

Stężenie uromoduliny w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadiach III–V

Korelacje z parametrami przesączania kłębuszkowego i markerami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kostnej

Uromodulin serum concentration in patients with chronic kidney disease stages 3 to 5

Correlations with markers of glomerular filtration rate and markers of calcium-phosphate and bone metabolism

Magdalena Wójtowicz, Wiesław Piechota, Alicja Rączka, Katarzyna Galas, Izabela Podstawka, Sławomir Literacki, Agnieszka Woźniak-Kosek

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik dr hab. n. med. Agnieszka Woźniak-Kosek

Streszczenie. Uromodulina stanowi w warunkach fizjologicznych główne białko moczu. Ulega wyłącznie ekspresji we wstępującym ramieniu grubym pętli Henlego oraz w początkowym odcinku kanalika dystalnego nerki. Stwarza to możliwość przeprowadzania badań, które mogłyby rozszerzyć zastosowanie oznaczania uromoduliny w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w różnym stadium zaawansowania jako markera związanego z upośledzeniem funkcji kanalików nerkowych. Celem podjętych badań było określenie związku stężenia uromoduliny w surowicy z rutynowymi markerami dysfunkcji nerek oraz różnymi miarami przesączania kłębuszkowego u pacjentów z PChN w stadiach III–V. Dodatkowym zamierzeniem było sprawdzenie, czy istnieje korelacja stężenia uromoduliny z markerami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kostnej u tych pacjentów. Badaniu poddano 119 pacjentów z PChN w stadiach III–V. Grupę kontrolną stanowiły 32 osoby. Wykonane zostały u nich oznaczenia parametrów nerkowych, markerów z zakresu gospodarki wapniowo-fosforanowej i kostnej. Przeprowadzone analizy wykazały statystycznie istotne różnice średnich stężeń uromoduliny w surowicy pomiędzy grupami pacjentów z PChN i grupą kontrolną (grupa kontrolna $188,2 \pm 72,5$ ng/ml, stadium III $70,9 \pm 40,0$ ng/ml, stadium IV $37,3 \pm 15,7$ ng/ml, stadium V $18,7 \pm 14,1$ ng/ml [$p = 0,000$]). Stężenia uromoduliny w surowicy były wyraźnie statystycznie istotnie skorelowane z miarami przesączania kłębuszkowego wyrażonymi równaniami CKD-EPI Cystatin C i CKD-EPI Creatinine-Cystatin C w badanych grupach w stadiach III–V PChN. Wykazano statystycznie istotne korelacje w stadium V choroby pomiędzy stężeniem uromoduliny i parametrami gospodarki kostnej. Stężenie uromoduliny w surowicy może być dodatkowym markerem wzbogacającym ocenę funkcjonowania nerek w różnych stadiach zaawansowania PChN. Małe stężenie uromoduliny w surowicy może wskazywać na zaburzenia metabolizmu kostnego u chorych leczonych nerkozastępczo.

Słowa kluczowe: uromodulina, przewlekła choroba nerek, markery nerkowe w surowicy

Abstract. Uromodulin in physiological conditions is the most abundant urinary protein. This protein is exclusively produced in the kidney by cells in the thick ascending limb of the loop of Henle and the early distal tubule. This creates the opportunity for the study which may extend uromodulin use in patients with chronic kidney disease (CKD) in various stages of progression as the serum marker associated with renal tubules dysfunction. The aims of the study were to demonstrate the correlations between serum uromodulin and commonly used renal markers and various measures of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease (CKD). Additional intention was check if there was any correlation between serum uromodulin and markers of calcium-phosphate and bone metabolism in those patients. This study included 119 patients with CKD stages 3 to 5. A control group consisted of 32 subjects. Kidney function markers, calcium-phosphate and bone metabolism markers were determined in all studied patients. The conducted analyses demonstrated statistically significant differences between the average concentration of serum uromodulin in the study groups and in the control group (control group 188.2 ± 72.5 ng/ml, stage 3 70.9 ± 40.0 ng/ml, stage 4 37.3 ± 15.7 ng/ml,

stage 5 18.7 ± 14.1 ng/ml [$p = 0.000$]). The results of the research have shown clearly statistically significant correlations between serum uromodulin concentration and measures of glomerular filtration rate expressed as equations CKD-EPI Cystatin C and CKD-EPI Creatinine-Cystatin C in the analyzed groups with CKD stages 3 to 5. The authors demonstrated statistically significant correlations between serum uromodulin concentration and markers of bone metabolism in stage 5 of CKD. Serum uromodulin concentration may be an additional marker that enriches the assessment of kidney functioning in various stages of progression of CKD. Low serum uromodulin concentration may suggest disorder of bone metabolism in patients treated with dialysis.

