



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2020, 4, 27-39  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK ORAZ WYBRANE ASPEKTY MONITOROWANIA STANU BIORCÓW NERKI

Natalia Korytowska<sup>\*1</sup>, Beata Pytlak<sup>1</sup>, Mariusz Niemczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa

\*autorka korespondująca, tel: + 48 22 572 0949, e-mail: [natalia.korytowska@wum.edu.pl](mailto:natalia.korytowska@wum.edu.pl)

Otrzymany 25.08.2020, zaakceptowany 15.10.2020, zamieszczony 01.12.2020

### STRESZCZENIE

Choroby nerek stanowią wyzwanie dla współczesnej medycyny. Obecnie przewlekła choroba nerek klasyfikowana jest jako „choroba cywilizacyjna”. W związku ze starzeniem się społeczeństwa problem chorób nerek wciąż narasta, ponieważ osoby w wieku podeszłym są grupą szczególnie narażoną na pogorszenie funkcji nerek. Dodatkowo, występowanie chorób współistniejących, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, znacząco utrudnia terapię oraz zwiększa śmiertelność chorych. Przewlekła choroba nerek ma charakter postępujący i ostatecznie doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek. W tej sytuacji metodą ratującą życie staje się leczenie nerkozastępcze - dializoterapia lub przeszczepienie nerki. Ze względu na ograniczoną podaż narządów do celów transplantacji większość pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest leczona dializami. Przeszczepienie nerki jest optymalną metodą leczenia nerkozastępczego – daje najdłuższe przeżycie chorych, najlepszą jakość życia i jest tańsze od dializ. Monitorowanie funkcji nerki przeszczepionej ma na celu zapewnienie jak najdłuższego czasu funkcjonowania „nowego” narządu. Wczesne zdiagnozowanie niezadowolającej czynności przeszczepu oraz podjęcie szybkiej interwencji medycznej ma na celu prewencję utraty graftu. Kontrola takich parametrów jak współczynnik eGFR, stężenie leków immunosupresyjnych czy poziom markerów ryzyka sercowo-naczyniowego stanowi istotną część procesu leczenia.

**SŁOWA KLUCZOWE:** markery sercowo-naczyniowe, monitorowanie, przewlekła choroba nerek, transplantacja nerki.

### ABSTRACT

#### CHRONIC KIDNEY DISEASE AND SELECTED ASPECTS OF KIDNEY RECIPIENTS MONITORING

Kidney diseases are an important challenge for nowadays medicine. Chronic kidney disease is classified as a “disease of affluence”, moreover the problem of kidney diseases is also increasing due to an aging of a population. Elderly people are a part of a population with high risk of kidney failure. Additionally, an occurrence of concomitant diseases, e.g. cardiovascular diseases, significantly hinders treatment and increases mortality in this group. Chronic kidney disease is progressive and finally leads to end-stage renal disease. In that case a life-saving method is renal replacement therapy - dialysis or kidney transplantation. Due to limited number of organs for transplantation, majority of patients with end-stage renal disease are treated with dialysis. Kidney transplantation is an optimal method of renal replacement therapy, because of the longest survival of patients, the best quality of life and because it is less expensive than dialysis. Monitoring of transplanted kidneys function aims to provide a long life of “new” organ. Early diagnosis of unsatisfactory graft function and rapid medical intervention is intended to prevent the loss of the transplanted organ. Monitoring of parameters such as eGFR, a concentration of immunosuppressive drugs or level of markers of cardiovascular diseases is an important part of treatment.

**KEYWORDS:** cardiovascular markers, chronic kidney disease, kidney transplantation, monitoring.

### 1. Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) uznana jest za chorobę cywilizacyjną XXI wieku. Ze względu na utajony rozwój we wczesnym stadium choroby, rozpoznanie PChN często stawiane jest późno. W związku z tym chorzy w momencie zdiagnozowania znajdują się w zaawansowanym stadium niewydolności. PChN ma charakter postępujący i prowadzi często do schyłkowej niewydolności nerek [1]. Metodą ratującą życie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest leczenie nerkozastępcze - dializoterapia lub przeszczepienie nerki, uważane za metodę optymalną, lecz w praktyce stosowaną rzadziej niż dializoterapia. Problem ten wynika z małej liczby dostępnych narządów, zarówno od dawców żywych,

jak i martwych [2]. Co więcej, przeszczepiona nerka często już w momencie transplantacji nie funkcjonuje jak zdrowy narząd, jest w pewnym stopniu niewydolna, przez co wielu biorców nie powraca nigdy do pełnego zdrowia [3].

Celem niniejszej publikacji jest przybliżenie tematu przewlekłej choroby nerek oraz jej leczenia, przede wszystkim za pomocą przeszczepu nerki. W pracy omówiono wybrane aspekty monitorowania stanu biorcy nerki, poczynając od omówienia podstawowych parametrów biochemicznych, poprzez stężenie leków immunosupresyjnych, testy immunologiczne i biopsję, a kończąc na ocenie poziomu klasycznych oraz nieklasycznych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, która stanowi istotną część procesu mającego

na celu zapewnienie jak najdłuższego funkcjonowania „nowego” narządu.

## 2. Przewlekła choroba nerek

PChN jest to złożony zespół chorobowy powstały w wyniku powolnego, postępującego oraz nieodwracalnego zaburzenia czynności nerek. W trakcie rozwoju choroby stopniowo zmniejsza się liczba czynnych nefronów. Proces ten wymusza wzmożoną pracę pozostałych, które funkcjonują prawidłowo, prowadząc do wzrostu ciśnienia w kłębuszku nerkowym, rozszerzeniem się tętniczek doprowadzających oraz charakterystycznym przerostem nefronów. Dochodzi do hiperfiltracji czyli zwiększonej przepuszczalności kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji do pobudzenia proliferacji komórek mezangium, uwolnienia czynników wzrostu oraz wywołania stanu zapalnego. Prowadzi to do włóknienia tkanek nerki i dalszej redukcji ilości prawidłowych nefronów. Pogorszeniu ulega przede wszystkim funkcja wydalnicza nerki, ale także funkcja wydzielnicza (odpowiadająca za produkcję erytropoetyny) oraz funkcja metaboliczna (związana z unieczynnieniem niektórych leków i hormonów) [4,5].

Według definicji międzynarodowej grupy roboczej, która opracowała wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, przewlekłą chorobę nerek można zdiagnozować, gdy w czasie dłuższym niż 3 miesiące spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- Albuminuria: wydalanie albuminy z moczem  $\geq 30$  mg/dobę, wskaźnik albumina/kreatynina  $\geq 30$  mg/g; obecność nieprawidłowego osadu moczu, stwierdzenie nieprawidłowości w zakresie stężeń elektrolitów związanych z zaburzeniami czynności cewek nerkowych; obecność nieprawidłowości histopatologicznych; niezgodne z normą wyniki badań obrazowych oraz stan po przeszczepieniu nerki.
- Wielkość współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*; eGFR) utrzymuje się na poziomie  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [1].

W tych samych rekomendacjach z 2012 roku wprowadzono podział przewlekłej choroby nerek na 5 stadiów, na podstawie wartości wskaźnika eGFR (tabela 1).

Do najczęstszych przyczyn rozwoju PChN możemy zaliczyć: nefropatię cukrzycową, kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN), śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatię nadciśnieniową oraz wielotorbielowość nerek. W Polsce główną przyczynę rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, według raportu z 2016 roku, stanowi nefropatia cukrzycowa, która występowała u ponad 30% wszystkich dializowanych pacjentów [6]. Nefropatia cukrzycowa rozwija się u około 40% osób z cukrzycą. Jej wczesnym objawem jest mikroalbuminuria, która pojawia się w okresie około 5-15 lat po rozpoznaniu

cukrzycy. Z czasem dochodzi do rozwoju białkomoczu, który powoduje obniżenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Patogeneza nefropatii cukrzycowej obejmuje zmiany hemodynamiczne (hiperfiltracja, hiperperfuzja), biochemiczne oraz dziedziczną genetycznie skłonność do rozwoju nefropatii [7].

Kłębuszkowe zapalenie nerek, jako druga najczęściej spotykana przyczyna rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w Polsce, jest rozpoznawane u 15% wszystkich dializowanych pacjentów [6]. Pojęcie „kłębuszkowe zapalenie nerek” obejmuje szereg chorób zapalnych o podłożu immunologicznym [5]. Do przyczyn rozwoju KZN zalicza się m.in. zakażenia paciorkowcem z grupy A, C oraz G [8], bakteryjne zapalenie wsierdza [9], infekcje wirusowe [10] oraz choroby autoimmunologiczne [11].

## 3. Zespół sercowo-nerkowy

Prawidłowo funkcjonujący organizm ludzki dąży do utrzymywania homeostazy, czyli równowagi, w której każdy z układów wpływa na siebie nawzajem, ale żaden nie wyrządza szkody drugiemu. Jeżeli jeden z układów zawodzi, wpływa to negatywnie na inny. Przykładem takiej zależności są układ wydalniczy i sercowo-naczyniowy. Układy te są silnie od siebie zależne - ostra lub przewlekła choroba jednego narządu może być spowodowana ostrą lub przewlekłą dysfunkcją drugiego. Zależność ta została nazywana zespołem sercowo-nerkowym (ang. *cardio renal syndrome*; CRS) [12,13].

Klasyfikacja opracowana przez *Inicjatywę Na Rzecz Jakości Dializ*, różnicuje CRS w zależności od narządu zajętego pierwotnie oraz czasu, w jakim rozwinęła się choroba. Podział zespołu sercowo-nerkowego obejmuje pięć typów. Do typu pierwszego i drugiego należą ostre i przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) będące przyczyną rozwinięcia choroby nerek. W typie trzecim i czwartym występuje pierwotna dysfunkcja nerek, odpowiednio: ostra oraz przewlekła, prowadząca do zaburzenia pracy serca. Typ piąty CRS definiuje się jako stan prowadzący do jednoczesnego uszkodzenia i/lub dysfunkcji serca i nerek [13].

Meta-analiza z lat 1969-2004 wykazała, iż powikłania sercowo-naczyniowe stanowią przyczynę nawet około 60% zgonów pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [14]. Choroby sercowo-naczyniowe występują głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i są to najczęściej: choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca oraz choroby naczyń obwodowych [15]. Badanie *Cardiovascular Health Study* przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na grupie ponad 5 tysięcy osób wykazało, iż spadek eGFR o 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powoduje

Tabela 1. Podział przewlekłej choroby nerek (PChN) na podstawie kryterium eGFR, zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 roku [1].

Stadium	Opis	GFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
G1	Poziom normalny lub wysoki	$\geq 90$
G2	Poziom lekko obniżony	60-89
G3a	Poziom lekko lub umiarkowanie obniżony	45-59
G3b	Poziom umiarkowanie lub ciężko obniżony	30-44
G4	Poziom ciężko obniżony	15-29
G5	Niewydolność nerek	$< 15$

wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 5% [16].

