Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wieloobjawowy zespół chorobowy, którego częstość występowania zwiększa się z powodu starzenia się społeczeństwa oraz powszechnego współwystępowania chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych. Rozpowszechnienie PChN w Polsce określa się na 12-18% populacji, ale ze względu na niepełne raportowanie oraz opóźnienie dotyczące diagnozowania wczesnych stadiów choroby, wartość ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Chociaż PChN jest postępującą i nieodwracalną chorobą, wczesna diagnostyka i adekwatne leczenie mogą spowolnić jej rozwój. W patogenezie PChN, chorób sercowo-naczyniowych i procesu starzenia biorą udział podobne zaburzenia metaboliczne obejmujące stres oksydacyjny, przewlekły subkliniczny stan zapalny, akumulację uszkodzeń makromolekuł w komórkach postmitotycznych. Uzasadnione jest więc poszukiwanie nowych biomarkerów PChN i ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym pogłębienie wiedzy na temat białek pierwotnie znanych jako produkty „genów długowieczności", których nadekspresja wiązała się z wydłużeniem czasu przeżycia w modelach zwierzęcych.

Sirtuina 1 jest enzymem odpowiadającym za potranslacyjną modyfikację białek i regulację epigenetyczną ekspresji genów w zależności od stanu energetycznego komórki. Sirtuina 1, poprzez regulację odpowiedzi na stres oksydacyjny, zapalenie, funkcje mitochondriów, apoptozę, gospodarkę lipidową i węglowodanową, jest zaangażowana w patogenezę szeregu chorób związanych z wiekiem, wobec których wykazuje właściwości ochronne. Białko α-klotho w organizmie ludzkim ulega największej ekspresji w cewkach nerkowych, gdzie występuje jako białko transbłonowe, będące koreceptorem dla białka FGF23, zaangażowane w regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Istnieje także forma sekrecyjna, która funkcjonuje jako czynnik endokrynny, wpływając na szereg procesów m.in. transport jonów, układ renina-angiotensyna-aldosteron, reakcje zapalne, proces włóknienia nerek, czy wykazując działanie przeciwstarzeniowe.

Celem pracy była ocena stężenia sirtuiny 1 i α-klotho w surowicy pacjentów z PChN leczonych zachowawczo oraz ustalenie zależności pomiędzy badanymi białkami a stopniem zaawansowania choroby, ocenianym na podstawie wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR) wyliczanego w oparciu o stężenie kreatyniny i cystatyny C, analiza wzajemnych relacji pomiędzy sirtuiną 1, α-klotho i innymi parametrami funkcji nerek oraz określenie zależności pomiędzy badanymi białkami a wybranymi parametrami laboratoryjnymi, współistnieniem chorób sercowo-naczyniowych, czynnikami demograficznymi a także stosowanym leczeniem.

Badaniem objęto 100 dorosłych pacjentów z PChN, niepoddawanych leczeniu nerkozastępczemu oraz grupę kontrolną 24 zdrowych ochotników. Dane kliniczne zebrano na podstawie analizy dokumentacji medycznej, badania przedmiotowego oraz wyników badań laboratoryjnych, przeprowadzonych standardowymi metodami w laboratorium szpitalnym, dostępnych w systemie komputerowym CliniNet. Oznaczenia stężenia sirtuiny 1, α-klotho i cystatyny C w surowicy zostały przeprowadzone przy użyciu komercyjnych testów immunoenzymatycznych ELISA, zgodnie z instrukcjami producenta.

