

Aktualny stan wiedzy na temat patogenezy, diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek

Maria Małgorzata Zajączkowska, Beata Bieniaś

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zajączkowska MM, Bieniaś B. Aktualny stan wiedzy na temat patogenezy, diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(1): 1–7.

Streszczenie

Autorzy przedstawiają w skrócie znane oraz mniej znane i będące nadal przedmiotem zainteresowania badaczy doniesienia na temat bardzo złożonego patomechanizmu przewlekłej choroby nerek (PChN). Szczególną uwagę zwracają na najnowsze badania zmierzające do wczesnego rozpoznania PChN oraz wyjaśnienia, w jaki sposób zahamować postępujący charakter choroby, który wyraża się włóknieniem śródmiąższu i stwardnieniem kłębuszków z upośledzeniem czynności nerek aż do schyłkowej ich niewydolności, a także występowaniem wielu powikłań, w tym sercowo-naczyniowych. Skomplikowane mechanizmy decydujące o progresji zmian tłumaczą dotychczasowy brak skutecznego sposobu leczenia i uzasadniają dalsze próby jego poszukiwania.

Słowa kluczowe

przewlekła choroba nerek, patogeneza, diagnostyka, leczenie

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wielobjawowy zespół chorobowy będący efektem utrzymującego się strukturalnego bądź czynnościowego uszkodzenia nerek, które występuje w przebiegu np. wad wrodzonych układu moczowego, pierwotnych i wtórnych, glomerulopatii czy tubulopatii. PChN jest rosnącym problemem ogólnoswiatowym, co powoduje, że stała się głównym celem opracowywanych nowych metod diagnostyczno-terapeutycznych.

Ujednolicona w ostatnich latach definicja PChN, uwzględniająca stopień zaawansowania choroby w oparciu o wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) oraz obecność odchyłań strukturalnych lub czynnościowych nerek (odchylenia w badaniach laboratoryjnych lub obrazowych), pozwoliła na wyszczególnienie pięciu faz choroby i zwrócenie uwagi na pacjentów z PChN we wczesnych stadiach choroby. Zgodnie z powyższą definicją do rozpoznania PChN upoważniają utrzymujące się co najmniej 3 miesiące odchylenia anatomiczne bądź czynnościowe nerek przy prawidłowym lub obniżonym GFR (<90 ml/min/1,73 m²), a także utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące wartość GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² nawet przy braku innych objawów choroby nerek. Niezmiernie ważne jest poszukiwanie czynników patogenetycznych wpływających na rozwój i postęp PChN oraz występowanie groźnych powikłań. Czynnikiem tych jest wiele i mogą mieć znaczenie w każdej fazie choroby nerek. Nie mniej istotne są prowadzone badania zmierzające do wykrycia swoistych i czułych markerów uszkodzenia nerek, co umożliwiłoby wczesne rozpoznanie PChN i objęcie chorych specjalistyczną opieką w celu podjęcia leczenia mogącego spowolnić postęp choroby i opóźnić wystąpienie niewydolności nerek.

Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów dotyczących patogenezy i diagnostyki przewlekłej choroby nerek, ze szczególnym uwzględnieniem czynników przyspieszających progresję choroby oraz wska-

zówek terapeutycznych prowadzących do spowolnienia jej przebiegu.

OPIS STANU WIEDZY

Od wielu lat prowadzone są intensywne badania zmierzające do wykrycia nowych czynników patogenetycznych PChN, opracowania wczesnych i czułych metod diagnostycznych, a także skutecznego leczenia nefroprotektoryjnego hamującego postęp nefropatii.

Do czynników wpływających na rozwój i progresję PChN należą wrodzone lub nabyte patologie bezpośrednio zapożyczające uszkodzenie nerek. Ich skutkiem jest redukcja czynnych nefronów, prowadząca do nadciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego w pozostałych nefronach i ich przerostu. W następstwie tych zaburzeń dochodzi do wystąpienia białkomoczu oraz postępującego stwardnienia kłębuszków nerkowych i włóknienia śródmiąższu nerek. Nadmierna utrata białka z moczem jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju i postępu PChN oraz występowania powikłań pozanerkowych, w tym epizodów sercowo-naczyniowych. Problem ten przekrojowo został przedstawiony w publikacji T. Stompóra [1]. Za najważniejszy uznaje się białkomocz kłębuszkowy, którego przyczyną są wrodzone lub nabyte podocytopatie. Znane są również mechanizmy, w wyniku których obecny białkomocz przyczynia się do progresji choroby nerek. Białko resorbowane przez komórki cewek nerkowych powoduje aktywację enzymów lizosomalnych, prowadząc do uszkodzenia nabłonka kanalików i uwalniania wielu mediatorów stanu zapalnego, co w efekcie skutkuje włóknieniem śródmiąższu i postępowaniem nefropatii [1].

