

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XXXX
2 0 1 0
SUPPLEMENT 9**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Sylvia Małgorzewicz

**Stan odżywienia a wybrane czynniki ryzyka
sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle
leczonych za pomocą hemodializy
oraz dializy otrzewnowej**

*Nutritional status and selected cardio-vascular
risk factors in patients on maintenance hemodialysis
and peritoneal dialysis*

Rozprawa habilitacyjna

Zakład Dietetyki Ogólnej
Katedry Żywienia Klinicznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesława Łysiak-Szydłowska

Gdańsk 2010

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
prof. dr Marek Grzybiak

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD

dr hab. Tomasz Bączek, dr hab. Zdzisław Bereznowski, prof. nadzw., mgr inż. Anna Grygorowicz,
prof. dr hab. Andrzej Hellmann, dr hab. Jerzy Kuczkowski, dr Włodzimierz Kuta, mgr Józefa de Laval,
prof. dr hab. Krzysztof Narkiewicz, dr hab. Michał Obuchowski, prof. nadzw.,
prof. dr hab. Zbigniew Kmieć, prof. dr hab. Stefan Raszeja - członek honorowy,
dr hab. Adam Szarszewski, prof. dr hab. Julian Świerczyński, dr hab. Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales AMG
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published In Annales AMG are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Szczególne podziękowania składam Pani Profesor
Wiesławie Łysiak-Szydłowskiej za wieloletnią pomoc
na drodze naukowej,
Panu Profesorowi Bolesławowi Rutkowskiemu
oraz wszystkim osobom, które w jakikolwiek sposób
przyczyniły się do powstania tej pracy,
dziękuję również mojej rodzinie

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w przewlekłej chorobie nerek w okresie leczenia nerkozastępczego	12
1.2. Adipokiny – hormony tkanki tłuszczowej	35
1.3. Ocena stanu odżywienia	42
2. CELE PRACY	48
3. MATERIAŁ I METODY	49
3.1. Charakterystyka badanej populacji chorych	49
3.1.1. Charakterystyka grupy hemodializy (HD)	50
3.1.2. Charakterystyka grupy dializy otrzewnowej (DO).....	51
3.1.3. Charakterystyka grupy kontrolnej	53
3.2. Metodyka badań	54
3.3. Analiza statystyczna	64
4. WYNIKI.....	65
4.1. Pacjenci leczeni za pomocą hemodializy.....	65
4.1.1. Kliniczna Ocena Stanu Odżywienia – SGA	65
4.1.2. Wyniki badań antropometrycznych w grupie pacjentów HD.....	72
4.1.3. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów HD	76
4.1.4. Ocena nasilenia stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w grupie pacjentów HD.....	82
4.1.5. Stan odżywienia i stan zapalny a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych hemodializowanych	87
4.1.6. Stężenie adipokiny w grupie chorych hemodializowanych.....	95
4.1.7. Wpływ suplementacji doustnej na stan odżywienia niedożywionych pacjentów hemodializowanych	98
4.2. Pacjenci leczeni za pomocą dializy otrzewnowej.....	102
4.2.1. Kliniczna Ocena Stanu Odżywienia – SGA	102
4.2.2. Wyniki badań antropometrycznych w grupie pacjentów DO.....	110
4.2.3. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów DO	117

4.2.4. Ocena nasilenia stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w grupie pacjentów DO.....	120
4.2.5. Stan odżywienia i stan zapalny a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych dializowanych otrzewnowo	125
4.2.6. Stężenie adipokin w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo	134
5. DYSKUSJA	138
5.1. Ocena stanu odżywienia	138
5.2. Niedożywienie białkowo-kaloryczne oraz interwencja żywieniowa	145
5.3. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	148
5.4. Stężenia adipokin w badanych grupach.....	154
6. PODSUMOWANIE	158
7. WNIOSKI	159
8. STRESZCZENIE	160
9. SUMMARY	163
10. PIŚMIENNICTWO.....	166
11. ANEKS	186

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- %F – procentowa zawartość tkanki tłuszczowej
 AA – *amino acids* / aminokwasy
 ADMA – *asymetric dimethyloarginine* / asymetryczna dimetylo arginina
 AGEs – *advanced glycation end products* / końcowe produkty glikacji białek
 BCAA – *branched chain amino acids* / aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu
 BMI – *body mass index* / wskaźnik masy ciała
 BUN – *blood urea nitrogen* / azot mocznika w surowicy
 CRP – *C-reactive protein* / białko C-reaktywne
 DNA – *deoxyribonucleic acid* / kwas deoksyrybonukleinowy
 DO – dializa otrzewnowa
 EAA – *essential amino acids* / niezbędne aminokwasy
 ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay* / test immunoenzymatyczny
 GK – grupy karbonylowe
 HD – hemodializa/hemodialysis
 HPLC – *high performance liquid chromatography* / wysokosprawna chromatografia cieczowa
 HR – *hazard ratio*/ współczynnik ryzyka
 IL-6 – interleukina 6
 Kt/V – *number used to quantify dialysis treatment adequacy* / wskaźnik adekwatności dializy
 LBM – *lean body mass* / beztłuszczowa masa ciała
 MDA/4HNE – *malonyldialdehyde/4hydroxynonenal* / malonylodialdehyd/4 hydroksy-nonenal
 MIA – *malnutrition inflammation atherosclerosis* / niedożywienie zapalenie miażdżycy
 MIC – *malnutrition infalmmation complex syndrome* / zespół niedożywienie zapalenie
 NEAA – *non-essential amino acids* / nieniezbędne aminokwasy
 NIR – *near infrared method* / metoda bliska podczerwieni
 NKF/DOQI – *national kidney foundation/dialysis outcomes quality initative*
 oxyLDL – *oxidized LDL* / oksydowane LDL
 PChN – przewlekła choroba nerek
 PD – *peritoneal dialysis*
 nPCR – *normalized protein catabolic rate* / znormalizowany wskaźnik katabolizmu białka
 nPNA – *normalized protein equivalent for urea apperance* / wskaźnik szybkości wytwarzania azotu białkowego
 SD – *standard deviation* / odchylenie standardowe
 SGA – *subjective global assessment* / subiektywna ocena stanu odżywienia
 TNF – *tumor necrosis factor* / czynnik martwicy nowotworów
 TG – trójglicerydy

1. WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyczy około 10% populacji. Coraz więcej chorych znajduje się w V stadium choroby i w związku z tym wymaga leczenia nerko zastępczego. Aktualnie około 440 000 pacjentów w Europie jest leczonych za pomocą dializy. Przeszczepienie nerki jest optymalną terapią dla tych chorych, jednak nie wszyscy pacjenci spełniają kryteria konieczne do wykonania zabiegu chirurgicznego, a czas oczekiwania na przeszczep nerki jest długi.

W grupie chorych dializowanych zarówno za pomocą hemodializy (HD) jak i dializy otrzewnowej (DO), mimo postępu technik dializacyjnych i coraz lepszej opieki medycznej nadal problemem jest wysoka śmiertelność – na poziomie 15,0% w Europie, a 20,0% w USA [4].

Polski Rejestr Nefrologiczny z roku 2007 wskazuje na podobny jak w Europie problem wysokiej śmiertelności w polskiej populacji pacjentów dializowanych [240].

W 2007 roku dializowano łącznie 18 214 chorych z PChN, z czego zmarło 15,9% chorych. Liczba pacjentów zmarłych w roku 2007 w Polsce była wyższa niż w latach poprzednich, co wiązało się z większą liczbą pacjentów w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę. Jak wiadomo, w obu wymienionych grupach rokowanie jest gorsze z powodu występowania większej ilości chorób współistniejących [99]. Procentowy udział chorych > 65 roku życia wynosił w Polsce w roku 2007 aż 56,0% [240].

Główną przyczyną śmierci chorych przewlekle dializowanych są choroby sercowo-naczyniowe. Wg „Raportu o stanie leczenia nerko zastępczego w Polsce–2007” stanowią one 53% przyczyn zgonów w Polsce. Na drugim miejscu jako przyczynę zgonów można wymienić zakażenia bakteryjne (11,0%), a następnie choroby nowotworowe (6,4%) [240].

Ze względu na wysoką śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych aktualnym problemem jest zbadanie czynników ryzyka tych chorób. Jednym z bardzo ważnych elementów wpływających na rokowanie pacjentów z PChN jest ich stan odżywienia. Ocena stanu odżywienia pozwala na rozpoznanie niedożywienia białkowo-kalorycznego oraz określenia stopnia niedożywienia. Badania dotyczące związku pomiędzy niedożywieniem, a takimi zaburzeniami jak stan zapalny, czy stres oksydacyjny są prowadzone na świecie od wielu lat, jednak nadal wiele aspektów pozostaje niewyjaśnionych, a szczególnie brakuje długofalowych badań klinicznych dotyczących oceny stanu odżywienia przeprowadzonych w polskiej populacji pacjentów dializowanych.

Przeprowadzenie badania klinicznego polegającego na ocenie stanu odżywienia w oparciu o metody kliniczne, antropometryczne oraz biochemiczne umożliwiło ocenę wpływu stanu odżywienia na wybranie parametry, uznane za czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji czynniki ryzyka zwiększonej śmiertelności u chorych przewlekle leczonych za pomocą hemodializy oraz dializy otrzewnowej.

W pracy podjęto bardzo aktualny problem związku pomiędzy stanem odżywienia a takimi czynnikami ryzyka jak stan zapalny, stres oksydacyjny oraz stężenia adipokiny. Szczególnie zwrócono uwagę na współistnienie niedożywienia oraz otyłości w grupie badanych pacjentów.

1.1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w przewlekłej chorobie nerek w okresie leczenia nerkozastępczego

W grupie chorych leczonych za pomocą hemodializy oraz dializy otrzewnowej występują tradycyjne oraz tak zwane nietradycyjne – swoiście związane z procesem dializoterapii – czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedstawione zostały one w tabeli 1 [168].

Spośród tradycyjnych czynników ryzyka - nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca występują częściej w grupie chorych dializowanych niż w populacji ogólnej. Powszechne są u chorych dializowanych zaburzenia lipidowe, w tym niskie stężenia HDL-cholesterolu, często podwyższone stężenia trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny (a) [180, 211].

Tabela 1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych [168]

Table 1. Risk factors of cardio-vascular diseases in dialysis patients

Tradycyjne czynniki ryzyka <i>Traditional risk factors</i>	Nietradycyjne czynniki ryzyka <i>Non-traditional risk factors</i>
starszy wiek <i>elderly persons</i>	hipoalbuminemia <i>hypoalbuminemia</i>
pleć męska <i>male gender</i>	asymetryczna dimetyloarginina –ADMA <i>asymmetric dimethyloarginine –ADMA</i>
predyspozycje genetyczne <i>genetic predisposition</i>	lipoproteina (a) <i>lipoprotein (a)</i>
cukrzyca <i>diabetes</i>	niedokrwistość <i>anemia</i>
zaburzenia lipidowe <i>lipids disturbances</i>	zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej <i>disturbances of calcium-phosphorus levels</i>
hiperhomocysteinemia <i>hyperhomocysteinemia</i>	stres oksydacyjny <i>oxidative stress</i>
nadciśnienie tętnicze <i>hypertension</i>	niedożywienie <i>malnutrition</i>
otyłość <i>obesity</i>	stan zapalny <i>inflammation</i>
palenie tytoniu <i>nicotinism</i>	zaawansowane produkty glikacji białek –AGEs <i>advanced glycation end products –AGEs</i>
brak aktywności fizycznej <i>lack of physical activity</i>	zaburzenia elektrolitowe <i>electrolyte disturbances</i>
przerost lewej komory serca <i>hypertrophy of left ventricle</i>	wzrost aktywności układu współczulnego <i>hyperactivity of sympathetic system</i>
	toksyny mocznikowe <i>uremic toxins</i>
	oporność na insulinę <i>insulin resistance</i>
	kwasica metaboliczna <i>metabolic acidosis</i>

Czynniki specyficzne dla pacjentów leczonych nerkozastępczo mają istotne znaczenie dla rokowania, jak i jakości życia. Oprócz czynników wymienionych w tabeli 1 podkreśla się rolę resztkowej funkcji nerek i utrzymania diurezy u pacjentów dializowanych, jako czynnika poprawiającego rokowanie [16, 56]. Pierwotna choroba będąca przyczyną utraty funkcji nerek również ma znaczenie dla rokowania pacjentów. W przypadku nefropatii cukrzycowej oraz niewydolności krążenia najszybciej dochodzi do utraty resztkowej funkcji nerek. Wśród kłębuszkowych chorób nerek – idiopatyczne błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek wiąże się z szybką utratą diurezy resztkowej [215]. Chorzy bez resztkowej diurezy są bardziej narażeni na przewodnienie i nadmierne obciążenie układu krążenia. Dodatkowym obciążeniem u pacjentów hemodializowanych może być obecność przetoki tętniczo-żylniej lub cewnika naczyniowego. Zwiększone obciążenie wstępne serca jest przyczyną pogłębiającej się niewydolności krążenia [41].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej związane są z niedoborem witaminy D oraz wtórną nadczynnością przytarczyc, rozpoznawaną już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc może wiązać się z efektami niekorzystnymi w postaci hiperkalcemii i zwiększenia iloczynu wapniowo-fosforanowego (CaxP), a w konsekwencji obecnością zwapnień w naczyniach krwionośnych (w tym również wieńcowych). Wysokie stężenia fosforanów w surowicy są również niezależnym czynnikiem zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w omawianej grupie chorych [297]. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych przez Block'a i wsp. wykazano po raz pierwszy, że u chorych hemodializowanych ze stężeniem fosforu w osoczu przekraczającym $6,5 \text{ mg\%}$ ($2,1 \text{ mmol/l}$) ryzyko zgonu jest o 27% wyższe w porównaniu do chorych z normofosfatemią [31]. Autorzy ci wykazali również, że wzrost iloczynu CaxP powyżej $72 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,81 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) zwiększa roczną śmiertelność chorych o 34% w porównaniu z grupą z wartościami tego iloczynu od 43 do $52 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,47\text{--}4,20 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$). Należy podkreślić, że ryzyko zgonu związane z hiperfosfatemią było niezależne od stężenia parathormonu w surowicy.

Niedokrwistość występuje u chorych leczonych nerkozastępczo i wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia [34]. Utrzymanie zalecanych wartości hemoglobiny (Hb) jest możliwe dzięki stosowaniu czynników stymulujących erythropozę (ESA – *erythropoiesis stimulating agents*) oraz uzupełnianiu niedoborów żelaza. Jednak u części pacjentów z powodu chorób towarzyszących, krwawień, niedoboru kwasu foliowego, zatrucia glinem czy też zaawansowanej nadczynności przytarczyc nadal istnieje problem zbyt niskich niż zalecane wartości morfologii krwi.

Przewlekły stan zapalny jest nietradycyjnym czynnikiem ryzyka odgrywającym istotną rolę w rozwoju miażdżycy u chorych z przewlekłą chorobą nerek jak również jest czynnikiem pogarszającym rokowanie tych chorych [262]. Przewlekły proces zapalny z aktywacją białka C-reaktywnego, interleukiny-6, czynnika martwicy nowotworów alfa i innych cytokin prozapalnych jest związany z narastaniem stresu oksydacyjnego oraz uszkodzeniem funkcji śródbłonna [38]. Jednocześnie przewlekły stan zapalny współistnieje często z niedożywieniem. Zależność pomiędzy zapaleniem, niedożywieniem i miażdżycą stwierdzana u chorych dializowanych została ujęta przez P. Stenvinkela w postaci zespołu MIA (zespół niedożywienie–zapalenie–miażdżycy, *malnutrition-inflammation-atherosclerosis*) [218, 263]. Badania dotyczące populacji chorych z PChN

wskazują na występowanie niedożywienia u 44%, przewlekłego zapalenia u 32%, u około 22% pacjentów występują cechy niedożywienia, zapalenia oraz choroby sercowo-naczyniowe [264]. Przyczyny przewlekłego stanu zapalnego u chorych dializowanych nie są do końca jasne. Uważa się, że obecność chorób towarzyszących, przewlekłe infekcje, akumulacja zaawansowanych produktów glikacji (AGEs), jak również zabieg dializy wiążą się z występowaniem przewlekłego zapalenia [166, 265].

Do rozpoznania zespołu niedożywienie – zapalenie konieczne jest oznaczenie stężenia w surowicy białka C-reaktywnego (CRP). Szczególnie wysokie wartości CRP, jak również cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1 oraz $\text{TNF}\alpha$) są obecne w typie II zespołu MIA [152, 157, 237, 261]. Według Stenvinkela można wyróżnić dwa rodzaje niedożywienia (tabela 2).

Tabela 2. Rodzaje niedożywienia u chorych z PChN [264]

Table 2. Types of malnutrition in patients with CKD

	Typ 1 <i>Type 1</i>	Typ 2 <i>Type 2</i>
Stężenie albuminy w osoczu <i>Albumin concentration in serum</i>	niskie/prawidłowe	niskie
Choroby towarzyszące <i>Accompanying diseases</i>	rzadko	powszechnie
Cechy zapalenia <i>Signs of inflammation</i>	nie	tak
Dieta <i>Diet</i>	niedostateczna	niedostateczna/prawidłowa
Katabolizm białka <i>Catabolism of protein</i>	zmniejszony	zwiększony
Odwracalne przez zwiększenie dawki dializy lub lepsze odżywienie <i>Reversible by increase of dialysis dose or nutrients intake</i>	tak	nie

Typ 1 niedożywienia wiąże się z nieodpowiednią dietą, nieadekwatną dializą i czynnikami psychosocjalnymi. Na wyżej wymienione przyczyny niedożywienia typu 1 można wpływać i dzięki temu je leczyć. Natomiast typ 2 zwany „cytokinopochodnym niedożywieniem” ma związek ze stanem zapalnym oraz z współistnieniem chorób towarzyszących (np. sercowo-naczyniowych). Rozpoznanie niedożywienia typu 2 potwierdzają wysokie poziomy prozapalnych cytokin (IL-6, $\text{TNF}\alpha$). W tym przypadku zwiększanie dawki dializy, czy wspomaganie dietą nie jest w stanie odwrócić tego rodzaju niedożywienia. Konieczne jest leczenie stanu zapalnego oraz chorób towarzyszących.

Nie tylko w grupie chorych z PChN, ale również w populacji ogólnej, CRP jest uważane za marker ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Stwierdzono [237], że podwyższone wartości hs-CRP (powyżej 1 mg/l) w populacji pozornie zdrowych osób jest czynnikiem prognostycznym udaru mózgu, choroby wieńcowej, zawału serca i chorób naczyń obwodowych. W roku 2002 badanie stężenia CRP zostało uznane przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne i Centrum Kontroli i Prewencji Chorób

(AHA/CDC) za klinicznie istotne w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Spośród licznych wykładników procesu zapalnego mających znaczenie dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (cytokiny, molekuly adhezyjne, fibrynogen, amyloid A, leukocytoza, OB) pomiar CRP okazał się najbardziej użyteczny w praktyce klinicznej [227].

Większość badań u chorych z PChN wskazuje na podwyższone poziomy prozapalnych interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10). W procesie zapalnym wydzielane są w pierwszej kolejności IL-1 i TNF α . Stymulują one sekrecję IL-6, która pobudza produkcję białek ostrej fazy w wątrobie oraz stymuluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Poziom IL-6 w surowicy jest wysoki w sytuacji przewlekłego stanu zapalnego, ale również u chorych z otyłością i cukrzycą typu 2. Z drugiej strony wysokie stężenie tej cytokiny w surowicy jest czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych [158, 230]. Podwyższoną produkcję IL-6 obserwujemy też w przebiegu nowotworów, kacheksji, urazów, infekcji oraz chorób autoimmunologicznych.

U chorych z PChN stężenie IL-6 w surowicy jest wyższe niż w populacji ogólnej, głównie z powodu przedłużonego czasu półtrwania tej cytokiny oraz przewlekłych infekcji [132]. IL-6 obok CRP jest silnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych [160, 269].

Czynnik martwicy nowotworów (TNF α) odkryty w 1975 roku, początkowo był nazywany kachektyną. Cytokina ta, poza działaniem przeciwnowotworowym i immunomodulującym, ma istotne znaczenie w patogenezie licznych chorób [284]. Możliwym wytłumaczeniem znaczenia TNF α w patologii tak odległych stanów jak otyłość i kacheksja, jest zależność efektu biologicznego od stężenia tej cytokiny jak również jej różnego powinowactwa do receptorów. Poziom TNF α w otyłości i insulinooporności jest, pomimo zwiększonej jego sekrecji, znacząco niższy od obserwowanego w kacheksji [124]. U chorych z PChN TNF α odgrywa rolę czynnika pośredniczącego pomiędzy stanem zapalnym oraz niedożywieniem [217].

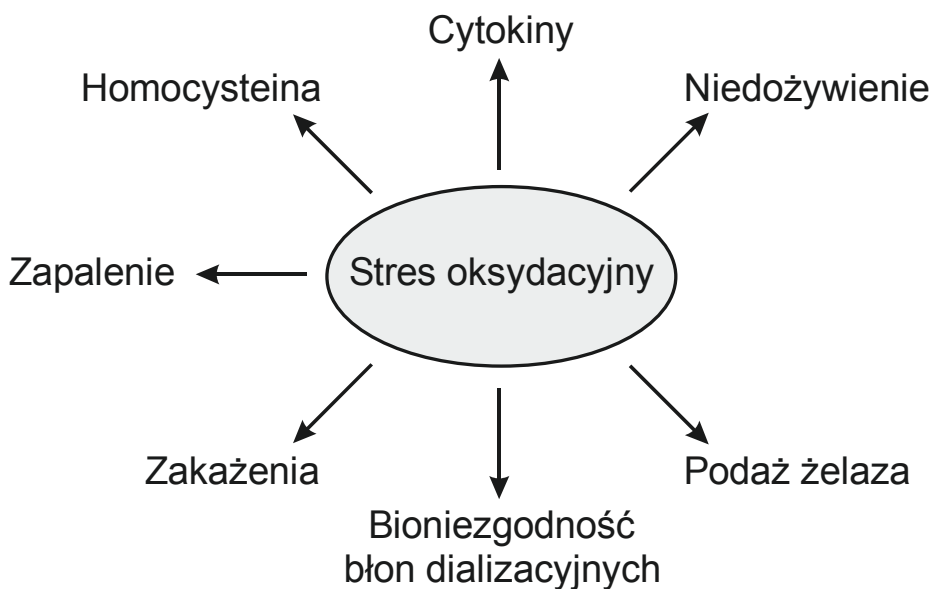
Stres oksydacyjny odgrywa rolę w patomechanizmie bardzo wielu chorób między innymi chorobie niedokrwiennej serca, cukrzycy, miażdżycy, rozedmie płuc, astmie oskrzelowej, zaburzeniach oddychania. Organiczne wolne rodniki, a także pochodne tlenu cząsteczkowego mogą reagować z makromolekułami komórkowymi prowadząc do uszkodzenia DNA, co może być równoznaczne z inicjacją nowotworu. Nasilenie procesów wolnorodnikowych obserwuje się również w chorobach autoimmunologicznych, chorobach ośrodkowego układu nerwowego, niektórych chorobach psychicznych, czy też chorobach przewodu pokarmowego [198].

Nadprodukcja wolnych rodników odgrywa rolę w patogenezie wielu chorób dotyczących nerek – kłębuszkowych zapaleniach nerek, w chorobach cewkowo-śródmiąższowych nerek oraz uszkodzeniu naczyń na tle niedokrwinnym [161]. Uważa się, że postęp PChN wiąże się ze stopniowym nasileniem procesów wolnorodnikowych oraz z upośledzeniem obrony antyoksydacyjnej. W tym przypadku wzmożona produkcja wolnych rodników jest wynikiem niedotlenienia tkanek, obecności toksyn mocznikowych, zaburzonej gospodarki pierwiastkami śladowymi [110]. W PChN obserwuje się obniżone poziomy dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT), a także zaburzenia dotyczące zawartości w organizmie seleniu, cynku i miedzi, co prowadzi do osłabienia obrony antyoksydacyjnej. Badania wskazują, na istnienie korelacji pomiędzy

zaawansowaniem choroby nerek a stężeniem w surowicy markerów stresu oksydacyjnego takich jak - malonyldialdehyd (MDA) czy 4-hydroksynonenal (4-HNE), czy F2 izoprostany [233].

Niedobór antyoksydantów może indukować nadmierne tworzenie się produktów peroksydacji lipidów, infiltrację przez te produkty cewek nerkowych, a w konsekwencji wpływać na funkcję nerek. Podejmowane są próby farmakologicznej redukcji stresu oksydacyjnego poprzez podaż antyoksydantów, czyli witaminy C, witaminy E, jak również koenzymu Q10 oraz N-acetylocysteiny. Jednak wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na korzyści z zastosowania wymienionych antyoksydantów. W badaniu SPACE (*Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease*) podaż witaminy E wiązała się ze zmniejszeniem ilości incydentów sercowych, ale nie z ogólnym ryzykiem zgonu [33]. Natomiast w badaniu HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation study*) obejmującym 9 541 pacjentów z PChN nie wykazano korzyści z podawania witaminy E [298]. W powyższym badaniu donoszono natomiast o obniżaniu się poziomu MDA u chorych leczonych inhibitorami enzymu konwertującego (ACE) lub pentoksyfiliną.