Stężenie sirtuiny 1 było istotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej ($p<0,0001$). Po uwzględnieniu stopnia zaawansowania PChN wg KDIGO zauważalne było znacząco wyższe stężenie sirtuiny 1 już w stadium G1 w porównaniu do grupy osób zdrowych. Wraz z dalszym spadkiem eGFR stwierdzono stopniowo wzrastającą medianę stężenia sirtuiny 1, z towarzyszącym wzrostem rozstępu międzykwartylowego w poszczególnych podgrupach. Wykazano, że stężenie sirtuiny 1 jest istotnie skorelowane z konwencjonalnymi biomarkerami PChN, z najsilniejszą zależnością od eGFR wyliczanego w oparciu o stężenie cystatyny C i wzór CKD-EPI ($R = 0,61$, $p<0,001$). Ponadto stwierdzono, że stężenie sirtuiny 1 odróżnia z wysoką czułością (93%) i swoistością (87%) grupę badaną od grupy kontrolnej (punkt odcięcia 0,96 ng/ml; AUC = 0,954, 95% CI 0,919-0,989). Stężenie sirtuiny 1 było istotnie skorelowane ze stężeniem iPTH ($R = 0,39$, $p<0,001$) i wiekiem ($R = 0,27$, $p = 0,002$). W odniesieniu do stosowanej farmakoterapii stężenie sirtuiny 1 było istotnie niższe wśród pacjentów przyjmujących statyny, antagonistów receptora AT1 i β-blokery (odpowiednio: $p<0,001$, $p = 0,02$ i $p = 0,04$). W analizie modelu regresji logistycznej wykazano, że jedynym niezależnym predyktorem surowiczego stężenia sirtuiny 1 jest iPTH (beta = 0,3, $p = 0,009$).

Stężenie białka α-klotho było wyższe w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów z PChN ($p>0,05$). Wraz ze stopniem zaawansowania choroby obserwowano postępujący spadek stężenia badanego białka, a jego stężenie było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów z umiarkowanym i ciężkim upośledzeniem funkcji nerek w porównaniu do osób z łagodnym upośledzeniem oraz prawidłowym eGFR ($p<0,05$). Białko α-klotho było skorelowane z konwencjonalnymi markerami PChN oraz wartością eGFR szacowaną na ich podstawie. Ponadto wykazano ujemną korelację pomiędzy badanym białkiem oraz wiekiem, wskaźnikiem BMI, stężeniem kwasu moczowego i trójglicerydów ($p<0,05$). Nie wykazano zależności stężenia α-klotho w surowicy krwi od stosowanego leczenia, chorób współistniejących oraz wpływu na wyniki dotyczące przeżycia w okresie 24 - miesięcznej obserwacji.

Wnioski:

1. Stężenie sirtuiny 1 w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest istotnie wyższe niż u osób zdrowych.
2. Sirtuina 1 z wysoką czułością i swoistością różnicuje osoby z PChN i zdrowe, dlatego może stanowić nowy marker upośledzenia funkcji nerek.
3. Podwyższone stężenie sirtuiny 1 w surowicy może wynikać z jej akumulacji z powodu upośledzonej funkcji nerek.
4. Silna zależność pomiędzy stężeniem sirtuiny 1 a iPTH sugeruje użyteczność białka jako biomarkera funkcji nerek lub pośrednio markera sercowo-naczyniowego.
5. W kontekście iPTH, jako jedynego niezależnego predyktora stężenia sirtuiny, może być ona rozpatrywana jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależny od funkcji nerek.
6. Sirtuina 1 jest znana z właściwości kardio- i nefroprotekcyjnych, w związku z czym podwyższone stężenie białka w surowicy może być mechanizmem kompensacyjnym towarzyszącej zmniejszonej aktywności sirtuiny 1.
7. Alternatywnie, korelacja pomiędzy sirtuiną 1 i iPTH, może zależeć od akumulacji fragmentów (7-84) - PTH, o przeciwstawnych właściwościach biologicznych do pełnołańcuchowego PTH.
8. Stężenie α-klotho w surowicy koreluje z upośledzeniem funkcji nerek, ale nie jest wystarczająco czułym markerem choroby.
9. Obniżone stężenie białka α-klotho może być wykładnikiem zespołu metabolicznego i podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN.