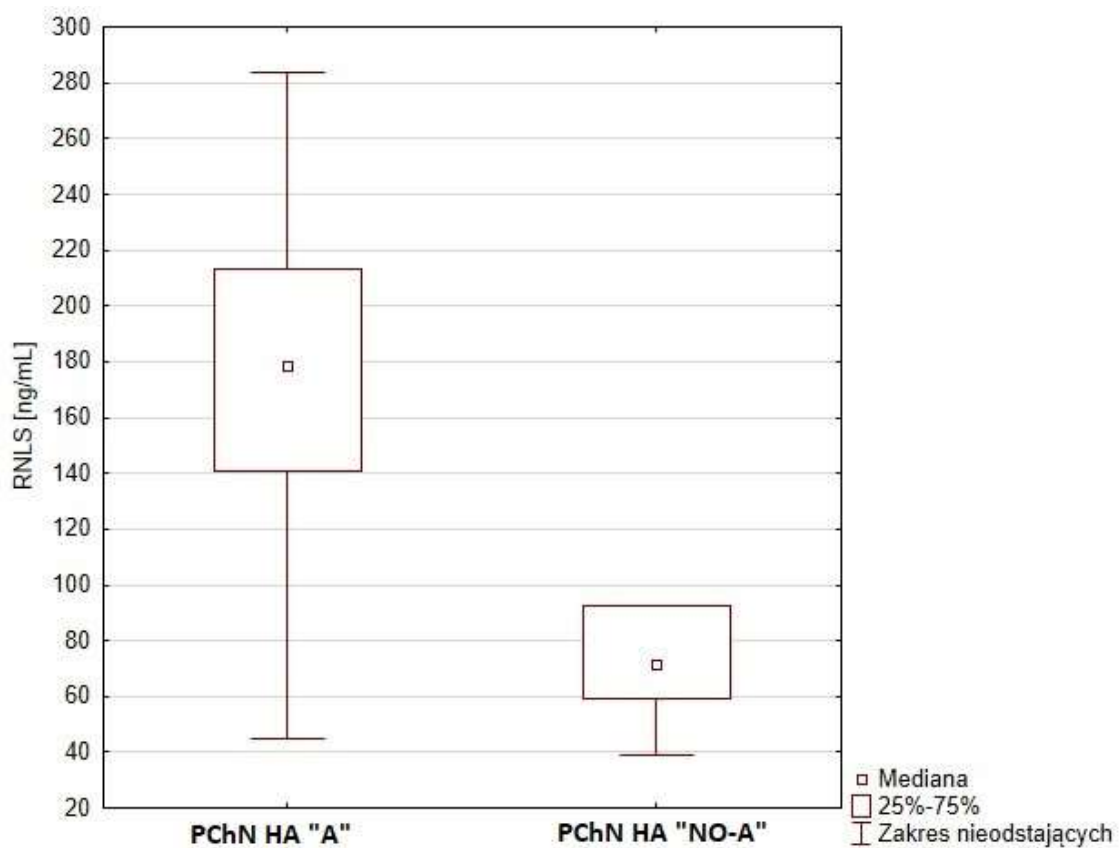
Ryc. 26: Porównanie stężeń renalazy u kobiet z PChN „A” i PChN „NO-A”. Stężenia renalazy różniły się istotnie statystycznie w zależności od stwierdzonej lub nie niedokrwistości ($p < 0,05$).



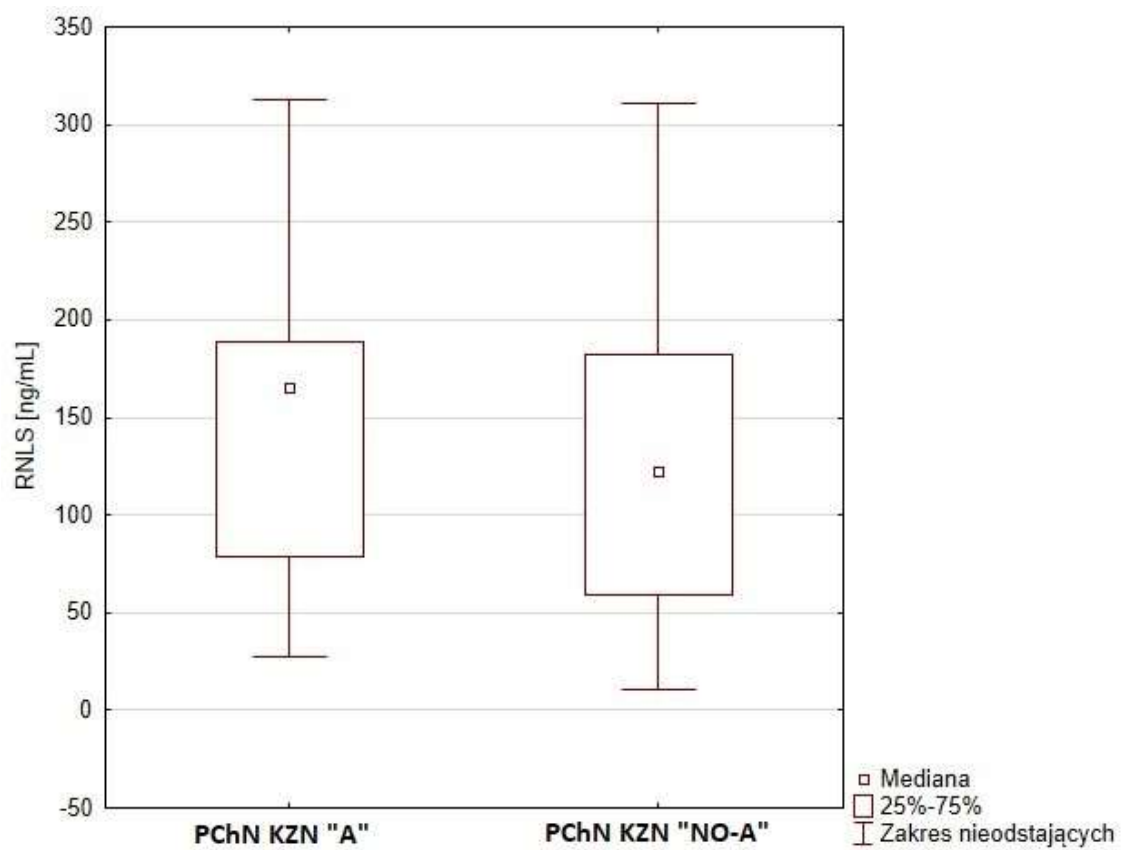
Ryc. 27: Porównanie stężeń renalazy u mężczyzn z PChN „A” i PChN „NO-A”. Różnica stężeń renalazy w obu podgrupach była bliska granicy istotności statystycznej ($p=0,08$).



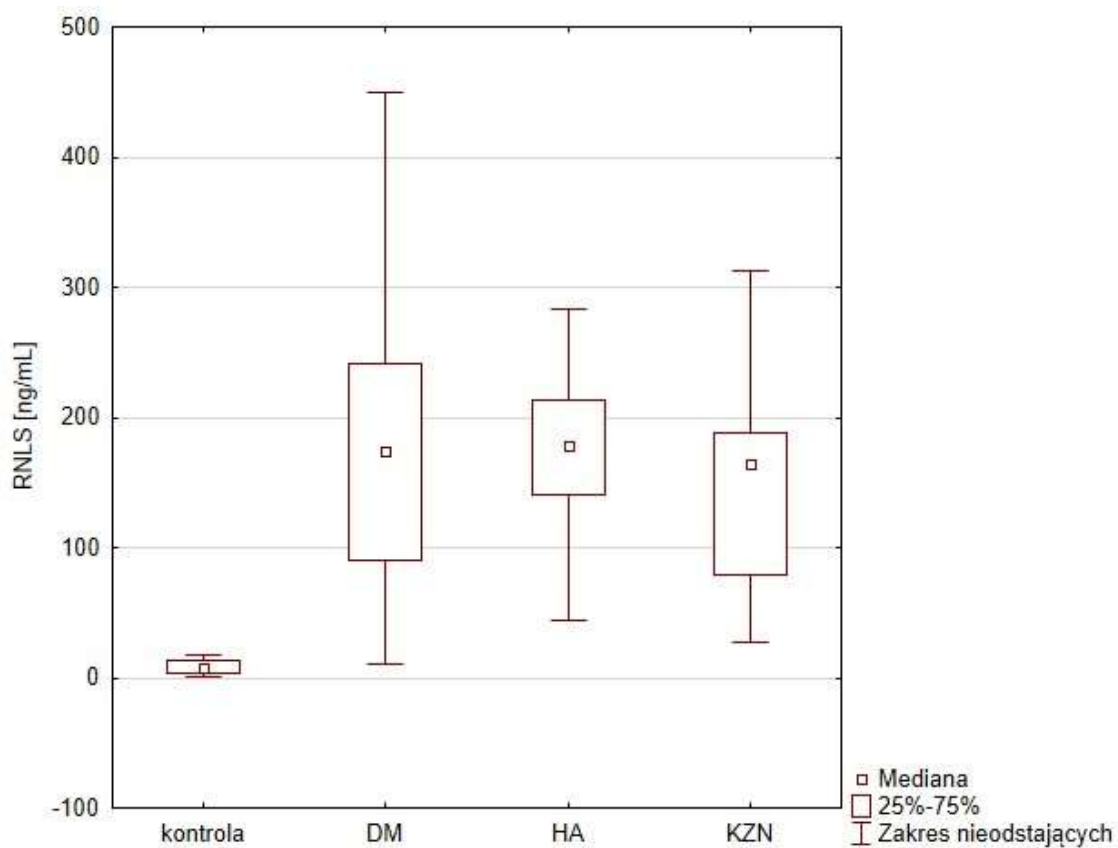
Ryc. 28: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN DM w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń były istotne statystycznie ($p < 0,05$).



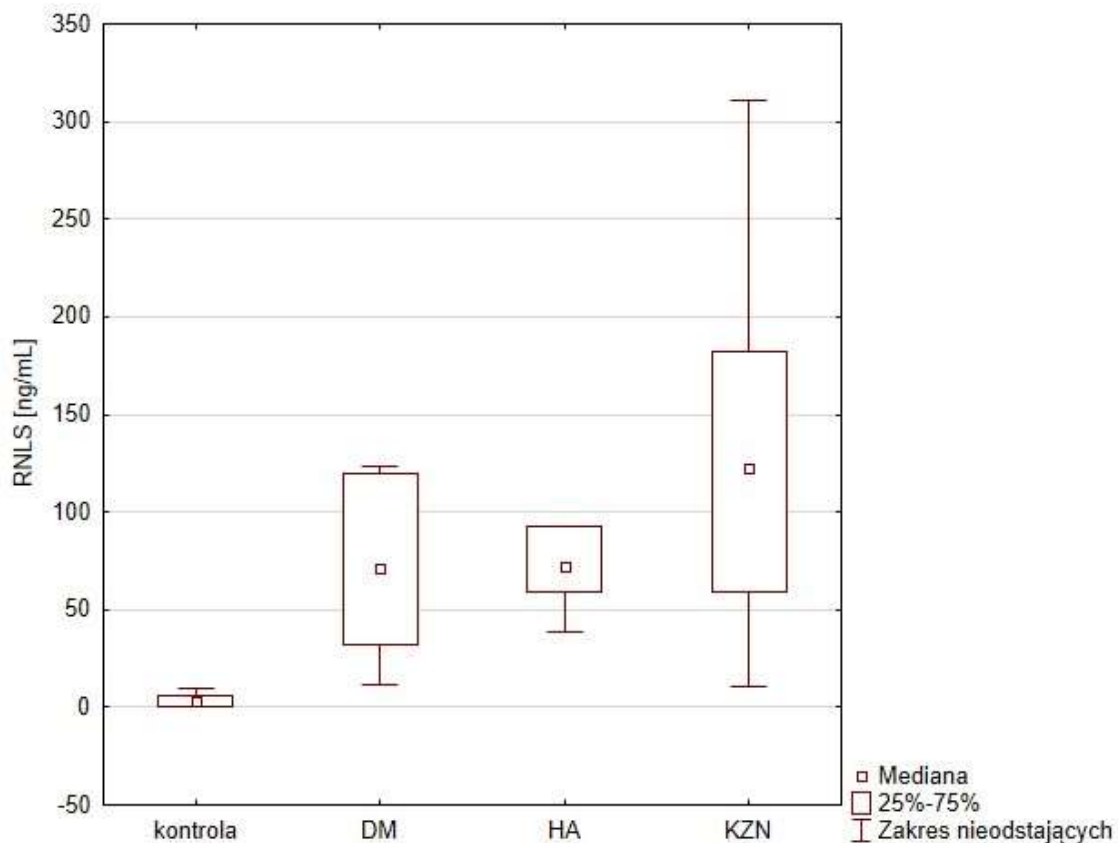
Ryc. 29: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN HA w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń były istotne statystycznie ($p < 0,05$).



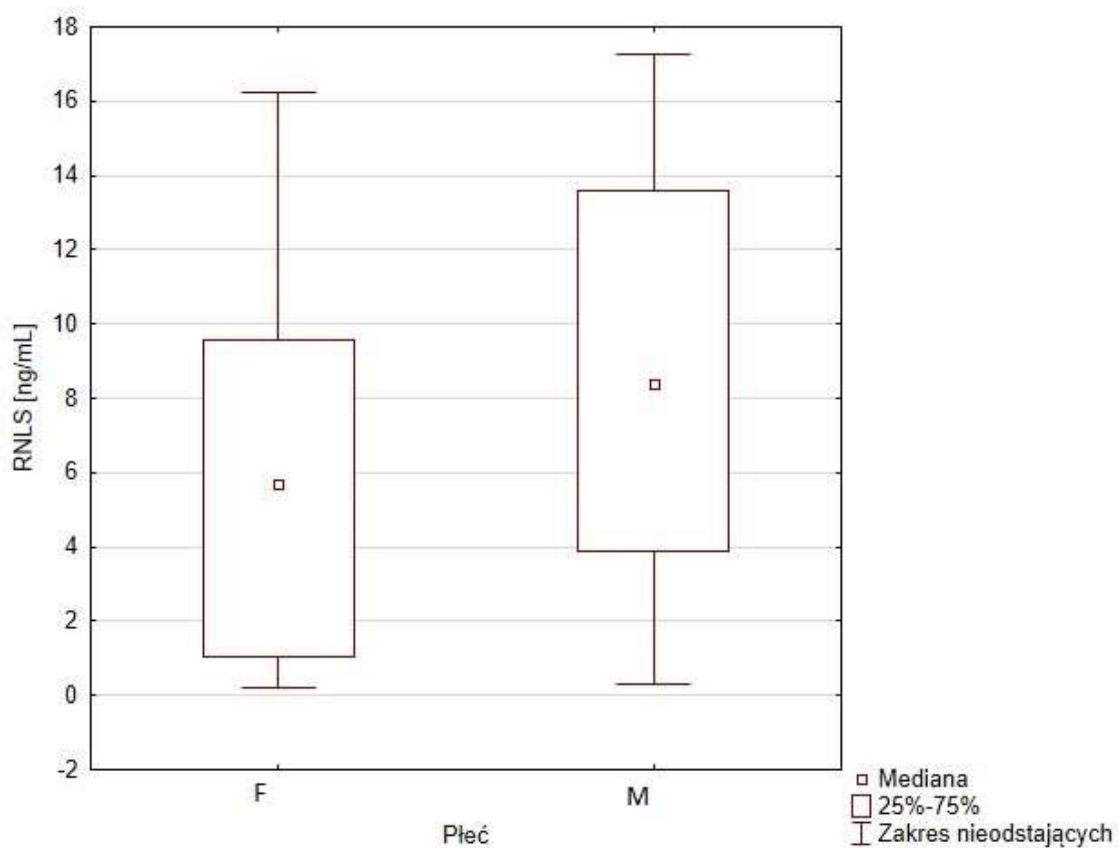
Ryc. 30: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN KZN w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń w badanej podgrupie nie były istotne statystycznie ($p>0,05$).



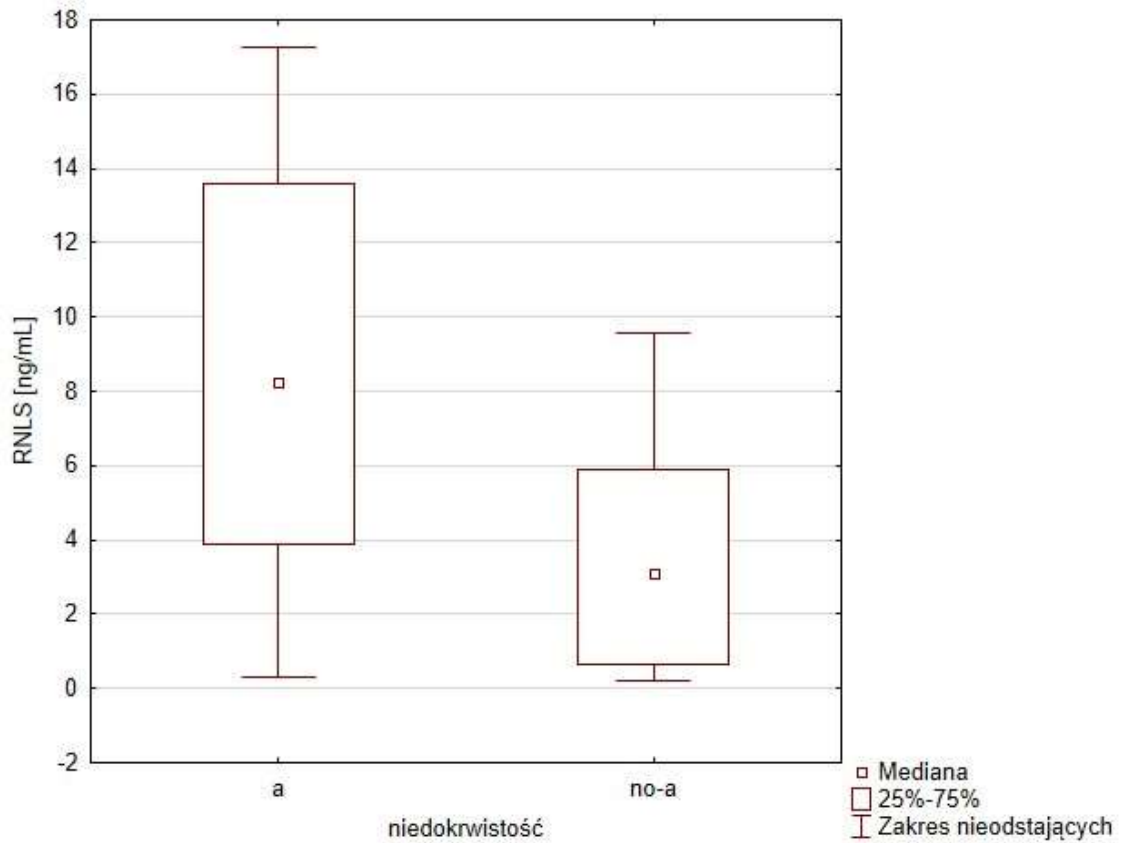
Ryc. 31: Porównanie stężeń renalazy między grupami PChN DM „A”, PChN HA „A”, PChN KZN „A” a grupą kontrolną (C). Różnice stężeń renalazy były istotne statystycznie pomiędzy wszystkimi podgrupami PChN a grupą kontrolną ($p < 0,05$) natomiast stężenia renalazy nie różniły się w sposób istotny statystycznie między poszczególnymi podgrupami z grupy PChN ($p > 0,05$).