Nasilony stres oksydacyjny oraz niedobór antyoksydantów współlistnieje z wysoką zapadalnością i śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych [32, 121, 242]. Przyczyn prowadzących do wzmożonej produkcji wolnych rodników w tej grupie pacjentów jest wiele. Główne przyczyny zostały przedstawione na ryc. 1.



Ryc. 1. Przyczyny nasilonego stresu oksydacyjnego u chorych dializowanych

Fig. 1. The reasons for oxidative stress increase in dialysis patients

Ramos i wsp. [236] w swoich badaniach zaobserwowali dodatnią korelację pomiędzy wielkością BMI a stężeniem F2 izoprostanów, co może świadczyć, że nadwaga lub otyłość u chorych dializowanych wiąże się nasileniem stresu oksydacyjnego.

Niedobory antyoksydantów oraz obecność uszkodzeń wolnorodnikowych są odpowiedzialne za akcelerację miażdżycy w omawianej grupie chorych. Stres oksydacyjny nasila proces miażdżycowy poprzez: uszkodzenie śródbłonna oraz udział w tworzeniu komórek piankowatych w przestrzeni podśródbłonkowej. W grupie chorych przewlekle dializowanych większość autorów stwierdzała podwyższone stężenia markerów stresu oksydacyjnego [32, 121, 236].

Oprócz nasilenia chorób sercowo-naczyniowych nadmierny stres oksydacyjny może wiązać się z powikłaniami okresu dializoterapii, takimi jak:

- przyspieszeniem procesów starzenia się organizmu
- tworzeniem zaćmy, złogów β_2 -mikroglobuliny
- artropatią
- upośledzeniem funkcji erytrocytów
- zwiększoną zapadalnością na zakażenia
- oraz dysfunkcją płytek krwi [209].

Wiele badań wykazuje, że w grupie chorych dializowanych upośledzona jest bariera antyoksydacyjna - stwierdza się niskie stężenia selenu, obniżenie aktywności peroksydazy glutationowej, aktywności dysmutazy nadtlenkowej w porównaniu do grupy zdrowych osób [35].

U pacjentów leczonych nerkozastępczo obserwuje się wzrost ilości uszkodzonych oksydacyjnie białek, jak również wzrost produktów wolnorodnikowego uszkodzenia lipidów. Uszkodzenie białek (*carbonyl stress*) jest przyczyną powstawania dalszych powikłań okresu dializacyjnego – w tym amyloidozy. Nasilenie peroksydacji lipidów jest szczególnie istotne ze względu na patomechanizm miażdżycy - obserwuje się wzrost stężeń oksydowanych LDL (oxyLDL) u chorych dializowanych [193, 210]. W celu zmniejszenia nasilenia procesów oksydacyjnych stosuje się bardziej biozgodne błony dializacyjne; również takie, które pokryte są witaminą E [14].

Do oceny nasilenia stresu oksydacyjnego stosuje się oznaczanie grup karbonylowych, powstających w wyniku uszkodzenia wolnorodnikowego białek, pomiar stężeń MDA/4HNE oraz oxyLDL - markerów peroksydacji lipidów [121]. Produkty peroksydacji lipidów (TBARS – *thiobarbituric acid-reactive substance*) oznaczają się również za pomocą metody HPLC lub za pomocą metody chemiluminescencji.

Nasilony stres oksydacyjny również ma związek z powstawaniem zaawansowanych (końcowych) produktów glikacji białek (AGEs). Związki wykorzystywane w ocenie stresu oksydacyjnego u chorych z PChN oraz cząsteczki i enzymy o działaniu antyoksydacyjnym przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Markery wykorzystywane do oceny stresu oksydacyjnego u pacjentów z PChN oraz antyoksydanty [121]

Table 3. Markers of oxidative stress in CKD patients and anti-oxidants

Markery oksydacji <i>Markers of oxidation</i>		Antyoksydanty <i>Anti-oxidants</i>
Lipidów <i>Lipids</i>	Malonyldialdehyd, 4-hydroksynoneal <i>Malondialdehyde, 4-hydroxynoneal</i> Oksydowane LDL <i>Oxidized low-density lipoprotein</i> Alkany <i>Exhaled alkanes</i> Zaawansowane końcowe produkty lipooksydacji (ALE) <i>Advanced lipoxidation end products (ALE)</i>	Dysmutaza ponadtlenkowa <i>Superoxide dismutase</i> Katalaza <i>Catalase</i> Peroksydaza glutationowa <i>Glutathione peroxidase</i>
Kwasu arachidonowego <i>Arachidonic acid</i>	F2 izoprostany <i>F2 isoprostanes</i>	Glutation <i>Glutathione</i> Witamina E <i>Vitamin E</i> Witamina C <i>Vitamin C</i> Ferrytyna <i>Ferritin</i> Transferyna <i>Transferrin</i> Albumina <i>Albumin</i>
Węglowodanów <i>Carbohydrates</i>	Reaktywne aldehydy <i>Reactive aldehydes</i> Zaawansowane produkty glikozylacji białek (AGE) <i>Advanced glycosylation end products (AGE)</i>	
Aminokwasów <i>Amino acids</i>	Cysteina <i>Cysteine</i> Homocysteina <i>Homocysteine</i> 3-chlorotyrozyna <i>3-chlorotyrosine</i> Dityrozyna <i>Dityrosine</i> 3- nitrotyrozyna <i>3- nitrotyrosine</i>	
Białek <i>Proteins</i>	Oksydowane grupy tiolowe <i>Thiol oxidation</i> Grupy karbonyłowe <i>Carbonyl formation</i> Zaawansowane produkty oksydacji białek (AOPP) <i>Advanced oxidation protein products (AOPP)</i>	
DNA	8 hydroksy 2-deoksyguanozyna <i>8 hydroxy 2-deoxyguanine</i>	

Asymetryczna dimetyloarginina ADMA jest inhibitorem syntazy tlenu azotu (NOS), wzrost jej stężenia powoduje spadek biodostępności tlenu azotu (NO) i upośledzenie funkcji śródbłonna, nasila stres oksydacyjny oraz adhezję monocytów. Podwyższone stężenia ADMA obserwuje się u chorych z chorobami nerek, z miażdżycą, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią, jak również u palaczy tytoniu. W grupie chorych dializowanych stwierdza się nawet 10-krotnie wyższe stężenia

ADMA niż w grupie osób zdrowych [179]. Jedną z przyczyn jest spadek aktywności hydrolazy, enzymu odpowiedzialnego za degradację ADMA do cytruliny. Takie zaburzenia jak stres oksydacyjny, stan zapalny oraz hipercholesterolemia powodują zmniejszenie aktywności hydrolazy i w konsekwencji wzrost stężeń ADMA. Badania sugerują, że zaburzenia funkcji śródbłonna obserwowane w hipercholesterolemii są następstwem wysokich stężeń ADMA.

Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy funkcją nerek (GFR – *glomerular filtration rate*), a stężeniami ADMA w surowicy. Wraz z pogarszaniem się wydolności nerek zmniejsza się wydalanie ADMA, a jej poziom w surowicy rośnie.

W grupie chorych z PChN wysokie poziomy ADMA wiążą się ze wzrostem ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych nawet o 50% [302].

Potencjalne możliwości zmniejszenia tak wysokich stężeń ADMA obejmują redukcję stresu oksydacyjnego oraz podawanie L-argininy, która jest prekursorem NO [179].

Zaawansowane produkty glikacji białek AGEs powstają w procesie nieenzymatycznej glikacji białek. Jest to proces zachodzący spontanicznie w żywych organizmach, jego produkty mają tendencję do kumulowania się w tkankach. Gromadzenie się zaawansowanych produktów glikacji AGEs w tkankach jest fizjologicznie związane ze starzeniem się organizmu. Proces glikacji dotyczy białek o wysokiej zawartości wolnej grupy aminowej, czyli tych zawierających lizynę lub ornitynę.

Tabela 4. Końcowe produkty glikacji białek AGEs [195]

Table 4. Advanced glycation end-products AGEs

Końcowe produkty glikacji białek <i>Advanced glycation end-products</i>
Pyralina <i>Pyralin</i>
Pentozydina <i>Pentosidine</i>
N-karboksymetyl lizyna (CML) <i>N-karboxymethyl lysine (CML)</i>
Furoyl-furanyl imidazol (FFI) <i>Furoyl-furanyl imidazol (FFI)</i>
Glyksal <i>Glyoxal</i>
Metylglyksal <i>Methylglyoxal</i>
3-deoksyglucozon <i>3-deoxyglucoson</i>

Wczesny etap glikacji polega na wytworzeniu wiązania pomiędzy grupą aldehydową glukozy i aminową grupą białka, w wyniku, czego powstaje zasada Schiffa. Po kilku tygodniach zasada Schiffa ulega przegrupowaniu i powstaje z niej produkt Amadori. Reakcja ta jest odwracalna (stan równowagi osiąga po 28 dniach). Białka o długim okresie półtrwania podlegają dalszym przekształceniom i w efekcie, w reakcji Maillarda, powstają końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation end*

products – AGEs). Reakcja ta opisana została już w 1900 roku, kiedy zaobserwowano, że aminokwasy w obecności glukozy dają charakterystyczne brązowe zabarwienie.

W reakcji Maillarda powstają również bardzo reaktywne produkty pośrednie tzw. dikarbonyle lub oksyaldehydy np. 3-deoksyglukozon (3-MG) i metyloglioksal (MGO). Powstają one na drodze hydrolizy produktu Amadori oraz w procesie glikolizy, na drodze niezwiązanej z procesami oksydacyjnymi. Pośrednie produkty glikacji indukują apoptozę komórki oraz stres oksydacyjny [195, 222].

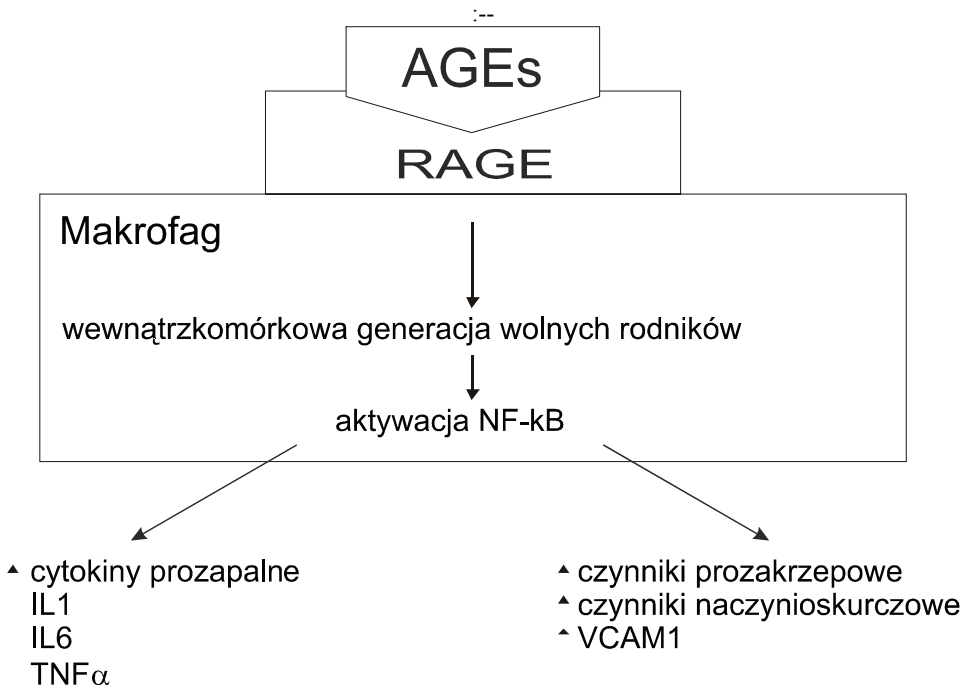
Badania *in vitro* wykazały, że istnieje związek pomiędzy akumulacją AGEs, stresem oksydacyjnym, nasileniem miażdżycy oraz uszkodzeniem śródbłónki naczyń. Stwierdzono obecność AGEs w blaszce miażdżycowej, korze nerek, w mesangium oraz błonie podstawnej kłębuszków nerkowych [30].

AGEs są dostarczane do organizmu człowieka również z zewnątrz, w postaci pokarmu. Szczególnie dużo produktów glikacji znajduje się w smażonym mięsie. Jednak udział w ogólnej puli egzogennie dostarczanych AGEs jest niewielki [255], gdyż są one odporne na enzymatyczną i chemiczną hydrolizę i w związku z tym źle wchłaniają się z przewodu pokarmowego.

W wyniku glikacji dochodzi do uszkodzenia białek organizmu, a w związku z tym do zaburzeń związanych czynnościowych funkcją poszczególnych, zmodyfikowanych białek np. zaburzeń transportu, zahamowania aktywności enzymów np. katepsyny, antytrombiny III, dysmutazy nadadtlenkowej. Glikacja apolipoproteiny B powoduje zaburzenia internalizacji i degradacji frakcji LDL cholesterolu [39].

Końcowe produkty glikacji białek w przeciwieństwie do produktów wczesnej glikacji są rozpoznawane przez organizm za pomocą receptorów błonowych znajdujących się na powierzchni makrofagów, komórek śródbłónki, komórek mięśni gładkich naczyń, komórek mezangium nerkowego oraz neuronu [246].

Połączenie się cząsteczki AGEs z receptorem powoduje wzrost syntezy cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów (TNF α), IL-1, IL-6; prozakrzepowych: czynnika tkankowego (TF), trombomoduliny; naczynioskurczowych: endoteliny (ET-1) oraz czynnika adhezji (VCAM 1). Stwierdzono, że interakcja pomiędzy AGE, a receptorem (AGE-RAGE) prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego. Mechanizm ten jest niezależny od stanu hiperglikemii występuje również u chorych bez cukrzycy, ale z rozpoznaną miażdżycą czy przewlekłym procesem zapalnym [246].



Ryc. 2. Receptor dla AGEs (RAGE) [195]

Fig. 2. RAGE receptor

Rola AGEs w procesie miażdżycy. Stwierdzono, że AGEs inicjują migrację monocytów, hamują antyproliferacyjną aktywność tlenku azotu pochodzenia śródbłonkowego wobec komórek mięśnia gładkiego aorty [282]. W sytuacji nasilonej miażdżycy stwierdza się wzrost stężenia AGE-LDL, które mogą stanowić szczególnie aterogenną postać lipoprotein. Nadmierna liczba wiązań krzyżowych w obrębie kolagenu prowadzi do zmniejszenia elastyczności naczyń. Zwiększona pod wpływem AGEs produkcja cytokin i czynników wzrostu prowadzi do uszkodzenia śródbłonka oraz rozplemu mięśni gładkich i fibroblastów.

Depozyty AGEs są obecne blaszkach miażdżycowych, badania wykazały związek pomiędzy ciężkością choroby wieńcowej, a stężeniem AGEs w surowicy. W badaniu Kanauchiego i wsp. stwierdzono, że im wyższe stężenia AGEs, tym więcej zajętych procesem miażdżycowym naczyń w koronarografii. Ponieważ u chorych z chorobą wieńcową obserwuje się również podwyższone poziomy CRP oraz hiperinsulinemię autorzy sugerują związek pomiędzy stresem oksydacyjnym, procesami zapalnymi i opornością na insulinę [155].

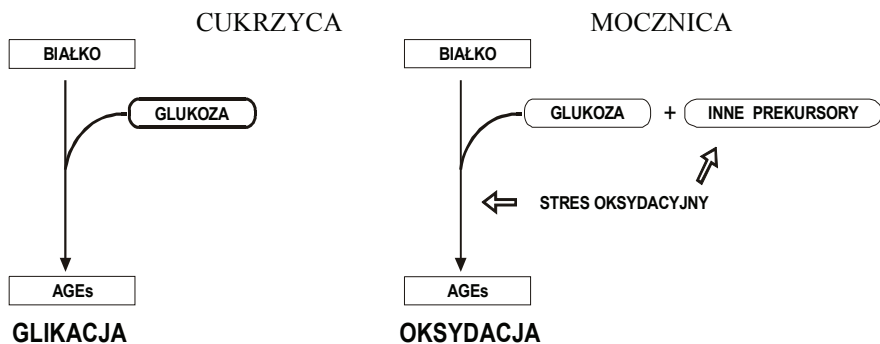
Rola AGEs w PChN. U chorych z PChN obserwowano kilkadziesiąt razy wyższe stężenia AGEs w porównaniu do osób z prawidłową funkcją nerek. *In vivo* obserwuje się dużą korelację pomiędzy stężeniem AGEs i kliresem kreatyniny. W badaniach wykazano, że podwyższone stężenia AGEs występują u chorych z cukrzycą, w grupie pacjen-

tów z normoalbuminurią, mikroalbuminurią, makroalbuminurią. Najwyższe stężenia tych cząsteczek stwierdzono u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz hemodializowanych [40] AGEs są czynnikami patogenetycznymi w związanej ze starzeniem organizmu patologii kłębków nerkowych. Z wiekiem wzrasta stężenie AGEs prawdopodobnie z powodu upośledzenia ich degradacji i wydalania przez nerki. Komórki mezangium za pomocą receptora rozpoznają AGEs i przez autokrynną stymulację zwiększają produkcję kolagenu, co w konsekwencji doprowadza do stwardnienia kłębków nerkowych i upośledzenia ich funkcji. Konsekwencją akumulacji AGEs w cukrzycy jest nasilenie powikłań typu mikro i makro angiopatii, w tym neuropatii oraz nefropatii [40].

AGEs odkładają się w soczewce oka powodując zaćmę, mogą być również czynnikiem patogenetycznym retinopatii proliferacyjnej u chorych na cukrzycę (na drodze aktywacji proliferacji przez VEGF).

Nefropatia cukrzycowa wiąże się ze ścięzieniem błony podstawnej, uszkodzeniem naczyń i w końcu stwardnieniem kłębków nerkowych. Stwierdzono również związek pomiędzy ilością AGEs w mezangium kłębuszków nerkowych, a nasileniem nefropatii cukrzycowej [55].

Miyata i wsp. [209] wysunęli hipotezę, że u chorych z PChN istnieje związek pomiędzy procesami oksydacyjnymi a procesami glikacji prowadzącymi do tworzenia AGEs. W tej grupie chorych stres oksydacyjny nasila formowanie i gromadzenie tych toksycznych cząstek. U chorych na cukrzycę z prawidłową funkcją nerek nadmierna produkcja AGEs wiąże się z obecnością hiperglikemii. U chorych z PChN poziom AGEs wzrasta mimo prawidłowego stężenia glukozy gdyż ich produkcja jest nasilona przez nadmierny stres oksydacyjny.



Ryc. 3. Tworzenie AGEs u chorych z cukrzycą i u chorych z mocznicą [195]

Fig. 3. The AGEs production in diabetic and uremic patients

W grupie chorych leczonych za pomocą hemodializy stwierdzono podwyższone stężenia AGEs w surowicy. Obserwuje się około 20 razy wyższe poziomy pentozydyny oraz 5 razy wyższe poziomy CML w porównaniu do osób zdrowych. W grupie chorych hemodializowanych stężenia AGEs są również wyższe, niż w grupie chorych z cukrzycą, ale z prawidłową funkcją nerek [289]. Z jednej strony wynika to z upośledzenia wy-

dalania i degradacji AGEs w nerkach, z drugiej strony z nadmiernej ich produkcji pod wpływem stresu oksydacyjnego [40].

Krążące AGEs nie są efektywnie wydalone podczas sesji hemodializy. Badania wykazały, że zabieg hemodializy nie obniża stężenia 3DG w surowicy [116]. 3-DG nie jest wydalany z moczem, a więc podwyższenie stężenia tego związku nie wynika z upośledzenia funkcji nerek, lecz z nadmiernej jego produkcji.

W badaniach Weissa i wsp. [289] stwierdzono związek pomiędzy stężeniem AGEs (CML i pentozydyna), a czasem trwania PChN, rodzajem dializy oraz stężeniem azotu mocznika w surowicy (BUN). Zaobserwowano niższe statystycznie poziomy pentozydyny u chorych dializowanych za pomocą dializatorów typu *high-flux* czyli wysokoprzepuszczalnych (nie dotyczyło to poziomów CML).

AGEs są uważane za czynniki sprzyjające powstawaniu powikłań dializoterapii takich jak: amyloidoza, resorpcja kości, czy miażdżyca [219]. Krążące AGEs mogą stymulować powstawanie stanu zapalnego u chorych hemodializowanych, stopniowo doprowadzając do podwyższenia CRP w surowicy. Jednak korelacja pomiędzy stanem ostrej fazy (CRP), a stężeniem AGEs nie jest do końca wyjaśniona. Nie wszyscy badacze wykazywali ścisły związek pomiędzy CRP, AGEs i miażdżycą, a nawet praca Schwedlera wykazała dłuższe przeżycie pacjentów hemodializowanych z wysokimi stężeniami CML w surowicy oraz podwyższoną całkowitą fluorescencją osocza. Sugerowano, że szkodliwy wpływ AGEs polega na ich lokalnym działaniu i zależy od rodzaju AGEs [179].

Leczenie za pomocą dializy otrzewnowej (DO) szczególnie sprzyja powstawaniu AGEs. U chorych dializowanych otrzewnowo dochodzi do kontaktu dializatu zawierającego glukozę z białkami znajdującymi się w otrzewnej. Nakayama i wsp. [214] udowodnił związek pomiędzy długością leczenia za pomocą dializy otrzewnowej, a akumulacją AGEs w błonie otrzewnej.

Odkładanie się AGEs w ścianie naczyń i w obrębie tkanki łącznej ma związek z upośledzeniem przepuszczalności otrzewnej [214]. Szczególnie niekorzystne dla organizmu są pośrednie produkty glikacji typu metylogloksal (MGO), czy 3-deoksyglucozon (3DG), które stymulują uwolnienie cytokin zapalnych i nasilają angiogenezę, prowadząc do upośledzenia przepuszczalności otrzewnej. Produkty te powstają już w procesie sterylizacji worków zawierających płyn dializacyjny. Prowadzone są próby *in vitro* zapobiegania tym procesom poprzez podawanie enzymu glioksalazy, który powoduje zmniejszenie zawartości MGO, GO i 3DG w płynie dializacyjnym [131].

W uszkodzeniu otrzewnej odgrywają również rolę cytokiny prozapalne wytwarzane w nadmiarze przez makrofagi pod wpływem aktywacji RAGE. W błonie otrzewnej dochodzi do nadmiernego usieciowania składników błony podstawnej tj. lamininy, proteoglikanów, kolagenu IV, co powoduje dezintegrację błony i zmianę jej funkcji.

Hiperglikemia ma również wpływ na upośledzenie funkcji błony otrzewnej, ponadto stymuluje nadmierne gromadzenie się w niej AGEs.

Niedożywienie białkowo-kaloryczne (*PEW – protein energy wasting*) jest istotnym czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów przewlekłe dializowanych. Pomimo zwiększania liczby chorych z nadwagą lub otyłością, analogicznie do narastania problemu otyłości wśród zdrowych osób, niedożywienie białkowo-kaloryczne nadal stanowi poważny problem chorych dializowanych. W zależności od ośrodka rozpoznaje się niedożywienie u 23-76% pacjentów hemodializowanych oraz 18-50% pacjentów dializowanych otrzewnowo [15, 119, 133, 135, 272].

Wyniszczenie (kacheksja) stanowiło 1% procent bezpośrednich przyczyn zgonów wśród pacjentów z PChN w Polsce w 2007 roku [240], jednak dotychczasowe badania [264] podkreślają istnienie związku pomiędzy znacznym niedożywieniem białkowo-kalorycznym, a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Niedożywienie u pacjentów dializowanych ma charakter niedożywienia typu mieszanego, czyli białkowo-kalorycznego. Można je zdefiniować, jako efekt braku odpowiedniej podaży energii i białka w stosunku do zapotrzebowania. W tej grupie chorych zapotrzebowanie kaloryczne może być zwiększone, jak również występuje nadmierna utrata składników odżywczych przez nerki lub podczas dializy [207].

Od 2007 roku ISRNM (*International society of renal nutrition and metabolism*) rekomenduje nazwę *protein energy wasting* (PEW), która oznacza utratę białka i zapasów energetycznych organizmu w przewlekłej chorobie nerek [92].

Niedożywienie wiąże się z częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, zwiększoną liczbą hospitalizacji, gorszą jakością życia jak również z gorszym rokowaniem pacjentów dializowanych [123, 147, 218]. Liczne czynniki mogą prowadzić do rozwoju niedożywienia w tej grupie chorych; do najczęściej wymienianych należą:

- brak apetytu
- stosowanie nieprawidłowej diety
- gastropatia i enteropatia (szczególnie u chorych na cukrzycę)
- nadmierny katabolizm
- nadmierny stres oksydacyjny
- stosowane leki
- zły stan psychiczny, depresja, trudności finansowe
- niedodializowanie i wpływ toksyn mocznicowych
- powikłania dializy (obecność stanów zapalnych).

U chorych dializowanych otrzewnowo dodatkowym czynnikiem, który może nasilić niedożywienie jest utrata białka oraz aminokwasów do płynu dializacyjnego. Wynosi ona 5-10 g białka dziennie, z czego połowę stanowią albuminy. W trakcie dializacyjnego zapalenia otrzewnej dochodzi do dodatkowej utraty białek przez otrzewną [69].