Patofizjologia rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN jest złożona. Przewlekła choroba nerek aktywuje procesy zapalne, w których uczestniczą m.in. interleukina-1, interleukina-6, fibrynogen, czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*; TNF) oraz białko C reaktywne (C-reactive protein; CRP). W konsekwencji może dochodzić do rozwoju m.in. anemii, zaburzeń mineralnych i kostnych oraz miażdżycy [17].

Czynnikiem inicjującym rozwój miażdżycy jest charakterystyczne dla przewlekłej choroby nerek uszkodzenie śródbłonna, spowodowane zmniejszeniem wytwarzania lub biodostępności tlenu azotu (ang. *nitric oxide*; NO), która działa rozkurczająco oraz antyagregacyjne [18,19]. Przyczyną obniżenia stężenia NO może być niedobór argininy, zwiększony stres oksydacyjny oraz wzrost stężenia inhibitora dla syntazy tlenu azotu - asymetrycznej dimetyloargininy (ang. *asymmetric dimethylarginine*; ADMA) [18,20]. Badania sugerują również istotną rolę labilnej puli żelaza w rozwoju miażdżycy. Żelazo posiada zdolność do wymiany elektronów i jest katalizatorem reakcji Fentona, na skutek której powstaje bardzo reaktywny rodnik OH [21]. W patogenie miażdżycy biorą udział również reaktywne formy tlenu, które mają wpływ na wytwarzanie utlenionych lipoprotein o małej gęstości (ang. *oxidized low-density lipoprotein*; ox-LDL) [22,23].

Kalcyfikacja naczyń krwionośnych, która zachodzi głównie w obrębie zastawek serca oraz błony wewnętrznej i środkowej naczyń krwionośnych, to kolejny czynnik związany z wysokim ryzykiem ChSN u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zwapnienie naczyń krwionośnych jest skomplikowanym zjawiskiem. Uważa się, że kalcyfikacja naczyń krwionośnych stanowi następstwo zaburzenia równowagi między czynnikami będącymi promotorami kalcyfikacji a inhibitorami tego procesu. Do promotorów zalicza się między innymi mózgowy peptyd natriuretyczny typu 2, 4 i 6, osteokalcynę, fosfatazę alkaliczną oraz jony fosforanowe i wapniowe. Inhibitory procesu kalcyfikacji to: białko macierzy Gla, osteopontyna, anhydraza węglanowa oraz witamina K. Podstawą profilaktyki kalcyfikacji jest dążenie do uzyskania wyrównania równowagi wapniowo-fosforanowej oraz monitorowanie stężenia parathormonu [24,25].

#### 4. Dializy

Dializą nazywamy proces oczyszczania krwi ze zbędnych produktów przemiany materii, nadmiaru wody oraz jonów szkodliwych dla zdrowia. Stosowane są dwa rodzaje dializ: hemodializa oraz dializa otrzewnowa. Podczas hemodializy krew oczyszczana jest poza organizmem przez sztuczną, półprzepuszczalną błonę zwaną sztuczną nerką lub dializatorem. Natomiast w przypadku dializ otrzewnowych krew oczyszczana jest wewnątrz ciała, a funkcję błony półprzepuszczalnej pełni bariera fizjologiczna, jaką jest otrzewna [4].

Ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania danego typu dializy są częstym tematem podejmowanym w piśmiennictwie. Według niektórych opracowań prowadzenie dializ otrzewnowych w początkowym etapie terapii nerkozastępczej (do około 1-2 lat) jest korzystniejsze dla chorego niż stosowanie hemodializ [26]. Mniejsze uznanie zyskała teoria mówiąca o tym, że lepsze rokowanie co do przeżycia pacjenta daje rozpoczęcie terapii nerkozastępczej od hemodializ [27]. Stosowanie dializ otrzewnowych jest tańsze oraz

mniej uciążliwe, ponieważ nie wymaga tak częstych wizyt w placówkach medycznych, jak w przypadku hemodializ [26,28]. Dzięki możliwości wykonywania dializ w domu jakość życia pacjenta znacząco wzrasta [27]. Trzeba pamiętać, że dializy, mimo że są metodą ratującą życie pacjentów, w porównaniu z transplantacją nerki wiążą się z krótszym przeżyciem chorych, gorszą jakością ich życia i większym kosztem terapii. Wadą terapii nerkozastępczej jest zwiększona częstotliwość występowania infekcji, które są przyczyną zgonu prawie 10% dializowanych pacjentów. W przypadku dializ otrzewnowych prowadzą do zapalenia otrzewnej, które może być spowodowane bezpośrednim kontaktem z drobnoustrojami, stosowaniem cewnika oraz patologiami jelit [26,29,30].

Średnio 215 osób na milion jest dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek [27]. Do najszybciej rosnącej grupy, u której wykonuje się dializy należą osoby w starszym wieku. Wysoka zachorowalność oraz śmiertelność w tej grupie związana jest głównie z wiekiem oraz występowaniem chorób towarzyszących [31].

#### 5. Transplantacje

Medycyna transplantacyjna jest jedną z najtrudniejszych i najbardziej skomplikowanych nauk współczesnej medycyny. Jej celem jest przedłużenie oraz poprawienie jakości życia, rozumianej jako „całościowa ocena samopoczucia jednostki w wymiarze funkcjonowania psychicznego, fizycznego i społecznego” [32].

W ostatnich latach dokonano ogromnego postępu w dziedzinie transplantologii. Transplantacje są uznawane za metodę leczenia schyłkowej niewydolności narządów, takich jak nerki, serce, wątroba, trzustka oraz płuca, ale również chorób hematologicznych (przeszczepianie komórek krwiotwórczych). Obecny rozwój medycyny umożliwia również przeszczepianie m.in. ścięgien, rogówki, skóry, zastawek oraz wysepek trzustkowych [2,33].

Głównym źródłem przeszczepianych narządów są dawcy zmarli. W Polsce, w 2019 roku, według Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, przeszczepiono 1630 narządów, z czego 96% pochodziło od dawców martwych, natomiast tylko 5% od dawców żywych [34]. W zależności od różnicy genetycznej pomiędzy dawcą a biorcą wyróżnia się następujące rodzaje transplantacji:

- autogeniczna - jest to przeszczepienie w obrębie jednego organizmu,
- izogeniczna - między identycznymi osobnikami tego samego gatunku (tzn. między bliźniętami jednojajowymi),
- allogeniczna - wykonywana pomiędzy osobami tego samego gatunku, różnymi genetycznie,
- ksenogeniczna - pomiędzy osobnikami należącymi do innych gatunków [35].

Jednym z głównych problemów medycyny transplantacyjnej jest występowanie komórkowych oraz humoralnych mechanizmów efektorowych w organizmie biorcy, które prowadzą do reakcji odrzucania przeszczepu. Organizm biorcy, rozpoznając przeszczep jako obcy, aktywuje układ immunologiczny w celu zwalczania nieznanego komórek, prowadząc do procesu odrzucania: nadostrego, ostrego lub przewlekłego. W odrzucaniu nadostrym objawy pojawiają się w ciągu kilku minut po przeprowadzeniu zabiegu transplantacji. Przyczyną są obecne w krążeniu biorcy przeciwciała

reagujące z antygenami śródbłonna dawcy. Powstałe kompleksy antygen-przeciwciała aktywują układ dopełniacza wywołując maszyną reakcję zapalną. Następuje wykrzepianie, które w konsekwencji prowadzi do utraty przeszczepionego narządu. Odrzucanie ostre pojawia się w czasie od jednego tygodnia do kilku miesięcy po przeszczepieniu, w formie odrzucania zależnego od limfocytów T (odrzucanie komórkowe) i/lub limfocytów B (odrzucanie humoralne) [36]. Natomiast objawy odrzucania przewlekłego mogą występować już w 3. miesiącu po przeszczepieniu. Zaliczamy do nich stopniowe pogarszanie się czynności przeszczepu, białkomocznica oraz nadciśnienie. Procesy te prowadzą do rozwinięcia przewlekłej niewydolności przeszczepu, cechującej się m.in. zanikiem kanalików nerkowych oraz stwardnieniem kłębuszków nerkowych [37].

Nerki są najczęściej przeszczepianym narządem w Polsce [33]. Liczba transplantacji nerek od dawców żywych oraz zmarłych uzależniona jest od położenia geograficznego, z którego często wynikają różnice kulturowe. W krajach zachodnich, takich jak Hiszpania, Włochy, Francja, Niemcy oraz Polska przeszczepianie nerek od żywych dawców stanowi zaledwie 2-18% wszystkich zabiegów. Natomiast liczba dawców żywych w Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie ciągle wzrasta, osiągając poziom 26-42%. Istnieją również kraje, w których dawcami organów mogą zostać jedynie dawcy żywi; są to między innymi: Egipt, Oman, Jordania, Pakistan oraz Islandia [38].

Główną wytyczną stosowaną w doborze żywego dawcy narządu jest wartość parametru przesączania kłębuszkowego, która według różnych źródeł powinna utrzymywać się na poziomie powyżej 80 [39] lub 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [40]. Wiek dawcy nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do przeszczepienia. W związku z brakiem organów wiele wytycznych, zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie (w tym w Wielkiej Brytanii), nie wprowadza górnego limitu wieku dla potencjalnych dawców. Oddać nerkę mogą nawet osoby powyżej 60. roku życia, niespełniające kryterium wartości eGFR. U dawcy, przed zabiegiem pobrania narządu, należy wykluczyć bezwzględne przeciwwskazania do zabiegu, którymi są: istotne choroby współistniejące (np. nowotwór lub infekcja), niektóre problemy z nerkami czy nosicielstwo wirusa HIV/HTLV (ang. *human T lymphotropic virus*) [39,41].

Dobór dawcy i biorcy nerki obejmuje zgodność w układzie grupowym krwi człowieka ABO oraz w układzie głównego kompleksu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*; MHC) [40]. MHC to region genu kodujący białka powierzchniowe komórek, ważne dla układu odpornościowego. Największy wpływ na funkcjonowanie przeszczepionego organu ma zgodność w układzie MHC ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. *human leukocyte antigens*; HLA), kodowanych przez geny leżące w regionie HLA-A, -B oraz -DR, na krótkim ramieniu chromosomu 6 w pozycji 6p21 [42]. Oficjalne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego - Europejskiego Towarzystwa Dializy i Transplantacji (ang. *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*; ERA-EDTA) sugerują wykonanie u potencjalnych dawców oraz biorców co najmniej dwukrotnego oznaczenia antygenów HLA, w tym co najmniej jedno z nich powinno być przeprowadzone metodą molekularną [41].

W Polsce, według danych zgromadzonych w latach 1996-2017 przez „Poltransplant”, 6% zabiegów przeszczepienia nerki od osoby zmarłej oraz 3% od dawcy żywego kończy się odrzuceniem narządu w ciągu pierwszych 3 miesięcy po operacji. Po roku utrata narządu dotyka odpowiednio: 11% oraz 5% pacjentów. W konsekwencji, po pięciu latach 77% (dawca martwy) oraz 88% (dawca żywy) pacjentów udaje się zachować przeszczepiony organ [33]. Główną przyczyną utraty graftu jest zgon z czynnym przeszczepem, rzadziej utrata czynności graftu. Główną przyczyną zgonów po przeszczepieniu nerki są choroby sercowo-naczyniowe [43].

