

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



Lek Rafał Heryć

**Renalaza, dopamina i norepinefryna, jako markery rozwoju nadciśnienia
tętniczego, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab. n.med. Magda Wiśniewska

Szczecin 2023 r.

*Serdeczne podziękowania dla Pani dr hab. n. med. Magdy Wiśniewskiej promotor mojej pracy,
Pana Prof. dr hab.n.med. Kazimierza Ciechanowskiego,
za cierpliwość, wyrozumiałość, cenne wskazówki, możliwość rozwoju i poświęcony mi czas.
Dziękuję również Pani Prof. Barbarze Dołęgowskiej za możliwość realizacji części
laboratoryjnej mojej pracy w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej.
Mojej żonie dr n.med. Elżbiecie Cecerskiej-Heryć dziękuję za ogromne wsparcie, wyrozumiałość
i miłość.*

*Pracę tę dedykuję moim Rodzicom, Żonie i Synkowi,
którzy pomogli mi w ukończeniu kolejnego etapu mojej naukowej drogi,
za pomoc, dobre rady, cierpliwość, otuchę, i nieustanną motywację.*

WYKAZ SKRÓTÓW	5
I WSTĘP	8
1. Przewlekła choroba nerek (PChN)	8
1.2 Leczenie przewlekłej choroby nerek	14
1.3. Leczenie zachowawcze	14
1.3.1 Leczenie nerkozastępcze (RRT).....	15
1.3.2 Hemodializa (HD)	15
1.3.3 Dializa otrzewnowa (PD)	17
1.3.4 Przeszczepienie nerki	19
2. Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek	21
2.1 Znaczenie nerek w regulacji ciśnienia tętniczego	24
3. Znaczenie renalazy, w przewlekłej chorobie nerek.....	26
4. Znaczenie dopaminy i noradrenaliny (norepinefryna) w przewlekłej chorobie nerek i nadciśnieniu tętniczym	29
5. Znaczenie norepinefryny (NE; noradrenaliny) w PChN i nadciśnieniu tętniczym	31
II CEL PRACY	35
Celem niniejszej pracy była:	35
III MATERIAŁ I METODY	36
1. Charakterystyka grupy badanej	36
2. Materiały	39
3. Metody oznaczania parametrów biochemicznych, stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny.....	39
3.1 Oznaczanie parametrów biochemicznych w surowicy.....	39
3.2 Oznaczanie stężenia renalazy	39
3.3 Oznaczanie stężenia dopaminy.....	40
3.4 Oznaczanie stężenia noradrenaliny	41
4. Analiza statystyczna	42
IV WYNIKI.....	43
1. Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej... 43	
2. Wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny	61
3. Wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny	64
5. Analiza Korelacji rang Spearmana oraz regresji wieloczynnikowej	70
6. Analiza regresji czynnikowej	73

V DYSKUSJA.....	75
5.1 Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej w porównaniu do grupy kontrolnej	76
5.2 Wpływ przyczyny, stadium przewlekłej choroby nerek oraz czasu trwania dializy na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny	83
VI PODSUMOWANIE I WNIOSKI	90
VII BIBLIOGRAFIA	93
III V STRESZCZENIE	105
IX SUMMARY	110
X SPIS TABEL	114
XI SPIS RYCIN	116

WYKAZ SKRÓTÓW

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny

ACR – stosunek albumina: kreatynina

ADPKD – autosomalna dominująca wielotorbielowata choroba nerek

AIDS – zespół niewydolności oddechowej

AKI – ostre uszkodzenie nerek

AR – receptor adrenergiczny

ARB – antagoniści receptora angiotensyny

ATP - adenozylo – 5` - trifosforan

C5 – składowa układu dopełniacza

CAD – choroba wieńcowa

CADO – ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa

CCDO – dializa otrzewnowa przeprowadzana za pomocą cyklera

CDO – ciągła dializa otrzewnowa

COVID-19 - choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2

CVD – choroba sercowo-naczyniowa

DA – dopamina

DBH – enzym beta-hydroksylazy dopaminowej

DDO – dializa przerywana

DGF – opóźniona funkcja przeszczepu

DO – pacjenci dializowani otrzewnowo

DOPA – dihydroksyfenyloamina

EGF – czynnik wzrostu naskórka

eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

EKSD – schyłkowa choroba nerek

G1-G5 – stadia przewlekłej choroby nerek

GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej

HD A – pacjenci hemodializowani, przez zabiegiem hemodializy

HD B – pacjenci hemodializowani, po zabiegu hemodializy

I/R – uszkodzenie niedokrwiennie – reperfuzyjne

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Kt/V – wskaźnik efektywności dializy

KTx – przeszczepienie nerki

KZN- kłębuszkowe zapalenie nerek

MACCE – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe i mózgowo naczyniowe

MACE - – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe

MAPK – kinaza aktywowana mitogenem

NADP – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego

NE – norepinefryna

NK – grupa kontrolna

NT – nadciśnienie tętnicze

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PAF – czynnik aktywujący płytki krwi

PChN – przewlekła choroba nerek

PH – nadciśnienie płucne

PNN – pacjenci leczeni zachowawczo

PNN – przewlekła niewydolność nerek

PPARs – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów

PRA – aktywność reninowa osocza

RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

RRT – terapia nerkozastępcza

RSNA – nerkowe nerwy współczulne

SAP – ciśnienie skurczowe

SGLT-1 -inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego

SSAO – oksydaza aminowa wrażliwa na semikarbazyd

TE A – pacjenci przed przeszczepieniem nerki

TE B – pacjenci po przeszczepieniu nerki

TGF- β – transformujący czynnik wzrostu

TH – hydroksylaza tyrozynowa

TMB – tetrametyloheksydyna

UOO – jednostronna niedrożność moczowodu

VAP-1 białko adhezji naczyniowej -1

α 2-AR - α 2 receptor adrenergiczny

α -SMA – α aktyna mięśni gładkich

I WSTĘP

1. Przewlekła choroba nerek (PChN)

Przewlekła choroba nerek (PChN) rozwija się w wyniku wielu heterogenicznych szlaków chorobowych, które nieodwracalnie zmieniają funkcję i strukturę nerek na przestrzeni miesięcy lub lat. Rozpoznanie PChN opiera się na stwierdzeniu przewlekłego pogorszenia czynności nerek i ich strukturalnego uszkodzenia. Najlepszym dostępnym wskaźnikiem ogólnej czynności nerek jest współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR – *glomerular filtration rate*), który jest równy całkowitej ilości płynu przefiltrowanego przez wszystkie funkcjonujące nefrony w jednostce czasu [1,2]. Definicja i klasyfikacja PChN zmieniały się z biegiem lat, ale obecnie wytyczne opisują PChN, jako nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, mające znaczenie dla zdrowia, wykazane przez GFR poniżej 60 ml/min na 1,73 m²; markery uszkodzenia nerek, lub oba z tych czynników, utrzymujące się co najmniej 3 miesiące, niezależnie od przyczyny [3]. Kryteria rozpoznania PChN znajdują się w tabeli nr 1. Gdy GFR jest mniejszy niż 15 ml/min na 1,73m² (kategoria G5, tabela 1), mamy wówczas do czynienia ze schyłkową chorobą nerek (ESKD – *End stage kidney disease*) i koniecznym może być rozpoczęcie terapii nerkozastępczej w formie dializy lub przeszczepienia nerki.

Zachorowalność roczna na PChN wynosi w przybliżeniu 150 mln na świecie. W Stanach Zjednoczonych na przewlekłą chorobę nerek choruje około 11% osób dorosłych co stanowi 30% osób powyżej 65 roku życia (w stadiach G3-G5 około 8%). W Polsce w stadium G3-G5 PChN możemy obserwować już u 21% ogółu osób >65 roku życia, natomiast ekstrapolowana chorobowość wynosi 4-5 mln [1].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek [1,2].

Kryterium	
Jedno lub oba z następujących dwóch kryteriów przez co najmniej 3 miesiące	
Zmniejszenie GFR	<60 ml/min/1,73 m ³ (kategoria G3a – G5)
Markery uszkodzenia nerek jeden lub więcej	
Uszkodzenie nerek definiowane jako nieprawidłowości czynnościowe lub strukturalne:	Albuminuria (stosunek albumina: kreatynina [ACR] ≥ 30 mg/g) Nieprawidłowe osady moczu Zaburzenia czynności cewek nerkowych, Nieprawidłowości strukturalne wykryte, przez badania obrazowe Nieprawidłowości histopatologiczne Stan po transplantacji nerek

Do najczęstszych przyczyn PChN należą:

- Cukrzycowa choroba nerek,
- Pierwotne i wtórne glomerulopatie
- Nefropatia nadciśnieniowa,
- Przedłużające się ostre uszkodzenie nerek (AKI – *acute kidney injury*),
- Wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco (ADPKD - *autosomal dominant polycystic kidney disease*)
- Nefropatia niedokrwienne.
- Przewlekły zespół sercowo nerkowy

Do rzadszych przyczyn przewlekłej choroby nerek należą: nefropatia zaporowa, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy, mikroangiopatie zakrzepowe, zespół Alporta, nefropatia HIV, kamica odlewową, wady wrodzone nerek i układu moczowego, a także postępująca utrata czynności nerek i układu moczowego [4].

Zwłóknienie nerek jest jedną z częstszych przyczyn PChN i jest spowodowane nieudanym gojeniem się tkanki nerkowej po przewlekłym, trwałym uszkodzeniu. Charakteryzuje się stwardnieniem kłębuszków nerkowych, atrofią kanalików i śródmiąższowym zwłóknieniem.

Stwardnienie kłębuszków nerkowych jest spowodowane uszkodzeniem śródbłonna i dysfunkcją proliferacji komórek mięśni gładkich, mezangium oraz zniszczenie podocytów, które wyściełają błonę podstawną kłębuszków. Czynniki postępującego stwardnienia kłębuszków nerkowych obejmują nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i palenie tytoniu. Obszar dotknięty włóknieniem śródmiąższowym jest ściśle związany zarówno z czynnością nerek, jak i długotrwałym rokowaniem czynności nerek [5].

Większość chorób nerek powoduje stopniową utratę nefronów, co w konsekwencji wywołuje hiperfiltrację w wyniku przeciążenia tych, które pozostały. Na początku kłębuszki nerkowe ulegają przerostowi, a następnie stwardnieniu i zwłóknieniu tkanki śródmiąższowej, co w konsekwencji pogłębia upośledzenie czynności nerek [4,6,7].

W miarę postępu przewlekłej choroby nerek i zmniejszania się GFR, we krwi gromadzą się toksyny mocznicowe (drobno- i średnicząsteczkowe produkty przemiany białek), co skutkuje biochemicznie wzrostem stężenia kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego. Dochodzi do zmniejszenia wytwarzania erytropoetyny przez nerki, czego konsekwencją jest niedokrwistość oraz spowolnienia 1α -hydroksylacji witaminy D do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (aktywna forma), co powoduje hipokalcemię i wtórną nadczynność przytarczyc. Nerki tracą wówczas zdolność do utrzymywania homeostazy środowiska wewnętrznego (właściwej wolemii, składu elektrolitowego oraz pH krwi) [4,6,7]. PChN wywołuje układowy stan zapalny oraz stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia zaburzeń narządowych.

Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia zaawansowania niewydolności nerek oraz choroby podstawowej. W początkowych stadiach mogą nie występować żadne objawy (G1-G2) lub są one zupełnie niecharakterystyczne. W pierwszych stadiach takie objawy jak osłabienie, męczliwość, hipotermia czy podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, a także błądliwość i suchość skóry, pojawiające się wybroczyny oraz świąd są bagatelizowane przez pacjentów. Wraz z redukcją GFR dochodzi do powikłań ze strony różnych narządów i układów, w tym układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zwapnienia naczyń itp.), układu oddechowego (oddech kwasicy, mocznicowe zapalenie opłucnej, obrzęki płuc), zaburzeń w układzie pokarmowym i nerwowym, pojawiają się deficyty hormonalne i metaboliczne (niedobór witaminy D, nieprawidłowa glikemia, dyslipidemia, niedożywienie białkowe), zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, morfologii krwi i odporności. (Rycina 1) [4,6,7].

Rycina 1. Objawy PChN [1].

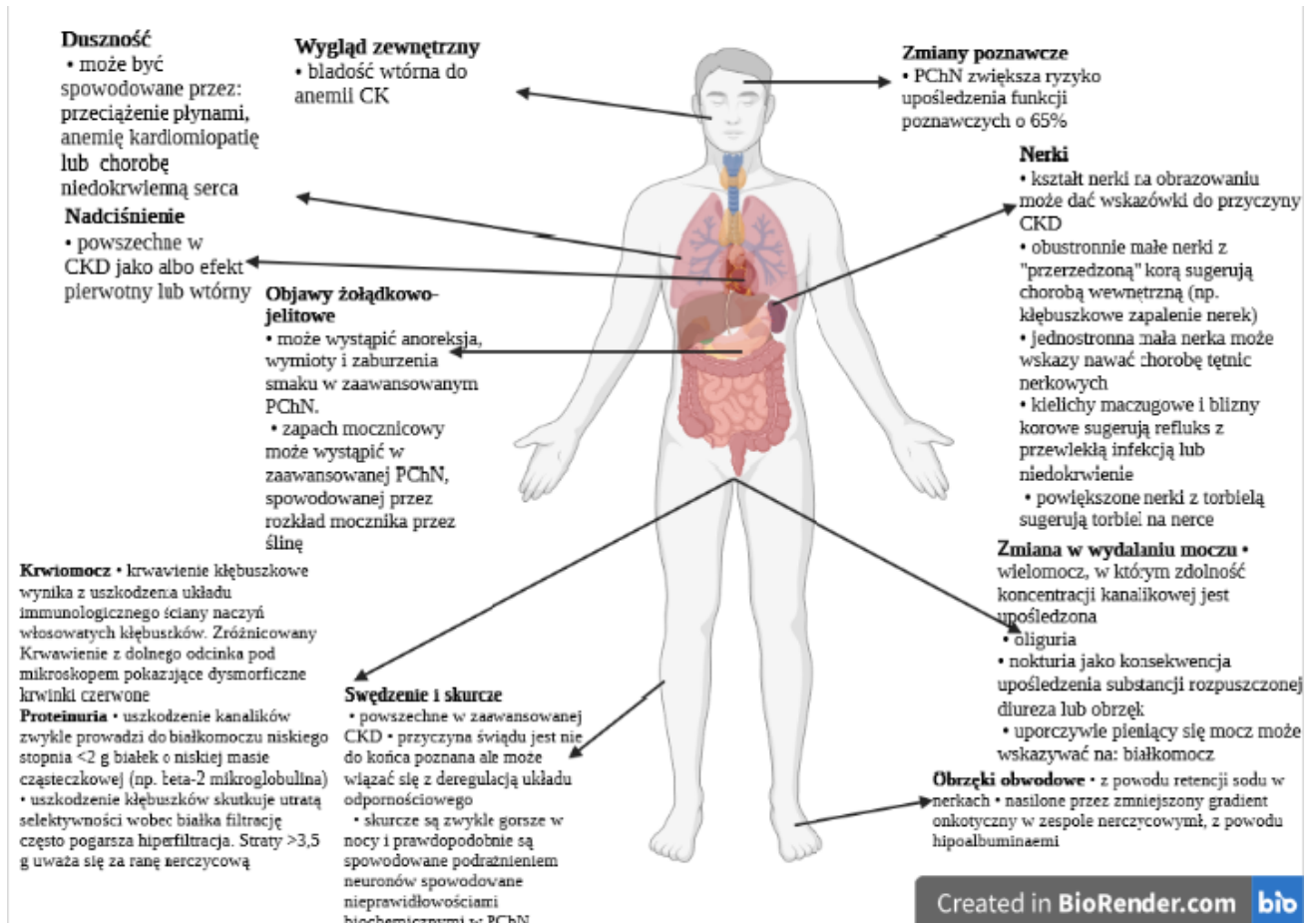


Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek oraz rokowanie na podstawie szacowanego GFR i albuminurii wg KDIGO [4].

			Kategorie stałej albuminurii (opis i zakres)^a		
			A1	A2	A3
			Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
Stadium	Kategoria GFR	GFR [ml/min/1,73m²]	<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
1	G1	≥ 90			
2	G2	60-89			
3	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
4	G4	15-29			
5	G5	<15			

Zielony -ryzyko małe; Żółty – ryzyko umiarkowanie zwiększone; Pomarańczowy – ryzyko duże;

Czerwony – ryzyko małe

^a – iloraz stężeń albuminy i kreatyniny w moczu

GFR – przesączanie kłębuszkowe

Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących PChN [1].

Najważniejsze informacje dotyczące PChN

Przewlekłą chorobę nerek rozpoznaje się, gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) jest niższy niż 60 ml/min na 1,73 m² i/lub obecne są podwyższone markery uszkodzenia nerek, a stan ten trwa co najmniej 3 miesiące.

W krajach średnio i wysoko rozwiniętych około jedna na dziesięć osób cierpi na PChN, spowodowaną głównie cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Częstość występowania różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wskaźników społeczno-ekonomicznych.

Objawy PChN, zwłaszcza w początkowych stadiach choroby, są często niespecyficzne.

Rozpoznanie stawia się na podstawie oceny GFR/albuminurii, weryfikacji chorób towarzyszących oraz (w miarę możliwości) obecności patofizjologii, takich jak stwardnienie kłębuszków nerkowych, zanik kanalików nerkowych i zwłóknienie śródmiąższowe

Powikłania PChN obejmują anemię, zaburzenia gospodarki wapniowo - fosforanowej oraz przede wszystkim zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo – naczyniowych.

Wśród pacjentów z zaawansowanym PChN przedwczesny zgon jest do dziesięciu razy bardziej prawdopodobny niż konieczność rozpoczęcia dializoterapii.

U osób z PChN wraz z postępem choroby obserwowana jest obniżoną jakością życia i gorsze warunki społeczno-ekonomiczne.

1.2 Leczenie przewlekłej choroby nerek

Leczenie PChN obejmuje: leczenie przyczynowe, hamowanie postępu choroby, zapobieganie powikłaniom, leczenie i chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia oraz przygotowywanie do leczenia nerkozastępczego i następnie leczenie nerkozastępcze. W początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek stosuje się leczenie zachowawcze, którego celem jest zahamowanie postępu choroby oraz rozwoju jej powikłań. Natomiast w stadium schyłkowej niewydolności nerek u przeważającej części pacjentów konieczne jest włączenie leczenia nerkozastępczego, czyli hemodializy (HD), dializy otrzewnowej (DO) lub przeszczepienia nerki (TE) [4].

1.3. Leczenie zachowawcze

Leczenie zachowawcze według definicji KDIGO ma na celu opóźnienie progresji przewlekłej choroby nerek oraz zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub powikłań. Obejmuje ono poza standardowymi procedurami, związanymi z kontrolą funkcjonowania nerek, między innymi aktywne leczenie objawów, szczegółową komunikację obejmującą planowanie opieki z wyprzedzeniem, wsparcie psychologiczne, wsparcie społeczne i rodzinne oraz kulturowe [8,9].

Biorąc pod uwagę, że dializa może nie zapewniać poprawy przeżycia, a z pewnością wpływa negatywnie na jakość życia, w niektórych subpopulacjach (osoby starsze, obciążone licznymi chorobami współistniejącymi, zły stan czynnościowy) wzrasta zainteresowanie konserwatywnym postępowaniem niedializacyjnym i postępowaniem zachowawczym jako potencjalnie realną opcją leczenia PChN. Leczenie zachowawcze może zapewnić bardziej uważne i częstsze leczenie zaburzeń mocznicowych oraz biochemicznych w porównaniu z dializami i przeszczepieniem nerki [8,10,11].

Postępowanie zachowawcze może obejmować wieloaspektowe podejście, w tym częste monitorowanie czynności nerek, interwencje żywieniowe (dieta niskobiałkowa, dieta z ograniczeniem spożycia potasu i fosforanów), ostrożne kontrolowanie ciśnienia krwi (zapobieganie nadciśnieniu i względnemu niedociśnieniu) oraz unikanie leków nefrotoksycznych. Działania obejmują również zmniejszenie białkomoczu, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, leczenie dyslipidemii, leczenie niedokrwistości, zapewnienie drożności dróg moczowych oraz dbanie o odpowiedni bilans wodno-elektrolitowy i zwalczanie kwasicy nieoddechowej, prewencję

zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i leczenie już występujących zaburzeń oraz zapobieganie zakażeniom (poprzez szczepienia na grypę, *Streptococcus pneumoniae*, WZW B).

Bardzo istotne są też nowe nawyki stylu życia takie jak zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie ilości białka spożywanego w diecie [4].

W farmakoterapii PChN stosować można również substancje przeciwzapalne, przeciw zwłóknieniowe, o działaniu hemodynamicznym (inhibitory TGF β , składowej C5, FGF, aktywatory PPAR $_s$ – *peroxisome proliferator-activated receptor*). Stosowane są również inhibitory szlaków sygnałowych (inhibitory szlaku Ras, Akt), analogi witaminy D, żelazo, antagoniści endoteliny, antagoniści PAF. Obecnie prowadzone są badania nad lekami ukierunkowanymi na konkretne szlaki metaboliczne kluczowe w progresji PChN oraz nad terapią genową i komórkową [12].

Prawidłowo prowadzone leczenie zachowawcze ogranicza postęp PChN, zmniejsza ryzyko niektórych powikłań, a także poprawia samopoczucie pacjenta oraz zwiększa jego świadomość i współodpowiedzialność za własne zdrowie [13].

1.3.1 Leczenie nerkozastępcze (RRT)

Terapia nerkozastępcza (RRT) jest konieczna u pacjentów z PChN, którzy nie reagują na leczenie zachowawcze (chorzy w stanie hiperwolemii, z hiperkaliemią, ze zmniejszonym wydalaniem moczu, z ciężką hiponatremią i kwasicą metaboliczną).

Do metod leczenia nerkozastępczego zalicza się w pierwszej kolejności przeszczepienie nerki oraz dializoterapię, która obejmuje hemodializę i dializę otrzewnową. Według KDIGO do terapii nerkozastępczej powinni być kierowani pacjenci z postępującą przewlekłą chorobą nerek, u których ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w ciągu roku wynosi 10-20% lub więcej [4].

1.3.2 Hemodializa (HD)

W Polsce hemodializa jest nadal dominującą metodą leczenia nerkozastępczego. W 2020 roku było nią objętych >95% chorych skierowanych do dializoterapii [4]. Wśród leczonych dializami przerywanymi przeważają chorzy na cukrzycową chorobę nerek lub z nefropatią nadciśnieniową [4]. W Stanach Zjednoczonych jest podobnie, hemodializa pozostaje najczęstszą metodą leczenia niewydolności nerek, wybieraną przez prawie 90% pacjentów [17].

Pomimo znacznych ograniczeń, a mianowicie niskiej jakości życia pacjentów, słabego klirensu substancji o średniej i dużej masie cząsteczkowej oraz dużej zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe i infekcje (co skutkuje wysoką śmiertelnością wśród pacjentów

dializowanych) oraz wysokich kosztów terapii, standardowa HD pozostaje unikalną metodą leczenia. Oferuje ona bowiem opcję leczenia podtrzymującego życie dla osób ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy oczekują lub nie mogą otrzymać przeszczepienia nerki [18-20]

Układ do hemodializy składa się z tzw. „sztucznej nerki” (aparatu do hemodializy), drenów, dializatora oraz płynu do dializ, który otrzymywany jest z koncentratów płynu dializacyjnego i ultraczystej wody. Jest to bardzo istotne, ponieważ dzięki temu możliwy jest indywidualny dobór składu płynów do dializ, w zależności od potrzeb pacjenta. Szczególnie istotne jest tutaj stężenie potasu, glukozy czy wapnia. Możliwe jest również wyrównywanie kwasicy metabolicznej oraz dbanie o stabilność układu krążenia w trakcie HD poprzez dodanie wodorowęglanu sodu do płynu dializacyjnego. W celu zapobiegania wykrzepianiu się krwi się w układzie pozaustrojowym, podaje się najczęściej heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową [4,21-23].

Dobranie schematu prowadzenia dializ jest sprawą bardzo indywidualną jednak najczęściej wykorzystywaną jest hemodializa klasyczna, która trwa 4-5 godzin, 3 razy w tygodniu. Do wykonania hemodializy niezbędne jest wytworzenie wydajnego dostępu naczyniowego, to znaczy takiego, który pozwala uzyskać przepływ krwi przez dializator wynoszący około 250 - 400 ml/min. Według US Data Renal System 80% pacjentów rozpoczyna hemodializę za pomocą cewnika dializacyjnego. Dobrze funkcjonujący dostęp naczyniowy do hemodializy jest bardzo istotny, a powikłania z nim związane nadal są ważną przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności u pacjentów hemodializowanych. Wielodyscyplinarne podejście zespołowe wraz z ulepszonymi procesami opieki są kluczem do stworzenia i utrzymania dostępu naczyniowego [17]. Aby uzyskać taki dostęp naczyniowy umieszcza się lub wytwarza się:

- a. **przetokę tętniczo-żylną z własnych naczyń chorego** – najlepszy dostęp do powtarzanych hemodializ. Naczynie tętnicze łączy się z żylnym na przedramieniu, ramieniu, rzadziej na udzie.
- b. **przetokę tętniczo – żylną z naczyń sztucznych** - wytwarzana w przypadku, gdy niemożliwe jest wytworzenie przetoki z naczyń własnych chorego np. z powodu miażdżycy,
- c. **stały cewnik do hemodializ** - coraz częściej stosowany dostęp u chorych, u których nie można wytworzyć przetoki z własnych naczyń. Wprowadza się do żyły głównej dwukanałowy cewnik pod skórą, najczęściej poprzez żyłę szyjną wewnętrzną,

- d. **czasowy cewnik do hemodializ** - wprowadza się go w ten sam sposób jak cewnik stały u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN), u których wymagane jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego [4,21-23].

Wskazaniem do rozpoczęcia hemodializy jest schyłkowa PChN, ostre uszkodzenie nerek oraz zatrucia.

Hemodializa, choć uciążliwa dla pacjentów, znacząco wydłuża ich przeżycie. W 2013 roku w Polsce w programie dializ trwającym co najmniej 10-15 lat pozostawało 0.2%, 16-20 lat – 0.43%, a > 20 lat 0,6 %, całej populacji chorych hemodializowanych.

Należy pamiętać, że celem hemodializy jest wyrównanie zaburzeń homeostazy, a nie likwidacja następstw PChN. A priori każda osoba hemodializowana może więc być potencjalnym biorcą nerki i powinna być rozważana jako kandydat do przeszczepienia nerki [4].

1.3.3 Dializa otrzewnowa (PD)

Dializa otrzewnowa (DO) polega na przenikaniu drobno- i średnicząsteczkowych toksyn mocznicowych przez błonę otrzewnej, która jest odpowiednikiem błon dializacyjnych „sztucznej nerki”, oddzielającą sieć naczyń krwionośnych, leżących pod międzybłonkiem otrzewnej, od płynu dializacyjnego o odpowiednim ładunku osmotycznym, wprowadzanego i usuwanego cyklicznie z jamy otrzewnej [4]. Jest to istotna alternatywa dla hemodializy. Skład płynu do dializ podlega różnym modyfikacjom. Powszechnie stosuje się płyny o dużej biogodności, aby wydłużyć żywotność otrzewnej. Woda usuwana jest na zasadzie ultrafiltracji osmotycznej, przez obecność glukozy w standardowych płynach dializacyjnych. W płynach alternatywnych stosowana jest ikodekstryna (polimer glukozy), używana w wymianach nocnych CADO lub w dziennej CCDO zapewniająca stałą ultrafiltrację w przypadku wymian długotrwałych i skuteczna w opanowaniu przewodnień. Płyn z aminokwasami może stanowić uzupełnienie do odżywiania chorego. Dyfuzja potasu, magnezu oraz wapnia umożliwia regulację bilansu elektrolitowego ustroju, a regulacja równowagi kwasowo-zasadowej polega na dodawaniu mleczanów do standardowych płynów dializacyjnych lub wodorowęglanów w płynach alternatywnych. Dostępne są również płyny o zmniejszonej zawartości sodu, sprzyjające lepszej kontroli ciśnienia tętniczego [4, 24].

Do technik dializy otrzewnowej zalicza się:

- a. Dializę przerywaną (PDO) – płyn dializacyjny (2,0-2,5 l) podawany w postaci jednej wymiany w nocy lub za pomocą cyklera (3-6 cykli w nocy)

- b. Dializę ciągłą (CDO) – łączny czas bez płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej nie przekracza 2-4 h w ciągu doby.
- ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa wykonywana bez użycia cyklera (CADO)
 - ciągła cykliczna dializa otrzewnowa wymagająca cyklera (CCDO) [4].

DO jest lepszą metodą terapii nerkozastępczej dla osób aktywnych zawodowo, mieszkających daleko od ośrodka dializ, ponieważ można ją przeprowadzić w domu. Bardzo ważnym aspektem jest też trudność uzyskania dostępu naczyniowego, niestabilność hemodynamiczna, a także mniejsze narażenie na zakażenia, co ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19. W przeciwieństwie do HD nie trzeba również stosować antykoagulantów [4,25]. U pacjentów dializowanych otrzewnowo niedokrwistość towarzysząca PChN ma łagodniejszy przebieg, co spowodowane może być brakiem utraty krwi i żelaza, który następuje podczas HD. Powoduje to obniżone zapotrzebowanie na erytropoetynę na DO [26]. Uważa się jednak, że podczas dializy otrzewnowej dochodzi do większej utraty białek. Częściej występuje również niedożywienie spowodowane hipokaliemią oraz brakiem apetytu indukowanym uczuciem pełności w brzuchu [26].

Mimo wielu zalet dializy otrzewnowej u większości pacjentów stosuje się hemodializę. Istotną przeszkodą w częstszym stosowaniu DO jest fakt, że wielu pacjentów albo nie poradzi sobie z prowadzeniem tej terapii w warunkach domowych, albo nie zdaje sobie sprawy, że dializę można przeprowadzić w domu [27,28].

Edukowanie pacjentów na temat opcji leczenia wiąże się ze znacznie częstszym stosowaniem PD nawet wśród pacjentów, którzy rozpoczynają dializę bez uprzedniej opieki nefrologa [29-31].

Poza tym pomyślne wdrożenie DO w trybie pilnym wymaga umiejętności: (1) edukowania w krótkim czasie pacjentów na temat możliwości leczenia; (2) założenia cewnika do DO w odpowiednim czasie; oraz (3) oferowania przerywanej DO w szpitalu lub stacji dializ do czasu, gdy pacjent zostanie przeszkolony w zakresie bezpiecznego wykonywania zabiegów w domu [32, 33].

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania DO jest niewydolność otrzewnej jako błony dializacyjnej w wyniku jej zwłóknienia lub obecnych zrostów wewnątrzotrzewnowych czy nowotworu otrzewnej. Przeciwwskazaniem względnym jest wczesny okres (<4 miesięcy), po umieszczeniu w jamie brzusznej ciała obcego na przykład protezy, przecieki dializatu, brak

tolerancji wymaganych objętości płynu dializacyjnego, a także zakażenia skóry przedniej ściany brzucha, częste epizody zapalenia uchyłków jelitowych lub ciężkie niedożywienie, otyłość oraz zapalna lub niedokrwienne choroba jelit [4].

1.3.4 Przeszczepienie nerki

Przeszczepienie nerki (KTx) przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz wydłuża życie i zapewnia jego lepszą jakość, w porównaniu do dializoterapii. Jest to więc najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego. Do końca 2021 roku w Polsce wykonano 27 222 przeszczepienia nerki. Tylko w 2021 roku nerkę przeszczepiono od 44 dawców żywych i 709 dawców martwych, a nerkę z trzustką przeszczepiono 20 biorcom. Dla porównania w 2016 roku przeprowadzono 1066 przeszczepów, z czego 978 od dawcy zmarłego, 50 od dawcy żywego, pozostałe 38 to przeszczepienia nerki z trzustką. Transplantacji w ostatnich dwóch latach odbyło się znacznie mniej ze względu na pandemię COVID-19 [4].

Każdy chory z PChN w stadium G5, gdy wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) wynosi poniżej 15 ml/min/1,73m², zaś u chorych z cukrzycą poniżej 20 ml/min/1,73m², powinien być rozważany jako potencjalny biorca nerki [4,34]. Kryterium decydującym jest brak bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji i szansa na poprawę jakości życia pacjenta po przeszczepieniu nerki.

Bezwzględnym przeciwwskazaniem do transplantacji jest: choroba nowotworowa, trudne do opanowania zakażenia (np. zapalenia kości czy szpiku kostnego, AIDS), znaczne uszkodzenia innych narządów i układów oraz brak współpracy pacjenta z powodu choroby psychicznej, podeszły wiek pacjenta, a także miażdżyca. Przeciwwskazaniami względnymi są zakażenia wymagające leczenia, odwracalne uszkodzenia innych narządów, przebyte choroby nowotworowe, choroby układu krążenia oraz zmiany w dalszym odcinku układu moczowego (pęcherz moczowy, gruczoł krokowy itp.) [35,36].

Warunkiem przeszczepienia nerki jest zgodność głównych grup krwi (czynnik Rh nie ma znaczenia) dawcy i biorcy, a także ujemny wynik próby krzyżowej pomiędzy limfocytami dawcy i surowicą biorcy, zgodności antygenów tkankowych (HLA) oraz próbie krzyżowej pomiędzy surowicą biorcy, a limfocytami dawcy. Ujemny wynik tej próby wyklucza obecność u biorcy krążących przeciwciał limfocytotoksycznych, skierowanych przeciwko antygenom dawcy [4,35,36,37]. Istotna jest też ocena stopnia immunizacji, którą wykonuje się za pomocą testu PRA (*panel reactive antibody*) - identyfikacja przeciwciał wiążących dopełniacz w surowicy biorcy.