Utrata białka oraz aktywacja katabolizmu są odpowiedzialne za niski poziom białek trzewnych, nieprawidłowy profil aminokwasów, jak również stopniowe zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała w omawianej grupie chorych.

Chorzy niedożywieni charakteryzują się brakiem apetytu, utratą masy ciała, związaną przede wszystkim ze spadkiem beztłuszczowej masy ciała, niskim poziomem albuminy oraz prealbuminy. W przypadku poważnego niedożywienia dochodzi do znacznego spadku masy ciała (10% w ciągu 3 miesięcy), utraty beztłuszczowej masy ciała (LBM), jak również tkanki tłuszczowej (%F).

Apetyt. Jedną z podstawowych przyczyn niedożywienia chorych z PChN jest brak apetytu, czyli anoreksja, która może pojawiać się już w okresie przeddializacyjnym i prowadzi do ograniczenia spożycia kalorii oraz białka. Na brak apetytu skarży się 35-45% pacjentów przewlekłe leczonych za pomocą dializy. Badania udowodniły związek pomiędzy anoreksją u pacjentów z PChN, a gorszym rokowaniem, zwiększeniem częstości hospitalizacji oraz pogorszeniem jakości życia [152]. Opisano wiele substancji, które

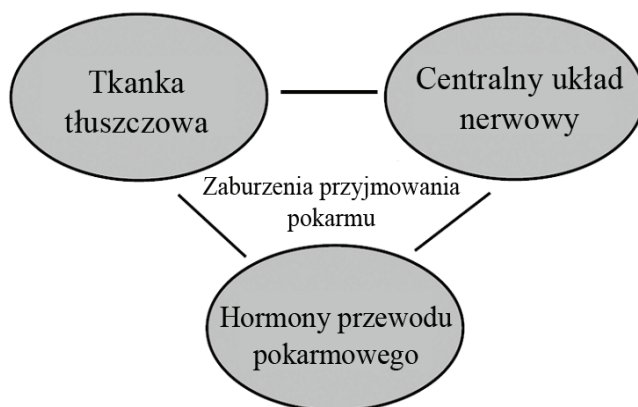
mogą zmniejszać apetyt u chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym, jak również w okresie leczenia za pomocą dializy. Natomiast niewiele substancji ma udowodnione, przeciwnie działanie. Należą do nich neuropeptyd Y oraz grelina [37, 47]. Substancje wpływające na apetyt u chorych dializowanych wymieniono w tabeli 5.

Tabela 5. Czynniki wpływające na apetyt u chorych z przewlekłą chorobą nerek
Tabel 5. Appetite factors in CKD patients

Czynniki powodujące anoreksję <i>Anorexigens</i>	Czynniki pobudzające apetyt <i>Orexigens</i>
Cholecystokinina <i>Cholecystokinin</i>	Neuropeptyd Y <i>Neuropeptide Y</i> Grelina <i>Ghrelin</i>
Leptyna <i>Leptin</i>	
CRP	
Insulina <i>Insulin</i>	
Glukagon <i>Glucagon</i>	
TNF α	
GIP (peptyd hamujący wydzielanie żołądkowe) GIP (<i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>)	
Niedobór tlenu azotu <i>Deficiency of nitric oxide</i>	
C-peptyd <i>C-peptide</i>	
Alfa-MSH (hormon stymulujący melanocyty) <i>Alpha-MSH (melanocyte stimulating hormone)</i>	

W regulacji apetytu u chorych dializowanych biorą udział hormony produkowane przez tkankę tłuszczową (adipokiny), hormony przewodu pokarmowego oraz neuroprzekazniki (ryc. 4) [183, 184]. Wpływ na przyjmowanie pokarmu ma centralny układ nerwowy – nieprawidłowy, wysoki poziom tryptofanu, oraz niski poziom aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA) wiąże się z supresją apetytu [11, 12].

Hormonem przewodu pokarmowego, który może mieć potencjalne znaczenie w leczeniu anoreksji jest grelina. Badania Milke i wsp. [206] sugerują, że mimo wysokiego poziomu greliny w osoczu chorych dializowanych, podanie analogu greliny powoduje poprawę apetytu oraz zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej.



Ryc. 4. Regulacja przyjmowania pokarmu

Fig. 4. Food intake control

Zaburzenia profilu aminokwasów, które obserwuje się u chorych z PChN, dotyczą stężeń aminokwasów w przestrzeni zewnątrz oraz wewnątrzkomórkowej. Charakterystycznym zaburzeniem jest obniżenie poziomu niezbędnych aminokwasów (*EAA-essential amino acids*), akumulacja nieniezbędnych aminokwasów (*NEAA nonessential aminoacids*) oraz niski stosunek E/NEAA (*essential/ nonessential aminoacids*) (berstrom). Nieprawidłowy, niski stosunek E/NEAA powoduje zaburzenia syntezy białek w organizmie oraz wskazuje na przewagę procesów katabolicznych. Prawidłowy stosunek E/NEAA świadczy o dobrym stanie odżywienia [138].

Cechą charakterystyczną są również niskie stężenia histydyny, tyrozyny oraz tryptofanu, a podwyższone stężenia aminokwasów siarkowych [257, 273].

Na zaburzenia profilu aminokwasów u tych chorych ma wpływ wiele czynników m.in. nieprawidłowa dieta, zanik lub włóknienie nerek, kwasica metaboliczna, przewlekły stan zapalny oraz zaburzenia hormonalne [271].

W przypadku niedożywienia i współistnienia procesów katabolicznych, prowadzących do rozpadu białek mięśniowych, obserwuje się niski poziom aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu węglowym BCAA (*branched-chain amino acids*) takich jak walina, leucyna oraz izoleucyna.

Omawiane zaburzenia pojawiają się już w okresie przeddializacyjnym, natomiast w czasie leczenia nerkozastępczego, za pomocą hemodializy jak i dializy otrzewnowej mogą ulec nasileniu. Badania sugerują istnienie związku pomiędzy stężeniem aminokwasów (AA) w osoczu, a niedożywieniem i w dalszej konsekwencji rokowaniem pacjentów z PChN [176, 262].

Leczenie niedożywienia. Dieta pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinna pokrywać zapotrzebowanie na składniki odżywcze oraz zapobiegać niedożywieniu. Ponadto wskazane jest, aby zalecona dieta:

- ograniczała ilość toksyn mocznicowych takich jak fosfor, kreatynina czy mocznik
- zapobiegła rozwojowi zmian miażdżycowych
- dawała pacjentowi poczucie swobody i pozwalała na dobrą jakość życia.

W sytuacji rozpoznania niedożywienia modyfikacja diety może przynieść korzyść w postaci poprawy stanu odżywienia.

Oprócz stosowania odpowiedniej diety, omówionej poniżej, zapobieganie oraz leczenie niedożywienia u chorych z PChN powinno obejmować zastosowanie odpowiedniej dawki dializy, leczenie stanów zapalnych (ostrych i przewlekłych) oraz chorób towarzyszących [239].

Bezwzględne wskazania do interwencji żywieniowej u chorych dializowanych to:

- utrzymujący się przez 3 miesiące niski poziom albuminy (<34 g/l),
- utrata masy ciała $> 15\%$ w ciągu 6 miesięcy,
- BMI $<18,5$ kg/m²,
- w badaniu SGA rozpoznanie znacznego niedożywienia
- oraz spożycie białka w diecie w ilości $<0,8$ g/kg/d lub spożycie <25 kcal/kg/d [241].

Tabela 6. Zalecenia żywieniowe w PChN [285]

Table 6. Dietary recommendation in CKD

Składnik/typ leczenia/ Component/type of treatment	ADA	EDNA/ERCA	ESPEN
Białko [g/kg] Protein			
zachowawczo/ <i>conservative</i>	0,6 – 1,0	0,6 – 1,0	0,55 – 0,6
HD	1,0 – 1,4	1,0 – 1,2	1,0 – 1,4
DO	1,2 – 1,5	2,0 – 1,5	1,2 – 1,5
Fosfor Phosphorus			
zachowawczo/ <i>conservative</i> HD i DO	9 – 17 mg/kg > 17 mg/kg	600 – 1000 mg/dobę 1000 – 1400 mg/dobę	600 – 700 mg/dobę 800 – 1000 mg/dobę
Potas Potassium			
zachowawczo/ <i>conservative</i> HD i DO	indywidualnie 40 mg/kg	2000 – 2500 mg/dobę 2000 – 2500 mg/dobę	1 mmol/kg 1 mmol/kg

Składnik/typ leczenia/ <i>Component/type of treatment</i>	ADA	EDNA/ERCA	ESPEN
Sód [g/d] <i>Sodium</i>			
zachowawczo/ <i>conservative</i>	1 – 3	1,8 - 2,5	2,6 – 4,3
HD	2 – 3	1,8 – 2,5	2,6 – 4,3
DO	2 – 4	1,8 – 2,5	2,6 – 4,3
Płyny [ml] <i>Fluids</i>			
zachowawczo/ <i>conservative</i>	Bez ograniczeń	Bez ograniczeń	Bez ograniczeń
HD	500-700+obj.	1000 + obj. moczu	brak danych
DO	moczu utrzymać bilans	500-700+obj. moczu + ultrafiltracja	brak danych

*ADA – *American Dietetic Association*, EDNA/ERCA – *European Dialysis and Nurses Association/European Renal Care Association*, ESPEN – *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*

Zalecenia żywieniowe obejmują podaż podstawowych składników odżywczych czyli, białka, energii w postaci węglowodanów i tłuszczów, płynów (wody), makroelementów, mikroelementów i witamin. Szczególnie skrupulatnie kontrolowane powinny być stężenia potasu w surowicy i kontrola jego spożycia w diecie, ponieważ hiperkalemia może stanowić zagrożenie życia pacjenta. Zestawienie zaleceń żywieniowych na różnych etapach przebiegu przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli powyżej.

Białko. W okresie leczenia zachowawczego obowiązuje dieta o ograniczonej zawartości białka (od 1,0–0,6 g/kg/d) uzależnionej od stadium PChN. Obecnie rzadko, w wyjątkowych indywidualnych przypadkach stosuje się diety bardzo niskobiałkowe, o wartości białka około 0,3 g/kg/d – ze względu na znaczne ryzyko niedożywienia. Chorzy w 5 stadium choroby, którzy potencjalnie mogliby stosować taką dietę są kwalifikowani do leczenia nerkozastępczego, co jest optymalnym dla nich postępowaniem.

Pacjenci hemodializowani, według KDOQI powinni otrzymywać 1,0-1,2 g białka/kg uśrednionej masy ciała na dobę.

W związku ze znaczną utratą białka (8-10g/dobę) i aminokwasów (1-3 g/d) w czasie dializy otrzewnowej zapotrzebowanie na białko u pacjentów leczonych tą metodą jest wyższe i wynosi 1,2-1,5 g/kg/d. Dieta pacjentów leczonych za pomocą dializy otrzewnowej powinna zawierać ograniczoną ilość kalorii, ponieważ z płynu dializacyjnego wchłania się w czasie doby przeciętnie 100-200 g glukozy. Dodatkowo z powodu towarzyszącej hipertrójglicydemii należy wykluczyć z diety tłuszcze nasycone [2].

Zazwyczaj zaleca się, aby co najmniej 50% spożywanego białka odznaczało się wysoką wartością biologiczną, czyli było bogate w egzogenne aminokwasy. Źródłem takiego białka powinny być produkty pochodzenia zwierzęcego. Niewskazane są natomiast produkty należące do suchych roślin strączkowych: fasola biała, soja, groch, soczewica

ze względu na bardzo wysoką zawartość potasu (od 1000 do ponad 2000 mg/100 g produktu) i fosforu (od 400 do ponad 700 mg/100 g produktu). W przeciwieństwie do suchych nasion zarówno fasola szparagowa, groszek zielony, kiełki soi lub soczewicy mogą stanowić cenny dodatek dietetyczny. Zawartość potasu w nich jest porównywalna do jego zawartości w mięsie, natomiast są znacznie bogatsze w mikroelementy (cynk, mangan, miedź).

Energia. Według KDOQI dla pacjentów z PChN zaleca się spożywanie około 35 kcal/kg/d. W zaleceniach powinien być jednak uwzględniony wiek chorego, rodzaj wykonywanego wysiłku fizycznego oraz obecność stresu metabolicznego.

U pacjentów hemodializowanych należy uwzględnić, fakt, że w trakcie zabiegu dializy wchłania się zwykle około 400 kcal, jeśli stężenie glukozy w płynie dializacyjnym wynosi 200 mg/dl. U pacjentów hemodializowanych ok. 50% energii powinno być dostarczane w postaci węglowodanów czyli kasz, makaronów, pieczywa, mąki oraz tłuszczów pochodzenia roślinnego.

Podaż kalorii dla chorych dializowanych otrzewnowo powinna wynosić 30-40 kcal/kg/d. Wchłonięta glukoza z płynu dializacyjnego pokrywa od 30 % nawet do 100 % zapotrzebowania energetycznego organizmu. Należy, więc tak ograniczyć przyjmowanie węglowodanów, aby stanowiły one mniej niż 50% całkowitego zapotrzebowania kalorycznego. Dodatkowo ważne jest ograniczenie produktów wysokotłuszczowych (1,0 g tłuszczu/kg/dobę), gdyż u chorych dializowanych otrzewnowo często rozwija się hipertrójglicydemia i występuje tendencja do otyłości [69].

Tłuszcze. Spożycie tłuszczu powinno pokrywać maksymalnie 30% całkowitej ilości energii, a tłuszcze nasycone powinny stanowić poniżej 10% całości. Stosunek ilości tłuszczów wielonienasyconych do nasyconych powinien wynosić około 2:1. Należy polecać tłuszcze roślinne takie jak olej rzepakowy, oliwa z oliwek, olej sojowy, słonecznikowy, lniany [239]

Sód i woda. Zalecenia w tym przypadku są indywidualne, w zależności od stanu nawodnienia chorego, resztkowej funkcji nerek i wielkości ciśnienia tętniczego. W okresie leczenia zachowawczego zaleca się zwykle przyjmowanie dużej ilości płynów. Po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego wraz ze stopniową utartą resztkowej funkcji nerek istnieje konieczność ograniczenia przyjmowanych płynów. Wielkość restrykcji przyjmowania płynów zależy od zachowanej diurezy. Przy całkowitym bezmoczach podaż płynów musi być ograniczona do 500 – 700 ml/dobę. Pacjent powinien codziennie kontrolować ilość wypijanych płynów. Przyjęcie większej ilości płynów (również w pokarmach „stałych” np w postaci sosów, lodów, owoców, galaretek, budyniu, jogurtu, ryżu, makaronu, ziemniaków) niż ilość wydalonego moczu plus 500 ml lub w przypadku braku moczu większej niż 500 ml będzie powodowało nadmierny przyrost masy ciała. Nie powinien on być większy niż 2 kg pomiędzy kolejnymi zabiegami hemodializy. Ograniczenie ilości przyjmowanych płynów może być trudne ze względu na duże pragnienie odczuwane przez niektórych pacjentów i dlatego zalecane są sposoby zmniejszające pragnienie takie jak:

- unikanie potraw słonych i słodkich
- jedzenie kawałków zimnych lub zamrożonych owoców pomiędzy posiłkami
- używanie małych filiżanek do picia
- ssanie kostek lodu lub cytryny
- ssanie cukierków miętowych lub gumy do żucia bez cukru [239, 285].

Potas. Ograniczenie spożycia potasu może dotyczyć pacjentów już 3 stadium przewlekłej choroby nerek, jednak najczęściej podwyższone stężenia potasu obserwuje się w zaawansowanych stadiach choroby. Zalecenia powinny być ustalane w tym okresie indywidualnie.

Pacjenci hemodializowani wymagają ograniczenia potasu w diecie do 2 g/d w celu zapobiegania wystąpienia hiperkaliemii. Dotyczy ono zwłaszcza pacjentów bez resztkowej funkcji nerek oraz niektórych chorych z cukrzycą. W związku z tym pacjenci powinni ograniczyć spożycie warzyw i owoców do 1. dużej porcji dziennie lub 2. porcji gotowanych owoców bez soku albo 2. małych porcji warzyw lub surówek. Dodatkowo należy mięso i warzywa moczyc, a następnie gotować w dużej ilości wody lub wstępnie obgotować i odlać wodę. Takie postępowanie zmniejsza zawartość potasu w produktach.

Ograniczenie spożycia potasu dla chorych leczonych dializą otrzewnową jest łagodniejsze – zaleca się podaż potasu do 4 g/d. U części pacjentów dializowanych otrzewnowo istnieje nawet konieczność dodatkowej suplementacji potasu.

Wapń. Chorzy z PChN powinni przyjmować więcej wapnia w porównaniu do zdrowych osób czyli 1,0-1,5 g/d. Jednak ze względu na zalecenia ograniczenia w diecie fosforu jest to trudne do realizacji. Konieczna jest suplementacja wapnia drogą doustną [239].

Fosfor. W okresie przeddializacyjnym oraz w okresie leczenia nerkozastępczego obowiązuje dieta z niską zawartością fosforu tzn. 0,8-1,2 g/d. Produkty zawierające wysokiej wartości białko są zarazem bogate w fosfor. Jedynym wyjątkiem jest białko jaja kurzego, w którym stosunek białka [g] do fosforu [mg] wynosi 0,63 podczas gdy w pierś kurczaka jest on równy 0,09. W mleku ten stosunek jest jeszcze niższy i wynosi około 0,04. W trakcie produkcji serów twarogowych z mleka zmniejsza się zawartość fosforu, dlatego pacjentom zaleca się sery twarogowe dobrze odcisnięte. Również w pełnoziarnistych produktach zbożowych oraz suchych nasionach roślin strączkowych znajdują się znaczne ilości fosforu.

Leczenie hiperfosfatemii oprócz stosowania diety, polega na stosowaniu leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Użycie dializatorów z dużą powierzchnią błony dializacyjnej oraz odpowiednia długość zabiegu dializy również sprzyja utrzymaniu prawidłowych stężeń fosforu w surowicy [84, 239].

Witaminy i mikroelementy. U chorych z PChN nie istnieje konieczność rutynowej suplementacji witamin w okresie leczenia zachowawczego. U chorych dializowanych najczęściej stwierdza się niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie. Wynika to z niedostatecznego spożycia, zaburzeń wchłaniania, metabolizmu i utraty witamin podczas dializy. Zaleca się w okresie leczenia nerkozastępczego suplementację witamin z grupy B, C oraz kwasu foliowego. Niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego mogą być przyczyną hiperhomocysteinemii, która wiąże się przyczynowo z dysfunkcją ściany naczyń i miażdżycą. Suplementacja witaminy C powinna mieścić się w granicach 60-100 mg /d [190].

Należy unikać podawania witaminy A, u chorych dializowanych obserwuje się wysokie poziomy tej witaminy w surowicy, ponieważ nie jest ona usuwana podczas dializy. U chorych dializowanych hiperwitaminoza A wiąże się z nasileniem niedokrwistości, zaburzeniami metabolizmu lipidów oraz wapnia. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące spożycia oraz suplementacji witamin i mikroelementów wg EBPG (*european best practice guidelines*) [94]:

- witamina B1 (tiamina) suplementacja 1,1-1,2 mg/d
- witamina B2 (ryboflawina) suplementacja 1,1-1,3 mg/d
- witamina B6 (pyridoxyna) suplementacja 10 mg/d
- witamina C (kwas askorbinowy) suplementacja 75-90 mg/d
- witamina PP (niacyna) suplementacja 14-16 mg/d
- witamian B 12 (kobalamina) suplementacja 2,4 µg/d
- witamian H (biotyna) suplementacja 30 µg/d
- witamina B5 kwas pantotenowy suplementacja 5 mg/d
- kwas foliowy suplementacja 1 mg/d
- witamina E (alfa tokoferol) 400-800 IU (suplementacja jako wtórna prewencja chorób sercowo-naczyniowych)
- witamina A (retinol) i K nie suplementować dla składników mineralnych:
- fosfor spożycie 800-1000 mg/d
- wapń 2000 mg/d (spożycie łącznie z suplementacją preparatów wapnia)
- sód spożycie 2000-2300 mg/d (5-6 g soli kuchennej)
- potas spożycie 50-70 mmol (1950-2730 mg/d)
- żelazo spożycie: 8 mg dla mężczyzn, 12 mg dla kobiet (dodatkowa suplementacja doustna lub dożylna)
- magnez spożycie 200-300 mg
- cynk spożycie 10-15 mg dla mężczyzn, 8-12 mg dla kobiet (nie suplementować; w przypadku objawów niedoboru można rozważyć 3-6 miesięczną suplementację 50 mg cynku/d)
- selen spożycie 55 µg (nie suplementować)

Blonnik. Problemem dość często występującym u chorych dializowanych są zaparcia, których przyczyną mogą być min. ograniczenia płynowe oraz przyjmowanie doustne dużych ilości soli wapniowych. Cennym dodatkiem do diety są bogate w błonnik otręby pszenne, które można dodawać do potraw w trakcie ich przygotowywania.

Dieta dializowanych chorych z cukrzycą. Ustalenie odpowiedniej diety w okresie leczenia nerkozastępczego dla pacjentów z cukrzycą jest szczególnie trudne ze względu na zaburzenia pracy przewodu pokarmowego takie jak gastropatia i enteropatia cukrzycowa. W takiej sytuacji zaleca się spożywanie częstych, małych posiłków oraz leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego [69].

Dieta dializowanego pacjenta z cukrzycą powinna zawierać białko w ilości nie mniejszej niż 1,2 g/kg/dobę, w tym 50% powinno być białkiem pełnowartościowym. Zapotrzebowanie kaloryczne pacjenta hemodializowanego wynosi ok. 35 kcal/kg/dobę; 50-60% powinno pochodzić z węglowodanów. Należy pilnie kontrolować poziomy glikemii, gdyż wysokie poziomy glukozy powodują zwiększone pragnienie i w konsekwencji przewodnienie się chorego. Mogą być także przyczyną hiperkaliemii. Z drugiej strony, należy pamiętać o możliwości hipoglikemii w czasie zabiegu hemodializy, zwłaszcza przy użyciu płynu dializacyjnego bez glukozy. W dniu dializy zaleca się pacjentom redukcję dawki insuliny albo zjedanie posiłku przed lub na początku sesji hemodializy [239].

Suplementacja doustna. Jeśli nie jest możliwe zapewnienie rekomendowanej podaży składników odżywczych w diecie powinno się zalecać suplementy diety.

Produkty przeznaczone specjalnie dla pacjentów z PChN (np. Renilon 4.0 oraz Renilon 7.5) powinny być zalecane w pierwszej kolejności, ale można również rozważyć podaż innych preparatów. W postaci doustnej można podać pacjentowi dodatkowo około 300 kcal dziennie [91].

Żywnienie dojelitowe oraz pozajelitowe. Przy braku możliwości prowadzenia żywienia *per os* lub dalszego pogarszania się stanu odżywienia zalecane jest stosowanie żywienia dojelitowego (sonda nosowo-żołądkowa lub PEG-*percutaneous endoscopic gastrostomy*/przezskórna endoskopowa gastrostomia)

W przypadku nieskuteczności żywienia dojelitowego u znacznie niedożywionych chorych HD istnieją wskazania do wprowadzenia śródodializacyjnego żywienia pozajelitowego (IDPN *intradialytic parenteral nutrition*). IDPN umożliwia dożylną podaż glukozy, tłuszczów oraz aminokwasów w dniu dializy. Całkowite żywienie pozajelitowe (TPN – *total parenteral nutrition*) stosowane jest w sytuacjach, gdy odżywianie drogą dojelitową jest niemożliwe lub w przypadkach skrajnego niedożywienia [83, 91].

Farmakoterapia. U chorych dializowanych otrzewnowo należy rozważyć, ze względu na opóźnione opróżnianie żołądka, zastosowanie leków pobudzających perystaltykę jelit (szczególnie u osób dializowanych otrzewnowo chorujących na cukrzycę).

Ponadto w tej grupie chorych istnieje możliwość zastosowania w przypadku niedożywienia płynów do dializy otrzewnowej zawierających aminokwasy, które przy długotrwałym stosowaniu mogą wpłynąć korzystnie na stan odżywienia [69].

W przypadku znacznego niedożywienia u chorych z PChN można stosować leki stymulujące apetyt (np. octan megasterolu), hormon wzrostu, leki o działaniu przeciwzapalnym (szczególnie przy współistnieniu niedożywienia i zapalenia) oraz w wybranych sytuacjach, z uwzględnieniem przeciwwskazań – leki anaboliczne (np. oksandrolol, dekanian nandrolonu) [104].

W przyszłości potencjalne korzyści w leczeniu niedożywienia mogą przynieść leki przeciwcytokinowe, pentoksyfilina, czy też analogi greliny [206].