Według rekomendacji KDIGO oraz *Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego* zalecane jest leczenie skojarzone kilkoma lekami immunosupresyjnymi o różnych mechanizmach działania, w możliwie jak najniższych dawkach. W rutynowy schemat podawania leków immunosupresyjnych po zabiegu przeszczepienia nerki wchodzi: inhibitor kalcyneuryny, lek antyproliferacyjny oraz glikokortykosteroid [44,45]. Terapia przeciwciałami, nazywana leczeniem indukcyjnym, obejmuje stosowanie czterech różnych grup leków: pochodzenia biologicznego, antyproliferacyjnych inhibitorów kalcyneuryny w skojarzeniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego oraz glikokortykosteroidów. Schemat ten wykorzystywany jest w leczeniu osób o zwiększonym ryzyku immunologicznym [44,46]. Podstawowe leki immunosupresyjne oraz ich główne działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Podstawowe leki immunosupresyjne oraz ich główne działania niepożądane [44,47,48].

Leki immunosupresyjne	Wybrane działania niepożądane	
Hamujące wytwarzanie cytokin	inhibitory kalcyneuryny, np. cyklosporyna, takrolimus	neurotoksyczność, nietolerancja glukozy, przerost dziąseł, tyśnienie, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hirsutyzm
	glikokortykosteroidy, np. prednizon	zakażenia, zmiany psychiczne, nadciśnienie tętnicze, otyłość
Inhibitory sygnału proliferacji	inhibitory kinazy białkowej treoninowo-serynowej, np. sirolimus, everolimus	zaburzenia fibrogenyzy, hipertrójglicerydemia, białkomocznica, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipercholesterolemia
Hamujące podziały komórkowe	azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sole kwasu mykofenolowego	mielotoksyczność, biegunka, nudności, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, wymioty
Leki pochodzenia biologicznego	przeciwciała poliklonalne	dreszcze, gorączka, bóle stawów, infekcje oportunistyczne
	przeciwciała monoklonalne, np. rytuksymab, alemtuzumab	hipogammaglobulinemia, zakażenia oportunistyczne, reaktywacja zakażeń wirusowych (HCV, HBV, CMV), włóknienie płuc

Nowym podejściem w leczeniu chorób nerek jest wykonywanie tak zwanego „przeszczepienia wyprzedzającego”. Przeszczepienie wyprzedzające przeprowadzane jest u pacjentów, którzy nie byli wcześniej dializowani. Chorzy po takiej operacji mają lepsze rokowania co do powodzenia przeszczepienia. Przede wszystkim zabieg ten umożliwia uniknięcie uciążliwych dializ oraz stanów chorobowych z nimi związanych, m.in. zakażeń, przyspieszonej miażdżycy tętnic oraz kalcyfikacji naczyń, a także obniża koszty późniejszego leczenia [39,49].

## 6. Monitorowanie stanu pacjentów po przeszczepieniu nerki

Transplantacja nerki, ze względu na długość życia, lepszą jakość życia pacjenta po zabiegu, oraz niższe koszty uznawana jest za korzystniejszą formę terapii niż dializy, które utrudniają i ograniczają życie chorych. W związku z problemami jakie dotyczą pacjentów przed przeszczepieniem nerki, można stwierdzić, iż chorzy po udanym zabiegu w pewnym stopniu otrzymują możliwość powrotu do zdrowia fizycznego [50]. Nie oznacza to jednak, że po zabiegu pacjenci nie wymagają dalszego leczenia. Kontrolowanie czynności przeszczepu nerkowego dotyczy nie tylko funkcji przeszczepionego narządu, ale wymaga również monitorowania leczenia immunosupresyjnego, układu immunologicznego, a także wielu innych parametrów i współistniejących schorzeń.

### 6.1. Współczynnik przesączania kłębuszkowego

U osób po udanym zabiegu przeszczepienia nerki wartość eGFR wynosi zwykle poniżej 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a przeszczepiona nerka znajduje się w III-V stadium przewlekłej choroby nerek [3]. Aktualne rekomendacje KDIGO zalecają monitorowanie czynności nerki głównie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, proteinurii, oraz określania objętości wydalanego moczu. Zalecenia dotyczą również częstotliwości wykonywania pomiarów takich wskaźników, jak:

- pomiar objętości moczu mierzony powinien być co 1-2 godziny, przez co najmniej 24 godziny po transplantacji oraz codziennie do czasu ustabilizowania się funkcji przeszczepu,
- pomiar wydalania białka w moczu powinien być określony w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu w celu ustalenia punktu odniesienia, a następnie co 3 miesiące w pierwszym roku; w kolejnych latach badanie należy powtarzać co rok,
- stężenie kreatyniny oznacza się codziennie przez 7 dni od wykonania zabiegu lub do czasu wypisu ze szpitala; w razie wystąpienia komplikacji należy robić to częściej, jest to uzależnione od stanu pacjenta,
- obliczenie eGFR zaleca się wykonywać razem z badaniem stężenia kreatyniny [45].

U pacjentów, u których wystąpiła opóźniona czynność przeszczepu (ang. *delayed graft function*; DGF), czyli dysfunkcja graftu wymagająca przeprowadzenia dializ w pierwszym tygodniu po transplantacji, która może objawiać się skąpomoczem [51], zmiany w stężeniu kreatyniny nie są przydatnym parametrem oceniającym funkcję nerki przeszczepionej. W celu określenia najczęstszych przyczyn dysfunkcji graftu, takich jak: zwężenie tętnicy nerkowej, zakrzepica tętnicza/żylna czy przeciek moczu, wykonuje się badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*, USG) Dopplera, nato-

miast przy podejrzeniu ostrego odrzucania zleca się wykonanie biopsji [45,51]. Przywrócenie prawidłowej funkcji nerki poprzedzone jest najczęściej zwiększeniem objętości moczu, będącym łatwym parametrem do monitorowania [45].

Rekomendowanym przez KDIGO wzorem służącym do wyliczenia eGFR jest wzór CKD-EPI (ang. *chronic kidney disease epidemiology collaboration*), uwzględniający stężenie kreatyniny w surowicy, wiek oraz płeć pacjenta (ryc. 1) [1].

Wzór ten jest uważany za najlepszy wskaźnik funkcji nerek, ponieważ wykazuje najlepszą korelację z ich rzeczywistym stanem. Do innych wzorów służących obliczaniu eGFR należy m.in. wzór Cockrofta-Gaulta oraz wzór MDRD (ang. *modification of diet in renal disease*), który obecnie pozostaje rutynowo stosowanym wzorem w wielu laboratoriach medycznych w Polsce [1,52].

$$U \text{ kobiet z } Cr < 62 \frac{\mu\text{mol}}{L}; eGFR = 144 \times \left(\frac{Cr}{61,1}\right)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$U \text{ kobiet z } Cr > 62 \frac{\mu\text{mol}}{L}; eGFR = 144 \times \left(\frac{Cr}{61,1}\right)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$U \text{ mężczyzn z } Cr < 80 \frac{\mu\text{mol}}{L}; eGFR = 141 \times \left(\frac{Cr}{79,2}\right)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$U \text{ mężczyzn z } Cr > 80 \frac{\mu\text{mol}}{L}; eGFR = 141 \times \left(\frac{Cr}{79,2}\right)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

Ryc. 1. Wzór CKD-EPI używany w celu obliczenia wartości eGFR, zgodnie z aktualnymi zaleceniami KDIGO [1]. Cr - stężenie kreatyniny w surowicy (μmol/L)

### 6.2. Kontrola leczenia immunosupresyjnego

Po zabiegu przeszczepienia nerki konieczna jest kontrola leczenia immunosupresyjnego, tak zwane terapeutyczne monitorowanie leku, pozwalające określić czy stężenie leku w organizmie nie jest za duże (wywołuje działanie toksyczne) lub za małe (stwarza ryzyko wystąpienia reakcji odrzucania). Zalecana przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne metoda referencyjna służąca do kontroli stężenia cyklosporyny oraz takrolimusu we krwi to wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*; HPLC), której zaletą jest możliwość sprzężenia ze spektrometrią mas (ang. *liquid chromatography-mass spectrometry*; LC-MS). Wykorzystuje się również metody immunoenzymatyczne takie jak EMIT (ang. *enzyme multiplied immunoassay*) oraz immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (ang. *fluorescence polarization immunoassay*; FPIA) z wykorzystaniem analizatora TDx [44,53,54]. Stężenie takrolimusu można monitorować również innymi metodami immunoenzymatycznymi takimi jak: MEIA (ang. *microparticle enzyme immunoassay*) [53,54] oraz CMLA (ang. *chemiluminescent microparticle immunoassay*) [55]. Rekomendowane metody do kontroli stężenia sirolimusu oraz ewerolimusu to: HPLC, LC-MS lub TDx [44,56]. Monitorowanie prekursorów kwasu mykofenolowego polega na oznaczeniu w osoczu krwi pacjenta stężenia kwasu mykofenolowego metodą EMIT lub HPLC [44].

### 6.3. Testy immunologiczne

W przypadku podejrzenia procesów odrzucania narządu, w celu potwierdzenia oraz oceny stopnia ich zaawansowania wykonuje się testy immunologiczne. Testy te dzieli się na specyficzne oraz niespecyficzne względem antygeny. W testach specyficznych wymagana jest znajomość wykrywanych antygenów. Przykładem takiego testu jest test oznaczania

przeciwciał za pomocą mikrokulek i opłaszczonych na nich antygenów HLA. Testy mikrokulkowe Luminex są obecnie głównie stosowaną metodą wykrywania przeciwciał anty-HLA. Kolejnym testem specyficznym względem antygeny jest test określający stopień proliferacji komórek CD4+ oraz test cytotoxyczności, polegający na ocenie zjadliwości komórek CD8+ w odpowiedzi na kontakt z komórkami dawcy. W teście immunoenzymatycznym ELISPOT (ang. *enzyme-linked immunosorbent spot*) wykrywane są również cytokiny produkowane przez alloreaktywne limfocyty T dawcy [57,58].

Niespecyficzne testy polegają na pomiarze adenozyntriójfosforanu (ang. *adenosine triphosphate*; ATP) oraz CD30. Pierwszy z wymienionych parametrów oceniany jest ze względu na związek wzrostu poziomu ATP ze zwiększoną proliferacją alloreaktywnych limfocytów T. Przydatny diagnostycznie jest również pomiar stężenia cząsteczki z rodziny czynnika martwicy nowotworu, czyli CD30, która uwalnia się do krwi podczas aktywacji limfocytów T. Ponadto do oceny stopnia odrzucania wykorzystuje się cytometrię przepływową w celu określenia immunofenotypu komórek oraz analizę ekspresji genów, mających wartości diagnostyczne oraz predykcyjne [57,58].