Key words: chronic kidney disease, serum markers of kidney function, uromodulin

Nadesłano: 15.03.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 213–220
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
mgr Magdalena Wójtowicz
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 261 816 956
e-mail: mwojtowicz@wim.mil.pl

Wstęp

Uromodulina, nazywana również białkiem Tamma-Horsfalla, jest glikoproteiną stanowiącą w warunkach fizjologicznych główne białko moczu [1]. Igor Tamm i Frank Horsfall w 1950 roku wyizolowali ją z moczu poprzez precipitację z chlorkiem sodu i stwierdzili, że białko to ma zdolność hamowania hemaglutynacji indukowanej wirusami. Natomiast w 1985 roku Muchmore i Decker wyizolowali w moczu kobiet ciężarnych glikoproteinę, wykazując jej zdolności immunosupresyjne, i nadali jej nazwę uromodulina. Dopiero dwa lata później badania Pennicy i wsp. (analiza sekwencyjna), a następnie Olczaka i wsp. (analiza węglowodanowej części cząsteczki uromoduliny w grupie kobiet ciężarnych i kobiet niebędących w ciąży) wykazały, że białko Tamma-Horsfalla oraz uromodulina to to samo białko [2]. Uromodulina ulega wyłącznie ekspresji we wstępującym ramieniu grubym pętli Henlego oraz w początkowym odcinku kanalikula dystalnego nerki. Białko to pełni rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego. Przeprowadzone badania wykazywały ochronną rolę uromoduliny w zakażeniach dróg moczowych i jej wpływ na zapobieganie tworzeniu się kamieni nerkowych oraz rolę w procesach immunologicznych zachodzących w nerkach [3]. Uromodulina może pełnić rolę antyoksydantu i chronić nerkę przed uszkodzeniem niedokrwiennym. Jej negatywny wpływ obserwowany był w postępującej niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego w nefropatii wateczkowej. Wykazano również związek uromoduliny (zmniejszenie stężenia w moczu) z innymi chorobami nerek, takimi jak nefropatia refluksowa, nefropatia toczniowa, nefropatia cewkowo-śródmiąższowa czy zwyrodnienie wielotorbielowate nerek [2]. Wiele badań poświęconych jest mutacjom w genie uromoduliny. Zaklasyfikowane zostały one do grupy autosomalnie dominujących cewkowo-śródmiąższowych chorób nerek: choroba nerek powiązana z uromoduliną (*uromodulin-associated kidney*

disease – UAKD), rodzinna młodzieńcza nefropatia hiperurykemiczna (*familial juvenile hyperuricemic nephropathy* – FJHN) oraz torbielowatość rdzenia nerek typ 2 (*medullary cystic kidney disease type 2* – MCKD2) [4-6].

Pewna ilość uromoduliny przedostaje się do krwiobiegu. Jej funkcja nie została jeszcze dokładnie poznana. Niezbędne są dalsze badania, które rozszerzą przydatność jej oznaczania w surowicy w diagnozowaniu upośledzenia funkcji nerek i integralności miąższu nerkowego oraz chorób z tym związanych. Nadal poszukuje się nowych markerów w tym kierunku, ponieważ ogólnie dostępne, takie jak kreatynina czy cystatyna C, są związane z pewnymi ograniczeniami, zwłaszcza w późniejszych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN).

Celem badań była analiza korelacji stężenia uromoduliny i powszechnie stosowanych parametrów nerkowych oraz miar przesączania kłębuszkowego w surowicy pacjentów z PChN w stadiach III–V. Dodatkowo przeprowadzono u tych pacjentów analizę korelacji stężenia uromoduliny z markerami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kostnej, ponieważ związane z tym zaburzenia narastają wraz z postępem choroby.

Materiał i metody

Przebadano 119 pacjentów z PChN w stadiach III–V. W grupie tej było 44 pacjentów leczonych metodą hemodializy lub dializowanych otrzewnowo (stadium V) na oddziale dializoterapii, 39 pacjentów w stadium IV i 36 pacjentów w stadium III, będących pod opieką przychodni nefrologicznej. Wszyscy pacjenci leczeni byli w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie. Grupę kontrolną stanowiły 32 osoby. Wykonano u nich oznaczenia parametrów nerkowych, markerów z zakresu gospodarki wapniowo-fosforanowej i kostnej. W surowicy określono stężenie: kreatyniny, mocznika, uromoduliny, cystatyny C, wapnia całkowitego, wapnia zjonizowanego, fosforanów nieorganicznych, magnezu, albuminy,

prealbuminy, białka C-reaktywnego (CRP), parathormonu testem 2 generacji (*intact PTH* – iPTH), 25-hydroksywitamina D (25(OH)D), fosfatazy zasadowej (*alkaline phosphatase* – ALP), fosfatazy zasadowej frakcji kostnej (*bone alkaline phosphatase* – BAP), osteokalcyny, N-końcowego peptydu prokolagenu typu I (*total P1NP*), izomeryzowanych telopeptydów C-końcowych kolagenu typu I (β -CrossLaps). Wyliczono następujące miary przesączania kłębuszkowego: eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), GFR oparty na stężeniu kreatyniny (CKD-EPI *creatinine-chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine*), stężeniu cystatyny C (CKD-EPI *cystatin C*), stężeniu kreatyniny i cystatyny C (CKD-EPI *creatinine-cystatin C*). Dane demograficzne i istotne dla badania informacje uzyskano z Kliniki Nefrologii i Dializoterapii oraz z systemu Clininet WIM w Warszawie. Dotyczyły one wieku pacjenta, stadium PChN, przyczyny wystąpienia PChN, czasu trwania dializ, przyjmowanych preparatów wapniowych, witaminy D czy kalcymimetyków. Grupa badana i kontrolna zostały wybrane bez ograniczeń wiekowych i bez względu na płeć. W grupie kontrolnej wykluczeniem była stwierdzona w wywiadzie cukrzyca, nieleczone lub nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, nadczynność lub niedoczynność przytarczyc oraz przyjmowanie preparatów witaminy D i preparatów wapnia.

Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie – Uchwała nr 10/WIM/2016 z 17.02.2016 r.

Materiał do badań (krew żylna) u większości pacjentów pobierany był do odpowiednich próbek porannych systemu zamkniętego w godzinach porannych. U pacjentów hemodializowanych pobranie następowało przed dializą. Badania biochemiczne i immunochemiczne z reguły wykonywano tego samego dnia. Reszta materiału została zamrożona w temperaturze -70°C i została wykorzystana do kolejnych badań specjalistycznych w ciągu 3 miesięcy od pobrania. U pacjentów hemodializowanych, dializowanych otrzewnowo oraz u pacjentów z poradni nefrologicznej badania wykonano z pozostałej (niewykorzystanej) krwi, która dostarczona była do laboratorium na badania rutynowe. Badanym z grupy kontrolnej za ich pisemną zgodą pobrano krew w ilości około 10 ml na potrzeby wykonywanej pracy.

Metody

Stężenie uromoduliny oznaczono za pomocą zestawu firmy Euroimmun – Uromodulina ELISA. Do większości badań wykorzystano gotowe zestawy odczynnikowe do analizatorów automatycznych firmy Beckman i Roche Diagnostics do oznaczania stężenia kreatyniny, mocznika, cystatyny C, wapnia całkowitego, fosforów nieorganicznych, magnezu, albuminy, ALP, CRP,

iPTH, 25(OH)D, osteokalcyny, total P1NP i β -CrossLaps. BAP wykonano metodą immunoenzymatyczną testem IDS Ostase BAP EIA, a stężenie wapnia zjonizowanego za pomocą analizatora gazów krwi serii 900 firmy Siemens. Miary przesączania kłębuszkowego wyliczono na podstawie odpowiednich wzorów: eGFR – skrócony wzór MDRD (*modification of diet in renal disease*), CKD-EPI Creatinine (2009), CKD-EPI Cystatin C (2012), CKD-EPI Creatinine-Cystatin C (2012).

Metody statystyczne

Analizę otrzymanych danych wykonano za pomocą programu Statistica. Do charakterystyki poszczególnych grup badanych wykorzystano statystyki opisowe. Normalność rozkładów określono na podstawie testu Shapiro-Wilka. Korelacje wyznaczono z użyciem testów nieparametrycznych – korelacje Spearmana. Istotność różnic otrzymanych wyników pomiędzy grupami określono testem Kruskala-Wallisa. Na podstawie krzywej ROC pokazano użyteczność diagnostyczną uromoduliny w badanych grupach. Związek stężenia uromoduliny z pozostałymi parametrami nerkowymi wykazano metodą regresji liniowej.

Wyniki

Charakterystykę wszystkich grup badanych i grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 1. Średnie wartości większości oznaczanych lub wyliczonych parametrów w trzech grupach badanych oraz w grupie kontrolnej różniły się w sposób statystycznie istotny. Wyjątek stanowiły: wiek pacjentów oraz stężenie magnezu. Również stężenie prealbuminy różniło się istotnie jedynie pomiędzy grupą kontrolną a resztą badanych. Liczebność mężczyzn i kobiet nie różniła się istotnie w grupie pacjentów badanych i grupie kontrolnej. Płeć pacjentów nie stanowiła statystycznie istotnej różnicy ($p = 0,1001$). Średnie stężenie uromoduliny w surowicy różniło się znacznie pomiędzy grupami badanymi i grupą kontrolną oraz zdecydowanie pomiędzy grupami badanymi. Im bardziej zaawansowane stadium PChN, tym rozrzut wyników odpowiednio mniejszy (ryc. 1.).

Uzyskane wyniki badań wykazały statystycznie istotne korelacje pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy a miarami przesączania kłębuszkowego wyrażonymi w postaci CKD-EPI Cystatin C i CKD-EPI Creatinine-Cystatin C w badanych grupach w stadiach III–V PChN (ryc. 2.).

Dodatkowo przeprowadzone przez nas analizy pozwoliły określić istotne statystycznie korelacje w poszczególnych badanych stadiach PChN pomiędzy stężeniem uromoduliny a stężeniem cystatyny C oraz markerami gospodarki kostnej. Wszystkie wspomniane powyżej korelacje przedstawiono w tabeli 2. Badania nie