Wadą tego testu jest jego mała czułość, dlatego jego alternatywą jest oznaczenie miana przeciwciał anti-HLA wyrażone w jednostkach MFI. Biorcy, u których stwierdza się przeciwciała przeciwko antygenom zgodności tkankowej konkretnego dawcy >5000 MFI, nie kwalifikują się do przeszczepienia narządu od tego dawcy [4].

Po przeszczepieniu niezbędne jest stosowanie leczenia immunosupresyjnego. Jest to leczenie skojarzone dwoma lub trzema lekami o odmiennym mechanizmie działania, co daje mechanizm addycyjny lub synergistyczny. W pierwszych dniach po przeszczepieniu stosuje się przeciwciała monoklonalne, poliklonalne oraz wysokie dawki podstawowych leków immunosupresyjnych (leczenie indukcyjne. Po około 3-6 miesiącach (okres adaptacyjny) podaje się podtrzymujące dawki leków immunosupresyjnych [38,39]. Dostępność wielu leków immunosupresyjnych pozwala na indywidualizację leczenia chorego w zależności od ryzyka immunologicznego, czynności przeszczepu czy chorób współistniejących i ewentualnych działań niepożądanych.

Nerka może podjąć funkcję bezpośrednio po przeszczepieniu lub z opóźnieniem. Opóźniona czynność nerki (DGF – *delayed graft function*) jest częstym powikłaniem obserwowanym po przeszczepieniu i może wymagać przeprowadzenia dializy już w pierwszym tygodniu po transplantacji. DGF jest także niezależnym czynnikiem ryzyka ostrego odrzucenia i/lub zaburzeń czynności nerki w ciągu pierwszego roku po zabiegu [38,39]. Powikłania występujące po przeszczepieniu dzielimy na wczesne i późne. Wczesne powikłania pojawiają się do roku od KTx i zalicza się do nich ostre odrzucenie przeszczepu, zakażenia oportunistyczne, działania niepożądane leków immunosupresyjnych. Powikłania późne pojawiają się po roku od przeszczepienia. Należą do nich: 1) przewlekła dysfunkcja alloprzeszczepu (przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał, nawrót choroby podstawowej, włóknienie śródmiąższowe i zanik cewek o nieswoistej etiologii; 2) zakażenia; 3) choroby układu sercowo naczyniowego; 4) zaburzenia metaboliczne; 4) rozwój nowotworów [4]. Pozostałe przyczyny pogorszenia czynności nerki przeszczepionej znajdują się na Rycinie nr 2.

Rycina 2. Przyczyny pogorszenia czynności nerki przeszczepionej [4].

Przednerkowe	Niewydolność serca	Hipowolemia		
Nerkowe	Proces odrzucania T-komórkowego lub zależnego od przeciwciał	Nawrót choroby podstawowej	Glomerulopatia de novo w nerce przeszczepionej	Śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej
	Nefrotoksyczność leków	Nefropatia spowodowana wirusem BK (Polyoma BK)		
Pozanerkowe	Utrudnienie odpływu moczu	Mikroangiopatia zakrzepowa, zaburzenia unaczynienia tętniczego lub żylnego		

Created in BioRender.com 

W Polsce roczna przeżywalność po KTx wynosi 95% z tym, że pacjenci, u których wykonano przeszczep przed rozpoczęciem dializoterapii mają lepsze rokowanie od tych dializowanych. Podobnie jest w przypadku przeszczepienia nerek pobranych od dawców żywych (w porównaniu ze zmarłymi). Do głównych przyczyn po KTx należą choroby układu sercowo – naczyniowego (40%), zakażenia (17 %), nowotwory (12 %) [4].

2. Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek

Nadciśnienie tętnicze (NT) zwiększa ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, zastoinowej niewydolności serca i ESKD oraz jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Według danych National Health and Nutrition Examination Survey z 2010 roku, 84% dorosłych z eGFR <60 ml/min na 1,73 m² miało nadciśnienie tętnicze, ale tylko 32% miało dobrze kontrolowane NT z wartościami RR <140/90 mm Hg [40].

Choroba sercowo-naczyniowa pozostaje główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), niezależnie od tego, czy terapia nerkozastępcza jest prowadzona czy wymagana. Chociaż niewydolność serca, choroba wieńcowa i zaburzenia rytmu serca są powszechne w PChN, coraz częściej uznaje się, że nadciśnienie płucne (PH – *pulmonary hypertension*) może być również bardzo często występującym i ważnym stanem u pacjentów z PChN [41].

U >90% chorych na PChN rozwija się nadciśnienie tętnicze. NT jest związane ze zwiększonym ryzykiem przerostu lewej komory, choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, powikłań naczyniowo-mózgowych i śmiertelności [42].

Do przyczyn występowania NT w PChN zalicza się kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzycowe choroby nerek, uszkodzenie nerek w układowych chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, układowe zapalenie naczyń itp.), a także nefropatię zaporową, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, wielotorbielowatość nerek czy stany po urazie nerki, torbiele nerki czy rak nerkowo-komórkowy [4].

Głównym mechanizmem prowadzącym do NT w przewlekłej chorobie nerek jest upośledzone wydalanie sodu i wody przez nerki (upośledzenie natiurezy ciśnieniowej), co powoduje nadmierne uwalnianie substancji obkurczających naczynia – angiotensyny II i endoteliny 1. Dochodzi również do niedoboru czynników rozszerzających naczynia np. NO, wzmożonej aktywności układu współczulnego, a także zaburzeń hormonalnych i metabolicznych (w tym gospodarki wapniowo-fosforanowej). W następstwie rozwoju miażdżycy, dochodzi do zwiększenia sztywności ścian dużych tętnic. Zatrzymywanie wody i sodu w ustroju z następczą hiperwolemią nasilają niewydolność nerek. Wraz z rozwojem choroby dochodzi również do wzrostu powrotu żylnego oraz pojemności minutowej serca w wyniku zwiększonej aktywacji współczulnego układu nerwowego. Wówczas nasila się skurcz naczyń oporowych i wzrasta opór obwodowy [43].

Same leki hipotensyjne nie kontrolują odpowiednio ciśnienia krwi, u pacjentów poddawanych dializie. Istnieje jednak kilka dostępnych opcji terapeutycznych normalizacji ciśnienia tętniczego u tych pacjentów, często bez konieczności stosowania dodatkowej terapii lekowej (np. długa, powolna hemodializa; krótka, codzienna hemodializa; nocna hemodializa; lub, najskuteczniej, ograniczenie spożycia soli i płynów w diecie w połączeniu ze zmniejszeniem stężenia sodu w dializacie) [4].

Optymalne NT u pacjentów z PChN nie różni się od wartości zalecanych dla populacji ogólnej i wg KDIGO wynosi ≤ 120 mmHg niezależnie od albuminurii, u dializowanych $<140/90$ mmHg, u chorych po przeszczepieniu nerki $<130/80$ mmHg. W przypadku pacjentów dializowanych szczególne znaczenie ma wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przed dializą. Masa lewej komory koreluje ze skurczowym ciśnieniem tętniczym przed dializą. Pacjenci hemodializowani ze średnim ciśnieniem tętniczym poniżej 99 mm Hg w porównaniu z osobami z wyższym NT, cechują się lepszym przeżyciem. Niskie skurczowe NT przed dializą (<110 mm Hg) i niskie rozkurczowe NT przed dializą (<70 mm Hg) są związane ze zwiększoną śmiertelnością, głównie z powodu ciężkiej zastoinowej niewydolności serca lub choroby wieńcowej. Pacjenci, u których występują powtarzające się śródodializacyjne epizody hipotensji również powinni być traktowani z ostrożnością, a przeddializacyjne wartości BP powinny zostać ponownie ocenione. Możliwą opcją leczenia dla tych pacjentów może być powolna, długa hemodializa; krótka, codzienna hemodializa lub nocna hemodializa [42]. Podobnie jak wśród pacjentów hemodializowanych, wolemia jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do nadciśnienia u dializowanych otrzewnowo. Zasadą zapobiegania lub leczenia nadciśnienia tętniczego w DO jest maksymalizacja ultrafiltracji otrzewnowej, która ma najniższe obciążenie glukozą dla pacjentów i nie wpływa na diurezę resztkową [43]. Spośród obecnie dostępnych środków hipotensyjnych inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI – *angiotensyn-converting enzyme inhibitors*) wydają się mieć największą zdolność do zmniejszania masy lewej komory. Obciążenie ciśnieniem można w zadowalający sposób określić, stosując średnią wartość pomiarów ciśnienia krwi przed dializą w ciągu jednego miesiąca. U wybranych pacjentów poddawanych dializie, interdializacyjne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring*) może pomóc w ustaleniu, czy pacjent rzeczywiście ma nadciśnienie. Ponadto ABPM dostarcza ważnych informacji o zmianie ciśnienia krwi między dniem a nocą. Zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi w domu, coroczną echokardiografię i leczenie tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu krążenia [42].

W najnowszych badaniach wskazuje się również na istotę odpowiedniego ciśnienia skurczowego (SAP – *systolic arteliar pressure*) w momencie reperfuzji po przeszczepieniu nerki. Osiągnięcie skurczowego SAP ≥ 150 mm Hg w momencie reperfuzji może wiązać się z wczesną stabilizacją funkcji przeszczepu [44,45].

U chorych na PChN preferowanymi grupami leków są ACEI i ARB (antagoniści receptora angiotensyny – *angiotensyn receptor blockers*), nie należy ich jednak łączyć. Alternatywą dla tego typu leczenia w przypadku przeciwwskazań są niedihydropirydonowe blokery kanału wapniowego (mogą też zmniejszać albuminurię). Są one na przykład, wraz z ARB lekami wyboru u pacjentów po przeszczepieniu nerki [4].

Bardzo istotne jest również podawanie diuretyków, które zwiększają korzyści ze stosowania ACEI lub ARB. Spośród diuretyków innych niż pętlowe, tylko chlortalidon jest skuteczny w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi, u osób z GFR 15-30 ml/min/1,73m². Według wytycznych zaleca się rozpoczynanie leczenia nadciśnienia, u chorych z PChN - dwoma lekami (ACEI lub ARB plus diuretyk). Jeśli pomimo tej terapii wartości docelowe nie zostały osiągnięte należy dodać bloker kanału wapniowego lub β lub α -bloker kardioselektywny, mając na uwadze choroby współistniejące [4].

Spironolakton i eplerenon, pomimo słabego działania diuretycznego w przewlekłej chorobie nerek, wywierają korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze, zmniejszają także białkomocz oraz spowalniają postęp choroby. Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest hiperkaliemia.

U chorych z cukrzycą i/lub z niewydolnością serca zmniejszenie wolemii i poprawę kontroli NT mogą również przynieść inhibitory SGLT2 (*sodium-glucose transport protein 2*) - flozyny (pod warunkiem zachowania diurezy) [4].

2.1 Znaczenie nerek w regulacji ciśnienia tętniczego

Nerka jest narządem istotnie zaangażowanym w regulację ciśnienia tętniczego krwi, głównie poprzez układ RAA – *renin – angiotensyn - aldosteron*. Zaburzenia w działaniu tego mechanizmu, poprzez szereg niekorzystnych zmian ogólnoustrojowych, prowadzą do uszkodzenia nerek i postępującej przewlekłej choroby nerek, zapoczątkowanych przez uszkodzenie kłębuszków nerkowych [46]. Bardzo istotnym czynnikiem patogenezy zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i niewydolności nerek, są zaburzenia dotyczące funkcjonowania współczulnego układu nerwowego. Badania kliniczne wykazały, że u osób z PChN występuje wzrost stężenia krążących we krwi katecholamin, a także zwiększenie wrażliwości na noradrenalinę, a denerwacja czy obustronne usunięcie nerek przywraca właściwy poziom katecholamin, obserwowany u osób zdrowych, któremu towarzyszy, także przywrócenie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego [47,48,49]. Wraz ze zmianami w układzie renina-angiotensyna-aldosteron oraz na szlaku

L-argininy/NO nadciśnienie tętnicze ulega nasileniu, co jest bardzo częstym zjawiskiem obserwowanym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [50].

Nieprawidłowa czynność nerek oraz receptorów dopaminergicznych jest ważnym czynnikiem (obok stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego) leżącym u podłoża nadciśnienia tętniczego w PChN [51].

Zaburzona gospodarka sodowa u osób z nieprawidłową czynnością nerek może być przyczyną ogólnie wysokiej śmiertelności z powodu chorób o podłożu sercowo-naczyniowym [51]. Ponadto właściwie funkcjonujący układ dopaminergiczny nerki zapobiega niekorzystnym dla organizmu zmianom, które wynikają ze zwiększonej aktywności antynatriuretycznej, regulowanej przez układ RAA, oraz aktywności układu współczulnego. Stymulacja receptorów dopaminergicznych w nerce, wywołana zwiększonym stężeniem sodu, odpowiada za około połowę jego zwiększonego wydalania z moczem [51,52].

Odkrycie renalazy w 2005 roku dawało nadzieje, na wyjaśnienie patogenezy nadciśnienia tętniczego w PChN. Zakładano bowiem, że renalaza może rozkładać katecholaminy i regulować napięcie współczulne i ciśnienie krwi [53]. W jednym z badań oznaczano stężenie renalazy oraz dopaminy (DA) i norepinefryny (NE) u pacjentów hemodializowanych oraz dializowanych otrzewnowo. W badaniu tym wykazano, że stężenia renalazy i NE były wyższe, a DA niższe u pacjentów dializowanych w porównaniu do zdrowych ochotników. W badaniu tym wykazano również, że zwiększone stężenie renalazy w patogenezie zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek może wpłynąć na rozwój nowego rodzaju terapii patofizjologicznej [54]. Z kolei w innym badaniu udowodniono, że podwyższone stężenie noradrenaliny, w której metabolizmie bierze udział renalaza, było niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci oraz chorób sercowo naczyniowych u hemodializowanych pacjentów [55]. Kolejne doniesienia podważały jednak tą funkcję podkreślając raczej bezpośredni wpływ renalazy na regulację działania NAD(P) (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) - zależnych dehydrogenaz, biorących udział w metabolizmie lipidów oraz produkcji wolnych rodników [56,57]. Wiele badań wykonywanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, których celem było oznaczenie stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny, wykazuje brak spójności. Pomimo licznych badań nad tymi związkami oraz ich znaczeniem w przewlekłej chorobie nerek i nieodłącznie z nią powiązanymi chorobami sercowo-naczyniowych, ich rola w patogenezie tych chorób nie jest do końca poznana. Ze względu na prawdopodobny wpływ na przewlekłą chorobę

nerek oraz rozwój nadciśnienia tętniczego i wzajemne relacje między tymi stanami chorobowymi poszukiwanie dalszych korelacji i zależności przyczynowo - skutkowych stanowi niezwykle interesujący kierunek badań i może przyczynić się do potencjalnie lepszego poznania tych chorób, trafniejszej oceny rokowania pacjentów i rozwoju nowych terapii patofizjologicznych, zmniejszając tym samym i tak już znacznie podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

3. Znaczenie renalazy, w przewlekłej chorobie nerek

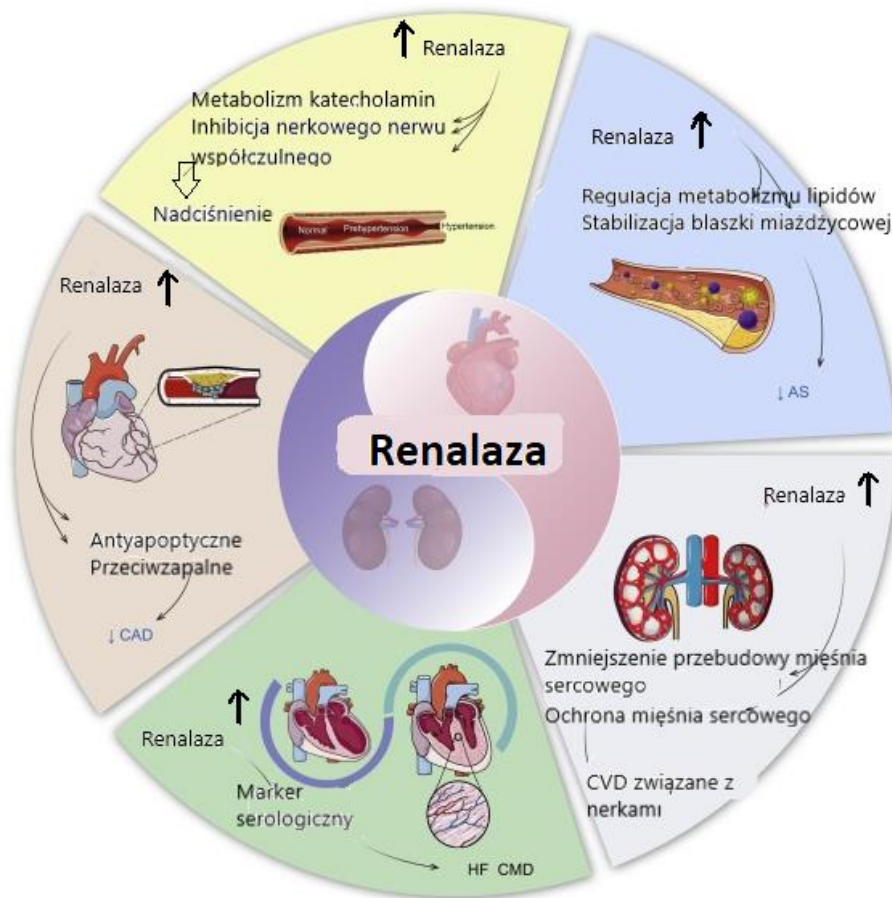
Odkrycie renalazy nastąpiło w 2005 roku było wynikiem ukierunkowanych badań, mających na celu znalezienie czynnika bezpośrednio łączącego chorobę nerek z wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [48]. Renalaza jest rozpuszczalną flawoproteiną o masie cząsteczkowej 37.8 KDa, występującą we krwi i moczu ludzi, szczurów i myszy [58-62].

Pod względem strukturalnym przypomina ona znane oksydazy, demetylazy lizynowe oraz monooksygenazy [63]. Badania na zwierzęcych modelach przewlekłej choroby nerek (PChN) pokazują, że renalaza zapobiega lub zmniejsza uszkodzenia i martwicę tkanek nerek oraz może mieć właściwości hipotensyjne i kardioprotekcyjne [64].

Enzym ten uwalniany jest głównie w proksymalnych kanalikach nerkowych, ale także przez hepatocyty, kardiomiocyty i miocyty w mięśniach szkieletowych. Renalaza jest również produkowana w komórkach nadnerczy, tkance tłuszczowej oraz ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, a także w komórkach rozrodczych i erytrocytach. Kolejne badania wskazują więc, że możemy ją znaleźć w prawie wszystkich komórkach naszego ciała [63-66].

Renalaza przez długi czas była uznawana za czynnik biorący udział w metabolizmie katecholamin i dlatego mogłaby być zaangażowana w patogenezę nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia [65-68]. Z tego też powodu niektórzy autorzy sugerują, że enzym ten może być czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia [48,69].

Rycina 3. Znaczenie renalazy w leczeniu chorób sercowo- naczyniowych przedstawiono na rycinie [77].



Analiza *in vitro* mechanizmów ostrego uszkodzenia nerek (AKI) wskazuje, że białko to zmniejsza uszkodzenia nerek [70,71].

Wcześniejsze badania wykazały, że przewlekła choroba nerek (PChN) może wpływać na poziom renalazy w surowicy i w moczu [65], jednak wyniki są niespójne.

Większość z nich wskazuje, że stężenie renalazy w surowicy osób z PChN, hemodializowanych, biorców przeszczepu nerki lub pacjentów z chorobą wieńcową (CAD – *coronary artery disease*) jest wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi [67,72,73].

Ostatnie badania wykazują jednak spadek stężenia tego białka w schyłkowej niewydolności nerek. W najnowszych badaniach wykazano podwyższone stężenie renalazy w surowicy i moczu

u hemodializowanych pacjentów z PChN, co jest prawdopodobnie związane z wytwarzaniem kompensacyjnym w narządach pozanerkowych w wyniku zmian w układzie sercowo-naczyniowym i nadciśnienia tętniczego. Stwierdzili również obniżony poziom renalazy w erytrocytach jako prawdopodobną przyczynę podając zmniejszoną syntezę renalazy przez nerki w przewlekłej chorobie nerek [74].

Dostępnych jest niewiele informacji na temat wydalania renalazy z moczem, jednak ostatnio oceniono i opublikowano wykresy centylowe dla znormalizowanego wydalania renalazy z moczem u dzieci i młodzieży [75].

Od czasu odkrycia renalazy mechanizm działania tego białka jak i jego funkcja w organizmie były przedmiotem dyskusji. Początkowo postulowano jego funkcję jako enzymu rozkładającego katecholaminy [58], wykazując tym samym dodatkowy wpływ nerek na regulację układu sercowo-naczyniowego niezależny od układu renina-angiotensyna-aldosteron. Kolejne doniesienia podważały jednak tą funkcję podkreślając raczej bezpośredni wpływ renalazy na regulację działania NAD(P)-zależnych dehydrogenaz, biorących udział w metabolizmie lipidów oraz produkcji wolnych rodników [56,57].

Renalaza, poza funkcją enzymatyczną, pełni również (poprzez działanie na niedawno odkryty, komórkowy receptor dla tego białka) rolę cytokiny [65]. Mimo wciąż niedostatecznie poznanej funkcji i mechanizmu działania renalazy, dostępne badania wskazują na znaczenie tego białka w mechanizmach antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych i antyapoptycznych na poziomie tkanek, jak również w utrzymywaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego przez reagowanie na wysokie ciśnienie tętnicze i niedokrwienie mięśnia sercowego lub nerek [76]. Uzasadniać to może znaczny wpływ renalazy na patogenezę chorób sercowo-naczyniowych.

Liczne badania sugerują skuteczność renalazy w leczeniu chorób sercowo - naczyniowych (CVD – *cardio-vascular disease*) poprzez metabolizowanie katecholamin w układzie krążenia. Jako nowy biomarker choroby serca, renalaza jest zwykle rozpoznawana jako cząsteczka sygnalizacyjna, która aktywuje cytoprotekcyjne sygnały wewnątrzkomórkowe w celu obniżenia ciśnienia krwi, ochrony niedokrwionego mięśnia sercowego i promowania stabilności blaszek miażdżycowych w CVD, co z kolei poprawia czynność serca. Ze względu na ważną rolę regulacyjną w układzie krążenia, renalaza stopniowo staje się potencjalnym celem w leczeniu CVD [77]. Znaczenie renalazy w leczeniu chorób sercowo- naczyniowych przedstawiono na Rycinie nr 3.

Niezależnie od funkcji renalazy jak i zastosowanej metody oznaczania tego białka, w większości prac wskazuje się na istotnie zwiększone jego stężenie w surowicy zarówno w chorobach nerek, jak i w chorobach układu krążenia, w tym nadciśnieniu tętniczym czy chorobie wieńcowej. Rolę renalazy w regulacji ciśnienia tętniczego wykazano w licznych badaniach naukowych. Występowanie jednego z wariantów genu kodującego renalazę koreluje dodatnio z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego w populacji chińskiej [78]. Wykazano również, że jeden z alleli genu kodującego renalazę predysponuje do wystąpienia nadciśnienia tętniczego u pacjentów hemodializowanych [79]. Natomiast niskie stężenie renalazy we krwi koreluje ujemnie z występowaniem u pacjentów opornego nadciśnienia tętniczego [80].

4. Znaczenie dopaminy i noradrenaliny (norepinefryna) w przewlekłej chorobie nerek i nadciśnieniu tętniczym

Dopamina uważana była początkowo wyłącznie za prekursor noradrenaliny i adrenaliny lub produkt uboczny rozpadu tyrozyny. Okazała się być niezależnym neuroprzekaźnikiem posiadającym własne receptory w obrębie synaps. Dopamina jest wytwarzana w dużych ilościach w cewce bliższej, w nerkach na drodze dekarboksylacji DOPY (dihydroksyfenyloalaniny), która jest pobierana z krwi. W mniejszym stopniu pochodzi z zakończeń nerwowych czy z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy, trzustki czy śledziony. Dopamina powstaje z DOPY pod wpływem dekarboksylazy, a następnie przy udziale b-hydroksylazy ulega przemianie do noradrenaliny. Dopamina wywiera swoje działanie za pośrednictwem pięciu różnych specyficznych receptorów.

Receptory te są zaliczane do dwóch głównych rodzin: D1 – podobne: D1 i D5 oraz D2-podobne: D2, D3 i D4. Pobudzenie receptorów z rodziny D1-podobnych działa pobudzająco na aktywność cyklazy adenylowej podczas gdy receptorów D2-podobnych odwrotnie – hamuje jej aktywność [81]. Badania nad działaniem dopaminy skupione są przede wszystkim na mechanizmach związanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN), gdzie kluczowym enzymem jest hydroksylaza tyrozynowa (TH) [82]. Działanie dopaminy w obrębie nerek obejmuje zahamowanie $\text{Na}^+\text{-K}^+$ - ATPazy i wymiany Na^+/K^+ , co powoduje wzmożone wydalanie Na^+ z moczem. Efektem jej działania jest również zwiększony przepływ krwi przez nerki oraz przesączenie kłębuszkowe, a także wpływ na natriurezę poprzez udział w utrzymaniu równowagi gospodarki sodowej [83-85]. Dopamina działa również naczynio – rozszerzająco oraz hamuje

wydzielanie aldosteronu. Jej wpływ na sekrecję reniny jest wieloraki. Może powodować obniżenie bądź wzrost aktywności tego enzymu [81].

Stężenie niezwiązanej DA we krwi jest bardzo niskie. Wolna dopamina stanowi około 1–2% całkowitej dopaminy, z czego około 98% znajduje się w postaci siarczanu dopaminy. Dlatego oznaczeń dopaminy dokonuje się w postaci związanej. Należy również pamiętać, że niektóre składniki pożywienia, jak również zawartość sodu w diecie, wpływają na stężenie DA. Dlatego badania jej stężenia powinno wykonywać się w kilka godzin po posiłku i w warunkach kontrolowanego dostarczania sodu [86].

Od wielu lat naukowcy badają związek pomiędzy dopaminą, a NT, które jest również ściśle powiązane z chorobami nerek. W badaniu przeprowadzonym na myszach w modelu knock-out wykazano, że wzmożona aktywność układu dopaminergicznego hamuje rozwój NT [87]. Interesujące są również badania, w których wykazano związek polimorfizmu enzymu beta-hydroksylazy dopaminowej (DBH – *dopaminę beta-hydroxylase*) z wysokością ciśnienia tętniczego u ludzi [89].

Istnieją liczne obserwacje wskazujące na zmniejszone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z NT pierwotnym [90]. Dotyczy to zwłaszcza chorych z NT sodowrażliwym i z NT niskoreninowym [47,91]. Szczególnie interesujące są badania, których wyniki wykazały zmniejszoną aktywność układu dopaminergicznego u osób nie chorujących na nadciśnienie tętnicze, z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku NT [50,51]. Patomechanizm zmniejszonego wydalania dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że może być za to odpowiedzialny nieprawidłowa dekarboksylacja DOPY do DA [50,51]. Z kolei inni naukowcy uważają, że upośledzone jest zarówno pobieranie L-DOPY z krwi przez komórki cewki bliższej nerki, jak i jej przemiana do DA [52]. Wskazuje na to wzmożone wydalanie DOPY oraz zmniejszone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z NT pierwotnym wrażliwym na sód w warunkach zwiększonej ilości sodu w diecie [52].

Niektóre wyniki badań sugerują, że u chorych z NT, w wyniku obniżonego wytwarzania DA dochodzi do „przestrojenia” receptorów dopaminowych na wyższy poziom. Może to być związane ze zwiększoną natiurezą po podaniu dopaminy, u chorych z NT (z niskim stężeniem reniny). A także ze wzmożonym wydalaniem cyklicznego AMP z moczem, pod wpływem infuzji dopaminy u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Inne badania wskazują, że u

chorych z NT granicznym, uważanym za wczesny okres NT pierwotnego, stwierdza się zwiększone stężenie dopaminy we krwi i jej zwiększone wydalanie z moczem. W kolejnych badaniach wykazano zwiększone stężenie siarczanu dopaminy we krwi u chorych z NT, jednocześnie wykazując obniżone wiązanie noradrenaliny i adrenaliny z siarczanami. Może być to związane z faktem, że zwiększone wiązanie DA odbywa się kosztem wiązania noradrenaliny i adrenaliny z siarczanami. Poza typem NT dla aktywności układu dopaminergicznego istotne jest również jak długo się ono rozwija. Wzmocniona aktywność tego układu u chorych z nadciśnieniem granicznym obniża się bowiem, w okresie nadciśnienia tętniczego utrwalonego [81].

Wykazywano również, że zmniejszone stężenia katecholamin w osoczu, u osób hemodializowanych (u których częstą przyczyną lub konsekwencją niewydolności nerek jest właśnie nadciśnienie tętnicze) mogą wynikać z ich zwiększonej degradacji przez renalazę znajdującą się w osoczu, zaangażowaną w metabolizm katecholamin [74].

5. Znaczenie norepinefryny (NE; noradrenaliny) w PChN i nadciśnieniu tętniczym

Współczulny układ nerwowy kontroluje funkcje fizjologiczne różnych narządów, w tym nerek [91,92]. Efektorami układu współczulnego są katecholaminy, epinefryna (adrenalina), syntetyzowana w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy oraz norepinefryna (NE; noradrenalina), uwalniana przez neurony współczulne [91,93]. Epinefryna i NE działają poprzez wiązanie się z receptorami adrenergicznymi (AR), α 1-AR, α 2-AR lub β 2-AR [91,93,94].

Nerka jest unerwiona przez odprowadzające nerwy współczulne oraz peptyderygiczne czuciowe nerwy doprowadzające [95,96]. Aktywność nerwów współczulnych i zawartość tkankowa neuroprzekaźników, w tym NE, jest podwyższona zarówno u pacjentów, jak i zwierząt doświadczalnych z PChN [91,97-99].

W warunkach fizjologicznych aktywność nerkowych nerwów współczulnych (RSNA) jest modulowana przez mechanizmy obwodowe, takie jak odruch nerkowo-nerkowy, złożona interakcja między odprowadzającymi nerwami współczulnymi, mechanizmem ośrodkowym i doprowadzającymi nerwami czuciowymi. RSNA jest zwiększone w nadciśnieniu tętniczym, a zatem ma kluczowe znaczenie dla utrzymywania się nadciśnienia i rozwoju nadciśnieniowej choroby nerek. Neuroprzekaźnictwo współczulne jest regulowane nie tylko przez RSNA, ale także przez receptory α 2-adrenergiczne - autoreceptory, które po aktywacji przez norepinefrynę hamują jej późniejsze uwalnianie indukowane przez współczulny impuls nerwowy. Delecja receptorów

α 2-adrenergicznych ostatecznie zaostreza nadciśnienie poprzez modulowanie odpowiedzi nerkowej na ciśnienie tętnicze i gospodarowanie sodem. Receptory α 2-adrenergiczne występują również w układzie naczyniowym, kanalikach nerkowych i komórkach odpornościowych mając wpływ na napięcie naczyniowe, wydalanie sodu i stany zapalne [100].

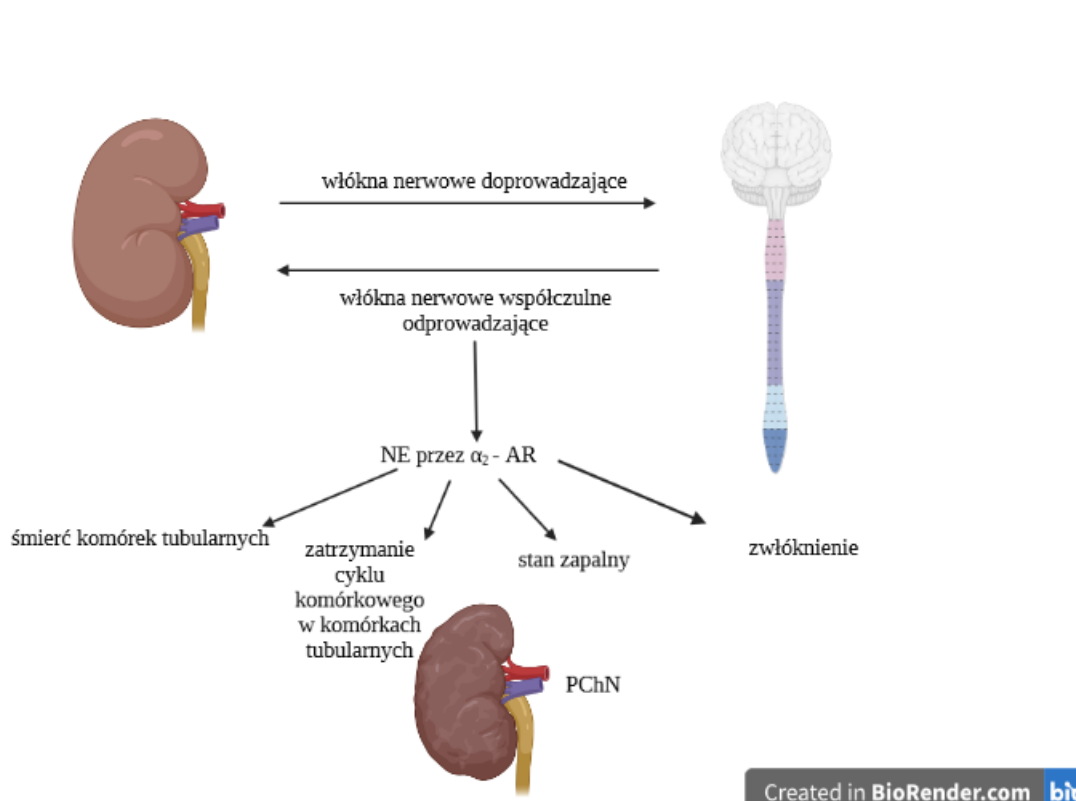
NE, główny neuroprzekaźnik uwalniany przez współczulne włókna nerwowe, działa jako aktywator współczulny w różnych funkcjach organizmu, powodując wzrost częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, produkcji żelaza i glukozy w wątrobie [87-90]. Ponadto NE działa zarówno pobudzająco, jak i hamująco na różne obszary ośrodkowego układu nerwowego [47]. W nerkach NE może regulować przepływ krwi, szybkość przesączania kłębuszkowego i kanalikowe wchłanianie zwrotne sodu i wody, a także uwalnianie reniny i prostaglandyn oraz kontrolę neuronalną funkcji nerek [48,57].

W badaniu *in vivo* wykazano, że odnerwienie nerek myszy zapobiega fibrogeneracji cewkowo-śródmiąższowej po jednostronnej niedrożności moczowodu (UUO) i uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym nerek (IR - *ischemia-reperfusion injury*) [101,102]. Co ciekawe, miejscowa infuzja NE do odnerwionych nerek zwiększa sygnalizację transformującego czynnika wzrostu- β 1 (TGF- β 1), śródmiąższową ekspresję α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA - *α -smooth muscle actin*) i nadmierne odkładanie zewnątrzkomórkowej macierzy kolagenowej, naśladując odpowiedź zwłóknienia obserwowaną w unerwione nerki [101,102]. Ponieważ podwyższone stężenie NE w osoczu obserwuje się u pacjentów z CKD i ESRD [103,104], badanie to pokazuje, że wzrost poziomu NE indukowany przez IR może być istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju długoterminowych następstw IR u myszy. Stężenie NE w osoczu pacjentów z CKD i ESRD może być również obniżone, co obserwuje się u pacjentów hemodializowanych, u których występuje podwyższony poziom renalazy (mogącej mieć wpływ na degradację norepinefryny) względem grupy kontrolnej [74].

NE poprzez sygnalizację receptora adrenergicznego (AR – *adrenergic receptor*) odgrywa rolę w homeostazie tkanek i progresji różnych chorób, w tym PChN. Podwyższony poziom NE w osoczu jest predyktorem przeżycia i częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, a także przyszłego uszkodzenia nerek u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i czynnością nerek. Wykazano, że NE pochodzące z nerwów nerkowych powoduje zapalenie nerek i progresję zwłóknienia przez receptory alfa-2 adrenergiczne (α 2-AR) w modelach zwłóknienia nerek niezależnych od BP [100].

Uszkodzone nerki sygnalizują to ośrodkowemu układowi nerwowemu poprzez doprowadzające włókna nerwu nerkowego, a następnie sygnał z ośrodkowego układu nerwowego przyczynia się do aktywacji nerwów współczulnych i wzrostu poziomu NE w nerkach (ryc. 4).

Rycina 4. Nerepinefryna pochodzenia współczulnego (NE) i receptor adrenergiczny alfa 2 (α_2 -AR) w rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek [100].



Czynnik NE pochodzący z nerwów współczulnych nerki pośredniczy w odpowiedzi fibrogennej, a hamowanie α_2 -AR może zapobiegać włóknieniu śródmiąższowemu nerki indukowanemu przez UUO i IR. Dane te są istotne, ponieważ sugerują, że α_2 -AR jest głównym składnikiem sygnalizacji, który z kolei reguluje kilka kluczowych patogennych cząsteczek i procesów związanych z zapaleniem nerek, włóknieniem śródmiąższowym i PChN i może mieć potencjał jako substancja stosowana w transplantacji narządów [100].

Inni naukowcy badali wpływ odnerwienia nerek królików z PChN na leczenie nadciśnienia tętniczego. Wykazali oni, że odnerwienie nerek jest skuteczną metodą leczeniem nadciśnienia

w PChN bez dalszego upośledzenia czynności nerek lub zmiany prawidłowych odruchów współczulnych na różne bodźce środowiskowe [105]. Analogiczne wyniki uzyskano przeprowadzając odnerwienie nerek myszy, wykazując, że odnerwienie ma przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe i powoduje zmniejszenie aktywności nerwu współczulnego [106]. Badania tego typu prowadzone są często na modelach zwierzęcych, a sam mechanizm odnerwienia nie jest jeszcze do końca jasny. Nie ulega jednak wątpliwości, że nadczynność układu współczulnego nerek i podwyższony poziom NE są często obserwowane w przewlekłej chorobie nerek i są krytycznymi czynnikami progresji choroby nerek [107] oraz wpływają na rozwój nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

II CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była:

- Ocena wpływu rodzaju terapii nerkozastępczej na stężenie renalazy, norepinefryny i dopaminy,
- Ocena korelacji pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny, a przyczynami przewlekłej choroby nerek,
- Ocena stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jako potencjalnych markerów rozwoju nadciśnienia tętniczego, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz progresji PChN.

III MATERIAŁ I METODY

1. Charakterystyka grupy badanej

Do grupy badanej zakwalifikowano 117 pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, u których stwierdzono przewlekłą chorobą nerek. Na podstawie rodzaju stosowanej terapii nerkozastępczej pacjentów podzielono na cztery grupy: hemodializowani (podzieleni na 2 podgrupy oznaczeń: HD A – przed wykonaniem hemodializy i HD B bezpośrednio po zakończeniu hemodializy danego dnia u tych samych chorych) – 32 pacjentów, dializowani otrzewnowo (DO) – 31 pacjentów, pacjenci po przeszczepieniu nerki – 24 pacjentów (podzieleni na 2 podgrupy oznaczeń: TE A przed przeszczepieniem nerki i TE B - 2-5 dni po przeszczepieniu nerki) oraz pacjenci leczenia zachowawczo - 30 pacjentów (stadium PChN 2-5). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 31 zdrowych ochotników.

Szczegółowe informacje dotyczące wieku, płci, czasu trwania dializy, przyczyny przewlekłej niewydolności nerek, stężenia kreatyniny zamieszczono w tabeli 3.

Wszyscy pacjenci objęci badaniami wyrazili zgodę na udział w badaniu. Badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej przy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie.

Tabela 3. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia \pm OS).

Parametry	HD	DO	CKD	TE	NK	p*	p**
Płeć [M- mężczyźni; K – kobiety]	M-19 K-11	M-17 K-14	M-18 K-12	M-12 K-12	M-18 K-13	NS	NS
Wiek [lata]	61 \pm 15	55 \pm 14	66 \pm 14	59 \pm 11	50 \pm 10	0,002	NS
Czas trwania dializy [miesiące]	25 \pm 19	33 \pm 24	-	45 \pm 34	-	-	0,003
Przyczyny przewlekłej niewydolności nerek:							
1 – DM	6 (19%)	5 (16%)	4 (13%)	1 (4%)	-	-	NS
2 – HA	13 (41%)	1 (3%)	6 (20%)	1 (4%)	-	-	NS
3 - KZN	4 (12,5%)	6 (19%)	7 (23%)	6 (25%)	-	-	NS
4 - ADPKD	2 (6%)	2 (6 %)	6 (20%)	3 (13%)	-	-	NS
5 - inne	4 (12,5%)	10 (32%)	5 (17%)	6 (25%)	-	-	NS
6 - nieznana	3 (9 %)	7 (31%)	2 (7%)	7 (29%)	-	-	NS

P* – istotność statystyczna dla różnic pomiędzy grupami HD, DO, CKD, TE i NK dla zmiennych ilościowych – ANOVA rang Kruskala Wallisa oraz dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych;

P** – istotność statystyczna dla różnic pomiędzy grupami HD, DO i PChN i TE dla zmiennych ilościowych – ANOVA rang Kruskala Wallisa lub dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych; DM - nefropatia cukrzycowa; HA – nadciśnienie tętnicze; KZN – kłębuszkowe zapalenie; ADPKD - wielotorbielowatość nerek dziedziczną autosomalnie dominującą.

Tabela 4. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia ± OS).

Parametry	HD A	HD B	DO	CKD	TE A	TE B	NK	P*	P**
Kt/V	1,34± 0,2	1,34± 0,2	2,94± 0,7	-	-	-	-	NS	NS
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	6,5± 2,6	3,14 ± 0,2	4,78± 2,3	2,64 ± 1,05	6,36± 2,5	2,1±2,37	0,82± 0,18	<0,001	<0,001
eGFR	12 ±11	24±11	20±11	37±25	11±9	71±44	116±24	<0,001	<0,001
Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]	5±2,38	3,49± 1,2	5,69±1,03	6,29±1,24	5,5±1,1	5,55±1,95	6,34± 1,07	<0,001	<0,001
Stężenie albuminy [mg/dl]	6,65±17,4	3,56±0,78	5,67±4,2	3,66±0,84	3,7±0,6	3,15±1,95	5,75± 0,7	0,0006	0,0131
Stadium przewlekłej choroby nerek:									
1	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	27 (87%)	-	-
2	0 (0%)	-	0 (0%)	3(10%)	0 (0%)	-	4 (13%)	NS	NS
3	0 (0%)	-	0 (0%)	10 (33%)	0 (0%)	-	0 (0%)	NS	-
4	0 (0%)	-	0 (0%)	12 (25%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
5	32 (100%)	-	31 (100%)	6 (18%)	24 (100%)	-	0 (0%)	-	NS

2. Materiały

W celu wykonania oznaczeń zaplanowanych parametrów pacjentom z grupy badanej oraz zdrowym ochotnikom, zakwalifikowanym do grupy kontrolnej, pobrano krew na K₂EDTA (8 ml) – do oznaczenia stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny oraz na skrzep (8 ml) – do oznaczeń biochemicznych. Przed pobraniem krwi pacjentów poproszono o pozostanie w pozycji siedzącej lub (jeśli było to konieczne) w pozycji leżącej przez około 20-30 minut w celu zrelaksowania się. Miało to duże znaczenie dla oznaczania stężenia dopaminy i noradrenaliny, ponieważ dochodzi do zmniejszenia napięcia układu współczulnego. Miejscem pobrania krwi w przypadku pacjentów hemodializowanych był dostęp naczyniowy do dializ (przetoka a-v lub cewnik dializacyjny). U pozostałych pacjentów (dializowani otrzewnowo, pacjenci po przeszczepieniu nerki oraz leczeni zachowawczo i zdrowi ochotnicy) materiał pobrano z żyły obwodowej. W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie pobranie było dwukrotne – przed (A) i po zabiegu (B). W przypadku pacjentów z grupy TE krew pobierano bezpośrednio przed przeszczepieniem oraz w około 5-7 dobie po przeszczepieniu nerki. Próbkę krwi pobranej na K₂EDTA i skrzep odwirowywano w warunkach 2600 rpm, 10 minut, 20°C w celu uzyskania osocza i surowicy. Osocze oraz surowicę następnie zamrażano w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczeń.

3. Metody oznaczania parametrów biochemicznych, stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny

3.1 Oznaczanie parametrów biochemicznych w surowicy

Podstawowe parametry biochemiczne w surowicy krwi takie jak stężenie: kreatyniny, glukozy, cholesterolu całkowitego, triacylogliceroli (TAG), cholesterolu HDL, mocznika, albuminy, białka całkowitego, oznaczono z wykorzystaniem gotowych zestawów odczynnikowych (Biomaxima, Lublin).

3.2 Oznaczanie stężenia renalazy

Stężenie renalazy oznaczono w osoczu EDTA metodą ELISA, za pomocą gotowego zestawu odczynnikowego ELISA (Cloud-Cloune Corp, USA). Do dołków opłaszczonych przeciwciałami przeciwko renalazie dodawano po 100 µl osocza (rozcieńczonego 500 razy za pomocą PBS) i roztworów wzorcowych. Płytki inkubowano przez godzinę w temperaturze 37°C. Po zakończonej inkubacji dodawano 100 µl roztworu konjugatu przeciwciał przeciwko renalazie z biotyną i ponownie inkubowano przez godzinę w temperaturze 37°C. Po zakończonej inkubacji 3-krotnie

płukano dołki buforem myjącym, po czym dokładnie osuszano. Następnie dodawano po 0,1 ml konjugat awidyny z HRP (peroksydaza chrzanowa) i inkubowano przez pół godziny w temperaturze 37°C. Po tym czasie płytki płukano pięciokrotnie buforem płuczającym. W następnym etapie dodawano po 90 µl substratu TMB (tetrametylobenzydyna) i inkubowano w ciemnym miejscu przez 30 minut, w temperaturze 37°C. Po tym czasie dodawano 50 µl roztworu H₂SO₄ (Stop solution) zatrzymującego reakcję i odczytywano absorbancję przy długości fali 450 nm za pomocą czytnika do mikropłytek EnVision (Perkin Elmer, USA). Stężenie renalazy obliczano na podstawie krzywej wzorcowej uzyskanej na podstawie oznaczeń wykonanych dla kilku stężeń wzorca renalazy.

3.3 Oznaczanie stężenia dopaminy

Stężenie dopaminy oznaczono w EDTA metodą ELISA za pomocą gotowego zestawu odczynnikowego ELISA (DLD Diagnostika GMBH, Niemcy). W pierwszym etapie wykorzystywane były płytki do mikromiarczkowania. Osocze wymagało ekstrakcji w celu uwolnienia dopaminy. Zarówno standardy jak i próby pipetowano na płytkę służącą do ekstrakcji (300 µl osocza i 20 µl standardów). Do standardów dodawano 25 µl wody. Następnie dodawano po 50 µl buforu ekstrakcyjnego i inkubowano godzinę w temperaturze pokojowej mieszając płytkę (400-600 r/min) przez cały czas. Następnie płukano płytki, buforem myjącym jednokrotnie. W kolejnym etapie dodawano 150 µl bufory acylującego oraz reagenta do acylacji i inkubowano płytki przez 20 minut w temperaturze pokojowej, cały czas mieszając (400-600 r/min). Następnie dwukrotnie płukano płytki buforem płuczającym. Po zakończeniu płukania dodano na płytki po 200 µl - 0,025 M HCl i inkubowano przez 20 minut w temperaturze pokojowej, cały czas mieszając (400-600 r/min). W ten sposób uzyskano supernatanty, które pipetowano (0,05 ml) na płytkę do ELISY, do dołków opłaszczonych przeciwciałami przeciwko dopaminie. Dodano również po 20 µl mieszanki enzymów. Płytki do ELISA inkubowano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, cały czas je mieszając (400-600 r/min). Po zakończonej inkubacji dodawano 50 µl surowicy zawierającej przeciwciała przeciwko dopaminie, ponownie inkubowano 20 godzin w temperaturze 4°C. Po zakończonej inkubacji 4-krotnie płukano dołki buforem myjącym, po czym dokładnie osuszano. Następnie dodawano po 100 µl koniugatu i inkubowano przez pół godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie płytki płukano 4-krotnie buforem płuczającym. W następnym etapie dodawano po 100 µl substratu TMB

(tetrametylobenzydyna) i inkubowano przez 30 minut, w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodawano 100 μ l roztworu H_2SO_4 (Stop solution) zatrzymującego reakcję i odczytywano absorbancję przy długości fali 450 nm za pomocą czytnika do mikropłytek EnVision (Perkin Elmer, USA). Stężenie dopaminy obliczano na podstawie krzywej wzorcowej uzyskanej na podstawie oznaczeń wykonanych dla kilku stężeń wzorca dopaminy.

3.4 Oznaczanie stężenia noradrenaliny

Stężenie noradrenaliny oznaczono w EDTA metodą ELISA za pomocą gotowego zestawu odczynnikowego ELISA (DLD Diagnostika GmbH, Niemcy). W pierwszym etapie wykorzystywane były płytki do mikromiareczkowania. Osocze wymagało ekstrakcji w celu uwolnienia noradrenaliny. Zarówno standardy jak i próby pipetowano na płytkę służącą do ekstrakcji (300 μ l osocza i 20 μ l standardów). Do standardów dodawano 0,25 ml wody. Następnie dodawano po 50 μ l buforu ekstrakcyjnego i inkubowano godzinę w temperaturze pokojowej mieszając płytkę (400-600 r/min) przez cały czas. Następnie płukano płytki, buforem myjącym jednokrotnie. W kolejnym etapie dodawano 150 μ l buforu acylującego oraz reagenta do acylacji i inkubowano płytki przez 20 minut w temperaturze pokojowej, cały czas mieszając (400-600 r/min). Następnie dwukrotnie płukano płytki buforem płuczącym. Po zakończeniu płukania dodano na płytki po 200 μ l - 0,025 M HCl i inkubowano przez 20 minut w temperaturze pokojowej, cały czas mieszając (400-600 r/min). W ten sposób uzyskano supernatanty, które pipetowano (0,05 ml) na płytkę do ELISY, do dołków opłaszczonych przeciwciałami przeciwko noradrenalinie. Dodano, również po 0,02 ml mieszaniny enzymów. Płytki do ELISA inkubowano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, cały czas je mieszając (400-600 r/min). Po zakończonej inkubacji dodawano 50 μ l surowicy zawierającej przeciwciała przeciwko noradrenalinie ponownie inkubowano 20 godzin w temperaturze 4°C. Po zakończonej inkubacji 4-krotnie płukano dołki buforem myjącym, po czym dokładnie osuszano. Następnie dodawano po 100 μ l koniugatu i inkubowano przez pół godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie płytki płukano 4-krotnie buforem płuczającym. W następnym etapie dodawano po 100 μ l substratu TMB (tetrametylobenzydyna) i inkubowano przez 30 minut, w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodawano 100 μ l roztworu H_2SO_4 (Stop solution) zatrzymującego reakcję i odczytywano absorbancję przy długości fali 450 nm za pomocą czytnika do mikropłytek EnVision (Perkin Elmer, USA). Stężenie noradrenaliny obliczano na podstawie krzywej wzorcowej uzyskanej na podstawie oznaczeń wykonanych dla kilku stężeń wzorca noradrenaliny.

4. Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Do oceny normalności rozkładów wykorzystano test Shapiro - Wilka, który w przypadku części zmiennych wykazał odbiegające od normalnego rozkłady parametrów. Każdy badany czynnik został scharakteryzowany za pomocą: średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, dolnego i górnego kwartyla. Dokładny test Fishera oraz Chi-kwadrat, został wykorzystany do analizy danych jakościowych. Za pomocą testu t-Studenta oraz analizy ANOVA dla układów jednoczynnikowych oceniono różnice pomiędzy zmiennymi powiązаныmi (sparowanymi) i niepowiązаныmi (niesparowanymi), w przypadku (zmienne parametryczne). Analizy wariancji dokonano za pomocą testu F (dla analizy wariancji dwóch serii) oraz testem Levene'a (na jednorodność wariancji wielu serii). Założenia wymagane do zastosowania analizy wariancji (normalność rozkładu i homoscedastyczność), w niektórych przypadkach zostały naruszone jednak w większości przypadków nie zakłóciły wiarygodność statystyki F. W przypadku zmiennych nieparametrycznych wykonano analizę ANOVA Kruskala-Wallisa a także test U-Manna Whitneya dla danych niesparowanych lub Wilcoxon dla danych sparowanych. Siłę korelacji pomiędzy parametrami zmierzono za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Do określenia wieloczynnikowej oceny związków pomiędzy badanymi parametrami posłużono się modelem regresji wieloczynnikowej. Jako zmienne zależne zakwalifikowano stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny. Jako zmienne niezależne wprowadzono, wiek pacjentów, czas trwania dializy, przyczynę oraz stadium przewlekłej choroby nerek. Opracowanie statystyczne wyników wykonano programem statystycznym Statistica PL 13 Trial (StatSoft). Za wyniki istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

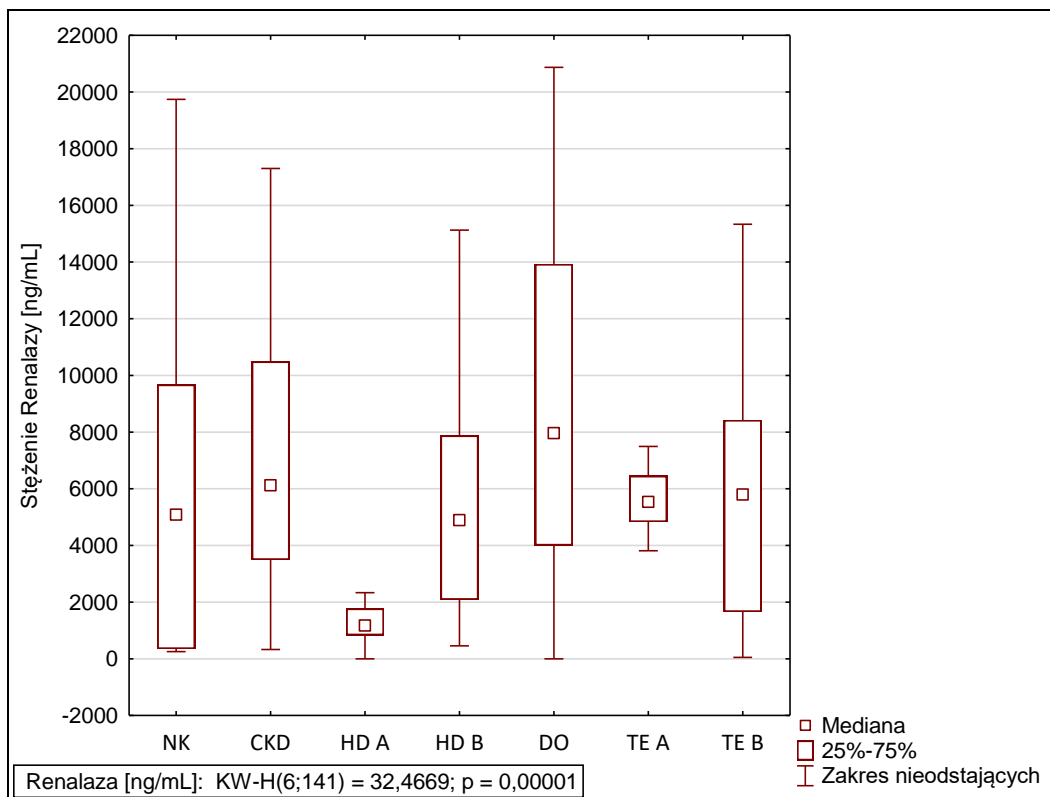
IV WYNIKI

1. Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej

Stężenia badanych czynników (renalazy, dopaminy i norepinefryny) zostały przedstawione w tabeli nr 5, 7 oraz 9. Wykazano wpływ rodzaju terapii nerkozastępczej na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,0024$). Najwyższe stężenie renalazy zaobserwowano u pacjentów dializowanych otrzewnowo, zaś najniższe wśród pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem renalazy u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD, a także pomiędzy grupą kontrolną (NK), a dializowanymi otrzewnowo (DO) i grupą TE B. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli nr 6 oraz na rycinach 5a-5g.

Tabela 5. Stężenie renalazy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartyl).

Parametry	Grupa pacjentów	Statystyka opisowa	p*
Renalaza [ng/mL]	Przed hemodializą (HD A)	5709 ± 7930	<0,001
		1459 (865; 11 045)	
	Po hemodializę (HD B)	7944 ± 7285 5340 (2085; 13 930)	
	Dializa otrzewnowa (DO)	9946 ± 7858 6720 (3558; 14 595)	
	Leczenie zachowawcze (CKD)	8224 ± 7526 6123 (2854; 10 495)	
	Przed przeszczepem nerki (TE A)	11 331 ± 9872 6157 (5118; 14 013)	
	Po przeszczepie nerki (TE B)	9464 ± 8291 6057 (4320; 14 043)	
Grupa kontrolna (NK)	5658 ± 5264 4155 (347; 9675)		

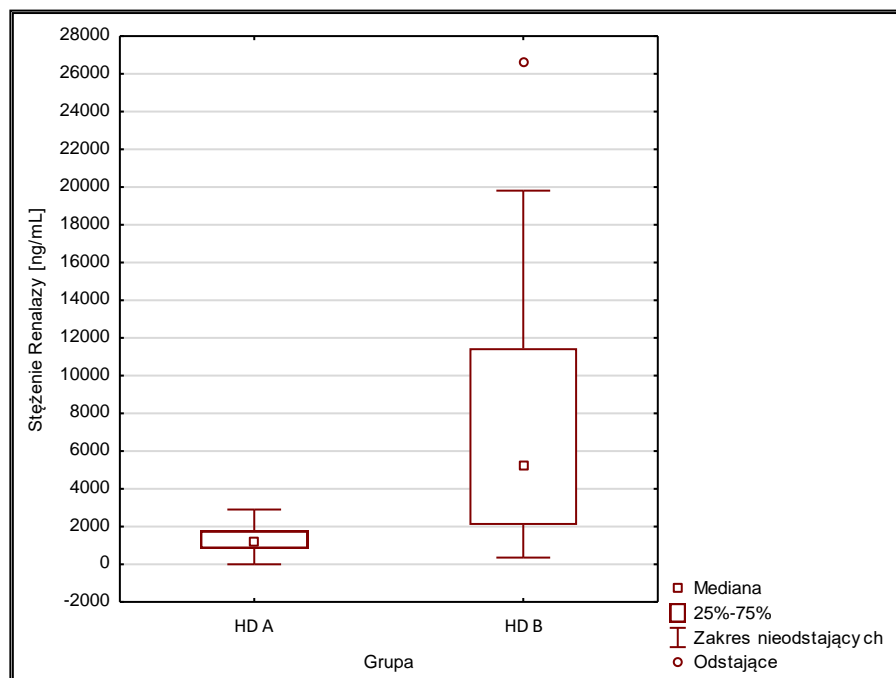


Rycina 5. Analiza ANOVA rang Kruskala Wallisa zależności pomiędzy rodzajem stosowanej terapii nerkozastępczej a stężeniem renalazy. Stężenie renalazy - różnice pomiędzy grupami CKD, HD A, HD B, DO, TE A, TE B, NK ($p < 0,001$). NK - grupa kontrolna CKD – leczeni zachowawczo; HD A – przed hemodializą; HD B – po hemodializie; DO – dializowani otrzewnowo; TE A - przed transplantacją nerki; TE B – po transplantacji nerki.

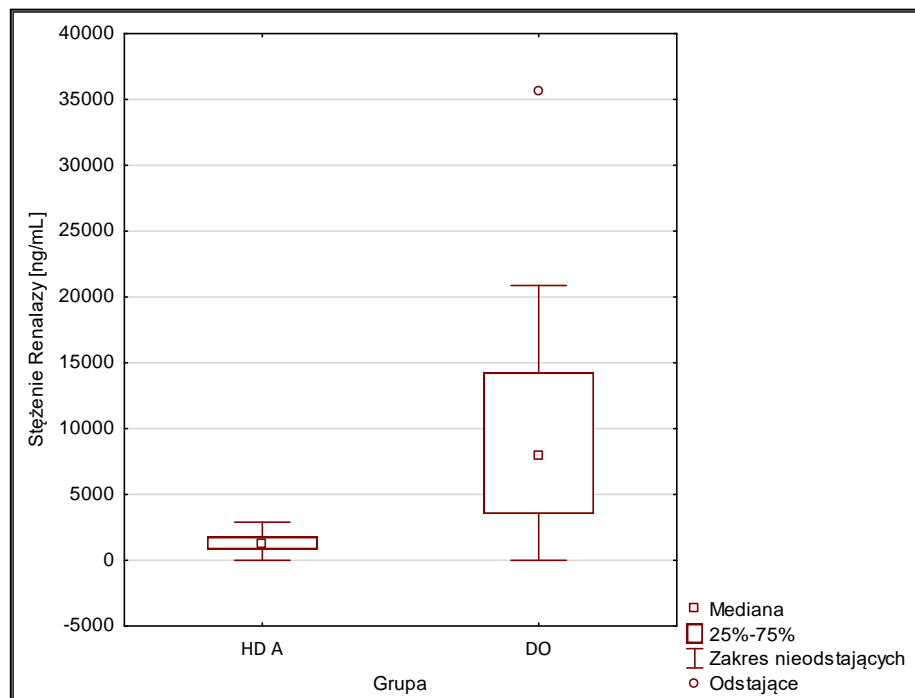
Tabela 6. Porównanie stężenia renalazy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).

Grupa	HDA	HDB	DO	CKD	TE A	TE B	NK
HDA	-	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	NS
HDB	0,002	-	NS	NS	NS	NS	NS
DO	<0,001	NS	-	NS	NS	NS	0,024
CKD	<0,001	NS	NS	-	NS	NS	NS
TE A	<0,001	NS	NS	NS	-	NS	0,018
TE B	0,001	NS	NS	NS	NS	-	NS
NK	NS	NS	0,024	NS	0,018	NS	-

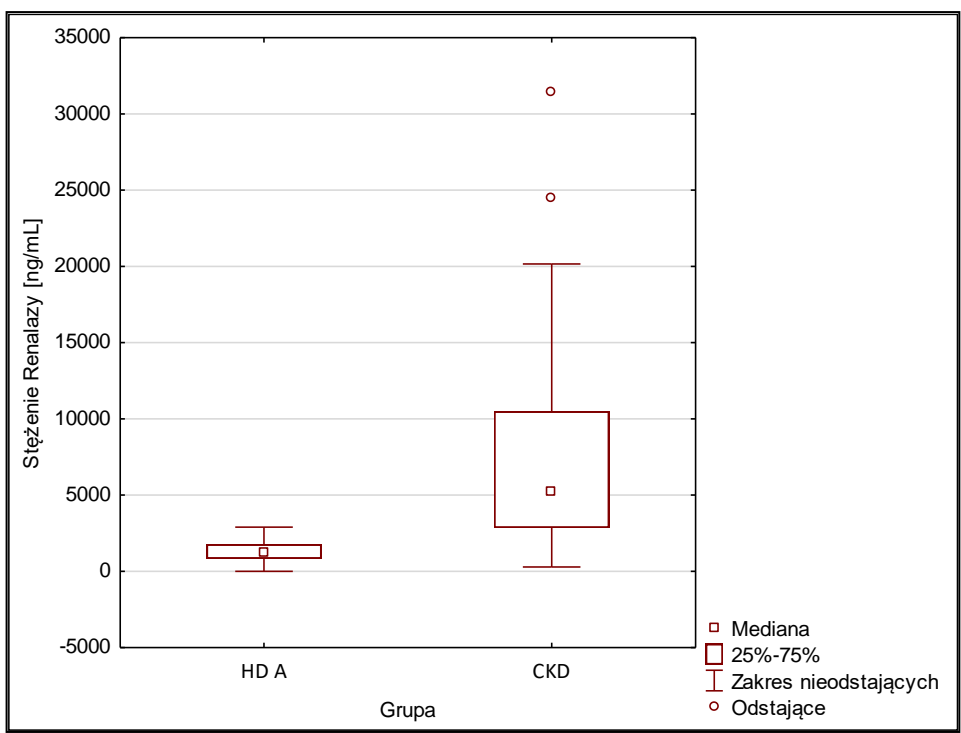
NS-różnice nieistotne statystycznie



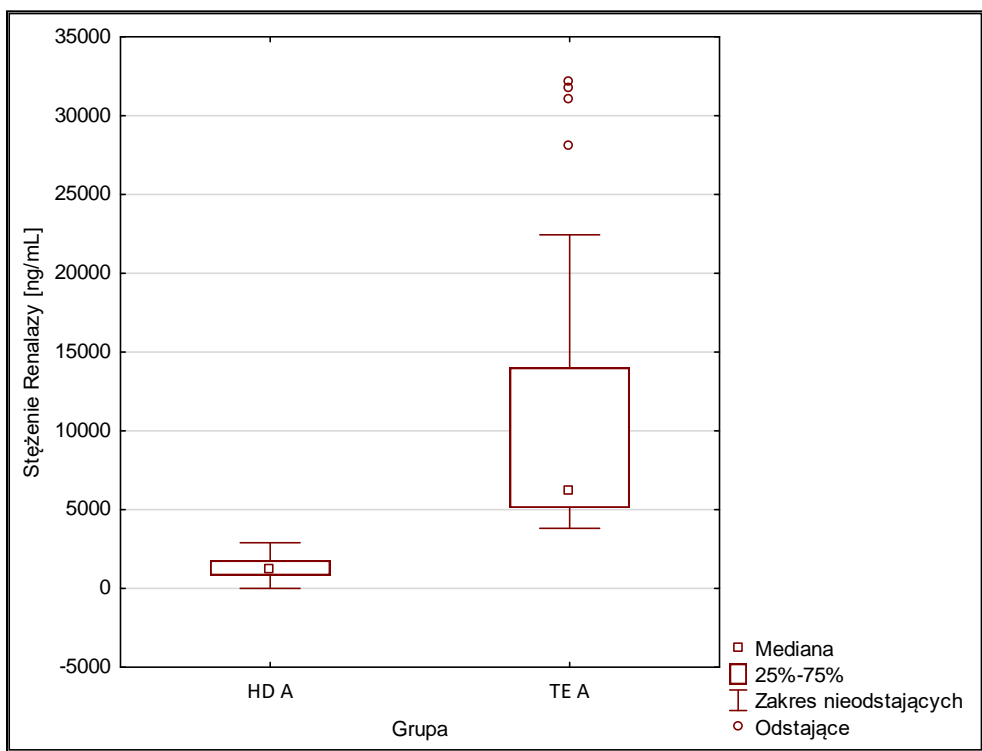
Rycina 5a. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a u pacjentów po hemodializie (HD B) ($p=0,002$).



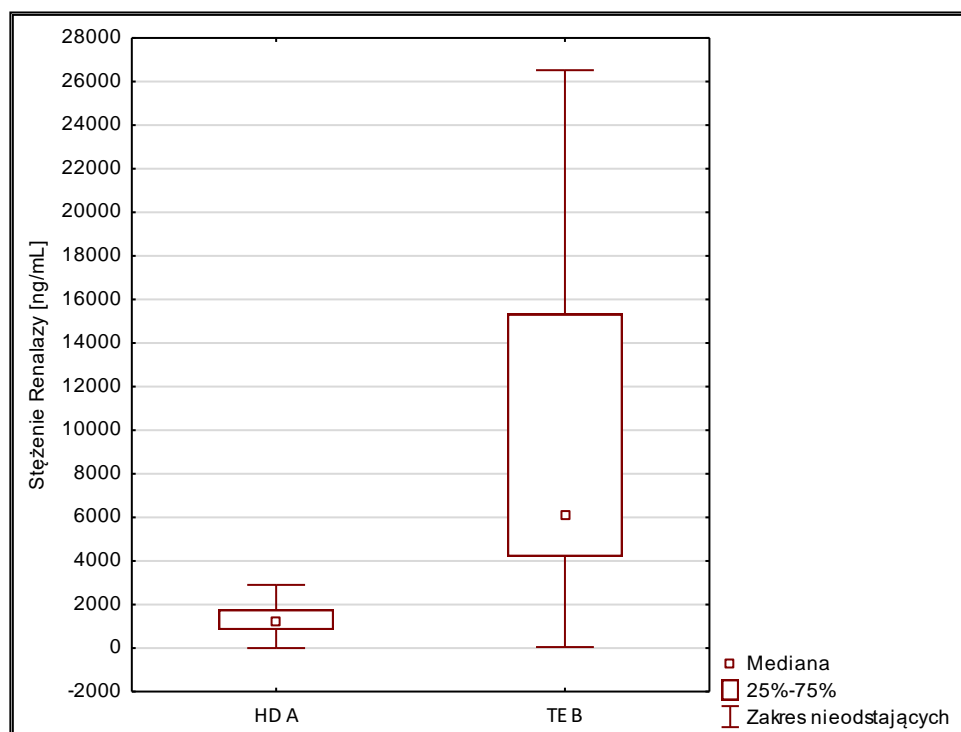
Rycina 5b. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a u pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO) ($p<0,001$).



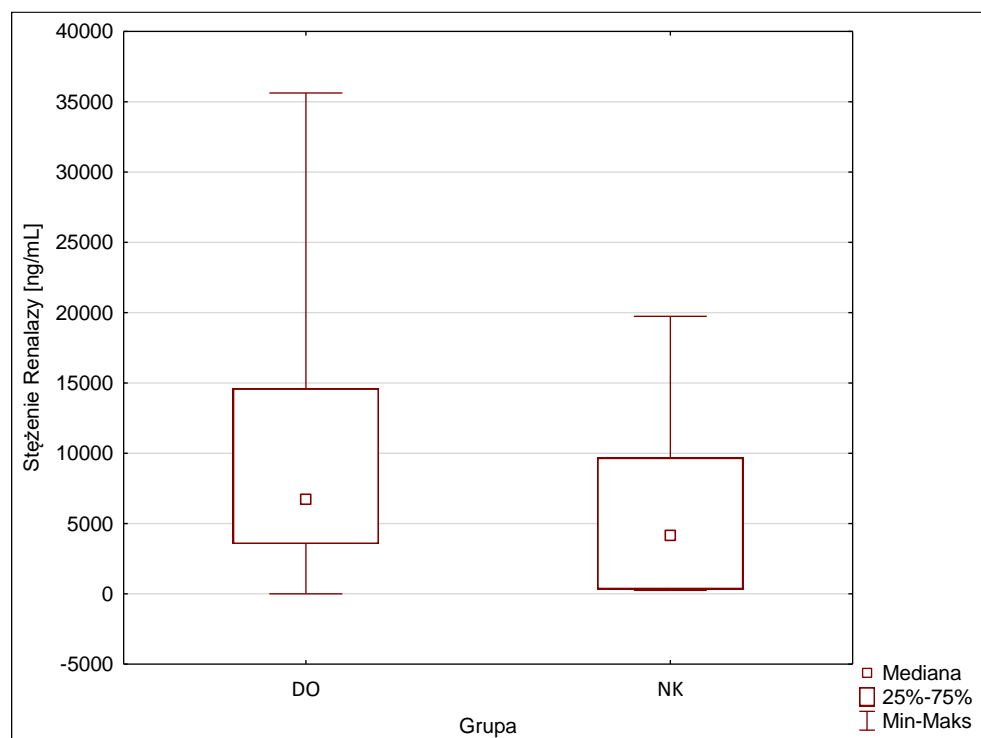
Rycina 5c. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a u pacjentów leczonych zachowawczo (CKD) ($p < 0,001$).



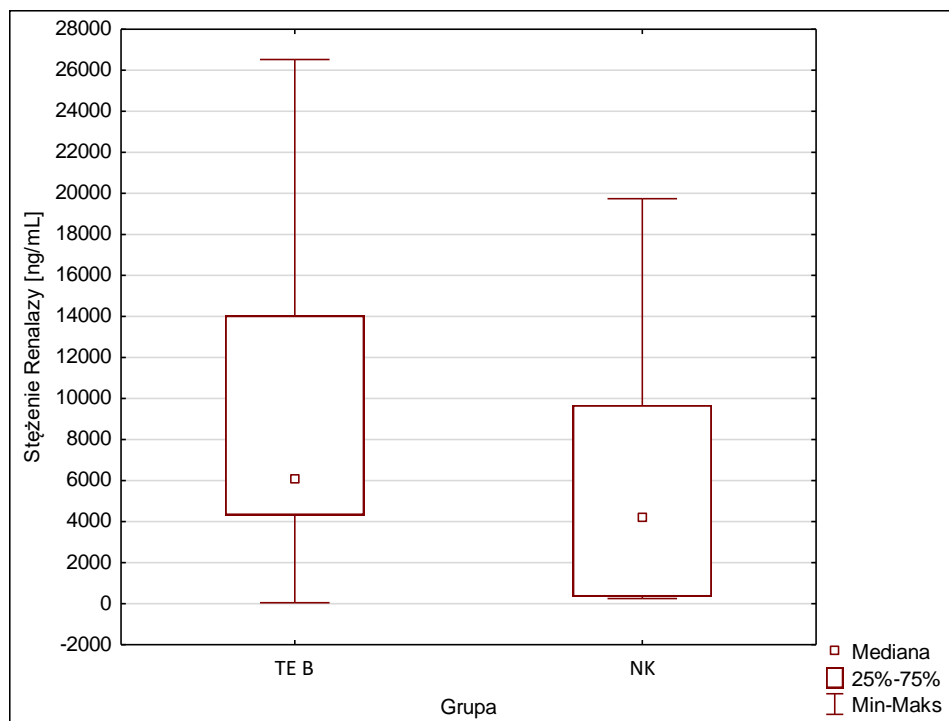
Rycina 5d. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a u pacjentów przed przeszczepieniem nerki (TE A) ($p < 0,001$).



Rycina 5e. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a u pacjentów po przeszczepieniu nerki (TE B) ($p < 0,001$).



Rycina 5f. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO), a u grupą kontrolną (NK) ($p = 0,024$).

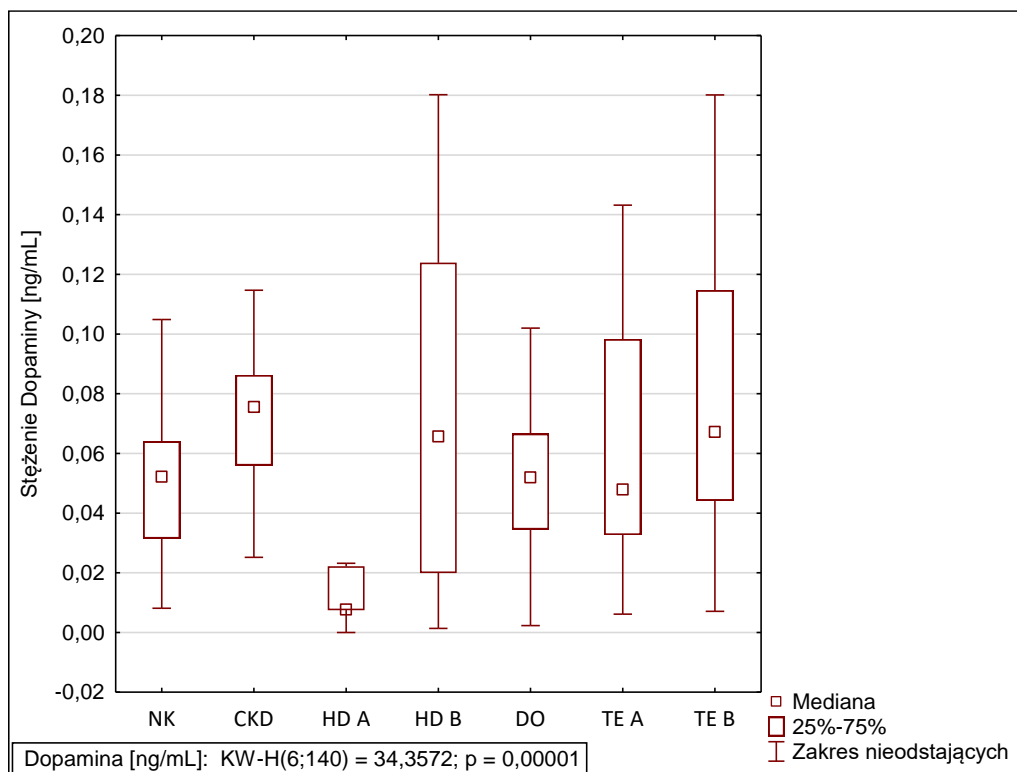


Rycina 5g. Porównanie stężenia renalazy w osoczu pacjentów po przeszczepieniu nerki, a grupą kontrolną (NK) ($p=0,018$).

Wykazano wpływ stosowanej terapii nerkozastępczej na stężenie dopaminy w osoczu ($p<0,001$). Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Również wysokie stężenie występowało po hemodializie (HD B) oraz po przeszczepieniu nerki (rycina 6). Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem dopaminy, u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD i NK, a także pomiędzy a grupą kontrolną (NK), a grupą HD B. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli nr 7 oraz na rycinach 6a-6f.

Tabela 7. Stężenie dopaminy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartyl).

Parametry	Grupa pacjentów	Statystyka opisowa	p*
Dopamina [ng/mL]	Przed hemodializą (HD A)	0,059 ± 0,114 0,022 (0,008; 0,05)	<0,001
	Po hemodializę (HD B)	0,375 ± 1,424 0,091 (0,044; 0,19)	
	Dializa otrzewnowa (DO)	7,239 ± 23,103 0,055 (0,04; 0,16)	
	Leczenie zachowawcze (CKD)	0,093 ± 0,107 0,076 (0,47; 0,11)	
	Przed przeszczepem nerki (TE A)	0,06 ± 0,038 0,051 (0,035; 0,09)	
	Po przeszczepie nerki (TE B)	0,077 ± 0,054 0,059 (0,037; 0,11)	
	Grupa kontrolna (NK)	0,057 ± 0,036 0,05 (0,033; 0,072)	

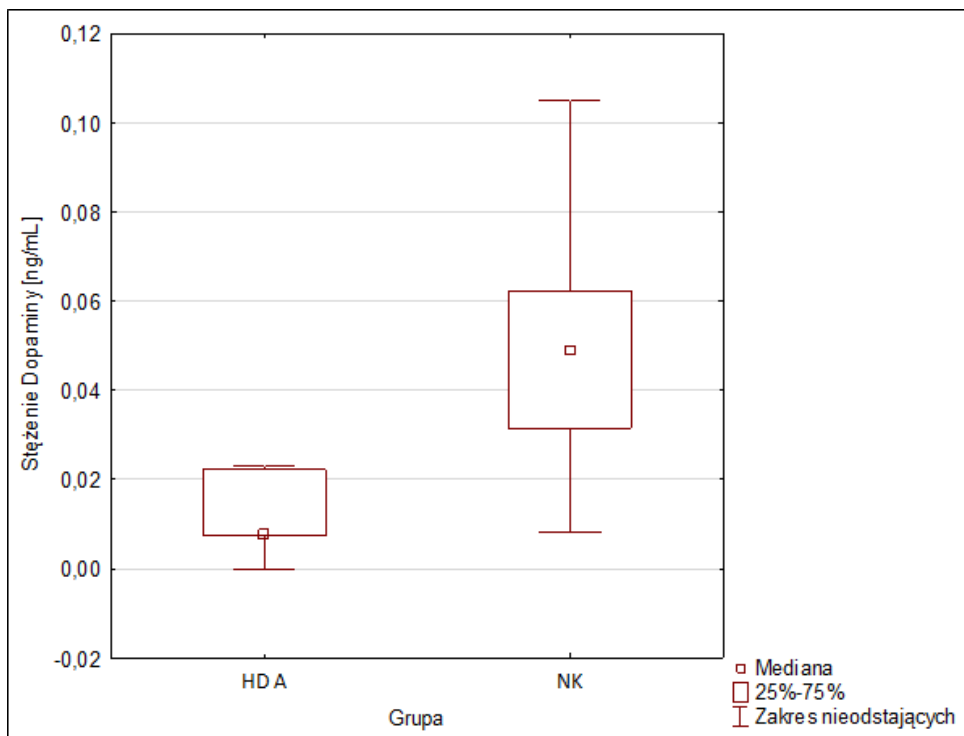


Rycina 6. Analiza ANOVA rang Kruskala Wallisa zależności pomiędzy rodzajem stosowanej terapii nerkozastępczej a stężeniem dopaminy. Stężenie dopaminy - różnice pomiędzy grupami CKD, HD A, HD B, DO, TE A, TE B, NK ($p < 0,001$). NK - grupa kontrolna CKD – leczeni zachowawczo; HD A – przed hemodializą; HD B – po hemodializie; DO – dializowani otrzewnowo; TE A - przed transplantacją nerki; TE B – po transplantacji nerki.

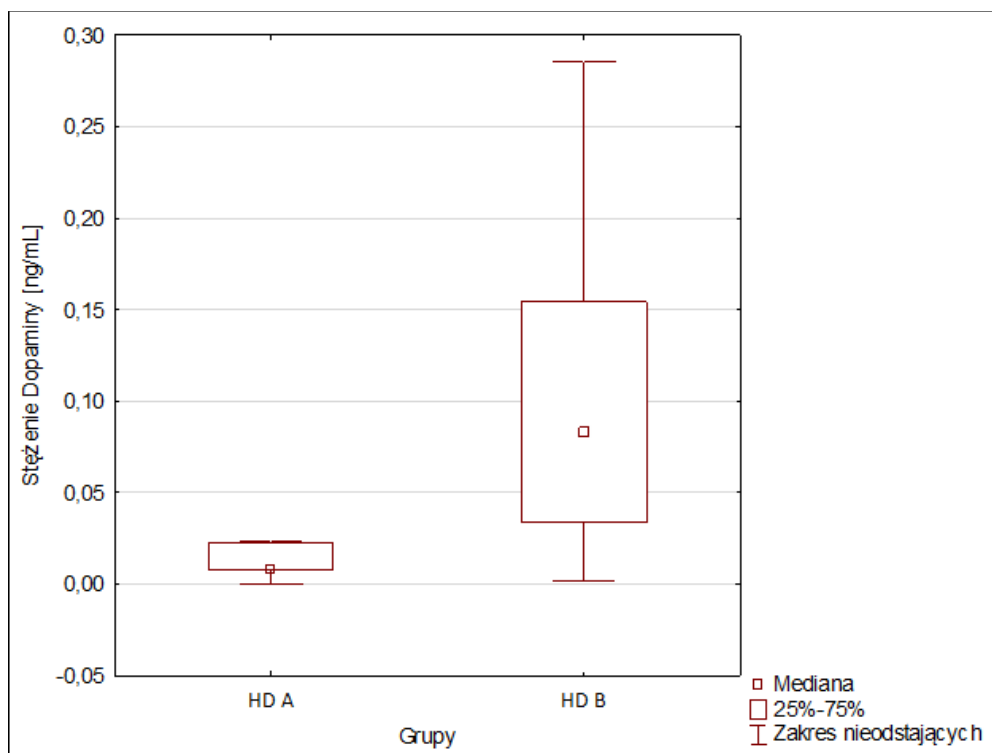
Tabela 8. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).

Grupa	HDA	HDB	DO	CKD	TE A	TE B	NK
HDA	-	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HDB	$p < 0,001$	-	NS	NS	NS	NS	$0,024$
DO	$p < 0,001$	NS	-	NS	NS	NS	NS
CKD	$p < 0,001$	NS	NS	-	NS	NS	NS
TE A	$p < 0,001$	NS	NS	NS	-	NS	NS
TE B	$p < 0,001$	NS	NS	NS	NS	-	NS
NK	$p < 0,001$	$0,024$	NS	NS	NS	NS	-

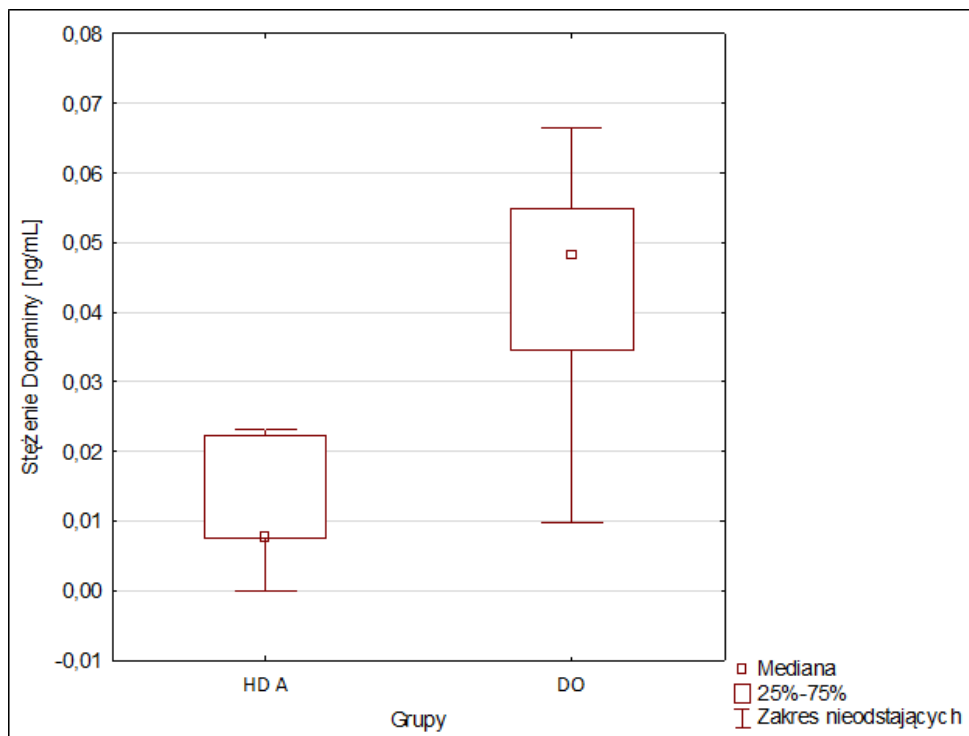
NS – wyniki nieistotne statystycznie



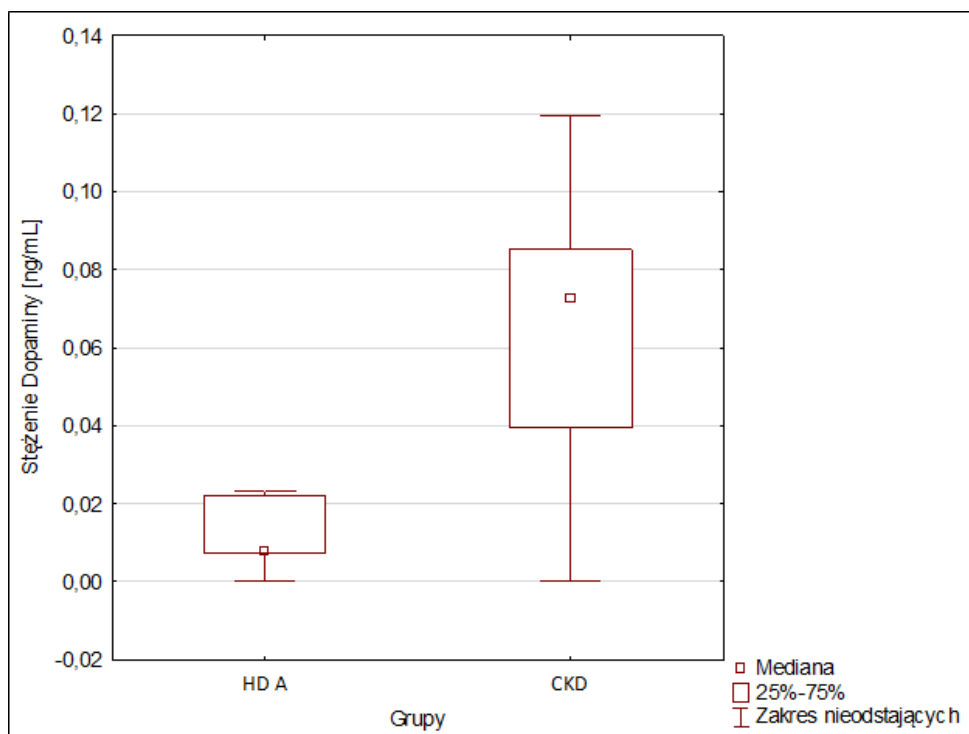
Rycina 6a. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a grupą kontrolną (NK) ($p < 0,001$).



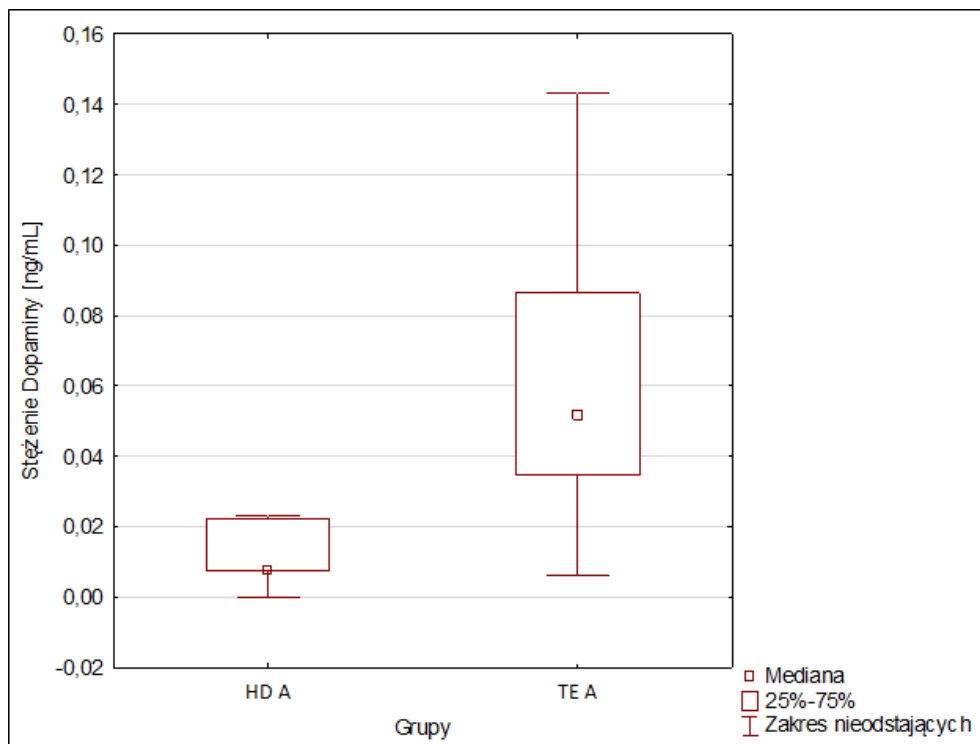
Rycina 6b. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a po hemodializie (HD B) ($p < 0,001$).



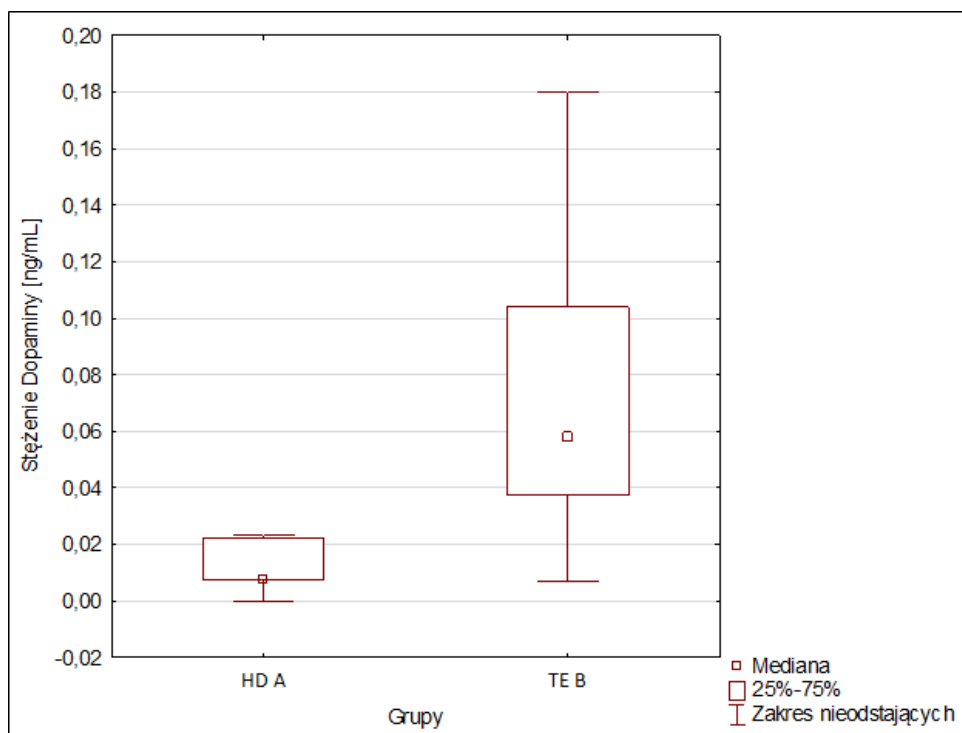
Rycina 6c. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a dializowanymi otrzewnowo (DO) ($p < 0,001$).



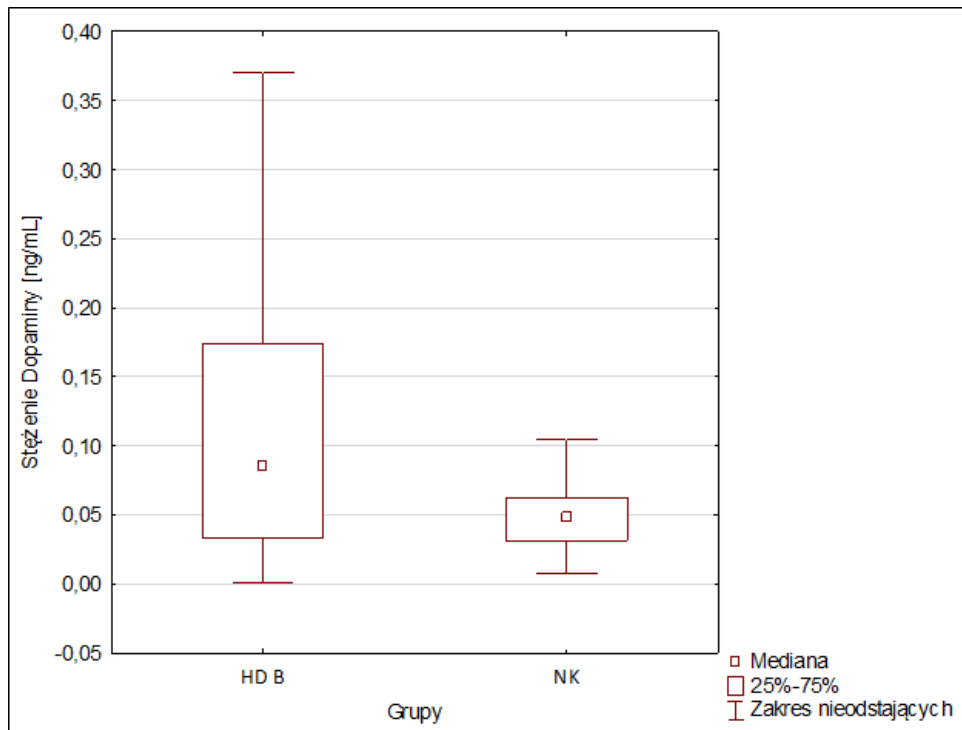
Rycina 6d. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a leczonymi zachowawczo (CKD) ($p < 0,001$).



Rycina 6e. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a przed przeszczepieniem nerki (TE A) ($p < 0,001$).



Rycina 6e. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed hemodializą (HD A), a po przeszczepieniu nerki (TE B) ($p < 0,001$).

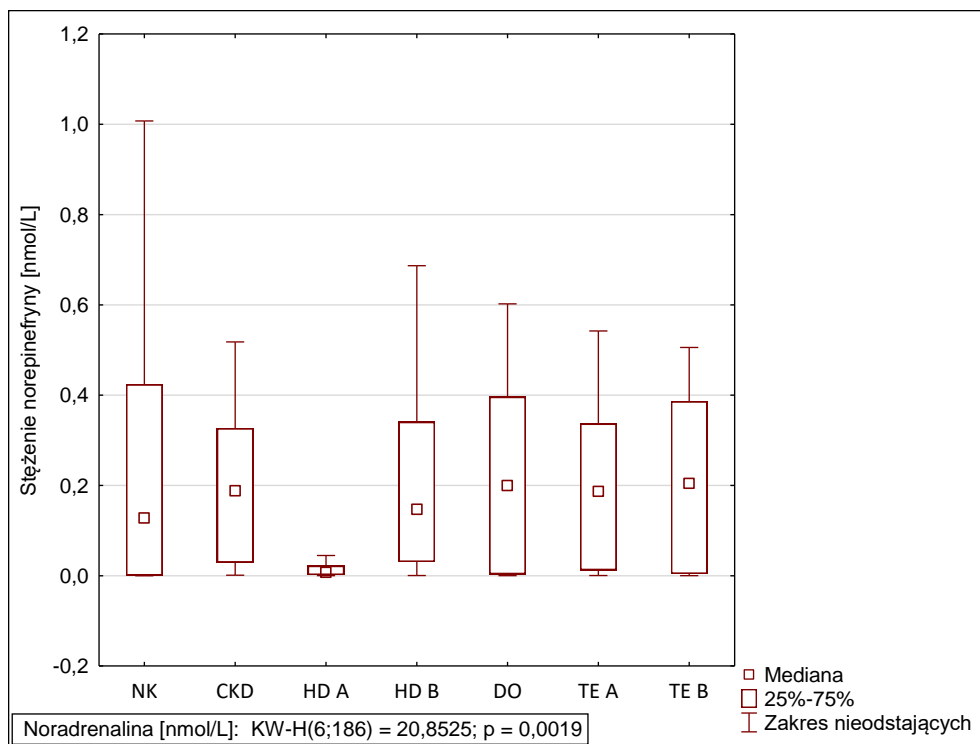


Rycina 6f. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO), a grupą kontrolną (NK) ($p=0,024$).

Wykazano wpływ stosowanej terapii nerkozastępczej na stężenie norepinefryny w osoczu ($p=0,002$). Najwyższe stężenie NE stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo i po przeszczepieniu nerki, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Również wysokie średnie stężenie norepinefryny występowało w grupie kontrolnej. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem NE, u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD. Różnicę stężeń NE na granicy istotności statystycznej wykazano pomiędzy grupą HD A i NK ($p=0,051$). Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli nr 8 oraz na rycinach 7a-7.

Tabela 7. Stężenie norepinefryny w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).