CZYNNIKI OSOBNICZE I METABOLICZNE A RYZYKO PChN

W grupie patologii związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN znajdują się: mała masa urodzeniowa, wcześniactwo, niedożywienie, a także nadciśnienie tętnicze,

Adres do korespondencji: Maria Małgorzata Zajączkowska, Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin e-mail: malgorzata.zajaczkowska@poczta.um.lublin.pl

Nadesłano: 26 stycznia 2013; zaakceptowano do druku: 11 marca 2013



otyłość, cukrzyca i dyslipidemia. Abitbol i wsp. [2], na podstawie przeprowadzonej retrospektywnej analizy 80 dzieci z glomerulopatiami w oparciu o badania histomorfometryczne oraz ocenę progresji nefropatii, wnioskuje, że w grupach pacjentów otyłych i/lub przedwcześnie urodzonych ryzyko postępu PChN jest większe. Autorzy wiążą ten fakt z występowaniem glomerulomegalii wtórnej do hiperfiltracji u otyłych oraz z redukcją masy nerek u wcześniaków. Potwierdzone zostało również znaczenie zespołu metabolicznego jako ważnego czynnika rozwoju PChN. Dowiedziono, że częstość występowania uszkodzenia nerek zależy od liczby występujących u chorych składowych zespołu metabolicznego. U pacjentów, u których występuje pięć składowych zespołu metabolicznego, PChN rozpoznaje się dziesięciokrotnie częściej w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono obecność pojedynczego zaburzenia metabolicznego [3].

ZNACZENIE UKŁADU RENINA – ANGIOTENSINA – ALDOSTERON (RAA)

Rola angiotensyny II (Ang II) w rozwoju nadciśnienia tętniczego i stanu zapalnego znana jest od dawna. Publikacje ostatnich lat potwierdziły istotny udział reniny i aldosteronu w progresji PChN, których działanie powoduje uszkodzenie tkanki nerkowej, rozwój stanu zapalnego i włóknienia w wyniku generacji wolnych rodników tlenowych i aktywacji prozapalnych cytokin, głównie TGF-beta. Aldosteron ponadto powoduje upośledzenie produkcji tlenu azotu oraz pobudza aktywność oksydazy NADPH i syntezy kolagenu, co również sprzyja postępowi PChN [2, 4]. Od lat stosowane są w leczeniu nefroprotekcijnym inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEi) oraz blokery receptora 1 dla angiotensyny II, w monoterapii bądź w skojarzeniu. Blokada układu RAA normalizuje wartości ciśnienia tętniczego i redukuje białkomocz, co hamuje progresję PChN. Skuteczność blokady układu RAA w hamowaniu postępu PChN z zastosowaniem ACEi oraz sartanów potwierdzają opublikowane w 2009 roku wyniki wieloośrodkowego badania ESCAPE [5]. W ostatnich latach możliwości leczenia nefroprotekcijnego rozszerzono o zastosowanie inhibitora reniny – aliskirenu [6, 7]. Badania doświadczalne potwierdziły także potencjalne działanie nefroprotekcyjne antagonistów aldosteronu takich jak: spironolaktone, eplerenon i inhibitorów syntazy aldosteronu – FAD286 i LCI699 [6, 8].

UDZIAŁ CYTOKIN PROZAPALNYCH W ROZWOJU I PROGRESJI PChN

Podstawową rolę w rozwoju i progresji przewlekłej nefropatii przypisuje się mediatorom stanu zapalnego, które są uwalniane w wyniku działania czynników uszkodzających na nerkę.

W pracy pogładowej z 2009 roku Silverstein [9] szczegółowo omawia udział czynników prozapalnych w progresji PChN. Dokonuje przeglądu dotychczasowej wiedzy na ten temat, zwracając uwagę na mnogość czynników biorących udział w kaskadzie procesów prowadzących do postępującego uszkodzenia nerek. Od dawna wiadomo, że proces zapalny towarzyszy PChN niezależnie od jej przyczyny i stadium, a także wieku pacjenta, a natężenie stanu zapalnego wykazuje ujemną korelację z funkcją nerek. Wykazano, że cytokiny prozapalne są włączone w te mechanizmy jako mediatory pierwotne lub

wtórne. Wśród mediatorów stanu zapalnego szczególne znaczenie przypisuje się składowym dopełniacza, białku chemo-taktycznemu dla monocytów-1 (MPC-1) [10], interleukinom, układowi regulującemu aktywację prawidłowych limfocytów T (RANTES), transformującemu czynnikowi wzrostu beta-1 (TGF-beta1), czynnikowi martwicy guza-alfa (TNF-alfa), prokoagulantom i czynnikiem fibrynolitycznym. Jak wiadomo, prozapalne cytokiny indukują wytwarzanie i nasilają aktywność molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonka naczyń włosowatych – VCAM (cząsteczki adhezyjne komórek śródbłonka włosniczek) i ICAM (wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna-1). Z kolei cząstki adhezyjne wiążą się z receptorami aktywowanych limfocytów T. Prowadzi to do powstania nacieku zapalnego w śródmiaższu nerek, pobudzenia fibroblastów, rozwoju włóknienia i postępu PChN. Dowiedziono, że najistotniejszą rolę w rozwoju i postępie nefropatii pełni TGF-beta będąc kluczowym mediatorem uszkodzenia podocytów oraz najważniejszym czynnikiem pobudzającym włóknienie. Według niektórych badaczy TGF-beta powoduje także spadek resorpcji zwrotnej albumin, przesączanych nawet w ilości fizjologicznej przez błonę podstawną kłębuszka nerkowego. Być może właściwości te związane są z wykrytym w 2008 roku genem TGF-beta-zależnym hamującym aktywność lizosomów cewek proksymalnych [wg 1].

