

Anna Bujnowska<sup>1</sup>, Agata Będzichowska<sup>2</sup>, Katarzyna Jobs<sup>2</sup>, Bolesław Kalicki<sup>2</sup>

## Nowe, wczesne markery przewlekłej choroby nerek

### Novel early markers of chronic kidney disease

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agata Będzichowska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-336 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, faks: +48 225 150 585, e-mail: abedzichowska@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Przewlekła choroba nerek to stan nieodwracalnego uszkodzenia nerek wynikający z zaburzeń w ich budowie lub funkcji, utrzymujący się powyżej 3 miesięcy. Zwykle towarzyszą mu: albuminuria, proteinuria, odchylenia w badaniach histopatologicznych i obrazowych oraz spadek filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Przewlekła choroba nerek ze względu na stale rosnącą liczbę pacjentów z tym rozpoznaniem nazywana jest epidemią XXI wieku. Ustalenie rozpoznania na wczesnym etapie choroby daje możliwość wdrożenia skutecznej interwencji terapeutycznej, dzięki czemu można zahamować procesy patologiczne oraz nie dopuścić do rozwoju choroby w przyszłości. Trudności diagnostyczne w wykrywaniu wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek wynikają z ich bezobjawowego przebiegu oraz z faktu, że markery powszechnie stosowane do oceny funkcji nerek nie charakteryzują się zbyt dużą czułością. Dlatego właśnie trwają poszukiwania nowych, wczesnych, czułych i specyficznych markerów uszkodzenia nerek, których wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej dawałoby szansę uchwycenia początku choroby, zanim doprowadzi ona do nieodwracalnych zmian. Wyniki badań naukowych jak na razie nie są jednoznaczne, jednak część proponowanych do zastosowania markerów białkowych wydaje się bardzo obiecująca. Należą do nich: uromodulina, KIM-1, NGAL-1, NAG, FGF23, RBP4 oraz suPAR. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przeglądu najnowszych badań dotyczących zastosowania nowych markerów białkowych w diagnostyce przewlekłej choroby nerek w grupach pacjentów pediatrycznych i internistycznych.

**Słowa kluczowe:** przewlekła choroba nerek, uromodulina, KIM-1, FGF23, NGAL, NAG

#### Abstract

Chronic kidney disease is an irreversible kidney damage caused by structural or functional renal impairment and persisting for more than 3 months. It is usually accompanied by albuminuria, proteinuria, abnormal histopathological and imaging findings as well as a drop in glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Due to the increasing number of patients, chronic kidney disease is referred to as “the epidemic of the 21<sup>st</sup> century.” Early diagnosis allows for effective therapeutic intervention, which makes it possible to inhibit pathological processes and prevent disease in the future. Diagnostic difficulties in detecting early stages of chronic kidney disease are due to their asymptomatic nature and the fact that the markers widely used for renal function assessment are not very sensitive. Therefore, new, early, sensitive and specific markers of renal damage, whose introduction in everyday clinical practice would give a chance of a diagnosis at the very onset of the disease, before irreversible changes occur, are currently being sought. Although the results of scientific research are ambiguous, some of the candidate protein markers seem very promising. These include uromodulin, KIM-1, NGAL-1, NAG, FGF23, RBP4 and suPAR. The aim of the paper was to present a review of the latest research on the use of novel protein markers in the diagnosis of chronic kidney disease in paediatric and internal medicine patients.

**Keywords:** chronic kidney disease, uromodulin, KIM-1, FGF23, NGAL, NAG

## WSTĘP

**P**rzewlekła choroba nerek (PChN) to stan nieodwracalnego uszkodzenia nerek wynikający z zaburzeń w ich budowie lub funkcji, utrzymujący się powyżej 3 miesięcy. Zwykle towarzyszą mu: albuminuria, proteinuria, odchylenia w badaniach histopatologicznych i obrazowych oraz spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2(1)</sup>. Z powodu stale rosnącej liczby pacjentów z tym rozpoznaniem PChN nazywana jest epidemią XXI wieku. Szacuje się że dotyka ona 600 mln osób na całym świecie, w tym około 4,3 mln w Polsce<sup>(1)</sup>. Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5–3 przypadków na 1 000 000<sup>(2)</sup>. Trudności diagnostyczne w wykrywaniu wczesnych stadiów PChN wynikają m.in. z ich bezobjawowego przebiegu<sup>(2)</sup>. Jednak tylko wczesne rozpoznanie PChN pozwala na wdrożenie skutecznej interwencji terapeutycznej, która może spowolnić lub zahamować progresję choroby<sup>(3)</sup>. Stosowane obecnie markery diagnostyczne PChN, tj. stężenia kreatyniny, mocznika, GFR, albuminuria i proteinuria, nie charakteryzują się zbyt dużą czułością<sup>(3)</sup>.