Ryc. 32 Porównanie stężeń renalazy między grupami PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A”, PChN KZN „NO-A” a grupą kontrolną (C „NO-A”). Różnice stężeń renalazy były istotne statystycznie pomiędzy wszystkimi podgrupami PChN a grupą kontrolną ($p < 0,05$), natomiast stężenia renalazy nie różniły się w sposób istotny statystycznie między poszczególnymi podgrupami z grupy PChN ($p > 0,05$).



Ryc. 33: Porównanie stężeń renalazy między kobietami a mężczyznami z grupy kontrolnej (C). Stężenia renalazy nie różniły się istotnie statystycznie w zależności od płci badanego pacjenta ($p > 0,05$).



Ryc. 34: Porównanie stężenia renalazy między pacjentami z grupy kontrolnej C ze stwierdzoną bądź bez stwierdzonej niedokrwistości. Różnica stężenia renalazy w tych podgrupach była na granicy istotności statystycznej ($p= 0,053$), wyższe stężenia renalazy obserwowano u pacjentów z niedokrwistością.

III.4. ANALIZA KORELACJI

III.4.1. Analiza korelacji w grupie PChN:

Pacjentów z grupy badanej i z grupy kontrolnej poddano analizie w teście Spearmana. Oceniano korelację między poszczególnymi zmiennymi zarówno w grupie wszystkich pacjentów z PChN bez uwzględnienia etiologii PChN, jak i w poszczególnych podgrupach grupy PChN. W analizie uwzględniono zarówno etiologię, jak i współistnienie (bądź brak) niedokrwistości. Dokładne korelacje rang Spearmana dla poszczególnych grup przedstawiają poniższe tabele. U osób z grupy PChN wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy.

Tabela 32: Korelacja między stężeniem kreatyniny i renalazy w surowicy w grupie pacjentów z PChN.

Para zmiennych	Renalaza i kreatynina - korelacja		
	Renalaza a kreatynina w surowicy		
	N	R	<i>p</i>
Cr (mg/dl) a Rnls (ng/ml)	149	0,382161	<0,001

Ponadto u pacjentów z grupy PChN stwierdzono dodatnie korelacje między wiekiem a stężeniem kreatyniny, poziomem hemoglobiny a eGFR oraz między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy. Ujemne korelacje obserwowano między wiekiem a poziomem hemoglobiny oraz między wiekiem a eGFR. Korelacje te były istotne statystycznie. Wzajemne korelacje między ocenianymi parami zmiennych przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33: Korelacje między ocenianymi zmiennymi w grupie PChN.

Para zmiennych	R	P
Wiek pacjenta:		
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,274801	<0,001
Wiek & rnl (ng/ml)	0,125098	0,13
Wiek & Cr (mg/dl)	0,340805	<0,001
Wiek & CKD-EPI	-0,600906	<0,001
Poziom Hgb:		
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,274801	<0,001
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	-0,331267	<0,001
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	-0,613780	<0,001
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	0,316956	0,002
Stężenie renalazy w surowicy:		
Rnl (ng/ml) & Wiek	0,125098	0,13
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,331267	<0,001
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,382161	<0,001
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	-0,145922	0,16
Stężenie kreatyniny w surowicy:		
Cr (mg/dl) & Wiek	0,340805	<0,001
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	-0,613780	<0,001
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,382161	<0,001
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,958900	<0,001
CKD-EPI:		
CKD-EPI & Wiek	-0,600906	<0,001
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	0,316956	0,002
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	-0,145922	0,16
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,958900	<0,001

III.4.2. Analiza korelacji w grupie PChN podzielonej ze względu na towarzyszącą niedokrwistość. Grupy PChN „A” i PChN „NO-A”.

W grupie PChN „A” stężenie kreatyniny dodatnio korelowało ze stężeniem renalazy w surowicy. W wyniku analizy stwierdzono, że istnieją ujemne korelacje między wiekiem pacjenta a eGFR, między stężeniem kreatyniny a eGFR, a także między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny. Na granicy istotności statystycznej była dodatnia korelacja między parą poziom hemoglobiny i eGFR ($p=0,057$).

W grupie PChN „NO-A” zauważono dodatnią korelację między wiekiem pacjentów a stężeniem kreatyniny w surowicy i ujemne korelacje między wiekiem a eGFR oraz stężeniem kreatyniny a eGFR. U tych pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a pozostałymi zmiennymi ani między stężeniem renalazy w surowicy a pozostałymi zmiennymi. Szczegółowe współczynniki korelacji rang Spearmana dla grup PChN „A” i PChN „NO-A” przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN „A” i „NO-A”.

PChN Para zmiennych	PChN „A”		PChN „NO-A”	
	R	P	R	p
Wiek pacjenta:				
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,089135	0,40	0,009600	0,94
Wiek & rnl (ng/ml)	0,075799	0,48	-0,027135	0,84
Wiek & Cr (mg/dl)	-0,000297	1,00	0,434020	<0,001
Wiek & CKD-EPI	-0,436301	0,007	-0,653209	<0,001
Poziom Hgb:				
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,089135	0,40	0,009600	0,94
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	-0,116992	0,27	-0,141315	0,29
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	-0,375570	<0,001	0,053401	0,69
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	0,319392	0,058	0,080749	0,55
Stężenie renalazy w surowicy:				
Rnl (ng/ml) & Wiek	0,075799	0,48	-0,027135	0,84
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,116992	0,27	-0,141315	0,29
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,260406	0,01	0,176676	0,18
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	-0,174775	0,31	-0,096189	0,48
Stężenie kreatyniny w surowicy:				
Cr (mg/dl) & Wiek	-0,000297	1,00	0,434020	<0,001
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	-0,375570	<0,001	0,053401	0,69
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,260406	0,013	0,176676	0,18
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,971230	<0,001	-0,935987	<0,001
CKD-EPI:				
CKD-EPI & Wiek	-0,436301	0,008	-0,653209	<0,001
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	0,319392	0,058	0,080749	0,55
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	-0,174775	0,31	-0,096189	0,48
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,971230	<0,001	-0,935987	<0,001

III.4.3. Analiza korelacji w poszczególnych podgrupach PChN w zależności od etiologii PChN:

Pacjentów z podgrup PChN DM, PChN HA i PChN KZN podzielono względem obecności niedokrwistości lub jej braku i przydzielono ich do poszczególnych podgrup, tzn. „A” i „NO-A”, jak wspomniano wcześniej.

W grupie pacjentów PChN DM „A” stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z poziomem hemoglobiny, a także z eGFR. W grupie tej nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między wiekiem chorych a pozostałymi zmiennymi. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie korelacji między stężeniem renalazy w surowicy a pozostałymi zmiennymi. Brak istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów a pozostałymi zmiennymi. U pacjentów z podgrupy PChN DM „NO-A” stwierdzono jedynie ujemną korelację między stężeniem kreatyniny a eGRF. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między wiekiem a pozostałymi zmiennymi, poziomem hemoglobiny a innymi zmiennymi, między stężeniem kreatyniny a pozostałymi zmiennymi oraz między stężeniami renalazy a resztą zmiennych.

W podgrupie PChN HA „A” nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między żadną z par zmiennych. Na granicy istotności statystycznej ujemnie korelowało stężenie kreatyniny i eGFR ($p=0,07$), co w grupie pacjentów z PChN HA „NO-A” było istotną statystycznie ujemną korelacją. Obserwowano również ujemną korelację między wiekiem pacjenta a eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem Hgb ani stężeniem renalazy w surowicy w odniesieniu do pozostałych parametrów.

W podgrupie PChN KZN „A” stężenie kreatyniny ujemnie korelowało z eGFR, natomiast na granicy istotności statystycznej była dodatnia korelacja między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy ($p=0,07$). W odniesieniu do innych parametrów nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy parami zmiennych. W podgrupie PChN KZN „NO-A” zaobserwowano dodatnie korelacje między stężeniem kreatyniny a wiekiem oraz stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy. Stwierdzono także, że wiek negatywnie korelował z eGFR u tych pacjentów. Nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a pozostałymi zmiennymi. Uzyskane wyniki analizy metodą rang Spearmana dla tych podgrup przedstawiono w tabelach 35,36,37.

Tabela 35: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN DM „A” i PChN DM „NO-A”.

PChN DM Para zmiennych	PChN DM „A”		PChN DM „NO-A”	
	R	P	R	p
Wiek pacjenta:				
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,103349	0,56	-0,209568	0,54
Wiek & rnl (ng/ml)	0,089718	0,61	0,227791	0,50
Wiek & Cr (mg/dl)	0,000070	>0,99	-0,391801	0,23
Wiek & CKD-EPI	-0,280249	0,26	0,223235	0,51
Poziom Hgb:				
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,103349	0,56	-0,209568	0,54
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	0,041386	0,81	-0,190909	0,57
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	-0,395960	0,02	0,436364	0,18
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	0,383662	0,12	-0,218182	0,52
Stężenie renalizacji w surowicy:				
Rnl (ng/ml) & Wiek	0,089718	0,61	0,227791	0,50
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	0,041386	0,81	-0,190909	0,57
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,268525	0,12	0,145455	0,67
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	-0,259030	0,30	-0,381818	0,25
Stężenie kreatyniny w surowicy:				
Cr (mg/dl) & Wiek	0,000070	>0,99	-0,391801	0,23
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	-0,395960	0,02	0,436364	0,18
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,268525	0,12	0,145455	0,67
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,974174	<0,001	-0,909091	<0,001
CKD-EPI:				
CKD-EPI & Wiek	-0,280249	0,26	0,223235	0,51
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	0,383662	0,12	-0,218182	0,52
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	-0,259030	0,30	-0,381818	0,25
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,974174	<0,001	-0,909091	<0,001

Tabela 36: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi podgrupach PChN HA „A” i PChN HA „NO-A”.

PChN HA	PChN HA „A”		PChN HA „NO-A”	
	R	P	R	p
Para zmiennych				
Wiek pacjenta:				
Wiek & HGB (mmol/l)	0,113607	0,54	0,159664	0,68
Wiek & rnl (ng/ml)	-0,118288	0,53	0,092051	0,81
Wiek & Cr (mg/dl)	-0,220214	0,23	0,627621	0,07
Wiek & CKD-EPI	-0,371429	0,47	-0,714286	0,05
Poziom Hgb:				
HGB (mmol/l) & Wiek	0,113607	0,54	0,159664	0,68
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	-0,165303	0,37	0,167365	0,67
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	-0,186698	0,32	0,585779	0,10
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	-0,257143	0,62	-0,503003	0,20
Stężenie renalizacji w surowicy:				
Rnl (ng/ml) & Wiek	-0,118288	0,53	0,092051	0,81
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,165303	0,37	0,167365	0,67
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,198265	0,29	-0,133333	0,73
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	0,371429	0,47	0,261905	0,53
Stężenie kreatyniny w surowicy:				
Cr (mg/dl) & Wiek	-0,220214	0,23	0,627621	0,07
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	-0,186698	0,32	0,585779	0,10
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,198265	0,29	-0,133333	0,73
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,771429	0,07	-0,952381	<0,001
CKD-EPI:				
CKD-EPI & Wiek	-0,371429	0,47	-0,714286	<0,05
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	-0,257143	0,62	-0,503003	0,20
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	0,371429	0,47	0,261905	0,53
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,771429	0,07	-0,952381	<0,001

Tabela 37: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”.

PChN KZN	PChN KZN „A”		PChN KZN „NO-A”	
	R	P	R	p
Wiek pacjenta:				
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,030554	0,89	0,121310	0,46
Wiek & rns (ng/ml)	0,193296	0,37	0,136453	0,41
Wiek & Cr (mg/dl)	0,175740	0,41	0,402311	0,01
Wiek & CKD-EPI	-0,329247	0,30	-0,627971	<0,001
Poziom Hgb:				
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,030554	0,89	0,121310	0,46
HGB (mmol/l) & rns (ng/ml)	-0,342634	0,10	-0,223258	0,17
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	-0,540341	0,006	0,006135	0,97
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	0,362044	0,25	0,140134	0,40
Stężenie renalizacji w surowicy:				
Rns (ng/ml) & Wiek	0,193296	0,37	0,136453	0,41
Rns (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,342634	0,10	-0,223258	0,17
Rns (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,373641	0,07	0,319627	<0,05
Rns (ng/ml) & CKD-EPI	-0,034965	0,91	-0,296422	0,07
Stężenie kreatyniny w surowicy:				
Cr (mg/dl) & Wiek	0,175740	0,41	0,402311	0,01
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	-0,540341	0,006	0,006135	0,97
Cr (mg/dl) & rns (ng/ml)	0,373641	0,07	0,319627	<0,05
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,977234	<0,001	-0,921932	<0,001
CKD-EPI:				
CKD-EPI & Wiek	-0,329247	0,30	-0,627971	<0,001
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	0,362044	0,25	0,140134	0,40
CKD-EPI & rns (ng/ml)	-0,034965	0,91	-0,296422	0,07
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,977234	<0,001	-0,921932	<0,001

III.4.4. Analiza korelacji w grupie kontrolnej:

Analizę korelacji przeprowadzono zarówno dla całej grupy kontrolnej, jak i po uwzględnieniu współistnienia niedokrwistości. W grupie kontrolnej stężenie renalazy korelowało dodatnio z wiekiem pacjenta, natomiast ujemnie z poziomem Hgb. Na granicy istotności statystycznej ujemna korelacja między stężeniem renalazy a eGFR ($p=0,08$) oraz dodatnia korelacja między stężeniem kreatyniny a poziomem Hgb ($p=0,09$). Stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z eGFR. Po uwzględnieniu niedokrwistości w grupie „A” zaobserwowano dodatnią korelację między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny w surowicy oraz ujemną korelację między stężeniem kreatyniny a eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między wiekiem pacjenta i stężeniem renalazy a pozostałymi zmiennymi. W grupie kontrolnej „NO-A”, poza ujemną korelacją między stężeniem kreatyniny a eGFR, nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między pozostałymi parami zmiennych. Wyniki analizy korelacji rang Spearmana przedstawiono graficznie w tabelach 38 i 39.

Tabela 38: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w grupie C.