Badania prowadzone w ostatnich latach potwierdziły istotnie wyższe stężenie wielu cytokin prozapalnych w surowicy krwi u pacjentów z PChN w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i u dializowanych. Dotyczy to IL-1, IL-6, IL-13, TNF-alfa i rozpuszczalnego receptora dla IL-2. Udowodniono, że limfocyty T wytwarzające IL-2 wykazują zwiększony poziom aktywacji u pacjentów z PChN. Potwierdzono także aktywność stanu zapalnego u dzieci z PChN poprzez wykrycie podwyższonych stężeń cytokin prozapalnych w surowicy krwi (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-alfa) [11, 12] oraz niezmiennych poziomów cytokin przeciwzapalnych (IL-4 i IL-10).

METALOPROTEINAZY

Badania „nowych” wskaźników stanu zapalnego, w tym metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1, 2 i 9 (MMP-1, MMP-2, MMP-9) oraz inhibitora tkankowego metaloproteinaz typu 1 (TIMP-1), przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat przyczyn progresji PChN i rozwoju powikłań. Dane opublikowane przez Chromka i wsp. [13, 14] potwierdzają znaczenie MMP-1, MMP-2 i MMP-9 jako markerów włóknienia cewkowo-śródmiaższowego. Obserwacje dotyczące udziału metaloproteinaz w progresji PChN są nadal uzupełniane, a ich istotność potwierdzają najnowsze doniesienia [15, 16, 17, 18].

ZNACZENIE CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH W ROZWOJU I PROGRESJI PChN

Badania prowadzone w ostatnich latach potwierdzają istotne znaczenie czynników genetycznych w rozwoju i progresji PChN. Wrodzone podocytopenie związane z mutacjami genów, m.in. dla nefryny, podocyny, alfa-aktyny, beta-2 lamininy, czynnika transkrypcyjnego LMX1B (m.in. dla nefryny i podocyny) i WT1 (czynnika transkrypcyjnego genów białek podocyta), są przyczyną występowania pierwotnych glomerulopatii pod postacią zespołu nerczycowego lub –



rzadziej – subnerczycowego białkomoczu [19]. Inne uwarunkowania genetyczne, stanowiące ryzyko rozwoju i progresji PChN, przedstawiła w pracy pogładowej K. Kiliś-Pstrusińska [20], która podsumowała wyniki badań doświadczalnych i populacyjnych prowadzonych w tym zakresie. Badania te dowodzą istotnego znaczenia polimorfizmu genów układu RAA, IL1-beta, IL4, IL6, IL10, TNF-alfa, TGF-beta1, MPC-1 i RANTES. Autorka zwróciła równocześnie uwagę na rozbieżności w doniesieniach, możliwe ich przyczyny i konieczność dalszych obserwacji.

CZNNIKI ZWIĄZANE Z RYZYKIEM WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U PACJENTÓW Z PChN

Poznanie czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia jest szczególnie istotne, gdyż choroby sercowo-naczyniowe są nadal najczęstszą przyczyną zgonów w grupie pacjentów z PChN. Jak podaje piśmiennictwo, 40% śmiertelnych niepowodzeń u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) związanych jest z patologią sercowo-naczyniową [21]. SNN zwiększa do 700 razy ryzyko wystąpienia tej grupy schorzeń. Wiadomo, że śmiertelność sercowo-naczyniowa w grupie pacjentów hemodializowanych wynosi 42% w porównaniu z 22% u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Choroby układu krążenia mogą początkowo przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo, dlatego konieczne jest monitorowanie czynników ryzyka oraz kontrolowanie badań EKG i echokardiograficznych już we wczesnych stadiach PChN. U dzieci często obserwuje się arytmie (20%), rzadziej kardiomiopatię (9%) i nagłe zatrzymanie akcji serca (3%) [22], u 17% pacjentów w wieku 6–20 lat z II-IV stopniem PChN rozpoznaje się przerost lewej komory [23]. Dane literaturowe sugerują, że dysfunkcja endotelium, kalcyfikacja tętnic i kardiomiopatia mocznicowa pojawiają się już we wczesnej fazie PChN i powinny być brane pod uwagę w działaniach prewencyjnych.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Istotnie przyczyniają się one do rozwoju kalcyfikacji naczyń i kardiomiopatii mocznicowej. U podłoża tych zaburzeń leży upośledzona hydroksylacja witaminy D w nerkach u pacjentów z PChN oraz nadmierna retencja fosforanów w organizmie. Istotną rolę w homeostazie fosforanowej i ograniczaniu hiperfosfatemii w PChN pełnią fosfatoniny, do których należy czynnik wzrostowy fibroblastów 23 (FGF-23) zwiększający nerkowe wydalanie fosforanów. U pacjentów z PChN występuje wysokie stężenie FGF-23 ujemnie korelujące ze spadkiem GFR i poprzedzające wystąpienie hiperfosfatemii [24, 25]. W procesach tych ważną rolę pełni również białko Klotho, będące kofaktorem FGF-23 [26]. Badania *in vitro* wykazały, że genetycznie uwarunkowany niedobór białka Klotho powoduje zwiększoną reabsorpcję fosforanów w nerkach, hiperfosfatemie oraz wtórną nadczynność przytarczyc. W PChN stężenie tego białka jest obniżone. Suplementacja witaminy D jest jednym z głównych elementów postępowania terapeutycznego w PChN. W ostatnim czasie dowiedziono także działania nefroprotekcynowego witaminy D i jej aktywnych form. Mogą one spowalniać progresję PChN po-