Wartość GFR określa ilość czynnych nefronów. „Złotym standardem” jest ocena GFR na podstawie klirensu inuliny<sup>(4)</sup>, jednak ze względu na skomplikowaną technikę badania – ciągły dożylny wlew egzogennej inuliny oraz cewnikowanie pęcherza moczowego – metoda ta nie jest wykorzystywana w praktyce klinicznej. GFR można wyliczyć także na podstawie klirensu endogennej kreatyniny, związku chemicznego powstałego na drodze rozkładu enzymatycznego kreatyny syntetyzowanej w mięśniach<sup>(5)</sup>. Wiąże się to z przeprowadzeniem dobowej zbiórki moczu, której wynik często jest nieprecyzyjny ze względu na pominięcie oddania próbki moczu do słoja czy epizody nietrzymania moczu<sup>(6)</sup>. Ponadto cewkowe wydalanie endogennej kreatyniny może fałszywie zawyżać wartość wskaźnika filtracji<sup>(6)</sup>. Ograniczenia w oznaczeniu GFR za pomocą dobowej zbiórki moczu były podstawą do opracowania wzoru pozwalającego oszacować go na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi<sup>(6)</sup>. We wzorze Schwartza, opracowanym w latach 80. XX wieku, oprócz stężenia kreatyniny w surowicy [mg/dl] oznaczanej metodą Jaffe’go wykorzystuje się wzrost [cm] oraz współczynnik *k*, proporcjonalny do stopnia rozwoju tkanki mięśniowej, zależny od wieku i płci dziecka<sup>(6)</sup>:

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2] = k \times \frac{\text{wysokość ciała [cm]} }{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

Zaobserwowano jednak, że błąd wyliczenia GFR ze stężenia kreatyniny wynosi około ±20%, a u dzieci ±30–40%<sup>(5)</sup>. Co więcej, pomiar GFR jest możliwy u dzieci, które ukończyły 2. rok życia, ze względu na wcześniejszą niedojrzałość układu moczowego i przez to zaniżone wartości filtracji kłębuszkowej<sup>(1)</sup>. Istnieją także ograniczenia dotyczące pomiaru stężenia endogennej kreatyniny. Jej stężenie w surowicy jest zależne między innymi od masy mięśniowej<sup>(5)</sup> oraz diety<sup>(7)</sup>.

Albuminuria i proteinuria, będące u dorosłych pacjentów ważnymi parametrami oceniającymi zaawansowanie PChN, w praktyce pediatrycznej nie zawsze znajdują zastosowanie. Zgodnie z rekomendacjami KDIGO z 2012 roku<sup>(1)</sup> oraz na podstawie wyników badania National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)<sup>(8)</sup> do oceny albuminurii przyjmuje się zakres wartości jak u osób dorosłych. Jednak kryteria te nie znajdują zastosowania u dzieci do 2. roku życia z powodu niedojrzałości układu moczowego i niższej reabsorpcji protein w kanalikule proksymalnym niż u dorosłych<sup>(1)</sup>. Wykazano natomiast, że proteinuria koreluje ze spadkiem GFR lepiej niż albuminuria<sup>(9,10)</sup>. Ponadto PChN u dzieci jest często wynikiem wrodzonej wady nerek, która wiąże się z cewkową utratą albumin, co sprawia, że albuminuria stanowi mniej czuły wskaźnik funkcji nerek<sup>(10)</sup>.

W związku z wymienionymi ograniczeniami stosowanych powszechnie markerów funkcji nerek trwają poszukiwania nowych, wczesnych, czułych i specyficznych markerów uszkodzenia nerek, których wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej dawałoby szansę uchwycenia początku choroby, zanim doprowadzi ona do nieodwracalnych zmian. Wyniki badań jak na razie nie są jednoznaczne, część badanych białek wydaje się jednak bardzo obiecująca w diagnostyce PChN. Do takich markerów możemy zaliczyć m.in. uromodulinę, KIM-1, FGF23, NAG, NGAL-1, suPAR oraz RBP4.

## UROMODULINA

Uromodulina (Umod), inaczej białko Tamma–Horsfalla, jest glikoproteiną o masie 95 kDa, syntetyzowaną przez komórki nabłonka cewek dalszych i ramienia wstępującego pętli Henlego<sup>(11)</sup>. Niewielka ilość uromoduliny jest uwalniana także do tkanki śródmiąższowej i w ten sposób substancja ta dostaje się do krwiobiegu. Fizjologicznie jest najobficiej reprezentowanym białkiem w moczu; jej wartość wydzielania szacuje się na poziomie 75 mg/24 h<sup>(12)</sup>. Przypisuje się jej wiele funkcji, m.in. pokrywa nabłonek kanalików nefronu i jako defensyna chroni drogi moczowe przed zakażeniami oraz zapobiega tworzeniu się kamieni w drogach moczowych<sup>(12,13)</sup>. Ponadto, oddziałując na kanały jonowe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, prawdopodobnie przyczynia się do utrzymywania homeostazy wody i elektrolitów w pętli Henlego<sup>(14)</sup>. W ostatnich latach dostrzeżono również potencjalną przydatność uromoduliny jako markera uszkodzenia nerek. Zmniejszona liczba nefronów, wywołana m.in. atrofią kanalików nerkowych czy też włóknieniem w przebiegu PChN, koreluje ze spadkiem stężenia uromoduliny w surowicy krwi i w moczu<sup>(15)</sup>. Steubl i wsp. w badaniu prospektywnym obejmującym grupę 426 dorosłych pacjentów udowodnili przydatność pomiaru uromoduliny w surowicy krwi (sUmod) w monitorowaniu funkcji nerek u chorych z PChN<sup>(16)</sup>. Zaobserwowano stopniowy spadek stężenia sUmod korelujący z pogorszeniem funkcji nerek, które dla PChN w 1. stadium wynosiło średnio 111,0 ng/ml,

PChN w 2. stadium – 107,3 ng/ml, PChN w 3. stadium – 71,0 ng/ml, PChN w 4. stadium – 38,1 ng/ml, PChN w 5. stadium – 24,8 ng/ml. W innym badaniu Scherberich i wsp. udowodnili korelację pomiędzy spadkiem stężeń sUmod, cystatyny C i kreatyniny w moczu oraz GFR<sup>(12)</sup>. Zauważono też podobieństwo stężeń sUmod u dorosłych i u dzieci w grupie PChN w 0. stadium. Nie zaobserwowano różnic stężeń w zakresie płci<sup>(12)</sup>. Tan i wsp. w swojej pracy także udowodnili zależność sUmod od GFR oraz wykazali, że pacjenci z niskim stężeniem sUmod są bardziej narażeni na rozwinięcie się schyłkowej niewydolności nerek (SNN) w przyszłości<sup>(17)</sup>.

### KIM-1

Cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1*, *T-cell immunoglobulin, mucin-containing molecule*) jest białkiem transbłonowym typu 1, o masie 104 kDa, zlokalizowanym w błonie apikalnej komórek kanalików proksymalnych nefronu<sup>(18,19)</sup>. Ektodomena KIM-1, o masie 91 kDa, jest odłączana od cząsteczki białka przez metaloproteiny w odpowiedzi na hipoksję, niedokrwienie lub toksyczne uszkodzenie kanalików nerkowych, co sprawia, że jej obecność w surowicy krwi i w moczu uznawana jest za marker ostrego uszkodzenia nerek<sup>(19,20)</sup>. Ichimura i wsp. wykazali przydatność KIM-1 jako wczesnego markera nefrotoksyczności. U pacjentów leczonych cisplatyną obserwowali wzrost stężenia KIM-1 w moczu znacznie wcześniej niż wzrost stężenia kreatyniny w surowicy<sup>(21)</sup>. Ponadto obecność KIM-1 w moczu wskazuje na uszkodzenie kanalików proksymalnych, gdyż białko to zaangażowane jest także w procesy fagocytarne<sup>(22)</sup>. KIM-1 bierze zatem udział w strukturalnej i funkcjonalnej odnowie nabłonka kanalików nefronu<sup>(23)</sup>. W związku z tym zauważono także przydatność KIM-1 jako markera PChN. W międzynarodowym prospektywnym badaniu CRISIS Alderson i wsp., badając grupę 1982 dorosłych pacjentów z PChN w stadiach 3.–5., wykazali, że obecność KIM-1 w surowicy zwiększa ryzyko progresji do SNN<sup>(24)</sup>. Natomiast Waikar i wsp., analizując pięć badań kohortowych z USA i Szwecji, dostrzegli silną korelację pomiędzy albuminurią i wzrostem stężenia KIM-1 w surowicy<sup>(25)</sup>. De Silva i wsp. w swoim badaniu wykazali przydatność KIM-1 w wykrywaniu wczesnych postaci PChN o niejasnej przyczynie u mieszkańców Sri Lanki<sup>(26)</sup>. Ponadto białko to może służyć zarówno do diagnostyki, jak i oceny postępu nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 1<sup>(25)</sup>.

### NGAL-1

Lipokaina 1 związana z żelatynazą neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin 1*, *siderocalin*) jest białkiem o masie 25 kDa, syntetyzowanym i uwalnianym głównie przez leukocyty oraz komórki nabłonka pętli Henlego i kanalików zbiorczych<sup>(18,19)</sup>. Niemniej jednak jest wydzielana

również przez komórki prostaty, tchawicy, płuc, żołądka, jelita grubego, macicy i szpiku kostnego<sup>(19)</sup>. Białko NGAL-1 jest zaliczane do białek ostrej fazy. W organizmie człowieka działa bakteriostatycznie poprzez wiązanie bakteryjnych syderoforów, uniemożliwiając bakteriom przyswajanie żelaza. Oddziaływanie NGAL-1 na kompleksy syderofor-żelazo ma także związek z procesami różnicowania komórkowego i proliferacji<sup>(19)</sup>. Białko to odgrywa istotną rolę w embriogenezie, przekształcając komórki mezenchymy nefronu w komórki nabłonkowe<sup>(18)</sup>. Jego zwiększone uwalnianie przez komórki nabłonka nerek obserwuje się w odpowiedzi na ich uszkodzenie<sup>(24)</sup>. Obecność NGAL-1 w surowicy krwi oraz w moczu jest uznawanym markerem ostrego uszkodzenia nerek<sup>(27,28)</sup>. NGAL-1 pośredniczy także w podziałach mitotycznych komórek nabłonka zależnych od receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), który w odpowiedzi na hipoksję powoduje proliferację komórek nefronu, stopniową utratę funkcji i progresję PChN<sup>(29)</sup>. Bolignano i wsp. ocenili przydatność NGAL-1 jako nowego, niezależnego markera progresji PChN. Jego stężenie w surowicy już na początku badania było wyraźnie wyższe w grupie badanej (pacjenci z PChN w stadium 2.–4.) w odniesieniu do grupy kontrolnej (osoby bez PChN). W badaniu tym stężenia NGAL-1 w surowicy krwi i w moczu korelowały odwrotnie proporcjonalnie z GFR<sup>(30)</sup>. Alderson i wsp. w badaniu CRISIS również uznali NGAL-1 za marker progresji PChN, stwierdzili jednak jego mniejszą dokładność w ocenie stopnia progresji w porównaniu z tradycyjnie używanymi markerami<sup>(24)</sup>. Pomiar stężenia NGAL-1 u pacjentów z PChN w stadium 3. były bardziej miarodajne niż stężenia u chorych z PChN w stadiach 4. i 5., dlatego uznano NGAL-1 za marker przydatny w diagnostyce wczesnych postaci PChN<sup>(25)</sup>. Natomiast Mitsnefes i wsp. w małym badaniu w populacji pediatrycznej wykazali korelację NGAL-1 i GFR wyliczonego z wzoru Schwartz'a, tym samym potwierdzając przydatność zastosowania NGAL-1 do oceny funkcji nerek u pacjentów pediatrycznych z PChN<sup>(31)</sup>.