#### 6.4. Biopsja

W celu monitorowania stanu pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki wykonywany jest również zabieg biopsji. Badanie to polega na pobraniu fragmentu nerki w celu jego oceny mikroskopowej. Wskazaniem do zabiegu są m.in. wątpliwości co do wyglądu nerki w czasie zabiegu transplantacji, pogorszenie czynności wydalniczej nerki oraz podejrzenie odrzucania przeszczepionego narządu [59]. W niektórych ośrodkach wykonywane są również tak zwane biopsje protokolarne u chorych ze stabilną czynnością narządu, w celu wykrycia nie dających objawów klinicznych zmian przeszczepu [59,60]. Do przeciwwskazań wykonania zabiegu należą m.in. zaburzenia krzepnięcia, ciężka niedokrwistość, niewyrównane nadciśnienie oraz brak współpracy ze strony chorego [59].

Pacjent przed zabiegiem biopsji ma wykonane badanie grupy krwi oraz profil układu krzepnięcia, w skład którego wchodzi: czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time*; APTT), liczba płytek krwi oraz czas krwawienia. Dodatkowo wykonuje się badanie ultrasonograficzne w celu oceny wielkości oraz położenia nerki. Biopsja wykonywana jest na czczo, w ułożeniu na plecach, pod kontrolą ultrasonograficzną [59]. Zabieg obarczony jest również możliwością wystąpienia powikłań pobiopsyjnych, m.in.: krwawienia z dróg moczowych, zatkania dróg moczowych przez skrzep, wystąpienia krwiaka w okolicy wykonanej biopsji oraz powstania przetoki tętniczo-żylniej [61].

#### 6.5. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego

W związku ze zwiększoną częstotliwością występowania chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek konieczne jest monitorowanie klasycznych oraz nieklasycznych czynników ryzyka w tej grupie pacjentów. Związek pomiędzy czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a zachorowalnością na ChSN u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest złożony. Wiele klasycznych oraz nieklasycznych czynników ryzyka działa addytywnie oraz przyspiesza progresję PChN, nawet po udanym zabiegu przeszczepienia nerki [62].

#### 6.5.1. Klasyczne modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka ChSN

Klasyczne czynniki ryzyka zostały opisane już w 1961 roku w badaniu kohortowym *Framingham Heart Study*, w którym zostały określone jako markery będące czynnikami rozwoju miażdżycy [5,63]. Czynniki ryzyka ChSN, które aktualnie klasyfikowane są jako „klasyczne”, zostały przedstawione w tabeli 3 oraz opisane poniżej.

Tabela 3. Podział klasycznych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej [63-67].

Klasyczne czynniki ryzyka ChSN	
Modyfikowalne	Niemodyfikowalne
nadciśnienie tętnicze	wiek
cukrzyca	pleć męska
dyslipidemia	obciążenia rodzinne
palenie tytoniu	
otyłość	
niska aktywność fizyczna	

#### Nadciśnienie tętnicze

Badania wskazują na to, iż nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym współwystępującym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [68] oraz ważnym czynnikiem ryzyka w populacji biorców nerki [62].

Udowodniono, iż ryzyko wystąpienia chorób serca jest silniej związane z podwyższonym ciśnieniem skurczowym niż rozkurczowym [69]. Badania przeprowadzone na dużej grupie osób w wieku 40-69 lat wykazały, że wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg powoduje 2-krotny wzrost śmiertelności z powodu wystąpienia choroby niedokrwiennej serca lub udaru mózgu [70]. Zalecenia dotyczące leczenia stanu przednadciśnieniowego, bez występowania chorób towarzyszących, wiążą się głównie ze zmianą stylu życia, m.in. diety, aktywności fizycznej oraz nawyków związanych ze spożywaniem alkoholu. Leczenie farmakologiczne zaleca się, gdy ciśnienie tętnicze przekroczy wartość 140/90 mm Hg [71].

U pacjentów po przeszczepieniu nerki ciśnienie rozkurczowe powinno wynosić do 130 mm Hg natomiast rozkurczowe do 80 mm Hg. Zalecane jest przeprowadzanie pomiarów przy każdej wizycie kontrolnej oraz prowadzenie samokontroli w domu. Od 50% do 90% pacjentów po transplantacji nerki jest leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Uważa się, że głównymi czynnikami rozwoju hipertensji u tych osób jest m.in. przetrwałe nadciśnienie z okresu przed przeszczepieniem, pleć męska, opóźniona czynność przeszczepu, leczenie inhibitorami kalcyneuryny oraz glikokortykosteroidami [28,45].

#### Cukrzyca

Wykazano również zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca u osób obu płci chorych na cukrzycę. W badaniach zauważono 2-3 razy częstsze występowanie zawału mięśnia sercowego u diabetyków, niezależnie od obecności innych znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [72]. U chorych prowadzących regularną kontrolę glikemii odnotowano spadek zdarzeń mikronaczyniowych, nefropatii, retinopatii oraz neuropatii obwodowych. Co ciekawe,

wykazano niewielki związek pomiędzy występowaniem chorób dużych naczyń, takich jak udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego, a kontrolowaniem glikemii przez pacjentów z cukrzycą [68]. Cukrzyca potransplantacyjna rozpoznawana jest po zabiegu transplantacji nerki, według schematu stosowanego w populacji ogólnej. Występuje nawet u 20% biorców nerki w czasie pierwszego roku po operacji, ale może pojawić się również w przeciągu wielu lat po przeszczepieniu. Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy po transplantacji to głównie leczenie inhibitorami kalcyneuryny oraz glikokortykosteroidami [73]. Zgodnie z zaleceniami kontrola glikemii u biorców przeszczepu po upływie roku od zabiegu powinna odbywać się co najmniej raz w roku [45].

### **Dyslipidemia**

Podwyższony poziom lipidów we krwi jest dobrze udokumentowanym markerem ryzyka wystąpienia ChSN, potwierdzonym na przestrzeni wielu lat. System klasyfikacji oraz poziomy leczenia dyslipidemii oparte są na różnych wytycznych, między innymi: *National Cholesterol Program Adult Treatment-3* oraz na rekomendowanej przez WHO klasyfikacji Friedricksona [74,75]. Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*; LDL), które uległy modyfikacji do formy utlenionej - oxLDL są ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. oxLDL są rozpoznawane oraz wychwytywane przez receptory zmiatające na makrofagach w ścianach tętnic, które następnie ulegają przekształceniu w komórki piankowate. Proces ten prowadzi do akumulacji cholesterolu i inicjacji rozwoju zmian miażdżycowych [76]. Preferowaną grupą leków obniżających podwyższony poziom LDL są statyny. Postępowanie w leczeniu hiperlipidemii oparte jest nie tylko na leczeniu farmakologicznym, ale również na zmianie nieprawidłowego stylu życia. Pacjentom zaleca się redukcję masy ciała poprzez wprowadzenie odpowiedniej diety oraz regularną aktywność fizyczną [77]. U ponad 50% pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki występują zaburzenia lipidowe, dlatego ważne jest, aby je monitorować. Zgodnie z zaleceniami, pełny profil lipidowy powinien być oznaczany co 2-3 miesiące od przeszczepienia, a następnie co 12 miesięcy po pierwszym roku od zabiegu [45].

### **Palenie papierosów**

Palenie papierosów uznawane jest za najbardziej złożony oraz najmniej poznany czynnik ryzyka ChSN. W dymie papierosowym występuje około 4 tysiące różnych związków chemicznych. Wzajemne oddziaływanie tych związków, zmienność osobnicza i tendencje genetyczne wpływają na rozwój oraz intensywność przebiegu choroby [78]. Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia m.in. udaru mózgu [68] oraz zawału mięśnia sercowego [79]. Niektóre badania szacują, że po przeprowadzonym zabiegu transplantacji nerki nawet 90% pacjentów palących przed operacją sięga ponownie po papierosy. Osoby te narażone są na częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [80].

### **Otyłość**

Otyłość, traktowana jako choroba cywilizacyjna XXI wieku, stała się poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie. W celu zdiagnozowania otyłości najczęściej stosowany jest, wprowadzony przez WHO, wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*; BMI) [81]. Do grupy czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związanych z otyłością

należy podwyższone stężenie trójglicerydów, cholesterolu LDL, insuliny, glukozy oraz obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*; HDL) w surowicy. Powikłania związane z występowaniem otyłości to choroby tętnic wieńcowych, nadciśnienie, cukrzyca typu 2, choroby układu oddechowego oraz dyslipidemia [82]. U pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, oprócz badania BMI, wykonuje się pomiar obwodu talii oceniający ryzyko obecności otyłości trzewnej. Do występowania otyłości u biorców nerki przyczynia się również leczenie immunosupresyjne [3].

### **Niska aktywność fizyczna**

Aktywność fizyczna może znacząco wpłynąć na metabolizm oraz redukcję czynników ryzyka ChSN, takich jak: otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie oraz stan zapalny. Zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych zaobserwowano u osób prowadzących umiarkowanie aktywny styl życia [81,83]. Badania przeprowadzone w grupie pacjentów po transplantacji nerki wykazały, iż aktywność fizyczna wpływa korzystnie na metabolizm energetyczny komórek, poprawia jakość życia, a regularne ćwiczenia zmniejszają ryzyko wystąpienia depresji. Biorcom nerki zaleca się aktywność fizyczną jako dodatkową terapię nefarmakologiczną [84]. Brak jest jednak wystarczającej liczby badań, aby stworzyć międzynarodowe wytyczne dotyczące zalecanej intensywności oraz formy aktywności fizycznej dla pacjentów po przeszczepieniu. Ważnym i pomocnym źródłem, na którym opierają się zalecenia dla biorców graftu są wytyczne *American College of Sports Medicine* z 2013 roku, które proponują program ćwiczeń składający się z treningu aerobowego, oporowego oraz indywidualnie dobranego, umiarkowanego treningu mięśni antagonistycznych [85,86]. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zaleca wykonywanie ćwiczeń raz dziennie, co najmniej przez 30 minut – ćwiczenia aerobowe przynajmniej 5 razy w tygodniu, natomiast ćwiczenia oporowe przynajmniej 2 razy w tygodniu [87].

### **Wiek, płeć oraz obciążenia rodzinne**

W populacji ogólnej ryzyko sercowo-naczyniowe rośnie wraz z wiekiem, przy czym jest wyższe u mężczyzn [69]. Wzrost ryzyka ChSN u kobiet ma związek ze zmianami hormonalnymi zachodzącymi w czasie menopauzy. Kobiety po menopauzie są bardziej podatne na wystąpienie choroby wieńcowej na skutek zmniejszonego stężenia estrogenów we krwi, które w prawidłowo funkcjonującym organizmie hamują proliferację mięśni gładkich oraz chronią komórki śródbłonna [64].

Bardzo duży wpływ na ryzyko wystąpienia ChSN ma również historia występowania tej choroby w rodzinie. Według badań, osoby posiadające rodzeństwo, u którego zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową mają o 40% większe ryzyko zachorowania na to schorzenie. Jeżeli rodzice również byli chorzy, ryzyko to wzrasta od 60% do 75% [65].

### **6.5.2. Nieklasyczne czynniki ryzyka**

Nieklasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych to m.in. białkomocznica, niedokrwistość, wzmożony stres oksydacyjny, wysokie stężenie fibrynogenu, CRP oraz toksyn mocznicowych we krwi.

