

Received: 14.06.2016
Accepted: 09.06.2017
Published: 28.12.2017

Sklerostyna i przewlekła choroba nerek

Sclerostin and chronic kidney disease

Emilia Mierzwińska, Tomasz Hryszko, Emilia Szablak-Uliszewska, Beata Naumnik

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) prowadzi do zaburzeń mineralnych i kostnych, zwiększając częstość złamań, powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność. Szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina odgrywa istotną rolę w rozwoju oraz prawidłowej homeostazie układu kostnego. System jest ściśle regulowany przez grupę inhibitorów, do których należy sklerostyna. Sklerostyna powoduje zahamowanie tworzenia kości i ich nasiloną resorpcję. Coraz więcej danych wskazuje, że sklerostyna może mieć także wpływ na rozwój powikłań kostnych i sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z PChN. W pracy przedstawiono rolę sklerostyny w rozwoju powikłań kostnych i sercowo-naczyniowych w PChN.

Słowa kluczowe:

szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina • sklerostyna • przewlekła choroba nerek • zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek • zwapnienia naczyniowe

Summary

Chronic kidney disease (CKD) leads to the development of mineral and skeletal disturbances. They increase the risk of fractures, cardiovascular complications and, in consequence, decrease patients' lifespan. Wnt/ β -catenin pathway plays an important role in the development and homeostasis of the skeleton. The system is tightly regulated by group of inhibitors, such as sclerostin. Sclerostin inhibits bone formation and increases its resorption. There is mounting evidence that sclerostin may take part in the progress of bone and cardiovascular complications among patients with CKD. This review presents the current state of knowledge on the role of sclerostin in bone and cardiovascular disturbances in CKD patients.

Keywords:

Wnt/ β -catenin signaling pathway • sclerostin • chronic kidney disease • bone and mineral disorders in chronic kidney disease • vascular calcification

GICID: 01.3001.0010.7605
DOI: 10.5604/01.3001.0010.7605
Word count: 5086
Tables: 3
Figures: 1
References: 83

Adres autorki:

lek. Emilia Mierzwińska, I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok; e-mail: emioku@wp.pl

Wykaz skrótów:

AUC – pole pod krzywą (area under the curve), **b-ALP** – frakcja kostna fosfatazy zasadowej (bone specific alkaline phosphatase), **BMP 2, 4, 6** – białka morfogenetyczne kości 2, 4, 6 (bone morphogenetic proteins 2, 4, 6), **CKD-MBD** – zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie

nerek (chronic kidney disease-mineral and bone disorder), **CTX** – C-końcowy usieciowany te-lopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (collagen type I crosslinked C-telopeptide), **DKK** – białko Dickkopf (Dickkopf-related protein), **FGF-23** – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23), **kDa** – kilodalton, **Krzywa ROC** – receiver operating characteristic curve, **LRP 5, 6** – lipoproteinowe białko receptorowe 5, 6 (low density lipoprotein receptor related protein), **PChN** – przewlekła choroba nerek, **PTH** – parathormon (parathyroid hormone), **SCL** – sklerostyna (sclerostin), **sFRP** – białko sekrecyjne podobne do Frizzled (secreted Frizzled-related protein), **SOST** – gen kodujący sklerostynę, **TCF** – czynnik transkrypcyjny limfocytów T (T cell factor), **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **TRAP5b** – winianooporna kwasna fosfataza izoenzym 5b (tartate-resistant acid phosphatase 5b isoform), **TWEAK** – czynnik martwicy nowotworów wywołujący apoptozę (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), **WIF 1** – czynnik hamujący Wnt 1 (Wnt-inhibitory factor 1).

WSTĘP

Akronim zaburzenia mineralne i kostne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; CKD-MBD) wprowadzono w 2006 r. Obejmuje zespół zaburzeń układu kostnego – osteodystrofię nerkową, zaburzenia biochemiczne (nieprawidłowości gospodarki wapniowo-fosforanowej), także zwapnienia pozaszkieletowe w tkankach miękkich i układzie sercowo-naczyniowym [50]. Zaburzenia typowe dla CKD-MBD pojawiają się już w drugim stadium PChN [43].

Uważa się, że CKD - MBD może się przyczyniać do zwiększonej chorobowości i śmiertelności pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) [52]. W ostatnich latach wykazano, że zarówno składowe, jak czynniki regulujące gospodarkę kostną oraz wapniowo-fosforanową (np.: FGF-23, stężenie fosforanów) są zarówno czynnikiem ryzyka, jak i elementem patogenetycznym w rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z PChN [26,65].

SZLAK SYGNAŁOWY WNT/β-KATENINA

Nazwa szlaku Wnt/β-katenina powstała z połączenia nazwy agonisty – białka Wnt oraz efektora szlaku – β-kateniny. Rodzina białek Wnt jest grupą glikoprotein, których nazwa pochodzi od nazw dwóch genów – u *Drosophila wingless* oraz mysiego *Int1*, wytwarzających homologiczne białko, będące pierwszym odkrytym agonistą szlaku Wnt/β-katenina [74].

Aktywacja szlaku Wnt/β-katenina drogą klasyczną (kanoniczną) zachodzi przez połączenie białka Wnt z receptorem *Frizzled* oraz koreceptorem LRP 5 lub LRP 6 (LRP – low density lipoprotein receptor related protein). Powoduje to „dezaktywację” systemu degradującego β-kateninę (wewnątrzkomórkowego przekaźnika), co prowadzi do wzrostu jej stężenia w cytoplazmie, translokację do jądra komórkowego i dezaktywację czynnika transkrypcyjnego komórek (TCF – T cell factor), będącego represorem genów docelowych szlaku Wnt. Geny te są odpowiedzialne za takie procesy jak: proliferacja, różnicowanie, morfogeneza, apoptoza oraz migracja komórek [74].