Otyłość u chorych dializowanych

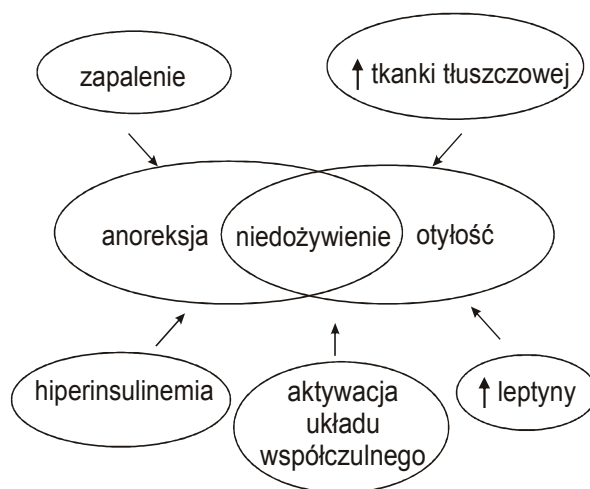
Nadwaga i otyłość stają się coraz większym problemem pacjentów dializowanych, co jest wynikiem epidemii otyłości w społeczeństwach cywilizowanych [72].

Wzrastająca liczba badań epidemiologicznych, bazujących na dużej liczbie chorych z przewlekłą chorobą nerek wskazuje na obecność tzw. odwróconej epidemiologii, czyli odwrotnego niż w innych populacjach chorych oraz zdrowych osób - związku pomiędzy tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a śmiertelnością [154, 164]. Paradoksalnie gorsze przeżycie obserwowano u chorych z niskim BMI, oraz z niskimi ciśnieniem tętniczym, stężeniem cholesterolu, homocysteiny i kreatyniny [218]. Część autorów na tej podstawie wysuwa wniosek, że wysokie poziomy wymienionych czynników wiążą się z lepszym rokowaniem [19, 154].

Konieczne jest wyjaśnienie faktycznego wpływu otyłości na przeżycie chorych, szczególnie chorych dializowanych otrzewnowo, wśród których nadwagę oraz otyłość obserwuje się nieco częściej niż u chorych hemodializowanych.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że ze względu na złożoność procesów metabolicznych (takich jak: hiperinsulinemia, aktywacja układu współczulnego, akumulacja adipokin) u chorych dializowanych niedożywienie rozpoznać można nie tylko u chorych z niską masą ciała, ale również u chorych dializowanych z nadwagą lub otyłością. Rycina 5 obrazuje współlistnienie niedożywienia i otyłości u chorych dializowanych [191].

W obu przypadkach – niedożywienia jak i otyłości – możemy mieć do czynienia z nasileniem procesów zapalnych, utratą beztłuszczowej masy ciała, zaburzeniami dotyczącymi stężeń adipokin oraz niskim stężeniem albuminy i prealbuminy.



Ryc. 5. Współzależność pomiędzy niedożywieniem a otyłością u chorych dializowanych [191]

Fig. 5. The relationship between malnutrition and obesity in dialysis patients

Wiele badań wskazuje na paradoksalnie lepsze rokowanie pacjentów hemodializowanych z nadwagą lub otyłością w porównaniu do pacjentów z prawidłową masą ciała lub z niedowagą [24, 165]. Pacjenci hemodializowani z nadwagą prezentują mniejsze ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, czyli odwrotnie niż w populacji ogólnej, gdzie jak wiadomo nadwaga jest czynnikiem ryzyka zgonu z powodów naczyniowych. Jednak badanie Mutsert i wsp. [74] przeprowadzone w Europie, w którym porównywano populację pacjentów hemodializowanych oraz populację ogólną z uwzględnieniem wieku oraz wielkości BMI, w tym samym okresie obserwacji nie wykazało różnic dotyczących śmiertelności w badanych grupach. Wcześniejsze badania wskazujące na odwrotną epidemiologię w grupie chorych hemodializowanych np. badania Kalantara-Zadeha i wsp. [148] porównywały populację pacjentów hemodializowanych w Stanach Zjednoczonych (obserwowaną przez 4 lata) do populacji ogólnej, obserwowanej przez okres 14 lat.

Wielu badaczy sugeruje, że istotny dla rokowania pacjentów jest nie tyle sam BMI, ale zawartość beztłuszczowej masy ciała (LBM). Jak również za niekorzystną uznaje się utratę LBM w czasie obserwacji [19, 24, 141, 152]. Jedną z teorii, która tłumaczy rozbieżności pomiędzy wynikami badań jest hipoteza współzawodniczących czynników ryzyka. Gdy pod uwagę bierzemy BMI to niskie wartości tego wskaźnika (niedowaga) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie krótkoterminowym, natomiast wysokie (otyłość) zwiększają ryzyko zgonu w okresie długoterminowym [151].

W przypadku dializy otrzewnowej (DO) dodatkowym czynnikiem, który wiąże się ze zwiększeniem masy ciała jest wchłanianie glukozy z płynu dializacyjnego. Wynosi ono około 100-150 g/d, co odpowiada ilości 500-800 kcal dziennie. Szczególnie często obserwuje się wzrost masy ciała w pierwszym roku leczenia tą metodą [173].

Oprócz zwiększenia masy ciała absorpcja glukozy ma również dalsze konsekwencje metaboliczne. Obserwowane zaburzenia w postaci nasilenia insulinooporności, nietolerancji glukozy, hipertrójglicydemii odpowiadają cechom zespołu metabolicznego [224]. Chociaż nie jest udowodnione, że u chorych dializowanych otrzewnowo zespół metaboliczny jest czynnikiem ryzyka cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych, to badanie Chen [57] obejmujące 104 pacjentów wykazało, że rozpoznanie zespołu metabolicznego u chorych leczonych przewlekłe DO może wiązać się z większą liczbą powikłań naczyniowych oraz nasiloną dysfunkcją śródbłonna.

Wśród badań dotyczących związku pomiędzy śmiertelnością, a masą ciała w grupie chorych dializowanych otrzewnowo obecne są takie, które wskazują na lepsze przeżycie pacjentów z otyłością [62, 113, 256], jak również takie, które tego nie potwierdzają [7, 143].

W badaniu CANUSA (*Canada-USA multicentre study*) 1% spadku w procentowej zawartości LBM był związany z 3% wzrostem ryzyka śmierci [1]. McCusker, Chung i Johnson i wsp. [62, 143, 201] w swoich badaniach opisali istotny wzrost śmiertelności u chorych z niską masą ciała. Największe badanie epidemiologiczne przeprowadzone w latach 90. XX wieku obejmujące 46 000 pacjentów dializowanych otrzewnowo pokazało, że pacjenci z nadwagą lub otyłością żyją dłużej od pacjentów z prawidłowym BMI [90, 256].

Na podstawie badania kanadyjskiego zakończonego w 2003 r., obejmującego pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO w latach 1994-1998 wyciągnięto wniosek, że czynnikiem ryzyka śmierci jest niedowaga ($BMI < 18,5$), natomiast $BMI > 30$ nie wiąże się z gorszym przeżyciem w porównaniu do pacjentów, z BMI w granicach normy [231].

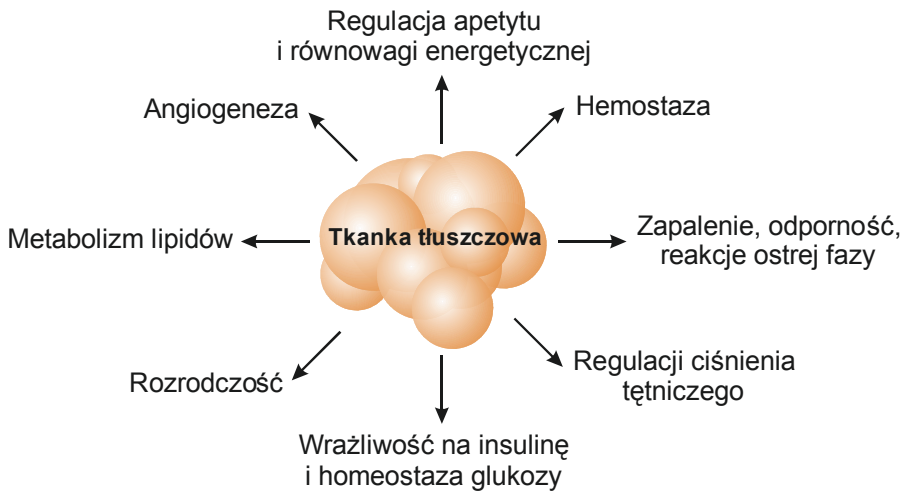
Znane są również prace niepotwierdzające korzystnego wpływu otyłości na przeżycie pacjentów dializowanych otrzewnowo lub wręcz wskazujące na większe ryzyko śmierci u otyłych [17]. Analiza wyników 11-letniej obserwacji przeprowadzonej w Australii i Nowej Zelandii [202] obejmująca 9 679 pacjentów dializowanych otrzewnowo pozwoliła na stwierdzenie, że otyłość jest niezależnym czynnikiem śmierci oraz wiąże się z obecnością technicznych problemów w prowadzeniu dializy otrzewnowej. Otyłość jest wymieniana jako jeden z czynników ryzyka wystąpienia przepukliny [69], jak również może być przyczyną braku adekwatności leczenia (choćby tkanka tłuszczowa nie stanowi przestrzeni dystrybucji dla mocznika, więc jej zwiększona zawartość nie powinna mieć wpływu na adekwatność dializy otrzewnowej) [191].

Brak korzystnego wpływu otyłości na przeżycie chorych dializowanych otrzewnowo autorzy [142] tłumaczą szybszą utratą resztkowej funkcji nerek, nasileniem stanu zapalnego oraz częstszymi zapaleniami otrzewnej u otyłych.

1.2. Adipokiny – hormony tkanki tłuszczowej

Osoby z nadwagą lub otyłością charakteryzują się dużą zawartością tkanki tłuszczowej. Tkanka ta jest nie tylko rezerwuarem energii, ale miejscem produkcji hormonów tkanki tłuszczowej tzw. adipokin [9, 158].

Można wyróżnić dwa typy adipokin: specyficzne dla tkanki tłuszczowej np. adiponektyna i leptyna, oraz niespecyficzne np. $\text{TNF}\alpha$, IL-6, PAI-1. Substancje produkowane przez tkankę tłuszczową przedstawione zostały w tabeli 7 [102]. Uczestniczą one w utrzymaniu równowagi energetycznej ustroju, insulinowrażliwości, regulacji ciśnienia tętniczego, a także w procesach immunologicznych, angiogenezie, metabolizmie tłuszczów oraz hemostazie (ryc. 6). Tkanka tłuszczowa poprzez udział w produkcji adipokin oraz cytokin (IL-6, $\text{TNF}\alpha$) bierze udział w regulacji apetytu [20].



Ryc. 6. Fizjologiczna rola tkanki tłuszczowej w organizmie

Fig. 6. Physiological role of adipose tissue in organisms

U chorych dializowanych niedostateczna podaż energetyczna w diecie, wahania zawartości tkanki tłuszczowej, upośledzony metabolizm i niedostateczne wydalanie mają wpływ na stężenia adipokin (leptyny, adiponektyny, rezystyny, wisfatyny, apeliny i innych). U pacjentów leczonych nerkozastępczo obserwuje się podwyższone stężenia tych hormonów w surowicy. Stężenia leptyny u zdrowych osób, ale również u chorych dializowanych korelują dodatnio z zawartością tkanki tłuszczowej, natomiast stężenia adiponektyny na ogół wykazują odwrotną korelację z jej zawartością [172].

Uważa się, że adipokiny mają związek ze stanem odżywienia, jak i rokowaniem pacjentów przewlekle dializowanych. Na podstawie wcześniejszych badań [77] przypuszcza się, że niski poziom leptyny oraz podwyższony poziom adiponektyny w surowicy koreluje z gorszym stanem odżywienia. Ponadto autorzy sugerują, że wysokie stężenie

adiponektyny może być czynnikiem patogenetycznym niedożywienia, natomiast niski poziom leptyny jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności [247].

Tabela 7. Substancje syntetyzowane przez tkankę tłuszczową

Table 7. The substances produced by adipose tissue

cytokiny i białka związane z cytokinami <i>cytokins and cytokine-related proteins</i>	leptyna <i>leptin</i> czynn timer martwicy nowotworów α <i>tumor necrosis factor α</i> interleukiny 1,4,6,8,18 <i>interleukins 1,4,6,8,18</i>
białka związane z układem odpornościowym <i>immunological system related proteins</i>	czynn timer chemotaktyczny monocytów (MCP-1) <i>monocyte chemotactic protein (MCP-1)</i> metalotioneina <i>metallothionein</i>
białka układu krzepnięcia <i>coagulation system related proteins</i>	inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) <i>plasminogen activator inhibitor 1</i> czynn timer tkankowy (TF) <i>tissue factor</i>
białka związane z układem dopełniacza <i>complement system related proteins</i>	adipsyna (czynn timer D dopełniacza) <i>adipsine (complement factor D)</i> adiponektyna <i>adiponectin</i> białko stymulujące acylację (ASP) <i>acylation-stimulating protein (ASP)</i>
lipidy i białka związane z ich metabolizmem i transportem <i>lipids and proteins related to metabolism and transport of adipokins</i>	lipaza lipoproteinowa (LPL) <i>lipoprotein lipase (LPL)</i> lipaza hormonowrażliwa (HSL) <i>hormone-sensitive lipase (HSL)</i> białko transportujące estry cholesterolu (CETP) <i>cholesteryl ester transfer protein (CETP)</i> apolipoproteina E <i>apolipoprotein E</i> niezestryfikowane kwasy tłuszczowe <i>free fatty acids</i> perilipina <i>perlipin</i> insulinopodobny czynn timer wzrostowy 1 (IGF-1) <i>insulin-like growth factor 1 (IGF-1)</i> białko wiążące lipidy (aP2) <i>adipocyte lipid-binding protein (aP2)</i> białko wiążące retinol (RBP) <i>retinol-binding protein (RBP)</i>

enzymy biorące udział w metabolizmie hormonów sterydowych <i>enzymes related to steroids metabolism</i>	aromataza zależna od cytochromu P450 cytochrome P450 aromatase dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa (17 β -HSD) <i>17 β-hydroxysteroid dehydrogenase</i> (17 β -HSD) dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1 (11 β -HSD1) <i>11 β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1</i> (11 β -HSD1)
składowe układu renina-angiotensyna <i>elements of renin-angiotensin-aldosterone system</i>	renina <i>renin</i> angiotensynogen <i>angiotensynogen</i> angiotensyna I, II <i>angiotensin I, II</i> ACE (konwertaza angiotensyny) <i>ACE (angiotensin- converting enzyme)</i>
adipocytokiny związane z rozwojem stanu zapalnego i insulinooporności <i>adipocytokines related to inflammation and insulin resistance</i>	rezystyna <i>resistin</i> apelina <i>apelin</i> wisfatyna <i>visfatin</i> czynniki wzrostu nerwów (NGF) <i>nerve growth factor</i> a także ww. TNF α , IL-6, IGF-1, adiponektyna <i>and also TNFα, IL-6, IGF-1, adiponectin</i>

Tkanka tłuszczowa trzewna produkuje adipokiny, takie jak IL-6 i PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor -1*), natomiast tkanka podskórna głównie syntetyzuje leptynę, adiponektynę i TNF α . Różnice istnieją także w ekspresji receptorów - w obrębie tkanki trzewnej, w porównaniu do podskórnej, przeważa liczba receptorów typu 1 dla angiotensyny II, β 3-adrenergicznych oraz receptorów dla glikokortykoidów i androgenów [66, 158].

Otyłość brzuszna związana z lokalizacją tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej częściej koreluje z występowaniem powikłań metabolicznych. Typowe składowe zespoły metaboliczne to: otyłość, insulinooporność z hiperinsulinemią, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia aterogenna, hiperglikemia i cukrzyca. Również hiperurykemia, stan prozapalny i zaburzenia hemostazy wchodzi w skład obrazu zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny wiąże się z trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, przede wszystkim choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [80, 115].

Tkanka tłuszczowa ma również wpływ na rozwój przewlekłego stanu zapalnego. Adipocyty oraz makrofagi tkanki tłuszczowej są miejscem syntezy cytokin związanych z procesem zapalnym tj.: TNF α , interleukiny (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), czynnik chemo-taktyczny monocytów (MCP-1) i czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF). Adipocyt uwalnia też białka ostrej fazy: amyloid A, haptoglobinę, PAI-1 i ASP. Ponadto

adipokiny takie jak: leptyna, rezystyna, czynnik wzrostu śródbłónka (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) i czynnik wzrostu nerwów (NGF) związane są z rozwojem procesu zapalnego. Wraz ze wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej podwyższa się stężenie większości cytokin prozapalnych. Podkreśla się, że otyłość wiąże się współistnieniem przewlekłego, łagodnego stanu zapalnego [278].

Leptyna jest produktem genu otyłości (*ob*), odkrytego po raz pierwszy w 1994 roku u otyłych myszy *ob/ob* przez Zhang'a i wsp. [111].

Leptyna produkowana jest głównie (>95%) przez tkankę tłuszczową zlokalizowaną podskórną [52, 158]. Stężenie leptyny w surowicy jest proporcjonalne do ilości mRNA w tkance tłuszczowej. W wyniku translacji w komórkach tłuszczowych powstaje pro-hormon zbudowany z 167 aminokwasów. Po odcięciu 21 aminokwasów peptydu sygnałowego powstaje leptyna, hydrofilne białko wielkości 16 kDa [52]. Leptyna wydzielana jest do krwioobiegu pulsacyjnie, około 32 razy w okresie doby, a czas trwania jej wydzielania wynosi około pół godziny. Dodatkowo sekrecja leptyny uwarunkowana jest rytmem dobowym z maksimum między północą a godzinami porannymi i najniższymi stężeniami w ciągu dnia.

Leptyna występuje we krwi w dwóch postaciach – wolnej oraz związanej z białkami transportującymi. Podstawowym białkiem wiążącym leptynę u ludzi jest rozpuszczalny receptor leptyny (sOB-R/OB-Re). Determinuje on stężenie wolnej leptyny, która jest postacią aktywną biologicznie. Stężenie leptyny w surowicy jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Może to wynikać z hamującego wpływu androgenów na ekspresję leptyny oraz z odmiennej dystrybucji tkanki tłuszczowej [118]. Stężenia leptyny u kobiet, przed i po menopauzie, w trakcie lub bez hormonalnej terapii zastępczej są porównywalne [117].

Receptory dla leptyny zlokalizowane są głównie w mózgu, ale znajdują się też w tkance tłuszczowej i innych tkankach oraz narządach takich jak: żołądek, jelita, wątroba, trzustka, śledziona, płuca, serce, nerki, mięśnie szkieletowe, łożysko, jajniki/jądra, nadnercza [111]. Opisano dotąd sześć izoform receptora, różnią się one długością domeny wewnątrzkomórkowej. Izoforma długa receptora leptyny (OB-Rb/OB-R_L) występuje głównie w podwzgórzu, a w niewielkim stopniu także w tkankach obwodowych. Receptor ten jest niezbędny do prawidłowego ośrodkowego działania leptyny. Izoformy krótkie receptora leptyny (OB-R a,c,d,f/OB-R_S) obecne są w tkankach obwodowych. Ekspresja mRNA krótkiej formy receptora leptyny w tkankach obwodowych jest 10-krotnie wyższa niż formy długiej. Receptor OB-Re jest izoformą sekrecyjną, pozbawioną domeny wewnątrz- i przez błonowej. Moduluje on aktywność leptyny w surowicy [52, 212].

Leptyna działa hamująco na apetyt, utrzymuje ujemny bilans energetyczny przez zmniejszenie pobierania pokarmu i zwiększenie wydatku energetycznego ustroju. Do substancji o podobnym do niej działaniu należą m.in.: hormon stymulujący melanocyty (MSH- α), hormon uwalniający kortykotropinę (CRH), hormon uwalniający tyreotropinę (TRH), peptyd YY (PYY), peptyd podobny do glukagonu (GLP-1), cholecystokinina (CCK), serotonina i neurotensyna. Substancje o działaniu oreksygennym, czyli pobudzającym apetyt to m.in. neuropeptyd Y, oreksyny A i B, grelina, endogenne opioidy i kannabinoidy [111].

Leptyna jest transportowa przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie sygnalizuje aktualny stan energetyczny ustroju. Receptory dla leptyny znajdują się w brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza oraz w jądrze łukowatym. Po

związaniu leptyny z receptorem zostaje zahamowana synteza neuromodulatorów oreksygennych, w szczególności neuropeptydu Y i białka z rodziny *agouti* (*agouti related protein*). Prowadzi to do zmniejszenia apetytu i pobierania pokarmu, a w konsekwencji do ujemnego bilansu energetycznego i redukcji tłuszczowej masy ciała [111, 238]. Leptyna uważana była początkowo za wskaźnik zasobów energetycznych oraz hormon sytości prowadzący do redukcji masy ciała. Jednak działanie leptyny jest bardziej złożone. Adipocyty poprzez wydzielanie leptyny przekazują do mózgu informacje nie tylko o ilości zgromadzonych triglicerydów, ale o aktualnym procesie ich syntezy lub hydrolizy [65].

Leptyna wpływa bezpośrednio na tkankę tłuszczową i mięśniową, które biorą zasadniczy udział w metabolizmie glukozy i kwasów tłuszczowych [52, 220]. Działanie leptyny jest, podobnie jak adiponektyny, wynikiem aktywacji kinazy AMP-zależnej. Aktywacja tej kinazy nasila β -oksydację kwasów tłuszczowych i zmniejsza ich estryfikację do triglicerydów. Hamuje również syntezę *de novo* kwasów tłuszczowych i glukoneogenezę. Leptyna, poprzez zmniejszenie zawartości triglicerydów w tkance mięśniowej i wątrobie, poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [96, 212]. W przypadku leptynooporności, β -oksydacja kwasów tłuszczowych jest osłabiona. Prowadzi to do ektopowej akumulacji lipidów i insulinooporności [52].

Leptyna w przewlekłej chorobie nerek. Stężenie leptyny u osób z PChN jest podwyższone. Jedną z przyczyn wysokich stężeń leptyny u tych chorych jest upośledzona jej degradacja i wydalanie przez nerki [67]. Badania dotyczące pacjentów z nefropatią cukrzycową wykazały dodatnią korelację pomiędzy poziomem leptyny i kreatyniny w surowicy [254]. Obwodowa rola leptyny nie jest do końca poznana, również u osób zdrowych. Wolf i wsp. [294] opisywali, iż leptyna stymuluje proliferację komórek, syntezę TGF β 1 oraz kolagenu typu IV w komórkach śródbłonkowych kłębuszka nerkowego. Przeciwnie w komórkach mezangium, leptyna zwalnia syntezę TGF β 1 i stymuluje transport glukozy oraz produkcję kolagenu typu I poprzez PI-3-K. Poza tym leptyna wpływa na wydalanie sodu przez nerki, aktywuje układ współczulny oraz nasila produkcję wolnych rodników. Podsumowując można stwierdzić, że nerki są nie tylko miejscem metabolizmu leptyny, ale również organem docelowym dla jej działania.

W okresie leczenia nerkozastępczego stężenia leptyny korelują, podobnie jak u zdrowych osób, z zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie oraz z innymi parametrami stanu odżywienia. Badania Sharmy i wsp. [252] dotyczące pacjentów hemodializowanych wskazują, że w tej grupie chorych poziom leptyny jest 4-krotnie wyższy w porównaniu do zdrowych osób. Inne badania pokazują również wysokie stężenia leptyny u chorych dializowanych otrzewnowo [126, 188].

Trwają dyskusje czy hiperleptynemia obserwowana w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek ma związek z powikłaniami obserwowanymi w okresie leczenia nerkozastępczego m.in. z anoreksją i niedożywieniem, czy przeciwnie jest oznaką dobrego stanu odżywienia [297].

W badaniach dotyczących dializy otrzewnowej obserwowano dodatnią korelację pomiędzy wysokimi stężeniami leptyny, a obecnością stanu zapalnego oraz utratą zawartości beztłuszczowej masy ciała – LBM [268]. Inni autorzy jednak postrzegają wysokie stężenia leptyny, jako oznakę dobrego stanu odżywienia, natomiast niskie stężenia wskazują na niedożywienie i korelują z większą śmiertelnością.

Adiponektyna została odkryta w połowie lat 90-tych. Gen kodujący adiponektynę zlokalizowany jest na chromosomie 3q27 w pobliżu genów związanych z rozwojem zespołu metabolicznego. Adiponektyna istnieje w dwóch formach: oligomeru LMW (*low molecular weight*, 2 trimery) i oligomeru HMW (*high molecular weight*, 4-6 trimery). Oligomery HMW skupione są głównie wewnątrzkomórkowo, a oligomery LMW stanowią podstawową formę adiponektyny w surowicy. Sugeruje się, że kompleks HMW jest aktywną formą i jego względne stężenie, lepiej niż całkowity poziom adiponektyny, odzwierciedla stan insulinowrażliwości [54]. Adiponektyna osiąga najwyższe stężenie w godzinach późnoporannych. U osób z otyłością i cukrzycą dobowy rytm wydzielania tego hormonu zanika. Okres półtrwania adiponektyny w surowicy wynosi 2,5-6 godzin [175].