### **Białkomocz**

Białkomocz jest zdiagnozowany, jeżeli stężenie białek w dobowej zbiorce moczu jest większe lub równe 300 mg u dorosłych lub 4 mg/m<sup>2</sup>/h u dzieci [45]. Jest on nie tylko objawem choroby nerek, ale również ogólnoustrojowej dysfunkcji śródbłonna naczyń, która leży u podłoża miażdżycy [88]. Wykazano, iż 2-krotny wzrost stężenia albuminy w moczu związany jest z o 30% większym ryzykiem śmierci z powodów sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [89]. Niektóre źródła podają, iż białkomocz jest silniejszym predyktorem ChSN niż tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak stężenie cholesterolu czy nadciśnienie tętnicze [88]. U biorców nerki albuminuria występuje u 20-40% przypadków [3].

### **Niedokrwistość**

Anemia, definiowana jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, dotyka niemal 25% światowej populacji [90], natomiast we wczesnym okresie po transplantacji występuje u 45-70% biorców przeszczepu [44]. Niedokrwistość jest ważnym problemem zdrowia publicznego nie tylko w krajach nieuprzemysłowionych, ale również w krajach rozwiniętych [90]. Anemia potransplantacyjna jest złożonym stanem wywołanym przez wiele czynników. Główną przyczyną tego typu niedokrwistości jest nieprawidłowa funkcja wydzielnicza - upośledzenie mechanizmu wydzielania erytropoetyny wszczepionej nerki [91]. Badania potwierdzają istotny związek pomiędzy utratą funkcji przeszczepu a narastaniem niedokrwistości [92]. Kolejną przyczyną niedokrwistości u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest leczenie immunosupresyjne, które hamuje produkcję czerwonych krwinek [93]. Stosowanie leczenia blokującego układ renina-angiotensyna-aldosteron, mikroangiopatia zakrzepowa oraz zakażenia wirusowe to inne przyczyny anemii u biorców nerki [91]. Istnieje istotny związek niedokrwistości ze zwiększoną śmiertelnością spowodowaną chorobami układu krążenia. Anemia zwiększa częstotliwość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak: przerost lewej komory serca oraz niewydolność serca [90]. Niedokrwistość potransplantacyjna ma zatem wpływ na rokowania co do przeżycia przeszczepu oraz pacjenta [94].

### **Stres oksydacyjny**

Reaktywne formy tlenu (RFT) są cząsteczkami sygnałowymi, które regulują szeroki zakres procesów fizjologicznych, przyczyniając się do utrzymania homeostazy układu krążenia. Zaburzenie działania RFT powoduje występowanie zjawiska stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny ma istotny wpływ na rozwój ChSN. Do RFT które są związane z indukcją oraz progresją ChSN należą: anion ponadtlenkowy (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), nadtlenek wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), nadtlenoazotyn (OONO<sup>-</sup>) oraz rodnik hydroksylowy (HO<sup>•</sup>). Jednym z najlepiej poznanych źródeł reaktywnych form tlenu jest oksydaza NADPH. W wyniku stresu oksydacyjnego dochodzi m.in. do powstania oxLDL, które biorą udział w formowaniu się blaszki miażdżycowej w tętnicach, co skutkuje rozwojem miażdżycy [95]. Biorcy nerki narażeni są na zwiększony stres oksydacyjny spowodowany samym zabiegiem i związanym z nim niedokrwieniem narządu oraz z leczeniem immunosupresyjnym [96].

### **Zwiększone stężenie fibrynogenu oraz CRP**

Fibrynogen oraz białko C-reaktywne są niespecyficznymi parametrami, których stężenie we krwi może być zwiększone m.in. w stanie zapalnym oraz w przebiegu choroby

wieńcowej. Są to białka ostrej fazy czyli wskaźniki reakcji zapalnej, która odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycy [76,97]. Długotrwały wzrost fibrynogenu w osoczu o 1 gram/litr dwukrotnie zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [98]. Poziom CRP jest miarodajnym wskaźnikiem stanu zapalnego u biorcy przeszczepu. Pięcioletnie badanie z udziałem biorców nerki wykazało, iż utrzymywanie się wysokich stężeń CRP (≥10 mg/L) w surowicy krwi stanowi niekorzystne rokowanie przeżycia graftu [99].

### **Wysoki poziom toksyn mocznicowych**

Toksyny mocznicowe są to związki retencyjne, które wykazują aktywność biologiczną, a tym samym mają wpływ na homeostazę ustroju. Substancje te kumulują się w organizmie w związku z upośledzoną czynnością nerek, powodując zaburzenie ich funkcji. Dodatkowo nadmierne gromadzenie się toksyn mocznicowych w organizmie wywołuje zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej oraz hormonalnej [100,101]. Ogólnoeuropejska grupa zajmująca się tematem toksyn mocznicowych (*European Uremic Toxin Work Group*; EUTox) zaproponowała podział tych związków na 3 grupy, ze względu na wielkość ich cząsteczki. Według EUTox do pierwszej grupy zaliczane są rozpuszczalne w wodzie związki drobnocząsteczkowe o masie do 500 Da. Należą do niej między innymi: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, asymetryczna dimetyloarginina oraz N-tlenek trimetyloaminy (ang. *trimethylamine N-oxide*; TMAO). Do drugiej grupy należą związki o masie cząsteczki przekraczającej 500 Da, między innymi: B-2 mikroglobulina, leptyna oraz parathormon. Trzecią grupę stanowią związki o małej masie cząsteczkowej, związane z białkami. Jest to liczna grupa związków, do których należą między innymi: pentozydyna, homocysteina, siarczan *p*-krezolu (pCS) oraz siarczan indoksyłu (IS) [101,102].

Patomechanizm oddziaływania toksyn mocznicowych na narządy i tkanki jest złożony. W literaturze możemy znaleźć informacje, że ma on związek między innymi z powstawaniem reaktywnych form tlenu, obecnością stanu zapalnego, glikacją białek oraz transdiferencjacją [102]. W związku z istotną rolą jaką pełnią toksyny mocznicowe w patogenezie wielu chorób prowadzone są liczne eksperymenty, które mają na celu opracowanie sposobu redukcji wysokich stężeń tych związków we krwi. Polegają one m.in. na zmniejszaniu podaży białek w celu ograniczenia stężenia substratów potrzebnych do produkcji toksyn mocznicowych oraz adsorpcji toksyn sorbentem np. AST-120 [100,102,103].

Toksyny mocznicowe należą do nietradycyjnych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego. Poniżej opisano niektóre z nich.

#### • **ADMA**

Asymetryczna dimetyloarginina jest związkiem syntetyzowanym w różnych komórkach organizmu. ADMA powstaje w wyniku reakcji hydrolizy zmetylowanej L-argininy. Proces metylacji L-argininy jest katalizowany przez metylotransferazę argininową (ang. *protein arginine methyltransferases*; PRMT). Dawcą grupy metylowej potrzebnej do reakcji metylacji L-argininy jest S-adenozylometionina (ang. *S-adenosyl methionine*; SAM). PRMT przenosi grupy metylowe z SAM na reszty argininy. ADMA rozkładana jest głównie przez enzym dimetylarginino-dimetylaminohydrolazę (ang. *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*; DDAH) do dimetyloaminy oraz L-cytruliny. Tylko około 10% niezmetabolizowanej



ADMA wydalane jest przez nerki. Jest ona jednym z analogów L-argininy oraz endogennym inhibitorem syntazy tlenu azotu (ang. *nitric oxide synthases*; NOS) [104].

Stężenie ADMA w osoczu jest 10 razy większe niż innego inhibitora NOS, którym jest inny analog L-argininy - L-N-mono-metylarginina (ang. *L-N<sup>G</sup>-monomethyl arginine acetate salt*; L-NMMA). W związku z powyższym ADMA uważana jest za bardzo ważny inhibitor NOS. Główną rolą tlenu azotu w organizmie jest rozszerzanie naczyń krwionośnych, ale również hamowanie agregacji płytek krwi, adhezji monocytów i leukocytów do śródbłonna. W związku z tym zwiększone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy w osoczu skutkuje zaburzeniem syntezy NO, a w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy naczyń [19]. Udowodniono wpływ zwiększonego stężenia ADMA na ryzyko wystąpienia ChSN. Wysokie stężenie ADMA występuje w stanach klinicznych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca typu 2, hiperhomocysteinemia oraz choroba wieńcowa [19,105-107].

U pacjentów z chorobami nerek mechanizmem prowadzącym do wzrostu stężenia ADMA w surowicy jest upośledzenie wydalania moczu lub obniżona aktywność DDAH [104]. Wykazano, iż wzrost stężenia ADMA w surowicy koreluje ze wzrostem stopnia niewydolności nerek. Co więcej, podwyższone stężenie ADMA jest niezależnym od stadium przewlekłej choroby nerek markerem progresji do schyłkowej niewydolności nerek [108]. W surowicy pacjentów po zabiegu transplantacji nerki zwiększone stężenie ADMA predysponuje do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych [104].

#### • **Mocznik**

Mocznik jest rozpuszczalną w wodzie substancją drobnocząsteczkową należącą do grupy toksyn mocznicowych o masie cząsteczkowej poniżej 500 Da [101]. Podwyższone stężenie mocznika obserwuje się najczęściej u pacjentów z mocznicą. Wpływ mocznika na rozwój chorób sercowo-naczyniowych polega na toksycznym działaniu na śródbłonek - powoduje jego dysfunkcję. Dodatkowo mocznik aktywuje apoptozę mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wysoki poziom mocznika indukuje zjawisko stresu oksydacyjnego oraz jest przyczyną zaburzeń w adipocytach, które prowadzą do insulinooporności. Produkt rozpadu mocznika, jakim jest kwas izocyjanowy, bierze udział w reakcji karbamylowania, w wyniku której zmianie ulega struktura i funkcja białek w organizmie. Udowodniono, że proces karbamylowania może być przyczyną miażdżycy i anemii [109].

#### • **Kwas moczowy**

Kwas moczowy jest końcowym produktem przemiany puryn w ludzkim organizmie. Puryny znajdują się w niektórych produktach spożywczych i w napojach, między innymi w wątrobie, grasicy, owocach morza oraz piwie. Kwas moczowy rozpuszcza się we krwi, przedostaje do nerek, a następnie jest usuwany wraz z moczem. Dane doświadczalne i kliniczne wskazują na zwiększone ryzyko występowania dysfunkcji nerek oraz incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperurykemią, która może prowadzić do rozwoju dny moczanowej [110]. Wykazano, że kwas moczowy pełni rolę utleniacza oraz stymuluje układ renina-angiotensyna-aldosteron, co może być przyczyną dysfunkcji śródbłonna [102]. Do tej pory nie znaleziono jednak przyczyny związku kwasu moczowego z chorobami sercowo-naczyniowymi, tak więc, nie jest jednoznaczne czy zwiększone stężenie kwasu

moczowego jest bezpośrednio i niezależnie związane z patofizjologią ChSN oraz czy jest czynnikiem ryzyka [110].