Wykazano także, że białka Wnt mogą również wywoływać odpowiedź komórkową bez udziału β-kateniny – tzw. transdukcji sygnału drogą nieklasyczną (niekanoniczną). Obecnie znanych jest około 19 białek Wnt, które podzielono na dwie grupy: glikoproteiny o właściwościach transformujących aktywujące szlak kanoniczny (m.in. Wnt-1, Wnt-3A, Wnt-8, Wnt-8B) oraz białka nie wykazujące właściwości transformujących, przekazujące sygnał drogą niekanoniczną (m.in. Wnt-4, Wnt-5a, Wnt-11) [78]. Obecnie większość badań na temat roli układu Wnt/β-katenina w homeostazie układu kostnego i gospodarki mineralnej dotyczy aktywacji szlaku drogą klasyczną.

Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące roli szlaku sygnalizacyjnego Wnt/β-katenina w metabolizmie kostnym pochodzą z 1997 r., kiedy u 18-letniej chorej po wypadku komunikacyjnym, podczas rutynowej diagnostyki radiologicznej, stwierdzono zwiększoną masę kostną, powodującą nienaturalną odporność kości na urazy mechaniczne i złamania. Jak wykazały późniejsze badania za zmiany te była odpowiedzialna mutacja genu LRP 5 wzmacniająca jego funkcję [34,44].

Stymulacja szlaku Wnt/β-katenina oddziałuje w sposób bezpośredni i pośredni na osteoblasty, osteoklasty oraz osteocyty nasilając kościotworzenie i zahamowanie resorpcji kostnej. Prawdziwość powyższego stwierdzenia potwierdzono w licznych modelach zwierzęcych oraz u ludzi cierpiących na choroby monogenowe powodujące brak lub dysfunkcję składowych tego systemu. I tak, w zespole osteoporosis pseudoglioma mutacja powoduje utratę funkcji LRP 5 (brak transdukcji sygnału na drodze kanonicznej) – rozwój osteoporozy już w okresie dziecięcym [1]. Inaktywacja szlaku Wnt/β-katenina w szpiczaku mnogim skutkuje rozwojem zmian osteolitycznych [72]. Odwrotnie, mutacje wywołujące zwiększone przekaznictwo poprzez ten szlak, powodują powstanie takich chorób jak sklerostoza i choroba van Buchema, które charakteryzują się zwiększoną masą kostną [4].

Ze względu na ważność szlaku Wnt/β-katenina dla homeostazy organizmu, podlega ścisłej kontroli, przez liczne czynniki modulujące. System jest regulowany

m.in.: przez związanie białek Wnt w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (białko sFRP – secreted Frizzled-related protein lub WIF 1 – Wnt-inhibitory factor 1) lub bezpośrednią blokadę receptora (białko DKK – Dickkopf-related protein lub SCL – sklerostyna) (ryc. 1) [17,47].

SCL jest produktem genu SOST, którego *locus* znajduje się na chromosomie 17 (region 17q12-q21) [9]. Jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 28 kDa, syntetyzowaną przez dojrzałe osteocyty [59]. Przez związanie z receptorem LRP 5/6, hamuje Wnt-indukowany sygnał, ograniczając procesy kościotwórcze oraz nasilając resorpcję kości [5,81]. Regulacja ekspresji SCL jest złożona i nie do końca poznana. Do czynników nasilających ekspresję SCL zalicza się: kalcytoninę [31], stężenie fosforanów [27], BMP 2, 4 i 6 [69], TWEAK [76], kalcytriol [80], TNF- α [76], TGF- β [45], glikokortykosteroidy [69] oraz toksyny mocznicowe [20]. Wytwarzanie SCL zmniejsza się pod wpływem: parathormonu (PTH) [6,40], obciążenia mechanicznego kośćca [62], prostaglandyny E2 [28], hipoksji [29] oraz sirtuiny 1 [16] (tabela 1). Należy pamiętać, że większość danych dotyczących czynników regulujących wytwarzanie SCL pochodzi z badań *in vitro* i wymaga weryfikacji w badaniach klinicznych.

SKLEROSTYNA W CHOROBAH NEREK

Stężenie SCL we krwi wzrasta od 3 stadium PChN i osiąga wartości maksymalne u pacjentów dializowanych [20,56]. Wynika to najprawdopodobniej zarówno ze zwiększonego wytwarzania, jak i zmniejszonego klirensu nerkowego SCL w przypadku znacznego upośledzenia funkcji nerek [7,12,35]. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększone wytwarzanie SCL u pacjentów z PChN jest niezany. Podejrzewa się, że proces może być następstwem:

- hiperfosfatemii (dodatnia korelacja między stężeniem fosforanów a SCL w badaniach przekrojowych [56] oraz

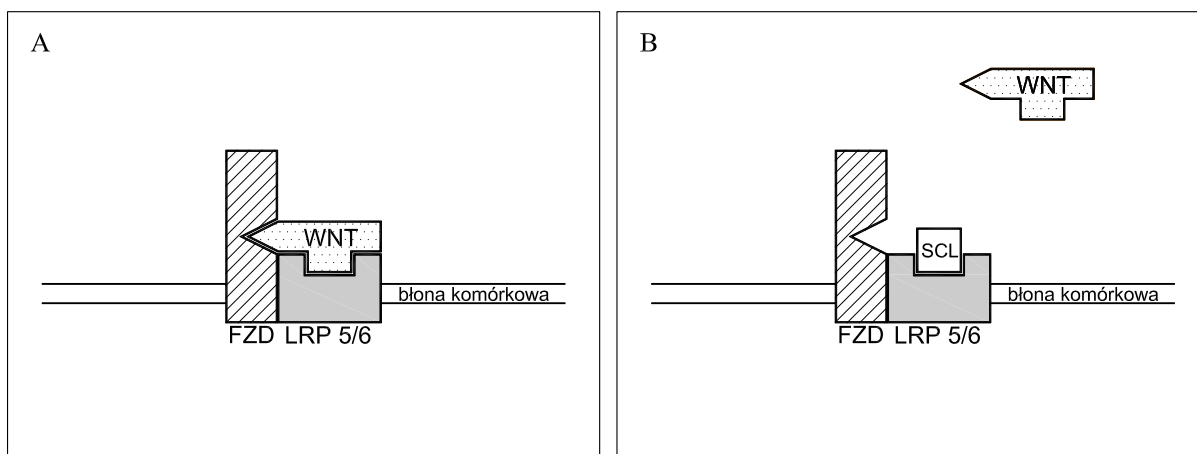
wzrost ekspresji SOST w modelu zwierzęcym pod wpływem diety bogatofosforanowej [27]);

- oporności osteocytów na działanie PTH [11,32]. PTH jest inhibitorem ekspresji SOST. W następstwie oporności receptorów w osteocytach na działanie parathormonu w PChN, proces hamowania ekspresji SOST pod wpływem PTH zostaje zablokowany, co powoduje nieograniczone wytwarzanie SCL przez osteocyty. U pacjentów z PChN obserwuje się wysokie stężenia zarówno PTH jak i SCL, co prawdopodobnie odzwierciedla oporność osteocytów na działanie PTH [12];
- upośledzonego wiązania się SCL ze swoistymi receptorami. Podwyższone stężenie SCL ma umożliwić przełamanie oporności receptorowej [61];
- zwiększonego wytwarzania pozaszkieletowego. Prawdziwość tej hipotezy zdają się potwierdzać wyniki, w których nie wykazano związku między wytwarzaniem SCL w osteocytach, a jej stężeniem we krwi [63].

Miejsce zwiększonego pozaszkieletowego wytwarzania SCL u pacjentów z PChN wciąż jest przedmiotem kontrowersji. W modelu zwierzęcym wykazano zwiększone wytwarzanie SCL w uszkodzonych nerkach oraz mięśniówce naczyń [25,83]. U chorych dializowanych stwierdzono podwyższoną ekspresję SCL w zwapniałych zastawkach aortalnych oraz zmianach skórnych u pacjentów z kalcyfilaksją [8,39]. Natomiast w ocenie tętnic nadbrzusznnych nie wykazano różnic w stopniu ekspresji tego białka między naczyniami z i bez kalcyfikacji [60]. Rozbieżności mogą wynikać z różnic w zastosowanych technikach i protokołach badawczych (np.: rodzaj naczynia poddanego badaniu).

SKLEROSTYNA I KOŚCI

Pacjenci z PChN są narażeni na większe niż populacja ogólna ryzyko złamań kości [2,15]. Ryzyko wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania niewydolności nerek i jest



Ryc. 1. Mechanizm procesu aktywacji i hamowania szlaku Wnt/β katenina. A - Aktywacja szlaku Wnt/β katenina poprzez przyłączenie liganda (białko Wnt) do kompleksu: receptor Frizzled (FZD) – koreceptor LRP 5/6. B - Inaktywacja szlaku Wnt/β katenina poprzez łączenie zewnątrzkomórkowego inhibitora tego szlaku – sklerostyny (SCL) z koreceptorem LRP 5/6

Tabela 1. Czynniki regulujące ekspresję sklerostyny

Nasilające	Hamujące
BMP 2, 4, 6	hipoksja
fosforany	obciążenie mechaniczne kośćca
glikokortykosteroidy	parathormon
kalcytonina	prostaglandyna E2
kalcytriol	sirtuina 1
TNF- α	
TGF- β	
toksyny mocznicowe	
TWEAK	

BMP - białka morfogenetyczne kości (bone morphogenetic proteins), TWEAK - czynnik martwicy nowotworów wywołujący apoptozę (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), TNF- α - czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), TGF- β - transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β)

najwyższe u chorych dializowanych. W zgodzie z fizjologiczną rolą SCL, która powoduje utratę masy kostnej, u chorych hemodializowanych wykazano, że stężenie SCL wiąże się z ubytkiem masy kostnej [48]. Wysokie stężenia SCL łączą się także z niskimi wskaźnikami histologicznymi kościotworzenia w tej grupie [10]. Biorąc pod uwagę to, że sklerostyna hamuje tworzenie kości i nasila ich resorpcję, należałoby się spodziewać ujemnej korelacji SCL z markerami kościotworzenia i dodatniej ze wskaźnikami resorpcji kostnej. W większości prac nie wykazano korelacji odzwierciedlających powyższy mechanizm. Wykazywano ujemną korelację zarówno z markerami kościotworzenia (β -ALP) jak i resorpcji kostnej (CTX, TRAP-5 β) [19,32], bądź tylko ze wskaźnikami kościotworzenia (β -ALP) i bez powiązań z markerami resorpcji (CTX) [14], lub też tylko z markerami resorpcji (CTX) [12]. Trudno znaleźć jednoznaczne wytłumaczenie powyższych rozbieżności. Na pewno wynikają one po części z następujących faktów:

- w większości badań jako marker resorpcji kostnej używano CTX, który ulega kumulacji w niewydolności nerek [73],
- w części badań nie uwzględniano zasobów witaminy D. Jak wiadomo, zarówno niedobór jak i nadmiar tej witaminy wpływa na metabolizm kostny,
- metabolizm kostny jest wypadkową działania różnych czynników, takich jak m.in.: zasoby witaminy D, stężenie PTH czy osteoprotegeryny. Wszystkie te czynniki wywierają przeciwstawne bądź też addytywne działania na tkankę kostną [53]. Trudno się więc spodziewać liniowych zależności między dwoma badanymi zmiennymi, bez uwzględnienia innych czynników modulujących, co najczęściej jest niemożliwe w badaniach przekrojowych,
- wpływ SCL na ubytek masy kostnej jest modulowany przez stężenie PTH. Jak wykazano na modelu zwie-

rzęcym, SCL powoduje zmiany w architekturze kośćca jedynie przy niskich stężeniach PTH odpowiadających tym, które są spotykane w adynamicznej chorobie kości [51]. Natomiast wysokie stężenia PTH znoszą negatywne działania SCL na kośćciec [13].

Dodatkową trudnością w określeniu roli SCL w metabolizmie tkanki kostnej są obserwacje, które zarówno u osób zdrowych, jak i z PChN, wykazały związek wyższych stężeń SCL z wyższą masą kostną [11,32,70]. Brak jest jeszcze zadowalającego wyjaśnienia powyższej obserwacji. Spekuluje się, że korelacja może odzwierciedlać liczbę osteocytów wytwarzających SCL, co ma odzwierciedlać większą masą kostną [11,71]. Brak jest danych czy SCL zwiększa ryzyko wystąpienia złamań u pacjentów z PChN.