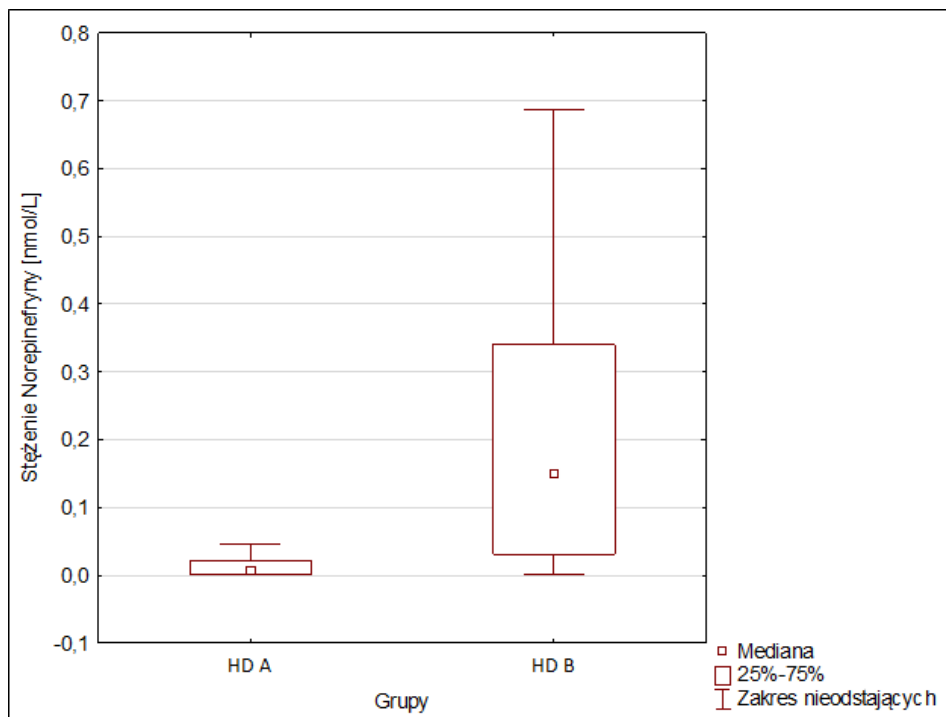
Parametry	Grupa pacjentów	Statystyka opisowa	p*
Norepinefryna [nmol/L]	Przed hemodializą (HD A)	0,225 ± 0,583 0,015 (0,002; 0,05)	0,002
	Po hemodializę (HD B)	0,261 ± 0,298 0,149 (0,031; 0,36)	
	Dializa otrzewnowa (DO)	0,396 ± 0,833 0,232 (0,004; 0,44)	
	Leczenie zachowawcze (CKD)	0,321 ± 0,518 0,228 (0,037; 0,34)	
	Przed przeszczepem nerki (TE A)	0,2 ± 0,166 0,187 (0,013; 0,34)	
	Po przeszczepie nerki (TE B)	0,517 ± 1,435 0,224 (0,037; 0,39)	
	Grupa kontrolna (NK)	0,7 ± 1,935 0,135 (0,003; 0,436)	



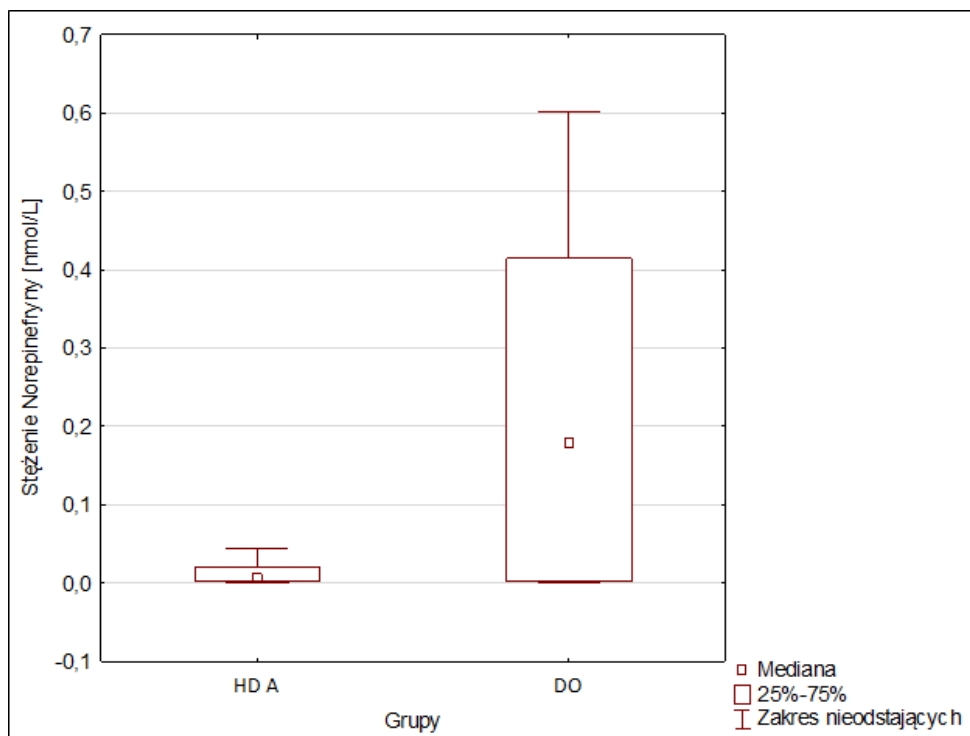
Rycina 7. Analiza ANOVA rang Kruskala Wallisa zależności pomiędzy rodzajem stosowanej terapii nerkozastępczej a stężeniem norepinefryny. Stężenie norepinefryny - różnice pomiędzy grupami CKD, HD A, HD B, DO, TE A, TE B, NK ($p=0,002$). NK - grupa kontrolna CKD – leczeni zachowawczo; HD A – przed hemodializą; HD B – po hemodializie; DO – dializowani otrzewnowo; TE A - przed transplantacją nerki; TE B – po transplantacji nerki.

Tabela 10. Porównanie stężenia norepinefryny w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).

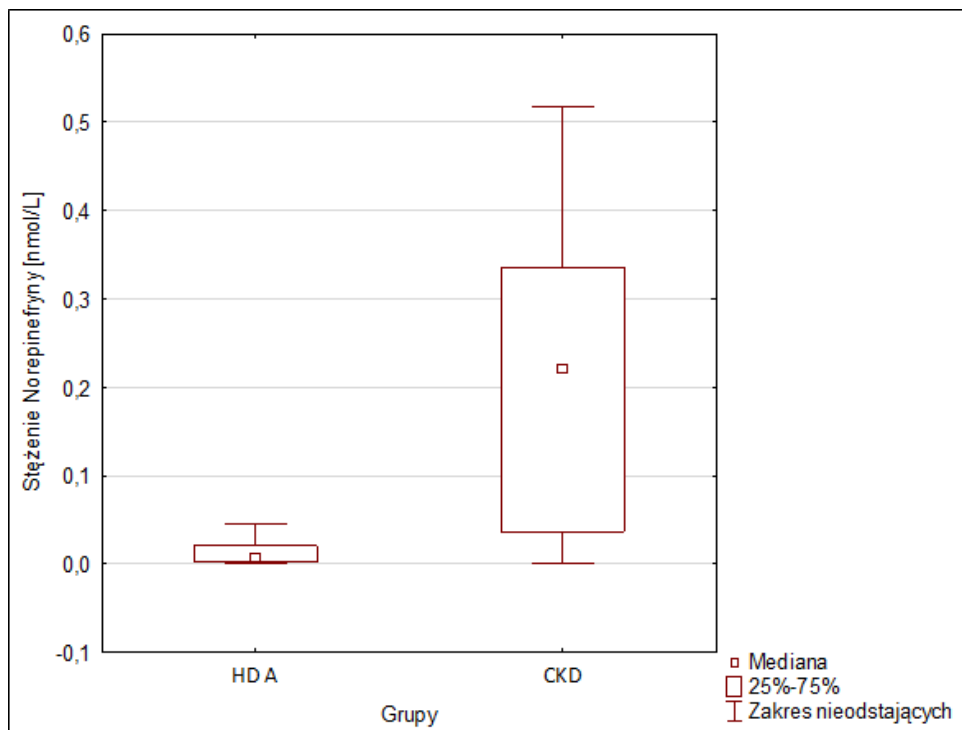
Grupa	HDA	HDB	DO	CKD	TE A	TE B	NK
HDA	-	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	0,0511
HDB	$p<0,001$	x	NS	NS	NS	NS	NS
DO	$p<0,001$	NS	X	NS	NS	NS	NS
CKD	$p<0,001$	NS	NS	x	NS	NS	NS
TE A	$p<0,001$	NS	NS	NS	x	NS	NS
TE B	$p<0,001$	NS	NS	NS	NS	X	NS
NK	0,0511	NS	NS	NS	NS	NS	X



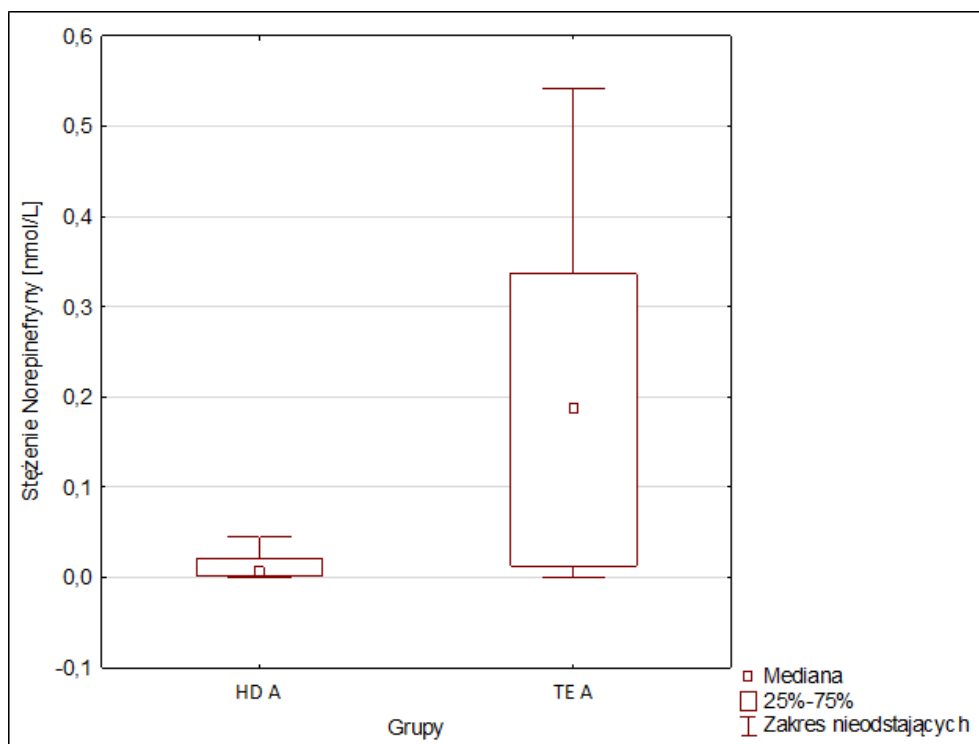
Rycina 7a. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a po wykonaniu hemodializy (HD B) ($p < 0,001$).



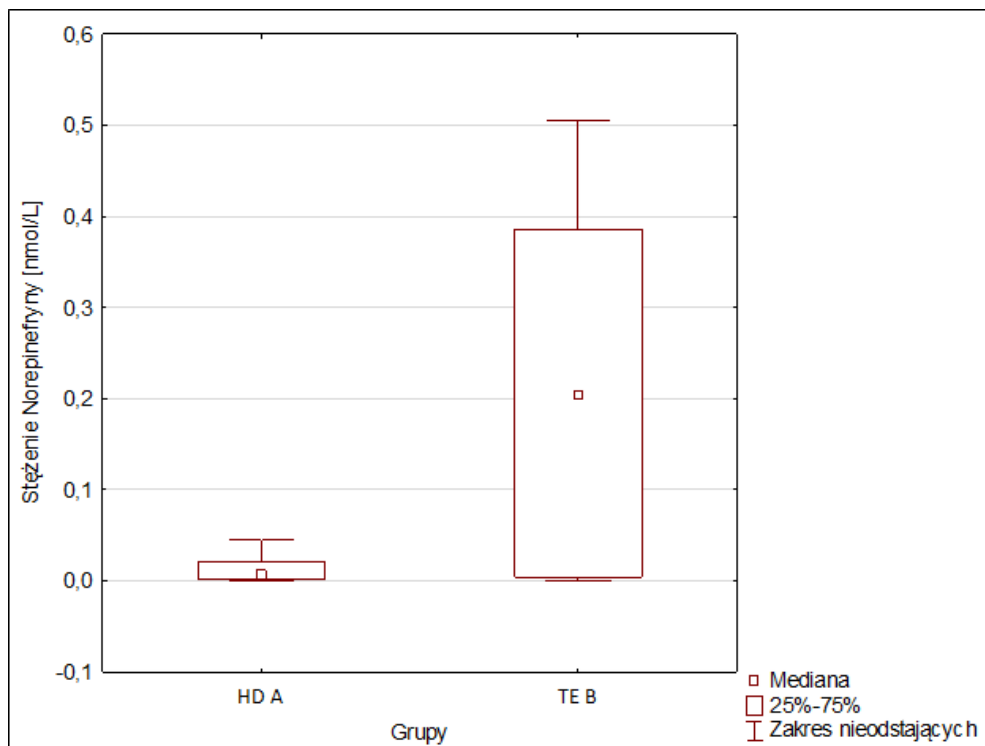
Rycina 7b. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a dializowanymi otrzewnowo (DO) ($p < 0,001$).



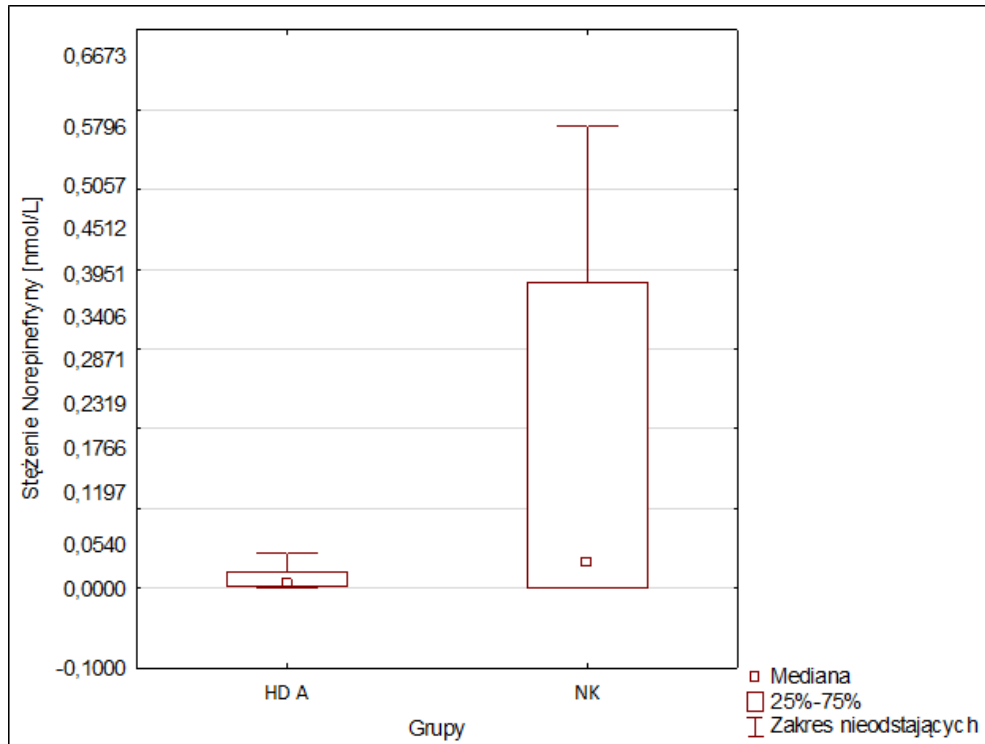
Rycina 7c. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a leczonymi zachowawczo (CKD) ($p < 0,001$).



Rycina 7d. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a przed przeszczepieniem nerki (TE A) ($p < 0,001$).



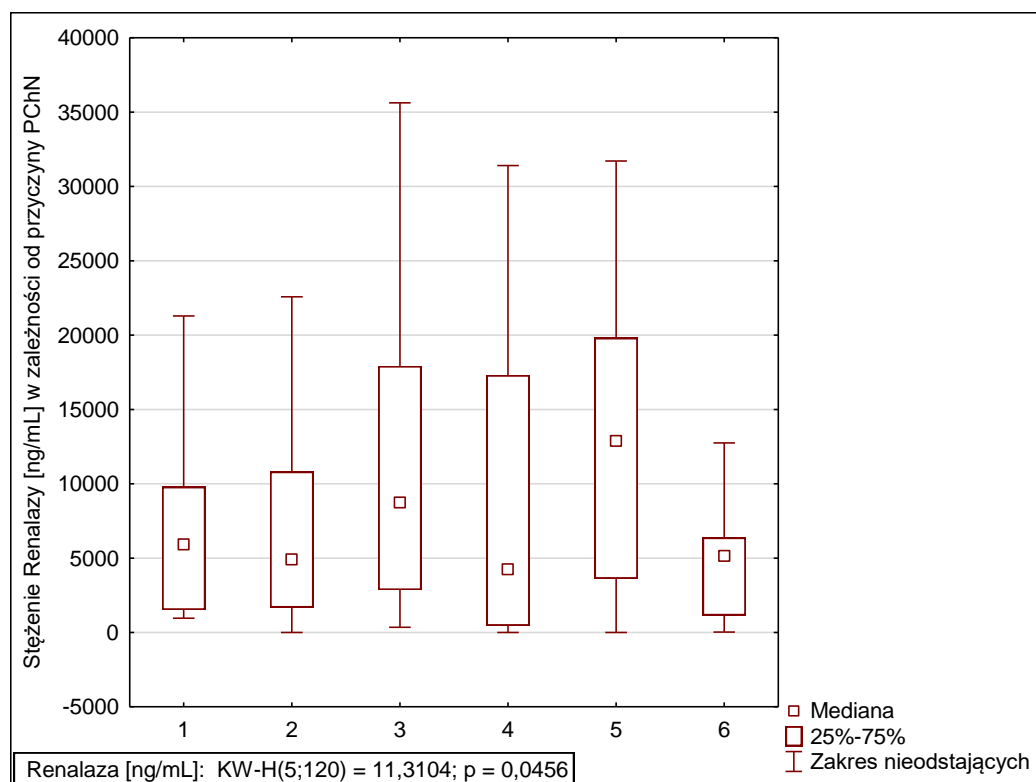
Rycina 7e. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a po przeszczepieniu nerki (TE B) ($p < 0,001$).



Rycina 7f. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu pacjentów przed wykonaniem hemodializy (HD A), a grupą kontrolną (NK) ($p = 0,0511$).

2. Wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny

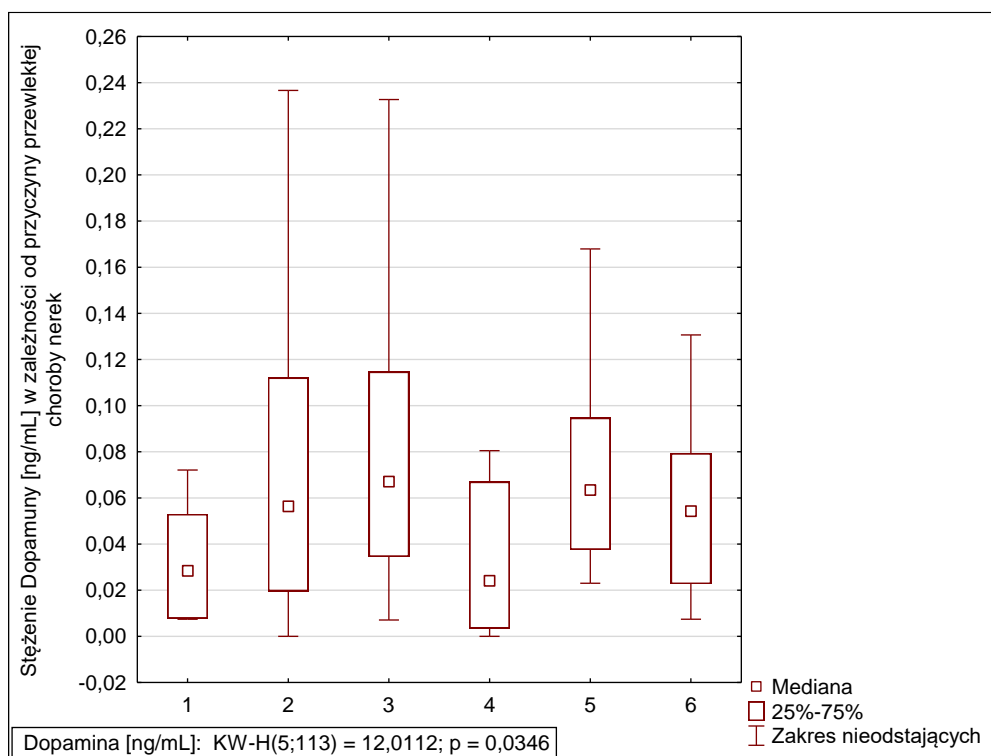
Wykazano wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny ($p=0,046$; $p=0,035$; $p=0,023$). Najwyższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów, u których przyczyna PChN była inna niż nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenie nerek i wielotorbielowatość nerek. Najniższe stężenie wykazano u pacjentów, u których przyczyną PChN było ADPKD oraz nadciśnienie tętnicze (rycina 8).



Rycina 8 Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu przyczyny przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie renalazy w osoczu ($p=0,046$). 1-DM - nefropatia cukrzycowa; 2- HA – nadciśnienie tętnicze; 3- KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek; 4 - APKD – wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco; 5 – inne; 6-nieznane.

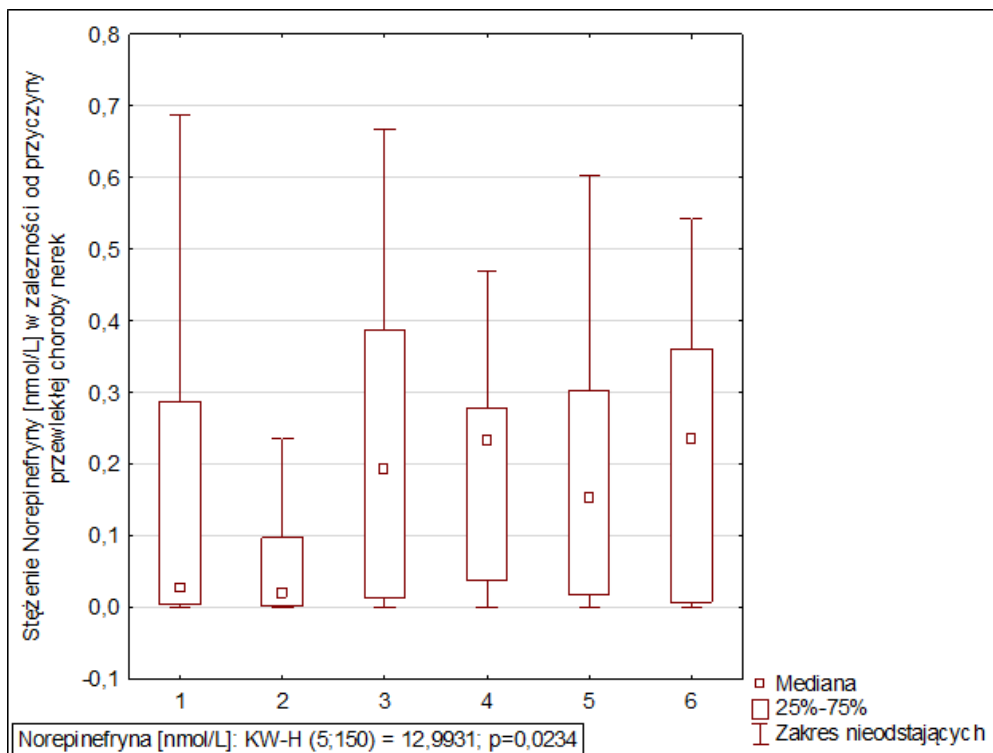
Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było kłębuszkowe zapalenie nerek, ale wysokie wartości uzyskano również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i tych, u których przyczyną przewlekłej choroby nerek były inne niż

wyżej wymienione. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nefropatią cukrzycową i ADPKD (rycina 9).



Rycina 9. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu przyczyny przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie dopaminy w osoczu ($p=0,035$). 1-DM - nefropatia cukrzycowa; 2- HA – nadciśnienie tętnicze; 3- KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek; 4 - APKD – wielotorbielowatość nerek dziedziczna autosomalnie dominująco; 5 – inne; 6-nieznane.

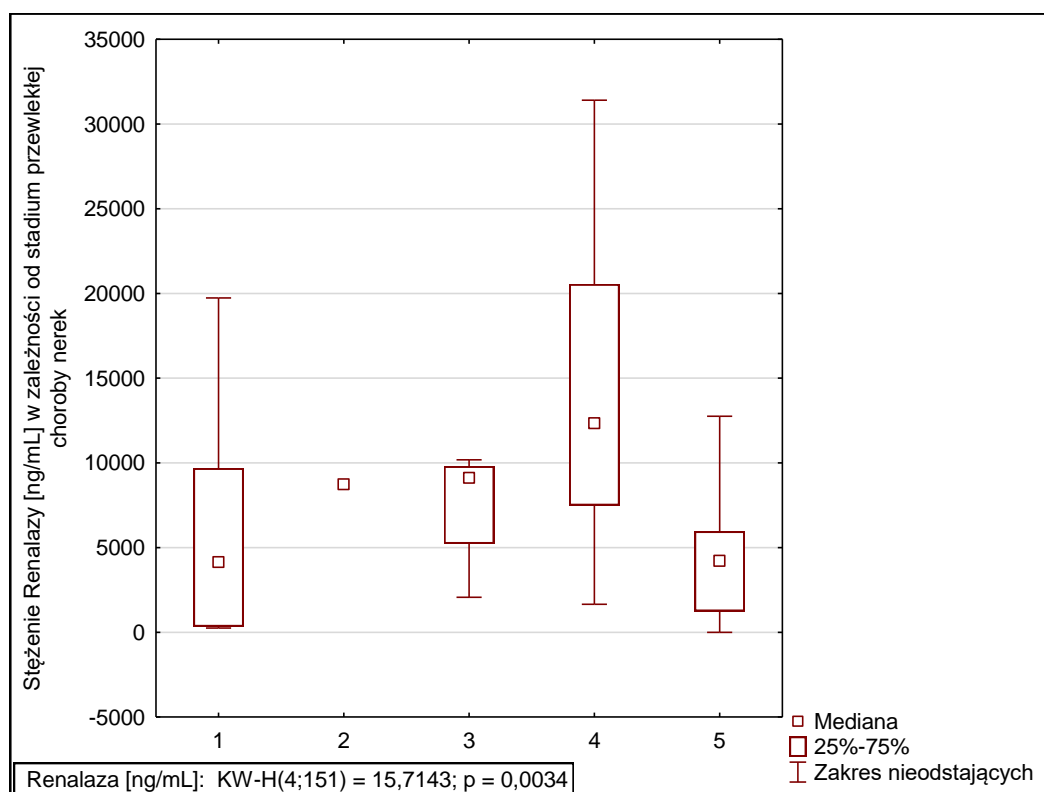
Najwyższe stężenie norepinefryny stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było ADPKD lub przyczyna była nieznana. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (biorąc pod uwagę przede wszystkim medianę stężeń NE) również u pacjentów z nefropatią cukrzycową. (rycina 9).



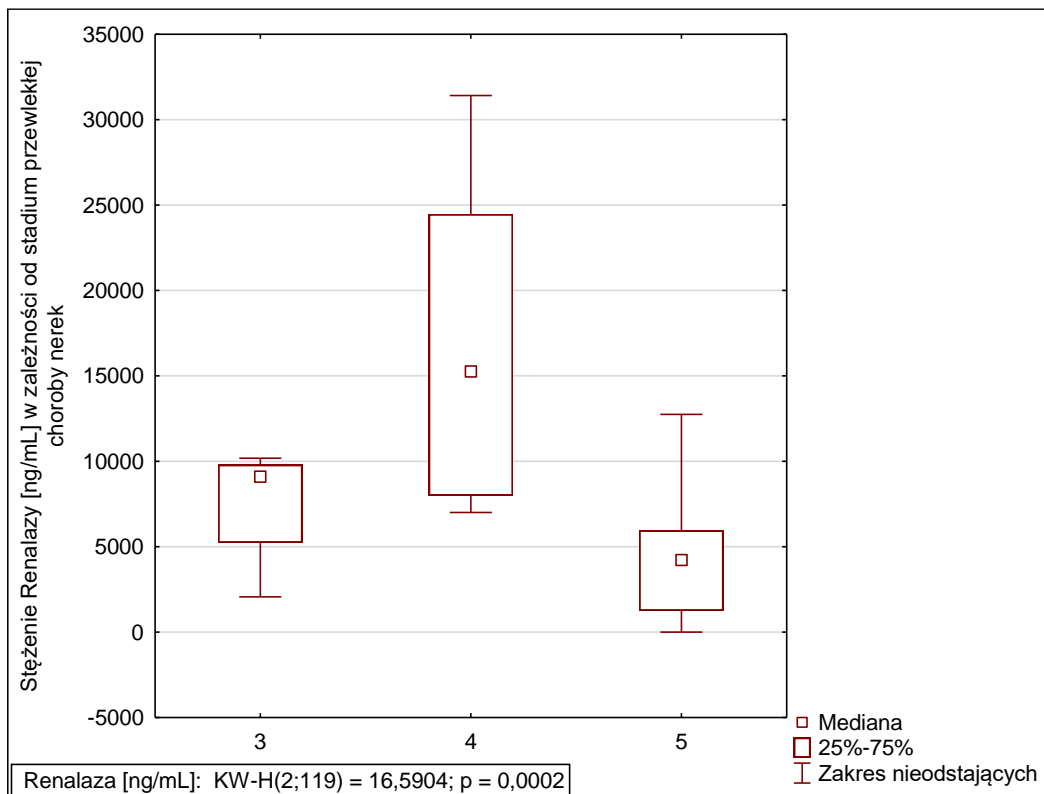
Rycina 10. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu przyczyny przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie renalazy w osoczu ($p=0,023$). 1-DM - nefropatia cukrzycowa; 2- HA – nadciśnienie tętnicze; 3- KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek; 4 - APKD – wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco; 5 – inne; 6-nieznane.

3. Wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny

Wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy zarówno uwzględniając stadia 1-5 (gdzie stadium pierwsze to osoby z grupy kontrolnej) ($p=0,003$), jak i uwzględniając stadia 3-5 (gdzie stadium trzecie i czwarte to osoby leczone zachowawczo, a piąte to pacjenci kwalifikowani do dializy lub przeszczepienia nerki) ($p=0,002$). Niskie stężenie renalazy wykazano w stadium pierwszym i piątym. Od stadium drugiego stężenie to rosło, osiągając najwyższe wartości w stadium czwartym (ryciny 11 a i 11 b).



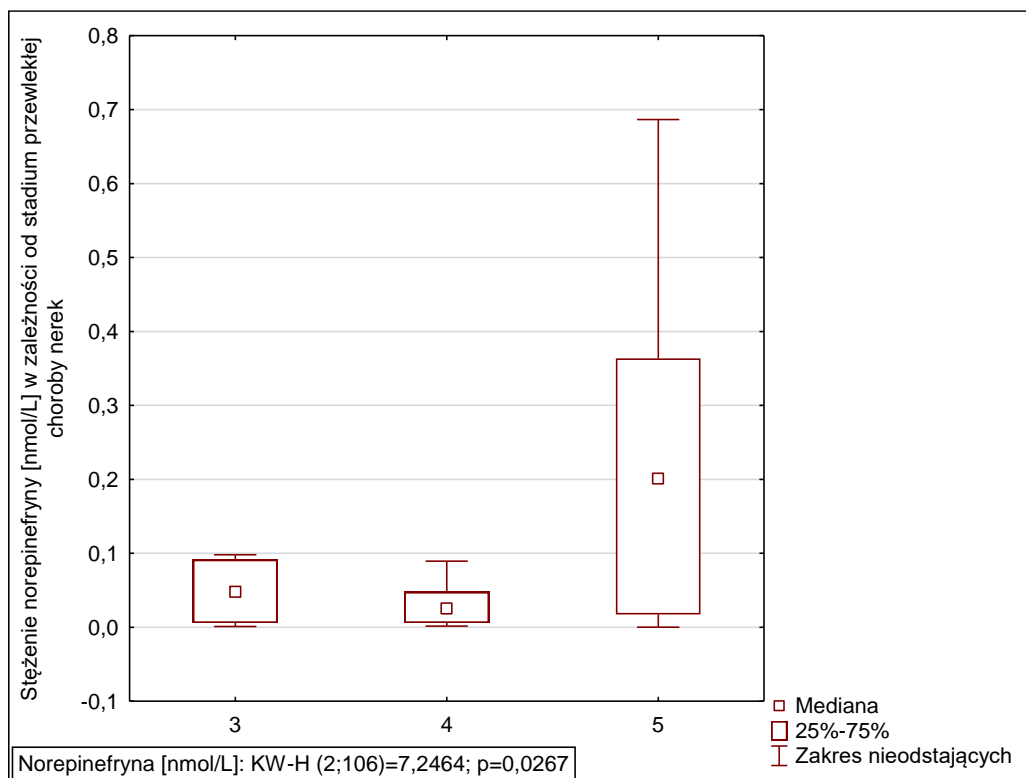
Rycina 11 a. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie renalazy w osoczu ($p=0,003$). 1-5 stadia PChN.



Rycina 11 b. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie renalazy w osoczu ($p=0,002$). 3-5 stadia PChN.

Wykazano również wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie norepinefryny ($p=0,027$), ale tylko uwzględniając stadia od trzeciego do piątego. Najwyższe stężenie NE wykazano w stadium piątym, a zdecydowanie najniższe w stadium trzecim i czwartym (rycina 13).

W przypadku dopaminy nie wykazano wpływu stadium PChN na jej stężenie.



Rycina 12. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) na stężenie norepinefryny w osoczu ($p=0,027$). 3-5 stadia PChN.

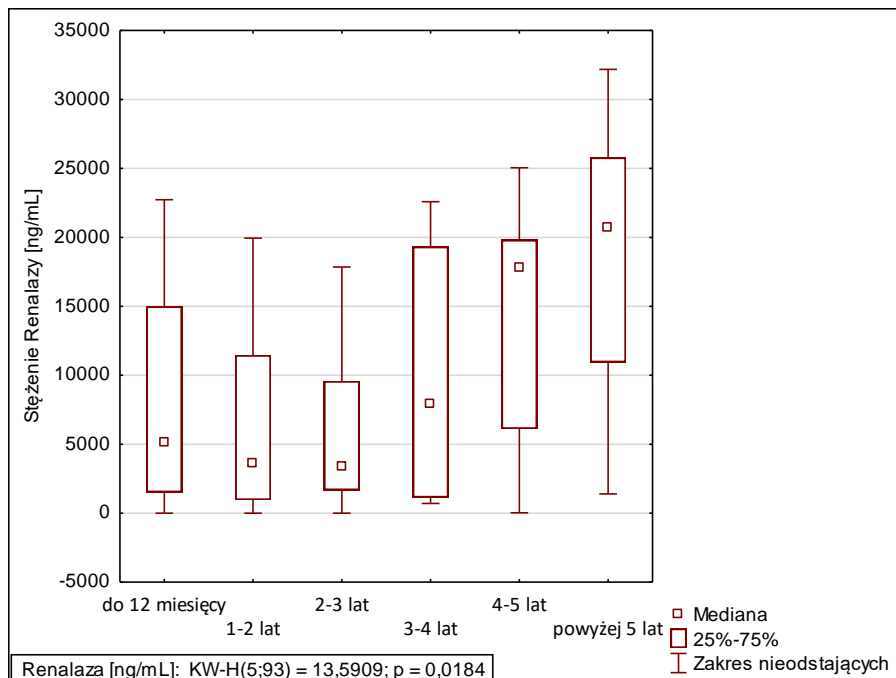
4. Wpływ czasu trwania dializy, płci i wieku na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny

Wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy ($p=0,018$). Najniższe stężenie wykazano u pacjentów dializowanych od dwóch do trzech lat, przy czym w początkowym okresie dializoterapii stężenia renalazy były bardzo zbliżone. Najwyższe stężenie renalazy stwierdzono u pacjentów dializowanych powyżej 5 lat (rycina 13). Wyniki te potwierdza umiarkowanie silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem renalazy a czasem trwania dializoterapii liczonym w miesiącach ($R_s=0,0242$; $p=0,019$) (rycina 15).