Tabela 1. Charakterystyka grup badanych
Table 1. Characteristics of study groups

	stadium III PChN (n = 36)	stadium IV PChN (n = 39)	stadium V PChN (n = 44)	grupa kontrolna (n = 32)	p
wiek (lat)	65 ±10	64 ±11	62 ±13	59 ±14	0,0842
uromodulina (ng/ml)	70,9 ±40,0	37,3 ±15,7	18,7 ±14,1	188,2 ±72,5	0,000
cystatyna C (mg/l)	1,8 ±0,3	2,8 ±0,5	5,5 ±1,1	1,0 ±0,1	0,000
kreatynina (μmol/l)	159,1 ±17,7	256,4 ±53,0	592,3 ±194,5	79,6 ±17,7	0,000
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	39,6 ±7,0	21,5 ±4,1	8,7 ±3,0	84,8 ±15,5	0,000
CKD-EPI Creatinine (ml/min/1,73 m ²)	38,0 ±7,9	20,5 ±4,1	7,9 ±2,7	84,6 ±15,6	0,000
CKD-EPI Cystatin C (ml/min/1,73 m ²)	37,5 ±11,4	20,3 ±5,2	8,3 ±2,7	79,0 ±13,9	0,000
CKD-EPI Creatinine-Cystatin C (ml/min/1,73 m ²)	37,0 ±8,9	19,4 ±4,0	7,5 ±2,2	82,3 ±12,9	0,000
mocznik (mmol/l)	11,5 ±4,4	17,1 ±4,5	19,6 ±5,9	5,7 ±1,6	0,000
Ca całkow. (mmol/l)	2,4 ±0,1	2,3 ±0,3	2,2 ±0,2	2,4 ±0,1	0,0000
Ca zjon. (mmol/l)	1,18 ±0,04	1,17 ±0,05	1,10 ±0,10	1,16 ±0,09	0,0002
fosfor (mg/dl)	3,5 ±0,6	3,8 ±0,7	4,9 ±1,3	3,4 ±0,5	0,0000
Mg (mg/dl)	2,1 ±0,2	2,0 ±0,3	2,0 ±0,4	2,1 ±0,1	0,2697
albumina (g/l)	44,0 ±3,0	41,0 ±4,0	37,0 ±4,0	43,0 ±6,0	0,0000
prealbumina (mg/dl)	31,1 ±7,1	30,0 ±7,0	29,2 ±6,8	26,6 ±4,3	0,0372
CRP (mg/dl)	0,5 ±0,5	1,3 ±1,8	0,8 ±0,7	0,2 ±0,3	0,0000
iPTH (pg/ml)	79,2 ±47,3	189,7 ±127,2	500,1 ±441,8	38,8 ±12,8	0,000
25(OH)D (ng/ml)	21,1 ±11,4	16,6 ±9,7	11,9 ±9,5	22,9 ±7,9	0,0000
ALP (U/l)	82,6 ±28,5	103,9 ±47,1	142,3 ±88,7	73,9 ±24,9	0,0000
BAP (μg/l)	15,5 ±7,3	18,9 ±9,3	33,6 ±36,8	13,9 ±5,7	0,0000
osteokalcyna (ng/ml)	29,5 ±17,4	70,7 ±49,3	287,7 ±355,6	19,2 ±7,8	0,000
total P1NP (ng/ml)	51,1 ±17,8	92,0 ±54,8	600,1 ±1247,1	47,3 ±17,3	0,000
β-CrossLaps (pg/ml)	507,5 ±299,3	922,3 ±389,1	2097,8 ±1213,4	361,9 ±171,9	0,000

Dane podano w postaci średnich ± odchylenie standardowe
 p – poziom istotności

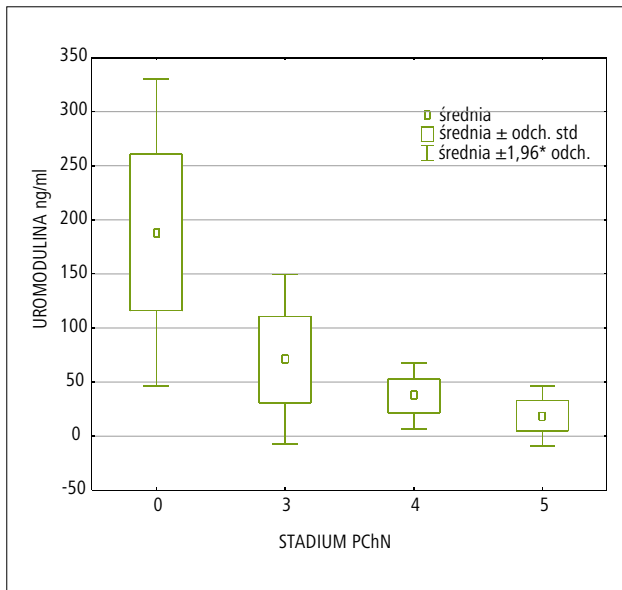
wykazały natomiast istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem uromoduliny a parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej w badanych grupach. U pacjentów w V stadium PChN stężenie uromoduliny ujemnie korelowało z czasem trwania dializ ($r = -0,3705$; $p = 0,0133$) oraz z przyjmowaniem przez nich preparatów wapniowych ($r = -0,3225$; $p = 0,0328$).

Analiza potencjalnej przydatności diagnostycznej stężenia uromoduliny w stadiach III–V u pacjentów z PChN określona została za pomocą krzywej ROC (*receiver operating curve* [tab. 3.]). Czulość testu dla III stadium wynosiła >70%, w stadium IV i V >95%. Specyficzność wynosiła w każdym przypadku >95%.