SKLEROSTYNA I ZWAPNIENIA NACZYNIOWE

Jedną z konsekwencji zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w PChN są zwapnienia pozaszkieletowe, w tym kalcyfikacja naczyń krwionośnych. W patogenezie powstawania zwapnień naczyniowych znaczenie ma wiele czynników ryzyka: tradycyjne (wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, obecność choroby sercowo-naczyniowej) oraz nietradycyjne (m.in.: zapalenie, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, etc.).

Kalcyfikacja naczyń jest aktywnym procesem, w którym dochodzi do zmiany fenotypu komórek mięśni gładkich naczyń i różnicowania ich w kierunku komórek osteoblastopodobnych [67].

Główną rolę w procesie ektopowej kalcyfikacji odgrywa hiperfosfatemia [26,67]. Powoduje aktywację szlaku Wnt/ β -katenina, wpływając na zmianę fenotypu komórek mięśni gładkich ścian naczyń w kierunku komórek osteoblasto-

Tabela 2. Związek stężenia sklerostyny ze zwapnieniami naczyniowymi

Badanie	Rodzaj badania	Liczba osób badanych	Populacja	Rodzaj naczynia	Korelacja pomiędzy stężeniem sklerostyny a zwapnieniami naczyniowymi
Balci et al. [3]	przekrojowe	350	HD	przetoka tętniczo-żylna	ujemna
Claes et al. [14]	przekrojowe	154	ND-CKD	aorta	ujemna
Delanaye et al. [19]	przekrojowe	164	HD	aorta	ujemna
Evenepoel et al. [24]	prospektywne	268	KTX	aorta	ujemna
Jean et al. [33]	przekrojowe	207	HD	aorta	ujemna
Lee et al. [42]	przekrojowe	227	HD	aorta	ujemna
Yang et al. [82]	przekrojowe	125	HD	aorta	ujemna
Brandenburg et al. [8]	przekrojowe	67	HD	tętnice wieńcowe	brak
Desjardins et al. [20]	przekrojowe	140	ND-CKD, HD	aorta, tętnice wieńcowe	brak
Lv et al. [46]	przekrojowe	97	ND-CKD	tętnice	dodatnia
Morena et al. [53]	przekrojowe	241	ND-CKD	tętnice wieńcowe	dodatnia
Pelletier et al. [55]	przekrojowe	53	HD	aorta	dodatnia
Qureshi et al. [60]	przekrojowe	89	HD, PD	tętnice nadbrzuszne, tętnice wieńcowe	dodatnia
Wang et al. [77]	przekrojowe	161	ND-CKD	aorta	dodatnia

KTX – przeszczepienie nerki, HD – hemodializa, ND-CKD – przewlekła choroba nerek w okresie przeddializacyjnym, PD – dializa otrzewnowa.

dobnych [49,64]. Wysunięto hipotezę, że sklerostyna, jako inhibitor tego szlaku, miałaby antagonizować proces i działać ochronnie. Wysoki poziom SCL miałby hamować proces różnicowania się komórek ścian naczyniowych w kierunku komórek osteoblastopodobnych i przez to zapobiegać nadmiernej kalcyfikacji w układzie naczyniowym [14,82].

W siedmiu badaniach obejmujących całe spektrum pacjentów z PChN (tabela 2) wykazano, że wysokie stężenie SCL wiąże się z mniejszą kalcyfikacją naczyń [3,14,19,24,33,42,82]. W trzech cytowanych badaniach [3,14,24] w analizie jednoczynnikowej stężenie SCL korelowało dodatnio ze stopniem zaawansowania zwapnień w układzie naczyniowym. Natomiast po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej m.in. takich zmiennych jak wiek, płeć, stężenie PTH, obecność cukrzycy, palenie tytoniu, stężenie witaminy D, uzyskano odwrotną zależność, tj.: wysokie stężenie SCL wiązało się z mniejszym nasileniem zwapnień naczyniowych. Wyniki te potwierdzałyby hipotezę, że wzmocniona synteza SCL w PChN działa ochronnie i powoduje spowolnienie kalcyfikacji naczyń.

Opublikowano również pięć badań przekrojowych wykazujących odwrotną zależność. Zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej wyższe stężenie SCL wiązało się z większym stopniem kalcyfikacji naczyń [46,53,55,60,77]. Istnieją także prace niewykazujące związku między stężeniem sklerostyny, a zwapnieniami naczyniowymi [8,20] lub wprost proporcjonalną zależność między stężeniem SCL, a stopniem kalcyfikacji zastawki aortalnej [8].

Zaobserwowane rozbieżności mogą wynikać z następujących przyczyn:

- w cytowanych badaniach stosowano różne metody pomiaru zwapnień naczyniowych (RTG, tomografia komputerowa, badanie histologiczne),
- zwapnienia były oceniane w różnych częściach drzewa naczyniowego (naczynia wieńcowe, przetoka tętniczo-żylna, aorta brzuszna),
- badaniami objęto różne populacje pacjentów z PChN (leczeni zachowawczo, dializowani oraz po przeszczepieniu nerki),
- stężenia SCL były oceniane za pomocą różnych zestawów ELISA, co uniemożliwia bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników, a także może wpływać na ich interpretację [58],
- w analizie wieloczynnikowej uwzględniano różne zmienne współtwarzające, co również mogło wpłynąć na jej wynik.

Niewątpliwie, analizując dostępne piśmiennictwo daje się odczuć brak badań prospektywnych, które w sposób jednoznaczny pozwoliłyby wyjaśnić rolę SCL w rozwoju zwapnień naczyniowych. Należy pamiętać, że na podstawie badań przekrojowych nie możemy wnioskować na temat związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy SCL, a kalcyfikacją naczyń.