Receptor typu 1 dla adiponektyny zlokalizowany jest przede wszystkim w komórkach mięśni szkieletowych, a receptor typu 2 w hepatocytach. Istnieją też doniesienia o ekspresji mRNA dla obu tych receptorów w komórkach β wysp trzustkowych, w monocytach i makrofagach blaszki miażdżycowej, osteoblastach oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Postać globularna adiponektyny (gAd) ma wysokie powinowactwo do receptora typu 1. Natomiast, zarówno forma globularna jak i rozwinięta (*full-length form*, fAd) mają porównywalne, średnie powinowactwo do receptora typu 2 [291]. Tak, więc, biologiczny efekt adiponektyny zależy nie tylko od jej stężenia i krążących izoform, ale również od ekspresji określonego typu receptorów [103].

Stymulacja receptorów adiponektyny prowadzi do wzrostu aktywności AMP-zależnej kinazy oraz PPAR α , co w końcowym efekcie powoduje poprawę insulinowrażliwości tkanek. Adiponektyna nasila wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych. W wątrobie hamuje glukoneogenezę poprzez nasilenie hamującego wpływu insuliny [28, 221, 283]. Zarówno w wątrobie, jak i w mięśniach, adiponektyna nasila β -oksydację kwasów tłuszczowych prowadząc do spadku zawartości trójglicerydów. Adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość, ma działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne [283].

Adiponektyna w przewlekłej chorobie nerek. W grupie chorych z PChN, również w okresie leczenia nerkozastępczego poziomy adiponektyny w surowicy mogą być wyższe w porównaniu do grupy zdrowych osób. Wiąże się to z upośledzonym wydalaniem przez nerki. Procesy, jakim podlega adiponektyna w nerkach nie są jeszcze do końca poznane [251, 253]. Badania wykazują związek pomiędzy jej stężeniami, a składem ciała - stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniami adiponektyny a zawartością tkanki tłuszczowej jak również ze stężeniem leptyny [20] u chorych z PChN. Nie wszystkie prace jednak potwierdzają tę zależność, część autorów podkreśla raczej związek stężeń tego hormonu ze stanem zapalnym (obserwowano ujemną korelację ze stężeniem CRP) [228, 266].

Duże prospektywne badania dotyczące zarówno pacjentów z prawidłową funkcją nerek oraz w zaawansowanych stadiach PChN wskazują na istotny związek pomiędzy stężeniami adiponektyny, a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych [228, 304]. Stężenie adiponektyny jest obniżone u chorych z ostrą chorobą wieńcową oraz z cukrzycą typu 2 [125]. Inni autorzy np. Becker i wsp.[23] opisywali związek pomiędzy niskim stężeniem adiponektyny, a wystąpieniem incydentu sercowego u chorych z PChN w okresie 54-miesięcznej obserwacji.

W 2,5-letnim badaniu Zoccali i wsp. obejmującym 227 pacjentów hemodializowanych znaleziono ujemną korelację pomiędzy adiponektyną, a ryzykiem sercowo-naczyniowym (HR 0,97; 95% CI 0,93-0,99) jednak adiponektyna nie wiązała się w tym badaniu z ogólnym ryzykiem śmierci. Inne prace sugerują, że adiponektyna może być czynnikiem predykcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych nawet u chorych bez rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej, jak również, że jej niskie stężenia są bezpośrednim czynnikiem ryzyka [228].

Rezystyna. Pierwsze prace dotyczące rezystyny pojawiły się w 2001 roku. Jej nazwa wiąże się z obserwowanym wpływem tej cytokiny na insulinooporność (*resistin – resist to insulin*). Białko to było opisywane również pod nazwą FIZZ3 (*found in inflammatory zone 3*) i ADSF (*adipocyte secreted factor*) [10, 230]. Rezystyna jest wydzielana przez tkankę tłuszczową, jednak jej struktura jest inna od pozostałych adipokina. Część cząsteczka rezystyny zbudowana jest ze 108 aminokwasów, z których 12% stanowi cysteina. Ta stosunkowo duża ilość cysteiny jest charakterystyczna dla całej grupy białek nazywanych cząsteczkami podobnymi do rezystyny (RELMs – *resistin-like molecules*). Dzięki tworzonemu przez cysteinę mostkom siarczkowym rezystyna występuje w krążeniu w postaci homo- i heterodimerów, ale prawdopodobnie tworzy również większe kompleksy. U myszy rezystyna występuje w krążeniu w dwóch odrębnych formach: heksamery o dużej masie cząsteczkowej (HMW) i monomeru (LMW). Jak wynika z badań *in vivo* forma monomeru jest bardziej aktywna biologicznie i to ona osłabia działanie insuliny w wątrobie [10]. Masa cząsteczkowa rezystyny wynosi 12,5 kDa. Hormon ten jest kodowany przez gen *RETN* zlokalizowany na chromosomie 19 [10]. Opisano polimorfizm genu rezystyny, jednak nie są znane związane z nim skutki metaboliczne. Ekspresja tego genu jest znacząco niższa w dojrzałych adipocytach w porównaniu do preadipocytów [134].

Regulacja ekspresji genu rezystyny i jej wydzielania nie jest jeszcze w pełni poznana. Również nadal trwają dyskusje czy rezystyna produkowana jest przez preadipocyty, adipocyty, czy przez makrofagi tkanki tłuszczowej. Część badaczy dowodzi, że głównym źródłem rezystyny są właśnie makrofagi, których liczba w tkance tłuszczowej u otyłych znacząco rośnie [203]. Przez pierwsze lata uważano, że ekspresja genu rezystyny ograniczona jest do tkanki tłuszczowej. Obecnie wykryto mRNA rezystyny u ludzi również poza tkanką tłuszczową w monocytach i makrofagach, w łożysku, w komórkach wysp trzustkowych oraz w płynie maziowym. U gryzoni wykazano obecność mRNA rezystyny również w brunatnej tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, nadnerczach, przysadce, podwzgórz, mięśniach szkieletowych i śledzionie [10].

Rezystyna w przewlekłej chorobie nerek. W wielu badaniach wykazano, że stężenie rezystyny w osoczu koreluje z wielkością filtracji kłębuszkowej (GFR). Diez i wsp. [20, 81] sugerują, że poziom rezystyny w surowicy u chorych leczonych nerkozastępczo (HD i DO) jest znacząco wyższy, niż u osób zdrowych oraz, że jej podwyższone stężenia wiążą się z nasileniem chorób sercowo-naczyniowych. Jednak analiza części przeprowadzonych badań nie potwierdza związku pomiędzy stężeniem rezystyny w surowicy a tymi zaburzeniami. Badania Axelssona i wsp. [20] prezentują tezę, że krążąca rezystyna jest ściśle związana nie tylko z wielkością filtracji kłębuszkowej, ale również z markerami stanu zapalnego. Również ci sami autorzy nie potwierdzili sugerowanego związku pomiędzy stężeniem rezystyny, a insulinoopornością u osób z chorobami nerek.

Inne badania również nie wykazywały związku pomiędzy stężeniem rezystyny, a chorobą wieńcową, wskazywały natomiast na podwyższone jej poziomy u chorych, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego [64]. Ponadto autorzy sugerują istnienie związku pomiędzy wzrostem poziomu rezystyny, a nefropatią cukrzycową [64]

Podsumowując można stwierdzić, że upośledzenie funkcji nerek ma wpływ na stężenie rezystyny w surowicy. Stężenia tej adipokiny mają prawdopodobnie związek z chorobami sercowo-naczyniowymi, jednak wymaga to potwierdzenia w przyszłych badaniach. Mechanizm działania rezystyny, szczególnie u chorych z PChN jest nadal niejasny i również wymaga prowadzenia dalszych badań.

1.3. Ocena stanu odżywienia

Biorąc pod uwagę, że wykazano związek pomiędzy niedożywieniem, a większą śmiertelnością pacjentów dializowanych istotne jest zwrócenie uwagi na prawidłowe rozpoznanie stanu niedożywienia. Celem oceny stanu odżywienia jest identyfikacja chorych zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych, określenie stopnia niedożywienia oraz monitorowanie skuteczności leczenia.

Niedożywienie można zdefiniować, jako stan niedoboru składników odżywczych powodujący niekorzystne zmiany widoczne w składzie ciała oraz funkcjonowaniu organizmu [270]. Stan ten może być maskowany przez nadwagę lub otyłość, a w takiej sytuacji interwencja żywieniowa może być włączona z opóźnieniem, co może skutkować gorszym rokowaniem pacjentów. Wynika z tego konieczność rutynowego monitorowania stanu odżywienia pacjentów bez względu na masę ciała celem wczesnego wykrycia niedożywienia i jego leczenia.

Aktualnie obowiązujące zalecenia NKF K/DOQI [5] rekomendują ocenę stanu odżywienia w oparciu o ocenę kliniczną (SGA – *subjective global assessment*), wywiad żywieniowy, badania antropometryczne oraz biochemiczne (tabela 8). Elementy oceny stanu odżywienia rozpatrywane łącznie umożliwiają zarówno identyfikację chorych niedożywionych jak również ustalenie wskazań do leczenia żywieniowego.

Tabela 8. Metody oceny stanu odżywienia (K/DOQI)

Table 8. Methods of nutritional status assessment (K/DOQI)

Wywiad żywieniowy / <i>Diet history</i>
Subiektywna ocena stanu odżywienia / <i>Subjective Global Assessment (SGA)</i>
Badania antropometryczne: waga, wzrost, BMI, obwód ramienia, grubość fałdu skórno-go, zawartość tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała/ <i>Anthropometric measurements: body weight, BMI, midarm circumference, skinfold thickness, content of body fat and lean body mass</i>
Badanie laboratoryjne / <i>Laboratory measurements</i>

Wywiad żywieniowy. W wywiadzie żywieniowym zwraca się szczególną uwagę na odchylenia w sposobie żywienia, liczbę i rodzaj posiłków oraz odnotowuje się wszystkie zmiany w sposobie odżywiania i preferencji pokarmowych. W praktyce stosuje się najczęściej metodę 24-godzinnego lub 3-dniowego wywiadu. 3-dniowy wywiad żywieniowy powinien obejmować jeden dzień weekendowy. Najbardziej wiarygodną metodą jest

prowadzenie przez pacjenta codziennych zapisów dotyczących diety (tzw. dzienniczków spożycia). Dieta pacjenta powinna być oceniona przez dietetyka, za pomocą dostępnych programów komputerowych możliwe jest dokładne obliczenie spożycia kalorii, białka, węglowodanów, tłuszczów, witamin oraz składników mineralnych [94].

7-punktowa Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (SGA). Wg zaleceń NKF KDOQI *Guidelines* [5] do klinicznej oceny stanu odżywienia stosowana jest 7-punktowa Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia, przypisująca badanym parametrom punkty od 1 (znaczące wyniszczenie) do 7 (dobry stan odżywienia). Badanie składa się z dwóch części – pierwsza obejmuje wywiad z pacjentem, a druga badanie fizykalne (formularz jest zamieszczony w aneksie).

7-punktowa skala SGA powinna być stosowana do oceny stanu odżywienia, co 6 miesięcy. Pozwala ona na wstępne zakwalifikowanie pacjenta do grupy ryzyka wystąpienia niedożywienia lub rozpoznanie niedożywienia umiarkowanego lub ciężkiego. Badania Mutsert i wsp. oraz Kalantara-Zadeha i wsp. [71, 146] dotyczące związku pomiędzy stanem odżywienia i śmiertelnością chorych z PChN opierały się na 7-punktowej skali SGA. Badania te wykazały istotną korelację pomiędzy uzyskaną oceną w skali SGA, a ryzykiem zgonu.

Badania antropometryczne stosowane do oceny stanu odżywienia obejmują ocenę masy ciała pacjenta, wzrostu, obwodu talii, obwodu bioder, a także pomiar wielkości fałdów skórnych i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (%F) oraz beztłuszczowej masy ciała (LBM – *lean body mass*).

Pomiary antropometryczne pozwalają na wyliczenie:

- należyj masy ciała według Puttona:
 - Mężczyźni: $(\text{wzrost [cm]} - 100) / 10$
 - Kobiety: $(\text{wzrost [cm]} - 100) / 20$
- indeksu masy ciała (BMI – *body mass index*)
$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$
- wskaźnika talia/biodra (WHR – *waist/hip ratio*)
$$\text{WHR} = \text{obwód talii [cm]} / \text{obwód bioder [cm]}$$

Prawidłowa wartość BMI mieści się w granicach 18,5 – 25,0. U chorych w wieku powyżej 65 lat oraz u chorych dializowanych zaleca się rozpoznawanie ryzyka niedożywienia przy BMI < 23 kg/m² i utracie masy ciała ≤5% w ciągu 1–6 miesięcy. Pomiary antropometryczne powinny być dokonywane systematycznie, masa ciała nie powinna ulegać większym zmianom niż 5% w ciągu 6 miesięcy obserwacji [241].

Pomiary antropometryczne są stosunkowo dokładną metodą w ocenie zawartości tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Pomiary grubości fałdów skórnych nad mięśniem dwugłowym oraz trójgłowym pozwalają na ocenę tkanki tłuszczowej (przy pomocy kalipera), podczas gdy pomiar obwodu ramienia w środkowej jego części służy ocenie masy mięśniowej.

Na podstawie tych danych można ocenić wielkość niedoboru/nadmiaru masy ciała oraz sposób rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (otyłość wisceralna lub gynoidalna).

Do metod najczęściej stosowanych w praktyce do pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej (%F) oraz beztłuszczowej masy ciała (LBM) należą – metoda bioimpedancji oraz DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) [239].

Tabela 9. Porównanie antropometrycznych i klinicznych metod oceny stanu odżywienia
Table 9. The comparison between anthropometric and clinical methods of nutritional status evaluation

Badanie/ Technical examination	Pomiar/ Measurement	Przydatność/ Validity	Zalety/Wady Advantages/Disadvantages	Wykorzystywanie w praktyce/ Feasibility in clinical practice
Badania antropometryczne/ Anthropometric measurements				
Rezonans magnetyczny <i>Nuclear magnetic resonance</i>	skład ciała	bardzo duża	drogie	bardzo rzadko
Densytometria <i>Densitometry</i>	skład ciała	duża	przyjmuje stałą zawartość beztłuszczowej masy ciała	bardzo rzadko
Absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego –DEXA/ <i>Dual energy X-ray absorptiometry - DEXA</i>	skład kości i tkanek miękkich (beztłuszczowa i tłuszczowa masa)	duża	wpływ nawodnienia na pomiar LBM	umiarkowanie
Bioimpedancja <i>Bioimpedance</i>	całkowita zawartość wody	duża	wpływ nawodnienia na pomiar LBM	umiarkowanie
Grubość fałdu skórniego <i>Skin fold thickness</i>	tkanka tłuszczowa	ograniczona dystrybucją tkanki tłuszczowej, stanem nawodnienia, błędem pomiaru	metoda szybka, prosta i tania	często
Obwód ramienia <i>Midarm circumference</i>	tkanka mięśniowa	ograniczona dystrybucją tkanki tłuszczowej, stanem nawodnienia, błędem pomiaru	metoda szybka, prosta i tania	często

Badanie/ Technical examination	Pomiar/ Measurement	Przydatność/ Validity	Zalety/Wady Advantages/Disadvantages	Wykorzystywanie w praktyce/ Feasibility in clinical practice
Ocena kliniczna/Clinical assessment				
Masa ciała <i>Body weight</i> BMI	ciężar ciała	umiarkowana	nie bierze pod uwagę składu ciała	bardzo często
Pomiar siły mięśniowej <i>Hand-grip muscle strength</i>	siła mięśniowa	wysoka	parametr kondycji fizycznej	często
Dzienniczki spożycia <i>Dietary diaries</i>	podaż składników pokarmowych	zawyżają dzienne spożycie	uciążliwe dla pacjentów	rzadko
7-punktowa SGA <i>7- point SGA</i>	zmiany masy ciała, objawy gastroenterologiczne, ocena utraty tkanki podskórnej oraz mięśniowej	precyzyjna i powtarzalna rekomendowana do wykrywania niedożywienia	subiektywność końcowej oceny	często

Nowoczesne urządzenia do pomiaru za pomocą bioimpedancji (np. BCM – *body composition monitor*) są bardzo wiarygodne, proste w obsłudze i relatywnie tanie. Wykorzystywana w praktyce jest również metoda pomiaru absorpcji światła w bliskiej podczerwieni (NIR – *near infrared*) [149].

Inne metody oceny składu ciała takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy metody radioizotopowe są rzadko używane głównie ze względu na koszt tych badań.

W przypadku oceny tkanki tłuszczowej, na podstawie badania grubości fałdów skórnych, pomiary należy wykonać przynajmniej dla trzech okolic ciała np: fałd brzuszny, podłopatkowy i na mięśniu trójgłowym ramienia. Pomiary te w przypadku osób dializowanych, zależą mogą od stanu nawodnienia. Zabieg dializy nie wywiera wpływu na obwód talii i bioder, jednak suma grubości fałdów skórnych może ulec zmniejszeniu po zabiegu hemodializy [75, 150].

W tabeli poniżej zestawiono najczęściej używane parametry do oceny klinicznej i antropometrycznej stanu odżywienia uwzględniając ich przydatność w praktyce.

Wskaźniki biochemiczne stanu odżywienia. Według rekomendacji [2] w ocenie stanu odżywienia wykorzystywane są badania laboratoryjne przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10. Wskaźniki biochemiczne stanu odżywienia

Table 10. Biochemical indicators for nutritional status

Stężenia białek trzewnych (białko całkowite, albumina, prealbumina, transferyna, immunoglobuliny, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) <i>Concentrations of visceral proteins (total proteins, albumin, prealbumin, transferrin, immunoglobulins, insulin-like growth factor (IGF-1)</i>
Stężenie endo i egzogennych aminokwasów <i>Concentration of essential and nonessential amino acids</i>
Stężenie białka mięśni rozpuszczalnego w zasadach (ASP) <i>Concentration of alkali-soluble protein (ASP)</i>
Stężenie cholesterolu <i>Concentration of cholesterol</i>
Bilans azotowy i szybkość katabolizmu białek (PCR) <i>Nitrogen balance and protein catabolic rate (PCR)</i>
CRP
Limfocyty <i>Lymphocytes</i>

Podstawowymi biochemicznymi markerami stanu odżywienia oraz wskaźnikami prognostycznym w grupie chorych dializowanych są stężenia w surowicy albuminy oraz prealbuminy. Odpowiednio stężenia <38 g/l albuminy oraz <30 mg/dl prealbuminy wskazują na niedożywienie u chorych z PChN [2].

Wykazano, że śmiertelność wśród pacjentów dializowanych z poziomem albuminy w surowicy poniżej 35 g/l jest ponad czterokrotnie wyższa niż u chorych z poziomem albuminy powyżej tej wartości. Jako wartości krytyczne, świadczące o znaczącym niedożywieniu, przyjmuje się stężenia albuminy w surowicy poniżej 3,0 g/l [239].

Na stężenie albuminy może wpływać szereg czynników, a jej poziom zależy nie tylko od ilości białka przyjmowanego w diecie. Niskie stężenie albuminy w surowicy może wynikać z przewodnienia chorego, a wyniki wielu badań wykazują związek pomiędzy stężeniem albuminy, a stanem zapalnym [73].

Transferyna jest wykorzystywana w ocenie stanu odżywienia, chociaż nie jest dobrym wskaźnikiem niedożywienia, ponieważ jej stężenie ma związek z gospodarką żelazową oraz stanem zapalnym, co utrudnia jednoznaczną ocenę wyników. Stężenie $< 1 \text{ g/dl}$ wskazuje na znaczne niedożywienie. Stężenie transferyny w surowicy jest w mniejszym stopniu zależne od dowozu kalorii, a bardziej od podaży białka [107].

Poziomy kinazy fosfokreatynowej oraz mioglobiny mogą służyć ocenie uszkodzenia mięśni. Inne białka indykatorowe stanu odżywienia (fibronektyna, białko wiążące retinol, IGF-1) są wykorzystywane rzadko w praktyce klinicznej [107].

Znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka nPCR (*normalized protein catabolic rate*) jest pomocny w ocenie stanu odżywienia oraz bilansu azotowego pacjentów dializowanych. Obliczona wartość nPCR koreluje z wartością dziennego spożycia białka – DPI (*daily protein intake*) ocenianego na podstawie wywiadu dietetycznego. Rekomendowaną wartością nPCR jest $1,0\text{--}1,2 \text{ g/kg}$ należnej masy ciała /dobę.

Wytyczne K/DOQI zalecają stosowanie współczynnika nPNA (*protein equivalent for urea appearance*), który wywodzi się z nPCR i uwzględnia straty białka przez otrzewną w dializie otrzewnowej oraz przez własne nerki [69].

Z uwagi na obecność u chorych z PChN stanu zapalnego o charakterze przewlekłym, jak również ostrym, który powoduje zahamowanie syntezy białek trzewnych przez wątrobę – produkującą w tym czasie przede wszystkim białka ostrej fazy, warto stosować w celu monitorowania szybkich zmian stanu odżywienia stosunku stężeń CRP/albumina. Oznaczenie stężenia CRP w surowicy umożliwia ponadto rozpoznanie niedożywienia typu 2, związanego z zapaleniem [263].

Poziom limfocytów jest wskaźnikiem stanu odżywienia bezpośrednio związanym z odpowiedzią immunologiczną. Spadek bezwzględnego poziomu limfocytów poniżej $1500/\mu\text{l}$ wskazuje na niedożywienie.

2. CELE PRACY

Celem pracy była:

1. Ocena stanu odżywienia pacjentów przewlekle dializowanych.
2. Zbadanie zależności pomiędzy stanem odżywienia a przeżyciem pacjentów.
3. Ocena efektu suplementacji doustnej na parametry stanu odżywienia u pacjentów niedożywionych.
4. Zbadanie związku pomiędzy stanem odżywienia, a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego takimi jak:
 - stres oksydacyjny
 - stan zapalny
 - oraz stężeniem w surowicy adipokin.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Charakterystyka badanej populacji chorych

Badania prowadzono w czasie 66 miesięcy (w latach 2002-2008) u 196 pacjentów dializowanych otrzewnowo, 165 pacjentów hemodializowanych oraz w grupie kontrolnej składającej się z 90 zdrowych osób. Pacjenci leczeni byli za pomocą przewlekłej dializoterapii w Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed. Badania były wykonywane po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów, na ich przeprowadzenie uzyskano aprobatę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych GUMed.

Zasady kwalifikacji do badania:

Przyjęto następujące kryteria kwalifikacji do badania:

- wiek powyżej 18 roku życia
- wyrażenie zgody na udział w badaniu
- minimum 6-miesięczny okres leczenia nerkozastępczego

Podział na grupy

Pacjentów ze względu na sposób leczenia podzielono na dwie grupy:

- dializowanych otrzewnowo (DO)
- hemodializowanych (HD).

Pacjentów ze względu na czas leczenia podzielono na:

- grupę chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze (6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia)
- grupę chorych leczonych nerkozastępczo dłużej niż 6 miesięcy.

Założenia badań (hipotezy robocze)

Biorąc pod uwagę cel pracy sformułowano następujące hipotezy robocze:

- stan odżywienia ma związek z badanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego
- stan odżywienia chorych wpływa na ryzyko zgonu
- doustna podaż suplementu diety przyniesie korzyść pacjentom niedożywionym.

Przyczyny przewlekłej niewydolności nerek w badanej populacji chorych

Schorzenia leżące u podłoża przewlekłej choroby nerek w obu badanych grupach przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Przyczyny przewlekłej niewydolności nerek w badanej populacji
Table 11. The reasons for CKD in studied population

Przyczyny PChN <i>Reasons of CKD</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	
	DO / PD	HD / HD
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek <i>Chronic glomerulonephritis</i>	22	24
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek <i>Chronic pyelonephritis</i>	17	18
Wielotorbielowate zwyrodnienie nerek <i>Polycystic kidney disease</i>	7	10
Stwardnienie naczyń nerek <i>Nephrosclerosis</i>	37	23
Nefropatia cukrzycowa <i>Nephropathia diabetica</i>	48	36
Nefropatia refluksowa <i>Reflux nephropathia</i>	20	10
Wtórna amyloidoz nerek <i>Secondary amyloidosis</i>	6	2
Nefropatia o nieustalonej etiologii <i>Unkwown nephropathy</i>	26	35
Nefropatia w przebiegu Schoenlein-Henocha <i>Schoenlein-Henoch nephropathy</i>	2	1
Nefropatia toczniowa <i>Lupus nephropathy</i>	6	2
Nefropatia w przebiegu Złaznina Wegenera <i>Wegener disease nephropathy</i>	5	4

3.1.1. Charakterystyka grupy hemodializy (HD)

U 24 pacjentów badania rozpoczęto po 6 miesiącach od włączenia leczenia za pomocą hemodializy, u pozostałych 141 pacjentów średni czas leczenia hemodializą wyniósł 52,2 (SD=51,9) miesięcy (zakres 7-288 miesięcy).

Wiek pacjentów wahał się w granicach od 19 do 84 lat (średni wiek 56,6, SD=14,9), w grupie badanej było 66 kobiet (K) oraz 99 mężczyzn (M). Pacjenci leczeni byli w systemie trzy sesje hemodializy w tygodniu (średnio 4-5 godzin 3 x w tygodniu). Parametry dializy były ustalane w zależności od stanu chorego i wskaźnika adekwatności dializy. Pacjenci byli dializowani za pomocą dializatorów polisulfonowych *low-flux*, w 15 przypadkach stosowano okresowo dializatory typu *high-flux*.

