

## Streszczenie w języku polskim

Starzejąca się populacja oraz osiągnięcia współczesnej medycyny przyczyniają się do zwiększającej się liczby osób chorujących na przewlekłą chorobę nerek (PChN). Dodatkowa obecność innych chorób cywilizacyjnych m.in. chorób sercowo-naczyniowych (CVD) stanowi bodziec progresji niewydolności nerek oraz wystąpienia powikłań, w tym zgonu. Objawy i dolegliwości, które towarzyszą rozwojowi PChN występują już na etapie nieznacznego uszkodzenia nerek. Odpowiednia profilaktyka, modyfikacja stylu życia, ograniczenie czynników ryzyka oraz ukierunkowana farmakoterapia mogą spowolnić rozwój dalszego upośledzenia funkcji nerek. Należy także pamiętać o prawidłowej kontroli pozostałych chorób. Z tego powodu, tak ważne jest poszukiwanie nowych biomarkerów, które już na wczesnym stadium zaawansowania choroby nerek umożliwią zastosowanie odpowiedniej prewencji.

Pod koniec XX w pojawiło się doniesienie, o nowym polipeptydzie- adrenomedullinie (ADM). Okazało się, że jest to białko o plejotropowych funkcjach w całym organizmie. Wykazuje właściwości wazodylatacyjne, natiuretyczne i diuretyczne co łącznie daje efekt hipotensyjny, ale także reguluje homeostazę metaboliczną, działa przeciwdrobnoustrojowo czy wpływa na proliferację i różnicowanie komórek. Peptyd obecny jest w większości tkanek, a znaczna synteza odbywa się w śródbłonku naczyń krwionośnych. Niestety, z uwagi na niestabilność, krótki czas półtrwania, wiązanie z białkiem wiążącym H, wykrywanie ADM jest utrudnione. Jednak równolegle w procesie syntezy ADM powstaje bardziej stabilna sekwencja- mid-regional proadrenomedullina (MR-proADM). Dodatkowo potwierdzono, iż oba peptydy powstają z prekursora w równomolowych ilościach, co umożliwia wykorzystanie testów immunologicznych dla MR-proADM, aby odzwierciedlić stężenie ADM we krwi. W badaniach wykazano wyższe stężenie mid-region pro-adrenomedulliny w licznych zaburzeniach układu krążenia, dodatkowo oznaczano prognostyczną rolę w stanach infekcyjnych czy sepsach. Dotychczas powstało niewiele badań oceniająca rolę MR-proADM jako biomarkera progresji PChN i współistniejącego obciążenia kardiologicznego.

Celem badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena stężeni MR-proADM u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym oraz wykazanie zależności stężenia ocenianej cząsteczki od stopnia zaawansowania PChN, obecności nadciśnienia tętniczego i współistnienia innych powikłań sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo przeprowadzono analizę N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), biomarkera powszechnie wykorzystywanego w codziennej praktyce klinicznej.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 160 pacjentów, hospitalizowanych w II Klinice Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii w latach 2017-2019 z powodu PChN z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez, leczonych zachowawczo oraz grupę kontrolną 27 ochotników, zróżnicowanych pod względem płci i wieku, nie chorujących dotychczas na przewlekłą chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze oraz choroby sercowo-naczyniowe. Stężenie MR-proADM oraz NT-proBNP oznaczono w surowicy grupy badanej i kontrolnej metodą ELISA oraz przeprowadzono analizy ww. parametrów z uwzględnieniem uzyskanych informacji z dokumentacji medycznej, wywiadu, badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych, pomiaru ciśnienia tętniczego oraz stosowanej farmakoterapii.