Podjęto także próbę wykorzystania SCL jako nieinwazyjnego markera służącego do oceny stopnia zaawansowania zwapnień w układzie naczyniowym pacjentów z PChN. Chociaż wykazano, że SCL może służyć jako wskaźnik stopnia zaawansowania zwapnień naczynio-

Tabela 3. Związek stężenia sklerostyny z ryzykiem śmiertelności

Badanie	Liczba osób badanych	Populacja	Wpływ wysokiego stężenia sklerostyny na ryzyko zgonu
Gonçalves et al.[30]	91	HD	zwiększone
Desjardins et al.[20]	140	ND-CKD, HD	brak
Delanaye et al.[19]	164	HD	brak
Kannbay et al.[36]	173	ND-CKD	brak
Kirkpantur et al.[38]	350	HD	brak
Nowak et al.[54]	239	HD	brak
Viaene et al.[75]	100	HD	brak
Drechsler et al.[22]	673	HD, PD	zmniejszone
Jean et al.[33]	207	HD	zmniejszone

HD – hemodializa, ND-CKD – przewlekła choroba nerek w okresie przeddializacyjnym, PD – dializa otrzewnowa.

wych, to biorąc pod uwagę niewielką wartość pola pod krzywą ROC (AUC 0,68) raczej nie należy się spodziewać by zyskała zastosowanie w codziennych warunkach klinicznych [60].

SKLEROSTYNA JAKO PREDYKTOR ZGONU PACJENTÓW Z PChN

Wciąż brak jest jednoznacznej odpowiedzi, czy na podstawie stężenia sklerostyny można przewidzieć długość życia pacjentów z PChN. Interpretacja danych literaturowych jest tyle utrudniona, że w piśmiennictwie jest duża dowolność w interpretowaniu uzyskanych wyników – prezentowane są liczne modele analiz wieloczynnikowych, stosowane są złożone punkty końcowe łączące epizody sercowo-naczyniowe ze śmiertelnością, etc. Stosując najbardziej rygorystyczne podejście do interpretacji opublikowanych wyników, uwzględniające jedynie najbardziej złożone modele analizy wieloczynnikowej jedni autorzy wykazali, że wysokie [30] a inni, że niskie [22,33] stężenia SCL są czynnikiem prognostycznym śmiertelności. Natomiast w sześciu przypadkach nie wykazano takiego związku [19,20,36,38,54,75] (tabela 3). Uzyskane dotychczas wyniki podsumowano w niedawno opublikowanej metaanalizie, która nie wykazała istotnego związku między stężeniem SCL, a śmiertelnością pacjentów z PChN [37]. Rozbieżności w uzyskanych wynikach mogą być następstwem zróżnicowanych grup pacjentów objętych badaniem (tj.: różny stopień zaawansowania zmian naczyniowych na początku obserwacji), różnic w ocenianych punktach końcowych (śmiertelność sercowo-naczyniowa, całkowita, użycie złożonych punktów końcowych) oraz metodyki oznaczania SCL.

SKUTKI BIOLOGICZNE MODYFIKACJI STĘŻENIA SKLEROSTYNY W PChN

Dane eksperymentalne dotyczące wpływu modyfikacji stężenia SCL na skutki biologiczne są skąpe. W modelu

zwierzęcym odzwierciedlającym adynamiczną chorobę kości wykazano korzystny wpływ przeciwciał anti-SCL na strukturę kości. Antagonizacja działania SCL nie miała wpływu na kośćciec w modelu ze zwiększonym obrotem kostnym [51]. W innym modelu zwierzęcym neutralizacja DKK1 (kolejny antagonistą szlaku Wnt/ β -katenina) spowodowała zmniejszenie zwapnień naczyniowych oraz poprawę w osteodystrofii nerkowej [25].

Jest niewiele danych dotyczących wpływu leczenia zaburzeń mineralnych na poziom SCL we krwi u ludzi z PChN. Wykazano, że sewelamer istotnie obniżał stężenie SCL u chorych z 3 i 4 stopniem PChN [18]. Doxercalciferol natomiast zwiększał ekspresję SCL w osteocytach u dializowanych pacjentów pediatrycznych [57]. W 2015 r. na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego w San Diego przedstawiono także pracę, w której terapia cinacalcetem wiązała się ze wzrostem stężenia SCL u chorych hemodializowanych [79]. Zabieg paratyroidotomii u pacjentów z nadczynnością przytarczyc po zabiegu przeszczepienia nerki również powoduje wzrost stężenia SCL [23]. Powyższe dane wydają się potwierdzać wykazany *in vitro* supresyjny wpływ PTH na wytwarzanie SCL. Kontekst kliniczny tych doniesień jest niejasny i brak danych czy obserwowane zmiany wpływają na rokowanie pacjentów leczonych z powodu zaburzeń mineralnych w przebiegu PChN.

PODSUMOWANIE

Ostatnie lata wzbogaciły wiedzę o nowe informacje dotyczące ścisłych powiązań między czynnikami regulującymi gospodarkę kostno-mineralną, a rozwojem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym pacjentów z PChN. Sztandarowym przykładem może być FGF-23 czy osteoprotegeryna, które będąc aktywnie zaangażowane w metabolizm kostny stanowią także czynniki pro-

gnostyczne zgonu pacjentów z chorobami nerek [41,66]. Wzrasta zainteresowanie rolą szlaku Wnt/ β -katenina w homeostazie układu kostnego. Modułacja działania układu otworzyła nowe perspektywy leczenia osteoporozy dzięki wprowadzeniu do badań klinicznych przeciwciał monoklonalnych przeciwko sklerostynie, takich jak: romosozumad i blosozumad [21,68]. Przesłanki teoretyczne wskazują, że SCL powinna odgrywać główną rolę w rozwoju powikłań mineralno-kostnych w PChN. Obecnie trwają intensywne badania nad określeniem roli SCL w patogenezie powstawania zwąpień w układzie naczyniowym, osteodystrofii nerkowej i rokowania pacjentów z PChN (w 2016 r. opublikowano 3 prace