Con (N=28)		
Para zmiennych	R	P
Wiek pacjenta:		
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,201153	0,31
Wiek & rnl (ng/ml)	0,391418	0,04
Wiek & Cr (mg/dl)	-0,201710	0,30
Wiek & CKD-EPI	-0,216068	0,27
Poziom Hgb:		
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,201153	0,31
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	-0,371625	0,05
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	0,319054	0,10
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	0,127211	0,52
Stężenie renality w surowicy:		
Rnl (ng/ml) & Wiek	0,391418	0,04
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,371625	0,05
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,120909	0,54
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	-0,329318	0,09
Stężenie kreatyniny w surowicy:		
Cr (mg/dl) & Wiek	-0,201710	0,30
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	0,319054	0,10
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,120909	0,54
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,753242	<0,001
CKD-EPI:		
CKD-EPI & Wiek	-0,216068	0,27
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	0,127211	0,52
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	-0,329318	0,09
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-0,753242	<0,001

Tabela 39: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach C „A” i C”NO-A”

C	C „A”		C „NO-A”	
	Para zmiennych	R	P	R
Wiek pacjenta:				
Wiek & HGB (mmol/l)	-0,098027	0,71	0,359462	0,28
Wiek & rnl (ng/ml)	0,207003	0,43	0,496584	0,12
Wiek & Cr (mg/dl)	-0,180078	0,49	-0,108049	0,75
Wiek & CKD-EPI	-0,195212	0,45	-0,091116	0,79
Poziom Hgb:				
HGB (mmol/l) & Wiek	-0,098027	0,71	0,359462	0,28
HGB (mmol/l) & rnl (ng/ml)	-0,355298	0,16	0,308066	0,36
HGB (mmol/l) & Cr (mg/dl)	0,537845	0,03	-0,141532	0,68
HGB (mmol/l) & CKD-EPI	-0,241233	0,35	0,137940	0,69
Stężenie renalazy w surowicy:				
Rnl (ng/ml) & Wiek	0,207003	0,43	0,496584	0,12
Rnl (ng/ml) & HGB (mmol/l)	-0,355298	0,16	0,308066	0,36
Rnl (ng/ml) & Cr (mg/dl)	0,55128	0,59	0,256892	0,45
Rnl (ng/ml) & CKD-EPI	-0,85604	0,41	-0,290909	0,39
Stężenie kreatyniny w surowicy:				
Cr (mg/dl) & Wiek	-0,180078	0,49	-0,108049	0,75
Cr (mg/dl) & HGB (mmol/l)	0,537845	0,03	-0,141532	0,68
Cr (mg/dl) & rnl (ng/ml)	0,140919	0,59	0,256892	0,45
Cr (mg/dl) & CKD-EPI	-0,767165	<0,001	-0,935819	<0,001
CKD-EPI:				
CKD-EPI & Wiek	-0,77088	0,45	-0,091116	0,79
CKD-EPI & HGB (mmol/l)	-0,96272	0,35	0,137940	0,69
CKD-EPI & rnl (ng/ml)	-0,85604	0,41	-0,290909	0,39
CKD-EPI & Cr (mg/dl)	-4,63203	<0,001	-0,935819	<0,001

Analiza ANOVA powyższych danych z grup badanej (PChN) bez uwzględnienia niedokrwistości i grupie kontrolnej wykazała istotne statystycznie różnice:

1. wieku między pacjentami z grupy PChN KZN i PChN HA, PChN KZN i PChN DM oraz grupą PChN DM a grupą kontrolną, PChN HA a grupą kontrolną.
2. różnicę między poziomem hemoglobiny w grupie pacjentów PChN KZN i w grupie pacjentów PChN DM oraz między grupą PChN KZN i PChN HA.
3. między poziomem hemoglobiny w grupie kontrolnej a grupie pacjentów z PChN HA.
4. między stężeniami renalazy w grupie kontrolnej i grupami PChN DM, PChN HA i PChN KZN
5. między stężeniem kreatyniny w grupie badanej i grupie kontrolnej a także istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny w grupie PChN KZN i PChN DM oraz PChN KZN i PChN HA.
6. szacowanego eGFR między grupami PChN KZN a PChN DM, PChN KZN a PChN HA, PChN DM a grupą kontrolną oraz PChN HA a grupą kontrolną.

Analiza ANOVA w grupach pacjentów z rozpoznaną niedokrwistością wykazała istotną statystycznie różnicę:

1. między wiekiem pacjentów z grupy PChN KZN „A” a PChN DM „A”, PChN KZN „A” i PChN HA „A” oraz między grupą PChN KZN „A” a grupą kontrolną. Zaobserwowano również istotne statystycznie różnice między wiekiem pacjentów z grup PChN HA”A” i PChN DM”A” a grupą kontrolną „a”.
2. między poziomem hemoglobiny u pacjentów z grupy PChN HA „A” a grupą kontrolną „A”
3. stężenia renalazy między wszystkimi podgrupami PChN „A” (DM,HA, KZN) a grupą kontrolną „A”.
4. między stężeniem kreatyniny we wszystkich podgrupach PChN (DM,HA,KZN)”A” a grupą kontrolną „A”.
5. szacowanego eGFR między grupami pacjentów PChN KZN „A” i PChN DM „A” oraz między PChN HA „A” a grupą kontrolną „A” oraz PChN DM „A” a grupą kontrolną ”A”.

Analiza ANOVA w grupach pacjentów bez towarzyszącej niedokrwistości wykazała istotną statystycznie różnicę:

1. wieku pacjentów między grupą PChN KZN „NO-A” a PChN HA „NO-A” oraz PChN KZN „NO-A” a PChN DM „NO-A”, istotną statystycznie różnicę wieku pacjentów między grupami PChN DM „NO-A” i PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”.
2. stężenia renalazy między wszystkimi grupami pacjentów PChN „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”.
3. szacowanego eGFR między PChN DM „NO-A” a PChN KZN „NO-A” oraz PChN DM „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”; istotną statystycznie różnicę szacowanego eGFR między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic stężenia kreatyniny w ocenianych podgrupach, jednak różnica stężeń kreatyniny między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A” była na granicy istotności statystycznej ($p=0,07$). Nie stwierdzono również statystycznie różnic poziomu hemoglobiny między wszystkimi z ocenianych grup pacjentów „NO-A”.

IV. WNIOSKI:

Na podstawie uzyskanych wyników można postawić następujące wnioski:

1. U pacjentów z PChN niezależnie od jej etiologii niedokrwistość nasila się wraz z progresją dysfunkcji nerek.
2. U pacjentów z PChN w przebiegu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego niedokrwistość występuje częściej niż u chorych z PChN na tle KZN bez względu na stopień zaawansowania choroby nerek.
3. U pacjentów bez rozpoznania przewlekłej choroby nerek spadek poziomu hemoglobiny i wzrost stężenia renalazy może być pierwszym sygnałem rozwijającej się dysfunkcji nerek, a pacjentów tych należałoby objąć intensywnym nadzorem.
4. Częstość występowania niedokrwistości wśród pacjentów z PChN wzrasta z wiekiem, a anemia pogłębia się wraz z progresją dysfunkcji nerek.
5. Stężenia renalazy są wyższe u chorych z PChN niż u pacjentów bez towarzyszącej przewlekłej choroby nerek, co potwierdza związek renalazy z upośledzoną funkcją nerek.
6. Renalaza wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerek bez względu na etiologię PChN, jednak jej zastosowanie jako ewentualnego wczesnego prognostyka rozwoju PChN w populacji ogólnej wymaga dalszych badań.

V. DYSKUSJA:

Choć od odkrycia renalazy upłynęło już ponad 18 lat, jej rola i funkcja wciąż budzą kontrowersje i pozostają nie w pełni zrozumiane. Na dzień dzisiejszy poznano jedynie dwa mechanizmy, wewnątrzkomórkowy enzymatyczny oraz zewnątrzkomórkowy przezreceptorowy, za pośrednictwem których renalaza reguluje bilans reakcji oksydoredukcyjnych wewnątrzkomórkowo i chroni tkanki przed uszkodzeniem wywołanym niedokrwieniem, stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym, czynnikami chemicznymi, cytotoksycznymi i osmotycznie czynnymi(59,74,78,116–119). Mimo wielu prób jednoznacznego określenia jej wpływu na organizm i kilkunastu lat badań nad tą cząsteczką, w dostępnych publikacjach wciąż dostrzec można wiele nieprawidłowo wyciągniętych wniosków czy niepoprawnie zaprojektowanych badań. Błędy te były i w dalszym ciągu są powielane, nawet w artykułach z ostatnich lat, pomimo ostatecznego obalenia hipotezy o aktywności katalitycznej renalazy i zakładanej zdolności tej cząsteczki do rozkładu amin katecholowych(60). Dotychczasowe analizy często stoją ze sobą w sprzeczności, a jednoznaczna ocena prac, które dotychczas powstały stanowi duże wyzwanie, chociażby z uwagi na trudności w oznaczaniu jej stężeń w różnych ośrodkach. Początkowo stężenia te mierzono poprzez ocenę jej aktywności katalitycznej. W 2015r. dowiedziono, że pozakomórkowo (czyli w krwiobiegu) nie stwierdza się żadnej aktywnej enzymatycznie formy renalazy. Udowodniono także, że występuje ona w organizmie w kilku izoformach, co stanowi przeszkodę w oznaczeniu jej stężenia przy użyciu różnych (a nie standaryzowanych, jak to ma miejsce w chwili obecnej) przeciwciał (metodami ELISA czy Western-Blott)(120) (121).

Stężenia renalazy są warunkowane przez wiele czynników. Wpływają na nie m.in. choroby przewlekłe (przewlekła choroba nerek, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, otyłość, nowotwory), leki stosowane w terapii tych schorzeń (takie jak powszechnie używane inhibitory konwertazy angiotensyny), działanie czynników szkodliwych (niedokrwienie, stres oksydacyjny, czynników chemicznych, cytotoksycznych, zapalnych) a także czynniki transkrypcyjne (m.in. HIF-1 α , NF- κ B.), mechanizmy receptorowe, czy substancje biologiczne czynne(58,76,116,122–126). Wpływ na jej stężenie mają także celowe działania, do których zaliczyć możemy opisane wcześniej prekondycjonowanie niedokrwienne czy transplantacja narządów(87,127). W tym

badaniu udało się wykazać, że stężenia renalazy nie są warunkowane przez płeć pacjenta. Zatem zawartość tkanki mięśniowej, który jest główną determinantą stężeń kreatyniny i różni się między kobietami a mężczyznami (u których tkanka mięśniowa stanowi większą część składu ciała niż u kobiet) z PChN, jest w przypadku renalazy prawdopodobnie znikomy. Jest to aspekt potencjalnie pozwalający wykorzystać renalazę w sytuacjach wątpliwych, u chorych z zaawansowaną PChN, sarkopenią i niedoborami białkowymi, jako czulszego wskaźnika niewydolności nerek niż obecnie stosowane metody. Mnogość sytuacji klinicznych, które wpływają na stężenia renalazy skusiła badaczy do wykorzystania jej jako potencjalnego czynnika prognostycznego, głównie w przypadku chorób sercowo-naczyniowych(83,122,128–138). W większości z nich wykazano, że stężenia renalazy dodatnio korelują ze zgonem z wyżej wymienionych przyczyn. W populacjach koreańskiej, portugalskiej i polskiej również zaobserwowano istniejące zależności a wzrost stężenia renalazy, negatywnie korelował z przeżywalnością i istotnie zwiększał ryzyko zgonu i progresji PChN(139)(140). Powstałe prace dowiodły, że renalaza może także stanowić wczesny marker pokontrastowego uszkodzenia nerek(141) i progresji nefropatii nadciśnieniowej(142). Poza łączeniem renalazy z chorobami sercowo-naczyniowymi i przewlekłą chorobą nerek, stężenia tego białka wiązano także z powodem z innymi schorzeniami. Ocena jej stężeń i mutacji genów dla renalazy znalazła zastosowanie u chorych z guzami trzustki, w wybranych schorzeniach endokrynologicznych czy u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka preeklampsji(118,143–148). Poza eksperymentami wiążącymi renalazę z konkretnymi jednostkami chorobowymi w toku badań oceniono ją także w odniesieniu do obrazu strukturalnych uszkodzeń nerki. U osób bez PChN ekspresja renalazy widoczna była głównie w okolicy komórek nabłonkowych kanalików nerkowych, natomiast u osób z PChN jej rozlokowanie było bardziej równomierne w obrębie tkanki nerki. Renalaza miała negatywny wpływ na apoptozę komórek nabłonka kanalików nerkowych, natomiast korelowała dodatnio ze stężeniem kreatyniny, wartościami ciśnienia tętniczego (SBP i DBP) a także stężeniem fosforanów w surowicy(90). Spostrzeżenie to wykorzystano w tej pracy, ponownie odnosząc się do różnic w morfologii zmian zachodzących w przebiegu poszczególnych nefropatii uwzględnionych w tym badaniu. Założono, że w przypadku nefropatii zachodzących gwałtowniej i w większym stopniu dotyczących kłębuszki nerkowe, tkankę śródmiąższową i komórki nabłonka kanalików niż naczynia, stężenia renalazy powinny być relatywnie wyższe u pacjentów z nefropatią cukrzycową i niektórych typach KZN niż w przypadku nefropatii nadciśnieniowej, która uwalniana w

większej ilości mogłaby przyczynić się do ochrony komórek nabłonka przed apoptozą. Założenie to nie znalazło jednak potwierdzenia w moim badaniu. W analizie post hoc nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniach renalazy w poszczególnych podgrupach chorych z PChN, jednak różnica stężeń renalazy różniła się istotnie u pacjentów z PChN i w grupie kontrolnej. W analizowanych przeze mnie pracach badawczych powiązано także stężenia renalazy u pacjentów z obecnością torbieli prostych nerki, które należy traktować jako wadę anatomiczną, a nie dysfunkcję nerki. Stwierdzono, że obecność torbieli negatywnie korelowała ze stężeniem renalazy u tych osób(149). W niniejszej pracy udało się stwierdzić związek między stężeniem renalazy a stężeniem kreatyniny w surowicy, które dodatnio ze sobą korelowały u pacjentów z rozpoznaną PChN, niezależnie od przyczyny dysfunkcji nerek. Obserwacje te poczyniono zarówno u pacjentów z nefropatią cukrzycową, jak i nadciśnieniową oraz w kłębuszkowych zapaleniach nerek.

Zarówno cukrzyca jak i nadciśnienie tętnicze uznane są za choroby cywilizacyjne i w perspektywie najbliższych kilkunastu lat ilość pacjentów dotkniętych tymi schorzeniami będzie znacząco rosła. Trend ten obserwowany jest także w przypadku przewlekłej choroby nerek(1–4,7,150). Uwzględnienie w tym badaniu chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek, które zajmuje 2.miejsce wśród głównych przyczyn PChN, jest więc w mojej ocenie niezwykle ważne. Porównanie pacjentów z PChN rozwijającą się na różnym tle i przebiegającą z odmienną dynamiką (utrata funkcji nerek w przypadku KZN czy też nefropatii cukrzycowej jest szybsza niż w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym niewydolnością nerek) pozwala na porównanie stężeń renalazy w trzech różnych sytuacjach klinicznych, których konsekwencją jest niewydolność nerek. W niniejszej pracy udało się wykazać, że pacjenci z KZN wcześniej niż chorzy z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą rozwijają PChN, zaburzenia czynności nerek w tej grupie dotyczyły młodszych pacjentów, niż miało to miejsce w przypadku nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej. Natomiast u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą jawna klinicznie PChN występowała u starszych osobników, a jej częstość wzrastała z wiekiem. Wynika to przede wszystkim z epidemiologii kłębuszkowych zapaleń nerek, które dotyczą pacjentów młodszych niż ma to miejsce w przypadku cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Kolejna obserwacja płynąca

z tej pracy, czyli stwierdzenie, że częstość wykrycia niedokrwistości wśród pacjentów z PChN wzrasta z wiekiem i pogłębia się wraz z progresją dysfunkcji nerek potwierdza, że chorzy z PChN na tle KZN powinni być szczególnie monitorowani pod kątem występowania tej nieprawidłowości, gdyż jej konsekwencje mogą znacząco przyczynić się do pogorszenia rokowania i rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Przewlekła choroba nerek jako jedna z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie, dotykająca aktualnie wg niektórych źródeł ponad 10% populacji światowej, powinna być rozpoznawana na możliwie wczesnych etapach – wdrożenie leczenia potencjalnie spowalnia progresję choroby. Obecnie diagnostyka PChN opiera się głównie na ocenie stężeń parametrów azotemii – kreatyniny i w niektórych przypadkach pomocniczo także mocznika oraz ocenie białkomoczu (AER i ACR). Wyniki tych badań, mimo ich niezaprzeczalnej roli w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu PChN, są obciążone ryzykiem błędu z powodu ilości czynników wpływających na ich wartość. Stężenia kreatyniny i mocznika jako produktów przemiany białek w organizmie są zależne przede wszystkim od diety i zawartości tkanki mięśniowej w organizmie. Kreatynina wytwarzana jest z kreatyny – głównego białka wchodzącego w skład mięśni a jej stężenia są proporcjonalne względem ich zawartości u danej jednostki i pozostają na względnie stałym poziomie. W tym nieenzymatycznym procesie główną rolę odgrywa wątroba, w której dochodzi do metylacji kwasu guanidyno-aminooctowego. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi waha się od 0,5 do 1,2 mg/dl w zależności od pory dnia, płci, fazy cyklu menstruacyjnego, rasy i diety. 85-90% kreatyniny jest wydalane przez nerki, natomiast reszta ulega wydzielaniu kanalikowemu. Na wzrost stężenia kreatyniny w surowicy wpływa zatem jej zwiększona produkcja i zmniejszone wydalanie. Należy jednak pamiętać, że może dojść również do interferencji w teście wykorzystanym do jej oznaczenia. Znamienną rolę w zwiększonej produkcji kreatyniny odgrywa przede wszystkim dieta - bogata w gotowane mięso, które w wyniku obróbki termicznej stanowi bogate źródło kreatyniny powstałej z kreatyny, a także stosowanie (często nadmierne) preparatów białkowych i keratynowych, przyjmowanych głównie przez sportowców ze względu na wspomaganą przez nie syntezę białek oraz dlatego, że są łatwo dostępnym źródłem energii dla skurczu mięśni. Za zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy odpowiada również, głównie w przypadku osób bardzo aktywnych fizycznie, rozpad mięśni wynikający z intensywnych ćwiczeń, ale należy także uwzględnić inne przyczyny zwiększonego katabolizmu tkanki mięśniowej (głównie leki z grupy fibratów i statyn). Zmniejszone wydalanie kanalikowe, które fizjologicznie odpowiada za ok. 15%