### NAG

N-acetylo-β-D-glukozaminidaza jest enzymem lizosomalnym wydzielanym przez mikroosmki komórek nabłonka kanalika proksymalnego nefronu. NAG jest białkiem o masie 130–140 kDa, co uniemożliwia jego filtrację przez kłębuszki nerkowe<sup>(32)</sup>.

Zwiększone wydzielanie NAG z moczem jest spowodowane uszkodzeniem komórek kanalików nefronów i stanowi przydatny marker w diagnostyce uszkodzenia nerek<sup>(33)</sup> oraz nefrotoksyczności<sup>(34)</sup>. Jungbauer i wsp. udowodnili w swoim badaniu w grupie 149 dorosłych pacjentów z niewydolnością serca przydatność zastosowania NAG jako niezależnego markera progresji PChN<sup>(35)</sup>. Dowiedziono też, że oznaczenie obu markerów – NAG i KIM-1 – znacznie lepiej koreluje z ryzykiem progresji do SNN oraz śmiertelności całkowitej

w porównaniu z zastosowaniem pojedynczych oznaczeń<sup>(35)</sup>. Zwiększone stężenie NAG w moczu obserwowane jest także w przypadku innych schorzeń nefrologicznych związanych z uszkodzeniem nefronu, takich jak idiopatyczny zespół nerczycowy<sup>(36)</sup>, refluks pęcherzowo-moczowodowy i wodonercze<sup>(37)</sup> oraz zakażenie układu moczowego<sup>(38)</sup>. Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) wykazało dodatkowo, że NAG dobrze koreluje z albuminurią u chorych na cukrzycę typu 1 i może być pomocny w ocenie ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej w tej grupie pacjentów<sup>(39)</sup>.

## FGF23

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (*fibroblast growth factor 23*) jest hormonem wytwarzanym przez osteoblasty, odpowiedzialnym za regulację gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego<sup>(40)</sup>. Poprzez tworzenie kompleksu z receptorem dla FGF i białkiem Klotho hamuje wydzielanie parathormonu (PTH). Wpływając na kotransporter sodowo-fosforanowy w kanaliku proksymalnym nefronu, obniża stężenie fosforanów w surowicy, a hamując 1- $\alpha$ -hydroksylazę, zmniejsza stężenie aktywnej witaminy D (1,25-dihydroksycholekalcyferolu)<sup>(40)</sup>. Do czynników regulujących wydzielanie FGF23 należą więc wysokie stężenia wapnia, fosforanów, PTH i 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w surowicy. Jednak stężenie FGF23 wzrasta także w stresie oksydacyjnym, procesie zapalnym, przy zwiększonej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) oraz niedoborze żelaza<sup>(41,42)</sup>. Wysokie stężenie FGF23 w PChN koreluje z adaptacją nerek do zmniejszonej zdolności wydalania fosforanów z moczem<sup>(43)</sup>. W badaniu CRIC przeprowadzonym w grupie 3879 pacjentów z PChN w stadiach 2.–4. Isakova i wsp. udowodnili, że podwyższone wartości FGF23 wiązały się z wysokim ryzykiem progresji do SNN<sup>(43)</sup>. FGF23 może być przypuszczalnie także markerem zwiększonego ryzyka śmiertelności wśród pacjentów z PChN<sup>(43)</sup>. Tranæus Lindblad i wsp. ocenili stężenie FGF23 w surowicy krwi u 74 pacjentów pediatrycznych z PChN. W badaniu tym potwierdzono zależność pomiędzy wzrostem stężenia FGF23 i spadkiem GFR, a tym samym progresją PChN u pacjentów pediatrycznych, pomimo dobrej kontroli stężenia fosforanów w surowicy krwi<sup>(44)</sup>. Lukaszyc i wsp. oraz Pavik i wsp. w niezależnych badaniach udowodnili natomiast przydatność wykorzystania FGF23 jako markera wczesnych postaci PChN<sup>(45,46)</sup>. W innych badaniach wykazano również użyteczność tego hormonu w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN – stężenie FGF23 korelowało z ocenianą w badaniu echokardiograficznym zwiększającą się masą lewej komory serca. Według innych źródeł FGF23 może mieć także znaczenie w diagnostyce przedklinicznej postaci miażdżycy naczyń u pacjentów z PChN<sup>(47)</sup>.