Omówienie wyników

Większość badań na temat uromoduliny przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat dotyczyła przede wszystkim stężenia uromoduliny w moczu. Wykazano wiele zależności pomiędzy wydzieleniem uromoduliny a innymi markerami chorób nerek, uwzględniając również genetyczne podłoże zaburzeń [7]. Pojawia się coraz więcej publikacji na temat stężenia uromoduliny w surowicy i jej związku z PChN w różnych stadiach zaawansowania, choć początkowo stężenie uromoduliny w surowicy przedstawiano jako marker wczesnej fazy uszkodzenia nerek.

Przeprowadzone przez nas badania pośrednio potwierdzają, że stężenie uromoduliny w surowicy może być markerem czynności kanalików nerkowych u pacjentów w różnych stadiach PChN i może odróżniać pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Świadczą



Rycina 1. Stężenie uromoduliny w surowicy pacjentów z PChN (III–V stadium) oraz w grupie kontrolnej

Figure 1. Serum uromodulin concentration in patients with CKD (stages 3 to 5) and in the control group

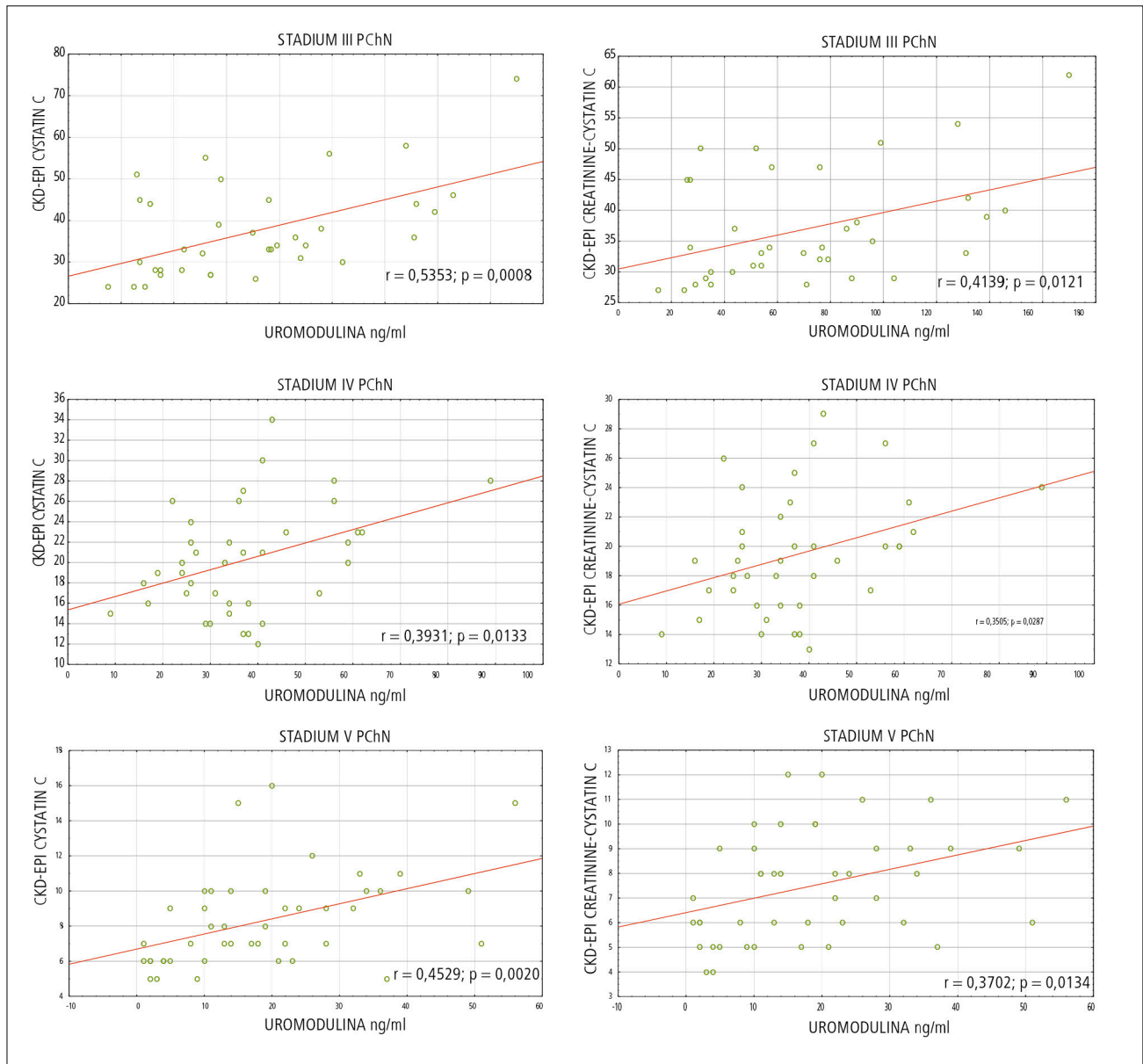
o tym wysoce istotne statystycznie różnice stężeń pomiędzy grupą kontrolną ($188,2 \pm 72,5$ ng/ml) a pacjentami w stadium III ($70,9 \pm 40,0$ ng/ml), w stadium IV ($37,3 \pm 15,7$ ng/ml) i w stadium V ($18,7 \pm 14,1$ ng/ml). Zmniejszenie stężenia uromoduliny wraz ze stadium PChN mogłoby zostać wykorzystywane w poszerzonym monitorowaniu stanu pacjenta. Ograniczeniem tego testu (jak przy pozostałych parametrach nerkowych) jest wiek pacjenta i związane z tym zmniejszenie liczby czynnych nefronów. Udało się to udowodnić grupie badaczy, którzy przeprowadzili podobne badania w grupie pacjentów w wieku 71 ± 7 lat [1]. Słabą, ale statystycznie istotną korelację pomiędzy wiekiem a uromoduliną wykazali także Steubl i wsp. [8] Przeprowadzone badania takiego związku jednak nie wykazały, podobnie jak analizy innych badaczy, np. Scherberich i wsp. [9] Przyczyną tych rozbieżności była zapewne inna wiekowo grupa badana oraz liczba osób badanych. Wspomniana powyżej praca Scherberich i wsp. wykazała również, że zarówno u dzieci, jak i u dorosłych bez stwierdzonych chorób nerek stężenie uromoduliny w surowicy jest parametrem stałym [9].