przez hamowanie lokalnej syntezy reniny w tkance nerkowej i w ścianach naczyń krwionośnych. Tan i wsp. [27] w badaniu doświadczalnym na modelu zwierzęcym wykazali, że łączne podawanie parikalcitolu z ACEi efektywniej hamowało ekspresję i kumulację fibronektyny oraz syntezę kolagenu niż stosowanie tych preparatów pojedynczo. Parikalcitol podawany w monoterapii, poza hamowaniem transkrypcji reniny, powodował także supresję układu RANTES, TNF-alfa, co w efekcie zmniejszało stan zapalny w nerkach. W komentarzu do tej pracy Li i Baturan [28] podali możliwy mechanizm działania nefroprotekcynowego skojarzonego leczenia witaminą D i ACEi. Najnowsze dane potwierdzają korzystne działanie preparatów witaminy D w zakresie hamowania kalcyfikacji naczyń poprzez zwiększenie ekspresji białka Klotho i OPN [29]. Mehrotra i wsp. [30], na podstawie badań przeprowadzonych w licznej grupie chorych, wiążą podwyższone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dużą śmiertelność u pacjentów z PChN z niedoborem witaminy D (< 15 ng/ml). Komentując te obserwacje, Ruggiero i Pacini [31] wnioskują, że określenie optymalnej dawki witaminy D nie jest łatwe, gdyż zapotrzebowanie może być zależne od polimorfizmu genu kodującego receptor dla witaminy D. Wiadomo, że problemem zasadniczym jest dowiedziony niedobór tej witaminy u pacjentów PChN [32] rozwijający się we wcześniejszym stadium choroby niż do tej pory sądzono. Może on przyczyniać się do nadmiernej aktywacji układu RAA oraz przyspieszać sklerotyzację kłębuszków i naczyń nerkowych.

Stres oksydacyjny i końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek i lipidów (AGEs)

U pacjentów z PChN stwierdzono podwyższoną aktywność markerów stresu oksydacyjnego [33, 34] oraz obniżenie poziomu najistotniejszego antyoksydanta – glutationu. Uważa się, że stres oksydacyjny jest kolejnym czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej i mogącym nasilać progresję PChN [35]. Wykładnikiem mocznicowego stresu oksydacyjnego jest synteza wolnych rodników tlenowych oraz nagromadzenie m.in. produktów oksydacji lipidów i reaktywnych grup aldehydowych. Djamali i wsp. [35] potwierdzili akumulację produktów oksydacji tłuszczów i aminokwasów w marskich nerkach, co sugeruje udział tych czynników w progresji włóknienia mięszu oraz sklerotyzacji naczyń. Fakt ten potwierdziła m.in. I. Makulska [36], która w materiale własnym dowiodła roli czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, w tym m.in. końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek i lipidów (AGEs). AGEs bezpośrednio uszkadzają ścianę naczyń krwionośnych, a działając poprzez receptor komórkowy powodują uruchomienie szlaków utleniających i prozapalnych. Autorka wykazała, że u dzieci z PChN kumulacja skórna AGEs korelowała dodatkowo m.in. z obserwowaną u nich zwiększoną sztywnością naczyń tętniczych, co potwierdziło jej udział w procesie miażdżycowego uszkodzenia naczyń.

Uważa się, że nasilenie stresu oksydacyjnego związane jest także z działaniem Ang II stymulującej syntezę wolnych rodników tlenowych. Ang II i wybiórcze receptory, takie jak CD36, mogą być elementem łączącym pomiędzy wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego a zapaleniem i postępującym włóknieniem nerek [35]. Zaobserwowano korzystny efekt leczenia antyoksydacyjnego w PChN. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że zastosowanie N-acetylocysteiny skutkuje zmniejszeniem stresu oksydacyjnego, poprawą GFR i zwiększeniem przyrostu masy ciała [9].

Rezystyna, Endotelina-1

Kolejnym czynnikiem, który ma znaczenie w progresji PChN, jest rezystyna będąca hormonem peptydowym hamującym adipogenezę. Dowiedziono, że odgrywa ona ważną rolę w procesie zapalnym poprzez stymulowanie syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych [37]. Poziom tego hormonu jest istotnie wyższy w PChN niż u osób zdrowych. Stwierdzono, że rezystyna jest czynnikiem patogenetycznym i biomarkerem chorób o podłożu zapalnym. Wykazano istotną korelację pomiędzy stężeniem rezystyny i wskaźnikami stanu zapalnego, w tym CRP, IL-6, TNF-alfa, VCAM, oraz liczbą leukocytów. Kielsten i wsp. [32] stwierdzili zależność stężenia rezystyny w surowicy krwi od wartości GFR, ale nadal istnieją wątpliwości, czy wiąże się to z obecnością stanu zapalnego, czy ze zmniejszonym usuwaniem rezystyny przez nerki. Dowiedziono także roli rezystyny w rozwoju i progresji dysfunkcji śródbłonka, co przyczynia się do wzrostu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN. Rezystyna *in vitro* zwiększa ekspresję VCAM-1 i ICAM-1, a także nasila działanie MCP-1 oraz aktywuje komórki śródbłonka, które uwalniają endotelinę-1 (ET-1). Udział ET-1 w rozwoju i progresji PChN również został potwierdzony. Przeprowadzone w ostatnich latach badania dowiodły przydatności jej oznaczania w moczu jako markera progresji PChN oraz aktywności choroby podstawowej, będącej przyczyną postępującego uszkodzenia nerek. Autorzy brytyjscy obserwowali pozytywną korelację stężenia ET-1 w moczu z aktywnością nefropatii toczniowej oraz utratą funkcji nerek [38]. Opublikowano dane świadczące o możliwościach zahamowania postępu PChN w wyniku zastosowania antagonisty receptora dla ET-1- bosentanu. Terapia taka powoduje jednak wzmoczoną aktywację układu RAA i w związku z tym w czasie jej prowadzenia wskazane jest podanie leku z grupy ACEi lub sartanów, co dodatkowo może zwiększyć działanie nefroprotektoryjne [39].