#### • **Homocysteina**

Homocysteina jest związkiem z grupy aminokwasów siarkowych, pojawiającym się we krwi po spożyciu białka. W wielu badaniach odnotowano zwiększone stężenie homocysteiny u osób z przewlekłą chorobą nerek, w związku z nieprawidłowym metabolizmem tej substancji w nerkach [111,112]. Wykazano korelację pomiędzy występowaniem podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi, a chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ich powikłaniami u osób po przeszczepieniu nerki. Hiperhomocysteinemia prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonna, zmiany elastyczności naczyń krwionośnych oraz zaburzeń hemostazy [113]. Wysoki poziom homocysteiny we krwi może wynikać z niedoborów żywieniowych bądź genetycznych defektów kodowania enzymów biorących udział w metabolizmie tego związku [114].

#### • **Parathormon**

Parathormon jest hormonem polipeptydowym produkowanym przez przytarczyce. Uwalnianie oraz degradacja tego związku są uzależnione od stężenia wapnia w surowicy krwi. Spadek poziomu jonów wapniowych powoduje zwiększone uwalnianie parathormonu [115]. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najgroźniejszym powikłaniem występującym u pacjentów z PChN [116]. Długo utrzymujące się wysokie stężenie parathormonu, związane z podwyższonym stężeniem wapnia we krwi, wpływa na powstanie nadciśnienia oraz dysfunkcję i przerost mięśnia sercowego. Ponadto działanie receptorów dla parathormonu, obecnych w mięśniu sercowym, wpływa na przerost kardiomiocytów [115]. U pacjentów z nadczynnością przytarczyc odnotowano zwiększoną śmiertelność na skutek zaburzeń wieńcowych, zwapnienia zastawki aortalnej oraz zaburzeń czynności śródbłonna [116].

#### • **Siarczan p-krezolu i siarczan indoksyłu**

pCS i IS to toksyny mocznicowe związane z białkami oraz eliminowane z krwi przez nerki. Prekursorzy obu związków, odpowiednio: p-krezol oraz indol, powstają w jelicie na skutek działania flory bakteryjnej [100,101]. p-Krezol to produkt trawienia tyrozyny, fenyloalaniny oraz fenolu, głównie przez bakterie beztlenowe np. *Clostridium*. Około 95% tego związku jest sprzęgane z siarczanem, głównie w śluzówce jelita oraz w mniejszym stopniu w wątrobie. Natomiast 3-4% p-krezolu metabolizowane jest w wątrobie do glukuronidów [117]. Indole powstają na skutek trawienia przez bakterie jelitowe pochodzącego z pokarmu tryptofanu. Po wchłonięciu z jelita do krwiobiegu transportowane są do wątroby, gdzie ulegają sprzężeniu do postaci siarczanu indoksyłu [102,118].

Zarówno pCS jak i IS, występują we krwi w dwóch formach: wolnej oraz związanej z białkami, głównie z albuminą (około 90%). Frakcja wolna w warunkach fizjologicznych usuwana jest z krwi przez kłębuszek nerkowy, natomiast frakcja związana z białkami przez kanalik nerkowy [118,119].

W literaturze możemy znaleźć informacje, iż wysokie stężenie pCS i IS koreluje ze stopniem niewydolności nerek, ale również ma negatywny wpływ na układ serowo-naczyniowy [120]. pCS zwiększa uwalnianie mikrocząstek pochodzenia śródbłonkowego (ang. *endothelial microparticles*; EMP), co sugeruje jego związek z dysfunkcją śródbłonna oraz zwiększa wydzielanie wolnych rodników poprzez aktywację

leukocytów, co z kolei związane jest z procesem uszkodzenia naczyń. IS uczestniczy m.in. w uszkodzeniu oraz hamowaniu regeneracji i naprawy śródbłonka, wyzwała produkcję cząsteczek prozapalnych oraz wolnych rodników [102]. Zwiększone stężenie pCS i IS zostało wykryte u pacjentów z chorobą wieńcową oraz cukrzycą typu 2 [121].

#### • TMAO

Prekursor TMAO, trimetyloamina, powstaje w jelicie jako produkt trawienia choliny oraz fosfatydylocholiny przez bakterie, a następnie jest utleniany w wątrobie przez enzym FMO3 (ang. *flavin containing monooxygenase 3*) [122]. W związku z tym, iż TMAO jest usuwane z organizmu przez nerki, zwiększone stężenie tego związku wykrywane jest u pacjentów z PChN [123]. Badania *in vitro* wykazały, iż TMAO wpływa na rozwój procesu zapalnego, zwiększa stres oksydacyjny oraz tłumi funkcje komórek progenitorowych śródbłonka, które biorą udział w regulowaniu prawidłowego działania śródbłonka. TMAO uczestniczy w zapaleniu naczyń, miażdżycy, a jego zwiększone stężenie w osoczu jest niezależnym predykatorem incydentów sercowo-naczyniowych [124].

### 7. Podsumowanie

Transplantacja nerki jest obecnie najlepszą metodą leczenia przewlekłej choroby nerek. Daje najlepsze przeżycie i najlepszą jakość życia w porównaniu do innych metod leczenia nerkozastępczego. Ponadto, opieka po przeszczepieniu nerki jest tańsza niż dializoterapia. Ograniczona podaż narządów do przeszczepień powoduje konieczność zapewnienia jak najdłuższego funkcjonowania nerek przeszczepionych. Dlatego tak ważne jest odpowiednie monitorowanie czynności nerki po przeszczepieniu, pozwalające na wczesne wykrycie pogorszenia funkcjonowania pracy narządu oraz szybką interwencję medyczną.

### 8. Wykaz skrótów

ADMA	Asymetryczna dimetyloarginina (ang. <i>asymmetric dimethylarginine</i> )
APTT	Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> )
ATP	Adenozynotrójfosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
ChSN	Choroby sercowo-naczyniowe
CKD-EPI	Wzór matematyczny służący do obliczania wartości eGFR u dorosłych (ang. <i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i> )
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
CRS	Zespół sercowo-nerkowy (ang. <i>cardio renal syndrome</i> )
DDAH	Hydrolaza dimetyloarginino-dimetyloaminowa (ang. <i>dimethylarginine dimethylaminohydrolase</i> )
DGF	Opóźniona czynność przeszczepu (ang. <i>delayed graft function</i> )
eGFR	Estymowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EMIT	Wielokrotny test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme multiplied immunoassay</i> )
EMP	Mikrocząsteczki pochodzenia śródbłonkowego (ang. <i>endothelial microparticles</i> )
B-CD	B-cyklodekstryna
γ-CD	γ-cyklodekstryna

ERA-EDTA	Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne - Europejskie Towarzystwo Dializy i Transplantacji (ang. <i>European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association</i> )
EUTox	Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego do spraw toksyn mocznicowych (ang. <i>European Uremic Toxins Work Group</i> )
FPIA	Immunofluorescencja w świetle spolaryzowanym (ang. <i>fluorescence polarization immunoassay</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i> )
HPLC	Wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high-performance liquid chromatography</i> )
HTLV	Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. <i>human T lymphotropic virus</i> )
IS	Siarczan indoksyli (ang. <i>indoxyl sulfate</i> )
KDIGO	Wytyczne dotyczące postępowania w przewlekłej chorobie nerek (ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> )
KZN	Kłębuszkowe zapalenie nerek
LC-MS	Chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>liquid chromatography-mass spectrometry</i> )
LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
MDRD	Wzór matematyczny służący do obliczania wartości eGFR u dorosłych (ang. <i>modification of diet in renal disease</i> )
MHC	Główny kompleks zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i> )
NO	Tlenek azotu (ang. <i>nitric oxide</i> )
NOS	Syntaza tlenu azotu (ang. <i>nitric oxide synthases</i> )
OxLDL	Oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>oxidized low density lipoprotein</i> )
pCS	Siarczan p-krezolu (ang. <i>p-cresol sulfate</i> )
PChN	Przewlekła choroba nerek
PRMT	Metylotransferaza argininowa (ang. <i>protein arginine methyltransferases</i> )
RFT	Reaktywne formy tlenu
TMAO	N-tlenek trimetyloaminy (ang. <i>trimethylamine N-oxide</i> )
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
USG	Ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

### 9. Bibliografia

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013, 3, 1-150.
2. Ekser, B.; Cooper, D.K.; Tector, A.J. The need for xenotransplantation as a source of organs and cells for clinical transplantation. *Int J Surg* 2015, 23, 199-204, doi:10.1016/j.ijssu.2015.06.066.
3. Ślubowska, K.; Durlik, M. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców przeszczepu nerki. *Forum Nefrol* 2014, 7, 241-248
4. Hruby, Z. *Nefrologia praktyczna*; PZWL: Warszawa, 2001.
5. Szczeklik, A. *Choroby wewnętrzne. Tom II*; Medycyna praktyczna: Kraków, 2006.
6. Dębska-Ślizień, A.; Rutkowski, B.; Rutkowski, P.; Korejwo, G.;