W grupie HD wszyscy badani, z wyjątkiem 4 osób wymagali leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Stosowano erytropoetynę α oraz β , w dawce średniej 6000 j/tydzień, darbepoetynę (30 μ g/dwa tygodnie) oraz glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera średnio 100 mg/miesiąc).

W grupie HD było 36 chorych na cukrzycę, wszyscy leczeni byli insuliną.

3.1.2. Charakterystyka grupy dializy otrzewnowej (DO)

U 92 pacjentów badania rozpoczęto w czasie 6 miesięcy od włączenia leczenia za pomocą dializy otrzewnowej, u pozostałych 104 pacjentów średni czas leczenia dializą otrzewnową wynosił 25,4 (SD=20,7) miesięcy (zakres od 7 do 112 miesięcy).

Wiek pacjentów wahał się w granicach od 20 do 82 lat (średni wiek $53,9 \pm 15,1$), w grupie badanej było 96 kobiet (K) oraz 100 mężczyzn (M).

W grupie pacjentów leczonych DO 147 chorych leczono metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO), 49 automatyczną dializą otrzewnową (ADO) przy użyciu cyklera. W systemie CADO używano systemów dwuworkowych następujących firm:

- Fresenius - „Andy Plus”
- Baxter - „Twin-Bag”
- Gambro - „Gemini10”

System leczenia oparty był na stosowaniu 4-5 wymian 2-itrowych na dobę, prze-ważnie w proporcji 3 worki ze stężeniem glukozy 1,36% i 1 ze stężeniem 3,86%.

Automatyczna Dializa Otrzewnowa polegała na dializowaniu za pomocą cyklera codziennie w nocy średnio przez 10 godzin, w trakcie zabiegu zużywano około 15 litrów (od 10 do 20 l) płynu dializacyjnego.

Większość chorych wymagała leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną α (Eprex) lub β (NeoRecormon) w dawce średniej 3500 j/tydzień lub darbepoetyną α (Aranesp) w dawce średniej 30 μg / 2 tygodnie.

W grupie DO znajdowało się 48 chorych na cukrzycę, byli oni leczeni insuliną.

U 15 pacjentów DO stwierdzono w trakcie leczenia chorobę nowotworową, a u znacznej części chorych wtórną nadczynność przytarczyc (w leczeniu stosowano węglan lub octan wapnia, sewelamer oraz w wybranych przypadkach cinacalcet).

W tabeli 12 przedstawiono charakterystykę trzech badanych grup. Pacjenci w grupie HD byli dłużej leczeni nerkozastępczo w porównaniu do grupy DO.

Tabela 12. Charakterystyka badanych grup

Table 12. The characteristic of studied groups

BADANE GRUPY <i>Study groups</i>	GRUPA DO <i>PD group</i> n=196	GRUPA HD <i>HD group</i> n=165	GRUPA KONTROL- NA (K) <i>Control group (K)</i> n=90
Wiek [lata] <i>Age [years]</i> (Zakres) / (Range)	53,9 $\pm$ 15,1 (20-82)	56,8 $\pm$ 14,8 (19-84)	58,7 $\pm$ 14,0 (24-82)
Płeć [M/K] <i>Gender [M/F]</i>	100/96	99/66	38/52
BMI [kg/m ²] (Zakres) / (Range)	24,7 $\pm$ 3,9 (16,5-37,9)	23,8 $\pm$ 4,1 (16,6-43,3)	24,4 $\pm$ 3,9 (18,9-38,8)

BADANE GRUPY <i>Study groups</i>	GRUPA DO <i>PD group</i> n=196	GRUPA HD <i>HD group</i> n=165	GRUPA KONTROL- NA (K) <i>Control group (K)</i> n=90
Ilość chorych na cukrzycę (%) <i>Number of diabetic patients (%)</i>	48 (24,4%)	36 (21,8%)	0
Czas leczenia dializą [miesiące] <i>Time of dialysis treatment [months]</i> (Zakres) / (Range)	16,3 ± 18,5 (6-112)	50,9 ± 48,8 (6-244)	-

Dane przedstawiono jako średnia ± SD / Data are presented as mean ±SD

W trakcie obserwacji liczba pacjentów HD oraz DO zmniejszała się z kilku podstawowych przyczyn, przedstawionych w tabeli 13.

Tabela 13. Przyczyny wykluczenia chorych z badania

Table 13. The reasons for exclusion from the study

Powód wykluczenia z badań <i>The reason for exclusion</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	
	DO/ PD	HD/ HD
zgon <i>death</i>	60	40
przeszczep nerki <i>kidney transplantation</i>	38	39
przejście z DO na HD <i>change from PD to HD</i>	26	-
przejście z HD na DO <i>change from HD to PD</i>	-	2
rezygnacja z udziału w badaniach <i>resignation from study</i>	65	30
przeniesienie do innego ośrodka <i>change of dialysis center</i>	-	20

W obu grupach chorych (DO i HD) najczęściej przyjmowanymi lekami przez pacjentów były preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, wodorowęglan wapnia, leki hipotensyjne (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści wapnia, β-blokery), pętlowy diuretyk – furosemid, inhibitory pompy protonowej. Wszystkim pacjentom zalecano przyjmowanie witamin (D – najczęściej w postaci alfacalcidolu 0,25 µg/d, C, B, kwasu foliowego). Rutynowe dawki witamin to: 100 mg/d witaminy C, 5 mg kwasu foliowego 3 x w tygodniu, witamina B kompleks 2 tabletki dziennie.

3.1.3. Charakterystyka grupy kontrolnej

Grupa kontrolna składała się z 90 zdrowych osób (52 kobiet i 38 mężczyzn) w średnim wieku 58,7 (SD=14,0) lat (zakres 24-82). Stanowiły ją osoby dorosłe, które wyraziły dobrowolną chęć wzięcia udziału w badaniu.

Kryterium włączenia do grupy kontrolnej był dobry stan odżywienia, czyli uzyskanie oceny 7 w badaniu SGA.

U wszystkich osób w grupie kontrolnej (K) wykonano następujące pomiary antropometryczne:

- wzrost
- masa ciała
- zawartość tkanki tłuszczowej i bez tłuszczowej masy ciała (metoda NIR).

Badania laboratoryjne wykonane były u 23 osób wybranych losowo (K_{lab}) z całej grupy kontrolnej (K). W ramach badań laboratoryjnych jednorazowo oznaczono stężenia:

- albuminy
- cholesterolu całkowitego i TG
- BUN, kreatyniny
- CRP
- MDA/4HNE
- IL-6
- TNF α
- GK
- oxyLDL
- AGEs
- ADMA
- leptyny, adiponektyny, rezystyny.

Oznaczenie stężeń aminokwasów w surowicy metodą HPLC wykonano również u 23 wybranych losowo z grupy kontrolnej osób (K_{AA}). Charakterystykę obu badanych grup zawiera tabela 14.

Tabela 14. Podstawowa charakterystyka badanych grup K_{lab} i K_{AA}

Table 14. Basic characteristics of studied groups K_{lab} and K_{AA}

Parametry <i>Parameters</i>	K_{lab} n=23	K_{AA} n=23
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	62,5 $\pm$ 10,7	48,7 $\pm$ 19,3
Płeć [M/K] <i>Gender [M/F]</i>	8/16	10/15
BMI [kg/m ²]	24,3 $\pm$ 4,2	22,9 $\pm$ 1,8

Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SD / Data are presented as mean $\pm$ SD

3.2. Metodyka badań

Schemat badania oraz rodzaj analizowanych parametrów

We wszystkich punktach czasowych, czyli na początku badania, a następnie, co 6 miesięcy wykonywano ocenę stanu odżywienia za pomocą:

- 7-punktowej oceny SGA
- badań antropometrycznych takich jak BMI, LBM, %F
- badań biochemicznych (stężenie albuminy w surowicy).

W ramach rutynowych badań wykonywanych u chorych dializowanych oznaczono:

- cholesterol całkowity i TG
- morfologię krwi
- stężenie BUN i kreatyniny w surowicy
- stężenie wapnia i fosforanów w surowicy.

Badania wykonane rutynowo wykorzystano do porównania grup pacjentów w różnym stanie odżywienia.

W pracy wykorzystano również obliczone rutynowo parametry adekwatności dializy: Kt/V oraz nPCR.

W grupie DO, co 12 miesięcy wykonano dodatkowe pomiary antropometryczne w postaci pomiaru grubości fałdu skórniego nad bicipsem oraz grubości obwodu ramienia.

U losowo wybranych pacjentów (z obu grup HD i DO) oznaczono stężenia:

- markerów zapalenia – CRP, IL-6, TNF α (profil stan zapalny)
- markerów stresu oksydacyjnego – MDA/4HNE, oxyLDL, GK, AGEs, ADMA (profil stres oksydacyjny)
- aminokwasów (profil aminokwasy)
- adipokin – leptyny, adiponektyny, rezystyny (profil adipokiny).

W tabeli 15 przedstawiono charakterystykę pacjentów, u których oznaczono poszczególne profile laboratoryjne.

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów, u których oznaczono poszczególne profile laboratoryjne
Table 15. The characteristics of patients, which took part, in particular laboratory profiles

	HD / HD				DO / PD			
	Profil badań laboratoryjnych <i>Laboratory profile</i>				Profil badań laboratoryjnych <i>Laboratory profile</i>			
	stan zapalny <i>inflammation</i>	stres oksydacyjny <i>oxidative stress</i>	adipokiny <i>adipokines</i>	amino- kwasy <i>aminoacids</i>	stan zapalny <i>inflammation</i>	stres oksydacyjny <i>oxidative stress</i>	adipokiny <i>adipokines</i>	amino- kwasy <i>aminoacids</i>
Liczebność <i>Number</i>	110	127	36	25	95	121	30	24
Wiek [lata] <i>Age[years]</i>	57,6±13,9	57,6±14,4	55,3±12,0	62,4±12,4	53,0±14,9	54,2±15,0	57,3±16,6	51,6±15,5
Płeć [M/K] <i>Gender [M/F]</i>	65/55	68/59	28/8	15/10	44/51	59/62	12/18	15/9
BMI [kg/m ²]	23,8±3,6	23,7±4,1	23,9±3,0	25,4±4,2	25,1±3,8	24,9±3,9	26,5±4,3	23,8±3,5
Kt/V*	1,3±0,2	1,4±0,18	1,4±0,15	1,4±0,14	2,0±0,3	2,1±0,3	2,0±0,15	2,0±1,2
Czas leczenia nerkozstępczego [miesiące] <i>Time of dialysis treatment</i> [months]	52,5±56,5	53,2±51,6	71,8±96,3	86,3±89,4	19,1±21,9	18,0±20,7	23,7±28,8	17,8±8,7

Dane przedstawiono jako średnia ± SD / Data are presented as mean ± SD

*dla DO tygodniowy Kt/V / for PD weekly Kt/V

Interwencja żywieniowa

W grupie chorych hemodializowanych po 30 miesiącu obserwacji podjęto interwencję żywieniową u 27 chorych z rozpoznaniem niedożywieniem białkowo-kalorycznym.

Kryteriami włączenia do grupy leczonej było niedożywienie w badaniu SGA (użyłskanie ≤ 5 pkt) oraz stężenie albuminy w surowicy ≤ 38 g/l.

Przez okres 3 miesięcy chorzy otrzymywali doustny suplement diety „Renilon 7.5” w dawce 2 x dziennie 125 ml.

Preparat Renilon 7.5 zawiera białko w ilości 7,5 g/100 ml, tłuszcze, węglowodany oraz witaminy i mikroelementy. Jedno opakowanie dostarcza 250 kcal, wobec czego pacjenci w badaniu przyjmowali 500 kcal dodatkowo w postaci preparatu (pełen skład preparatu Renilon 7.5 zamieszczono w aneksie).

Badanie stanu odżywienia, pomiary antropometryczne, biochemiczne, ocena adekwatności dializy i nPCR oraz ocena jakości życia były wykonywane przed rozpoczęciem oraz po 3 miesiącach podawania suplementu.

Ponadto przed włączeniem suplementu i po 3 miesiącach oznaczono w surowicy:

- białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP),
- interleukinę-6 (IL-6)
- stężenie albuminy i prealbuminy w surowicy
- profil lipidowy
- stężenie w surowicy adiponektyny i leptyny

Uzyskane wyniki porównano z wynikami 30 pacjentów hemodializowanych w dobrym stanie odżywienia (SGA 7-6 pkt. oraz stężeniem albuminy >38 g/l).

Ocena jakości życia wykonywana była za pomocą metody nazywanej Drabiną Cantrila [182]. Arkusz użyty do oceny satysfakcji z aktualnego życia oraz przewidywanej satysfakcji z życia za 3 lata zamieszczono w Aneksie.

Tabela 16. Charakterystyka grup pacjentów HD uczestniczących w badaniu oceniającym efekt suplementacji

Table 16. The characteristics of groups taking part in supplementation effect research

Grupy Groups	GRUPA RENILON (+) n=27	GRUPA RENILON (-) n=25
Wiek [lata] / Age [years]	57,3 $\pm$ 16,6	63,3 $\pm$ 7,8
Płeć [M/K] / Gender [M/F]	10/17	8/16
Liczba chorych na cukrzycę Number of diabetic patients	9	7
BMI [kg/m ²]	26,5 $\pm$ 4,3	26,9 $\pm$ 1,7
Kt/V	1,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1
Czas leczenia nerkozastępczego (zakres) [miesiące] Time of dialysis treatment (range)[months]	40,2 $\pm$ 47,1 (6-204)	68,0 $\pm$ 73,9 (7-324)

Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SD / Data are presented as mean $\pm$ SD

Podstawowa charakterystyka grup uczestniczących w badaniu oceniającym efekt suplementacji jest przedstawiona w tabeli 16.

Kliniczna ocena stanu odżywienia SGA

Co 6 miesięcy w ramach rutynowych wizyt w Ośrodku Dializy Otrzewnowej (grupa DO) lub w dniu zabiegu hemodializy (grupa HD) badano chorych za pomocą 7-punktowej SGA – wzór karty badania zamieszczony jest w Aneksie. Badanie przeprowadzały dwie osoby – autorka pracy oraz przeszkolona przez nią dietetyczka.

Ocena ta składała się z dwóch części:

1. Wywiadu oceniającego samodzielność chorego w wykonywaniu codziennych czynności, występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty, biegunki, nudności), rodzaj stosowanej diety, zmiany masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

2. Badań fizykalnego – mającego na celu ocenę zawartości tkanki podskórnej, mięśniowej (zaniki mięśniowe) oraz obecności obrzęków.

Pacjentów klasyfikowano w zależności od ilości przyznanych punktów, jako:

- 7–6 dobrze odżywiony,
- 5–4 umiarkowanie niedożywiony,
- 3–1 znacznie niedożywiony.

Badania antropometryczne

W ramach badań antropometrycznych wykonano następujące pomiary:

- masa ciała
- wzrost
- %F i LBM
- grubość fałdu skórno oraz obwód ramienia.

Pacjentów ważono za pomocą dwóch skalibrowanych wag (jedna waga znajdowała się w Ośrodku Dializy Otrzewnowej, druga w Stacji Dializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed).

Do badań wykorzystywano tak zwaną „suchą masę ciała” w przypadku chorych hemodializowanych, u pacjentów dializowanych otrzewnowo odejmowano 2 lub 2,5 kg od masy ciała co odpowiadało odpowiednio 2 i 2,5 litrom płynu w jamie otrzewnej.

Wskaźnik masy ciała (BMI) wyliczono ze wzoru:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{masa ciała [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$

Wartości BMI w granicach 18,5-25,0 kg/m² uznano za prawidłowe, niedowagę rozpoznawano, gdy BMI był poniżej 18,5, za nadwagę przyjęto wartości 25,1-30,0, otyłość rozpoznawano powyżej 30 kg/m² [3].

Pomiar grubości fałdu skórno (mm) nad bicipsem był wykonywany za pomocą kalipera (*caliper Gaithsburg Inc. USA*).

Pomiar obwodu ramienia (cm) wykonywano za pomocą centymetra krawieckiego w połowie odległości między stawem łokciowym, a wyrostkiem barkowym.

Zawartość %F i LBM mierzono za pomocą metody NIR przy użyciu aparatu „Futrex 2000A” (*Futrex Inc., Maryland USA*). Zasada oznaczania polegała na wykorzystaniu promieniowania bliskiego podczerwieni (*near infrared light*, 800-1100 nm). Powtarzalność metody wynosi $\pm 2\%$. Aparat był wystandaryzowany do pomiaru tkanki tłuszczowej nad bicipsem, gdzie przykładano głowicę aparatu. Odbite od tkanek promieniowanie było analizowane przez detektor podczerwieni. Urządzenie uwzględniało takie parametry jak: płeć, wiek, budowę ciała (szacowaną na podstawie pomiaru obwodu nadgarstka), BMI, aktywność fizyczną [196].

Oznaczenia biochemiczne

Krew do badań pobierano z żyły obwodowej, rano – na czczo. U pacjentów HD przed sesją hemodializy w środkowym dniu tygodnia. U pacjentów DO w ramach rutynowych badań podczas wizyt w Ośrodku Dializy Otrzewnowej. Odwirowane próbki surowicy lub osocza były przechowywane w temperaturze -70°C . Rutynowe oznaczenia biochemiczne wykonane były tego samego dnia w laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego GUMed, wszystkie pozostałe oznaczenia przeprowadzano w laboratorium Katedry Żywienia Klinicznego GUMed.

W ramach badań rutynowych w momencie włączenia do badania, a następnie co 6 miesięcy oznaczano stężenie albuminy.

W ramach badań rutynowych wykonywanych u pacjentów dializowanych oznaczano stężenia w surowicy:

- albuminy
- cholesterolu całkowitego i TG
- mocznika (BUN)
- kreatyniny
- wapnia
- fosforu
- oraz morfologię krwi

Jednorazowo oznaczono w surowicy badanych chorych następujące profile laboratoryjne:

Stan zapalny:

- białko C reaktywne (CRP)
- interleukinę 6 (IL-6)
- czynnik martwicy nowotworów (TNF α)

Stres oksydacyjny:

- grupy karbonyłowe białek (GK)
- malonyldialdehyd/4 hydroksynonenal (MDA/4HNE)
- oksydowane LDL (oxyLDL)
- końcowe produkty glikacji białek (AGEs)
- asymetryczną dimetylargininę (ADMA)

Adipokiny:

- leptynę
- adiponektynę
- rezystynę

Aminokwasy:

za pomocą metody HPLC oznaczono stężenia w osoczu następujących aminokwasów: histydyna (HIS), izoleucyna (ILE), leucyna (LEU), lizyna (LYS), metionina (MET), fenyloalanina (PHE), treonina (THR), walina (VAL), tyrozyna (TYR), kwas aminobutyrowy (ABA), alanina (ALA), arginina (ARG), asparagina (ASN), kwas asparginowy (ASP), glutamina (GLN), kwas glutaminowy (GLU), glicyna (GLY), ornityna (ORN), seryna (SER), tryptofan (TRP).

Procedury oznaczeń biochemicznych

Oznaczenie adiponektyny w surowicy. Stężenie adiponektyny w surowicy oznaczono metodą ELISA używając zestawu firmy Linco (USA) i odczytywano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). W pierwszym etapie badana próbka reagowała jednocześnie z monoklonalnymi przeciwciałami przeciw adiponektynie obecnymi na mikropłytkę (faza stała) oraz z dodanymi znakowanymi biotyną przeciwciałami przeciw adiponektynie. Po usunięciu nadmiaru niezwiązanych przeciwciał dodawany był kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP), który wiązał się ze znakowanymi biotyną przeciwciałami. Po przemyciu i dodaniu substratu (TMB) odczytywana była spektrofotometrycznie absorbancja przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji był bezpośrednio proporcjonalny do stężenia adiponektyny w badanej próbce. Czulość testu wynosiła 0,78 ng/ml.

Oznaczenie rezystyny w surowicy. Stężenie rezystyny w surowicy oznaczano metodą ELISA używając zestawu firmy Linco (USA) i odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). W pierwszym etapie badania inkubowano badaną próbkę z monoklonalnymi przeciwciałami przeciw rezystynie umieszczonymi na fазie stałej wraz ze znakowanymi biotyną przeciwciałami przeciw rezystynie. Po usunięciu nadmiaru niezwiązanych przeciwciał dodawano kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP), który wiązał się ze znakowanymi przeciwciałami. Po przemyciu i dodaniu substratu (TMB) absorbancja była odczytywana spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji był bezpośrednio proporcjonalny do stężenia rezystyny w badanej próbce. Czulość testu wynosiła 0,16 ng/ml.

Oznaczenie leptyny w surowicy. Stężenie leptyny w surowicy oznaczano metodą ELISA przy użyciu zestawu firmy DRG (Niemcy) i odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Badanie przebiegało w kilku etapach. W pierwszym etapie obecna w badanej próbce leptyna konkutowała ze skoniugowaną leptyną obecną na mikropłytkę o miejsce wiązania poliklonalnego przeciwciała. W kolejnym etapie badania, kompleks enzymatyczny wiązał przeciwciało. Po przemyciu buforem niezwiązanych kompleksów enzymatycznych dodano substrat (TMB). Natężenie barwy badanej próbki było odwrotnie proporcjonalne do zawartego w nich stężenia leptyny. Absorbancję odczytywano

przy długości fali 450 nm. Czulość testu wynosiła 0,2 ng/ml. Wartości referencyjne wynosiły: kobiety $7,36 \pm 3,73 \mu\text{g/l}$; mężczyźni $3,84 \pm 1,79 \mu\text{g/l}$.

Oznaczenie TNF α w surowicy. Stężenie TNF α w surowicy oznaczono metodą ELISA przy użyciu zestawu firmy Bender MedSystem (Austria), wyniki odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Podczas pierwszej inkubacji obecne w badanej próbce TNF α ulegało wiązaniu z poliklonalnym przeciwciałem przeciw-TNF α obecnym na mikropłytkce oraz z dodanym monoklonalnym przeciwciałem przeciw-TNF α skoniugowanym z biotyną. Następnie usuwano niezwiązane znakowane przeciwciała. Do drugiej inkubacji dodany został kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP), który wiązał się z biotyną. Po usunięciu niezwiązanej streptawidyny-HRP, do trzeciej inkubacji dodawano substrat (TMB). Intensywność barwy badanej próbki była proporcjonalna do stężenia TNF α . Absorbancja mierzona była przy długości fali 450 nm.

Oznaczenie IL-6 w surowicy. Interleukinę-6 w surowicy oznaczano metodą ELISA przy użyciu zestawu firmy Bender MedSystem (Austria), wyniki odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Monoklonalne przeciwciała przeciw IL-6 umieszczone były na mikropłytkach. Podczas pierwszej inkubacji obecna w badanej próbce IL-6 została związana przez przeciwciało na płytce oraz przez dodane monoklonalne przeciwciała przeciw IL-6 skoniugowane z biotyną. Po usunięciu niezwiązanych znakowanych przeciwciał dodano kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP) wiążący się z biotyną. Po usunięciu niezwiązanej streptawidyny-HRP, do kolejnej inkubacji dodawano substrat (TMB). Natężenie barwy produktu było proporcjonalne do stężenia IL-6 w badanej próbce. Absorbancja mierzona była przy długości fali 450 nm. Wartości referencyjne wyniosły: 1,4 – 14,1 pg/ml.

Oznaczenie CRP w surowicy. Oznaczenie stężenia CRP w surowicy wykonywane było w laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Stężenie CRP oznaczano testem immunochemicznym z użyciem lateksu na aparacie Architect c8000 (firma Abbott USA). Zasada oznaczania: po zmieszaniu próbki z buforem R1 i zawiesiną lateksu R2 następuje specyficzna reakcja CRP z przeciwciałami przeciwko ludzkiemu białku CRP osadzonymi na cząstkach lateksu, w wyniku której tworzą się nierozpuszczalne agregaty. Absorbancja tych agregatów jest proporcjonalna do stężenia białka CRP w próbce. Zakres wartości referencyjnych <5 mg/l.

Oznaczenie hs-CRP w surowicy. Stężenie hs-CRP w surowicy oznaczano wysokiej czulości testem immunoenzymatycznym (ELISA) przy użyciu zestawu firmy DRG (Niemcy), wyniki odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). W teście wykorzystano monoklonalne przeciwciała przeciw-CRP oraz występujące w roztworze przeciwciało przeciw-CRP sprzężone z enzymem (peroksydazą chrzanową). Badana próbka reagowała jednocześnie z tymi dwoma przeciwciałami, cząsteczki CRP zawarte były pomiędzy stałą fazą a przeciwciałem sprzężonym z enzymem (technika *sandwich*). Po inkubacji wypłukano niezwiązane znakowane przeciwciała. Następnie dodano substrat (TMB), stężenie hsCRP było wprost proporcjonalne do natężenia barwy badanej próbki. Absorbancja mierzona była spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm. Czulość testu wynosiła 0,1 mg/l.

Oznaczanie stężenia grup karbonylowych w osoczu wykonywano za pomocą reakcji grup karbonylowych białek z dinitrofenylhydrazyną - DNPH).

Zasada oznaczenia:

2,4 –dinitrofenylohydrazyna reaguje z grupami karbonylowymi białek.