Inhibitor aktywatora plazminogenu-1(PAI-1)

PAI-1, hamując degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, pełni najprawdopodobniej istotną rolę w postępującym włóknieniu tkanek. Badania przeprowadzone u pacjentów z PChN dowiodły podwyższonego stężenia PAI-1 w tej grupie chorych. Jego obecność wykryto także w komórkach mięszu nerek i makrofagach w stanach chorobowych przebiegających z uszkodzeniem śródbłonka naczyń. PAI-1 ulega aktywacji pod wpływem różnorodnych czynników takich jak TGF-beta, TNF-alfa, renina, Ang II, a także niedotlenienie. Wysokie stężenie PAI-1 jest uważane za czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zagrożenia miażdżycą. Wielu badaczy wiąże duże nadzieje z blokowaniem PAI-1, co mogłoby stać się obiecującą metodą leczenia hamującą postęp procesu zapalnego, miażdżycy i prowadzącą do spowolnienia progresji PChN [40, 41].

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA)

ADMA jest czynnikiem uszkadzającym śródbłonek naczyń, blokuje *in situ* wywarzanie tlenku azotu (NO), stymuluje syntezę TGF-beta i kolagenu. Jest uznawana za czynnik przyspieszający progresję choroby nerek i rozwój miażdżycy, a także nasilający ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [42, 43, 44, 45].

Leptyna, adiponektyna

Wśród innych cytokin, które mogą mieć znaczenie w patogenezie PChN, a zwłaszcza w towarzyszącym jej ryzyku rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, znajdują się leptyna i adiponektyna. Beige i wsp. [46], a także Peti i wsp. [47] podają jednak, że ocena roli adiponektyny u pacjentów z PChN wymaga dalszych badań.

Inhibitory kalcyfikacji naczyń

Jednym z czynników mających istotne znaczenie w rozpoznawaniu progresji PChN jest osteopontyna (OPN), która wywiera modulujący (aktywujący lub hamujący) wpływ na Ang II i zależny od niej stan zapalny oraz włóknienie nerek [48]. OPN, będąc glikoproteiną z grupy integryn, posiada właściwości chemotaktyczne i bierze udział w hamowaniu apoptozy komórkowej, stąd też zaliczana jest do cytokin prozapalnych. Jej wydzielanie podlega regulacji m.in. przez układy cytokin zarówno pro- i przeciwzapalnych. Ponadto OPN w tkance kostnej odpowiada za procesy remodelingu i jest uważana, na podstawie badań *in vitro*, za inhibitor kalcyfikacji naczyniowej. W badaniach doświadczalnych, przeprowadzonych u zwierząt, a następnie u pacjentów dializowanych, stwierdzono wzmoczoną ekspresję OPN w ścianach naczyń krwionośnych objętych kalcyfikacją [49, 50, 51].

Niektórzy autorzy uważają, że wyznacznikami ryzyka kalcyfikacji ścian naczyń wieńcowych może być poziom inhibitorów kalcyfikacji tkanek miękkich, m.in. fetuiny-A, osteoprotegeryny (OPG) i białka macierzy Gla (MPG). Wskazują także na konieczność kontynuacji badań celem potwierdzenia tej tezy [52]. Szczególną rolę w procesie kalcyfikacji może odgrywać fetuina-A, która tworzy kompleksy z wapniem i fosforanami oraz białkiem MPG. Wytworzenie takiego kompleksu zwiększa rozpuszczalność fosforanów wapnia i hamuje kalcyfikację tkanek miękkich. Wzrost aktywności czynników prozapalnych i równoczesny niedobór fetuiny-A obserwowano u dzieci z PChN [36], głównie u hemodializowanych.