miesięcznie o roli SCL w nefrologii). Obecnie wydaje się, że natura pilnie strzeże swoich tajemnic i mimo dużej liczby prac pojawia się więcej znaków zapytania, niż jednoznacznych odpowiedzi. Wskazuje to na ogromną potrzebę danych pochodzących z dobrze zaplanowanych badań prospektywnych, oceniających tzw. "twarde" punkty końcowe. Jest to o tyle ważne, że odpowiedź na powyższe pytania może pozwolić na stworzenie nowych metod terapeutycznych polegających na modyfikacji stężenia opisywanego inhibitora szlaku Wnt/ β -katenina w prewencji bądź leczeniu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i kostnego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ai M., Heeger S., Bartels C.F., Schelling D.K., Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group: Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005; 77: 741-753
- [2] Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., Weiss N.S., Beresford S.A., Heckbert S.R., Wong C., Stehman-Breen C.: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2000; 58: 396-399
- [3] Balci M., Kirkpantur A., Turkvatan A., Mandiroglu S., Ozturk E., Afsar B.: Sclerostin as new key player in arteriovenous fistula calcification. *Herz*, 2015; 40: 289-297
- [4] Balemans W., Ebeling M., Patel N., Van Hul E., Olson P., Dioszegi M., Lacza C., Wuyts W., Van Den Ende J., Willems P., Paes-Alves A.F., Hill S., Bueno M., Ramos F.J., Tacconi P. wsp.: Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of novel secreted protein (SOST). *Hum. Mol. Genet.*, 2001; 10: 537-543
- [5] Baron R., Kneissel M.: WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat. Med.*, 2013; 19: 179-192
- [6] Bellido T., Ali A.A., Gubrij I., Plotkin L.I., Fu Q., O'Brien C.A., Manolagas S.C., Jilka R.L.: Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*, 2005; 146: 4577-4583
- [7] Bonani M., Rodriguez D., Fehr T., Mohebbi N., Brockmann J., Blum M., Graf N., Frey D., Wüthrich R.P.: Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. *Kidney Blood Press. Res.*, 2014; 39: 230-239
- [8] Brandenburg V.M., Kramann R., Koos R., Krüger T., Schurgers L., Mühlenbruch G., Hübner S., Gladziwa U., Drechsler C., Ketteler M.: Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 2013; 14: 219
- [9] Brunkow M.E., Gardner J.C., Van Ness J., Paepers B.W., Kovacevich B.R., Proll S., Skonier J.E., Zhao L., Sabo P.J., Fu Y., Alisch R.S., Gillett L., Colbert T., Tacconi P., Galas D. wsp.: Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, novel cystine knot-containing protein. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 68: 577-589
- [10] Cejka D., Herberth J., Branscum A.J., Fardo D.W., Monier-Faugere M.C., Diarra D., Haas M., Malluche H.H.: Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011; 6: 877-882
- [11] Cejka D., Jäger-Lansky A., Kieweg H., Weber M., Bieglmayer C., Haider D.G., Diarra D., Patsch J.M., Kainberger F., Bohle B., Haas M.: Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012; 27: 226-230
- [12] Cejka D., Marculescu R., Kozakowski N., Plischke M., Reiter T., Gessl A., Haas M.: Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 248-255
- [13] Cejka D., Parada-Rodriguez D., Pichler S., Marculescu R., Kramer I., Kneissel M., Gross T., Reisinger A., Pahr D., Monier-Faugere M.C., Haas M., Malluche H.H.: Only minor differences in renal osteodystrophy features between wild-type and sclerostin knockout mice with chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2016; 90: 828-834
- [14] Claes K.J., Viaene L., Heye S., Meijers B., d'Haese P., Evenepoel P.: Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 3221-3228
- [15] Coco M., Rush H.: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 1115-1121
- [16] Cohen-Kfir E., Artsi H., Levin A., Abramowitz E., Bajayo A., Gurt I., Zhong L., D'Urso A., Toiber D., Mostoslavsky R., Dresner-Pollak R.: Sirt1 is regulator of bone mass and repressor of Sost encoding for sclerostin, bone formation inhibitor. *Endocrinology*, 2011; 152: 4514-4524
- [17] Cruciat C.M., Niehrs C.: Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2013; 5: a015081
- [18] de Oliveira R.B., Gracioli F.G., dos Reis L.M., Canela A.L., Cuppari L., Canziani M.E., Carvalho A.B., Jorgetti V., Moysés R.M.: Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28: 2510-2517
- [19] Delanaye P., Krzesinski J.M., Warling X., Moonen M., Smelten N., Médart L., Bruyère O., Reginster J.Y., Pottel H., Cavalier E.: Clinical and biological determinants of sclerostin plasma concentration in hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.*, 2014; 128: 127-134
- [20] Desjardins L., Liabeuf S., Oliveira R.B., Louvet L., Kamel S., Lemke H.D., Vanholder R., Choukroun G., Massy Z.A., European Uremic Toxin (EUTox) Work Group: Uremic toxicity and sclerostin in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Ther.*, 2014; 10: 463-470
- [21] Drake M.T., Farr J.N.: Inhibitors of sclerostin: emerging concepts. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014; 26: 447-452
- [22] Drechsler C., Evenepoel P., Vervloet M.G., Wanner C., Ketteler M., Marx N., Floege J., Dekker F.W., Brandenburg V.M., NECOSAD Study Group: High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015; 30: 288-293