2,4-DNPH

peroksydowane białko -----> dwunitrofenylohydrazon + H₂O

Powstające 2,4-dinitrofenylohydrazony mają charakterystyczne żółte zabarwienie i ich stężenie jest oznaczane kolorymetrycznie przy długości fali 370 nm (Spektrofotometr „Epoll-2” firmy Poll Lab). Zawartość grup karbonylowych obliczano na podstawie milimolowego współczynnika absorpcji powstałego hydrazonu, równego 22,0 mmol⁻¹ cm⁻¹.

Otrzymany wynik przeliczano na miligram białka.

Badania wykonywano nie później, niż po 4 tygodniach od pobrania próbki krwi, krew pobierano z żyły do próbowki z EDTA, materiał przechowywano w temperaturze -20 °C.

Czułość oznaczenia: 0,6 nmol/mg białka. Błąd precyzji: ± 8,0%. Zakres wartości referencyjnych oznaczanych u zdrowych, niepalących osób wynosił 0,6-1,3 nmol/mg białka [98].

Stężenie malonyldialdehydu i 4 hydroksynonenalu (MDA/4HNE) - końcowych produktów procesu peroksydacji lipidów – oznaczano metodą kolorymetryczną za pomocą zestawu LPO –586 firmy „Bioxytech S.A” (USA).

Zasada oznaczenia: oznaczenie oparte jest na reakcji chromogenu R1(10,3 mM N-metylo-2-fenylindol w acetonitrylu) z malonylo-dialdehydem (MDA) i 4-hydroksyalkenami (4-HNE) w temperaturze 45 °C. Jedna cząsteczka MDA lub 4 -HNE reaguje z dwiema cząsteczkami odczynnika R1 dając chromogen o maksimum absorpcji przy 586 nm.

Wzorzec S1: roztwór 10 mM 1,1,3,3-tetrametoksypropanu w 20 mM buforze Tris – HCl pH 7,4.

Krew była pobierana do próbowki zawierającej EDTA. Czas przechowywania w temperaturze -70 °C wynosił maksymalnie trzy miesiące. Czułość oznaczenia: 0,1 nmol/ml. Błąd precyzji: ±5%.

Stężenia aminokwasów w surowicy oznaczono za pomocą metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z derywatyzacją przedkolumnową za pomocą o-ftalaldehydu (HPLC).

Do analizy próbek stosowany był chromatograf cieczowy firmy MERCK-Hitachi. Do rozdzielania stosowano kolumnę typu LiChroCART HPLC 250-4 LiChrospher 100 RP-100. Rozdzielano w gradiencie stężeń metanolu oraz wodnego octanu sodu o stężeniu 0,05 mol/l i pH 7,0. Probki surowicy przygotowywano do analizy stosując kwas 5-sulfosalicylowy. Probki aminokwasów były buforowane przed derywatyzacją w roztworze tetraboranu sodu o pH 9,5, następnie były poddawane derywatyzacji z OPA (o-ftalaldehydem).

Kalibracja metody została przeprowadzona na podstawie wyznacznych współczynników kierunkowych zależności pola powierzchni pliku od stężenia. Kontrolę jakościową i ilościową prowadzono za pomocą roztworu standardu wolnych L-aminokwasów do chromatograficznego badania próbek biologicznych firmy SIGMA. Dodatkowej identy-

fikacji pików dokonywano metodą wzorca wewnętrznego. Oznaczenie kontrolne wykonywano w każdej serii oznaczeń [295].

Stężenie ADMA w osoczu oznaczono metodą ELISA używając zestawu firmy Immunodiagnostic AG (Niemcy). Wyniki odczytywano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Procedura oznaczania polegała w pierwszym etapie na reakcji badanej próbki jednocześnie z monoklonalnymi przeciwciałami przeciw ADMA obecnymi na mikropłytkę (faza stała) oraz z dodanymi znakowanymi biotyną przeciwciałami przeciw ADMA. Po usunięciu nadmiaru niezwiązanych przeciwciał dodawany był kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP), który wiązał się ze znakowanymi biotyną przeciwciałami. Po przemyciu i dodaniu substratu odczytywana była spektrofotometrycznie absorbancja przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji był bezpośrednio proporcjonalny do stężenia ADMA w badanej próbce. Czulość testu wynosiła 0,05 $\mu\text{mol/l}$. Precyzja międzyseryjna wynosiła 7,9%, a wewnątrzseryjna – 6,2%.

Stężenie oxyLDL w surowicy oznaczono metodą ELISA używając zestawu firmy Biomedica Gruppe (Niemcy). Wyniki odczytywano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Procedura oznaczania polegała na reakcji badanej próbki z monoklonalnymi przeciwciałami przeciw oxyLDL obecnymi na mikropłytkę oraz z dodanymi znakowanymi biotyną przeciwciałami przeciw oxyLDL.

Po usunięciu nadmiaru niezwiązanych przeciwciał dodawany był kompleks enzymatyczny (streptawidyna-HRP), który wiązał się ze znakowanymi biotyną przeciwciałami. Po przemyciu i dodaniu substratu odczytywana była spektrofotometrycznie absorbancja przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji był bezpośrednio proporcjonalny do stężenia oxyLDL w badanej próbce.

Czulość testu wynosiła 0,8 ng/ml. Precyzja międzyseryjna wynosiła 4,0%, a wewnątrzseryjna – 10,7%.

Prealbumina. Stężenie w surowicy prealbuminy (transtyretyny) oznaczono metodą ELISA używając zestawu firmy Immunodiagnostic AG (Niemcy) i odczytano na aparacie STAT FAX 2200 (USA). Procedura oznaczania polegała na reakcji badanej próbki z monoklonalnymi przeciwciałami przeciw transtyretynie obecnymi na mikropłytkę oraz z dodanymi znakowanymi biotyną przeciwciałami przeciw transtyretynie.

Po przemyciu i dodaniu substratu odczytywana była spektrofotometrycznie absorbancja przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji był bezpośrednio proporcjonalny do stężenia transtyretyny w badanej próbce.

Zakres wartości referencyjnych wynosił dla osób dorosłych 0,2-0,4 g/l (20-40 mg/dl). Wartości referencyjne mogą zmieniać się w zależności od wieku, płci, typu próbki, diety i położenia geograficznego.

Badania rutynowe. Oznaczenia stężeń w surowicy albuminy, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, BUN, kreatyniny, wapnia, fosforanów oraz morfologii krwi wykonywane były za pomocą metod stosowanych rutynowo w laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Adekwatność dializy

Do oceny adekwatności leczenia zastosowano wskaźnik Kt/V – najpowszechniej stosowany parametr adekwatności dializy. Wskaźnik Kt/V oznacza klirens mocznika w czasie, odnoszony do przestrzeni dystrybucji. Według ustaleń NKF/DOQI dla pacjentów dializowanych otrzewnowo tygodniowy Kt/V powinien wynosić powyżej 2,0 [2]. Współczynnik był obliczany przy użyciu programu komputerowego „PD Adequest 2.0 for Windows”.

U pacjentów HD wskaźnik Kt/V był obliczany za pomocą programu komputerowego „Nephron v. 1.2 for Windows”. Dla pacjentów hemodializowanych zalecany wskaźnik adekwatności dializy Kt/V powinien wynosić powyżej 1,4 [2].

U wszystkich pacjentów (DO i HD) obliczono wartość normalizowanego współczynnika katabolizmu białka – nPCR (*normalized protein catabolic rate*) stosując wzór Bergstroma:

$$n\text{ PNA} / n\text{PCR} = (0,272 \times \text{mocznik} + 19) / \text{masa ciała}$$

gdzie: n PNA [g/kg /d], nPCR [g/kg /d], mocznik [mmol/d], masa ciała [kg]

Według Bergstroma i wsp. [29] nPCR jest równy nPNA (*normalized protein nitrogen appearance*). nPCR służy do określenia podaży białka i koreluje ściśle z ocenianą na podstawie wywiadu dietetycznego ilością przyjmowanego białka w diecie. Pośrednio również wskazuje na adekwatność dializy. Za wartości rekomendowane nPCR, jak również nPNA uznano 1,0 – 1,2 g/kg normalizowanej masy ciała na dobę [239].

3.3. Analiza statystyczna

Każdą zmienną o charakterze ciągłym oceniano pod względem zgodności jej rozkładu z rozkładem normalnym (ocena histogramów, test Kołmogorowa-Smirnowa). Zmienne o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym analizowano metodami parametrycznymi. Do oceny różnic pomiędzy takimi zmiennymi stosowano test t-Studenta oraz analizę wariancji (ANOVA).

Zmienne, których rozkład odbiegał od rozkładu normalnego analizowano metodami nieparametrycznymi. Dla porównania dwóch niezależnych prób o charakterze ciągłym stosowano test U Manna-Whitneya. Dla wielu prób zastosowano nieparametryczne odpowiedniki analizy wariancji czyli test ANOVA rang Kruskala-Wallisa i test mediany. Test ANOVA Friedmana – nieparametryczny odpowiednik jednoczynnikowej analizy wariancji został zastosowany do pomiarów powtarzanych. W analizie zastosowano testy *post-hoc* – Scheffego oraz Bonferroniego.

Korelacje nieparametryczne oceniano metodą Spearmana. Związki pomiędzy zmiennymi skategoryzowanymi oceniano przy pomocy testu χ^2 .

W celu oceny prawdopodobieństwa zdarzenia opisywanego przez dychotomiczną zmienną zależną w zależności od różnych zmiennych niezależnych zastosowano metodę regresji logistycznej. Jako miarę ryzyka obliczano ilorazy szans z 95% przedziałami ufności.

Badanie ryzyka zgonu przeprowadzono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, a funkcję przeżycia oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Do porównania krzywych przeżycia zastosowano test log-rank.

W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Obliczenia zostały przeprowadzone przy użyciu programu komputerowego „Statistica 8.1” firmy Stat-Soft Polska licencjonowanego dla Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

4. WYNIKI

4.1. Pacjenci leczeni za pomocą hemodializy

4.1.1. Kliniczna Ocena Stanu Odżywienia – SGA

U wszystkich 165 chorych leczonych metodą hemodializy (HD) wykonano ocenę stanu odżywienia za pomocą 7-punktowej skali SGA. Uzyskane podczas pierwszego pomiaru wyniki przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Wyniki oceny stanu odżywienia za pomocą 7-punktowej SGA

Table 17. The results of nutritional status assessment by 7-points SGA

7-punktowa SGA [punkty] 7-points SGA [points]	Ilość pacjentów Number of patients	
	n	%
7	48	29,0
6	51	30,9
5	39	23,6
4	13	7,8
3	2	1,2
2	6	3,6
1	6	3,6

Na podstawie 7-punktowej oceny SGA stwierdzono, że dobry stan odżywienia (7 lub 6 punktów w skali SGA) prezentowało 59,9% wszystkich badanych, cechy umiarkowanego niedożywienia – 31,4%, natomiast cechy znacznego niedożywienia 8,4%.

W czasie 36-miesięcznej obserwacji liczba pacjentów biorących udział w badaniu zmniejszała się, z powodów podanych w rozdziale Materiał i Metody (tabela 13). W czasie obserwacji średnie wartości oceny SGA wahały się w granicach od 5,7 do 4,9 punktów (tabela 18). Po 18 miesiącach obserwacji stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie się liczby uzyskanych punktów, jak również spadek procentowego udziału chorych dobrze odżywionych

Wartości punktów uzyskane w 24, 30 i 36 miesiącu były znamienne statystycznie niższe w porównaniu do uzyskanych we wcześniejszych punktach czasowych

Stwierdzono stopniowy spadek procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych. Procentowy udział chorych dobrze odżywionych wahał się w granicach od 60,0% na początku badania do 28,5% po 36 miesiącach obserwacji.

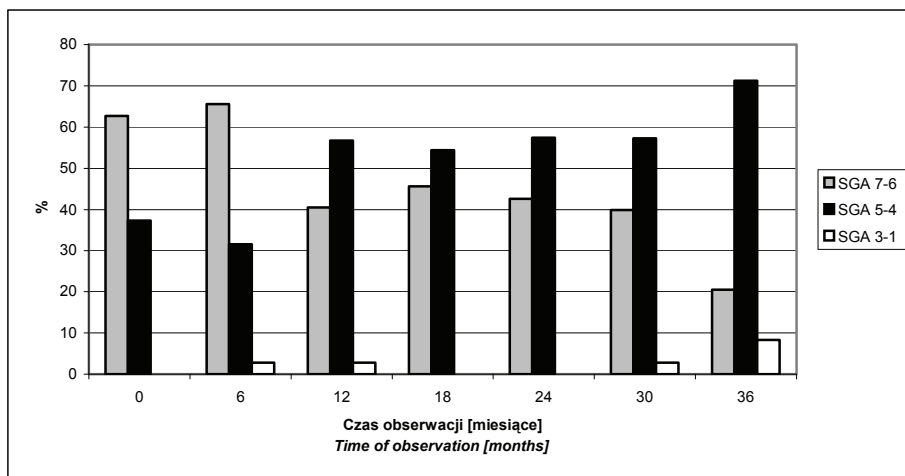
Tabela 18. Wyniki oceny SGA w czasie obserwacji z uwzględnieniem ilości pacjentów oraz procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych w całej badanej populacji

Table 18. The SGA results in time regarding patients' quantity and well-nourished patients percentage in studied population

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	Pacjenci w dobrym stanie odżywienia <i>Well-nourished patients</i>		SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>
	n	%	
0	165	60,0	5,5±1,4 (6,0)
6	99	57,5	5,7±0,9 (6,0)
12	77	54,5	5,7±0,9 (6,0)
18	53	37,7	5,2±1,1* (5,0)
24	42	35,7	5,2±0,7* (5,0)
30	37	37,8	5,2±0,9* (5,0)
36	35	28,5	4,9±1,1* (5,0)

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*p=0,001 (ANOVA Friedmana, test *post-hoc* Bonferroniego)



Ryc. 7. Procentowy udział pacjentów dobrze odżywionych (SGA 7-6), umiarkowanie (SGA 5-4) oraz znacznie niedożywionych (SGA 3-1) w czasie 36 miesięcy obserwacji (n=35)

Fig. 7. Percentage of patients regarding the nutritional status: well nutritional status (SGA 7-6), mild malnutrition (SGA 5-4) and severe malnutrition (SGA 3-1) in 36 months observation period (n=35)

W badanej populacji pacjentów HD grupa, która przeszła pełną 3-letnią obserwację obejmowała 35 osób. Procentowy udział osób w dobrym stanie odżywienia (SGA 7-6) w momencie rozpoczęcia badań, wynosił w tej grupie 62,7%, stopniowo zmniejszał się, aż do 20,5% po 36 miesiącach. Udział pacjentów znacznie niedożywionych, którzy otrzymali 1, 2 lub 3 punkty w skali SGA utrzymywał się na dość niskim poziomie – w granicach od 0,0% do 2,8%. Dopiero w badaniu SGA wykonanym w 36 miesiącu udział pacjentów znacznie niedożywionych wzrósł do 8,3%. Wyniki dotyczące procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych, umiarkowanie niedożywionych oraz znacznie niedożywionych przedstawiono na ryc. 7.

W badanej populacji chorych HD nie zaobserwowano różnic pomiędzy stanem odżywienia u kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem pomiaru wykonanego w 30 miesiącu obserwacji, wówczas kobiety prezentowały lepszy stan odżywienia (SGA – 5,6 pkt u kobiet vs 5,0 pkt u mężczyzn; $p=0,03$).

Ocena stanu odżywienia w grupie rozpoczynającej leczenie nerkozastępcze za pomocą hemodializy (n=24)

W populacji chorych hemodializowanych znajdowało się 24 pacjentów zakwalifikowanych do badania po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia za pomocą hemodializy. W tabeli 19 przedstawiono wyniki uzyskane w 7-punktowej skali SGA podczas pierwszego pomiaru.

Tabela 19. Wyniki oceny stanu odżywienia uzyskane w 7-punktowej skali SGA w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą hemodializy

Table 19. The 7-point SGA results in a patients group starting hemodialysis treatment

7-punktowa SGA [punkty] 7-points SGA [points]	Ilość pacjentów Number of patients	
	n	%
7	7	29,1
6	3	12,5
5	6	25,0
4	3	12,5
3	0	0,0
2	2	8,3
1	3	12,5

Dobry stan odżywienia (SGA 7-6) prezentowało 41,6%, umiarkowane niedożywienie (SGA 5-4) 37,5%, a znaczne niedożywienie (SGA 3-1) – 20,8% pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze.

Jak przedstawiono w tabeli 19 w czasie 36-miesięcznej obserwacji liczba pacjentów biorących udział w badaniu z tej grupy bardzo się zmniejszyła.

Po 6 miesiącach obserwacji stan odżywienia tych osób poprawił się, średnie wartości oceny SGA wzrosły z 4,8 do 5,7 punktów, a procent osób dobrze odżywionych wzrósł z 41,5% do 50,0% po 6 miesiącach, a do 55,5% po 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 20. Wyniki oceny SGA w czasie obserwacji z uwzględnieniem ilości pacjentów oraz procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych w populacji rozpoczynającej leczenie nerkozastępcze

Table 20. The SGA results in observation time regarding patients quantity and well-nourished patients percentage in population starting hemodialysis treatment

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	Pacjenci w dobrym stanie odżywienia <i>Well nourished patients</i>		*SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>
	n	%	
0	24	41,6	4,8±2,0 (5,0)
6	10	50,0	5,7±1,3 (5,5)
12	9	55,5	5,7±0,8 (6,0)
18	4	0	5,0±0,0 (5,0)
24	4	0	4,7±0,5 (5,0)
30	2	0	4,5±0,7 (4,5)
36	2	0	5,0±0,0 (5,0)

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (ANOVA Friedmana $p=0,42$) / *No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman $p=0,42$)*

Chorzy hemodializowani z cukrzycą. W populacji pacjentów hemodializowanych znajdowały się 34 osoby z cukrzycą, stanowiły one 20,6% badanej populacji. Na początku badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie SGA pomiędzy chorymi z cukrzycą oraz bez cukrzycy. Jednak po 12 i 24 miesiącach obserwacji stan odżywienia pacjentów z cukrzycą różnił się od osób bez cukrzycy (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,01$). Powyższe wyniki oraz procentowy udział ocen SGA w grupach pacjentów z cukrzycą oraz bez cukrzycy przedstawiono w tabeli 21.

Po 12 miesiącach obserwacji w grupie chorych z cukrzycą ($n=21$) stwierdzono dobry stan odżywienia u 38,1% chorych, a po 24 miesiącach u 23,1% chorych.

Oznacza to tendencję do stopniowego pogarszania się stanu odżywienia u chorych HD z cukrzycą w czasie 24 miesięcy.

W grupie chorych bez cukrzycy dobry stan odżywienia po 12 miesiącach stwierdzono u 63,6% osób, po 18 miesiącach u 61,9%, a po 24 miesiącach – u 43,1% osób.

Wynika z tego, że stan odżywienia był w grupie chorych bez cukrzycy stabilny do 24 miesiąca obserwacji, kiedy to udział chorych dobrze odżywionych spadł do 43,1%.

Tabela 21. Procentowy udział ocen SGA w grupach z cukrzycą oraz bez cukrzycy*Table 21. The SGA percentage in diabetic and non-diabetic group*

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>	Cukrzyca <i>Diabetic</i> n=34	Bez cukrzycy <i>Non-diabetic</i> n=131	p
0	7-6	52,8%	61,3%	p=0,10
	5-4	38,2%	29,4%	
	3-1	8,7 %	8,2%	
12	7-6	38,1%	63,6%	p=0,03
	5-4	53,0%	29,3%	
	3-1	8,9%	7,1%	
24	7-6	23,1%	43,1%	p=0,01
	5-4	67,9%	51,2%	
	3-1	9,0%	5,7%	

Związek pomiędzy stanem odżywienia badanym za pomocą SGA a wielkością BMI

W tabeli 22 przedstawiono procentowy udział ocen uzyskanych w badaniu SGA w zależności od wielkości BMI w czterech podgrupach w czasie pierwszego pomiaru.

Tabela 22. Udział ocen SGA w zależności od wielkości BMI*Table 22. The SGA by BMI*

SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>	Ilość chorych / <i>Number of patients</i>							
	Grupa 1 <i>Group 1</i> BMI<18,5 N=7		Grupa 2 <i>Group 2</i> BMI 18,5-25,0 N=120		Grupa 3 <i>Group 3</i> BMI 25,1-30,0 N=26		Grupa 4 <i>Group 4</i> BMI>30,0 N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	0	0	n=1	0,8	n=4	15,3	n=1	8,3
2	0	0	n=4	3,3	n=2	7,6	n=0	0,0
3	0	0	n=2	1,6	n=0	0,0	n=0	0,0
4	1	14,2	n=10	8,3	n=1	3,8	n=1	8,3
5	3	42,8	n=32	26,6	n=3	11,5	n=1	8,3
6	2	28,5	n=38	31,6	n=7	26,9	n=4	33,3
7	1	14,2	n=33	27,5	n=9	34,6	n=5	41,6
*SGA Średnia±SD/ <i>Mean±SD</i> (Mediana/ <i>Median</i>)	5,4±0,9 (5,0)		5,6±1,2 (6,0)		5,0±2,2 (6,0)		5,7±1,7 (6,0)	

Dane przedstawiono, jako średnia±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*
BMI [kg/m²]

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (ANOVA Kruskala-Wallisa p=0,67) / *No statistical significant differences were observed (ANOVA Kruskal-Wallis p=0,67)*

Udział procentowy chorych w dobrym stanie odżywienia wzrastał wraz z wielkością BMI (z 42,7% w grupie 1 do 74,9% w grupie 4). Również ilość punktów uzyskanych w ocenie SGA korelowała z tym wskaźnikiem ($R \text{ Spearman} = 0,3$; $p < 0,05$).

Grupa 1 ($\text{BMI} < 18,5$), najmniej liczna – obejmowała 7 osób, średnia wartość uzyskanych punktów w skali SGA wynosiła 5,4 (mediana 5,0). Mimo niskiego BMI nie rozpoznano w tej grupie cech znacznego niedożywienia.

W grupie 2 ($\text{BMI} 18,5\text{--}25,0$) – najliczniejszej, 5 osób (4,1%) było znacznie niedożywionych, 34,9% chorych było umiarkowanie niedożywionych, a 59,1% było w dobrym stanie odżywienia.

W grupie 3 ($\text{BMI} 25,1\text{--}30,0$) aż 6 osób było znacznie niedożywionych, procent osób umiarkowanie niedożywionych i dobrze odżywionych wynosił odpowiednio – 15,3% i 61,5%.

W grupie 4 ($\text{BMI} > 30$) jedna osoba prezentowała znaczne niedożywienie, dwie umiarkowanie niedożywienie, poza tym 74,9% chorych z tej grupy oceniono jako dobrze odżywionych.

Porównanie klinicznej oceny (SGA) z antropometrycznymi i biochemicznymi metodami oceny stanu odżywienia w grupie HD

W badanej populacji HD ilość chorych znacznie niedożywionych, którzy otrzymali 3-1 punktów w badaniu SGA obejmowała tylko 14 osób, 52 osoby prezentowały umiarkowane niedożywienie (5-4 punkty w SGA), a 99 osób – dobry stan odżywienia (7-6 punkty w SGA).

Wiek chorych nie różnił się istotnie statystycznie w badanych podgrupach, jednak chorzy umiarkowanie niedożywieni byli najstarsi. Średni czas leczenia nerkozastępczego był najdłuższy w grupie osób dobrze odżywionych (tabela 23).

Jak przedstawiono w tabeli 23 najlepiej odżywieni pacjenci (SGA 7-6) w porównaniu do umiarkowanie niedożywionych (SGA 5-4) mieli większą zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała ($p < 0,05$) oraz wyższe stężenia albuminy ($p < 0,05$). Pacjenci najlepiej odżywieni prezentowali niższe wartości CRP, niż ci z cechami umiarkowanego niedożywienia.

Wartość nPCR była najniższa w grupie osób znacznie niedożywionych (SGA 3-1), w grupach chorych dobrze odżywionych i umiarkowanie niedożywionych wynosiła średnio 1,0 g/kg/d.

Stężenia hemoglobiny (Hb), BUN, kreatyniny, cholesterolu całkowitego, TG, wapnia i fosforanów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami oraz nie wykazywały korelacji z oceną SGA.

Grupa 14 pacjentów, którzy w ocenie SGA otrzymali 3 lub mniej punktów prezentowali prawidłowe wartości BMI oraz stężenia albuminy (z wyjątkiem dwu osób z hipalbuminemią), ocena SGA opierała się w przypadku tych osób głównie na obecności anoreksji, występujących chorobach towarzyszących oraz utracie masy ciała $> 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem.