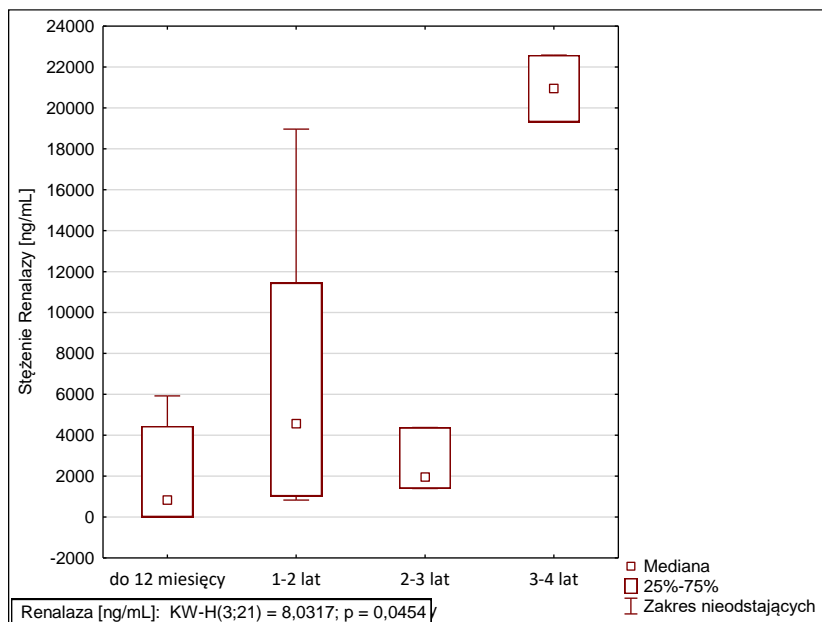
Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze również wykazano wpływ czasu trwania dializoterapii na stężenie renalazy. Najniższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów dializowanych do 12 miesięcy, a najwyższe u dializowanych od trzech do czterech lat. Wśród tej grupy nie było osób dializowanych powyżej 4 lat.

Wykazano również umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii a stężeniem dopaminy w grupie pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze (rycina 16).

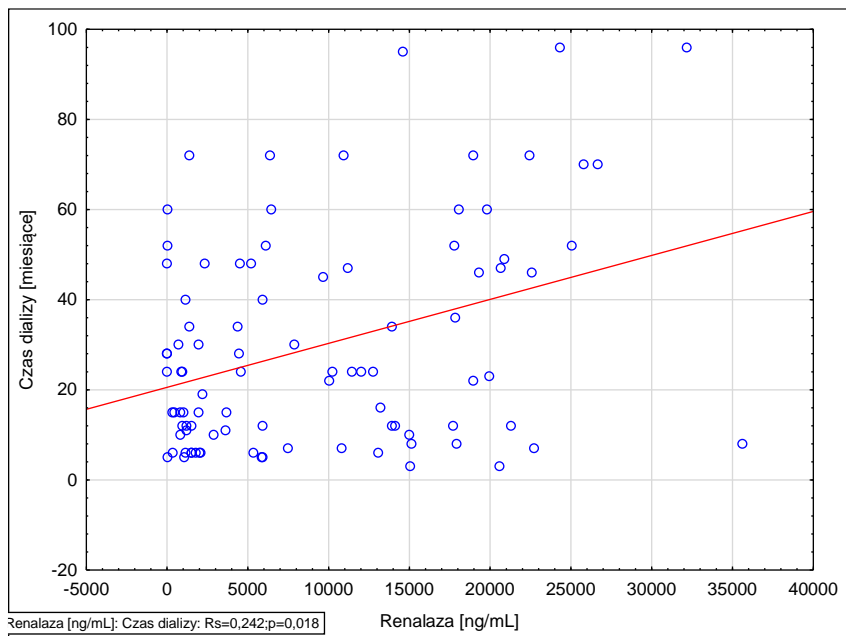
Nie wykazano wpływu czasu trwania dializy na stężenie norepinefryny.



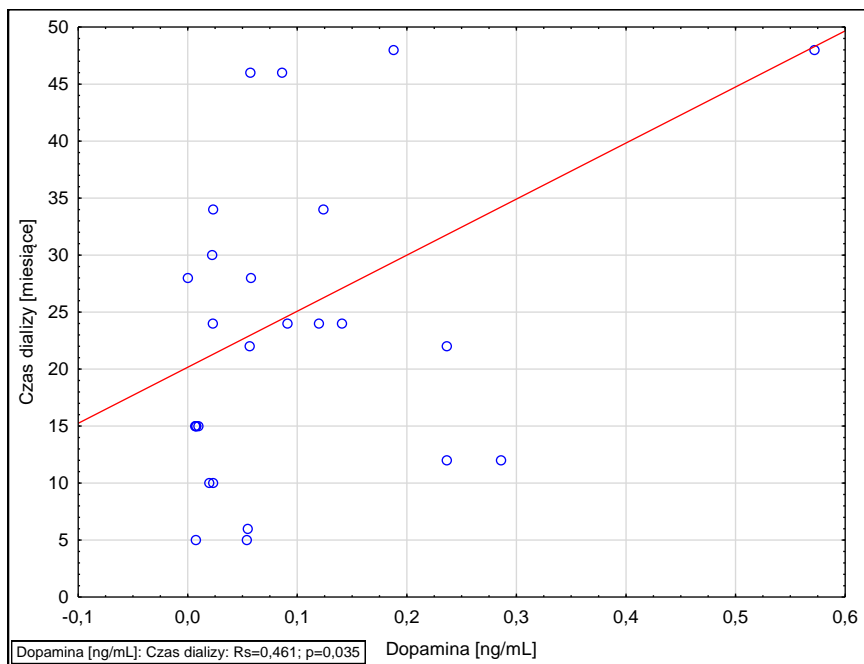
Rycina 13. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu czasu trwania dializy na stężenie renalazy w osoczu (p=0,0184).



Rycina 14. Anova rang Kruskala - Wallisa wpływu czasu trwania dializy na stężenie renalazy w osoczu, wśród pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze (p=0,045)



Rycina 15. Korelacja rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy w osoczu, a czasem trwania dializy ($R_s = 0,242$; $p=0,018$).



Rycina 16. Korelacja rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy w osoczu, a czasem trwania dializy ($R_s = 0,461$; $p=0,035$).

Nie wykazano wpływu wieku i płci na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny

5. Analiza Korelacji rang Spearmana oraz regresji wieloczynnikowej

Przeprowadzono analizę korelacji rang Spearmana pomiędzy badanymi związkami a stężeniem parametrów biochemicznych (kreatynina, cholesterol, trójglicerydy, HDL, LDL, albumina białko całkowite, glukoza), a także takimi czynnikami jak: czas trwania dializy, wiek, płeć, GFR, przyczyny czy stadium PChN. Istotne statystycznie korelacje zostały przedstawione w tabelach 11-13.

Wykazano istotne statystycznie korelacje (w grupie badanej i kontrolnej), pomiędzy stężeniem renalazy a czasem trwania dializy, stężeniem dopaminy, kwasu moczowego i trójglicerydów. Były to korelacje umiarkowanie silne i dodatnie. Natomiast umiarkowanie silne korelacje ujemne wykazano pomiędzy stężeniem renalazy a stężeniem norepinefryny i kreatyniny. Stężenie dopaminy korelowało ujemnie poza wymienioną już renalazą ze stężeniem białka całkowitego (słaba korelacja). Wartości p value oraz współczynniki korelacji znajdują się w tabeli nr 11.

Tabela 11. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w osoczu we wszystkich badanych grupach i w grupie kontrolnej (Rs; p).

Renalaza	Dopamina	Norepinefryna
Czas trwania dializy (Rs = 0,242; p=0,018)	Renalaza Rs= 0,311; p<0,001	Renalaza Rs= -0,2; p=0,004
Kreatynina (Rs= -0,162; p=0,03)	Białko całkowite Rs= 0,-180; p=0,015	
Dopamina (Rs= 0,311; p<0,001)		
Norepinefryna Rs= -0,2; p=0,004		
HDL Rs =0,186; p=0,011		
Kwas moczowy Rs= 0,199; p=0,009		
TAG Rs= 0,234; p=0,001		

Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z grupy badanej wykazano istotne statystycznie dodatnie umiarkowanie silne korelacje pomiędzy stężeniem renalazy a czasem trwania dializy, stężeniem dopaminy, kwasu moczowego, HDL i trójglicerydów, a także GFR. Wykazano także ujemną, umiarkowaną korelację pomiędzy stężeniem renalazy i norepinefryny, kreatyniny i wiekiem pacjentów oraz słabą ujemną korelację pomiędzy stężeniem dopaminy a kreatyniny. Stwierdzono również umiarkowanie silne dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem dopaminy a stężeniem norepinefryny, GFR i przyczynami PChN. Wartości p - value oraz współczynniki korelacji znajdują się w tabeli nr 12.

Tabela 12. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w grupie badanej (Rs; p).

Renalaza	Dopamina	Norepinefryna
Czas dializy Rs = 0,268; p=0,015	GFR Rs= 0,236; p=0,005	Renalaza Rs= -0,203; p=0,011
Wiek Rs= -0,23; p=0,006	Renalaza Rs= 0,308; p<0,001	Dopamina Rs= 0,201; p=0,01
GFR (Rs= 0,258; p=0,002)	Kreatynina Rs= -0,166; p=0,049	
Kreatynina Rs= -0,273; p=0,001	Norepinefryna Rs= 0,201; p=0,01	
Dopamina Rs= 0,308; p<0,001		
Norepinefryna Rs= -0,203; p=0,011		
HDL Rs= 0,202; p=0,014		
TAG Rs= 0,242; p=0,003		
Kwas moczowy Rs= 0,223; p=0,012		

Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze, wykazano umiarkowane dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem renalazy a GFR, stężeniem dopaminy i kwasu moczowego, a także pomiędzy stężeniem dopaminy a czasem trwania dializy oraz GFR. Wykazano także silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy a TAG (trójglicerydy). Wykazano także umiarkowanie silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a stężeniem kreatyniny. Wartości p value oraz współczynniki korelacji Rs omówionych korelacji znajdują się w tabeli nr 13.

Tabela 13. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny wśród pacjentów u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze (Rs;p).

Renalaza	Dopamina	Norepinefryna
GFR (Rs = 0,463; p=0,012)	Czas trwania dializy Rs= 0,461; p=0,035	
Kreatynina (Rs= -0,471; p=0,009)	GFR Rs= 0,385; p=0,038	
Dopamina (Rs= 0,474; p=0,008)	Kreatynina Rs= -0,4; p=0,032	
Kwas moczowy Rs= 0,461; p=0,02	Renalaza Rs= 0,474; p=0,008	
TAG Rs= 0,56; p=0,005		

6. Analiza regresji czynnikowej

Na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji stwierdzono, że takie parametry jak wiek pacjentów, czas trwania dializy, przyczyny i stadium PChN miały wpływ na stężenie renalazy i norepinefryny odpowiednio w około 27% oraz w 11%. Wraz z wiekiem dochodzi do spadku stężenia renalazy o odpowiednio 0,35 ng/ml rocznie, a wraz z czasem trwania dializy dochodzi do wzrostu stężenia renalazy o 0,37 ng/ml oraz wzrostu stężenia norepinefryny wraz z czasem trwania dializy o 0,34 nmol/L rocznie. Szczegóły znajdują się w tabeli 14.

Tabela nr 14. Analiza wpływu badanych parametrów na wartości stężenia badanych parametrów – analiza regresji wieloczynnikowej.

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	B	R ²	P	p dla modelu	F
Renalaza	Wiek	-0,35	0,27	<0,001	<0,001	9,35
	Czas trwania dializy	0,37		<0,001		
	Przyczyny PChN	0,01		NS		
	Stadium PChN	0,09		NS		
Dopamina	Wiek	-0,2	0,05	NS	0,07	2,39
	Czas trwania dializy	-0,15		NS		
	Przyczyny PChN	0,11		NS		
	Stadium PChN	0,28		NS		
Norepinefryna	Wiek	0,01	0,11	NS	0,024	3,31
	Czas trwania dializy	0,34		0,002		
	Przyczyny PChN	-0,13		NS		
	Stadium PChN	0,028		NS		

β – standaryzowany współczynnik w równaniu regresji, R² – współczynnik determinacji, p – wartość współczynnika istotności

V DYSKUSJA

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest coraz większym wyzwaniem dla współczesnej medycyny, dotyczy bowiem od 6-15% populacji na całym świecie (średnio około 11% osób dorosłych) [4].

W Polsce cierpi na nią 4-5 mln osób [2], a w stadium G3-G5 znajduje się około 21% osób po 65 roku życia. W Stanach Zjednoczonych dotyczy to tylko 8% podobnej populacji [1]. Do najczęstszych przyczyn PChN zalicza się nefropatię cukrzycową, nadciśnieniową oraz niedokrwinną, a także kłębuszkowe zapalenie nerek, ostre uszkodzenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek oraz ADPKD [4,6,7]. Progresa niewydolności nerek następuje w wyniku toczącego się stanu zapalnego oraz wzmożonego stresu oksydacyjnego [108]. Długotrwały stan zapalny prowadzi do aktywacji śródbłonna, zwiększonej syntezy cząsteczek adhezyjnych, penetracji monocytów do błony wewnętrznej naczyń a także do stymulacji procesów zakrzepowych [109]. W początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek stosuje się leczenie zachowawcze, w schyłkowym stadium (G5) niezbędna staje się dializoterapia lub przeszczepienie nerki.

Nadciśnienie tętnicze (NT) zwiększa ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, zastoinowej niewydolności serca i końcowego stadium niewydolności nerek (ESKD) oraz jest głównym czynnikiem zachorowalności i śmiertelności na całym świecie.

U >90% chorych na PChN rozwija się nadciśnienie tętnicze [42]. Do stanów powodujących zwiększone występowanie NT zalicza się kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzycowe choroby nerek, uszkodzenie nerek w układowych chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, układowe zapalenie naczyń itp.), a także nefropatię zaporową, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, wielotorbielowatość nerek czy stany po urazie nerki, torbiele nerki czy rak nerkowokomórkowy [4].

Głównym mechanizmem prowadzącym do NT w przewlekłej chorobie nerek jest upośledzone wydalanie sodu i wody przez nerki (upośledzenie natiurezy ciśnieniowej), co powoduje nadmierne uwalnianie substancji obkurczających naczynia – angiotensyny II i endoteliny 1. Dochodzi również do niedoboru czynników rozszerzających naczynia np. NO, wzmożonej aktywności układu współczulnego, a także zaburzeń hormonalnych i metabolicznych (w tym gospodarki wapniowo-fosforanowej). W następstwie rozwoju miażdżycy, dochodzi

do zwiększania się sztywności ścian dużych tętnic. Zatrzymywanie wody i sodu w ustroju z następczą hiperwolemią nasila niewydolność nerek [43].

Renalaza to enzym uwalniany głównie w proksymalnych kanalikach nerkowych, ale także przez hepatocyty, kardiomiocyty i miocyty w mięśniach szkieletowych [65-68]. Może rozkładać katecholaminy i regulować napięcie współczulne i ciśnienie krwi [53]. W wielu badaniach wykazano, że stężenia renalazy i NE były wyższe, a DA niższe u pacjentów dializowanych w porównaniu do zdrowych ochotników. Wykazano również, że zwiększone stężenie renalazy w patogenezie zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN może wpłynąć na rozwój nowego rodzaju terapii [54]. W innym badaniu udowodniono natomiast, że podwyższone stężenie noradrenaliny, w której metabolizmie może brać udział renalaza, było niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci oraz chorób sercowo naczyniowych u hemodializowanych pacjentów [55].

Pomimo licznych badań nad renalazą, norepinefryną i dopaminą oraz ich znaczeniem w PChN i nieodłącznie z nią powiązаныmi chorobami sercowo-naczyniowych, ich rola w patogenezie tych chorób nie jest do końca poznana. Ze względu na prawdopodobny wpływ na przewlekłą chorobę nerek oraz rozwój nadciśnienia tętniczego i wzajemne relacje między tymi stanami chorobowymi poszukiwanie dalszych korelacji i zależności przyczynowo - skutkowych stanowi niezwykle interesujący kierunek badań i może przyczynić się do potencjalnie lepszego poznania tych chorób, trafniejszej oceny rokowania pacjentów i rozwoju nowych terapii patofizjologicznych, zmniejszając tym samym i tak już znacząco podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

5.1 Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej w porównaniu do grupy kontrolnej

Renalaza jest białkiem o szerokim działaniu, które pomaga w utrzymaniu homeostazy komórek i tkanek, zapobiega ich uszkodzeniom i ułatwia ich naprawę. Ponadto agoniści peptydów renalazy wykazują silne właściwości ochronne i mogą być skutecznymi środkami terapeutycznymi zapobiegającymi rozwojowi przewlekłej choroby nerek [110].

Renalaza jest uwalniana głównie w proksymalnych kanalikach nerkowych, ale także przez hepatocyty, kardiomiocyty i miocyty w mięśniach szkieletowych [65-68]. Metabolizuje krążące katecholaminy i odgrywa ważną rolę w regulacji ciśnienia krwi. Świadczą o tym badania, które

wskazują, że inaktywacja genu RNLS u myszy jest związana z podwyższonym ciśnieniem krwi i aktywnością współczulną bez wykazanych zaburzeń funkcjonowania nerek [111-113].

Związek między stężeniem renalazy a katecholaminami był intensywnie badany od czasu jej odkrycia. Jednakże możliwa rola renalazy w patogenezie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z PChN nadal nie jest w pełni zrozumiała [114].

Renalaza jest małą cząsteczką, która powinna być łatwo filtrowana przez nerki. Mechanizm regulacji tej filtracji nie jest jednak do końca jasny. Podobnie jak w przypadku wielu innych czynników jej nagromadzenie może być spowodowane nieprawidłową produkcją i wydzielaniem tego białka, a także ograniczoną zdolnością filtracyjną lub zaburzoną filtracją z powodu nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych nerek. Ze względu na potencjalnie ochronne działanie renalazy filtracja ta może być również ograniczona fizjologicznie lub renalaza może być ponownie wchłonięta w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na to białko. Jak już wykazano w wielu badaniach, podwyższenie stężenia renalazy obserwuje się m.in. po dużym wysiłku, kiedy jego ekspresja w mięśniach szkieletowych wzrasta, a spada w innych tkankach, co wskazuje, że jest to reakcja na stres oksydacyjny [115]. Podobną obserwację poczyniono w innym badaniu, w którym stężenie renalazy we krwi zwiększyło się 3-krotnie po 30 min od wlewu norepinefryny, sugerując, że wynika to z potencjalnych właściwości enzymatycznych renalazy [116]. Wyniki niektórych badań naukowych wskazują również, że renalaza może być cytokiną związaną z dysfunkcją nerek i procesami zapalnymi dotykającymi pacjentów z PChN. Towarzyszące chorobom nerek podwyższenie stężenia katecholamin, zwłaszcza norepinefryny, na skutek nadaktywności układu nerwowego, stymuluje ekspresję renalazy [117]. Wiele znanych cytokin jest raczej słabo wydalanych w warunkach ich znacznie większej produkcji, co jest jednym z mechanizmów zaangażowanych w wyższą śmiertelność wśród pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek. Podwyższenie stężenia renalazy w surowicy może być mechanizmem obronnym przed dalszym uszkodzeniem nerek. Udowodniono, że renalaza może aktywować kinazę Akt, a tym samym szlak kinaz MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), zapobiegając lub zmniejszając uszkodzenie nerek, co zaobserwowano in vitro na modelu tkankowym ostrego uszkodzenia nerek [118].

W badaniu własnym wykazano wpływ rodzaju terapii nerkozastępczej na stężenie renalazy ($p < 0,001$). Najwyższe stężenie renalazy zaobserwowano u pacjentów dializowanych otrzewnowo, zaś najniższe wśród pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Zaobserwowano istotne

statystycznie różnice pomiędzy stężeniem renalazy u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD, a także pomiędzy a grupą kontrolną (NK), a dializowanymi otrzewnowo (DO) i grupą TE B (przy czym stężenie renalazy w grupie kontrolnej było niższe niż u pacjentów dializowanych otrzewnowo i po przeszczepieniu nerki). Wyniki te są spójne z uzyskanymi przez *Wiśniewską i wsp.* którzy wykazali podwyższone stężenie renalazy w surowicy i moczu u hemodializowanych pacjentów z PChN. Tłumaczone to było wytwarzaniem kompensacyjnym renalazy w narządach pozanerkowych w wyniku nadciśnienia tętniczego i zmian w układzie sercowo-naczyniowym [74].

Wysokie stężenie renalazy u pacjentów dializowanych otrzewnowo oraz hemodializowanych wykazali również *Gog i wsp.* tłumacząc to nadmierną produkcją renalazy w ESRD przez inne narządy i tkanki prowadząc w ten sposób do bardzo wysokiego poziomu w surowicy. Może być to pewnego rodzaju mechanizm kompensacyjny, zapobiegający dalszemu uszkodzeniu nerek, w wyniku aktywacji szlaku kinaz MAPK [119].

Wiśniewska i wsp. w innym badaniu wykazali najwyższy poziom renalazy u pacjentów hemodializowanych w porównaniu do zdrowych z grupy kontrolnej oraz pacjentów po nefrektomii obustronnej, u których stężenie renalazy było również wysokie. Tłumaczyli to produkcją renalazy w narządach pozanerkowych, wynikającą ze zmian w układzie sercowo-naczyniowym i nadciśnieniem tętniczym występującym u pacjentów hemodializowanych. Jednak brak wydalania renalazy przez nerki u tych pacjentów może być również czynnikiem zwiększającym jej stężenie w surowicy [120].

Również *Koc-Zorawska i wsp.* wykazali istotnie wyższe stężenie renalazy i VAP-1 (*vascular adhesion protein 1* - białko adhezji naczyniowej-1) u dializowanych otrzewnowo, a także u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Oba te związki mają aktywność monoaminooksydazową. SSAO/VAP-1 (*semicarbazide-sensitive amine oxidase/ vascular adhesion protein 1*) jako oksydaza aminowa wrażliwa na semikarbazyd katalizuje reakcję deaminacji oksydacyjnej, w wyniku której powstaje aldehyd, nadtlenek wodoru i amoniak o których wiadomo, że biorą udział w rozwoju powikłań cukrzycowych [121]. Nadtlenek wodoru jest źródłem stresu oksydacyjnego i może przyczyniać się do rozwoju zmian miażdżycowych [122]. Autorzy badania sugerowali, że wysokie stężenia renalazy i VAP-1 w grupach badanych były zależne od resztkowej czynności nerek i hiperglikemii, czyli czynników związanych zarówno z uszkodzeniem śródbłonna, jak i powikłaniami sercowo-naczyniowymi [124,124]. W badaniu własnym w grupie

badanej byli zarówno pacjenci, u których przyczyną PChN była nefropatia cukrzycowa jak i nadciśnieniowa (37 osób z grupy badanej), co może tłumaczyć wysoki poziom renalazy w grupie PD, TE B czy HD B.

Wysokie stężenie renalazy u pacjentów dializowanych otrzewnowo wykazali również *Zbroch i wsp.* sugerując podobnie jak inni naukowcy, że renalaza krąży jako proenzym, który nie ma aktywności enzymatycznej w warunkach wyjściowych i jest szybko aktywowana przez podwyższony poziom katecholamin w osoczu. Zatem w stanie nadmiaru katecholamin (a dokładnie tak dzieje się w schyłkowej niewydolności nerek) aktywacja renalazy proenzymatycznej do aktywnej formy jest szybka i wydajna w różnych tkankach. Ta aktywacja może prowadzić do zwiększonego poziomu renalazy obserwowanego u pacjentów z DO, co wykazano w niniejszym badaniu [125,126].

Interesujące wydaje się zaobserwowanie najniższego stężenia renalazy w grupie pacjentów tuż przed hemodializą, zwłaszcza że większość badań wskazuje, że stężenie renalazy w surowicy osób z PChN, hemodializowanych, biorców przeszczepu nerki lub pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) jest wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi [67,72,73]. W literaturze brak doniesień na temat analizy ewentualnych różnic w stężeniu renalazy przed i po hemodializie u tych samych chorych. W badaniu własnym u pacjentów przed hemodializą stężenie renalazy jest bardzo niskie, a po wykonanej hemodializie gwałtownie wzrasta. Może być to spowodowane utratą renalazy z moczem u pacjentów z zachowaną diureza oraz jej wzmożoną produkcją po hemodializie w wyniku kompensacji przez inne narządy.

Warto również zwrócić uwagę na wysoki poziom renalazy u pacjentów leczonych zachowawczo (mediana 6123 ng/ml), w porównaniu do dializowanych otrzewnowo, u których stężenie to było najwyższe (mediana 6720 ng/ml). *Cerqueira i wsp.* wykazali, że wzrastający poziom renalazy może być predyktorem zwiększonego ryzyka konieczności inicjacji leczenia nerkozastępczego, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN przed rozpoczęciem dializoterapii. Tak wysoki poziom renalazy u pacjentów leczonych zachowawczo w badaniu własnym nie jest korzystnym markerem dla tej grupy pacjentów i może świadczyć o postępującej progresji choroby nerek [127].

Dopamina jest wytwarzana w znacznych ilościach w nerkach w cewce bliższej na drodze dekarboksylacji dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), która jest pobierana z krwi. W znacznie mniejszym stopniu pochodzi z zakończeń nerwowych czy z komórek chromochłonnych rdzenia

nadnerczy, trzustki czy śledziony [81]. W obrębie nerek działanie dopaminy obejmuje zahamowanie Na⁺-K⁺ - ATPazy i wymiany Na⁺/K⁺ +wzmaga wydalanie sodu z moczem. Zwiększa także przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe, wpływa na natriurezę [83-85], biorąc udział w utrzymaniu równowagi gospodarki sodowej [82].

W badaniu własnym wykazano wpływ stosowanej metody terapii nerkozastępczej na stężenie dopaminy w osoczu ($p < 0,001$). Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Podobnie wysokie stężenie występowało po hemodializie (HD B) oraz po przeszczepieniu nerki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem dopaminy u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD i NK, a także pomiędzy a grupą kontrolną (NK), a grupą HD B.

Matsuyama i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wykazali, że poziom dopaminy jest wyższy u pacjentów leczonych zachowawczo, a wraz z postępem choroby jej poziom w moczu spada, a wzrasta poziom angiotensynogenu w osoczu [128]. W badaniu własnym również wykazano wysoki poziom dopaminy u pacjentów przed rozpoczęciem dializoterapii, ale w osoczu. Należy jednak pamiętać, że wysokie stężenie dopaminy w moczu jest powiązane z wysokim jej wydalaniem z moczem [81]. Dodatkowo wzmożona aktywność układu dopaminergicznego spada wraz z dłużej utrzymującym się nadciśnieniem tętniczym. W grupie badanej u 21 osób NT było przyczyną PChN, a zdecydowana większość pacjentów z grupy badanej rozwinęła nadciśnienie tętnicze w trakcie progresji PChN. Tłumaczy to najwyższy poziom dopaminy u pacjentów leczonych zachowawczo oraz niski jej poziom u chorych przed wykonaniem hemodializy. Bardzo interesujący w kontekście wyników osiągniętych przez innych naukowców jest wzrost stężenia dopaminy po wykonaniu hemodializy i po przeszczepieniu nerki, który jest analogiczny do osiągniętych stężeń renalazy w tych grupach. *Wiśniewska i wsp.* wykazali bowiem, że zmniejszone stężenia katecholamin w osoczu u osób hemodializowanych (u których częstą przyczyną lub konsekwencją niewydolności nerek jest właśnie nadciśnienie tętnicze) może wynikać z ich zwiększonej degradacji przez renalazę znajdującą się w osoczu, zaangażowaną w metabolizm katecholamin [74]. Badanie to może tłumaczyć niższe wartości dopaminy uzyskane przed przeszczepieniem nerki i u dializowanych otrzewnowo, gdzie stężenia renalazy były wysokie. Należy również pamiętać, że w badaniu własnym poziom renalazy w grupie HD A był bardzo niski, a po hemodializie gwałtownie wzrastał, prawdopodobnie w wyniku kompensacji przez inne

narządy, ale mogło jeszcze nie dojść do rozkładu katecholamin, bowiem krew pobierano bezpośrednio po zakończeniu dializy.

Natomiast *Yao i wsp.* wykazali w badaniu przeprowadzonym na myszach w modelu knock-out, że wzmożona aktywność układu dopaminergicznego hamuje rozwój nadciśnienia tętniczego [87], co mogłoby świadczyć o niższym ryzyku rozwoju nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów leczonych zachowawczo, w porównaniu do pacjentów hemodializowanych (u których nie doszło jeszcze do rozwoju NT).

Istotna statystycznie różnica pomiędzy stężeniem dopaminy u zdrowych kontroli i leczonych zachowawczo oraz po hemodializie, przy czym w grupie NK stężenie to było niższe, potwierdza wyniki osiągnięte przez *Zbroch i wsp.* [54]. Odmienne wyniki osiągnęła *Wiśniewska i wsp.* [74], co mogłoby świadczyć o nierozłożeniu dopaminy przez renalazę w badanych grupach.

W innym badaniu *Wiśniewska i wsp.* wykazali natomiast niższy poziom dopaminy u pacjentów hemodializowanych po obustronnym usunięciu nerki, w porównaniu do grupy kontrolnej [129]. W badaniu własnym uzyskano analogiczne wyniki. Autorzy badania nie tłumaczą jednak, dlaczego poziom dopaminy jest taki niski u pacjentów przed hemodializą. Aby to zrozumieć musimy odnieść się do mechanizmów aktywności układu współczulnego w PChN. Wzrost aktywności układu współczulnego jest wyzwalany przez pobudzający sygnał, który pochodzi

z niewydolnych nerek: mocznicza stymuluje chemowrażliwe włókna aferentne w nerkach. Do takiej sytuacji może dochodzić u pacjentów przed hemodializą, którym towarzyszy nagromadzenie toksyn mocznicowych. Wybiórcze chirurgiczne usunięcie tych włókien nerwów nerkowych zapobiega NT w przypadku eksperymentalnego uszkodzenia nerek. Innym możliwym mechanizmem neurogennym u pacjentów z niedokrwistością, która również towarzyszy dializowanym jest zmniejszenie ośrodkowego napięcia włókien dopaminergicznych. W PChN biologiczne działanie dopaminy jest osłabione, co powoduje odruchowe zwiększenie aktywności układu współczulnego [130], którego efektorami między innymi są właśnie dopamina i norepinefryna [91,92]. Tłumaczy to niski poziom dopaminy przed hemodializą i znaczne zwiększenie jej stężenia po hemodializie, w badaniu własnym.

NE, główny neuroprzebieżnik uwalniany przez współczulne włókna nerwowe, działa jako aktywator współczulny w różnych funkcjach organizmu, powodując wzrost częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, produkcji łoż i glukozy w wątrobie [87-90]. Ponadto NE działa zarówno

pobudzająco, jak i hamująco na różne obszary ośrodkowego układu nerwowego [47]. W nerkach NE może regulować przepływ krwi przez nerki, szybkość przesączania kłębuszkowego i kanalikowe wchłanianie zwrotne sodu i wody, a także uwalnianie reniny i prostaglandyn oraz kontrolę neuronalną funkcji nerek [48,57].

Rozkład stężeń norepinefryny jest niemalże identyczny jak w przypadku dopaminy. W badaniu własnym wykazano wpływ stosowanej terapii nerkozastępczej na stężenie norepinefryny w osoczu ($p=0,002$). Najwyższe stężenia NE stwierdzono w trzech grupach: u pacjentów dializowanych otrzewnowo, leczonych zachowawczo i po przeszczepieniu nerki, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Również wysokie średnie stężenie norepinefryny występowało w grupie kontrolnej, porównywalne do stężenia NE w grupie HDB. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem NE, u pacjentów przed wykonaniem hemodializy, a grupami HD B, DO, TE A i TE B oraz CKD. Różnicę stężeń NE na granicy istotności statystycznej wykazano pomiędzy grupą HD A i NK ($p=0,051$).

Najniższe stężenie NE przed hemodializą możemy wytłumaczyć, tak samo jak w przypadku dopaminy. Mocznica towarzysząca pacjentom w tej grupie pobudza układ współczulny, który stymuluje wytwarzanie norepinefryny, stąd jej wyższy poziom po hemodializie [130].

Hering i wsp. wykazali w swoim badaniu, że NE poprzez sygnalizację receptora adrenergicznego (AR) odgrywa rolę w homeostazie tkanek i progresji różnych chorób, w tym PChN. Podwyższony poziom NE w osoczu jest predyktorem przeżycia i częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, a także przyszłego uszkodzenia nerek u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i czynnością nerek. Wykazano, że NE pochodzące z nerwów nerkowych powoduje zapalenie nerek i progresję zwłóknienia przez receptory alfa-2 adrenergiczne (α_2 -AR) w modelach zwłóknienia nerek niezależnych od ciśnienia krwi. Wysoki poziom NE u pacjentów leczonych zachowawczo oraz dializowanych otrzewnowo może więc świadczyć o dużym prawdopodobieństwie wystąpienia chorób sercowo naczyniowych w tych grupach pacjentów, a także o progresji włóknienia nerek, którego konsekwencją może być coraz większa ich dysfunkcja [100].