Uromodulina zachowuje się odwrotnie w stosunku do innych parametrów nerkowych (takich jak kreatynina, cystatyna C, mocznik). Jej stężenie zmniejsza się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Dodatkowo koreluje z eGFR, CKD-EPI Cystatin C i CKD-EPI Creatinine-Cystatin C. Większość badań potwierdza te zależności [8,10-12], pojawiły się jednak sprzeczne doniesienia Prejczera i wsp., w których stężenie uromoduliny w surowicy

jednej z badanych grup dodatnio koreluje ze stężeniem kreatyniny w surowicy i ujemnie z eGFR [10]. W naszym badaniu wykazaliśmy istotne statystycznie korelacje stężenia uromoduliny z CKD-EPI Cystatin C, CKD-EPI Creatinine-Cystatin C w stadium III–V PChN oraz pomiędzy uromoduliną i cystatyną C w stadium III i V. Statystycznie istotne korelacje uromoduliny z eGFR mierzonym CKD-EPI Cystatin C i CKD-EPI Creatinine-Cystatin C mogą wykazać przewagę testu, jakim jest uromodulina, w określonych przypadkach, takich jak wpływ różnorodnej diety pacjentów, ekstremalnych różnic w masie mięśniowej, lub identyfikować pacjentów z większym ryzykiem powikłań w przebiegu współistniejących chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca czy występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Silną korelację dodatnią po przekształceniu logarytmicznym pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy i CKD-EPI Creatinine-Cystatin C wykazali badacze Fedak i wsp. we wszystkich stadiach PChN ($r = 0,82$; $p < 0,001$) [13].

Brak statystycznie istotnych korelacji w naszym badaniu pomiędzy uromoduliną i retencją ciał azotowych w poszczególnych stadiach PChN może świadczyć o tym, że uromodulina ze względu na miejsce swojego wytwarzania określa przede wszystkim czynność kanalików nerkowych, a nie kłębuszków nerkowych. Potwierdzać to mogą również wyniki wskazujące na dodatnią korelację pomiędzy stężeniem uromoduliny w moczu a eGFR, ale tylko wtedy, gdy eGFR wynosi < 90 ml/min/1,73 m². Można więc sądzić, że uromodulina nie będzie zastępczym markerem oceny filtracji kłębuszków nerkowych [14]. Wiele doniesień wskazuje na stężenie uromoduliny w surowicy jako na potencjalny marker uszkodzenia funkcji nerek we wczesnej fazie choroby, kiedy to inne parametry, takie jak stężenie kreatyniny, cystatyny C i mocznika, nie wykazują jeszcze zmian. Wskazywałoby to, że pierwszy etap uszkodzenia nerek bez względu na przyczynę rozpoczyna się od uszkodzenia kanalików nerkowych w ramieniu wstępującym, powodując zmniejszenie stężenia uromoduliny w surowicy. Dlatego dopóki nie dojdzie do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego, wczesne stadium chorób nerek może nie zostać wykryte [8]. Wskazuje się jedynie na cystatynę C jako dobry marker we wczesnym stadium nefropatii cukrzycowej, jednak nie dotyczy to wszystkich pacjentów z PChN [15].

W stadium V PChN stężenie uromoduliny w sposób statystycznie istotny ujemnie koreluje z czasem trwania dializoterapii u tych pacjentów. Im dłużej pacjent leczony jest tą metodą, tym stężenie uromoduliny jest mniejsze. Może mieć to związek z dalszym zmniejszaniem się resztkowej już czynności nerek. Również korelacja pomiędzy zmniejszeniem stężenia uromoduliny i zwiększeniem ilości przyjmowania preparatów wapniowych przez tych pacjentów może potwierdzać jej związek z postępowaniem choroby.