- Gellert, R. Condition of renal replacement therapy in Poland-2016. *2018*, *22*, 1-8
7. Alsaad, K.O.; Herzenberg, A.M. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J Clin Pathol* **2007**, *60*, 18-26, doi:10.1136/jcp.2005.035592.
  8. Rodriguez-Iturbe, B.; Haas, M. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations. Post-streptococcal glomerulonephritis*; University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City: 2016.
  9. Boils, C.L.; Nasr, S.H.; Walker, P.D.; Couser, W.G.; Larsen, C.P. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* **2015**, *87*, 1241-1249, doi:10.1038/ki.2014.424.
  10. Molina, M.; Sánchez, J.; Sevillano, Á.; Bengoa, I.; Gutiérrez, E.; Martínez, M.A.; Hernández, E.; Praga, M. Two cases of glomerulonephritis in one patient infected with the hepatitis C virus. *Nefrologia* **2013**, *33*, 593-600, doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12067.
  11. Zand, L.; Fervenza, F.C.; Nasr, S.H.; Sethi, S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol* **2014**, *27*, 165-171, doi:10.1007/s40620-014-0049-0.
  12. Liu, M.; Li, X.C.; Lu, L.; Cao, Y.; Sun, R.R.; Chen, S.; Zhang, P.Y. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2014**, *18*, 2918-2926.
  13. Ronco, C.; McCullough, P.; Anker, S.D.; Anand, I.; Aspromonte, N.; Bagshaw, S.M.; Bellomo, R.; Berl, T.; Bobek, I.; Cruz, D.N., et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* **2010**, *31*, 703-711, doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
  14. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; House, A.; Rabbat, C.; Fok, M.; McAlister, F.; Garg, A.X. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* **2006**, *17*, 2034-2047, doi:10.1681/asn.2005101085.
  15. Subbiah, A.K.; Chhabra, Y.K.; Mahajan, S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia* **2016**, *8*, 56-61, doi:10.1136/heartasia-2016-010809.
  16. Manjunath, G.; Tighiouart, H.; Coresh, J.; Macleod, B.; Salem, D.N.; Griffith, J.L.; Levey, A.S.; Sarnak, M.J. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* **2003**, *63*, 1121-1129, doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00838.x.
  17. Akchurin, O.M.; Kaskel, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* **2015**, *39*, 84-92, doi:10.1159/000368940.
  18. Reddy, Y.S.; Kiranmayi, V.S.; Bitla, A.R.; Krishna, G.S.; Rao, P.V.; Sivakumar, V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* **2015**, *25*, 287-291, doi:10.4103/0971-4065.147376.
  19. De Gennaro Colonna, V.; Bianchi, M.; Pascale, V.; Ferrario, P.; Morelli, F.; Pascale, W.; Tomasoni, L.; Turiel, M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Med Sci Monit* **2009**, *15*, 91-101.
  20. Förstermann, U.; Sessa, W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* **2012**, *33*, 829-837, doi:10.1093/eurheartj/ehp304.
  21. Crichton, R.R.; Wilmet, S.; Legssyer, R.; Ward, R.J. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. *J Inorg Biochem* **2002**, *91*, 9-18, doi:10.1016/s0162-0134(02)00461-0.
  22. Modi, G.K.; Naik, N. Atherosclerosis in chronic kidney disease: Striking while the Iron is labile. *Indian J Nephrol* **2013**, *23*, 337-339.
  23. Cornelissen, A.; Guo, L.; Sakamoto, A.; Virmani, R.; Finn, A.V. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis. *EBioMedicine* **2019**, *47*, 598-606, doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.014.
  24. Palit, S.; Kendrick, J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism. *Curr Pharm Des* **2014**, *20*, 5829-5833.
  25. Schlieper, G.; Schurgers, L.; Brandenburg, V.; Reutelingsperger, C.; Floege, J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant* **2016**, *31*, 31-39, doi:10.1093/ndt/gfv111.
  26. Sinnakirouchenan, R.; Holley, J.L. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis* **2011**, *18*, 428-432, doi:10.1053/j.ackd.2011.09.001.
  27. Yang, F.; Khin, L.W.; Lau, T.; Chua, H.R.; Vathsala, A.; Lee, E.; Luo, N. Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis: A Comparison of Survival Outcomes in South-East Asian Patients with End-Stage Renal Disease. *PLoS One* **2015**, *10*, e0140195, doi:10.1371/journal.pone.0140195.
  28. Weir, M.R.; Burgess, E.D.; Cooper, J.E.; Fennes, A.Z.; Goldsmith, D.; McKay, D.; Mehrotra, A.; Mitsnefes, M.M.; Sica, D.A.; Taler, S.J. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* **2015**, *26*, 1248-1260, doi:10.1681/asn.2014080834.
  29. Kraus, M.A.; Kansal, S.; Copland, M.; Komenda, P.; Weinhandl, E.D.; Bakris, G.L.; Chan, C.T.; Fluck, R.J.; Burkart, J.M. Intensive Hemodialysis and Potential Risks With Increasing Treatment. *Am J Kidney Dis* **2016**, *68*, S51-S58, doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.020.
  30. Vikrant, S.; Guleria, R.C.; Kanga, A.; Verma, B.S.; Singh, D.; Dheer, S.K. Microbiological aspects of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Indian J Nephrol* **2013**, *23*, 12-17, doi:10.4103/0971-4065.107188.
  31. O'Connor, N.R.; Kumar, P. Conservative Management of End-Stage Renal Disease without Dialysis: A Systematic Review. *Journal of Palliative Medicine* **2012**, *15*, 228-235, doi:10.1089/jpm.2011.0207.
  32. Gętek, M.; Nowakowska- Zajdel, E. Quality of life of patients on dialysis and after renal transplantation. *Ann Acad Med Siles* **2010**, *64*, 23-30.
  33. Biuletyn informacyjny. Centrum Organizacyjno - Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". 2018;1. [www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2018.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf) ( 21.08.2020).
  34. Biuletyn informacyjny. Centrum Organizacyjno - Koordynacyjne ds. Transplantacji " Poltransplant ". 2020;1. [www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf) (10.10.2020).
  35. Gołąb, J.; Jakóbsiak, M.; Lasek, W.; Stokłosa, T. *Immunologia; Towarzystwo Naukowe PWN: Warszawa*, 2012.
  36. Moreau, A.; Valey, E.; Anegon, I.; Cuturi, M.C. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2013**, *3*, a015461, doi:10.1101/cshperspect.a015461.
  37. Bhatti, A.B.; Usman, M. Chronic Renal Transplant Rejection and Possible Anti-Proliferative Drug Targets. *Cureus* **2015**, *7*, e376, doi:10.7759/cureus.376.
  38. Ghods, A.J. Living kidney donation: the outcomes for donors. *Int J Organ Transplant Med* **2010**, *1*, 63-71.
  39. BTS/RA. Living Donor Kidney Transplantation Guidelines **2018** [www.bts.org.uk](http://www.bts.org.uk).
  40. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* **2017**, *101*, 1-109.
  41. Abramowicz, D.; Cochat, P.; Claas, F.H.; Heemann, U.; Pascual, J.; Dudley, C.; Harden, P.; Hourmant, M.; Maggiore, U.; Salvadori, M., et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* **2015**, *30*, 1790-1797, doi:10.1093/ndt/gfu216.
  42. Alelign, T.; Ahmed, M.M.; Bobosha, K.; Tadesse, Y.; Howe, R.; Petros, B. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. *J Immunol Res* **2018**, *2018*, 1-18, doi:10.1155/2018/5986740.
  43. Stoumpos, S.; Jardine, A.G.; Mark, P.B. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int* **2015**, *28*, 10-21, doi:10.1111/tri.12413.
  44. Durlík, M.; K., Z. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji: Warszawa 2016
  45. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* **2009**, *Suppl 3*, S1-155, doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
  46. van Sandwijk, M.S.; Bemelman, F.J.; Ten Berge, I.J. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med* **2013**, *71*, 281-289.
  47. Muntean, A.; Lucan, M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med* **2013**, *86*, 177-180.
  48. Wagner, M.; Earley, A.K.; Webster, A.C.; Schmid, C.H.; Balk, E.M.; Uhlir, K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, CD007746, doi:10.1002/14651858.CD007746.pub2.

49. Friedewald, J.J.; Reese, P.P. The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation? *Adv Chronic Kidney Dis* **2012**, *19*, 252-256, doi:10.1053/j.ackd.2012.05.001.
50. Rambod, M.; Shabani, M.; Shokrpour, N.; Rafii, F.; Mohammadaliha, J. Quality of life of hemodialysis and renal transplantation patients. *Health Care Manag (Frederick)* **2011**, *30*, 23-28, doi:10.1097/HCM.0b013e3182078ab6.
51. Singh, S.K.; Cole, E.H.; Kim, S.J. Delayed Graft Function and Kidney Transplantation. In *Kidney Transplantation*, Weir, M., Lerma, E., Eds. Springer, New York, NY: Kidney Transplantation, 2014.
52. Florkowski, C.M.; Chew-Harris, J.S. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* **2011**, *32*, 75-79.
53. Bartłomiejczyk, I.; Zochowska, D.; Sanko-Resmer, J.; Matuszewicz, D.; Paczek, L. Therapeutic monitoring of tacrolimus concentrations in blood of renal and liver transplant recipients: comparison of microparticle enzyme immunoassay and enzyme multiplied immunoassay methods. *Transplant Proc* **2006**, *38*, 94-96, doi:10.1016/j.transproceed.2005.12.042.
54. Mohammadpour, N.; Elyasi, S.; Vahdati, N.; Mohammadpour, A.H.; Shamsara, J. A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Iran J Basic Med Sci* **2011**, *14*, 485-498.
55. Dasgupta, A.; Khalil, S.A.; Johnson-Davis, K.L. Analytical Performance Evaluation of a New Cobas Tacrolimus Assay on Cobas e411 Analyzer: Comparison of Values Obtained by the CMIA Tacrolimus Assay and a Liquid Chromatography Combined with Tandem Mass Spectrometric Method. *Ann Clin Lab Sci* **2016**, *46*, 204-208.
56. Morgan, P.E.; Brown, N.W.; Tredger, J.M. A direct method for the measurement of everolimus and sirolimus in whole blood by LC-MS/MS using an isotopic everolimus internal standard. *Ther Drug Monit* **2014**, *36*, 358-365, doi:10.1097/FTD.0000000000000006.
57. Cravedi, P.; Heeger, P.S. Immunologic monitoring in transplantation revisited. *Curr Opin Organ Transplant* **2012**, *17*, 26-32, doi:10.1097/MOT.0b013e32834ee402.
58. Townamchai, N.; Safa, K.; Chandraker, A. Immunologic monitoring in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* **2013**, *32*, 52-61, doi:10.1016/j.krcp.2013.04.002.
59. Bojanowska, M.; Białobrzaska, B. Native and transplanted kidney biopsy – holistic nursing care. *Forum Nefrol* **2010**, *3*, 317-325
60. Sawosz, M.; Bączkowska, T. Protocol biopsies of a transplanted kidney. **2012**, *5* 105-109
61. Tapia-Canelas, C.; Zometa, R.; López-Oliva, M.O.; Jiménez, C.; Rivas, B.; Escuin, F.; Yébenes, L.; Selgas, R. Complications associated with renal graft biopsy in transplant patients. *Nefrología* **2014**, *34*, 115-119, doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Nov.1232.
62. Rao, N.N.; Coates, P.T. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. *Semin Nephrol* **2018**, *38*, 291-297, doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.008.
63. Alani, H.; Tamimi, A.; Tamimi, N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol* **2014**, *3*, 156-168, doi:10.5527/wjn.v3.i4.156.
64. Dosi, R.; Bhatt, N.; Shah, P.; Patell, R. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res* **2014**, *8*, 62-64, doi:10.7860/JCDR/2014/6457.4009.
65. Kolber, M.R.; Scrimshaw, C. Family history of cardiovascular disease. *Can Fam Physician* **2014**, *60*, 1016.
66. Muntner, P.; He, J.; Astor, B.C.; Folsom, A.R.; Coresh, J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* **2005**, *16*, 529-538, doi:10.1681/ASN.2004080656.
67. Vlagopoulos, P.T.; Sarnak, M.J. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* **2005**, *89*, 587-611, doi:10.1016/j.mcna.2004.11.003.
68. Romero, J.R.; Morris, J.; Pikula, A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* **2008**, *2*, 287-303, doi:10.1177/1753944708093847.
69. Collins, P. Risk factors for cardiovascular disease and hormone therapy in women. *Heart* **2006**, *92* Suppl 3, iii24-28, doi:10.1136/hrt.2005.071787.
70. Lewington, S.; Clarke, R.; Qizilbash, N.; Peto, R.; Collins, R.; Collaboration, P.S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **2002**, *360*, 1903-1913.
71. Aronow, W.S. Treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiovasc Dis* **2012**, *2*, 160-170.
72. Schnohr, P.; Lange, P.; Scharling, H.; Jensen, J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **2006**, *13*, 173-179, doi:10.1097/01.hjr.0000198923.80555.b7.
73. Hap, K.; Madziarska, K.; Hap, W.; Mazanowska, O. Phenotypic risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODAT) in renal transplant recipients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* **2014**, *68*, 1347-1351, doi:10.5604/17322693.1129186.
74. Murchison, L.E. Hyperlipidaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* **1985**, *290*, 535-538.
75. Nelson, R.H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care* **2013**, *40*, 195-211, doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
76. Rafieian-Kopaei, M.; Setorki, M.; Doudi, M.; Baradaran, A.; Nasri, H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* **2014**, *5*, 927-946.
77. Fischer, S.; Schatz, U.; Julius, U. Practical recommendations for the management of hyperlipidemia. *Atheroscler Suppl* **2015**, *18*, 194-198, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.029.
78. Messner, B.; Bernhard, D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2014**, *34*, 509-515, doi:10.1161/ATVBAHA.113.300156.
79. Yusuf, S.; Hawken, S.; Ounpuu, S.; Dans, T.; Avezum, A.; Lanas, F.; Miqueles, M.; Budaj, A.; Pais, P.; Varigos, J., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**, *364*, 937-952, doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
80. Neale, J.; Smith, A.C. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* **2015**, *5*, 183-195, doi:10.5500/wjt.v5.i4.183.
81. Kokkinos, P. Physical activity, health benefits, and mortality risk. *ISRN Cardiol* **2012**, *2012*, 718789, doi:10.5402/2012/718789.
82. Klop, B.; Elte, J.W.; Cabezas, M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* **2013**, *5*, 1218-1240, doi:10.3390/nu5041218.
83. Kubota, Y.; Evenson, K.R.; MacLehose, R.F.; Roetker, N.S.; Joshi, C.E.; Folsom, A.R. Physical Activity and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Med Sci Sports Exerc* **2017**, *8*, 1599-1605, doi:10.1249/MSS.0000000000001274.
84. Romano, G.; Lorenzon, E.; Montanaro, D. Effects of exercise in renal transplant recipients. *World J Transplant* **2012**, *2*, 46-50, doi:10.5500/wjt.v2.i4.46.
85. Orlandi, G.; Sofi, F.; Moscarelli, L.; Cirami, L.; Mancini, S.; Stefani, L. Exercise Prescription in Renal Transplant Recipients: From Sports Medicine Toward Multidisciplinary Aspects: A Pilot Study. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* **2020**, *5*, 10, doi:https://doi.org/10.3390/jfmk5010010.
86. Ferguson, B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* **2014**, *58*, 328-328.
87. Małgorzewicz, S.; Ciecchanowski, K.; Kozłowska, L.; Krzanowska, K.; Krzanowski, M.; Kaczkan, M.; Borek, P.; Jankowska, M.; Rutkowski, B.; Dębska-Ślizień, A. Nutrition recommendations in chronic kidney disease - the position of the working group of the Polish Nephrological Society. *Forum Nefrologiczne* **2019**, *12*, 240-278.
88. Currie, G.; Delles, C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* **2013**, *7*, 13-24, doi:10.2147/IJNRD.S40522.
89. Hillege, H.L.; Fidler, V.; Diercks, G.F.; van Gilst, W.H.; de Zeeuw, D.; van Veldhuisen, D.J.; Gans, R.O.; Janssen, W.M.; Grobbee, D.E.; de Jong, P.E., et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* **2002**, *106*, 1777-1782, doi:10.1161/01.cir.0000031732.78052.81.