- [23] Evenepoel P., Claes K., Viaene L., Bammens B., Meijers B., Nae-sens M., Sprangers B., Kuypers D.: Decreased circulating sclerostin levels in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation*, 2016; 100: 2188-2193
- [24] Evenepoel P., Goffin E., Meijers B., Kanaan N., Bammens B., Coche E., Claes K., Jadoul M.: Sclerostin serum levels and vascular calcification progression in prevalent renal transplant recipients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100: 4669-4676
- [25] Fang Y., Ginsberg C., Seifert M., Agapova O., Sugatani T., Register T.C., Freedman B.I., Monier-Faugere M.C., Malluche H., Hruska K.A.: CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014; 25: 1760-1773
- [26] Fang Y., Ginsberg C., Sugatani T., Monier-Faugere M.C., Malluche H., Hruska K.A.: Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.*, 2014; 85: 142-150
- [27] Ferreira J.C., Ferrari G.O., Neves K.R., Cavallari R.T., Dominguez W.V., Dos Reis L.M., Gracioli F.G., Oliveira E.C., Liu S., Sabbagh Y., Jorgetti V., Schiavi S., Moysés R.M.: Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease - role of sclerostin? *PLoS One*, 2013; 8: e79721
- [28] Galea G.L., Sinters A., Meakin L.B., Zaman G., Sugiyama T., Lanyon L.E., Price J.S.: Sost down-regulation by mechanical strain in human osteoblastic cells involves PGE2 signaling via EP4. *FEBS Lett.*, 2011; 585: 2450-2454
- [29] Genetos D.C., Toupadakis C.A., Raheja L.F., Wong A., Papanicolaou S.E., Fyhrle D.P., Loots G.G., Yellowley C.E.: Hypoxia decreases sclerostin expression and increases Wnt signaling in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.*, 2010; 110: 457-467
- [30] Gonçalves F.L., Elias R.M., dos Reis L.M., Gracioli F.G., Zampieri F.G., Oliveira R.B., Jorgetti V., Moysés R.M.: Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.*, 2014; 15: 190
- [31] Gooi J.H., Pompolo S., Karsdal M.A., Kulkarni N.H., Kalajzic I., McAhren S.H., Han B., Onyia J.E., Ho P.W., Gillespie M.T., Walsh N.C., Chia L.Y., Quinn J.M., Martin T.J., Sims N.A.: Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone*, 2010; 46: 1486-1497
- [32] Ishimura E., Okuno S., Ichii M., Norimine K., Yamakawa T., Shoji S., Nishizawa Y., Inaba M.: Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 4315-4320
- [33] Jean G., Chazot C., Bresson E., Zaoui E., Cavalier E.: High serum sclerostin levels are associated with better outcome in haemodialysis patients. *Nephron*, 2016; 132: 181-190
- [34] Johnson M.L., Gong G., Kimberling W., Reckér S.M., Kimmel D.B., Recker R.B.: Linkage of gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 60: 1326-1332
- [35] Kakareko K., Ryzewska-Rosolowska A., Brzosko S., Gozdzi-iewicz-Lapinska J., Koc-Zorawska E., Samocik P., Kozłowski R., Mysliwiec M., Naumnik B., Hryszko T.: Renal handling of sclerostin in response to acute glomerular filtration decline. *Horm. Metab. Res.*, 2016; 48: 457-461
- [36] Kanbay M., Siritopol D., Saglam M., Kurt Y.G., Gok M., Cetinkaya H., Karaman M., Unal H.U., Oguz Y., Sari S., Eyileten T., Goldsmith D., Vural A., Veisa G., Covic A. wsp.: Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: E1854-E1861
- [37] Kanbay M., Solak Y., Siritopol D., Aslan G., Afsar B., Yazici D., Covic A.: Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.*, 2016; 48: 2029-2042
- [38] Kirkpantur A., Balci M., Turkvatan A., Afsar B.: Serum sclerostin levels, arteriovenous fistula calcification and 2-years all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients. *Nefrologia*, 2016; 36: 24-32
- [39] Kramann R., Brandenburg V.M., Schurgers L.J., Ketteler M., Westphal S., Leisten I., Bovi M., Jahnen-Dechent W., Knüchel R., Floege J., Schneider R.K.: Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28: 856-868
- [40] Kramer I., Loots G.G., Studer A., Keller H., Kneissel M.: Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *J. Bone Miner. Res.*, 2010; 25: 178-189
- [41] Kuźniewski M., Fedak D., Dumnicka P., Stępień E., Kuśnierz-Cabala B., Cwynar M., Sułowicz W.: Osteoprotegerin and osteoprotegerin/TRAIL ratio are associated with cardiovascular dysfunction and mortality among patients with renal failure. *Adv. Med. Sci.*, 2016; 61: 269-275
- [42] Lee Y.T., Ng H.Y., Chiu T.T., Li L.C., Pei S.N., Kuo W.H., Lee C.T.: Association of bone-derived biomarkers with vascular calcification in chronic hemodialysis patients. *Clin. Chim. Acta*, 2016; 452: 38-43
- [43] Levin A., Bakris G.L., Molitch M., Smulders M., Tian J., Williams L.A., Andress D.L.: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.*, 2007; 71: 31-38
- [44] Little R.D., Carulli J.P., Del Mastro R.G., Dupuis J., Osborne M., Folz C., Manning S.P., Swain P.M., Zhao S.C., Eustace B., Lappe M.M., Spitzer L., Zweier S., Braunschweiler K., Benckekroun Y. wsp.: mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002; 70: 11-19
- [45] Loots G.G., Keller H., Leupin O., Murugesu D., Collette N.M., Genetos D.C.: TGF- β regulates sclerostin expression via the ECR5 enhancer. *Bone*, 2012; 50: 663-669
- [46] Lv W., Guan L., Zhang Y., Yu S., Cao B., Ji Y.: Sclerostin as new key factor in vascular calcification in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Int. Urol. Nephrol.*, 2016; 48: 2043-2050
- [47] MacDonald B.T., Tamai K., He X.: Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev. Cell*, 2009; 17: 9-26
- [48] Malluche H.H., Davenport D.L., Cantor T., Monier-Faugere M.C.: Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014; 9: 1254-1262
- [49] Martínez-Moreno J.M., Muñoz-Castañeda J.R., Herencia C., Oca A.M., Estepa J.C., Canalejo R., Rodríguez-Ortiz M.E., Perez-Martinez P., Aguilera-Tejero E., Canalejo A., Rodríguez M., Almadén Y.: In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/ β -catenin activation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2012; 303: F1136-F1144
- [50] Moe S., Drüeke T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., Ott S., Sprague S., Lameire N., Eknoyan G., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 2006; 69: 1945-1953
- [51] Moe S.M., Chen N.X., Newman C.L., Organ J.M., Kneissel M., Kramer I., Gattone V.H., Allen M.R.: Anti-sclerostin antibody treatment in rat model of progressive renal osteodystrophy. *J. Bone Miner. Res.*, 2015; 30: 499-509
- [52] Moldovan D., Rusu C., Kacso I.M., Potra A., Patiu I.M., Gherman-Caprioara M.: Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. *Clujul Med.*, 2016; 89: 94-103
- [53] Morena M., Jaussent I., Dupuy A.M., Bargnoux A.S., Kuster N., Chenine L., Leray-Moragues H., Klouche K., Vernhet H., Canaud B., Cristol J.P.: Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015; 30: 1345-1356