MARKERY USZKODZENIA CEWEK NERKOWYCH

Pośród wielu mechanizmów patofizjologicznych biorących udział w progresji PChN podkreśla się znaczenie pierwotnych i wtórnych uszkodzeń komórek nabłonka cewek nerkowych. Zaburzenia te zapoczątkowują kaskadę procesów, których konsekwencją jest rozwój włóknienia mięszu nerek i postęp nefropatii. W ostatnich latach poszukiwane są wczesne i swoiste markery uszkodzenia cewkowo-śródmiaższowego nerek. Należą do nich lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL), transferazy S glutationowe α i π (α GST i π GST), a także białko Kidney Injury Molecule – 1 (KIM-1). NGAL, będąca białkiem uwalnianym z nabłonka cewek nerkowych, jest nie tylko uznanym markerem ostrego uszkodzenia nerek ale także może być przydatna w diagnostyce przewlekłych nefropatii. Jak podają doniesienia z ostatnich lat, podwyższony poziom NGAL w momencie rozpoznania nefropatii jest czynnikiem ryzyka postępu PChN [53, 54, 55]. Najnowsze dane literaturowe wskazują na podwyższony poziom NGAL w surowicy krwi i w moczu u pacjentów z PChN rozwijającą się na podłożu różnych typów nefropatii [53, 56, 57, 58, 59, 60, 61]. Stężenie NGAL korelowało pozytywnie z aktywnością choroby i funkcją nerek [53, 56, 59, 60, 62, 63]. Podobnie α GST i π GST mogą być przydatnymi markerami wczesnego



uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu przewlekłych chorób nerek takich jak nefropatia zaporowa, cukrzycowa czy glomerulopatie [64, 65, 66]. Innym specyficznym i swoistym biomarkerem uszkodzenia cewek nerkowych jest KIM-1. Dane z najnowszego piśmiennictwa wskazują na pozytywną korelację jego stężenia w moczu z nasileniem zmian w badaniu histopatologicznym oraz ryzykiem utraty funkcji nerek u pacjentów z nefropatią IgA [67]. Podobnie w nefropatii HIV podwyższony poziom KIM-1 był związany z szybszą utratą funkcji nerek [12]. Ponadto badania opublikowane przez Wasilewską i wsp. [63] wykazały przydatność KIM-1 jako biomarkera uszkodzenia nerek u pacjentów z wrodzonym wodonerczem.

INNE MARKERY PROGRESJI PChN

Hiperurykemia

Opublikowane w 2012 roku dane kontynuują dyskusję dotyczącą roli hiperurykemii jako niezależnego czynnika progresji przewlekłej choroby nerek. Przeprowadzone badania kliniczne wskazują na możliwość zahamowania postępu PChN w wyniku obniżenia urykemii allopurinolem. Badacze podkreślają konieczność prowadzenia w tej kwestii dalszych obserwacji [68, 69].

Przedionkowy peptyd natriuretyczny i proadrenomodulina

W 2009 r. Dieplinger i wsp. [70] opublikowali wyniki 7-letniej obserwacji tempa progresji PChN u 177 pacjentów, w oparciu o poziom kreatyniny w zależności od stężenia przedionkowego peptydu natriuretycznego typu pro-A i proadrenomoduliny (ADM) we krwi. Badania te wykazały przydatność ocenianych substancji jako niezależnych od GFR markerów postępu PChN. We wcześniejszych badaniach udowodniono właściwości renoprotekcyjne tych peptydów.

Kopeptyna

Badanie PREVENT [71], przeprowadzone w dużej populacji chorych, wykazało, że wysoki poziom w surowicy krwi kopeptyny – markera endogennej wazopresyny – wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia mikroalbuminurii. Autorzy stwierdzili, że wazopresyna może być jednym z czynników stymulujących wydalanie albumin, a potwierdzenie tej hipotezy w wyniku przeprowadzenia badań z blokadą jej sekrecji może przyczynić się do opracowania nowego sposobu leczenia nefroprotekcyjnego. W komentarzu do tej pracy Cirillo [72] zasugerował, że wazopresyna może ingerować w przepuszczalność błony podstawnej lub reabsorpcję albumin w kanalikach nerkowych. Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniach na modelu zwierzęcym [73].

Przedstawione w skrócie mechanizmy postępu PChN i towarzyszących powikłań oraz doniesienia dotyczące wczesnego wykrywania i prób spowolnienia choroby znajdują się w załączonym piśmiennictwie, do którego odsyłamy wszystkich zainteresowanych tym tematem.

PIŚMIENNICTWO

1. Stompór T (grupa PChN: Rutkowski B, Biedunkiewicz B, Król E, Małyżko J, Mierzicki P, Nowicki M, Pazik J, Różański J, Tomczak W, Wanic-Kosowska M, Wnuk R): Białkomocz. Forum Nefrologiczne. 2009; (2)1: 50–59.

2. Abitbol CL, Chandar J, Rodriguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Obesity an preterm birth: additive risk in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1363–1370.

3. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Naveethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2364–2373.

4. Lim S. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in kidney and heart disease: how much do we need? *Acta Med Indones.* 2008; 40(1): 34–37.

5. ESCAPE trial Group, Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Żurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S Bakaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urański T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellemann J, Drożdż D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehis O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 22, 361 (17): 1701–1703.

6. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski P, Renke M, Sulikowska B, Heleniak Z, Donderski R, Bednarski R, Przybylska M, Manitus J, Rutkowski B. The Enhanced Renin-Angiotensin-Aldosterone System Pharmacological Blockade – Which is the Best? *Kidney Blood Press Res.* 2012; 12;36(1):335–343.

7. Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z, Sławińska-Morawska M, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44:1763–1770.

8. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; Oct 8. [Epub ahead of print]

9. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1445–1452.

10. Murea M, Register TC, Divers J, Bowden DW, Carr JJ, Hightower CR, Xu J, Smith SC, Hruska KA, Langefeld CD, Freedman BI. Relationships between serum MCP-1 and subclinical kidney disease: African American-Diabetes Heart Study. *BMC Nephrol.* 2012; 14,13:148.