90. Lee, W.H.; Hsu, P.C.; Chu, C.Y.; Lee, H.H.; Lee, M.K.; Lee, C.S.; Yen, H.W.; Lin, T.H.; Voon, W.C.; Lai, W.T., et al. Anemia as an Independent Predictor of Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci* **2015**, *12*, 618-624, doi:10.7150/ijms.11924.
91. Durlík, M. Patogeneza i klinika niedokrwistości u chorych po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol.* **2010**, *3*, 298-304
92. Karthikeyan, V.; Karpinski, J.; Nair, R.C.; Knoll, G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* **2004**, *4*, 262-269.
93. Hariharan, S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* **2006**, *47*, S22-36, doi:10.1053/j.ajkd.2005.12.046.
94. Sarnak, M.J.; Tighiouart, H.; Manjunath, G.; MacLeod, B.; Griffith, J.; Salem, D.; Levey, A.S. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* **2002**, *40*, 27-33.
95. Cervantes Gracia, K.; Llanas-Cornejo, D.; Husi, H. CVD and Oxidative Stress. *J Clin Med* **2017**, *6*, 22, doi:10.3390/jcm6020022.
96. Tabriziani, H.; Lipkowitz, M.S.; Vuong, N. Chronic kidney disease, kidney transplantation and oxidative stress: a new look to successful kidney transplantation. *Clin Kidney J* **2018**, *11*, 130-135, doi:10.1093/ckj/sfx091.
97. Sezer, S.; Akcay, A.; Ozdemir, F.N.; Kulah, E.; Arat, Z.; Haberal, M. Post-transplant C-reactive protein monitoring can predict chronic allograft nephropathy. *Clin Transplant* **2004**, *18*, 722-725, doi:10.1111/j.1399-0012.2004.00286.x.
98. Kaptoge, S.; White, I.R.; Thompson, S.G.; Wood, A.M.; Lewington, S.; Lowe, G.D.; Danesh, J.; Collaboration, F.S. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* **2007**, *166*, 867-879, doi:10.1093/aje/kwm191.
99. Ozdemir, N.F.; Elsurer, R.; Ibis, A.; Arat, Z.; Haberal, M. Serum C-reactive protein surge in renal transplant recipients: link with allograft survival. *Transplant Proc* **2007**, *39*, 934-937, doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.023.
100. Vanholder, R.C.; Eloit, S.; Glorieux, G.L. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis* **2016**, *67*, 664-676, doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
101. Vanholder, R.; Van Laecke, S.; Glorieux, G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* **2008**, *23*, 1211-1221, doi:10.1007/s00467-008-0762-9.
102. Barreto, F.C.; Stinghen, A.E.; de Oliveira, R.B.; Franco, A.T.; Moreno, A.N.; Barreto, D.V.; Pecoito-Filho, R.; Drüeke, T.B.; Massy, Z.A. The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins. *J Bras Nefrol* **2014**, *36*, 221-235.
103. Cha, R.H.; Kang, S.W.; Park, C.W.; Cha, D.R.; Na, K.Y.; Kim, S.G.; Yoon, S.A.; Han, S.Y.; Chang, J.H.; Park, S.K., et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* **2016**, *11*, 559-567, doi:10.2215/CJN.12011214.
104. Aldámiz-Echevarría, L.; Andrade, F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci* **2012**, *13*, 11288-11311, doi:10.3390/ijms130911288.
105. Valkonen, V.P.; Päivä, H.; Salonen, J.T.; Lakka, T.A.; Lehtimäki, T.; Laakso, J.; Laaksonen, R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* **2001**, *358*, 2127-2128, doi:10.1016/S0140-6736(01)07184-7.
106. Willeit, P.; Freitag, D.F.; Laukkanen, J.A.; Chowdhury, S.; Gobin, R.; Mayr, M.; Di Angelantonio, E.; Chowdhury, R. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc* **2015**, *4*, e001833, doi:10.1161/JAHA.115.001833.
107. Zoccali, C.; Bode-Böger, S.; Mallamaci, F.; Benedetto, F.; Tripepi, G.; Malatino, L.; Cataliotti, A.; Bellanuova, I.; Fermo, I.; Frölich, J., et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* **2001**, *358*, 2113-2117.
108. Ravani, P.; Tripepi, G.; Malberti, F.; Testa, S.; Mallamaci, F.; Zoccali, C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* **2005**, *16*, 2449-2455, doi:10.1681/ASN.2005010076.
109. Lau, W.L.; Vaziri, N.D. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)* **2017**, *131*, 3-12, doi:10.1042/CS20160203.
110. Ndrepepa, G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* **2018**, *484*, 150-163, doi:10.1016/j.cca.2018.05.046.
111. Currò, M.; Gugliandolo, A.; Gangemi, C.; Risitano, R.; Ientile, R.; Caccamo, D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res* **2014**, *39*, 1485-1495, doi:10.1007/s11064-014-1338-7.
112. Ye, Z.; Zhang, Q.; Li, Y.; Wang, C.; Zhang, J.; Ma, X.; Peng, H.; Lou, T. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* **2016**, *8*, 645, doi:10.3390/nu8100645.
113. Baszczuk, A.; Koczyński, Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* **2014**, *68*, 579-589, doi:10.5604/17322693.1102340.
114. Ganguly, P.; Alam, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* **2015**, *14*, 6, doi:10.1186/1475-2891-14-6.
115. van Ballegooijen, A.J.; Reinders, I.; Visser, M.; Brouwer, I.A. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J* **2013**, *165*, 655-664, 664.e651-655, doi:10.1016/j.ahj.2013.02.014.
116. Goettsch, C.; Iwata, H.; Aikawa, E. Parathyroid hormone: critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2014**, *34*, 1333-1335, doi:10.1161/ATVBAHA.114.303637.
117. Korytowska, N.; Wyczałkowska-Tomasik, A.; Wiśniewska, A.; Pączek, L.; Giebutowicz, J. Development of the LC-MS/MS method for determining the p-cresol level in plasma. *J Pharm Biomed Anal* **2019**, *167*, 149-154, doi:10.1016/j.jpba.2019.01.041.
118. Leong, S.C.; Sirich, T.L. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins (Basel)* **2016**, *8*, 358, doi:10.3390/toxins8120358.
119. Gryp, T.; Vanholder, R.; Vanechoutte, M.; Glorieux, G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)* **2017**, *9*, 52, doi:10.3390/toxins9020052.
120. Korytowska, N.; Sankowski, B.; Wyczałkowska-Tomasik, A.; Pączek, L.; Wroczyński, P.; Giebutowicz, J. The utility of saliva testing in the estimation of uremic toxin levels in serum. *Clin Chem Lab Med* **2018**, *57*, 230-237, doi:10.1515/ccclm-2018-0087.
121. Chiu, C.A.; Lu, L.F.; Yu, T.H.; Hung, W.C.; Chung, F.M.; Tsai, I.T.; Yang, C.Y.; Hsu, C.C.; Lu, Y.C.; Wang, C.P., et al. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud* **2010**, *7*, 275-284, doi:10.1900/RDS.2010.7.275.
122. Wang, Z.; Klipfell, E.; Bennett, B.J.; Koeth, R.; Levison, B.S.; DuGar, B.; Feldstein, A.E.; Britt, E.B.; Fu, X.; Chung, Y.-M., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* **2011**, *472*, 57-63, doi:10.1038/nature09922.
123. Tang, W.H.; Wang, Z.; Kennedy, D.J.; Wu, Y.; Buffa, J.A.; Agatista-Boyle, B.; Li, X.S.; Levison, B.S.; Hazen, S.L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* **2015**, *116*, 448-455, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
124. Chou, R.-H.; Chen, C.-Y.; Chen, I.-C.; Huang, H.-L.; Lu, Y.-W.; Kuo, C.-S.; Chang, C.-C.; Huang, P.-H.; Chen, J.-W.; Lin, S.-J. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 4249, doi:10.1038/s41598-019-40638-y.