- [54] Nowak A., Artunc F., Serra A.L., Pollock E., Krayenbühl P.A., Müller C., Friedrich B.: Sclerostin quo vadis? - is this useful long-term mortality parameter in prevalent hemodialysis patients? *Kidney Blood Press. Res.*, 2015; 40: 266-276
- [55] Pelletier S., Confavreux C.B., Haesebaert J., Guebre-Egziabher F., Bacchetta J., Carlier M.C., Chardon L., Laville M., Chapurlat R., London G.M., Lafage-Proust M.H., Fouque D.: Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in hemodialysis patients? *Osteoporos. Int.*, 2015; 26: 2165-2174
- [56] Pelletier S., Dubourg L., Carlier M.C., Hadj-Aissa A., Fouque D.: The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013; 8: 819-823
- [57] Pereira R.C., Jüppner H., Gales B., Salusky I.B., Wesseling-Perry K.: Osteocytic protein expression response to doxercalciferol therapy in pediatric dialysis patients. *PLoS One*, 2015; 10: e0120856
- [58] Piec I., Washbourne C., Tang J., Fisher E., Greeves J., Jackson S., Fraser W.D.: How accurate is your sclerostin measurement? Comparison between three commercially available sclerostin ELISA kits. *Calcif. Tissue Int.*, 2016; 98: 546-555
- [59] Poole K.E., van Bezooijen R.L., Loveridge N., Hamersma H., Papapoulos S.E., Löwik C.W., Reeve J.: Sclerostin is delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.*, 2005; 19: 1842-1844
- [60] Qureshi A.R., Olauson H., Witas P., Haarhaus M., Brandenburg V., Wernerson A., Lindholm B., Söderberg M., Wennberg L., Nordfors L., Ripsveden J., Barany P., Stenvinkel P.: Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int.*, 2015; 88: 1356-1364
- [61] Register T.C., Hruska K.A., Divers J., Bowden D.W., Palmer N.D., Carr J.J., Wagenknecht L.E., Hightower R.C., Xu J., Smith S.C., Dietzen D.J., Langefeld C.D., Freedman B.I.: Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 315-321
- [62] Robling A.G., Niziolek P.J., Baldrige L.A., Condon K.W., Allen M.R., Alam I., Mantila S.M., Gluhak-Heinrich J., Bellido T.M., Harris S.E., Turner C.H.: Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 5866-5875
- [63] Roforth M.M., Fujita K., McGregor U.I., Kirmani S., McCready L.K., Peterson J.M., Drake M.T., Monroe D.G., Khosla S.: Effects of age on bone mRNA levels of sclerostin and other genes relevant to bone metabolism in humans. *Bone*, 2014; 59: 1-6
- [64] Rong S., Zhao X., Jin X., Zhang Z., Chen L., Zhu Y., Yuan W.: Vascular calcification in chronic kidney disease is induced by bone morphogenetic protein-2 via mechanism involving the Wnt/ β -catenin pathway. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2014; 34: 2049-2060
- [65] Scialla J.J., Xie H., Rahman M., Anderson A.H., Isakova T., Ojo A., Zhang X., Nessel L., Hamano T., Grunwald J.E., Raj D.S., Yang W., He J., Lash J.P., Go A.S. wsp.: Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014; 25: 349-360
- [66] Seiler S., Reichart B., Roth D., Seibert E., Fliser D., Heine G.H.: FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 3983-3989
- [67] Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M.: Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ. Res.*, 2011; 109: 697-711
- [68] Sugiyama T., Torio T., Miyajima T., Kim Y.T., Oda H.: Romosozumab and blosozumab: alternative drugs of mechanical strain-related stimulus toward cure for osteoporosis. *Front. Endocrinol.*, 2015; 6: 54
- [69] Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C., Winkler D.G., Latham J.A.: Unique regulation of SOST, the sclerosteosis gene, by BMPs and steroid hormones in human osteoblasts. *Bone*, 2004; 35: 448-454
- [70] Szulc P., Boutroy S., Vlayaphiou N., Schoppet M., Rauner M., Chapurlat R., Hamann C., Hofbauer L.C.: Correlates of bone microarchitectural parameters and serum sclerostin levels in men: the STRAMBO study. *J. Bone Miner. Res.*, 2013; 28: 1760-1770
- [71] Thambiah S., Roplekar R., Manghat P., Fogelman I., Fraser W.D., Goldsmith D., Hampson G.: Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif. Tissue Int.*, 2012; 90: 473-480
- [72] Tian E., Zhan F., Walker R., Rasmussen E., Ma Y., Barlogie B., Shaughnessy J.D.Jr.: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 2483-2494
- [73] Ureña P., De Vernejoul M.C.: Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int.*, 1999; 55: 2141-2156
- [74] van Amerongen R., Nusse R.: Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*, 2009; 136: 3205-3214
- [75] Viaene L., Behets G.J., Claes K., Meijers B., Blocki F., Brandenburg V., Evenepoel P., D'Haese P.C.: Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28: 3024-3030
- [76] Vincent C., Findlay D.M., Welldon K.J., Wijenayaka A.R., Zheng T.S., Haynes D.R., Fazzalari N.L., Evdokiou A., Atkins G.J.: Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF α induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.*, 2009; 24: 1434-1449
- [77] Wang X.R., Yuan L., Zhang J.J., Hao L., Wang D.G.: Serum sclerostin values are associated with abdominal aortic calcification and predict cardiovascular events in patients with chronic kidney disease stages 3-5D. *Nephrology*, 2017; 22: 286-292
- [78] Widelitz R.: Wnt signaling through canonical and non-canonical pathways: recent progress. *Growth Factors*, 2005; 23: 111-116
- [79] Więcek A., Kuczera P., Adamczak M.: Treatment with cinacalcet increases sclerostin concentration in hemodialysed patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015; 26: 204A
- [80] Wijenayaka A.R., Yang D., Prideaux M., Ito N., Kogawa M., Anderson P.H., Morris H.A., Solomon L.B., Loots G.G., Findlay D.M., Atkins G.J.: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates human SOST gene expression and sclerostin secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015; 413: 157-167
- [81] Williams B.O.: Insights into the mechanisms of sclerostin action in regulating bone mass accrual. *J. Bone Miner. Res.*, 2014; 29: 24-28
- [82] Yang C.Y., Chang Z.F., Chau Y.P., Chen A., Yang W.C., Yang A.H., Lee O.K.: Circulating Wnt/ β -catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015; 30: 1356-1363
- [83] Zhu D., Mackenzie N.C., Millán J.L., Farquharson C., MacRae V.E.: The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*, 2011; 6: e19595

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.