Również *Zoccali i wsp.* udowodnili, że podwyższone stężenie noradrenaliny, w której metabolizmie bierze udział renalaza, było niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci oraz chorób sercowo naczyniowych u hemodializowanych pacjentów [55].

Aby zmniejszyć to ryzyko należałoby przeprowadzać krótkie codzienne hemodializy. Udowodniono bowiem, że powoduje to mniejszą stymulację układu współczulnego i niższy poziom norepinefryny w stosunku do pacjentów dializowanych 3 razy w tygodniu w dłuższych sesjach. Dla stężenia norepinefryny jest bowiem istotne jak długo utrzymuje się stan mocznicowy. Im dłużej poziom mocznika jest wysoki, tym intensywniej pobudzany jest układ współczulny. Stąd wysoki poziom NE po hemodializie. Należy podkreślić, że pacjenci hemodializowani w badaniu własnym mają przeprowadzaną hemodializę 2-3 razy w tygodniu [131,132].

Wysoki poziom NE po przeszczepieniu nerki nie jest dobrym markerem prognostycznym dla przeszczepionego narządu. Uszkodzenia niedokrwiennie – reperfuzyjne często towarzyszą przeszczepieniu nerki. W ich wyniku dochodzi do wzrostu poziomu NE. Wykazano, że miejscowa infuzja NE do odnerwionych nerek zwiększa sygnalizację transformującego czynnika wzrostu- β 1 (TGF- β 1), śródmiąższową ekspresję α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA) i nadmierne odkładanie zewnątrzkomórkowej macierzy kolagenowej, naśladując odpowiedź zwłóknienia obserwowaną w unerwionych nerkach [101,102]. Badanie to pokazuje, że wzrost poziomu NE indukowany przez IR może być istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju długoterminowych następstw IR u myszy.

5.2 Wpływ przyczyny, stadium przewlekłej choroby nerek oraz czasu trwania dializy na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny

W literaturze nie ma zbyt wielu doniesień na temat wpływu przyczyn przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy czy norepinefryny. U pacjentów z grupy badanej jako przyczyny PChN wykazano: kłębuszkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, nefropatię cukrzycową, ADPKD oraz przyczyny inne i nieznanne. Wykazano wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny ($p=0,046$; $p=0,035$; $p=0,023$). Najwyższe stężenie renalazy stwierdzono u pacjentów, u których przyczyna PChN jest inna niż nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenie nerek i wielotorbielowatość nerek. Najniższe stężenie wykazano zaś u pacjentów, u których przyczyną PChN jest ADPKD oraz nadciśnienie tętnicze.

Trudno jest komentować najwyższe stężenie renalazy u pacjentów, u których przyczyny PChN były inne niż te najczęściej występujące, ponieważ nie prowadzi się zbyt często badań na tych grupach chorych. Nie prowadzono również badań nad stężeniem renalazy u pacjentów z ADPKD.

Zupełnie inaczej sytuacja wygląda w przypadku stężenia renalazy u pacjentów z PChN i z nadciśnieniem tętniczym. *Baek i wsp.* przeprowadzili retrospektywną analizę stężenia renalazy u 384 pacjentów z PChN, w celu powiązania jej stężenia z powikłaniami sercowo -naczyniowymi i mózgowymi, a także ze śmiertelnością i postępującą chorobą nerek. Wykazali, że każde zwiększenie stężenia renalazy w surowicy o 10 µg/ml wiązało się ze znacznie większym ryzykiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i niekorzystnymi skutkami dla nerek. Nie wykazano jednak zależności pomiędzy MACCE (*Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event*; poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe) a poziomem renalazy [133]. Nieco odmienne wyniki uzyskał *Knop i wsp.* wykazali oni, że stężenie renalazy korelowało dodatnio ze zgonem z jakiegokolwiek przyczyny tylko w grupie pacjentów hemodializowanych. U wszystkich pacjentów z PChN stwierdzono dodatnią korelację stężenia renalazy z MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*; poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe), jak i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny ($R_s = 0,34, p < 0,005$). Wykazano również istotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia MACE u pacjentów z podwyższonym poziomem renalazy ($>25 \mu\text{g/ml}$) [134]. W badaniu własnym niski poziom renalazy w grupie pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze i ADPKD, może więc wskazywać małe prawdopodobieństwo MACE. Potwierdzają to również średnie wartości renalazy które wynosiły około 5 do niespełna 7 µg/ml) wśród pacjentów z PChN. Zdecydowanie wyższe wartości uzyskiwano w grupie osób, u których przyczyna PChN była inna niż te najczęściej występujące. U tych osób mediana stężenia renalazy wnosila około 13 µg/ml, ale u około 25% osób wartości te były wyższe i zbliżały się do nawet 30 µg/ml. Świadczy to większym prawdopodobieństwie incydentów sercowo naczyniowych w tej grupie pacjentów.

Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było kłębuszkowe zapalenie nerek, ale wysokie wartości uzyskano również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u których przyczyny przewlekłej choroby nerek były inne niż wyżej wymienione. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nefropatią cukrzycową i ADPKD.

W literaturze brakuje doniesień na temat stężenia dopaminy w kłębuszkowym zapaleniu nerek. Bardzo interesujący jest poziom dopaminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wysokie stężenie w tej grupie może świadczyć o dobrym rokowaniu dla pacjentów. Wykazano bowiem w badaniu przeprowadzonym na myszach, że zablokowanie syntezy dopaminy przez nerki poddaje nerkę niebuforowanym reakcjom na Ang II i powoduje rozwój nadciśnienia i dramatyczny

spadek długości życia [135]. *Yoshimura i wsp.* wykazali, że pacjenci z ustalonym stadiem nadciśnienia pierwotnego wykazywali obniżone stężenia wolnej i sprzężonej DA w osoczu, chociaż mieli hiperadrenergię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie skoniugowanej DA w osoczu jest wyższe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek niż u osób zdrowych. Wysokie stężenie skoniugowanej DA w osoczu drastycznie spadło po hemodializie i przeszczepieniu nerki. Autorzy sugerują, że oszacowanie wolnej i sprzężonej DA w osoczu i moczu jest klinicznie przydatne do diagnozowania nadciśnienia pierwotnego oraz niewydolności nerek, a także monitorowania skuteczności hemodializy i przeszczepu nerki [136].

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) charakteryzuje się tworzeniem i wzrostem torbieli w obu nerkach, co powoduje spadek GFR. Ostatecznie większość pacjentów z ADPKD wymaga terapii nerkozastępczej. Przyjmuje się, że spadek GFR następuje dopiero po kilkudziesięciu latach, podczas gdy tworzenie i wzrost torbieli rozpoczyna się już w okresie płodowym. To sprawia, że GFR jest mniej czułą miarą ciężkości choroby i rokowania, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby. Sugeruje się, że zachowanie GFR we wczesnym stadium choroby jest spowodowane mechanizmem kompensacyjnym w resztkowych nefronach, które nie zostały jeszcze utracone z powodu progresji choroby. Zjawisko to nazywa się hiperfiltracją kłębuszkową. *Messchendrop i wsp.* wykazali, że pacjenci z ADPKD w młodym dorosłym wieku lub we wczesnym stadium PChN mają GFR w normalnym zakresie i nadal są w stanie zwiększyć swój GFR w odpowiedzi na dopaminę. Hiperfiltracja, mierzona jako utrata zdolności rezerwowej funkcji nerek, nie może zatem być stosowana jako wczesny biomarker nasilenia tej choroby. Wyniki tego badania sugerują, że hiperfiltracja może nie występować we wczesnym stadium ADPKD [137]. Tak niski poziom dopaminy w badaniu własnym wśród chorych na ADPKD, może wskazywać na zaawansowane stadium tej choroby.

Najwyższe stężenie norepinefryny stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN ADPKD lub przyczyna była nieznana. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i biorąc pod uwagę przede wszystkim medianę stężeń NE również u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Niski poziom norepinefryny jest dobrym markerem przeżycia dla tej grupy chorych. Unerwienie współczulne nerek przyczynia się do braku odpowiedzi na leki przeciw nadciśnieniowe poprzez brak równowagi mechanizmów regulacyjnych. Włókna nerwu doprowadzającego nerki są odpowiedzialne za aktywację układu współczulnego i przyczyniają się do homeostazy ciśnienia krwi, podczas gdy sygnały doprowadzające z nerek są integrowane

w ośrodkowym układzie nerwowym i wzmacniają wyładowanie nerwu współczulnego. Dlatego coraz częściej przeprowadza się badania, których celem jest odnerwienie nerek. Ocena kliniczna selektywnego odnerwienia współczulnego nerek wykazała zmniejszenie wydzielania noradrenaliny i aktywności reninowej, zwiększenie przepływu osocza przez nerki oraz potwierdziła klinicznie istotne, trwałe obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Niski poziom NE w badaniu własnym świadczy, więc o dobrze prowadzonej terapii, a także daje nadzieję, na dłużej zachowaną funkcję nerek [138].

Liczne badania potwierdzają, że poziom renalazy w surowicy krwi istotnie spada wraz z zaburzeniami czynności nerek, nie jest jednak jasne czy jej poziom jest związany z różnymi stadiami przewlekłej choroby nerek (PChN) u pacjentów.

W badaniu własnym wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy zarówno uwzględniając stadia 1-5 (gdzie stadium pierwsze to osoby z grupy kontrolnej) ($p=0,003$), jak i uwzględniając stadia 3-5 (gdzie stadium trzecie i czwarte to osoby leczone zachowawczo, a piąte to pacjenci kwalifikowani do dializy lub przeszczepienia nerki) ($p=0,002$). Niskie stężenie renalazy wykazano w stadium pierwszym i piątym. Od stadium drugiego stężenie to rosło, osiągając najwyższe wartości w stadium czwartym.

Wang i wsp. wykazali, że stężenia renalazy w surowicy i współczynniki renalaza-katecholamina (R/C) były istotnie wyższe u pacjentów z PChN w stadium 3-5, niż u pacjentów z PChN w stadium 1-2. Podczas gdy nie było istotnej różnicy między pacjentami z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1-2, a grupą kontrolną [139]. Wyniki osiągnięte, przez *Quelhas – Santos* zdają się to potwierdzać. W swoim badaniu wykazali bowiem, że poziom renalazy w osoczu jest ujemnie skorelowany z funkcją nerek [140]. Z kolei *Desir i wsp.* stwierdzili, że poziom renalazy we krwi jest odwrotnie skorelowany z szybkością przesączania kłębuszkowego (GFR) i jest znacznie zmniejszony u pacjentów z końcowym stadium PChN, ale mimo to stężenie renalazy jest około 5 krotnie wyższe w ESRD niż w grupie kontrolnej [141].

Poziomy renalazy uzyskane w badaniu własnym są analogiczne do tych uzyskanych przez innych naukowców. Stężenie renalazy wzrasta od stadium drugiego do czwartego, by w schyłkowej niewydolności nerek spadać. Jest to spowodowane zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego.

W badaniu własnym wykazano również wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie norepinefryny ($p=0,027$), ale tylko uwzględniając stadia PChN od trzeciego do piątego.

Najwyższe stężenie NE wykazano w stadium piątym, a zdecydowanie najniższe w stadium trzecim i czwartym.

W przypadku katecholamin *Wang i wsp.* podobnie jak w przypadku renalazy, wykazali, że ich stężenia w stadium 3-5 są istotnie wyższe niż w stadiach 1-2. Sugerowali jednocześnie, że poziomy renalazy w surowicy są silnie skorelowane z poziomem katecholamin, a zarówno poziom renalazy w surowicy, jak i jej stosunek do poziomu katecholamin są związane z czynnością nerek. Im gorzej funkcjonują nerki tym poziom katecholamin oraz renalazy jest wyższy. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu własnym.

W przypadku dopaminy nie wykazano wpływu stadium PChN na jej stężenie.

Kolejnym ciekawym zagadnieniem jest wpływ czasu trwania dializy na stężenia badanych parametrów. *Zbroch i wsp.* badali wpływ czasu trwania dializy otrzewnowej oraz ciśnienia krwi na stężenie renalazy. Stwierdzili, że stężenie renalazy w surowicy było istotnie wyższe u pacjentów dializowanych, dłużej niż 6 miesięcy, niż u pacjentów dializowanych poniżej 6 miesięcy. Zaobserwowali również istotną korelację między poziomem renalazy w surowicy, a czasem trwania dializy otrzewnowej ($R_s = 0,5464$, $p = 0,003$), sugerując równocześnie, że stężenie renalazy, może być związane z pogarszającą się czynnością nerek (w miarę upływu czasu terapii nerkozastępczej resztkowa czynność nerek jest niższa) i dysfunkcją innych narządów (ponieważ renalaza jest syntetyzowana przez inne tkanki np. mięśniową serca) czego konsekwencją mogą być powikłania sercowo-naczyniowe [126]. W innym badaniu wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a czasem trwania dializy, wśród pacjentów hemodializowanych [142,143].

W badaniu własnym uzyskano analogiczne wyniki do tych przedstawionych przez innych naukowców. Wykazano bowiem wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy ($p=0,018$). Najniższe stężenie wykazano u pacjentów dializowanych od dwóch do trzech lat, przy czym w początkowym okresie dializoterapii stężenia renalazy są bardzo zbliżone. Najwyższe stężenie renalazy stwierdzono u pacjentów dializowanych powyżej 5 lat. Wyniki te potwierdza umiarkowanie silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem renalazy, a czasem trwania dializoterapii ($R_s=0,0242$; $p=0,019$). W analizie regresji wieloczynnikowej wykazano również, że stężenie renalazy wzrasta o średni 0,37 ng/ml rocznie.

Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze, również wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy. Najniższe stężenie wykazano u pacjentów dializowanych do 12 miesięcy, a najwyższe u dializowanych od trzech do czterech lat.

Wśród tej grupy nie było osób dializowanych dłużej niż 4 lata. Warto również zwrócić uwagę, że u pacjentów dializowanych powyżej 5 lat, jak i u tych, u których przyczyną PChN było nadciśnienie i byli dializowani 3-4 lat, mediana stężenia renalazy wynosi około 21 000 ng/ml (21 µg/ml). Oznacza to, że wartości te zbliżają się do granicy 25 000 ng/ml (25 µg/ml), powyżej której stężenie renalazy jest złym markerem przeżycia pacjentów, a także zwiększa prawdopodobieństwo MACE. We wcześniej omawianych wynikach podawano, że średnie wartości renalazy u osób z nadciśnieniem tętniczym nie były niepokojące bo wynosiły 5-7 µg/ml. Nie brano jednak pod uwagę czasu trwania dializoterapii. Im dłużej ona trwa tym wartości te gwałtownie wzrastają, co potwierdza, że dializoterapia trwająca powyżej 3 lat zwiększa prawdopodobieństwo zgonów pacjentów z PChN.

Wykazano również umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii, a stężeniem dopaminy, w grupie pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane tym, że u osób z nadciśnieniem tętniczym funkcja układu dopaminergicznego jest zaburzona, a wysoki poziom renalazy w tej grupie, według części naukowców koreluje dodatnio z poziomem dopaminy lub według innej grupy badaczy renalaza preferencyjnie metabolizuje epinefrynę, wykorzystując NADH jako kofaktor, co ma działanie hipotensyjne — podobne do działania enalaprylu w dawce 5 mg/kg. Dopamina zaś jest metabolizowana przez renalazę w znacznie wolniejszym tempie [144]. Wyniki te potwierdzają również umiarkowanie silne dodatnie korelacje pomiędzy dopaminą i renalazą, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, a także wśród pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze. Potwierdzają także umiarkowanie silne ujemne korelacje pomiędzy stężeniem renalazy i norepinefryny w tych samych grupach, poza pacjentami, u których przyczyną PChN było NT. Nie stwierdzono natomiast wpływu czasy trwania dializy na stężenie norepinefryny, po przeprowadzeniu analizy regresji wieloczynnikowej wykazano jednak, że wraz z czasem trwania dializy stężenie norepinefryny wzrasta w ciągu roku o 0,34 nmol/L.

Interesujące są również pozostałe korelacje uzyskane w badaniu, wykazano bowiem istotne statystycznie korelacje (w grupie badanej i kontrolnej) pomiędzy stężeniem renalazy a stężeniem kwasu moczowego. Była to korelacja umiarkowanie silna i dodatnia. Natomiast korelacje ujemne i umiarkowanie silne wykazano pomiędzy stężeniem renalazy a stężeniem kreatyniny. Korelacje te były takie same, biorąc pod uwagę tylko grupę badaną oraz tylko osoby, u których przyczyną PChN było NT. Oznacza to, że wraz ze wzrostem stężenia renalazy wzrasta też poziom kwasu

moczowego. Jest to zgodne z uzyskanymi przez nas wynikami analiz. Pogarszającej się funkcji nerek (której efektem jest między innymi wzrost poziomu kwasu moczowego) towarzyszy wzrost stężenia renalazy. Ciekawa jest jednak korelacja pomiędzy stężeniem kreatyniny i renalazy, zwłaszcza że wyniki uzyskiwane przez innych naukowców są odmienne [145,146]. Kiedy jednak przyjrzymy się średnim stężeniom kreatyniny w poszczególnych grupach, wyniki te przestają tak dziwić. Najniższe stężenie kreatyniny poza grupą kontrolną, występuje w grupie HD B i CKD, w których poziom renalazy jest wysoki.

Wykazano również umiarkowaną ujemną korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a wiekiem pacjentów z grupy badanej, a w analizie regresji wieloczynnikowej stwierdzono, że wraz z wiekiem w ciągu roku spada jej stężenie o 0,35 ng/ml. Wyniki przedstawione w literaturze nie są w tej kwestii jednoznaczne. Część badaczy uzyskiwało korelacje pozytywne, a część negatywne [147]. *Zbroch i wsp.* sugerują jednak, że stężenie renalazy u chorych na PChN jest bardziej uzależnione od czynności nerek niż od wieku [148]. W badaniu własnym najmłodszą grupę stanowili pacjenci dializowani otrzewnowo lub kwalifikowani do przeszczepienia nerki, u których poziom renalazy był najwyższy. Tłumaczy to ujemną korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a wiekiem osób z grupy badanej.

VI PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników badań, stwierdzono istotne różnice w stężeniu renalazy, dopaminy i norepinefryny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stosowanej terapii nerkozastępczej. Pomiędzy pacjentami poddawany dializoterapii (HD A, HD B, DO), przeszczepieniu nerki (TE, TE A) oraz leczonymi zachowawczo (CKD), a także grupą kontrolną (NK), zaobserwowano szereg istotnych różnic w wartościach badanych parametrów, które mogą okazać się pomocne podczas podejmowania decyzji, co do rodzaju stosowanej terapii, postępie przewlekłej choroby nerek, prawdopodobieństwie incydentów sercowo – naczyniowych, u pacjentów z PChN. Mogą nas także informować o rokowaniu pacjenta, a w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, mogą być predyktorem leczenia nerkozastępczego, hospitalizacji i śmiertelności.

1. Terapia nerkozastępcza wpływa istotnie na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny.
2. Najwyższe stężenie renalazy zaobserwowano u pacjentów dializowanych otrzewnowo zaś najniższe wśród pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Po hemodializie poziom renalazy istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki, stężenie renalazy nie zmieniło się istotnie.
3. Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Wysokie stężenie dopaminy występowało również po hemodializie (HD B) oraz po przeszczepieniu nerki. Po hemodializie poziom dopaminy istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki stężenie dopaminy jest wyższe niż przed przeszczepieniem. Nie jest to jednak różnica istotna statystycznie.
4. Najwyższe stężenie NE stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo i po przeszczepieniu nerki, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Również wysokie średnie stężenie norepinefryny występowało w grupie kontrolnej. Po hemodializie poziom NE istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki stężenie norepinefryny nie zmieniło się istotnie.
5. Wykazano wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny.
6. Najwyższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów, u których przyczyna PChN jest inna niż nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenie nerek i wielotorbielowatość nerek. Najniższe stężenie wykazano u pacjentów, u których przyczyną PChN jest ADPKD oraz nadciśnienie tętnicze.

7. Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było kłębuszkowe zapalenie nerek, ale również wysokie wartości uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u których przyczyny przewlekłej choroby nerek były inne niż wyżej wymienione. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nefropatią cukrzycowa i ADPKD.
8. Najwyższe stężenie norepinefryny stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było ADPKD lub przyczyna była nieznana. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i biorąc pod uwagę przede wszystkim medianę stężeń NE również u pacjentów z nefropatią cukrzycową.
9. Wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy zarówno uwzględniając stadia 1-5 (gdzie stadium pierwsze to osoby z grupy kontrolnej), jak i uwzględniając stadia 3-5 (gdzie stadium trzecie i czwarte to osoby leczone zachowawczo, a piąte to pacjenci kwalifikowani do dializy lub przeszczepienia nerki).
10. Niskie stężenie renalazy wykazano w stadium pierwszym i piątym. Od stadium drugiego stężenie to rosło, osiągając najwyższe wartości w stadium czwartym.
11. Wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie norepinefryny, ale tylko uwzględniając stadia od trzeciego do piątego. Najwyższe stężenie NE wykazano w stadium piątym, a zdecydowanie najniższe w stadium trzecim i czwartym.
12. Nie stwierdzono wpływu stadium PChN na stężenie dopaminy.
13. Wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy.
14. Najniższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów dializowanych od dwóch do trzech lat, przy czym w początkowym okresie dializoterapii stężenia renalazy były bardzo zbliżone. Najwyższe stężenie renalazy stwierdzono u pacjentów dializowanych powyżej 5 lat.
15. Wykazano umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a czasem trwania dializoterapii liczonych w miesiącach.
16. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze, wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy. Najniższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów dializowanych do 12 miesięcy, a najwyższe u dializowanych od trzech do czterech lat. Wśród tej grupy nie było osób dializowanych powyżej 4 lat.
17. Wykazano umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii, a stężeniem dopaminy, w grupie pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze.
18. Nie wykazano wpływu czasu trwania dializy na stężenie norepinefryny.

19. Płeć oraz wiek nie wpływają na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny.
20. Wykazano liczne korelacje pomiędzy wszystkimi badanymi związkami, a stężeniem parametrów biochemicznych (kreatynina, cholesterol, trójglicerydy, HDL, LDL, albumina białko całkowite, glukoza), a także takimi czynnikami jak: czas trwania dializy, wiek, płeć, GFR, przyczyny czy stadium PChN, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.
21. Na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji stwierdzono, że takie parametry jak wiek pacjentów, czas trwania dializy, przyczyny i stadium PChN miały wpływ na stężenie renalazy i norepinefryny odpowiednio w około 27% dla oraz w 11%. Wraz z wiekiem dochodzi do spadku stężenia renalazy o odpowiednio 0,35 ng/ml rocznie, a wraz z czasem trwania dializy dochodzi do wzrostu stężenia renalazy o 0,37 ng/ml a także wzrostu stężenia norepinefryny wraz z czasem trwania dializy o 0,34 nmol/L rocznie.

Na podstawie uzyskanych wyników można sformułować następujące wnioski:

1. Rodzaj stosowanej terapii nerkozastępczej wpływa na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny
2. Poza rodzajem terapii stosowanej u pacjentów z PChN, czynnikami istotnie wpływającymi na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny są czas trwania dializoterapii, przyczyny oraz stadium PChN.
3. Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny może nas informować o postępie przewlekłej choroby nerek, prawdopodobieństwie incydentów sercowo – naczyniowych, u pacjentów z PChN. Mogą nas także informować o rokowaniu pacjenta, a w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo mogą być predyktorem leczenia nerkozastępczego, hospitalizacji i śmiertelności pacjentów z PChN.

VII BIBLIOGRAFIA

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
2. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313(8):837–846.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease *Kidney Int Suppl*. 2013;1-150.
4. Szczeklik A.(red), Choroby nerek dróg moczowych. Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022, 1443-1461.*
5. Dwivedi RS, Herman JG, McCaffrey TA, Raj DS. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79: 23–32. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 83: 1010–16.
6. Czekalski S.:Przewlekła choroba nerek – przewlekła niewydolność nerek w Polsce i na świecie. *Przew.Lek.*2007;1:10-16.
7. Tałaj M.,Paczyńska M.: Badanie moczu z oceną wydolności nerek – niedoceniany element diagnostyki w praktyce lekarza rodzinnego. *Post Nau. Med.* 2007; 4:119-124.
8. Rhee CM, Nguyen DV, Nyamathi A, Kalantar-Zadeh K. Conservative vs. preservative management of chronic kidney disease: similarities and distinctions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Jan;29(1):92-102.
9. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2158–2162.
10. Davison SN, Levin A, Moss AH et al.Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap toimproving quality care. *Kidney Int*. 2015; 88:447 – 459.41.
11. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet forconservative management of chronic kidney disease: a systematic review andmeta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9:235 – 245.

12. Abdel-Rahman E, Holley JL. End-stage renal disease in the elderly: dialysis or conservative management? *Hosp Pract* (1995). 2010; 38:122–127.
13. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med*. 2013; 27:829–839
14. Goumenos DS, Papachristou E, Papatotiriou M. Renal Replacement Therapy in Patients with Heart and Kidney Failure. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2016 Nov 1;37(2-3):43-47.
15. Udani SM and Murray PT. The use of renal replacement therapy in acute decompensated heart failure. *Semin Dial*. 2009; 22: 173–179.
16. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure—trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1816–1828.
17. Vachharajani TJ, Taliencio JJ, Anvari E. New Devices and Technologies for Hemodialysis Vascular Access: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021 Jul;78(1):116-124.
18. Basile C, Davenport A, Mitra S, Pal A, Stamatialis D, Chrysochou C, Kirmizis D. Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances. *Artif Organs*. 2021 Feb;45(2):175-182.
19. Malchesky PS. Renal support: a time to reassess the direction!. *Artif Organs*. 2019; 43:615-617.
20. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019; S0272-6386(19)31009-1.
21. European best practice guidelines for hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*.2002;17 1-110.
22. European best practice guidelines for hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*.2007;2.
23. Karkar A.: Modalities of hemodialysis :quality improvement. *Saudi.J.Kidney.Dis.Transpl*.2012;23:1145-1161.
24. Lichodziejewska – Niemierko M.T., Myśliwiec M.(red.), *Nefrologia, Dializa otrzewnowa*, Medical Tribune Polska; Warszawa 2009; 432-433.
25. Stompór T.: Perspektywy optymalizacji dializy otrzewnowej. *Problemy Lek*.2006; 45:155-158.
26. Liberek T.: Rola dializy otrzewnowej w zintegrowanym modelu leczenia nerkozastępczego. *Forum Nefrol*. 2009; 2: 10–14.
27. Mehrotra R, Marsh D, Vonesh E, Peters V, Nissenson A: Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int* .2005; 68: 378–390,

28. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Wasse H: Patient awareness and initiation of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 119–124.
29. Manns BJ, Taub K, Vanderstraeten C, Jones H, Mills C, Visser M, McLaughlin K: The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial. *Kidney Int.* 2005; 68: 1777–1783.
30. Lacson E Jr, Wang W, DeVries C, Leste K, Hakim RM, Lazarus M, Pulliam J: Effects of a nationwide predialysis educational program on modality choice, vascular access, and patient outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2011;58: 235–242.
31. Rioux JP, Cheema H, Bargman JM, Watson D, Chan CT: Effect of an in-hospital chronic kidney disease education program among patients with unplanned urgent-start dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 799–804.
32. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov;27(11):3238-3252.
33. Mehrotra R: Expanding access to peritoneal dialysis for incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2012. 59: 330–332.
34. Nieszporek T., Więcek A. Kwalifikacja chorych do przeszczepienia nerki. [W:] Durlik M., Cierpka L. (Red.), *Transplantologia kliniczna, Przeszczepy narządowe.* Termedia, Poznań 2015:17-32.
35. Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanhilder R.: Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011;26:2099-2016
36. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients. *AM.J. Transplant.* 2009;9:51-155.
37. Wieczorek-Godlewska R., Durlik M.: Czy wynik przeszczepienia nerki zależy od rodzaju dializoterapii? *Dializa i ty – Kwartalnik dla chorych z niewydolnością nerek.* 2011; 2:8-10.
38. Hernandez D., Rufino M., Ginzales-Posada J.M., Estupinan S., Perez G., et al.: Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplant.Rev.* 2008;2:21-26.
39. Grosso G., Corona D., Mistretta A., Zerbo D., Singara N., et al. Delayed graft function and long-term outcome in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44:1879-53.
40. Chang AR, Lóser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood Pressure Goals in Patients with CKD: A Review of Evidence and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jan 7;14(1):161-169.

41. Walther CP, Nambi V, Hanania NA, Navaneethan SD. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jun;75(6):935-945. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.005.
42. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):227-44.
43. Murea M, Moossavi S, Fletcher AJ, Jones DN, Sheikh HI, et al. Renal replacement treatment initiation with twice-weekly versus thrice-weekly haemodialysis in patients with incident dialysis-dependent kidney disease: rationale and design of the TWOPLUS pilot clinical trial. *BMJ Open.* 2021 May 24;11(5): e047596.
44. Kinoshita K, Yamanaga S, Kaba A, Tanaka K, Ogata M, et al. Optimizing Intraoperative Blood Pressure to Improve Outcomes in Living Donor Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2020 Jul-Aug;52(6):1687-1694.
45. Kawasaki S, Kiyohara C, Karashima Y, Yamaura K. Blood Pressure Management After Reperfusion in Living-Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2020 Dec;52(10):3009-3016. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.04.1820.
46. Paulis L., Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:431-41.
47. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J.* 2011;32:2739-47.
48. Desir GV. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:181-5.
49. Schlaich M.P., Socratous F., Hennebry S, i wsp. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:933-9.
50. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004;56:331-49.
51. Goldstein D.S, Eisenhofer G., Kopin I.J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;305:800-11.
52. Armando I., Konkalmatt P., Felder R.A., i wsp. The renal dopaminergic system: novel diagnostic and therapeutic approaches in hypertension and kidney disease. *Transl Res.* 2015;165:505-11.
53. Choi M.R., Kouyoumdzian N.M., Rukavina Mikusic N.L., i wsp. Renal dopaminergic system: Pathophysiological implications and clinical perspectives. *World J Nephrol.* 2015;4:196-212.

54. Zbroch E., Koc-Zorawska E., Malyszko J., i wsp. Circulating Levels of Renalase, Norepinephrine, and Dopamine in Dialysis Patients. Published online 2013; 673-679.
55. Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., i wsp. Plasma Norepinephrine Predicts Survival and Incident Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease Circulation. 2002; 7:2230.
56. Beaupre B.A., Hoag M.R., Moran G.R. Renalase does not catalyze the oxidation of catecholamines Archives of Biochemistry and Biophysics 2015;579:62–66
57. Dziedzic M., Powrózek T., Orłowska M., i wsp. The catalytic function of renalase: A decade of phantoms. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics 2016;1864(1):177-186.
58. 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. J Clin Invest. 2005;115(5):1275–80.
59. Quelhas-Santos J, Sampaio-Maia B, Simoes-Silva L, et al. Sodium-dependent modulation of systemic and urinary renalase expression and activity in the rat remnant kidney. J Hypertens. 2013:543–52.
60. Wang J, Qi S, Cheng W, Li L, Wang F, Li YZ, et al. Identification, expression and tissue distribution of a renalase homologue from mouse. Mol Biol Rep. 2008;35(4):613–20.
61. Wang F, Xing T, Li J, Bai M, Hu R, Zhao Z, et al. Renalase's expression and distribution in renal tissue and cells. PLoS One. 2012;7(10): e46442.
62. Serwin, N.M., Wiśniewska, M., Cecerska-Heryć, E. et al. Serum-to-urine renalase ratio and renalase fractional excretion in healthy adults and chronic kidney disease patients. BMC Nephrol. 2020; 21, 77.
63. Ficek J, Malyszko J, Chudek J. Renalase and its role in the development of hypertension in patients with chronic renal failure. Przegl Lek. 2015; 72:306-8.
64. Baraka A, El Ghotny S. Cardioprotective effect of renalase in 5/6 nephrectomized rats. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17(4):412–6.
65. Desir GV, Peixoto AJ. Renalase in hypertension and kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:22-8.
66. Matoszka N, Wisniewska M, Dolegowska B. The mysterious properties of renalase. Postepy Biochem. 2014; 60:90-3.