wydalanej kreatyniny, spowodowane jest głównie blokowaniem pomp wydzielających kationy organiczne poprzez inne substancje. Głównym czynnikiem wpływającym na hamowanie wydalania kanalikowego są leki, trimetoprim (inhibitor reduktazy kwasu dihydrofoliowego) czy cymetydyna i inne blokery receptorów H₂. W zależności od metod oznaczania stężeń kreatyniny stosowanych przez laboratoria diagnostyczne, wpływ na fałszywie dodatnie wyniki mogą mieć leki, substancje endogenne (aceton, acetoocetan), głódzenie się, stężenie lipidów w surowicy czy hemoliza zachodząca w badanej próbówce(151–154). Stężenie kreatyniny jest wykorzystywane głównie do szacowania GFR. W niniejszej pracy nie obserwowano istotnych statystycznie zależności w poszczególnych podgrupach grupy badanej między stężeniem kreatyniny a eGFR mimo stwierdzanych (i spodziewanych) istotnych statystycznie różnic w stężeniu kreatyniny między mężczyznami a kobietami (niższe u kobiet), a także w poszczególnych podgrupach chorych z PChN (wyższe stężenia kreatyniny u pacjentów z DM, HA niż u chorych z KZN). Istotne statystycznie różnice w eGFR stwierdzono jedynie porównując mężczyzn z PChN „A” i „NO-A” oraz u chorych z PChN podzielonych pod względem współistniejącej anemii - eGFR w analizowanych przypadkach był wyższy u pacjentów bez niedokrwistości. W tej pracy eGFR był wyższy również u chorych z KZN (bez brania pod uwagę niedokrwistości oraz po uwzględnieniu anemii wyższy eGFR u pacjentów z KZN w porównaniu do DM, HA, u chorych bez niedokrwistości istotnie statystycznie wyższy eGFR u chorych z KZN w odniesieniu do chorych z DM). Zależności te świadczą o niedoskonałości wzoru CKD EPI do szacowania przesączania kłębuszkowego u pacjentów z PChN. Wynika to przede wszystkim z niedożywienia białkowego, ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu (m.in. z powodu niedokrwistości wikłającej PChN), skutkującej znacznym ograniczeniem aktywności fizycznej lub nawet jej całkowitym zaprzestaniem, co powoduje zanik tkanki mięśniowej. Mała aktywność fizyczna prowadzi często do nadwagi i otyłości, również i sarcopenia dotycząca chorych z PChN sprawia, że uzyskane wyniki są nieadekwatne względem funkcji nerek. Obserwowane korelacje między szacowanym GFR a pozostałymi parametrami wskazują co prawda, że wyższym stężeniom kreatyniny odpowiada niższy GFR jednak i w tym przypadku nie u wszystkich grup objętych tym badaniem, korelacje te były istotne statystycznie. Stężenie mocznika, podobnie jak w przypadku kreatyniny, jest determinowane przez wiele czynników i nie zależy jedynie od funkcji nerek. Synteza mocznika w 99% zachodzi w wątrobie. Amoniak pochodzący z przemiany białek (zarówno w wątrobie jak i powstający w jelicie grubym w wyniku rozkładu niewchłoniętego białka

w jelicie cienkim przez florę bakteryjną) i poprzez cykl mocznikowy jest przekształcany w mocznik. Stężenie mocznika zależy przede wszystkim od ilości dostarczanego substratu do jego produkcji oraz funkcji wątroby, w której dochodzi do jego syntezy. Za zwiększenie stężenia mocznika we krwi odpowiada zatem dieta wysokobiałkowa, krwawienie do przewodu pokarmowego (w prawidłowych warunkach 500 ml krwi może dostarczyć 100 g białka), stany nadmiernego katabolizmu (w przebiegu gorączki, infekcji), a także leki wpływające hamująco na anabolizm (tetracykliny, glikokortykosteroidy). Do zmniejszenia stężenia mocznika we krwi dochodzi w przypadku diety ubogobiałkowej, u chorych wyniszczonych, zmagających się z chorobami mięszu wątroby i, choć należy to do rzadkości, u pacjentów z wrodzonymi deficytami enzymów biorących udział w cyklu mocznikowym(151,155).

Niedokrwistość, która stanowi najczęstsze powikłanie PChN, obserwowane już we wczesnych stadiach choroby, może stanowić wskazówkę diagnostyczną u tych pacjentów. Dotychczas przeprowadzono wiele badań, w których udowodniono negatywne korelacje między poziomem hemoglobiny a stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek w różnych grupach chorych. Dowiedziono także, że pacjenci z cukrzycą są szczególnie narażeni na to powikłanie i w tym przypadku pojawia się ono wcześniej i przebiega gwałtowniej, co w głównej mierze wiąże się ze zmianami w śródmiaższu nerek, odmiennymi niż te, które zachodzą w przypadku nefropatii nadcisnieniowej czy w KZN. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wpływ zbyt wysokiego ciśnienia odbija się przede wszystkim na naczyniach, zarówno dużych jak i małych tętniczkach nerkowych, co prowadzi do uszkodzeń pozostałych elementów morfologicznych nerki. Zmiany te przebiegają stosunkowo wolno, a obserwowana elewacja parametrów azotemii jest zwykle niezbyt intensywna. Dynamika zmian dotyczących kłębuszków i śródmiaższu jest również rozłożona w czasie a rozwój wynikających z nich powikłań względnie powolny. W KZN mnogość zmian i elementów morfologicznych nerki dotkniętych zmianami chorobowymi nie pozwala jednoznacznie określić patogenezy rozwoju niewydolności nerek dla wszystkich z nich bez uwzględnienia rodzaju KZN i oceny, czy glomerulopatia ma charakter pierwotny, czy wystąpiła wtórnie do innych chorób występujących pacjenta. Mimo tego obraz kliniczny i przebieg choroby w połączeniu z zazwyczaj młodym wiekiem chorego często skłania pacjenta do wczesnej wizyty lekarskiej, diagnostyki i podjęcia leczenia. W przypadku nefropatii cukrzycowej jej rozwój jest podstępny i niestety zazwyczaj nie budzi niepokoju

pacjenta. Hiperglikemia dotyka wszystkich elementów morfologicznych nerki, jednak najbardziej charakterystyczne są zmiany dotyczące kłębuszków nerkowych. Dochodzi w nich do przerostu oraz hiperfiltracji. Uszkodzenie bariery kłębuszkowej doprowadza do odkładania się białek i lipidów w tkance śródmiąższowej, prowadząc do jej włóknienia i zaniku cewek, co jest uznane za podstawową patologię wpływającą na utratę funkcji nerek w grupie chorych z tym schorzeniem. Uszkodzenie komórek śródmiąższu, wytwarzających 85% erytropoetyny w organizmie człowieka, skutkuje pogłębiającym się niedoborem tego hormonu, co w jawny sposób prowadzi do występowania niedoborów czerwonych krwinek i związanych z tym objawów i powikłań. W badaniach prowadzonych u pacjentów z nefropatią cukrzycową, w których oceniano stężenia endogennej erytropoetyny, liczby erytrocytów i stosunku hemoglobiny do erytropoetyny wykazano znaczący spadek ocenianych parametrów u pacjentów z niższym klirensiem kreatyniny, co sugeruje prawdziwość założenia, że pogłębiająca się dysfunkcja nerek może odgrywać kluczową rolę w patofizjologii niedokrwistości w przebiegu cukrzycy i odzwierciedlać stopień zaawansowania nefropatii cukrzycowej, a szczególnie uszkodzenia cewek i śródmiąższu nerki. Dowiedziono także, że uwalnianie erytropoetyny przez komórki nerek jest modulowane przez unerwienie trzewne nerek a ich odnerwienie w modelach zwierzęcych doprowadziło do utraty funkcji wydzielniczej i uwalniania erytropoetyny w odpowiedzi na hipoksję(112,113). Ponadto niedobór tego hormonu zaobserwowano także u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą cukrzycy typu 1 z ciężkimi objawami autonomicznej neuropatii cukrzycowej(114,156,157). Dodatkowo poziomy erytropoetyny w surowicy u pacjentów z niedokrwistością i cukrzycą okazały się nieproporcjonalnie niskie w porównaniu do wartości obserwowanych w grupie kontrolnej u chorych z niedokrwistością z niedoboru żelaza bez towarzyszącej cukrzycy(158). Na tej podstawie postulowano, że niedobór erytropoetyny u chorych z cukrzycą typu 1 może być przynajmniej częściowo spowodowany współczulnym odnerwieniem nerki, które prowadziło do zaburzeń produkcji erytropoetyny w części kory nerkowej objętej procesem włóknienia(156). Potwierdza to odkrycie, że niedokrwistość zależna od niedoboru erytropoetyny może wystąpić wcześniej u chorych z cukrzycą typu 1 i nefropatią cukrzycową, nawet bez współistniejącej jawnej klinicznie choroby nerek. Zmniejszona liczba specyficznych komórek śródmiąższu nerki, odpowiedzialnych za produkcję erytropoetyny i upośledzenie procesów wykrywania tlenu przez czynnik indukowany hipoksją (HIF-1), wtórne do zwłóknienia i zmian naczyniowych, są zatem głównymi czynnikami ryzyka rozwoju niedokrwistości u

chorych z cukrzycą(114). Inne mechanizmy, poprzez które może dochodzić do tych zmian, to także np. indukowane cytokinami hamowanie syntezy erytropoetyny, hiporeninemia, utrata erytropoetyny z moczem u pacjentów z białkomoczem nefrytycznym lub większym czy też glikacja receptora dla erytropoetyny wywołana hiperglikemią(110). W badaniach porównujących pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy dobranych pod kątem wieku, płci oraz stężenia kreatyniny w surowicy stwierdzono, że stężenia hemoglobiny były znamienne niższe u pacjentów z cukrzycą, a analiza wieloczynnikowa wśród badanej grupy świadczy o tym, iż cukrzyca stanowi niezależny czynnik ryzyka niedokrwistości wśród chorych(159)(160). Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie badania pacjentów z cukrzycą gdzie zaobserwowano, że stężenie hemoglobiny w surowicy krwi negatywnie korelowało ze stężeniem kreatyniny w surowicy(161)(162). Wyniki tych badań znajdują odzwierciedlenie także w niniejszej pracy, w której stwierdzono negatywną korelację między stężeniem kreatyniny a poziomem hemoglobiny u pacjentów z PChN a także, co istotne, obserwowano to w grupie kontrolnej. Ostatnio zostało przeprowadzone jedno z niewielu badań u pacjentów z cukrzycą bez rozpoznanej nefropatii, w którym oceniano częstość występowania i czynniki predykcyjne niedokrwistości (grupa 820 pacjentów)(163). Pod uwagę brano między innymi albuminurię, eGFR oraz parametry czerwonych krwinek. Około połowa pacjentów z cukrzycą objęta badaniem miała zarówno normoalbuminurię, jak i eGFR >60 ml/min/1,73 m², co czyni tę grupę chorych bardziej reprezentatywną dla całej populacji pacjentów z cukrzycą pod kątem ryzyka występowania niedokrwistości. Tylko 1/3 z nich miała szacowany eGFR > 60ml/min/1,73m². W sumie u 190 pacjentów (23%) rozpoznano niedokrwistość. Rozpoznanie to było 2- 3 razy częstsze w grupie pacjentów z cukrzycą niż w przypadku ogólnej populacji z takim samym GFR i podobnym stężeniem żelaza w surowicy. Pacjenci z mikroalbuminurią mieli 4 razy większe, a pacjenci z makroalbuminurią 11 razy większe ryzyko niedokrwistości w porównaniu do chorych z normoalbuminurią. Pogorszenie czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) wiązało się z prawie 11-krotnie zwiększonym ryzykiem niedokrwistości, czyli ryzyko podobne jak u pacjentów z makroalbuminurią(163). W kolejnym badaniu, prowadzonym w trzech różnych ośrodkach nad grupą 2125 chorych z cukrzycą, oceniano częstość występowania i skutki niedokrwistości. Mediana czasu trwania cukrzycy w tej grupie chorych wynosiła 10 lat. Częstość występowania albuminurii była różna (między 27 a 43%), a umiarkowana upośledzona czynność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min/1,73 m²) dotyczyła około jednej trzeciej pacjentów, zaś 1 na 5 pacjentów miał niedokrwistość.

Czynność nerek mierzona jako klirens kreatyniny był w tej grupie pacjentów najsilniejszym predyktorem niedokrwistości. Znaczący związek między klirensem kreatyniny a częstością występowania niedokrwistości stwierdzono również u pacjentów, cukrzyków, ze stężeniem kreatyniny w surowicy w granicach normy(164). Mimo licznych badań wiążących niedokrwistość z cukrzycową chorobą nerek nie znalazłam wśród opublikowanych prac żadnej, która łączyłaby renalazę z niedokrwistością u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Cytowana literatura pozwala wysunąć wniosek, że skoro niedokrwistość u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek pojawia się wcześniej, przebiega gwałtowniej i częściej wikła tę chorobę niż w pozostałych nefropatiach analizowanych w tym badaniu, to stężenia renalazy będą u tych chorych wyższe i pojawią się na wcześniejszych etapach PChN niż u pacjentów z nefropatią nadciśnieniową i KZN. Założenie to stanowiło punkt wyjścia do dalszych badań. Uwzględniając różnice histopatologiczne zachodzące w nerce w przebiegu nadciśnienia tętniczego, glomerulopatii oraz cukrzycy założyłam, że być może uda się powiązać renalazę z ryzykiem progresji PChN, szczególnie u pacjentów z cukrzycą (u których pojawia się wcześniej) i mogłaby ona zyskać ona rolę wczesnego markera przewlekłej choroby nerek. Z drugiej strony, w badaniach u pacjentów z PChN obserwowano także niższe stężenia renalazy u pacjentów z zachowaną diurezą resztkową, co może wynikać z faktu, że renalaza jest wydalana z moczem, a u chorych z cukrzycową chorobą nerek, na początkowych etapach ich dysfunkcji, obserwuje się zjawisko hiperfiltracji, które może przyczyniać się do niższych stężeń renalazy w surowicy u tych chorych. W całej populacji pacjentów z PChN objętych badaniem, bez uwzględnienia w podziale jej etiologii, obserwowano ujemne korelacje między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny i renalazy oraz dodatnie korelacje między stężeniami kreatyniny i renalazy. Po uwzględnieniu etiologii PChN korelacje te w zdecydowanej większości nie były istotne statystycznie. Wyjaśnieniem tej sytuacji, a także jednym z ograniczeń tej pracy, może być białkomocz nerczycowy będący manifestacją choroby u części pacjentów KZN, który również może przyczyniać się do utraty Epo z moczem tych chorych i innych niedoborów związanych z nadmierną utratą białka z moczem a także gwałtownie postępująca niewydolność nerek u niektórych pacjentów z tej grupy objętych badaniem. Problem ten zdaje się znaleźć odbicie w wynikach badań w grupie chorych z PChN na tle KZN, u których stężenia hemoglobiny, choć wyższe niż w przypadku pacjentów z DM i HA, tylko w tej grupie korelowały negatywnie ze stężeniem kreatyniny. Wydaje się, że w celu ustalenia czy jest to mechanizm, który mógłby odpowiadać za niższe niż zakładane

stężenie renalazy w surowicy w tej grupie pacjentów, właściwym postępowaniem byłoby oznaczenie jej stężeń również w moczu u tych chorych i porównanie uzyskanych wyników z grupami, u których filtracja kłębuszkowa odpowiada stadiom G3 i niższym PChN. Jest to niewątpliwie aspekt będący ograniczeniem dla uznania renalazy za wczesny wskaźnik PChN u tych osób i który należy wziąć pod uwagę przy interpretowaniu stężeń renalazy w przypadku pacjentów z wczesnymi stadiami cukrzycowej choroby nerek. Bezdyskusyjnie watek ten wymaga prowadzenia dalszych badań.

W niniejszej pracy przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych oraz stężenia renalazy u 149 chorych z przewlekłą chorobą nerek, z uwzględnieniem jej trzech najczęstszych przyczyn. Grupę kontrolną stanowili pacjenci „zdrowi”, bez dolegliwości, bez rozpoznanej przewlekłej choroby nerek, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, kłębuszkowych chorób nerek i innych obciążeń. U części z nich po wykonaniu badań laboratoryjnych zawartych w projekcie stwierdzono natomiast niedokrwistość, co również postanowiono uwzględnić w tym badaniu. Porównując pacjentów z PChN, uwzględniając płeć badanych osób stwierdzono, że grupy te różnią się istotnie pod względem stężeń kreatyniny – wyższe stężenia kreatyniny odnotowano u mężczyzn niż u kobiet, co wynika z fizjologii – głównie ilości tkanki mięśniowej, przeważającej u mężczyzn. Nie obserwowano natomiast różnic między stężeniem renalazy u kobiet i mężczyzn, co więcej, różnic tych nie uwidoczniło także w grupie kontrolnej, co pozwala stwierdzić, iż renalaza jest parametrem niezależnym od płci. Może to sugerować przewagę renalazy nad kreatyniną w ocenie dysfunkcji nerek lub też przemawiać za jej potencjalną rolą jako badania wskaźnikowego, uzupełniającego stężenia kreatyniny u pacjentów. W badaniu tym, podobnie jak we wcześniejszych publikacjach, stwierdzono pozytywną zależność pomiędzy stężeniem renalazy a progresją dysfunkcji nerek (negatywne korelacje między stężeniami kreatyniny a stężeniami renalazy oraz negatywne korelacje między stężeniami renalazy a eGFR obserwowano w grupie pacjentów z PChN, niezależnie od jej etiologii) co dowodzi, że renalaza jest niewątpliwie związana z pogłębiającą się dysfunkcją nerek. Może to wynikać z uszkodzenia komórek miąższu nerki, w tym apoptozy, skutkującym uwalnianiem z nich renalazy do krwiobiegu, co odzwierciedlają jej wyższe stężenia u pacjentów, u których szacowany GFR jest niższy lub też z jej upośledzonego wydalania w wyniku zmniejszającej się filtracji kłębuszkowej. Zaobserwowano także, że rzeczywiście istnieje zakładana, istotna