Rycina 2. Korelacje pomiędzy stężeniem uromoduliny a CKD-EPI Cystatin C oraz stężeniem uromoduliny a CKD-EPI Creatinine-Cystatin C w stadiach III–V PChN

Figure 2. Correlations between uromodulin concentration and CKD-EPI Cystatin C, and uromodulin concentration and CKD-EPI Creatinine-Cystatin C in stages 3 to 5 of CKD

Uromodulina korelowała ujemnie z markerami obrotu kostnego u pacjentów w V stadium PChN. Wraz z postępem PChN dochodzi do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, a następnie do zmian w obrębie układu kostnego. Ma to swoje odzwierciedlenie w badaniach w postaci zwiększenia stężenia ALP, BAP, osteokalcyne, total P1NP oraz β -CrossLaps. Wyższe współczynniki korelacji stężenia uromoduliny z markerami metabolizmu kości dla całej grupy badanej z PChN (stadia III–V) w porównaniu ze stadium V wskazują, że zmiany

kostne zachodzą już w okresie przed leczeniem nerkozastępczym. Halankar i Shalia opisali ujemną korelację ($p < 0,01$) stężenia uromoduliny w surowicy ze stężeniem fosforanów w surowicy oraz z iloczynem $Ca \times P$ (jedną z przyczyn zaburzeń mineralnych kości w przebiegu PChN) [12].

Analiza krzywej ROC potwierdza, że uromodulina jest testem, który mógłby być przydatny w diagnozowaniu osób z PChN. Proponowany punkt odcięcia dla osób zdrowych wynosi >100 ng/ml w wykorzystanym

Tabela 2. Korelacje stężeń uromoduliny z parametrami przesączania kłębuszkowego i biochemicznymi wskaźnikami metabolizmu kostnego u pacjentów z PChN w stadiach III–V – korelacje rang Spearmana (r)

Table 2. Correlations of uromodulin concentration and parameters of glomerular filtration and biochemical indicators of bone homeostasis in patients with CKD stages 3 to 5 – Spearman rank correlation (r)

	CKD-EPI Cystatin C	CKD-EPI Creatinine Cystatin C	cystatyna C	ALP	BAP	osteokalcyna	total P1NP	β-CrossLaps	25(OH)D
stadium III PChN	0,4804**	0,3887*	0,5124**	0,0312	0,0295	0,1791	0,0791	0,2112	0,1498
stadium IV PChN	0,3454*	0,3435*	0,3118	0,0522	0,0989	0,1441	0,0287	0,0469	0,2595
stadium V PChN	0,5276***	0,4208**	0,5142***	0,3057*	0,4138**	0,3589*	0,4202**	0,3335*	0,0845
stadia III–V PChN	0,8630***	0,8552***	0,8642***	0,6258***	0,4145***	0,6888***	0,6440***	0,6882***	0,4203***

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

Tabela 3. Analiza krzywej ROC dla uromoduliny – pacjenci III–V stadium PChN

Table 3. Analysis of ROC curve for uromodulin – patients stages 3 to 5 with CKD

stadium PChN	punkt odcięcia	AUC	AUC 95% PU	p
III	90,0 ng/ml	0,939	0,899–0,990	0,0000
IV	62,0 ng/ml	0,999	0,997–1	0,0000
V	56,0 ng/ml	1	1	0,0000

AUC (area under curve) – pole powierzchni pod krzywą ROC, PU – przedział ufności (confidence interval), p – poziom istotności (level of significance)

w badaniach zestawie firmy Euroimmun. Poniżej tej wartości należałoby podejrzewać upośledzenie funkcji nerek [16]. Według przeprowadzonych badań przy stężeniu <90 ng/ml możemy mieć do czynienia już z III stadium PChN, <62 ng/ml z IV stadium, a <56 ng/ml z V stadium. Staubl i wsp. przebadali 335 osób, oznaczając stężenie uromoduliny w moczu i surowicy. Wartość AUC dla uromoduliny w surowicy była zdecydowanie większa niż w przypadku uromoduliny w moczu. Zależność tę potwierdzono dla stadium I PChN w stosunku do grupy kontrolnej oraz dla stadium III–V [8]. Otrzymane przez nas wyniki badań jednak nie sugerują, że na podstawie stężenia uromoduliny w surowicy byłoby można dokładnie określić stadium choroby. Oznaczanie stężenia uromoduliny w surowicy krwi może być niekiedy przydatne w ocenie innych procesów patologicznych w PChN, np. zmian w układzie kostnym, o czym mogą świadczyć stwierdzone w naszym badaniu korelacje jej poziomów ze stężeniami markerów obrotu kostnego (stadium V). Przydatność uromoduliny w takim zastosowaniu wymaga jednak dalszych badań.

Istnieją doniesienia, że pacjenci z PChN w początkowym stadium choroby z małym stężeniem uromoduliny w surowicy mają większe szanse na progresję choroby i wejście w stan schyłkowej niewydolności nerek niż pacjenci w stadium III i IV z większym stężeniem uromoduliny [11]. Małe stężenie uromoduliny w surowicy może być czynnikiem prognostycznym wskazującym na możliwość pogorszenia czynności nerek w przyszłości [17]. Sugeruje się także, że duże stężenie uromoduliny wiąże się z małym ryzykiem zmniejszenia eGFR, ze zmniejszonym ryzykiem śmierci z powodu chorób nerek oraz z mniejszym ryzykiem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, a także ze zmniejszonym ryzykiem infekcji dróg moczowych u pacjentów w starszym wieku [18].