## RBP4

Białko wiążące retinol 4 (*retinol binding protein 4*, RBP4) jest adipokiną produkowaną w wątrobie oraz w tkance

tłuszczowej. Pełni istotną funkcję w regulacji szlaku sygnałowego insuliny, a tym samym uczestniczy w zjawisku insulinooporności u pacjentów otyłych, z cukrzycą typu 2<sup>(48)</sup>. RBP4 odpowiedzialna jest także za transport retinolu (ROH, witaminy A) z rezerwuarów w wątrobie do komórek i tkanek docelowych<sup>(49)</sup>. Kompleks RBP4–ROH, ze względu na małą masę cząsteczkową 21 kDa, tworzy kompleks z transtyretyną (TTR), białkiem o masie 55 kDa, dzięki czemu nie ulega filtracji kłębuszkowej<sup>(50)</sup>. W momencie dostarczenia retinolu do tkanki docelowej kompleks RBP4–TTR się rozpada, a RBP4 ulega filtracji nerkowej i degradacji w kanaliku proksymalnym nefronu<sup>(49,50)</sup>. W kilku niezależnych badaniach udowodniono przydatność pomiaru stężenia RBP4 w diagnostyce PChN. Xun i wsp. w swoim badaniu obejmującym grupę 51 pacjentów z PChN oraz 30 zdrowych osób otrzymali istotnie statystycznie wyższe wartości stężeń RBP4 w surowicy krwi u chorych w grupie z PChN. Ponadto stężenia RBP4 dobrze korelowały ze stężeniami mocznika i kreatyniny w surowicy<sup>(51)</sup>. Henze i wsp. w badaniu obejmującym 54 pacjentów z PChN w stadiach 2.–5. i 45 zdrowych osób wykazali obecność RBP4-LL u pacjentów z PChN oraz zdecydowany wzrost stężenia RBP4-LL w trakcie progresji do kolejnych stadiów choroby<sup>(50)</sup>. Ostatnio podkreśla się także znaczenie frakcjonowanego wydzielania RBP4 z moczem (uRBP4) w diagnostyce PChN<sup>(52)</sup>. Musiał i wsp., oceniając grupę 70 dzieci z PChN w stadiach 1.–5., stwierdzili wzrost wydzielania RBP4 z moczem u pacjentów z PChN, korelujący ze stopniem zaawansowania choroby, co było najprawdopodobniej spowodowane uszkodzeniem kanalików nefronu i upośledzeniem ich zdolności do kompensacyjnej reabsorpcji RBP4<sup>(52)</sup>.

## suPAR

Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) powstaje na drodze odłączenia od białka błonowego uPAR (CD87), które wykazuje ekspresję m.in. na komórkach układu immunologicznego, śródbłonna i podocytach<sup>(53,54)</sup>. Zarówno forma krążąca receptora, jak i ta związana z błoną odgrywają rolę w mediacji procesów odpornościowych poprzez aktywację chemotaksji i proteolizy. Ponadto współuczestniczą w adhezji międzykomórkowej i przemieszczaniu się komórek układu odpornościowego<sup>(54)</sup>. Forma krążąca – suPAR – jest łatwo wykrywalna w osoczu, surowicy, moczu i innych płynach ustrojowych<sup>(55)</sup>. Podwyższone stężenie suPAR stwierdzone jest w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych<sup>(54,56,57)</sup>, a także w chorobie wieńcowej<sup>(58)</sup> oraz cukrzycy typu 1<sup>(59)</sup>. W ostatnim czasie zauważono również zwiększone stężenie suPAR towarzyszące ogniskowemu segmentowemu stwardnieniu kłębuszków nerkowych oraz nefropatii cukrzycowej<sup>(55)</sup>. Hayek i wsp. w swoim badaniu prospektywnym w grupie 3683 osób wykazali przydatność suPAR jako markera progresji PChN. Dodatkowo w powyższym

badaniu zaobserwowano, że podwyższone stężenia suPAR u osób z prawidłowym GFR wiązały się z dużo większym ryzykiem rozwoju PChN w przyszłości<sup>(55)</sup>. W innych dużych badaniach na grupach pediatrycznych – ESCAPE (1999–2007) i 4C (2010–2016) – także wykazano przydatność pomiaru stężenia suPAR w surowicy do oceny ryzyka progresji PChN u dzieci<sup>(60)</sup>.

## PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy poglądowej zaprezentowano nowe, wczesne markery diagnostyczne PChN, zebrane na podstawie najnowszych badań w grupach pacjentów pediatrycznych i internistycznych.

Ostatecznie żaden z badanych markerów nie wydaje się wystarczająco uniwersalny, czuły i specyficzny, dlatego dąży się do tworzenia paneli markerów. Mwasongwe i wsp., badając grupę 2813 dorosłych pacjentów w kontekście przydatności diagnostycznej panelu markerów (adiponektyna, aldosteron, peptyd natriuretyczny typu B, kortyzol, białko C-reaktywne o wysokiej czułości, endotelina, homocysteina, renina w surowicy) w wykrywaniu PChN, potwierdzili jego rolę w monitorowaniu PChN oraz niewielką przewagę nad standardowymi metodami wykrywania wczesnych stadiów PChN<sup>(61)</sup>. Mihai i wsp., badając dwa panele markerów: mediatorzy stanu zapalnego [interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ )] oraz markery zaburzeń gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego (OPG, OPN, OCN, FGF23 i fetuina A), dowiedli, że są one bardziej przydatne klinicznie jako panele niż jako pojedyncze markery w diagnostyce wczesnych stadiów PChN<sup>(3)</sup>.

Ponieważ w tematyce nowych, wczesnych markerów PChN wciąż pozostaje wiele do odkrycia, uzasadnione są dalsze badania prospektywne, dzięki którym w przyszłości możliwe będzie zastosowanie markerów w codziennej praktyce klinicznej.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al.: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363–373.
3. Mihai S, Codrici E, Popescu ID et al.: Proteomic biomarkers panel: new insights in chronic kidney disease. *Dis Markers* 2016; 2016: 3185232.
4. Langlois V: Laboratory evaluation at different ages. In: Geary DF, Schaefer F (eds.): *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby, Philadelphia, PA 2008: 39–54.

5. Ziółkowska H: Przewlekła choroba nerek u dzieci. *Nova Pedia* 2010; 2: 55–60.
6. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR et al.: Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int* 2006; 69: 2070–2077.
7. Pimenta E, Jensen M, Jung D et al.: Effect of diet on serum creatinine in healthy subjects during a phase I study. *J Clin Med Res* 2016; 8: 836–839.
8. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al.: Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–459.
9. Wong CS, Pierce CB, Cole SR et al.: Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 812–819.
10. Furth SL, Pierce C, Hui WF et al.: Estimating time to ESRD in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 783–792.
11. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D: Tamm–Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 658–676.
12. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al.: Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 284–295.
13. Hess B: Tamm–Horsfall glycoprotein and calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 393–398.
14. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ et al.: Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 551–558.
15. Prajczer S, Heidenreich U, Pfaller W et al.: Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1896–1903.
16. Steubl D, Block M, Herbst V et al.: Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3011.
17. Tan F, Zeng Y, Yan L et al.: Low plasma uromodulin is a predictor of early stage chronic kidney disease progression. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10: 8055–8059.
18. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B et al.: Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E1702.
19. Dobrek L, Thor PJ: Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej. *Postepy Biochem* 2016; 62: 482–494.
20. Bonventre JV: Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265–3268.
21. Ichimura T, Hung CC, Yang SA et al.: Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F552–F563.
22. Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD et al.: Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657–1668.
23. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V et al.: Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135–4142.
24. Alderson HV, Ritchie JP, Pagano S et al.: The associations of blood kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin with progression from CKD to ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2141–2149.
25. Waikar SS, Sabbiseti V, Ärnlöv J et al.: Chronic Kidney Disease Biomarkers Consortium Investigators: Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1460–1470.
26. De Silva PM, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EM et al.: Urinary biomarkers KIM-1 and NGAL for detection of chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) among agricultural communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004979.