statystycznie zależność między poziomem hemoglobiny i stężeniem renalazy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Zależność tę stwierdzono u pacjentów we wszystkich podgrupach – także w grupie kontrolnej. Może to wynikać z faktu, że wraz z progresją PChN pogłębiają się deficyty czerwonekrwinkowe (w związku z uszkodzeniem komórek miąższu nerki powikłanym spadkiem Epo, zaburzeniami gospodarki żelazowej i działaniem toksyn mocznicowych powodującym skrócenie czasu przeżycia erytrocytów) oraz wzrasta stężenie renalazy w surowicy w wyniku uszkodzenia nerek i spadku przesączania kłębuszkowego prowadzącego do jej zmniejszonego wydalania. W grupie chorych z PChN – traktowanej jako całość, bez uwzględnienia etiologii, a także w poszczególnych podgrupach chorych z PChN (z nefropatią cukrzycową, nefropatią nadciśnieniową i KZN) stwierdzono istotne statystycznie zależności między poziomem hemoglobiny i stężeniem kreatyniny czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej, co po raz kolejny dowodzi, że niedokrwistość jest silnie związana z postępującą utratą funkcji nerek. W pracy tej wykazano również, że wśród chorych z PChN bez względu na jej przyczynę i bez uwzględnienia współistniejącej bądź nie niedokrwistości, istnieją istotne statystycznie, ujemne korelacje między poziomem hemoglobiny i renalazy oraz poziomem hemoglobiny i kreatyniny. Ujemną korelację między stężeniem renalazy i stężeniem hemoglobiny stwierdzono także w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej również różnica stężenia renalazy była bliska istotności statystycznej ($p=0,053$), wyższa w grupie chorych ze stwierdzoną niedokrwistością. Przemawia to za tym, że renalaza może być wcześniejszym i bardziej czułym niż kreatynina czynnikiem predykcyjnym PChN, w tym u pacjentów, u których nie stwierdza się jeszcze podwyższonych stężeń kreatyniny. Po uwzględnieniu podziału chorych z PChN na podgrupy pacjentów w zależności od obecności niedokrwistości udało się znaleźć negatywną korelację między stężeniem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny, wykazano także dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny a renalazy – korelacje te nie były obserwowane u pacjentów z grupy PChN bez anemii. W grupie kontrolnej pacjentów ze stwierdzoną niedokrwistością zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny a stężeniem hemoglobiny, natomiast w grupie kontrolnej pacjentów bez tego odchylenia nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji między ocenianymi parametrami. Korelacje te, po uwzględnieniu niedokrwistości, wskazują na istotne znaczenie poziomu hemoglobiny w ocenie dysfunkcji nerek, o czym świadczy towarzyszący spadkowi Hgb wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Wzrost stężenia renalazy w tym przypadku, dodatnio korelujący ze stężeniem kreatyniny jedynie

potwierdza to założenie. Uwzględniając etiologię PChN w grupie pacjentów z towarzyszącą niedokrwistością, u chorych z nefropatią cukrzycową i kłębuszkowym zapaleniem nerek stwierdzono ujemną korelację między stężeniem hemoglobiny i stężeniem kreatyniny w surowicy, czego nie obserwowano u chorych z nefropatią nadciśnieniową. Jedynie w grupie pacjentów z PChN na tle KZN z towarzyszącą niedokrwistością zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny i renalazy w surowicy. W grupie pacjentów z PChN bez towarzyszącej niedokrwistości, u chorych z nefropatią cukrzycową oraz nefropatią nadciśnieniową nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji, natomiast u chorych z PChN na tle KZN bez stwierdzonej dotychczas niedokrwistości, stężenie kreatyniny korelowało dodatnio ze stężeniem renalazy w surowicy. Wyniki te sugerują, że stężenia renalazy jako potencjalnego markera dysfunkcji nerek są bardziej sugestywne i adekwatne w grupie chorych z KZN niż w pozostałych analizowanych nefropatiach. Analiza statystyczna w grupie kontrolnej wykazała istnienie istotnych statystycznie zależności między stężeniami kreatyniny i renalazy w surowicy oraz poziomem hemoglobiny. Poziom hemoglobiny był niższy u pacjentów, u których obserwowano wyższe stężenia kreatyniny, a niższemu poziomowi hemoglobiny towarzyszył wzrost stężenia renalazy w surowicy u tych pacjentów. W grupie kontrolnej stężenie renalazy negatywnie korelowało z poziomem hemoglobiny, jednak nie korelowało w sposób istotny statystycznie ze stężeniem kreatyniny. Jest to zastanawiające, a wyniki te mogą wskazywać, iż niedokrwistość i wzajemne relacje między stężeniami kreatyniny i renalazy w tej grupie chorych są pierwszym sygnałem dysfunkcji nerek. Przemawiać za tym może istnienie takich samych zależności u pacjentów z już rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, brak istotnych korelacji u pacjentów z grupy kontrolnej bez niedokrwistości. Prewencyjnie, pacjentów tych należałoby objąć szczególną opieką i pogłębić diagnostykę, m.in. o dodatkowe badania, w tym obrazowe, aby zminimalizować ryzyko progresji choroby i rozwoju jej powikłań.

W tej pracy nie wykazano istotnych różnic porównując grupy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na tle trzech najczęstszych przyczyn. Zaobserwowano jedynie, że zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową jak i nefropatią nadciśnieniową oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek, spadkowi hemoglobiny towarzyszył wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Nie udało się potwierdzić zakładanego związku renalazy z niedokrwistością u pacjentów z nefropatią cukrzycową, u których współwystępuje

anemia. Zauważono jednak, że różnice stężeń renalazy pomiędzy pacjentami z cukrzycą z już stwierdzoną niedokrwistością i z prawidłowym poziomem hemoglobiny różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$), a stężenia renalazy są wyższe u pacjentów z anemią. Podobnie sytuacja kształtowała się w przypadku stężenia kreatyniny, która w sposób statystycznie istotny była wyższa w grupie pacjentów z nefropatią cukrzycową ze współistniejącą niedokrwistością niż u tych diabetyków, u których parametry czerwonych krwinek pozostawały w normie. Ten sam trend wykazano w przypadku pacjentów z PChN na tle nefropatii nadciśnieniowej, u których niedokrwistości towarzyszyły istotnie statystycznie różnice w stężeniach renalazy i kreatyniny, wyższe niż u chorych bez anemii. Podobnych różnic nie zaobserwowano w grupie chorych z KZN. W pracy tej wykazano, że u chorych z PChN w przebiegu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego niedokrwistość występuje częściej niż u osób z PChN na tle KZN, bez względu na stopień zaawansowania choroby nerek a u pacjentów z PChN niezależnie od jej etiologii wraz z progresją dysfunkcji nerek dochodzi do spadku parametrów czerwonych krwinek. W ujęciu całościowym, bez rozdzielania pacjentów na poszczególne podgrupy (DM, HA, KZN) i bez uwzględniania poziomu hemoglobiny stwierdzono, że stężenia renalazy korelują z poziomem hemoglobiny i stężeniem kreatyniny we krwi tych pacjentów, a stwierdzenie podobnych korelacji w zakresie renalazy i hemoglobiny w grupie kontrolnej może świadczyć o tym, że pojawiająca się niedokrwistość, której towarzyszy wzrost stężenia renalazy może być pierwszym sygnałem rozwijającej się dysfunkcji nerek. Brak istotnych różnic w stężeniach renalazy u mężczyzn i kobiet, który także wykazano w tej pracy (zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej) może okazać się pomocny w przypadkach, gdy stężenia kreatyniny z eGFR okazują się niewystarczające. Renalaza może stanowić dodatkowe narzędzie w ocenie pacjentów zagrożonych dysfunkcją nerek, jednak na ten moment i na podstawie wyników tej pracy, nie można uznać jej za wskaźnik stadium niewydolności nerek, nawet po uwzględnieniu niedokrwistości i stopnia zaawansowania zaburzeń czerwonych krwinek. Renalaza może potencjalnie stanowić pewną wskazówkę mówiącą o zmianach, do których dochodzi w nerce u pacjentów z niedokrwistością a które w konsekwencji mogą prowadzić do postępującej utraty jej funkcji. Uwzględnienie tych zależności daje możliwość wczesnego pogłębienia diagnostyki toczących się możliwych patologii w obrębie nerek i poszukiwania przyczyn stwierdzanych odchyśleń, podjęcia się ich oceny zarówno w badaniach obrazowych jak i poddania tych pacjentów częstszym kontrolom laboratoryjnym. W pracy tej zauważono, że stężenia renalazy są

wyższe u chorych z PChN niż u pacjentów bez towarzyszącej przewlekłej choroby nerek, co potwierdza związek renalazy z upośledzoną funkcją nerek i odpowiada wynikom wcześniej prowadzonych badań wiążących renalazę z PChN. W badaniu tym, przy kwalifikacji do poszczególnych grup, starano się uwzględnić współchorobowość (m.in. współwystępowanie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego), jednak brak możliwości zweryfikowania zebranych danych nie pozwalał z całkowitą pewnością wykluczyć nakładania się na siebie różnych jednostek chorobowych. Bazując jedynie na posiadanych danych, weryfikacja rozpoznań stała się niemożliwa, co stanowi duże ograniczenie w tym badaniu. Między innymi dlatego, w przyszłości planuję poszerzać grupę pacjentów objętych badaniem i podjąć się oceny chorych nie tylko pod kątem rozpoznań już przez nich posiadanych, ale także dokładnej oceny i stratyfikacji ryzyka wystąpienia u nich chorób współistniejących oznaczając między innymi stężenia glukozy, parametry azotemii, stężenia renalazy i kontrolować morfologię krwi obwodowej.

Mimo relatywnie krótkiego stażu pracy zdążyłam się przekonać jak ważna jest prewencja i wczesne interwencje u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Koszty społeczne i ekonomiczne generowane przez źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy choroby nerek, w większości przypadków wiążane niepełnosprawnością, niezdolnością do pracy, leczeniem nerkozastępczym, a także koszty ponoszone przez jednostkowego pacjenta – czyli istotne obniżenie jakości i komfortu życia, można byłoby obniżyć poprzez znalezienie wczesnych markerów zwiastujących ich pojawienie się w niedalekiej przyszłości. Wiemy już, że stężenie kreatyniny, eGFR czy poziom ACR, choć są używane na co dzień w ocenie nefrologicznej pacjentów, nie spełniają roli idealnego markera stopnia zaawansowania PChN. Renalaza, choć wyglądała bardzo obiecująco w wynikach prac zaraz po jej odkryciu, również nie wydaje się spełniać tej roli. Na podstawie wyników mojej pracy mogłaby być ewentualnie używana tylko w prognozowaniu nasilenia PChN u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek. Wymaga to jednak głębszych badań. Być może stworzenie standardów interpretacji stężenia renalazy we krwi oraz w moczu i wzajemnych relacji tych stężeń, zarówno we krwi jak i w moczu, pozwoliłyby na wykorzystanie tego wyjątkowego białka w praktyce klinicznej. W tym celu należałoby również zwrócić szczególną uwagę na ujednoczenie metod oznaczania stężenia tej proteiny. Ewidentny związek renalazy z przewlekłą chorobą nerek oraz obserwacja, że jej stężenia korelują z poziomem hemoglobiny u

pacjentów bez rozpoznanej PChN wydają się być obiecujące, jednak ten problem wymaga kolejnych eksperymentów.

Znalezienie dobrego wskaźnika prognostycznego ewentualnego rozwoju PChN umożliwiłoby wdrożenie wczesnych działań (jak choćby objęcie tych pacjentów szczególnym nadzorem, intensyfikacja leczenia), które mogą spowolnić rozwój powikłań, a tym samym uchronić pacjenta przed konsekwencjami progresji choroby. Z czysto ekonomicznego punktu widzenia profilaktyka, zapobieganie powikłaniom wielonarządowym, pozostanie pacjenta na rynku pracy oraz jego pełna samowystarczalność są zdecydowanie mniej obciążające dla budżetu Państwa niż konieczność wdrożenia specjalistycznego leczenia (m.in. nerkozastępczego, chirurgicznego, kardiologicznego). To wszystko jednak jeszcze przed nami.

Pandemia koronawirusa, z którą wiązały się liczne ograniczenia w kontaktach międzyludzkich i utrudniony dostęp do placówek ochrony zdrowia, dotknęły także chorych przewlekle, w tym pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jak nigdy wcześniej uświadomiłam sobie rolę, jaką odgrywa osobista wizyta w poradni czy w izbie przyjęć i zestawienie obrazu klinicznego z wynikami badań dostarczonych przez pacjenta. Pokazało mi to także, że samo analizowanie suchych danych bez oceny klinicznej chorego, na dłuższą metę może skutkować poważnym zaostrzeniem dotychczas dobrze kontrolowanych chorób.

VI STRESZCZENIE:

Zgodnie z danymi WHO, PChN dotyka około 10% populacji światowej, czyli ponad 800 milionów ludzi. Jest to wciąż jedna z wiodących przyczyn zgonów na świecie. Najczęstszymi przyczynami PChN są cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i kłębuszkowe zapalenia nerek. Niestety, możliwości wczesnego wykrywania PChN są wciąż niewystarczające, a objawy wynikające z postępującej utraty funkcji nerek pojawiają się późno, zwykle w zaawansowanych stadiach PChN, co pogarsza rokowanie. Dostępne wskaźniki oceny funkcji nerek nie są niestety doskonałe. Z tego powodu tak ważne jest znalezienie wczesnego markera postępującej utraty funkcji nerek.

Najczęstszym powikłaniem PChN jest niedokrwistość. Wywołana może być przez wiele czynników, m.in. niedobór EPO, stan zapalny, funkcjonalny i bezwzględny niedobór żelaza czy niewystarczające dostarczanie tego pierwiastka z dietą. U pacjentów z cukrzycą, niedokrwistość towarzysząca PChN pojawia się wcześniej i przebiega gwałtowniej niż u pacjentów z PChN na tle innych patologii.

Renalaza jest definiowaną jako flawoenzym i cytokina proteiną odkrytą w roku 2005 przez naukowców z Yale School of Medicine. Znajdowana jest przede wszystkim w nerkach, gdzie odgrywa rolę w metabolizmie wewnątrzkomórkowym. Postrzega się ją również jako cytokinę o właściwościach protekcyjnych. W dotychczas prowadzonych badaniach stwierdzano pozytywną korelację między stężeniem renalazy a stężeniem kreatyniny, co sprawia, że jest ściśle wiązana z postępującą dysfunkcją nerek. Renalaza znalazła też zastosowanie u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, u których jej wzrost wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z tych przyczyn. Ta niezwykła cząsteczka była też badana w wielu innych patologiach, między innymi u kobiet z preeklampsją, chorych na schizofrenię, w guzach trzustki i innych, co tylko świadczy o jej niezwykłym potencjale.

Głównym celem tej pracy było zbadanie związku pomiędzy stężeniem renalazy w surowicy a występowaniem niedokrwistości oraz wartością GFR u pacjentów z nefropatią cukrzycową, nadciśnieniową i innymi glomerulopatiami. W pracy podjęto się też próby znalezienia ewentualnych zależności pomiędzy stopniem zaawansowania PChN a częstością stwierdzanej niedokrwistości u pacjentów z uwzględnieniem najczęstszych przyczyn PChN w populacji, oceny roli renalazy jako wczesnego markera uszkodzenia nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej, nefropatii nadciśnieniowej i KZN, oceny

wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem kreatyniny, renalazy i poziomem hemoglobiny w u chorych z PChN, a także znalezienia ewentualnego związku między stężeniem renalazy i nasileniem niedokrwistości u pacjentów z PChN na tle nefropatii cukrzycowej.

Badanie miało charakter retrospektywny, zakwalifikowano do niego 149 pacjentów w wieku 18-90 lat (56 kobiet i 93 mężczyzn), z rozpoznaną PChN w stadiach 2-5D wg KDIGO na tle NT, KZN lub DM. W badaniu wzięli udział pacjenci oddziału, poradni i ośrodka dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 PUM. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały brak zgody pacjenta na udział w badaniu, stwierdzenie w trakcie kwalifikacji do badania ostrej choroby infekcyjnej i/lub ostrego uszkodzenia nerek bądź nagłego pogorszenia funkcji nerek z innej przyczyny oraz stosowanie przez chorych preparatów żelaza, erytropoetyny czy przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Pacjentów podzielono na podgrupy „A” i „NO-A” na podstawie norm poziomu hemoglobiny dla płci analizowanego pacjenta stosowanej przez Laboratorium Diagnostyczne Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK2. Wynik poziomu Hgb poniżej zakresu referencyjnego u danego pacjenta był podstawą do włączenia go do podgrupy „A”. Na podstawie stężenia kreatyniny i uwzględniając płeć oszacowano GFR używając wzoru CKD-EPI. Grupę kontrolną stanowiło 28 ochotników bez rozpoznanej przewlekłej choroby nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, KZN, dotychczas bez obciążeń internistycznych, niestosujący żadnych leków przewlekle, w dalszej części badania nazywanej jako „C”, którą w dalszej części badania dzielono na podgrupy tak jak grupę badaną. Stężenie renalazy w surowicy oznaczano kompetencyjnym testem immunoenzymatycznym ELISA. Zastosowano gotowy zestaw odczynnikowy firmy Wuhan EIAab, Chiny (nr kat. E1103H). Przeprowadzono analizę statystyczną przy użyciu programu Statistica 13.0, a dane przedstawiono używając średniej, odchylenia standardowego, mediany, górnego i dolnego kwartyła. Większość z parametrów miało rozkład inny niż normalny, z tego względu użyto nieparametrycznych testów statystycznych (dla dwóch grup niezależnych – U Manna Whitney’ a, dla większej liczby grup testu ANOVA Kruskala-Wallisa). Analizę korelacji przeprowadzono z zastosowaniem współczynnika korelacji rang Spearmana. Wartość uznawaną za istotną statystycznie ustalono na poziomie $\alpha = 0.05$.

W pracy tej stwierdzono istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny w surowicy między kobietami a mężczyznami, nie obserwowano istotnych statystycznie zależności między płcią pacjenta a pozostałymi ocenianymi parametrami.

U kobiet z PChN stwierdzono istotne statystycznie różnice między stężeniami w surowicy renalazy i kreatyniny oraz stężeniem hemoglobiny w grupie PChN F „A” i PChN F „NO-A”. W przypadku mężczyzn z grup PChN M „A” i „NO-A” zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wiekiem mężczyzn w obu podgrupach, a także między stężeniem hemoglobiny, kreatyniny i szacowanym eGFR u tych pacjentów. Stężenia renalazy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między obiema podgrupami. U pacjentów z PChN, między grupami PChN „A” oraz PChN „NO-A” zaobserwowano istotne statystycznie różnice między wszystkimi z ocenianych parametrów.