Pomimo tych wszystkich badań nadal całkowicie nie opisano roli uromoduliny w patogenezie chorób nerek. Pojawiały się natomiast badania dotyczące wykorzystania uromoduliny w innych jednostkach chorobowych niż PChN. Określono stężenie uromoduliny w surowicy u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie choroby. Jednym z powikłań tej choroby jest ostre uszkodzenie nerek. Okazało się, że w tym przypadku

stężenie uromoduliny istotnie statystycznie koreluje z pogarszającą się funkcją nerek. Niestety jej stężenie nie pozwala przewidzieć ciężkości przebiegu zapalenia trzustki ani rozwoju ostrego uszkodzenia nerek [19]. Istnieją doniesienia o związku stężenia uromoduliny z opóźnionym metabolizmem glukozy. Obserwowano małe stężenie uromoduliny u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, u których później rozwinęła się cukrzyca [20]. Kolejne badania poszerzyły wiedzę na temat uromoduliny, ale jako markera występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową. Przedstawiono badania wskazujące na znaczący związek pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy a całkowitym przeżyciem tych pacjentów. Natomiast używając współczynnika łączącego kreatyninę i uromodulinę, próbowano przewidzieć możliwość wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [21-24].

Wnioski

Reasumując, można stwierdzić, że stężenie uromoduliny w surowicy może być dodatkowym markerem wzbożającym ocenę funkcjonowania nerek w różnych stadiach zaawansowania PChN, być może z możliwością prostszej interpretacji niż w przypadku powszechnie dostępnych parametrów nerkowych. Ponadto uromodulina może być przydatna w ocenie powikłań PChN, np. zaburzeń w układzie kostnym. Kolejne badania w tym kierunku są konieczne, ponieważ znaczenie uromoduliny w surowicy nie zostało jeszcze całkowicie poznane.

Ograniczenia

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest niezbyt duża liczebność badanych grup. Do pomiarów GFR nie stosowano tzw. złotego standardu, tylko eGFR określany na podstawie dostępnych rutynowych testów, kompensując ten niedostatek jednoczesnym uwzględnieniem cystatyny i kreatyniny.

Piśmiennictwo

- Risch L, Lhotta K, Meier D, et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med*, 2014; 52 (12): 1755–1761
- Fugiel A, Kuźniewski M, Fedak D. Uromodulina – czy może być nowym wskaźnikiem uszkodzenia nerek? *Przegl Lek*, 2013; 11: 976–972
- Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*, 2017; 13 (9): 525–544
- Miśkiewicz A, Więcek A. Autosomalnie dominujące cewkowo-śródmięszkowe choroby nerek – ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń związanych z mutacją w genie kodującym uromodulinę. *Nephrol Dial Pol*, 2015; 19: 166–169
- Satanovskij R, Bader A, Block M, et al. A new missense mutation in UMOD gene leads to severely reduced serum uromodulin concentrations – A tool for the diagnosis of uromodulin-associated kidney disease. *Clin Biochem*, 2017; 50 (3): 155–158
- Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2015; 30: 1250–1256
- Troyanov S, Delmas-Frenette C, et al. Clinical, genetic, and urinary factors associated with uromodulin excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (1): 62–69
- 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 (10): e3011
- Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*, 2017; 16: 1–12
- Prajczar 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
- 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 (5): 8055–8059
- Halankar A, Shalia K. Uromodulin levels in chronic kidney disease. *IJBAR*, 2016; 7 (8): 383–387
- Fedak D, Kuźniewski M, Fugiel A, et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2016; 126 (12): 995–1004
- Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (1): 70–80
- Czyżewski Ł, Ciach E, Wyzgał J. Cystatyna C jako marker uszkodzenia nerek u pacjentów z cukrzycą. *Forum Nefrol*, 2011; 4 (4): 389–393
- Instrukcja do testu Uromodulina ELISA firmy Euroimmun – wersja 2015-10-21
- Leihner A, Muendlein A, Saely Ch, et al. Evaluation of uromodulin as new serum marker for renal function and the incidence of chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2017; 263: e196
- Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017; 26 (2): 136–142
- Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, et al. Serum uromodulin levels in prediction of acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis. *Molecules*, 2017; 22 (6): E988
- Leihner A, Muendlein A, Saely Ch, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96 (5): e5798
- Leihner A, Muendlein A, Saely Ch, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol*, 2017; 231: 6–12
- Leihner A, Muendlein A, Saely Ch, et al. Data on the power of the creatinine to uromodulin ratio in serum to predict cardiovascular events in coronary patients. *Data Brief*, 2017; 11: 576–580
- Liu S, Cheema AN. Uromodulin, a novel biomarker for cardiovascular risk assessment? *J Lab Precis Med*, 2017; 2: 39
- Leihner A, Muendlein A, Saely Ch, et al. Evaluation of the creatinine uromodulin ratio as a new serum marker for cardiovascular events. *Atherosclerosis*, 2017; 263: e196