11. Bani-Hani AH, Leslie JA, Asanuma H, Dinarello CA, Campbell MT, Meldrum DR, Zhang H, Hile K, Meldrum KK. IL-18 neutralization ameliorates obstruction-induced epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis. *Kidney International.* 2009; 76: 500–511.

12. Shlipak MG, Scherzer R, Abraham A, Tien PC, Grunfeld C, Peralta CA, Devarajan P, Bennett M, Butch AW, Anastos K, Cohen MH, Nowicki M, Sharma A, Young MA, Sarnak MJ, Parikh CR. Urinary Markers of Kidney Injury and Kidney Function Decline in HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61(5): 565–573.

13. Chromek M, Kjell Tullus, Joachim Lundahl, Annelie Brauner. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Activates Normal Human Granulocytes, Protects Them from Apoptosis, and Blocks Their Transmigration during Inflammation. *Infect Immun.* 2004; 72(1): 82–88.

14. Chromek M, Tullus K, Hertting O, Jaremko G, Khalil A, Li YH, Brauner A. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatr Res.* 2003; 53(4): 698–705.

15. Musiał K, Makulska I, Zwolińska D. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children and young adults on chronic hemodialysis – preliminary results. *Pol Merkur Lek.* 2009; 26 (154): 290–293.

16. Okada R, Kawai S, Naito M, Hishida A, Hamajima N, Shinchi K, Chowdhury Turin T, Suzuki S, Mantjoro EM, Toyomura K, Arisawa K, Kuriyama N, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H, Wakai K. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms and chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012; 36(5): 444–450.

17. Tsai JP, Liou JH, Kao WT, Wang SC, Lian JD, Chang HR. Increased expression of intranuclear matrix metalloproteinase 9 in atrophic renal tubules is associated with renal fibrosis. *PLoS One.* 2012; 7(10): e48164.

18. Altemtam N, Nahas ME, Johnson T. Urinary matrix metalloproteinase activity in diabetic kidney disease: a potential marker of disease progression. *Nephron Extra.* 2012; 2: 219–232.

19. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney International.* 2010; 77, 571–580.

20. Kiliś-Pstrusińska K: Genetyczne czynniki rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek. *Postępy Hig Med Dosw.* 2010; 64: 50–57.

21. Ku E, Campense VM. Role of aldosterone in the progression of chronic kidney disease and potential use of aldosterone blockade in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2301–2307.

22. Shroff Rukshana: Monitoring cardiovascular risk factors in children on dialysis. *Perit Dial Int.* 2009; 29 (S2): S173-S175.