67. Zbroch E, Malyszko J, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, kidney function, and markers of endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122:40-4.
68. Zhou M, Liang T, Wang Y, et al. Expression and tissue localization of renalase, a novel soluble FAD-dependent protein, in reproductive/steroidogenic systems. *Mol Biol Rep.* 2013; 40:3987-94.
69. Jiang W, Guo Y, Tan L, Tang X, Yang Q, Yang K. Impact of renal denervation on renalase expression in adult rats with spontaneous hypertension. *Exp Ther Med.* 2012;4(3):493–6.
70. 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.* 2014;25(6):1226–35.
71. Lee HT, Kim JY, Kim M, Wang P, Tang L, Baroni S, et al. Renalase protects against ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):445–55.
72. Zbroch E, Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, a novel enzyme involved in blood pressure regulation, is related to kidney function but not to blood pressure in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):395–9.
73. He B, Hao J, Sheng W, Xiang Y, Zhang J, Zhu H, et al. Correlation between plasma renalase level and coronary artery disease. *Pak J Med Sci.* 2014;30(5):863–967.]
74. Wisniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, et al. A. Renalase in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2021 Feb 10;10(4):680.
75. Rybi-Szuminska A, Michaluk-Skutnik J, Osipiuk-Remza B, Kossakowska A, Wasilewska A. Normal values for urine renalase excretion in children. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2191–5.
76. Wang L, Velazquez H, Chang J, Safirstein R, Desir GV. Identification of a receptor for extracellular renalase. *PLoS One.* 2015 Apr 23;10(4): e0122932.
77. Li Y, Wu W, Liu W, Zhou M. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: A promising therapeutic target. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov; 131:110712.
78. Zhao Q., Fan Z., He J., i wsp. Renalase gene is a novel susceptibility gene for essential hypertension: a two-stage association study in northern Han Chinese population. *J Mol Med (Berl).* 2007 Aug;85(8):877-85.
79. Stec A, Semczuk A, Furmaga J, Ksiazek A, Buraczynska M. Polymorphism of the renalase gene in end-stage renal disease patients affected by hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Nov;27(11):4162-6.
80. Stec A, Semczuk A, Furmaga J, i et al. Renalase plasma levels are associated with systolic blood pressure in patient with resistant hypertension *Journal of Hypertension* June 2010: 28; e437

81. Januszewicz W, Pęczkowska M, Michel-Rowicka K, et al. Dopamina — aspekty patofizjologiczne i kliniczne. *Arterial Hypertension* 2011; 15: 37–41.
82. Goldstein D.S. Catecholamines 101. *Clin Auton Res.* 2010;20(6):331-52.
83. Alexander R.W, Gill J.R, Yamabe H. et al. Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J. Clin. Invest.* 1974, 54, 194–200.21.
84. Goldstein D.S, Stull R, Eisenhofer G. et al. Urinary excretion of dihydroxyphenylalanine and dopamine during alterations of dietary salt intake in humans. *Clin. Sci.* 1989, 76, 517–522.22.
Hedge S.S., Jadhav A.L., Lokhandwala M.F.: Role of kidney dopamine in the natriuretic response to volume expansion in rats. *Hypertension* 1989, 13, 828–831.23.
85. Grossman E, Hoffman A, Chang P.C. et al.: Increased spillover of dopa into arterial blood during dietary salt loading. *Clin. Sci.* 1990, 78, 423–429.
86. Eldrup E., Moller S.E., Andreasen J. i wsp.: Effects of ordinary meals on plasma concentrations of 3,4-dihydroxyphenylalanine, dopamine sulphate and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid. *Clin. Sci.* 1997, 92, 423–430.
87. Yao B, Harris R.C, Zhang M.Z. Intrarenal dopamine attenuates deoxycorticosterone acetate/high salt-induced blood pressure elevation in part through activation of a medullary cyclooxygenase 2 pathway. *Hypertension* 2009; 54: 1077–1083.
88. Chen Y, Wen G, Rao F. et al. Human dopamine beta-hydroxylase (DBH) regulatory polymorphism that influences enzymatic activity, autonomic function, and blood pressure. *J. Hypertens.* 2010; 28: 76–86.
89. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005: S57-65.
90. Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7:431-41.
91. Jang HS, Kim J, Padanilam BJ. Renal sympathetic nerve activation via α 2-adrenergic receptors in chronic kidney disease progression. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Mar 31;38(1):6-14.
92. Okusa MD, Rosin DL, Tracey KJ. Targeting neural reflex circuits in immunity to treat kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13:669–680.
93. Kanagy NL. Alpha (2)-adrenergic receptor signalling in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:431–437.

94. Small KM, Mialet-Perez J, Seman CA, et al. Polymorphisms of cardiac presynaptic alpha₂C adrenergic receptors: diverse intragenic variability with haplotype-specific functional effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:13020–13025.
95. Ferguson M, Ryan GB, Bell C. Localization of sympathetic and sensory neurons innervating the rat kidney. *J Auton Nerv Syst*. 1986; 16:279–288.
96. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289: R633–R641.
97. Converse RL, Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992; 327:1912–1918.
98. Veelken R, Vogel EM, Hilgers K, et al. Autonomic renal denervation ameliorates experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:1371–1378.
99. Veelken R, Schmieder RE. Renal denervation--implications for chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10:305–313.
100. Hering L, Rahman M, Potthoff SA, et al. Role of α ₂-Adrenoceptors in Hypertension: Focus on Renal Sympathetic Neurotransmitter Release, Inflammation, and Sodium Homeostasis. *Front Physiol*. 2020 Nov 9; 11:566871.
101. Freeman K., Farrow S., Schmaier A., et al. Genetic polymorphism of the alpha 2-adrenergic receptor is associated with increased platelet aggregation, baroreceptor sensitivity, and salt excretion in normotensive humans. 1995. *Am. J. Hypertens.* 8, 863–869. 10.1016/0895-7061(95)00155-I, PMID: - DOI - PubMed
102. GBD 2016 Risk Factors Collaborator. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet* 390, 1345–1422. 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
103. Cong Z, Li D, Lv X, et al. alpha₂A-adrenoceptor deficiency attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by increasing norepinephrine levels and inhibiting alveolar macrophage activation in acute respiratory distress syndrome. 2020. *Clin. Sci.* 134, 1957–1971. 10.1042/CS20200586.
104. Crajoinas R. O, Polidoro J. Z, Carneiro De Morais C. P, et al. Angiotensin II counteracts the effects of cAMP/PKA on NHE3 activity and phosphorylation in proximal tubule cells. 2016 *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 311, C768–C776. 10.1152/ajpcell.00191.2016.

105. Sata Y, Burke SL, Gueguen C, et al. Contribution of the Renal Nerves to Hypertension in a Rabbit Model of Chronic Kidney Disease. 2020. *Hypertension*. Nov;76(5):1470-1479.
106. Nishihara M, Takesue K, Hirooka Y. Renal denervation enhances GABA-ergic input into the PVN leading to blood pressure lowering in chronic kidney disease. 2017. *Auton Neurosci*. May; 204:88-97.
107. Noh MR, Jang HS, Kim J, Padanilam BJ. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic kidney Diseases. 2020 *Int J Mol Sci*. Feb 28;21(5):1647.
108. Silverstein D.M.: Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol*.2009;24:1445-1452.
109. Dudzik M., Deeg P., Raczak G.: Wpływ procesu zapalnego na zmiany w układzie krążenia chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Kardiologia Polska*.2009;67:10.
110. Desir GV. Renalase: discovery, biology, and therapeutic applications. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2022; 132:117-125.
111. Wu Y, Xu J, Velazquez H, et al. Renalase deficiency aggravates ischemic myocardial damage. *Kidney Int*. 2011; 79(8): 853–60.
112. Quelhas-Santos J, Pestana M. Plasma Renalase in Chronic Kidney Disease: Differences and Similarities between Humans and Rats *Current Hypertension Reviews*. 2014; 10: 166–170.
113. Salman IM. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(8): 59.
114. Dziedzic M, Orłowska E, Petkowicz Bet al. Levels of renalase and advanced oxidation protein products with regard to catecholamines in haemodialysed patients. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(3):453-458.
115. Tokinoya K, Shiromoto J, Sugasawa T, et al. Influence of acute exercise on renalase and its regulatory mechanism. *Life Sci*. 2018; 210:235–242.
116. Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008;117(10):1277–1282
117. Wang F, Cai H, Zhao Q, et al. Epinephrine evokes Renalase secretion via alpha-Adrenoceptor/NF-kappaB pathways in renal proximal tubular epithelial cells. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):252–259.
118. Wang L, Velazquez H, Moeckel G, et al. Renalase prevents AKI independent of amine oxidase activity. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1226–1235.

119. Gok Oguz E, Akoglu H, Ulusal Okyay G, et al. Increased serum renalase in peritoneal dialysis patients: Is it related to cardiovascular disease risk? *Nefrologia*. 2017 Mar-Apr;37(2):189-194.
120. Wiśniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, et al. The Effect of Bilateral Nephrectomy on Renalase and Catecholamines in Hemodialysis Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 10;18(12):6282.
121. Garpenstrand H., Ekblom J., Bäcklund L.B., et al. Elevated plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity in type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Diabet. Med.*, 1999; 16: 514-521.
122. Yu P.H., Wright S., Fan E.H., Lun Z.R., Gubisne-Harberle D.: Physiological and pathological implications of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1647: 193-199.
123. Koc-Zorawska E, Malyszko J, Zbroch E, et al. VAP-1 in peritoneally dialyzed patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013 Dec 23; 67:1340-4.
124. Koc-Zorawska E, Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. VAP-1, a novel molecule linked to endothelial damage and kidney function in kidney allograft recipients. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):242-7.
125. 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. *J Clin Invest* 2005; 115:1275–80.
126. Zbroch E, Malyszko J, Malyszko J, et al. Renalase in peritoneal dialysis patients is not related to blood pressure, but to dialysis vintage. *Perit Dial Int*. 2012 May-Jun;32(3):348-51.
127. Cerqueira A, Quelhas-Santos J, Ferreira I, et al. Circulating Renalase as Predictor of Renal and Cardiovascular Outcomes in Pre-Dialysis CKD Patients: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Life (Basel)*. 2021 Mar 8;11(3):210.
128. Matsuyama T, Ohashi N, Ishigaki S, et al. The Relationship between the Intrarenal Dopamine System and Intrarenal Renin-angiotensin System Depending on the Renal Function. *Intern Med*. 2018 Nov 15;57(22):3241-3247.
129. Wiśniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, et al. The Effect of Bilateral Nephrectomy on Renalase and Catecholamines in Hemodialysis Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 10;18(12):6282.
130. Hansen J, Victor RG: Direct measurement of sympathetic activity: new insight into disordered blood pressure regulation in chronic renal failure. *Curr Opin Neph Hyper*. 1994; 3:636-643.

131. Zilch O, Vos PF, Oey I, et al., Sympathetic hyperactivity in haemodialysis patients is reduced by short daily haemodialysis. *J Hypertens.* 2007, 25(6):1285–9;
132. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Autonomic Cardiovascular Alterations in Chronic Kidney Disease: Effects of Dialysis, Kidney Transplantation, and Renal Denervation. *Curr Hypertens Rep.* 2021 Feb 13;23(2):10.
133. Baek SH, Cha RH, Kang SW, et al. Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2019 Jul;34(4):858-866.
134. Knop W, Serwin NM, Cecerska-Heryć E, 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 Oct 14;11(10):1514.
135. Zhang MZ, Yao B, Wang S, et al. Intrarenal dopamine deficiency leads to hypertension and decreased longevity in mice. *J Clin Invest.* 2011 Jul;121(7):2845-54.
136. Yoshimura M, Komori T, Nishimura M, et al. Diagnostic significance of dopamine estimation using plasma and urine in patients with adrenal and renal insufficiency, renal transplantation and hypertension. *Hypertens Res.* 1995 Jun;18 Suppl 1: S87-92.
137. Messchendorp AL, van Londen M, Taylor JM, et al. DIPAK Consortium. Kidney Function Reserve Capacity in Early and Later Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov 7;13(11):1680-1692.
138. Polimeni A, Curcio A, Indolfi C. Renal sympathetic denervation for treating resistant hypertension. *Circ J.* 2013;77(4):857-63.
139. Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Feb;19(1):92-8.
140. Quelhas-Santos J, Pestana M. Plasma renalase in chronic kidney disease: differences and similarities between humans and rats. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(3):166-70.
141. Desir GV, Wang L, Peixoto AJ. Human renalase: a review of its biology, function, and implications for hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2012 Nov-Dec;6(6):417-26. doi: 10.1016/j.jash.2012.09.002.
142. Zbroch E, Koc-Zorawska E, Malyszko J, et al. Circulating levels of renalase, norepinephrine, and dopamine in dialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(5):673-9.

143. Oguz EG, Gursoy GK, Yayar O, et al. Increased serum renalase in hemodialysis patients: is it related to left ventricular hypertrophy? *Ren Fail.* 2016 Sep;38(8):1180-6.
144. Zbroch, Desir GV, Tang L, Wang P, Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline. *J Am Heart Assoc.* 2012
145. Wang F, Huang B, Li J, et al. Renalase might be associated with hypertension and insulin resistance in Type 2 diabetes. *Ren Fail.* 2014 May;36(4):552-6.
146. Yilmaz R, Yildirim T, Abudalal A, Erdem Y. Impact of the kidney transplantation on renalase and blood pressure levels in renal transplant donors and recipients. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 Jul 16: S0211-6995(21)00111-9.
147. Huang YS, Lai JB, Li SF, et al. Relationship between Renalase Expression and Kidney Disease: An Observational Study in 72 Patients Undergoing Renal Biopsy. *Curr Med Sci.* 2018 Apr;38(2):268-276.
148. Zbroch E, Musialowska D, Koc-Zorawska E, Malyszko J. Age influence on renalase and catecholamines concentration in hypertensive patients, including maintained dialysis. *Clin Interv Aging.* 2016 Oct 28; 11:1545-1550.

III STRESZCZENIE

Wstęp: Przewlekła choroba nerek (PChN) powstaje w wyniku wielu heterogenicznych szlaków chorobowych, które nieodwracalnie zmieniają funkcję i strukturę nerek na przestrzeni miesięcy lub lat. Rozpoznanie PChN opiera się na stwierdzeniu przewlekłego pogorszenia czynności nerek i ich strukturalnego uszkodzenia. Nadciśnienie tętnicze (NT) zwiększa ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, zastoinowej niewydolności serca i schyłkowej choroby nerek oraz jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Do przyczyn występowania NT zalicza się kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzycowe choroby nerek, uszkodzenie nerek w układowych chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, układowe zapalenie naczyń itp.), a także nefropatię zaporową, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, wielotorbielowatość nerek czy stany po urazie nerki, torbiele nerki czy rak nerkowokomórkowy. Nerka jest narządem istotnie zaangażowanym w regulację ciśnienia tętniczego krwi, głównie poprzez układ RAA. Zaburzenia w działaniu tego mechanizmu, poprzez szereg niekorzystnych zmian ogólnoustrojowych, prowadzą do uszkodzenia nerek i postępującej przewlekłej choroby nerek, zapoczątkowanych przez uszkodzenie kłębuszków nerkowych. Odkrycie renalazy w 2005 roku dawało nadzieje, na wyjaśnienie patogenezy nadciśnienia tętniczego w PChN. Zakładano bowiem, że renalaza może rozkładać katecholaminy i regulować napięcie współczulne i ciśnienie krwi. Kolejne doniesienia podważały jednak tą funkcję podkreślając raczej bezpośredni wpływ renalazy na regulację działania NAD(P)-zależnych dehydrogenaz, biorących udział w metabolizmie lipidów oraz produkcji wolnych rodników. Norepinefryna reguluje przepływ krwi przez nerki, szybkość przesączania kłębuszkowego i kanalikowe wchłanianie zwrotne sodu i wody, a także uwalnianie reniny i prostaglandyn oraz kontrolę neuronalną funkcji nerek. Od wielu lat naukowcy badają związek pomiędzy dopaminą, a nadciśnieniem tętniczym. W obrębie nerek działanie dopaminy obejmuje zahamowanie Na^+/K^+ -ATPazy i wymiany Na^+/K^+ wzmaga wydalanie sodu z moczem. Zwiększa także przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe, wpływa na natriurezę, biorąc udział w utrzymaniu równowagi gospodarki sodowej. Dopamina działa również naczynio – rozszerzająco oraz hamuje sekrecję aldosteronu, który ze względu na znaczenie fizjologiczne, jest również ściśle powiązany z chorobami nerek.

Wiele badań wykonywanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, których celem było oznaczenie stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny, wykazuje brak spójności. Pomimo

licznych badań nad tymi związkami oraz ich znaczeniem w przewlekłej chorobie nerek i nieodłącznie z nią powiązanymi chorobami sercowo-naczyniowych, ich rola w patogenezie tych chorób nie jest do końca poznana. Ze względu na prawdopodobny wpływ na przewlekłą chorobę nerek oraz rozwój nadciśnienia tętniczego i wzajemne relacje między tymi stanami chorobowymi poszukiwanie dalszych korelacji i zależności przyczynowo - skutkowych stanowi niezwykle interesujący kierunek badań i może przyczynić się do potencjalnie lepszego poznania tych chorób, trafniejszej oceny rokowania pacjentów i rozwoju nowych terapii patofizjologicznych, zmniejszając tym samym i tak już znacznie podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Cel pracy: Ocena stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jako potencjalnych markerów rozwoju nadciśnienia tętniczego

Materiały i metody: Grupę badaną stanowiło 117 pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, u których stwierdzono przewlekłą chorobą nerek. Na podstawie rodzaju stosowanej terapii nerkozastępczej pacjentów podzielono na 4 grupy: hemodializowani (grupa HD A – przed wykonaniem hemodializy i HD B bezpośrednio po zakończeniu hemodializy danego dnia) – 32 pacjentów, dializowani otrzewnowo (DO) – 31 pacjentów, pacjenci z przeszczepieniem nerki – 24 pacjentów (grupa TE A przed przeszczepieniem i TE B 2-5 dni po przeszczepieniu nerki) oraz leczeni zachowawczo - 30 pacjentów (stadium PChN 2-5). Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych ochotników. Pacjentom oraz zdrowym ochotnikom pobrano krew na K₂EDTA (8 ml). Miejscem pobrania krwi w przypadku pacjentów hemodializowanych była przetoka żylna-tętnicza. U pozostałych pacjentów (DO, TE A, TE B, leczeni zachowawczo i zdrowi ochotnicy) materiał pobrano z żyły obwodowej. W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie pobranie było dwukrotne – przed (A) i po zabiegu (B). W uzyskanym materiale oznaczono stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny metodą ELISA z wykorzystaniem gotowych zestawów odczynnikowych (Cloud-Cloune Corp, USA; DLD Diagnostika GMBH, Niemcy) oraz czytnika do mikropłytek EnVision (Perkin Elmer). Otrzymane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Do analizy statystycznej wykorzystano dokładny test Fishera oraz Chi-kwadrat (dane jakościowe), test t-Studenta oraz ANOVA dla układów jednoczynnikowych (dane parametryczne), ANOVA Kruskala-Wallisa a także test U-Manna Whitneya dla danych niesparowanych lub Wilcoxon dla danych sparowanych (dane nieparametryczne). Siłę korelacji pomiędzy parametrami zmierzono

korelacją rang Spearmana. Do określenia wieloczynnikowej oceny związków pomiędzy badanymi parametrami posłużono się modelem liniowej regresji wielokrotnej. Jako zmienne zależne stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny. Jako zmienne niezależne wprowadzono, wiek pacjentów, czas trwania dializy, przyczynę oraz stadium przewlekłej choroby nerek. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica PL 13 Trial.

Wyniki: Terapia nerkozastępcza wpływa istotnie na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny. Najwyższe stężenie renalazy zaobserwowano u pacjentów dializowanych otrzewnowo zaś najniższe wśród pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Po hemodializie poziom renalazy istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki, stężenie renalazy nie zmieniło się istotnie. Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Wysokie stężenie dopaminy występowało również po hemodializie (HD B) oraz po przeszczepieniu nerki. Po hemodializie poziom dopaminy istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki stężenie dopaminy jest wyższe niż przed przeszczepieniem. Nie jest to jednak różnica istotna statystycznie. Najwyższe stężenie NE stwierdzono u pacjentów leczonych zachowawczo i po przeszczepieniu nerki, a najniższe u pacjentów przed wykonaniem hemodializy. Również wysokie średnie stężenie norepinefryny występowało w grupie kontrolnej. Po hemodializie poziom NE istotnie wzrasta. Po przeszczepieniu nerki stężenie norepinefryny nie zmieniło się istotnie.

Wykazano wpływ przyczyny przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny. Najwyższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów, u których przyczyna PChN jest inna niż nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenie nerek i wielotorbielowatość nerek. Najniższe stężenie wykazano u pacjentów, u których przyczyną PChN jest ADPKD oraz nadciśnienie tętnicze. Najwyższe stężenie dopaminy stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było kłębuszkowe zapalenie nerek, ale również wysokie wartości uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u których przyczyny przewlekłej choroby nerek były inne niż wyżej wymienione. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nefropatią cukrzycową i ADPKD. Najwyższe stężenie norepinefryny stwierdzono u pacjentów, u których przyczyną PChN było ADPKD lub przyczyna była nieznana. Najniższe stężenie uzyskano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i biorąc pod uwagę przede wszystkim medianę stężeń NE również u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie renalazy zarówno uwzględniając stadia 1-5 (gdzie stadium pierwsze to osoby z

grupy kontrolnej), jak i uwzględniając stadia 3-5 (gdzie stadium trzecie i czwarte to osoby leczone zachowawczo, a piąte to pacjenci kwalifikowani do dializy lub przeszczepienia nerki). Niskie stężenie renalazy wykazano w stadium pierwszym i piątym. Od stadium drugiego stężenie to rosło, osiągając najwyższe wartości w stadium czwartym. Wykazano wpływ stadium przewlekłej choroby nerek na stężenie norepinefryny, ale tylko uwzględniając stadia od trzeciego do piątego. Najwyższe stężenie NE wykazano w stadium piątym, a zdecydowanie najniższe w stadium trzecim i czwartym. Nie stwierdzono wpływu stadium PChN na stężenie dopaminy.

Wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy. Najniższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów dializowanych od dwóch do trzech lat, przy czym w początkowym okresie dializoterapii stężenia renalazy były bardzo zbliżone. Najwyższe stężenie renalazy stwierdzono u pacjentów dializowanych powyżej 5 lat.

Wykazano umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy, a czasem trwania dializoterapii liczonych w miesiącach.

Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze, wykazano wpływ czasu trwania dializy na stężenie renalazy. Najniższe stężenie renalazy wykazano u pacjentów dializowanych do 12 miesięcy, a najwyższe u dializowanych od trzech do czterech lat. Wśród tej grupy nie było osób dializowanych powyżej 4 lat.

Wykazano umiarkowanie silną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii, a stężeniem dopaminy, w grupie pacjentów, u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze.

Wykazano liczne korelacje pomiędzy wszystkimi badanymi związkami, a stężeniem parametrów biochemicznych (kreatynina, cholesterol, trójglicerydy, HDL, LDL, albumina białko całkowite, glukoza), a także takimi czynnikami jak: czas trwania dializy, wiek, płeć, GFR, przyczyny czy stadium PChN, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.

Na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji stwierdzono, że takie parametry jak wiek pacjentów, czas trwania dializy, przyczyny i stadium PChN miały wpływ na stężenie renalazy i norepinefryny odpowiednio w około 27% dla oraz w 11%. Wraz z wiekiem dochodzi do spadku stężenia renalazy o odpowiednio 0,35 ng/ml rocznie, a wraz z czasem trwania dializy dochodzi do wzrostu stężenia renalazy o 0,37 ng/ml a także wzrostu stężenia norepinefryny wraz z czasem trwania dializy o 0,34 nmol/L rocznie.

Wnioski: Rodzaj stosowanej terapii nerkozastępczej wpływa na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny. Poza rodzajem terapii stosowanej u pacjentów z PChN, czynnikami istotnie

wpływającymi na stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny są czas trwania dializoterapii, przyczyny oraz stadium PChN. Stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny może nas informować o postępie przewlekłej choroby nerek, prawdopodobieństwie incydentów sercowo – naczyniowych, u pacjentów z PChN. Mogą nas także informować o rokowaniu pacjenta, a w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo mogą być predyktorem leczenia nerkozastępczego, hospitalizacji i śmiertelności pacjentów z PChN.

IX SUMMARY

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) arises from multiple heterogeneous disease pathways that irreversibly change kidney function and structure over months or years. The diagnosis of CKD is based on the finding of chronic renal impairment and structural damage. Hypertension (HT) increases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, congestive heart failure, and end-stage kidney disease, significantly contributing to morbidity and mortality worldwide. The causes of HT include glomerulonephritis, diabetic kidney disease, kidney damage in systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, systemic vasculitis, etc.), as well as obstructive nephropathy, tubulointerstitial nephritis, polycystic kidney disease or conditions after kidney injury, kidney cysts or renal cell carcinoma.

The kidney is an organ significantly regulating blood pressure, mainly through the RAA system. Through a series of unfavorable systemic changes, disturbances in the operation of this mechanism lead to kidney damage and progressive chronic kidney disease initiated by damage to the glomeruli. The discovery of renalase in 2005 gave hope to explaining the pathogenesis of hypertension in CKD. It was assumed that renalase could break down catecholamines and regulate sympathetic tone and blood pressure. Subsequent reports, however, undermined this function, emphasizing the rather direct effect of renalase on regulating the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases involved in lipid metabolism and the production of free radicals. Norepinephrine regulates renal blood flow, glomerular filtration rate, tubular sodium, water reabsorption, renin and prostaglandin release, and neuronal control of renal function. Scientists have studied the relationship between dopamine and hypertension for many years. In the kidneys, the effects of dopamine include inhibition of Na^+/K^+ -ATPase and Na^+/K^+ exchange and +increase urinary sodium excretion. It also increases renal blood flow and glomerular filtration and affects natriuresis, taking part in maintaining the balance of sodium metabolism.

Dopamine also has a vasodilating effect and inhibits the secretion of aldosterone, which, due to its physiological importance, is also closely related to kidney diseases. Many studies in patients with chronic kidney disease that have measured renalase, dopamine, and norepinephrine levels are inconsistent. Despite numerous studies on these compounds and their importance in chronic kidney disease and its inherent cardiovascular diseases, their role in the pathogenesis of these diseases is not fully understood. Due to the probable impact on chronic kidney disease, the development of hypertension, and the mutual relations between these disease states, the search for further

correlations and cause-and-effect relationships is an exciting research direction. It may contribute to a potentially better understanding of these diseases, a more accurate assessment of patient prognosis, and the development of new pathophysiological therapies, thereby reducing the already significantly elevated cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease.

Aim of the study: Assessment of renalase, dopamine, and norepinephrine levels in patients with chronic kidney disease as potential markers of hypertension development

Materials and methods: The study group consisted of 117 patients of the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases of the Pomeranian Medical University in Szczecin, diagnosed with chronic kidney disease. Based on the type of renal replacement therapy used, the patients were divided into 4 groups: hemodialysis patients (group HD A - before hemodialysis and HD B immediately after hemodialysis on a given day) - 32 patients, peritoneal dialysis (PD) - 31 patients, patients with kidney transplantation - 24 patients (TE A group before transplantation and TE B group 2-5 days after kidney transplantation) and conservatively treated - 30 patients (CKD stage 2-5). The control group consisted of 31 healthy volunteers. Patients and healthy volunteers were blood drawn on K2EDTA (8 ml). The place of blood collection in the case of hemodialysis patients was the venous-arterial fistula.

The material was collected from a peripheral vein in the remaining patients (DO, TE A, TE B, conservatively treated, and healthy volunteers). For patients undergoing hemodialysis, the collection was done twice - before (A) and after the procedure (B). The concentration of renalase, dopamine, and norepinephrine in the obtained material was determined by ELISA using ready-made reagent kits (Cloud-Cloune Corp, USA; DLD Diagnostika GMBH, Germany) and the EnVision microplate reader (Perkin Elmer). The obtained results were subjected to statistical analysis. For statistical analysis, Fisher's exact test and Chi-square test (qualitative data), Student's t-test and ANOVA for one-way designs (parametric data), Kruskal-Wallis ANOVA and U-Mann Whitney test for unpaired data or Wilcoxon test for paired data were used (non-parametric data). Spearman's rank correlation measured the strength of the correlation between the parameters. A multiple linear regression model was used to determine the multivariate assessment of relationships between the parameters studied. Renalase, dopamine, and norepinephrine concentrations were entered as dependent variables. The age of patients, duration of dialysis, cause, and stage of CKD were entered as independent variables. Statistical analysis was performed using the Statistica PL 13 Trial software.

Results: Renal replacement therapy significantly affects renalase, dopamine, and norepinephrine levels. The highest concentration of renalase was observed in patients undergoing peritoneal dialysis and the lowest among patients before hemodialysis. Renalase levels increase significantly after hemodialysis. Renalase levels did not change significantly after kidney transplantation. The highest dopamine concentration was found in patients treated conservatively and the lowest in patients before hemodialysis. High dopamine levels were also observed after hemodialysis (HD B) and kidney transplantation. After hemodialysis, the level of dopamine increases significantly. After a kidney transplant, dopamine levels are higher than before the transplant. However, this is not a statistically significant difference. The highest concentration of NE was found in patients treated conservatively and after kidney transplantation and the lowest in patients before hemodialysis. High mean norepinephrine levels were also present in the control group. After hemodialysis, the level of NE increases significantly. Norepinephrine levels did not change significantly after kidney transplantation.

The influence of the cause of chronic kidney disease on the concentration of renalase, dopamine, and norepinephrine have been demonstrated. The highest levels of renalase were found in patients with CKD other than diabetic nephropathy, hypertension, glomerulonephritis, and polycystic kidney disease. The lowest concentration was found in patients with CKD caused by ADPKD and hypertension. The highest dopamine concentration was found in patients with CKD caused by glomerulonephritis. However, high values were obtained in patients with hypertension whose causes of chronic kidney disease were other than those mentioned above. The lowest concentration was obtained in patients with diabetic nephropathy and ADPKD. The highest levels of norepinephrine were found in patients with CKD due to ADPKD or an unknown cause. The lowest concentration was obtained in patients with arterial hypertension and, taking into account primarily the median NE concentrations, also in patients with diabetic nephropathy.

The effect of the stage of chronic kidney disease on the renalase concentration was demonstrated both in terms of stages 1-5 (where stage 1 is people from the control group) and taking into account stages 3-5 (where stages 3 and 4 are patients treated conservatively, and stage 5 are patients qualified for dialysis or a kidney transplant). Low renalase levels were demonstrated in stages one and five. From the second stage, this concentration increased, reaching the highest values in the fourth stage.

The effect of the chronic kidney disease stage on the concentration of norepinephrine was demonstrated, but only taking into account stages from three to five. The highest concentration of NE was found in stage five and the lowest in stages three and four. There was no effect of the CKD stage on dopamine concentration.

The effect of dialysis duration on renalase levels has been demonstrated. The lowest renalase levels were found in patients dialyzed for two to three years, and renalase levels were very similar in the initial dialysis period. The highest levels of renalase were found in patients on dialysis for more than 5 years. A moderately strong positive correlation was found between the concentration of renalase and the duration of dialysis in months. Considering only patients with hypertension as a cause of CKD, the effect of dialysis duration on renalase levels was demonstrated. The lowest renalase concentration was found in patients dialyzed for up to 12 months and the highest in those dialyzed for three to four years. There were no dialysis patients in over 4 years in this group. A moderately strong positive correlation was found between the duration of dialysis and dopamine concentration in patients with CKD due to arterial hypertension.

Numerous correlations were found between all the tested compounds and the concentration of biochemical parameters (creatinine, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, albumin, total protein, glucose), as well as such factors as the duration of dialysis, age, sex, GFR, causes or stage of CKD, both in the study group and in the control group.

Based on multivariate regression analysis, parameters such as patient age, duration of dialysis, cause, and stage of CKD have affected renalase and norepinephrine levels by approximately 27% and 11%, respectively. Renalase decreases with age by 0.35 ng/mL per year, respectively, renalase increases by 0.37 ng/mL with a duration of dialysis, and norepinephrine rises with a dialysis time of 0.34 nmol/L per year.

Conclusions: The type of renal replacement therapy affects the renalase levels, dopamine, and norepinephrine, CKD stage. The concentration of renalase, dopamine, and norepinephrine can inform us about the progression of chronic kidney disease and the likelihood of cardiovascular events in patients with CKD. They can also tell us about the patient's prognosis. In the case of patients treated conservatively, they can be a predictor of renal replacement therapy, hospitalization, and mortality in patients with CKD.

X SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek [1,2].....	9
Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek oraz rokowanie na podstawie szacowanego GFR i albuminurii wg KDIGO [4].....	12
Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących PChN [1].....	13
Tabela 3. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia ± OS).	37
Tabela 4. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia ± OS).	38
Tabela 5. Stężenie renalazy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	44
Tabela 6. Porównanie stężenia renalazy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	45
Tabela 7. Stężenie dopaminy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	50
Tabela 8. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	51
Tabela 7. Stężenie norepinefryny w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	56
Tabela 10. Porównanie stężenia norepinefryny w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	57
Tabela 11. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w osoczu we wszystkich badanych grupach i w grupie kontrolnej (Rs;p).	71

Tabela 12. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w grupie badanej (Rs;p).....	72
Tabela 13. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny wśród pacjentów u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze (Rs;p) ..	73
Tabela nr 14. Analiza wpływu badanych parametrów na wartości stężenia badanych parametrów–analiza regresji wieloczynnikowej.	74

XI SPIS RYCIN

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek [1,2].....	9
Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek oraz rokowanie na podstawie szacowanego GFR i albuminurii wg KDIGO [4].....	12
Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących PChN [1].....	13
Tabela 3. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia ± OS).	37
Tabela 4. Ogólna charakterystyka pacjentów hemodializowanych (A – przed, B – po zabiegu HD), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (PNN) przed i po przeszczepieniu nerki (TEA i TE B) i grupy kontrolnej (NK) biorących udział w badaniu (średnia ± OS).	38
Tabela 5. Stężenie renalazy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	44
Tabela 6. Porównanie stężenia renalazy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	45
Tabela 7. Stężenie dopaminy w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	50
Tabela 8. Porównanie stężenia dopaminy w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	51
Tabela 7. Stężenie norepinefryny w osoczu krwi pacjentów z przewlekłą chorobą nerek hemodializowanych (przed i po zabiegu – HD A, HD B), dializowanych otrzewnowo (DO) leczonych zachowawczo (CKD), przed i po przeszczepieniu nerki (TE A TE B) oraz w grupie kontrolnej (NK) (średnia±OS, mediana – dolny i górny kwartył).	56
Tabela 10. Porównanie stężenia norepinefryny w osoczu, w zależności od rodzaju terapii nerkozastępczej oraz w porównaniu do grupy kontrolnej wykonane za pomocą U-test (p-value).	57
Tabela 11. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w osoczu we wszystkich badanych grupach i w grupie kontrolnej (Rs;p).	71
Tabela 12. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny w grupie badanej (Rs;p).	72
Tabela 13. Współczynniki korelacji rang Spearmana pomiędzy stężeniem renalazy, dopaminy i norepinefryny wśród pacjentów u których przyczyną PChN było nadciśnienie tętnicze (Rs;p). ...	73

Tabela nr 14. Analiza wpływu badanych parametrów na wartości stężenia badanych parametrów–
analiza regresji wieloczynnikowej.74