W grupie PChN DM i PChN HA stwierdzano istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny, renalazy i kreatyniny między podgrupami „A” i „NO-A”. W przypadku pacjentów PChN KZN istotne różnice stwierdzono między poziomem Hgb i stężeniem kreatyniny w podgrupach PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”. W grupie kontrolnej zaobserwowano istotne statystycznie różnice między stężeniami hemoglobiny oraz kreatyniny u kobiet i mężczyzn. U chorych z grupy C „A” i C „NO-A” istotne różnice dotyczyły jedynie poziomu hemoglobiny we krwi.

Między grupą PChN i grupą kontrolną C stwierdzono istotne statystycznie różnice między wiekiem chorych, stężeniem renalazy, stężeniem kreatyniny i w wyliczonym eGFR na podstawie CKD-EPI. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między poziomem hemoglobiny.

U osób z grupy PChN wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy. W grupie PChN stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje między wiekiem a stężeniem kreatyniny, poziomem hemoglobiny a eGFR oraz między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy i ujemne korelacje między wiekiem a poziomem hemoglobiny oraz między wiekiem a eGFR. W grupie PChN „A” stężenie kreatyniny dodatnio korelowało ze stężeniem renalazy w surowicy. Stwierdzono ujemne korelacje między wiekiem pacjenta a eGFR, między stężeniem kreatyniny a eGFR, a także między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny. W grupie PChN „NO-A” zauważono dodatnią korelację między wiekiem pacjentów a stężeniem kreatyniny w surowicy i ujemne korelacje między wiekiem a eGFR oraz stężeniem kreatyniny a eGFR. U tych pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a

pozostałymi zmiennymi oraz między stężeniem renalazy w surowicy i pozostałymi zmiennymi.

W grupie pacjentów PChN DM „A” stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z poziomem hemoglobiny, a także z eGFR. W grupie tej nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między wiekiem chorych a pozostałymi zmiennymi. U pacjentów z podgrupy PChN DM „NO-A” istniała tylko ujemna korelacja między stężeniem kreatyniny a eGRF. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między pozostałymi ocenianymi zmiennymi.

W podgrupie PChN HA „A” nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między żadną z par zmiennych. Ujemna korelacja stężenia kreatyniny i eGFR była na granicy istotności statystycznej ($p=0,07$). Wspomniana korelacja była za to istotna statystycznie w podgrupie chorych z PChN HA „NO-A”. U tych chorych obserwowano także ujemną korelację między wiekiem pacjenta a eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem Hgb i stężeniem renalazy w surowicy w odniesieniu do pozostałych parametrów.

W podgrupie PChN KZN „A” stężenie kreatyniny ujemnie korelowało z eGFR. W odniesieniu do innych parametrów nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy parami zmiennych. W podgrupie PChN KZN „NO-A” zaobserwowano dodatnie korelacje między stężeniem kreatyniny i wiekiem oraz stężeniem kreatyniny i stężeniem renalazy w surowicy. Stwierdzono także, że wiek negatywnie korelował z eGFR u tych pacjentów. Nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między poziomem hemoglobiny a pozostałymi zmiennymi.

W grupie kontrolnej stężenie renalazy korelowało dodatnio z wiekiem pacjenta, natomiast ujemnie z poziomem Hgb. Stężenie kreatyniny korelowało ujemnie z eGFR. Po uwzględnieniu niedokrwistości w grupie „A” zaobserwowano dodatnią korelację między poziomem hemoglobiny a stężeniem kreatyniny w surowicy oraz ujemną korelację między stężeniem kreatyniny i eGFR. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między wiekiem pacjenta i stężeniem renalazy a pozostałymi zmiennymi. W grupie kontrolnej „NO-A”, poza ujemną korelacją między stężeniem kreatyniny i eGFR, nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji między pozostałymi parami zmiennych.

Analiza ANOVA Kruskala-Walisa grupy PChN i grupy kontrolnej wykazała istotne statystycznie różnice między poziomem hemoglobiny w grupie pacjentów PChN

KZN i w grupie pacjentów PChN DM oraz między grupą PChN KZN i PChN HA, między poziomem hemoglobiny w grupie kontrolnej i w grupie pacjentów z PChN HA, między stężeniem renalazy w grupie kontrolnej i grupami PChN DM, PChN HA i PChN KZN, między stężeniem kreatyniny w grupie badanej i grupie kontrolnej a także istotną statystycznie różnicę między stężeniem kreatyniny i szacowanego eGFR w grupie PChN KZN i PChN DM a grupą kontrolną. Zaobserwowano również istotne statystycznie różnice między wiekiem pacjentów z grup PChN HA”A” i PChN DM”A” a grupą kontrolną „A”, między stężeniem hemoglobiny u pacjentów z grupy PChN HA „A” a grupą kontrolną „A”, stężenia renalazy między wszystkimi podgrupami PChN „A” a grupą kontrolną „A”, między stężeniem kreatyniny we wszystkich podgrupach PChN”A” a grupą kontrolną „A”, szacowanego eGFR między grupami pacjentów PChN KZN „A” i PChN DM „A” oraz między PChN HA „A” a grupą kontrolną „A” oraz PChN DM „A” a grupą kontrolną”A”. Natomiast w grupach pacjentów bez towarzyszącej niedokrwistości analiza wykazała istotne statystycznie różnice stężenia renalazy między wszystkimi grupami pacjentów PChN „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”, szacowanego eGFR między PChN DM „NO-A” a PChN KZN „NO-A” oraz PChN DM „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”, istotną statystycznie różnicę szacowanego eGFR między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A”. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic stężenia kreatyniny w ocenianych podgrupach, jednak różnica stężeń kreatyniny między grupą PChN HA „NO-A” a grupą kontrolną „NO-A” była na granicy istotności statystycznej ($p=0,07$). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic stężenia hemoglobiny między wszystkimi z ocenianych grup pacjentów „NO-A”.

Na podstawie wyników tej pracy stwierdzono, że u pacjentów z PChN niezależnie od jej etiologii niedokrwistość nasila się wraz z progresją dysfunkcji nerek. Zaobserwowano, że pacjentów z PChN w przebiegu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego niedokrwistość występuje częściej niż u chorych z PChN na tle KZN bez względu na stopień zaawansowania choroby nerek a częstość występowania niedokrwistości wśród pacjentów z PChN wzrasta z wiekiem i anemia pogłębia się wraz z progresją dysfunkcji nerek. Stwierdzono, że stężenia renalazy są wyższe u chorych z PChN niż u pacjentów bez towarzyszącej przewlekłej choroby nerek, co potwierdza związek renalazy z upośledzoną funkcją nerek. Wywnioskowano także, że u pacjentów bez rozpoznania przewlekłej choroby nerek spadek poziomu hemoglobiny i wzrost stężenia renalazy może być pierwszym sygnałem rozwijającej się dysfunkcji nerek, a pacjentów tych

należałoby objąć intensywnym nadzorem. Renalaza zatem wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerek bez względu na etiologię PChN, jednak jej zastosowanie jako ewentualnego wczesnego prognostyka rozwoju PChN w populacji ogólnej wymaga dalszych badań.

VII SUMMARY:

According to WHO, chronic kidney disease affects around 800 million people, which constitutes for over 10% of the world's general population. It is still one of the leading causes of death worldwide. The most common causes of the progressive decline of glomerular filtration include diabetes, arterial hypertension, and glomerulonephritis. Unfortunately, the possibilities of early diagnosis are still insufficient, as the symptoms of advanced CKD appear relatively late, leading to a worse prognosis. Due to that, there is an urge to find markers of early deterioration of kidney function.

Anemia is a common finding in patients with chronic kidney disease and its cause is multifactorial, i.a. native EPO deficiency, inflammatory milieu, functional or absolute iron deficiency, and insufficient dietary intake. In the diabetic population, CKD-related anemia is proven to develop earlier and be more severe than in nephropathy of other causes.

Renalase is a novel protein, discovered in 2005 by a group of researchers from Yale School of Medicine. It is defined as a flavoenzyme and a cytokine. As a flavoenzyme, it is found mainly in the kidneys, where it plays role in intracellular metabolism. It is thought to be a cytokine with protective properties. In recent studies, a positive correlation between serum renalase and creatinine level was repeatedly shown. Renalase was also linked with cardio-vascular diseases, where it's increase was associated with higher risk of death from this causes. This incredible molecule has also been studied in many other pathologies, including women with preeclampsia, patients affected with schizophrenia, in pancreatic tumors and many other. These facts only prove its extraordinary potential.

The main goal of this research project was to define the correlation between serum renalase, anemia, and glomerular filtration rate in patients with diabetes, arterial hypertension, and glomerulonephritis. Comparing these parameters between the groups may help to establish if renalase can be a useful early marker of kidney function decline. It is possible that serum renalase can act as an "earlier warning" than eGFR, serum creatinine, and/or albuminuria. A possible relationship between renalase levels and the severity of anemia in patients with CKD due to diabetic nephropathy was investigated.

The research was retrospective and included 149 patients aged 18-90 with CKD stage 2-5 of different etiologies (hypertension, diabetes, glomerulonephritis) in the study group. The recruitment took place in the Nephrology Department and Outpatient Clinic

with Dialysis Center. The control group included 28 so far not treated chronically individuals without chronic kidney disease, arterial hypertension, diabetes, or glomerulonephritis. Every participant gave his informed consent to be included in the study. Acute kidney injury, active infection, ESA/iron preparations use or recent blood transfusions were the exclusion criteria. Total of 149 patients with chronic kidney disease, including 56 women and 93 men, were finally qualified to participate in the study, depending on the etiology of CKD: arterial hypertension (40 patients), glomerulonephritis (63 patients), diabetes t1&t2 (46 patients). Blood samples were drawn from all patients included in the study. Patients were divided into anemic ("A") or non-anemic ("NO-A") according to sex-adjusted normal hemoglobin levels in SPSK2 laboratory. Creatinine level together with CKD-EPI calculated eGFR was determined. Additional assessment of renalase level was done using an immunoenzymatic essay (ELISA) by Wuhan EIAab, China, according to producer manual. All the aforementioned data were subjected to further statistical analysis using Statistica 13.0 software. Data were shown as mean, standard deviation, median, upper and lower quartile. U-Mann-Whitney test was used to compare two groups, whilst ANOVA Kruskal-Wallis test was used to compare more than two groups. Spearman rank test was used to study correlation. Statistical significance cutoff was $\alpha = 0.05$.

In this study, a statistically significant difference was found in creatinine serum level between women and men. No statistically significant correlations of patient's sex and other assessed parameters were found. In women with CKD, statistically significant differences were found between serum renalase and creatinine concentrations as well as hemoglobin concentrations in the CKD "A" (anemic) and CKD "NO-A" (non-anemic) groups. In males from the CKD "A" and "NO-A" groups, statistically significant differences were observed in their age, as well as hemoglobin and creatinine levels plus estimated eGFR in these patients. Renalase concentrations showed no significant differences between these two subgroups. Statistically significant differences between all of the assessed parameters were observed between the CKD "A" and CKD "NO-A" groups with no gender distinction.

Comparing the CKD DM and CKD HA groups, statistically significant differences were found in hemoglobin, renalase and creatinine concentrations among patients from the "A" and "NO-A" subgroups. In CKD of glomerulonephritis cohort, significant differences were found in Hgb and creatinine serum level in the "A" (anemic)

and “NO-A” (non-anemic) subgroups. In the control group, statistically significant differences between hemoglobin and creatinine concentrations between men and women were observed. In patients from the control subgroups: "A" and "NO-A", significant differences involved only hemoglobin level.

While comparing the CKD and the control group, statistically significant differences were found between the patients' age, renalase concentration, creatinine serum level and CKD-EPI calculated eGFR. There were no statistically significant differences in hemoglobin levels.

In the CKD group, a significant positive correlation between serum creatinine and serum renalase levels was demonstrated. Significant positive correlations were also found between age and creatinine concentration, hemoglobin concentration and eGFR, as well as creatinine concentration and serum renalase level. Negative correlations occurred between age and hemoglobin level plus between age and eGFR. In the CKD “A” group, creatinine concentration was positively correlated with serum renalase. Negative correlations were found between the patient's age and eGFR, creatinine and eGFR, as well as hemoglobin and creatinine. There was a positive correlation between hemoglobin level and eGFR, but it did not reach statistical significance ($p=0.057$). In the CKD “NO-A” group, a positive correlation was observed between patients' age and serum creatinine, and negative correlations between age and eGFR as well as creatinine and eGFR. No statistically significant correlations were observed between hemoglobin levels nor serum renalase and other variables in these patients.

Among anemic CKD patients with DM, a negative correlation of creatinine serum level with hemoglobin level and also with eGFR was observed. In this group, no statistically significant correlations were observed between the age of patients and other variables. In non-anemic CKD subgroup of DM there was only one, negative correlation between creatinine and eGFR. There were no statistically significant correlations between the other evaluated variables.

In the anemic CKD HA subgroup, no significant correlations were found between any of the pairs of variables. Creatinine and eGFR were negatively correlated, but failed to meet statistical significance ($p=0.07$). Aforementioned correlation, on the other hand, was significantly negative in the group of non-anemic patients with CKD due to arterial hypertension. A negative correlation between patient age and eGFR was also observed.

There were no statistically significant correlations between Hgb and serum renalase levels for the other parameters.

Among anemic CKD patients with glomerulonephritis, creatinine concentration negatively correlated with eGFR. With regard to other parameters, no significant correlations were observed between paired variables. In the non-anemic subgroup of CKD of glomerulonephritis, positive correlations were observed between: creatinine serum level and age, as well as creatinine concentration and serum renalase. Age was also found to negatively correlate with eGFR in these patients. No statistically significant correlations were observed between hemoglobin level and other variables.

In the control group, the renalase concentration was positively correlated with age, and negatively with Hgb level. Creatinine levels correlated negatively with eGFR. After adjusting for anemia, a positive correlation between hemoglobin level and serum creatinine concentration and a negative correlation between creatinine concentration and eGFR were observed in the anemic group. There were no statistically significant correlations between the patients' age and renalase concentration and other variables. In the non-anemic control group, apart from a negative correlation between creatinine and eGFR, no statistically significant correlations were observed between the other pairs of variables.

The Kruskal-Wallis ANOVA comparison of the groups showed statistically significant age differences: between the CKD-glomerulonephritis and CKD-arterial hypertension, the CKD-glomerulonephritis and CKD-DM, the CKD-DM group and the control group, the CKD-arterial hypertension and the control group. Hemoglobin concentrations differed between: CKD-glomerulonephritis patients and CKD-DM patients, CKD-glomerulonephritis and CKD-HA groups, the control group and CKD-HA group. Renalase concentration was significantly different between the control group and all the subgroups: CKD-DM, CKD-HA and CKD-glomerulonephritis. Serum creatinine was different in the study group and the control group. A significant difference was also observed in creatinine concentration between the groups: CKD-glomerulonephritis and CKD-DM, CKD-glomerulonephritis and CKD-HA. Estimated GFR differed between the groups: CKD-glomerulonephritis and CKD-DM, CKD-glomerulonephritis and CKD-HA, CKD-DM and the control group as well as CKD-HA and the control group. In anemic patients, a significant age difference was shown between individuals from the CKD-glomerulonephritis group and CKD-DM group, CKD-glomerulonephritis and

CKD-HA, CKD-HA and CKD-DM groups as well as CKD-glomerulonephritis and the control group.

Other observed differences were: the hemoglobin level in anemic patients from the CKD-HA group and anemic control group; renalase concentrations among all anemic CKD subgroups and anemic control group; creatinine concentration in all anemic CKD subgroups and anemic control group; estimated GFR between anemic CKD-glomerulonephritis and anemic CKD-DM, between anemic CKD-HA and the anemic control group and anemic CKD-DM and the anemic control group.

In the subgroups of patients without concomitant anemia, the following differences were shown: the age of patients among CKD-glomerulonephritis group and CKD-HA, CKD-glomerulonephritis and CKD-DM, CKD-DM and CKD-HA as well as the control group; renalase levels differed significantly between all the CKD groups and the control group; estimated GFR varied: between CKD-DM and CKD-glomerulonephritis groups, as well as CKD-DM and control group. A statistically significant difference in the estimated GFR was also shown between the non-anemic CKD-HA group and the non-anemic control group. No statistically significant differences in creatinine concentrations were observed in the evaluated subgroups, however, the difference in creatinine serum levels between the non-anemic CKD-HA group and the healthy control group was on the verge of statistical significance ($p=0.07$). There were also no statistically significant differences in hemoglobin concentration between all of the assessed groups of non-anemic, healthy patients.

Among patients with CKD, regardless of its etiology, anemia worsens with the progression of renal dysfunction. Moreover, in patients with CKD due to diabetes or hypertension, anemia occurs more often than in patients with CKD due to glomerulonephritis, regardless of the severity of the kidney disease and anemia occurrence increases with age. Higher levels of renalase in patients with CKD in comparison to patients without CKD confirm the association of elevated renalase with impaired renal function. In patients without chronic kidney disease, a decrease in hemoglobin and an increase in renalase concentration may be the first signal of developing renal dysfunction. Those patients should be under rigorous supervision. Moreover, renalase can be an indicator of the degree of kidney damage independently of patients' sex but its role as an early indicator of CKD in general population needs more researches.

VIII BIBLIOGRAFIA:

1. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022 Sep;20:100438.
2. Alebiosu CO, Ayodele OE. The Global Burden of Chronic Kidney Disease and the Way Forward. *Ethn Dis* [Internet]. 2005;15(3):418–23. Available from: <https://www.jstor.org/stable/48666360>
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9888):260–72.
4. Noble R, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2019 Sep;47(9):562–6.
5. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2011 Jul;39(7):402–6.
6. Malekmakan L, Haghpanah S, Pakfetrat M, Malekmakan A, Khajehdehi P. Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009;20(3):501–4.
7. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1659–724.
8. Evans TC, Capell P. Diabetic nephropathy. *Clinical Diabetology* [Internet]. 2001;2(1):15–23. Available from: https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/8916
9. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11.
10. Jazienicka-Kiełb Alicja and Babicki M and KM and OA and MMA. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ – diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ* [Internet]. 2022;8(2):105–11. Available from: <https://www.termedia.pl/Przewlekla-choroba-nerek-w-praktyce-lekarza-POZ-diagnostyka-obraz-kliniczny-postepowanie,98,47177,1,1.html>
11. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294.
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089–100.
13. Król E. RB. PChN - klas., epid.,diag. Król E. *Forum Nefrologiczne*. 2008;1(1):1–6.
14. Przewlekła choroba nerek-dziesięć lat w teorii i praktyce Chronic kidney disease-ten years in the theory and practice. 2013; Available from: www.fn.viamedica.pl
15. de Jong PE. Evaluation of Chronic Kidney Disease.
16. Official Journal Of the internatiOnal SOciety Of nephroIOgy KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Available from: www.publicationethics.org
17. Gelert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. 2019.

18. Myśliwiec M. Interna Szczeklika. Gajewski P, editor. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021. 1614–1633 p.
19. Disability-adjusted life years (DALYs) [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
20. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 2];395:709–33. Available from: <https://www.un.org/>
21. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr 5;16(4):223–37.
22. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszkiewicz A, Litwin M, Kostka-Jeziorny K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2015;1(1):1–70.
23. Gaciong Z, Lewandowski J, Siński M, Abramczyk P. Jak rozpoznać wtórne postaci nadciśnienia tętniczego? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008;2(5):341–8.
24. Januszkiewicz A, Prejbisz A, Dobrowolski P. Interna Szczeklika. Gajewski P, editor. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021. 450–452 p.
25. Costantino VV, Gil Lorenzo AF, Bocanegra V, Vallés PG. Molecular Mechanisms of Hypertensive Nephropathy: Renoprotective Effect of Losartan through Hsp70. *Cells*. 2021 Nov 12;10(11):3146.
26. Małyшко J. 90 N E F R O K A R D I O L O G I A Nefropatia nadciśnieniowa-nefrocentryczny punkt widzenia Hypertensive nephrosclerosis-nephrocentric point of view. *Choroby Serca i Naczyń* [Internet]. 2011;8(4):190–6. Available from: www.chsin.viamedica.pl
27. Lewko B. Leczenie zespołu nerczycowego: immuno- czy raczej podocytoterapia? *Postępy Hig Med Dosw*. 2016 May 5;70:459–70.
28. Perkowska-Ptasińska AK. Rola biopsji nerki w rozpoznawaniu przewlekłych chorób nerek. *Forum Nefrologiczne*. 2008;1(3):109–12.
29. Pęczek K, Nowicki M. Diagnostyka różnicowa ostrego uszkodzenia nerek. *Varia Medica*. 2017;1(1):57–64.
30. Wągrowaska-Danilewicz M. Rodzaje morfologicznych zmian w kłębuszku. *Polish Journal of Pathology Supplement* [Internet]. 2011;13–8. Available from: <https://www.termedia.pl/Rodzaje-morfologicznych-zmian-w-klebuszku,60,17138,1,1.html>
31. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;06(05).
32. Mastalerz-Migas Agnieszka and Czupryniak L and FW and KK and KI and LJ and MM and SK and TT and ZZD. Wytyczne rozpoznawania i leczenia cukrzycy dla lekarzy rodzinnych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Lekarz POZ* [Internet]. 2022;8(4):229–52. Available from: <https://www.termedia.pl/Wytyczne-rozpoznawania-i-leczenia-cukrzycy-dla-lekarzy-rodzinnych-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-Kolegium-Lekarzy-Rodzinnych-w-Polsce-i-Polskiego-Towarzystwa-Diabetologicznego,98,47994,1,1.html>
33. Sieradzki J. Interna Szczeklika. Gajewski P, editor. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021. 1522 p.

34. Maitra A, Abbas A, Kumar V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1156–1226 p.
35. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1047–53.
36. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998 Jul;15(7):539–53.
37. Guidance for Industry Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
38. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
39. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2013;4(6):270.
40. Sieradzki J. *Interna Szczeklika*. Gajewski P, editor. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021. 1560–1578 p.
41. Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jul;18(7):641–7.
42. Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 1999 Feb;245(2):111–26.
43. di Landro D. The effect of metabolic control on development and progression of diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998 Dec 1;13(90008):35–43.
44. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
45. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J, Kubica J. Cukrzyca i dysfunkcja śródbłonna — krótkie spojrzenie na złożony problem. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2011;6(2):109–16.
46. STERN D, YAN S, YAN S, SCHMIDT A. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res Rev*. 2002 Feb;1(1):1–15.
47. Tan KCB, Chow WS, Ai VHG, Metz C, Bucala R, Lam KSL. Advanced Glycation End Products and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jun 1;25(6):1055–9.
48. BASTA G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2004 Sep;63(4):582–92.
49. Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: A link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci*. 2004 Dec;76(7):715–30.
50. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism*. 2000 Feb;49(2):9–13.
51. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 1991 Sep 19;325(12):836–42.
52. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983 Jun 1;32(Supplement_2):64–78.

53. Hałoń A. Zmiany w nerkach w chorobach metabolicznych. Polish Journal of Pathology Supplement [Internet]. 2011;72–81. Available from: <https://www.termedia.pl/Zmiany-w-nerkach-w-chorobach-metabolicznych,60,17144,1,1.html>
54. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(5).
55. J X, G L, P W, H V, X Y, Y L, et al. Kidney and Blood Pressure—The Story Unfolds. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Sep;16(9):2521–7.
56. Strausberg RL, Feingold EA, Klausner RD, Collins FS. The mammalian gene collection. *Science* [Internet]. 1999 Oct 15 [cited 2022 May 6];286(5439):455–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521335/>
57. Human Genome Resources at NCBI - NCBI [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>
58. Wu Y, Wang L, Wang X, Wang Y, Zhang Q, Liu W. Renalase contributes to protection against renal fibrosis via inhibiting oxidative stress in rats. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2018;50(7):1347–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1820-2>
59. Giordano FJ, Wang Y, Desir G V. A Remote Role for Renalase. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:27–8.
60. Beaupre BA, Hoag MR, Moran GR. Renalase does not catalyze the oxidation of catecholamines. *Arch Biochem Biophys*. 2015 Aug;579:62–6.
61. Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, Wu Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation* [Internet]. 2008 Mar 11 [cited 2022 May 6];117(10):1277–82. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732032>
62. Medvedev AE, Veselovsky A v., Fedchenko VI. Renalase, a new secretory enzyme responsible for selective degradation of catecholamines: Achievements and unsolved problems. *Biochemistry (Moscow)* 2010 75:8 [Internet]. 2010 Aug 29 [cited 2022 May 6];75(8):951–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297910080018>
63. Pandini V, Ciriello F, Tedeschi G, Rossoni G, Zanetti G, Aliverti A. Synthesis of human renalase1 in *Escherichia coli* and its purification as a FAD-containing holoprotein. *Protein Expr Purif*. 2010 Aug 1;72(2):244–53.
64. Milani M, Ciriello F, Baroni S, Pandini V, Canevari G, Bolognesi M, et al. FAD-Binding Site and NADP Reactivity in Human Renalase: A New Enzyme Involved in Blood Pressure Regulation. *J Mol Biol*. 2011 Aug 12;411(2):463–73.
65. Desir G v., Tang L, Wang P, Li G, Sampaio-Maia B, Quelhas-Santos J, et al. Renalase Lowers Ambulatory Blood Pressure by Metabolizing Circulating Adrenaline. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* [Internet]. 2012 Aug 6 [cited 2022 May 7];1(4). Available from: </pmc/articles/PMC3487338/>
66. Beaupre BA, Hoag MR, Carmichael BR, Moran GR. Kinetics and equilibria of the reductive and oxidative half-reactions of human renalase with α -NADPH. *Biochemistry* [Internet]. 2013 Dec 10 [cited 2022 May 7];52(49):8929–37. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi401185m>
67. Beaupre BA, Hoag MR, Roman J, Försterling FH, Moran GR. Metabolic function for human renalase: oxidation of isomeric forms of β -NAD(P)H that are inhibitory to primary

- metabolism. *Biochemistry* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2022 May 8];54(3):795–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531177/>
68. Fedchenko VI, Kaloshin AA, Mezhevnikina LM, Buneeva OA, Medvedev AE. Construction of the Coding Sequence of the Transcription Variant 2 of the Human Renalase Gene and Its Expression in the Prokaryotic System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 7];14(6):12764. Available from: </pmc/articles/PMC3709811/>
 69. Wang L, Velazquez H, Moeckel G, Chang J, Ham A, Lee HT, et al. Renalase Prevents AKI Independent of Amine Oxidase Activity. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 May 7];25(6):1226. Available from: </pmc/articles/PMC4033373/>
 70. Wang F, Cai H, Zhao Q, Xing T, Li J, Wang N. Epinephrine Evokes Renalase Secretion via α -Adrenoceptor/NF- κ B Pathways in Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2014 Nov 19 [cited 2022 May 7];39(4):252–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/355802>
 71. Sonawane PJ, Gupta V, Sasi BK, Kalyani A, Natarajan B, Khan AA, et al. Transcriptional regulation of the novel monoamine oxidase renalase: Crucial roles of transcription factors Sp1, STAT3, and ZBP89. *Biochemistry* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2022 May 7];53(44):6878–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25295465/>
 72. Du M, Huang K, Huang D, Yang L, Gao L, Wang X, et al. Renalase is a novel target gene of hypoxia-inducible factor-1 in protection against cardiac ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 May 7];105(2):182–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497549/>
 73. Wang L, Velazquez H, Chang J, Safirstein R, Desir G v. Identification of a receptor for extracellular renalase. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 23 [cited 2022 May 8];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25906147/>
 74. Fedchenko VI, Buneeva OA, Kopylov AT, Veselovsky A V., Zgoda VG, Medvedev AE. Human urinary renalase lacks the N-terminal signal peptide crucial for accommodation of its FAD cofactor. *Int J Biol Macromol*. 2015 Jul;78:347–53.
 75. Fedchenko VI, Kopylov AT, Buneeva OA, Kaloshin AA, Zgoda VG, Medvedev AE. Data in Brief Proteomic profiling data of HEK293 proteins bound to human recombinant renalases-1 and -2. *Data Brief* [Internet]. 2018;21:1477–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.10.137>
 76. Moran GR, Hoag MR. The enzyme: Renalase. *Arch Biochem Biophys*. 2017 Oct;632:66–76.
 77. Baek SH, Cha R hui, Kang SW, Park CW, Cha DR, Kim SG, et al. Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2019 Jul 1;34(4):858–66.
 78. Beaupre BA, Hoag MR, Roman J, Försterling FH, Moran GR. Metabolic Function for Human Renalase: Oxidation of Isomeric Forms of β -NAD(P)H that Are Inhibitory to Primary Metabolism. *Biochemistry*. 2015 Jan 27;54(3):795–806.
 79. Wang L, Velazquez H, Chang J, Safirstein R, Desir G v. Identification of a Receptor for Extracellular Renalase. *PLoS One*. 2015 Apr 23;10(4):e0122932.
 80. Wang L, Velazquez H, Moeckel G, Chang J, Ham A, Lee HT, et al. Renalase Prevents AKI Independent of Amine Oxidase Activity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Jun;25(6):1226–35.
 81. Xu J, Crowley S, Desir G v, Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel , soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure Find the latest

version : Renalase is a novel , soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. 2005;115(5):1275–80.

82. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Malyszko JS, Kozminski P, Zbroch E, Mysliwiec M. Renal Failure Renalase, Stroke, and Hypertension in Hemodialyzed Patients CLINICAL STUDY Renalase, Stroke, and Hypertension in Hemodialyzed Patients. *Ren Fail* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 7];34(6):727–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=irnf20>
83. Zbroch E, Małyszko J, Małyszko J, Koc-Zorawska E, Myśliwiec M. Renalase, kidney function, and markers of endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1–2):40–4.
84. Przybyłowski P, Malyszko J, Kozłowska S, Malyszko J, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Serum Renalase Depends on Kidney Function But Not on Blood Pressure in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2011 Dec 1;43(10):3888–91.
85. Zbroch E, Koc-Zorawska E, Malyszko J, Malyszko J, Mysliwiec M. Circulating levels of renalase, norepinephrine, and dopamine in dialysis patients. *Ren Fail* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 7];35(5):673–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530612/>
86. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Zorawski M, Kozminski P, Zbroch E, Rysz J, et al. Renalase is removed by kidneys and during dialysis - excess related to CKD complications? *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2022 May 7];13(1):134–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515790/>
87. Dziedzic M, Orłowska E, Petkowicz B, Bednarek-Skublewska A, Solski J, Goździewska M. Levels of renalase and advanced oxidation protein products with regard to catecholamines in haemodialysed patients. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 8];24(3):453–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954489/>
88. Wiśniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, Marchelek-Myśliwiec M, Dołęgowska B, Domański L, et al. The Effect of Bilateral Nephrectomy on Renalase and Catecholamines in Hemodialysis Patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2022 May 8];18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200667/>
89. Quelhas-Santos J, Soares-Silva I, Fernandes-Cerqueira C, Simões-Silva L, Ferreira I, Carvalho C, et al. Plasma and urine renalase levels and activity during the recovery of renal function in kidney transplant recipients. *Exp Biol Med.* 2014 Apr 5;239(4):502–8.
90. Wiśniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, Marchelek-Myśliwiec M, Dołęgowska B, Domański L, et al. Chronic kidney disease is associated with increased levels of renalase in serum and decreased in erythrocytes. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2019 Nov 29 [cited 2022 May 8];129(11):790–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688840/>
91. Yin J, Liu X, Zhao T, Liang R, Wu R, Zhang F, et al. A protective role of renalase in diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 8];134(1):75–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899483/>
92. Huang Y sha, Lai J bo, Li S fa, Wang T, Liu Y nan, Zhang Q xia, et al. Relationship between Renalase Expression and Kidney Disease: an Observational Study in 72 Patients Undergoing Renal Biopsy. *Current Medical Science* 2018 38:2 [Internet]. 2018 Apr 30 [cited 2022 May 8];38(2):268–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-018-1875-4>

93. Elcioglu OC, Afsar B, Takir M, Toprak AE, Bakan A, Bakan S, et al. Renalase: Another puzzle piece between hypertension and simple renal cysts? *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2022 May 8];47(7):1181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987344/>
94. Zhao B, Zhao Q, Li J, Xing T, Wang F, Wang N. Renalase protects against contrast-induced nephropathy in Sprague-Dawley rats. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan 30 [cited 2022 May 8];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635854/>
95. Lee HT, Kim JY, Kim M, Wang P, Tang L, Baroni S, et al. Renalase protects against ischemic AKI. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2022 May 7];24(3):445–55. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/24/3/445>
96. Wang F, Zhang G, Xing T, Lu Z, Li J, Peng C, et al. Renalase contributes to the renal protection of delayed ischaemic preconditioning via the regulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *J Cell Mol Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 May 8];19(6):1400–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781495/>
97. Wang F, Yin J, Lu Z, Zhang G, Li J, Xing T, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase. *EBioMedicine* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 8];9:356–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333047/>
98. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010 Jan;24(1):39–47.
99. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2022;9(1). Available from: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/9/1/e000759>
100. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab.* 2015;06(05).
101. Białobrzaska B. Anemia nerkopochodna - — co należy wiedzieć o oszczędzaniu krwi u pacjentów hemodializowanych? *Forum Nefrologiczne.* 2016;9(1):59–65.
102. Ferrier D. *Biochemia.* Chlubek D, editor. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2018. 465–467 p.
103. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44–50.
104. Podolak-Dawidziak M, Solnica B. *Interna Szczeklika.* Gajewski P, editor. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021. 1747–1748 p.
105. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care.* 2004 May 1;27(5):1047–53.
106. Guidance for Industry Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
107. Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. In 2019. p. 17–45.
108. Kaczorowska-Hać B, Kaczor JJ. [Hfe protein impact on iron metabolism]. *Dev Period Med.* 2017;21(2):85–90.
109. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001 Oct 1;38(4):803–12.

110. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab.* 2015;06(05).
111. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119.
112. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, Launay Vacher V, Isnard Bagnis C. Anemia and Diabetes. *Am J Nephrol.* 2004;24(5):522–6.
113. TAKAKU F, HIRASHIMA K, OKINAKA S. Effect of the Bilateral Section of the Splanchnic Nerve on Erythropoiesis. *Nature.* 1961 Jul 1;191(4787):500–1.
114. Beynon G. The influence of the autonomic nervous system in the control of erythropoietin secretion in the hypoxic rat. *J Physiol.* 1977 Apr 1;266(2):347–60.
115. Cotroneo P, Maria Ricerca B, Todaro L, Pitocco D, Manto A, Ruotolo V, et al. Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000 May;16(3):172–6.
116. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 28];63(5):820. Available from: </pmc/articles/PMC4001724/>
117. Wang Y, Safirstein R, Velazquez H, Guo X jia, Hollander L, Chang J, et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling Extracellular renalase protects against renal injury The mechanism of renalase ' s cytoprotective properties. 2017;21(7):1260–5.
118. Yin J, Liu X, Zhao T, Liang R, Wu R, Zhang F, et al. A protective role of renalase in diabetic nephropathy. *Clin Sci.* 2020;134(1).
119. Kolodecik TR, Reed AM, Date K, Shugrue CA, Patel V, Chung S lin, et al. cro The serum protein renalase reduces injury in experimental pancreatitis. 2017;292:21047–59.
120. Wybraniec MT, Mizia-stec K. Renalase and Biomarkers of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. 2016;(Cm):25–36.
121. Fedchenko VI, Buneeva OA, Kopylov AT, Veselovsky A v., Zgoda VG, Medvedev AE. Human urinary renalase lacks the N-terminal signal peptide crucial for accommodation of its FAD cofactor. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 May 8];78:347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910647/>
122. Chang J, Guo X, Rao V, Gromisch ES, Chung S, Kluger HM, et al. Identification of Two Forms of Human Plasma Renalase, and Their Association With All-Cause Mortality. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 8];5(3):362–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154458/>
123. Yin J, Lu Z, Wang F, Jiang Z, Lu L, Miao N, et al. Renalase attenuates hypertension , renal injury and cardiac remodelling in rats with subtotal nephrectomy. 2016;20(6):1106–17.
124. Wu Y, Wang L, Deng D, Zhang Q, Liu W. Renalase Protects against Renal Fibrosis by Inhibiting the Activation of the ERK Signaling Pathways. 2017;1:1–25.
125. Huang Y sha, Lai J bo, Li S fa, Wang T, Liu Y nan, Zhang Q xia. Relationship between Renalase Expression and Kidney Disease: an Observational Study in 72 Patients Undergoing Renal Biopsy *. 2018;38(2):268–76.
126. Huang Z, Li Q, Yuan Y, Zhang C, Wu L, Liu X, et al. Renalase attenuates mitochondrial fi ssion in cisplatin-induced acute kidney injury via modulating sirtuin-3. *Life Sci*

- [Internet]. 2019;222(November 2018):78–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.042>
127. Akbari H. Atorvastatin and losartan may upregulate renalase activity in hypertension but not coronary artery diseases: The role of gene polymorphism. 2019;(November 2018):9159–71.
 128. Wang F, Yin J, Lu Z, Zhang G, Li J, Xing T, et al. EBioMedicine Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase. EBIOM [Internet]. 2016;9:356–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.017>
 129. Knop W, Serwin NM, Cecerska-Heryć E, Grygorcewicz B, Dołęgowska B, Gomółka A, et al. Elevated levels of renalase, the β -nad(P)h isomerase, can be used as risk factors of major adverse cardiovascular events and all-cause death in patients with chronic kidney disease. *Biomolecules*. 2021;11(10).
 130. Schlaich MP, Lambert GW, Eikelis N. Renalase — a potential biomarker for risk of atrial fibrillation ? 2018;1201–2.
 131. Li Y, Wu W, Liu W, Zhou M. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: A promising therapeutic target. Vol. 131, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020.
 132. Hu N, Wang J, Hu P, Li Z. Investigation of Renalase gene rs2576178 polymorphism in patients with coronary artery disease. 2018;0(September):4–8.
 133. Shi W bin, Wang H yong. The association study on renalase polymorphism and hypertension : a meta-analysis. 2015;8(6):9505–11.
 134. Lv Y bo, Wang Y, Ma W ge, Yan D yi, Zheng W ling. Association of Renalase SNPs rs2296545 and rs2576178 with the Risk of Hypertension : A. 2016;(subgroup 1):1–14.
 135. Kandil NS, Sharkawy RM El, Desouky LMI, Kandil LS, Masoud IM, Amin NG. Renalase gene polymorphisms (rs2576178 and rs10887800) in Egyptian hypertensive end stage renal disease patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Jul 29];19(4):379–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863018300247>
 136. Musiałowska D, Małyszko J. Renalase — a new marker or just a bystander in cardiovascular disease : clinical and experimental data. 2016;937–42.
 137. Li X, Xie Z, Lin M. Renalase Protects the Cardiomyocytes of Sprague-Dawley Rats Against Ischemia and Reperfusion Injury by Reducing Myocardial Cell Necrosis and Apoptosis. 2015;410013:215–22.
 138. Wang Y, Lv Y bo, Chu C, Wang M, Xie B qing, Wang L, et al. Plasma Renalase is Not Associated with Blood Pressure and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Chinese Adults With Normal Renal Function. 2016;710061(277):837–47.
 139. Lee I te. Serum Renalase Levels Are Predicted by Brain-Derived Neurotrophic Factor and Associated with Cardiovascular Events and Mortality after Percutaneous Coronary Intervention.
 140. Baek SH, Cha RH, Kang SW, Park CW, Cha DR, Kim SG, et al. Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *Korean Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 26];34(4):858–66. Available from: </pmc/articles/PMC6610203/?report=abstract>
 141. Cerqueira A, Quelhas-Santos J, Ferreira I, Sampaio S, Relvas M, Marques N, et al. Circulating Renalase as Predictor of Renal and Cardiovascular Outcomes in Pre-Dialysis

- CKD Patients: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Life (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 8];11(3):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800219/>
142. Wybraniec MT, Bożentowicz-Wikarek M, Chudek J, Mizia-Stec K. Urinary renalase concentration in patients with preserved kidney function undergoing coronary angiography. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 May 8];23(2):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778420/>
 143. You NN, Jiang WH, Lin MY, Li XG, Wu YY, Li JY, et al. The role of urinary renalase on early-stage renal damage in Chinese adults with primary hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 8];245(6):576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102561/>
 144. Biomarker N, Njen RI, Sa O, Supstratima S. A NOVEL BIOMARKER RENALASE AND ITS RELATIONSHIP WITH ITS SUBSTRATES IN SCHIZOPHRENIA. 2019;38(3):299–305.
 145. Czubińska-Łada J, Gliwińska A, Badeński A, Szczepańska M. Associations between renalase concentration and the occurrence of selected diseases. Vol. 71, *Endokrynologia Polska*. 2020.
 146. Bagci B, Karakus S, Bagci G, Sancakdar E. Renalase gene polymorphism is associated with increased blood pressure in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jul 29];6(2):115–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778916300228>
 147. Shiromoto J, Sugasawa T, Yoshida Y, Aoki K. Influence of acute exercise on renalase and its regulatory mechanism. *Life Sci* [Internet]. 2018;210(April):235–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.042>
 148. Guo X, Hollander L, Macpherson D, Wang L, Velazquez H, Chang J, et al. Inhibition of renalase expression and signaling has antitumor activity in pancreatic cancer. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2016;(February):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep22996>
 149. Jamil Z, Shahid S, Baig E, Ahmad R, Subhani F, Sadia S. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology Serum anti mullerian hormone and renalase levels in predicting the risk of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;58(2):188–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.003>
 150. Elcioglu OC, Afsar B, Takir M, Toprak AE, Bakan A, Bakan S, et al. Renalase: Another puzzle piece between hypertension and simple renal cysts? *Int Urol Nephrol*. 2015 Jul 19;47(7):1181–6.
 151. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. 2018;
 152. Walker HKHWDHJW. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterwoths; 1990.
 153. Samra M, Abcar AC. False Estimates of Elevated Creatinine. *Perm J*. 2012 Jun;16(2):51–2.
 154. Jacobson TA. Toward “Pain-Free” Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clin Proc*. 2008 Jun;83(6):687–700.
 155. Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Medicine*. 2018 Apr;97(14):e0318.

156. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Aug;10(8):1444–58.
157. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999 Oct;16(10):813–9.
158. Rarick MU, Espina BM, Colley DT, Chrusoskie A, Gandara S, Feinstein DI. Treatment of a Unique Anemia in Patients With IDDM With Epoetin Alfa. *Diabetes Care*. 1998 Mar 1;21(3):423–6.
159. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia With Erythropoietin Deficiency Occurs Early in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2001 Mar 1;24(3):495–9.
160. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol*. 1998;11(2):83–6.
161. Trevest K, Treadway H, der Cingel GH van, Bailey C, Abdelhafiz AH. Prevalence and Determinants of Anemia in Older People With Diabetes Attending an Outpatient Clinic: A Cross-Sectional Audit. *Clinical Diabetes*. 2014 Oct 1;32(4):158–62.
162. Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 Jan;17(suppl_1):67–72.
163. Valderrabano F. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Jan 1;18(1):89–100.
164. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized Anemia in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1164–9.
165. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, Tolika P, Alexandrou D, Avdelidou A, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol*. 2016;5(4):358.

IX SPIS RYCIN:

Ryc. 1 Czynniki wpływające na zaostrzenie PChN(18).....	15
Ryc. 2: Uproszczony schemat powikłań PChN.....	16
Ryc. 3 Zmiany obserwowane w nefropatii nadciśnieniowej(26).	23
Ryc. 4 Składowe w rozpoznaniu kłębuszkowej choroby nerek.....	26
Ryc. 5: Działanie insuliny(33).	30
Ryc. 6: Kryteria rozpoznania cukrzycy wg PTD 2022. 1HbA1c – hemoglobina glikowana – parametr nieprzydatny u chorych z niedokrwistością, 2 - objawy hiperglikemii (ryc. 7), 3 - OGTT – doustny test tolerancji glukozy(32).....	31
Ryc. 7: Obraz kliniczny w cukrzycy(32)	32
Ryc. 8: Powikłania cukrzycy.	33
Ryc. 9 Zmiany w kłębuszkach nerkowych, śródmiąszcu i naczyniach w przebiegu hiperglikemii(53).	39
Ryc. 10: hRenalaze-1 – budowa i występowanie.	41
Ryc. 11: Wewnątrzkomórkowa funkcja enzymatyczna renalazy(78).	44
Ryc. 12: Cytoprotekcyjna funkcja renalazy.....	45
Ryc. 13: Niedokrwistość nerkopochodna – przyczyny.	49
Ryc. 14: schemat działania hepcydyny na gospodarkę żelazową. RBC – eryocyty, HFE -hefajstyna, HJV – hemojuwelina, TFR2 – receptor dla transferyny.....	51
Ryc. 15: Charakterystyka grupy badawczej.	56
Ryc. 16: Schemat badania.....	57
Ryc. 17: Wzór CKD-EPI.	58
Ryc. 18: Podział grupy PChN.....	61
Ryc. 19: Podział grupy badawczej w zależności od stwierdzonej w badaniach niedokrwistości/prawidłowego stężenia hemoglobiny.	62
Ryc. 20: Podział pacjentów w zależności od niedokrwistości towarzyszącej PChN z uwzględnieniem tła PChN.	62
Ryc. 21: Charakterystyka grupy kontrolnej.....	63
Ryc. 22 Porównanie stężeń u pacjentów z PChN „A” w zależności od etiologii. Stężenia renalazy w podgrupach PChN DM, PChN HA, PChN KZN. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy ($p>0,05$).	71
Ryc. 23: Porównanie stężeń u pacjentów z PChN „NO-A” w zależności od etiologii PChN. Stężenia renalazy w podgrupach PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A”, PChN KZN „NO-A”. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy ($p>0,05$).....	72
Ryc. 24 Porównanie stężeń renalazy u pacjentów z grupy PChN z niedokrwistością i bez niedokrwistości. Stężenia renalazy różniły się statystycznie w tych podgrupach (PChN „A” i PChN „NO-A”), $p<0,05$	73
Ryc. 25. Porównanie stężeń u pacjentów z PChN w zależności od płci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy u kobiet i u mężczyzn z PChN ($p>0,05$).....	74
Ryc. 26: Porównanie stężeń renalazy u kobiet z PChN „A” i PChN „NO-A”. Stężenia renalazy różniły się istotnie statystycznie w zależności od stwierdzonej lub nie niedokrwistości ($p<0,05$).	75
Ryc. 27: Porównanie stężeń renalazy u mężczyzn z PChN „A” i PChN „NO-A”. Różnica stężeń renalazy w obu podgrupach była bliska granicy istotności statystycznej ($p=0,08$).	76
Ryc. 28: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN DM w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń były istotne statystycznie ($p<0,05$).....	77

Ryc. 29: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN HA w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń były istotne statystycznie ($p < 0,05$).....	78
Ryc. 30: Porównanie stężeń renalazy w podgrupie PChN KZN w zależności od stwierdzonej bądź nie niedokrwistości. Różnice stężeń w badanej podgrupie nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).	79
Ryc. 31: Porównanie stężeń renalazy między grupami PChN DM „A”, PChN HA „A”, PChN KZN „A” a grupą kontrolną (C). Różnice stężeń renalazy były istotne statystycznie pomiędzy wszystkimi podgrupami PChN a grupą kontrolną ($p < 0,05$) natomiast stężenia renalazy nie różniły się w sposób istotny statystycznie między poszczególnymi podgrupami z grupy PChN ($p > 0,05$).	80
Ryc. 32 Porównanie stężeń renalazy między grupami PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A”, PChN KZN „NO-A” a grupą kontrolną (C „NO-A”). Różnice stężeń renalazy były istotne statystycznie pomiędzy wszystkimi podgrupami PChN a grupą kontrolną ($p < 0,05$), natomiast stężenia renalazy nie różniły się w sposób istotny statystycznie między poszczególnymi podgrupami z grupy PChN ($p > 0,05$).....	81
Ryc. 33: Porównanie stężeń renalazy między kobietami a mężczyznami z grupy kontrolnej (C). Stężenia renalazy nie różniły się istotnie statystycznie w zależności od płci badanego pacjenta ($p > 0,05$).....	82
Ryc. 34: Porównanie stężenia renalazy między pacjentami z grupy kontrolnej C ze stwierdzoną bądź bez stwierdzonej niedokrwistości. Różnica stężenia renalazy w tych podgrupach była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,053$), wyższe stężenia renalazy obserwowano u pacjentów z niedokrwistością.	83

X SPIS TABEL:

Tabela 1: Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek wg KDIGO (2012)(15,16) – każde obecne przez co najmniej 3 miesiące. <i>Albumin excretion rate</i> ^a – wskaźnik wydalania albuminy w jednostce czasu; <i>Albumin-to-creatinin ratio</i> ^b – wskaźnik albumina/kreatynina.....	11
Tabela 2: klasyfikacja PChN wg eGFR (G) wg KDIGO(15).....	11
Tabela 3: klasyfikacja PChN wg albuminurii (A) wg KDIGO(15,16).....	12
Tabela 4: Szacowanie ryzyka przewlekłej choroby nerek zgodnie z nową klasyfikacją wg KDIGO: zielony – małe ryzyko; żółty – pośrednie ryzyko; pomarańczowy – wysokie ryzyko; czerwony – bardzo wysokie ryzyko(15,16).....	12
Tabela 5: Przyczyny schyłkowej choroby nerek u pacjentów hemodializowanych w Polsce w 2005r.(13).	13
Tabela 6: Czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek(17).....	13
Tabela 7: Obraz kliniczny w PChN(18).	17
Tabela 8: Objawy kliniczne w zależności od kategorii G (GFR) w PChN(18).....	18
Tabela 9: Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego(22).	20
Tabela 10: Nadciśnienie tętnicze, przyczyny(24).....	21
Tabela 11: Manifestacje i przyczyny glomerulopatii 25	25
Tabela 12: rodzaje zmian morfologicznych stwierdzane w kłębuszkach..... 27	27
Tabela 13: Rodzaje zmian histopatologicznych obserwowanych w strukturze kłębuszka nerkowego z uwzględnieniem ich przyczyn..... 28	28
Tabela 14: Rodzaje zmian histopatologicznych obserwowanych w naczyniach włosowatych kłębuszka nerkowego z uwzględnieniem ich przyczyn..... 29	29
Tabela 15: Przewlekłe powikłania cukrzycy(40)..... 34	34
Tabela 16: Podział nefropatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 wg Mogensena(52)..... 37	37
Tabela 17: różnicowanie niedoboru żelaza u chorych z PChN(103) 50	50
Tabela 18: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN bez podziału na podgrupy. 60	60
Tabela 19: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN z podziałem na płeć..... 64	64
Tabela 20: Charakterystyka grupy badanej – wszystkie kobiety z PChN w zależności od stwierdzanej niedokrwistości..... 64	64
Tabela 21: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy mężczyźni z PChN w zależności od stwierdzanej niedokrwistości..... 65	65
Tabela 22: Charakterystyka grupy badanej – wszyscy pacjenci z PChN w zależności od stwierdzanej niedokrwistości..... 65	65
Tabela 23: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM, PChN HA i PChN KZN wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallis) z uwzględnieniem analizy post-hoc.66	66
Tabela 24: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM „A”, PChN HA „A” i PChN KZN „A” wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallis) z uwzględnieniem analizy post-hoc. 66	66
Tabela 25: Dane opisowe badanych podgrup PChN DM „NO-A”, PChN HA „NO-A” i PChN KZN „NO-A” wraz z analizą statystyczną (ANOVA Kruskala-Wallis) z uwzględnieniem analizy post-hoc..... 67	67
Tabela 26: Dane opisowe grupy PChN DM z porównaniem podgrup PChN DM „A” i PChN DM „NO-A”..... 67	67
Tabela 27: Dane opisowe grupy PChN HA z porównaniem podgrup PChN HA „A” i PChN HA „NO-A” 68	68
Tabela 28: Dane opisowe grupy PChN KZN z porównaniem podgrup PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”..... 68	68

Tabela 29: Dane opisowe grupy C z porównaniem podgrup C F i C M.	69
Tabela 30: Dane opisowe grupy C z porównaniem podgrup C „A” i C „NO-A”.	69
Tabela 31: Porównanie danych grup PChN i C.	70
Tabela 32: Korelacja między stężeniem kreatyniny i renalazy w surowicy w grupie pacjentów z PChN.	84
Tabela 33: Korelacje między ocenianymi zmiennymi w grupie PChN.	85
Tabela 34: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN „A” i „NO-A”	87
Tabela 35: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN DM „A” i PChN DM „NO-A”.	89
Tabela 36: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi podgrupach PChN HA „A” i PChN HA „NO-A”.	90
Tabela 37: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach PChN KZN „A” i PChN KZN „NO-A”.	91
Tabela 38: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w grupie C.	93
Tabela 39: : Korelacje między ocenianymi zmiennymi w podgrupach C „A” i C”NO-A”	94