27. Mishra J, Ma Q, Prada A et al.: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534–2543.
28. Soto K, Papoila AL, Coelho S et al.: Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2053–2063.
29. Viau A, El Karoui K, Laouari D et al.: Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 2010; 120: 4065–4076.
30. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 337–344.
31. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J et al.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101–108.
32. Mohkam M, Ghafari A: The role of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in diagnosis of kidney diseases. *J Ped Nephrology* 2015; 3: 84–91.
33. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al.: Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863–869.
34. Tamura M, Arakawa Y, Kawashima M et al.: O1-12-1. Can early measurement of urinary N-acetyl-β-glucosaminidase help predict toxicity of cisplatin-based chemotherapy? *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 5: v49.
35. Jungbauer CG, Uecer E, Stadler S et al.: N-acetyl-β-D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: new predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 490–498.
36. Mishra OP, Jain P, Srivastava P et al.: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) level in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 589–596.
37. Ali RJ, Al-Obaidi FH, Arif HS: The role of urinary N-acetyl beta-D-glucosaminidase in children with urological problems. *Oman Med J* 2014; 29: 285–288.
38. Belli A, Scalercio F, Martino F et al.: [Evaluation of N-acetyl-beta-glucosaminidase in upper and lower urinary tract infections in childhood. Clinical study of 168 children]. *Minerva Pediatr* 1996; 48: 503–507.
39. Kern EF, Erhard P, Sun W et al.: Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 824–834.
40. Grabner A, Mazzaferro S, Cianciolo G et al.: Fibroblast growth factor 23: mineral metabolism and beyond. *Contrib Nephrol* 2017; 190: 83–95.
41. David V, Martin A, Isakova T et al.: Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int* 2016; 89: 135–146.
42. de Seigneux S, Martin PY: Phosphate and FGF23 in the renoprotective benefit of RAAS inhibition. *Pharmacol Res* 2016; 106: 87–91.
43. Isakova T, Xie H, Yang W et al.: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432–2439.
44. Tranæus Lindblad Y, Olauson H, Vavilis G et al.: The FGF23-Klotho axis and cardiac tissue Doppler imaging in pediatric chronic kidney disease – a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 147–157.
45. Lukaszyc E, Lukaszyc M, Koc-Zorawska E et al.: Fibroblast growth factor 23, iron and inflammation – are they related in early stages of chronic kidney disease? *Arch Med Sci* 2017; 13: 845–850.
46. Pavik I, Jaeger P, Ebner L et al.: Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 352–359.
47. Yilmaz G, Ustundag S, Temizoz O et al.: Fibroblast growth factor-23 and carotid artery intima media thickness in chronic kidney disease. *Clin Lab* 2015; 61: 1061–1070.
48. Yang Q, Graham TE, Mody N et al.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362.
49. Blaner WS: Retinol-binding protein: the serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev* 1989; 10: 308–316.
50. Henze A, Frey SK, Raila J et al.: Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 79–83.
51. Xun C, Zhao Y, Wang W et al.: Circulating RBP4 increase and its diagnosis of chronic kidney disease. *Ann Clin Lab Sci* 2018; 48: 205–207.
52. Musiał K, Zwolinska D: Fractional excretion as a new marker of tubular damage in children with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2018; 480: 99–106.
53. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J: suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27: 157–172.
54. Wrotek A, Jackowska T: suPAR (rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu) jako potencjalny biomarker w zapaleniach płuc. *Post Nauk Med* 2014; 27: 661–664.
55. Hayek SS, Sever S, Ko YA et al.: Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1916–1925.
56. Mihai S, Codrici E, Popescu ID et al.: Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res* 2018; 2018: 2180373.
57. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP et al.: Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1418–1428.
58. Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzadeh N et al.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001118.
59. Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW et al.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2015; 277: 362–371.
60. Schaefer F, Trachtman H, Wühl E et al.: Association of serum soluble urokinase receptor levels with progression of kidney disease in children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172914.
61. Mwasongwe SE, Young B, Bidulescu A et al.: Relation of multi-marker panel to incident chronic kidney disease and rapid kidney function decline in African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Nephrol* 2018; 19: 239.