**Wyniki:** Analiza statystyczna wykazała istotnie wyższe stężenia MR-proADM w surowicy w grupie osób z PChN w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,0001$ ). Jednakże mediana stężenia białka w kolejnych stadiach zaawansowania PChN nie różniła się statystycznie. W dalszej analizie stwierdzono istotnie wyższe stężenia MR-proADM w surowicy pacjentów w początkowych stadiach PChN niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,05$ ). Porównując zależności stężenia MR-proADM z parametrami echokardiograficznymi wykazano dodatnią korelację ze zwiększonym wymiarem lewej komory serca ( $p = 0,009$ ). Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację stężenia peptydu ze stężeniem glukozy ( $p = 0,017$ ). Wśród pozostałych parametrów laboratoryjnych obserwowano ujemną korelację ze stężeniem żelaza ( $p = 0,03$ ). Nie wykazano zależności stężenia MR-proADM z kontrolą nadciśnienia tętniczego, innymi wynikami badań laboratoryjnych oraz farmakoterapią. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mieli wyższe stężenia NT-proBNP w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,0001$ ). W kolejnych stadiach zaawansowania PChN obserwowano dalszy stopniowy wzrost mediany stężenia, równolegle było to związane z wyższym zakresem stężeń peptydu. Dodatkowo stężenie NT-proBNP w surowicy korelowało z dodatnim wywiadem niewydolności serca i chorobą niedokrwienną serca, a także określoną w badaniu echokardiograficznym dysfunkcją serca ( $p < 0,05$ ). Następnie wykonano analizę korelacji stężenia peptydu z wynikami badań laboratoryjnych. Stwierdzono istotną dodatnią korelację stężenia NT-proBNP w surowicy z wyższym poziomem kreatyniny ( $p < 0,0001$ ) i kwasu moczowego ( $p < 0,05$ ) oraz ujemną z wartością eGFR ( $p < 0,0001$ ). Wśród stosowanych leków

stężenie NT-proBNP w surowicy było statystycznie wyższe u pacjentów, którzy nie stosowali ARB ( $p=0,002082$ ).

Wnioski: Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek cechowali się istotnie wyższym stężeniem MR-proADM w porównaniu do zdrowych ochotników. Opisana zależność może w kolejnych latach posłużyć do identyfikacji osób chorych wśród ogólnej populacji. Równoległe występująca istotna zależność pomiędzy stężeniem MR-proADM a wczesnymi stadiami zaawansowania PChN (G1 i G2) sugeruje możliwość zastosowania peptydu jako biomarkera rozwoju uszkodzenia nerek. Uzyskane dane mogą świadczyć o tym, że już nieznacznie upośledzona funkcja nerek powoduje zwiększone wydzielanie peptydu, a MR-proADM pełni rolę nefroprotekcijną. W przeprowadzonym badaniu, inaczej niż w innych dostępnych w piśmiennictwie, nie wykazano istotnej różnicy stężenia MR-proADM w kolejnych stadiach zaawansowania PChN. Ten brak korelacji może być związany z nierównomiernym rozkładem chorych w poszczególnych stadiach PChN. Dalsza analiza statystyczna wykazała dodatni związek wyższego stężenia MR-proADM z obecnością przerostu lewej komory serca, co może zostać wykorzystane jako marker w badaniu przesiewowym. Dodatkowo pośrednio może świadczyć o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym w grupie z czynnikami ryzyka. Brak korelacji z nadciśnieniem tętniczym, z kolei może być związane ze stosowaną farmakoterapią lub obecnością chorób współistniejących. W odniesieniu do NT-proBNP wykazano wzrost stężenia białka w grupie badanej oraz dalszy wzrost w kolejnych stadiach PChN. Dodatkowo otrzymane analizy świadczą o istotnej korelacji NT-proBNP z parametrami uszkodzenia nerek. Uzyskane wyniki oraz wcześniejsze doniesienia, w których opisywano stale podwyższone stężenie białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, sugerują ograniczoną przydatnością białka w ocenie postępu choroby nerek. Równoległe opisywana istotna korelacja stężenia NT-proBNP z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi oraz uwidocznioną dysfunkcją serca w badaniu echokardiograficznym, może głównie wskazywać na progresję choroby serca u chorych z PChN.

Przedstawione w rozprawie wyniki, choć nie zawsze pokrywają się z danymi z dotychczasowych badań, stanowią istotny wkład w ocenę zastosowania MR-proADM jako biomarkera oceny progresji PChN i wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych już na wczesnym etapie jej rozwoju. Jednak wymagane są dalsze badania potwierdzające predykcyjną rolę białka lub poszukiwanie rozwiązań zastosowania MR-proADM jako środka terapeutycznego.