23. Weaver J, Donald J, Kimball TR, Koury PR, Mitsnefes MM. Cardiac output and associated left ventricular hypertrophy in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 565–570.
24. Seiler S, Heine G H, Flisem D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl 114): 534–542.
25. Siomou E, Stefanidis CJ. FGF-23 in children with CKD: a new player in the development of CKD–mineral and bone disorder. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (12): 4259–4262.
26. Małyszko J. Białko Klotho a przewlekła choroba nerek. *Forum Nefrologiczne.* 2009; 2(2): 69–73.
27. Than X, He W, and Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009; 76: 1284–1257.
28. Li M, Vecihi B: Vitamin D: a new hope for chronic kidney disease? *Kidney International.* 2009; 76: 1219–1221.
29. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-O M, Moe OW, Giachelli CM. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012; 82(12): 1261–1270.
30. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Ravi IT, Yi-Wen C, David M, Sharon GA, Keith CN. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int.* 2009; 76: 977–983.
31. Ruggiero M, Pacini S. Chronic kidney disease and vitamin D: how much is adequate? *Kidney Int.* 2009; 76: 931–933.
32. Ali FN, Arguelles LM, Langman CB, Price HE. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. *Pediatrics.* 2009; 123 (3): 791–796.
33. Pędzik A, Paradowski M, Rysz J. Stres oksydacyjny w nefrologii. *Pol Merk Lek.* 2010, XXVIII, 163, 56–60.
34. Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B, Cwiklińska A, Ziętkiewicz M, Renke M, Rutkowski B. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(1): 12–19.
35. Okamura DM, Himmelfarb J. Tipping the redox balance of oxidative stress in fibrogenic pathways in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2309–2319.
36. Makulska I. Nowe czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy i zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Przydatność autofluorescencji skórnej w ich ocenie. Rozprawa habilitacyjna. AM Wrocław 2010.
37. Karbowska A, Boratyńska M, Klinger M. Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postępy Hig Med. Dosw.* 2009; 63: 485–491.
38. Dhaun N, Lilitkarntakul P, Macintyre IM, Muilwijk E, Johnston NR, Kluth DC, Webb DJ, Goddard J. Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296(6): F1477–1483.
39. Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, Yamamoto T, Pollock DM, Carmines PK, Pollock JS. Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1):143–154.
40. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2999–3012.
41. Oksa A. Cardiovascular risk in patients with chronic kidney diseases: a time for new risk markers? *Bratisl Lek Listy.* 2006; 107(8): 314–319.
42. Chobanyan-Jürgens K, Fuchs AJ, Tsikas D, Kanzelmeyer N, Das AM, Illsinger S, Vaske B, Jordan J, Lücke T. Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in childhood hypercholesterolemia type II. *Amino Acids.* 2012; 43(2): 805–811.
43. Mihout F, Shweke N, Bigé N, Jouanneau C, Dussaule JC, Ronco P, Chatziantoniou C, Boffa JJ. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF- β 1 synthesis. *J Pathol.* 2011; 223(1): 37–45.
44. Brooks ER, Langman CB, Wang S, Price HE, Hodges AL, Darling L, Yang AZ, Smith FA. Methylated arginine derivatives in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(1): 129–134.
45. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Fukami K, Okuda S. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007; 11(2): 115–121.
46. Beige J, Heipmann K, Stumvoll M, Körner A, Kratzsch J. Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2009; 13,2: 163–173.
47. Peti A, Csiky B, Guth E, Kenyeres P, Varga Z, Seres I, Jeney Z, Juhasz M, Mezosi E, Parach G, Kovacs GL, Bajnok L. Associations of Adiponectin with Paraoxonase 1 and sE-selectin In Hemodialyzed Patients. *Kidney Blood Pressure.* 2009; 32, 5: 360–365.
48. Wolak T, Kim H, Ren Y, Kim J, Vaziri ND, Nicholas SB. Osteopontin modulates angiotensin II-induced inflammation, oxidative stress, and fibrosis of the kidney. *Kidney Int.* 2009; 76: 32–43.
49. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA, Quan KK, Ingalls CM, Liao HW, Giachelli CM. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009; 75(12):1297–1307.
50. Shao JS, Sierra OL, Cohen R, Mecham RP, Kovacs A, Wang J, Distelhorst K, Behrmann A, Halstead LR, Towler DA. Vascular calcification and aortic fibrosis: a bifunctional role for osteopontin in diabetic arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011. 31(8):1821–1833.
51. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I, Bovi M, Jahnhen-Dechent W, Knüchel R, Floege J, Schneider RK. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; doi: 10.1093/ndt/gfs466.
52. Civilbal M, Caliskan S, Kurugoglu S, Candan C, Canpolat N, Sever L, Kasapcopur O, Arisoy N. Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24,3: 555–563.
53. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(2): 337–344.
54. Wu Y, Su T, Yang L, Zhu SN, Li XM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A potential biomarker for predicting rapid progression of drug-induced chronic tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci.* 2010; 339(6): 537–542.
55. Viau A, El Karoui K, Laouari B, Burtin M, Nguyen C, Mori K, Pillebout E, Berger T, Mak TW, Knebelmann B, Friedlander G, Barasch J, Terzi F. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest.* 2010; 120(11): 4065–4076.
56. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2): 91–98.
57. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008; 241: 89–94.
58. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E, Pego-Reigosa JM, Lu TY, Isenberg D, Rahman A, Putterman C. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(5): 960–971.
59. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, O'Neil K, Passo MH, Singer NG, Tucker L, Ying J, Devarajan P, Brunner HI. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(3): 403–412.
60. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(1): 101–108.
61. Bennett MR, Piyaphanee N, Czech K, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL distinguishes steroid sensitivity in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(5): 807–812.
62. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2010;183(5): 2001–2007.
63. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(4): 579–586.
64. Holmqvist P, Torffvit O. Tubular function in diabetic children assessed by Tamm-Horsfall protein and glutathione S-transferase. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(7): 1079–1083.
65. Cawood TJ, Bashir M, Brady J, Murray P, Murray PT, O'Shea D. Urinary collagen IV and π GST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes—a pilot study. *Am J Nephrol.* 2010; 32(3): 219–225.
66. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH, Assmann KJ, Wetzels JF. Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. *Nephron.* 2000; 85(2): 120–126.
67. Xu PC, Zhang JJ, Chen M, Lv JC, Liu G, Zou WZ, Zhang H, Zhao MH. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(10): 3229–3236.



68. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(6): 386–391.
69. Murea M. Advanced kidney failure and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(6): 419–424.
70. Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, Struck J, Ritz E, von Eckardstein A, Haltmayer M, Kronenberg F. Pro-A-type natriuretic peptide and proadrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study. *Kidney International* 2009; 75: 408–414.
71. Meijer E, Bkker S JL., Halbesma N, Jong PE, de Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney International.* 2010; 77, 29–36.
72. Cirillo M. Determinants of kidney dysfunction: is vasopressin a new player in the arena? *Kidney International.* 2010; 77: 5–6.
73. Perico N, Zoja C, Corna D, Rottoli D, Gaspari F, Haskell L, Remuzzi G. V_1/V_2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of rennin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney International* 2009; 76: 960–967.

Pathogenesis, diagnostic procedures and treatment of chronic kidney disease – current state of knowledge

■ Abstract

Current data on pathogenesis of the initial phase and progression of chronic kidney disease (CKD) are briefly presented. The latest diagnostic procedures, helpful in the early diagnosis of CKD, are also discussed. In addition, the authors provide a short review of treatment modalities for inhibition of the progression of CKD, which is characterized by tubulointerstitial fibrosis and glomerular sclerosis leading to end-stage kidney disease, associated with numerous complications including cardiovascular events. The lack of effective CKD treatment seems to be the result of complex mechanisms underlying the progression of renal fibrosis. There is a need for further studies in this field.

■ Key words

chronic kidney disease, pathogenesis, diagnostics, treatment