Tabela 23. Porównanie wyników oceny SGA z antropometrycznymi i biochemicznymi wskaźnikami stanu odżywienia

Table 23. The comparison between SGA and anthropometric and biochemical indicators of nutritional status

Parametry Parameters	SGA 7-6 N=99	SGA 5-4 N=52	SGA 3-1 N=14	p
Cukrzyca ilość chorych n (%) <i>Diabetes number of patients n (%)</i>	n=31 (15,7)	n=15 (7,6)	n=2 (14,2)	0,81**
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	54,8±15,0 (56,0)	60,4±13,0 (60,4)	57,3±17,5 (59,0)	0,08
Czas dializy [miesiące] <i>Time of dialysis treatment [months]</i>	58,3±55,5 (47,0)	47,5±48,8 (33,0)	25,2±22,7 (17,0)	0,01*
BMI [kg/m ²]	24,3±4,5 (23,0)	22,2±3,0 (24,2)	25,5±3,0 (25,1)	0,00*
%F	26,1±6,5 (25,1)	24,9±5,6 (24,2)	24,7±2,8 (23,7)	0,36
LBM [kg]	52,6±8,1 (53,2)	46,4±9,2 (44,9)	49,7±4,0 (49,6)	0,00*
Kt/V	1,3±0,2 (1,4)	1,4±0,1 (1,4)	1,1±0,1 (1,2)	0,06
nPCR [g/kg/d]	1,0±0,2 (1,0)	1,0±0,2 (1,0)	0,9±0,1 (0,9)	0,52
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,7±4,2 (40,0)	37,8±4,9 (39,0)	41,9±3,3 (39,0)	0,00*
Hb [g/dl]	11,2±0,4 (11,0)	11,4±0,3 (11,0)	10,9±0,6 (10,9)	0,34
BUN [mg/dl]	50,1±16,9 (55,0)	50,0±13,2 (54,0)	45,0±31,1 (49,0)	0,29
Kreatynina [mg/dl] <i>Creatinine</i>	8,0±2,6 (8,4)	8,3 ±2,6 (8,2)	6,6±2,0 (7,0)	0,56
Cholesterol całkowity [mg/dl] <i>Total cholesterol</i>	231,1±39,3 (230,0)	221,4±41,2 (212,5)	219,5±28,9 (219,5)	0,40
TG [mg/dl]	178,0±59,9 (188,0)	150,8±61,0 (149,5)	144,5±47,3 (144,5)	0,08
Wapń [mg/dl] <i>Calcium</i>	9,2±0,8 (9,0)	9,2±0,9 (9,0)	8,9±0,5 (8,9)	0,32
Fosfor [mg/dl] <i>Phosphorus</i>	5,1±1,5 (5,1)	5,4±1,2 (5,3)	4,2±0,7 (4,0)	0,12
CRP [mg/l]	7,5±8,1 (5,0)	13,4±20,3 (5,6)	3,1±6,4 (0,3)	0,00*

Wyniki przedstawiono jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*p<0,05 (ANOVA rang Kruskala –Wallisa)

**p=0,81 (test chi²)

4.1.2. Wyniki badań antropometrycznych w grupie pacjentów HD

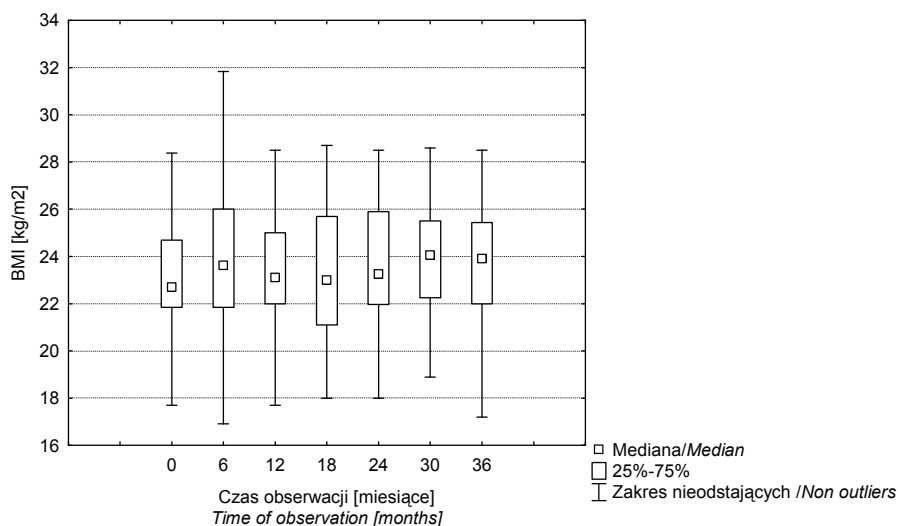
Podczas pierwszego pomiaru liczba pacjentów z BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$ wynosiła 7. Najliczniejszą grupę obejmującą 120 osób stanowili pacjenci z BMI w granicach prawidłowych, czyli $18,5\text{--}25,0 \text{ kg/m}^2$; 26 pacjentów miało nadwagę (BMI $25,1\text{--}30,0 \text{ kg/m}^2$), a 12 osób – otyłość (BMI $>30,0 \text{ kg/m}^2$).

Zakres wartości BMI wahał się w granicach 16,6 do $43,3 \text{ kg/m}^2$ średnia wynosiła $23,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ (mediana 22,7).

Zmiany w czasie obserwacji dotyczące parametrów antropometrycznych (BMI, LBM oraz %F) przedstawiono w tabelach poniżej.

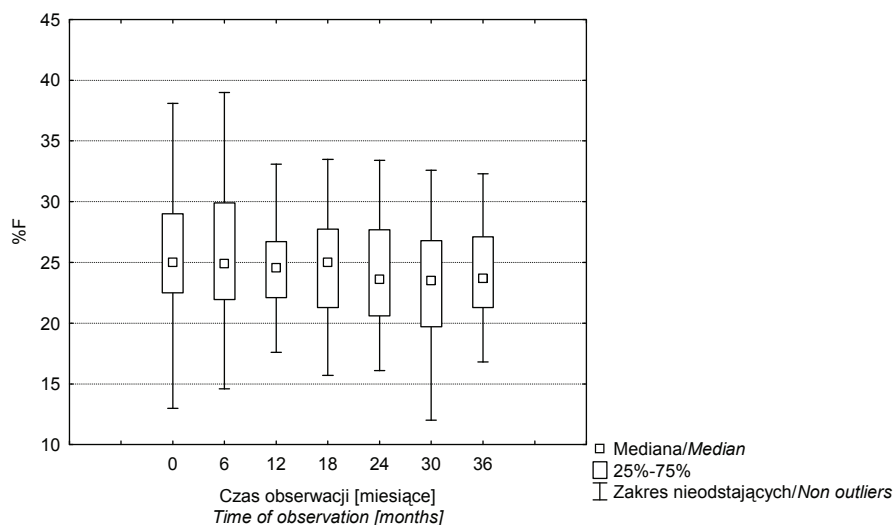
W pierwszej kolejności dla całej badanej populacji HD w czasie 36 miesięcy obserwacji. Następnie przedstawiono grupę chorych badanych od momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego za pomocą hemodializy.

W całej badanej populacji pacjentów HD obserwowano stabilne, nieróżniące się statystycznie wartości BMI (ryc. 8). Podobnie jak BMI, masa ciała pacjentów była stabilna w czasie obserwacji ($p=0,80$). Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (%F) wykazywała tendencję spadkową, jak również obserwowano zmniejszanie się beztłuszczowej masy ciała (LBM) mierzonej w kilogramach w czasie 36 miesięcy obserwacji (ryc. 9,10).



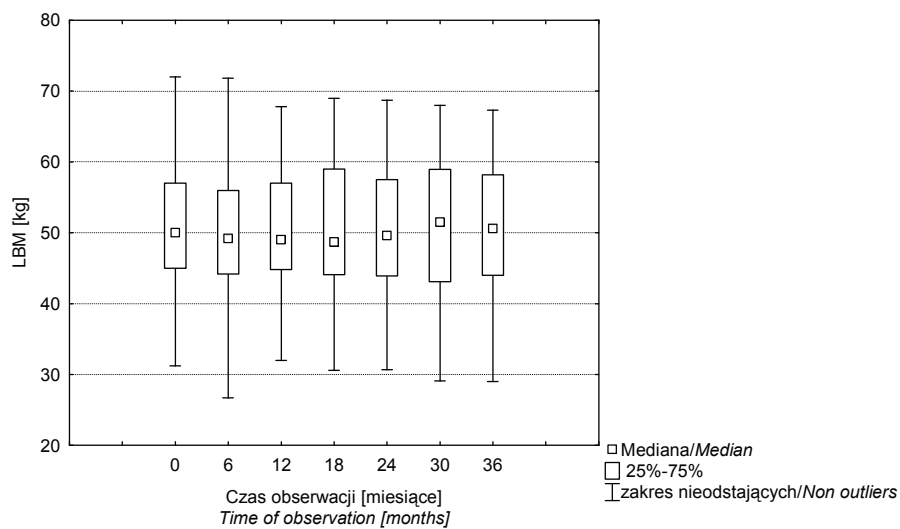
Ryc. 8. Zmiany wartości BMI w badanej grupie pacjentów HD w czasie 36 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,80$)

Fig. 8. BMI changeability in studied HD patients in 36 months of observation (Friedman's ANOVA $p=0.80$)



Ryc. 9. Zmiany procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (% F) w badanej grupie pacjentów HD w czasie 36 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,20$)

Fig. 10. %F changeability in studied HD patients in 36 months of observation (Friedman's ANOVA $p=0.20$)



Ryc. 10. Zmiany zawartości LBM wszystkich badanych pacjentów HD w czasie 36 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,059$)

Fig. 10. LBM changeability in studied HD patients in 36 months (Friedman's ANOVA $p=0.059$)

W trakcie 36 miesięcy obserwacji u 35 chorych hemodializowanych, którzy przeszli pełny okres obserwacji wartości BMI utrzymywały się na stałym poziomie.

W tej grupie pacjentów HD u 16 (44,4%) stwierdzono spadek masy ciała, u pozostałych masa ciała była stabilna lub zwiększyła się w czasie obserwacji. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wykazywała tendencję do zmniejszania się, natomiast beztłuszczowa masa ciała wahała się od 50,6 kg na początku badania do 51,3 kg po 36 miesiącach. Wyniki uzyskane w tej grupie chorych były analogiczne do tych otrzymanych przy analizie całej populacji chorych HD. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic dotyczących badanych parametrów antropometrycznych.

Wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Zmiany badanych parametrów antropometrycznych u pacjentów HD w czasie pełnych 36 miesięcy obserwacji (n=35)

Table 24. Anthropometric parameters changeability in studied HD patients in 36 months of observation (n=35)

Parametry <i>Parameters</i>	Czas obserwacji <i>[miesiące]</i> <i>Time of observation [months]</i>	*Średnia ± SD (Mediana) <i>Mean ± SD</i> <i>(Median)</i>	min. <i>min</i>	maks. <i>max</i>
BMI [kg/m ²]	0	23,7±3,1 (22,7)	17,7	30,0
	6	24,0±3,4 (23,6)	18,0	31,2
	12	23,9±3,1 (23,1)	18,0	30,0
	18	23,7±2,8 (23,0)	18,2	28,7
	24	23,7±2,9 (23,2)	18,0	28,5
	30	23,6±2,8 (24,0)	17,1	28,6
	36	23,6±2,8 (23,9)	16,8	28,5
LBM [kg]	0	50,6±10,0 (50,0)	31,0	69,3
	6	53,7±11,8 (49,2)	30,9	85,9
	12	52,7±9,5 (49,0)	32,1	69,8
	18	52,9±10,2 (48,7)	37,9	85,5
	24	52,0±9,7 (49,6)	32,8	67,2
	30	52,2±10,0 (51,5)	29,9	68,5
	36	51,3±9,0 (50,6)	31,2	66,7

Parametry <i>Parameters</i>	Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	*Średnia $\pm$ SD (Mediana) <i>Mean $\pm$ SD (Median)</i>	min. <i>min</i>	maks. <i>max</i>
%F	0	25,2 $\pm$ 4,7 (25,0)	14,7	36,3
	6	24,3 $\pm$ 5,8 (24,9)	8,0	36,5
	12	24,6 $\pm$ 4,9 (24,5)	15,2	34,0
	18	23,9 $\pm$ 4,5 (25,0)	15,7	33,5
	24	23,4 $\pm$ 4,3 (23,6)	16,1	33,4
	30	23,4 $\pm$ 5,3 (23,5)	12,0	32,6
	36	24,0 $\pm$ 4,4 (23,7)	11,3	32,3

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (ANOVA Friedmana: %F – $p=0,23$; LBM – $p=0,72$; BMI – $p=0,84$) / *No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman: %F – $p=0,23$; LBM – $p=0,72$; BMI – $p=0,84$)*

Porównanie wyników pomiarów antropometrycznych uzyskanych w grupie pacjentów HD oraz w grupie kontrolnej za pomocą metody NIR przedstawiono w tabeli 25. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi dwiema grupami. W 90-osobowej grupie kontrolnej (K) znajdowało się 21(23,3%) osób z nadwagą oraz 8 (8,8%) z otyłością w porównaniu do grupy pacjentów HD, gdzie znajdowało się 26 (15,7%) osób z nadwagą oraz 12 (7,2%) osób z otyłością. W grupie pacjentów HD było mniej osób z nadwagą, natomiast było 7 osób z BMI <18,5, podczas gdy w grupie kontrolnej nie było osób z niedowagą.

Tabela 25. Wyniki pomiarów antropometrycznych w grupie pacjentów HD oraz w kontrolnej (K)

Table 25. Anthropometric results in HD patients and in control group(K)

Parametry antropometryczne <i>Anthropometric parameters</i>	Pacjenci HD <i>HD patients</i> n=165	Grupa kontrolna (K) <i>Control group (K)</i> n=90
BMI [kg/m ²]	23,8 $\pm$ 4,1	24,4 $\pm$ 3,9
Masa ciała [kg] / <i>Body mass</i>	67,5 $\pm$ 12,8	68,3 $\pm$ 10,5
%F	25,6 $\pm$ 6,0	25,9 $\pm$ 9,6
LBM [kg]	50,0 $\pm$ 8,6	47,4 $\pm$ 4,5

Wyniki przedstawiono jako średnia $\pm$ SD / *Data are presented as mean $\pm$ SD*

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / *No statistical significant differences were observed*

4.1.3. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów HD

Stężenie albuminy w surowicy

Podczas pierwszego pomiaru średnie stężenia albuminy w surowicy wynosiły 39,3 g/l, nie zmieniły się istotnie statystycznie w czasie obserwacji.

Wartości obserwowane w grupie HD były istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe niż w grupie kontrolnej (K_{lab}), w której średnie stężenie albuminy wynosiło $42,0 \pm 2,5$ g/l.

Odsetek pacjentów HD z niskimi stężeniami albuminy, czyli ≤ 37 g/l wynosił 25,3%. Nie stwierdzono różnic dotyczących stężenia albuminy w grupie pacjentów HD z cukrzycą oraz bez cukrzycy, z wyjątkiem pomiaru po 6 miesiącach – wówczas pacjenci HD z cukrzycą prezentowali istotnie statystycznie niższe ($p < 0,05$) stężenia albuminy w porównaniu do pacjentów HD bez cukrzycy (odpowiednio $39,6 \pm 3,9$ vs $37,1 \pm 8,0$ g/l).

Tabela 26. Stężenia albuminy w czasie 36 miesięcy obserwacji

Table 26. The concentrations of albumin during 36 months of observation

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	*Średnia $\pm$ SD (Mediana) <i>Mean $\pm$ SD (Median)</i>
0	39,3 $\pm$ 4,5 (40,0)
6	39,0 $\pm$ 5,2 (40,0)
12	37,1 $\pm$ 9,2 (39,0)
18	38,1 $\pm$ 8,1 (40,0)
24	40,1 $\pm$ 2,9 (40,0)
30	39,3 $\pm$ 4,0 (40,0)
36	38,9 $\pm$ 5,3 (40,0)

* Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (ANOVA Friedmana $p=0,10$) / *No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman $p=0.10$)*

Stężenia albuminy korelowały w grupie chorych hemodializowanych ujemnie ze stężeniami CRP oraz dodatnio z oceną SGA. Jak przedstawiono w tabelach 38,39,40 oraz na ryc. 14 niskie stężenia albuminy wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w badanej grupie pacjentów hemodializowanych.

Stężenia aminokwasów w surowicy u pacjentów HD

W badanej 25-osobowej grupie chorych hemodializowanych, u których oznaczono stężenie AA (profil aminokwasy) – na podstawie badania SGA 60% (15 osób) zakwalifikowano do grupy dobrze odżywionych (7-6 pkt), 36% (9 osób) do grupy umiarkowanie niedożywionych (5-4 pkt) i 4% (1 osobę) do grupy znacznie niedożywionych. Chorzy ci byli w stabilnym stanie klinicznym, bez cech jawnego stanu zapalnego.

W porównaniu do grupy zdrowych osób (K_{AA}) w grupie HD obserwowano niższe wartości LBM, CRP i albuminy oraz wyższe %F ($p<0,05$). Najniższe wartości LBM obserwowano w grupie niedożywionych chorych dializowanych (tabela 28).

Porównano stężenia AA u chorych:

- leczonych za pomocą hemodializy ≤ 2 lat oraz
- leczonych za pomocą hemodializy > 2 lat.

Pacjenci leczeni dłużej niż 2 lata prezentowali gorszy stan odżywienia – w tej grupie 8 pacjentów (50%) zostało zakwalifikowanych do grupy chorych niedożywionych. Natomiast w grupie ≤ 2 lata tylko 2 osoby (22%) były niedożywione. Ponadto w grupie > 2 lat stwierdzono znacząco niższą zawartość beztłuszczowej masy ciała (tabela 29).

W grupie chorych HD w porównaniu do K_{AA} obserwowano niższe stężenia egzogennych (niezbędnych), jak również nieegzogennych (nieniezbędnych) aminokwasów (tabela 27). U chorych dializowanych stężenia w surowicy ABA, ALA, ASN, GLU, LEU, LYS, MET, SER, THR, TRP, TYR, VAL były znacząco niższe niż w grupie K_{AA} ($p<0,05$).

Wskaźnik E/NEAA był obniżony w grupie HD w porównaniu do grupy K_{AA} i wynosił odpowiednio – 0,3 vs 0,4.

Tabela 27. Badane parametry w grupie HD oraz K_{AA}

Table 27. The results of studied parameters in HD and K_{AA} groups

Parametry <i>Parameters</i>	HD (profil aminokwasy) (aminoacids profile) n=25	K_{AA} n=23
%F	28,3 $\pm$ 4,9 (28,0)	17,5 $\pm$ 8,2* (19,7)
LBM [kg]	49,4 $\pm$ 8,5 (50,0)	54,1 $\pm$ 11,7 (49,4)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	38,8 $\pm$ 8,1 (40,0)	44,3 $\pm$ 2,9* (44,5)
CRP [mg/l]	7,4 $\pm$ 6,6 (7,0)	1,7 $\pm$ 0,8* (1,7)
Niezbędne AA [μ mol/l] <i>Essential AA</i>		
Histydyna (HIS) <i>Histidine</i>	48,6 $\pm$ 29,6 (27,0)	37,9 $\pm$ 13,7 (33,0)
Izoleucyna (ILE) <i>Isoleucine</i>	52,8 $\pm$ 19,5 (46,0)	56,5 $\pm$ 15,3 (56,0)
Leucyna (LEU) <i>Leucine</i>	63,0 $\pm$ 20,3 (53,0)	86,7 $\pm$ 24,4* (77,0)
Lizyna (LYS) <i>Lysine</i>	102,7 $\pm$ 50,9 (88,0)	149,3 $\pm$ 54,9* (66,0)
Metionina (MET) <i>Methionine</i>	14,9 $\pm$ 13,2 (9,0)	31,4 $\pm$ 9,1* (28,5)
Fenylalanina (PHE) <i>Phenylalanine</i>	49,1 $\pm$ 22,7 (41,0)	39,6 $\pm$ 15,3 (37,0)
Treonina (THR) <i>Threonine</i>	62,8 $\pm$ 36,6 (54,0)	133,1 $\pm$ 53,4* (101,5)

Parametry <i>Parameters</i>	HD (profil aminokwasy) (aminoacids profile) n=25	K _{AA} n=23
Walina (VAL) <i>Valine</i>	143,1±43,9 (141,0)	188,7±49,5* (178,5)
Suma AA niezbędnych <i>Total essential AA</i>	537,0±236,0 (241,0)	723,2±235,0* (572,5)
Warunkowo niezbędne AA [μmol/l] <i>Semi- essential AA</i>		
Tyrozyna (TYR) <i>Tyrosine</i>	43,6±18,3 (45,0)	70,3±22,2* (64,5)
Nieniezbędne AA [μmol/l] <i>Non- essential AA</i>		
Kwas aminobutyrowy (ABA) <i>Aminobutyric acid</i>	14,8±10,3 (11,0)	23,4±7,9* (21,5)
Alanina (ALA) <i>Alanine</i>	188,0±100,0 (151,0)	277,6±102,4* (248,0)
Arginina (ARG) <i>Arginine</i>	87,2±46,9 (72,0)	88,6±26,3 (80,0)
Asparagina (ASN) <i>Asparagine</i>	35,4±12,5 (33,0)	48,7±12,7* (643,5)
Kwas asparaginowy (ASP) <i>Aspartic Acid</i>	13,6±8,8 (11,0)	5,9±3,1* (6,0)
Glutamina (GLN) <i>Glutamine</i>	455,6±152,3 (458,0)	682,9±167* (600,5)
Kwas Glutaminowy (GLU) <i>Glutamic Acid</i>	60,1±28,0 (56,0)	26,4±9,5* (30,0)
Glicyna (GLY) <i>Glycine</i>	449,3±159,5 (452,0)	377,4±162,5 (367,5)
Ornityna (ORN) <i>Ornithine</i>	85,0±32,5 (85,0)	69,0±26,3 (71,0)
Seryna (SER) <i>Serine</i>	63,6±22,5 (65,0)	111,2±36,6* (93,0)
Tryptofan (TRP) <i>Tryptophan</i>	11,5±5,7 (11,0)	38,5±11,4* (38,0)
Suma nie niezbędnych AA <i>Total non-essential AA</i>	1464,1±579,0 (1405,0)	1749,6±565,7* (2199,0)
Suma AA <i>Total amino acids AA</i>	2044,7±833,3 (1691,0)	2543,1±822,9* (2831,0)

Dane przedstawiono jako średnia ±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

* p<0,05; HD vs K_{AA} (test U MannWhitney)

Wyniki przedstawione w tabeli 37 uwzględniają wartości badanych aminokwasów w zależności od stanu odżywienia. Pacjenci niedożywieni, którzy uzyskali od 5 do 1 punktu w ocenie SGA byli rozpatrywani łącznie. Pacjenci ci prezentowali niższe wartości BCAA (LEU, LYS) oraz PHE, THR, TRP w porównaniu do pacjentów w dobrym stanie odżywienia.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami AA, a stężeniem albuminy.

Tabela 28. Badane parametry oraz stężenia aminokwasów zależności od stanu odżywienia
Table 28. The studied parameters and AA concentrations in relation to nutritional status

Parametry <i>Parameters</i>	SGA (7-6) n=15	SGA (5-1) n=10
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	57,6±15,4 (57,0)	66,7±10,8 (70,0)
BMI [kg/m ²]	25,7±3,7 (24,2)	25,3±5,2 (24,2)
Kt/V	1,45±0,2 (1,49)	1,45±0,1 (1,42)
Czas leczenia nerkozastępczego [miesiące] <i>Time of HD treatment [months]</i>	91,2±95,1 (64,0)	77,2±71,0 (48,0)
CRP [mg/l]	5,7±4,3 (6,5)	11,6±10,7 (7,0)
LBM [kg]	54,2±8,4 (52,8)	38,3±15,6* (48,0)
% F	27,5±6,5 (28,0)	28,9±5,5 (27,9)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	41,4±3,9 (42,0)	41,4±3,9 (42,0)
Niezbędne AA [μmol/l] <i>Essential AA</i>		
Histydyna (HIS) <i>Histidine</i>	45,2±28,8 (26,0)	42,1±18,5 (45,0)
Izoleucyna (ILE) <i>Isoleucine</i>	53,4±17,6 (46,0)	52,4±24,3 (46,0)
Leucyna (LEU) <i>Leucine</i>	64,4±17,3 (60,0)	61,3±26,5 (57,0)
Lizyna (LYS) <i>Lysine</i>	104,4±54,2 (108,0)	96,3±49,4 (79,0)
Fenylalanina (PHE) <i>Phenylalanine</i>	50,4±25,2 (41,0)	45,2±19,7 (39,0)
Treonina (THR) <i>Threonine</i>	68,7±42,4 (63,5)	51,8±25,7 (51,0)
Walina (VAL) <i>Valine</i>	144,1±39,2 (141,0)	140,4±55,4 (142,0)
Warunkowo niezbędne AA [μmol/l] <i>Semi essential AA</i>		
Tyrozyna (TYR) <i>Tyrosine</i>	39,2±17,6 (35,5)	49,5±19,0 (54,0)
Nieniezbędne AA [μmol/l] <i>Non essential AA</i>		
Kwas aminobutyrowy (ABA) <i>Aminobutyric acid</i>	14,9±12,4 (12,0)	15,3±6,7 (10,0)
Alanina (ALA) <i>Alanine</i>	172,2±67,0 (143,5)	209,4±146,0 (176,0)
Arginina (ARG) <i>Arginine</i>	86,8±36,1 (76,5)	94,1±62,2 (63,0)
Asparagina (ASN)	35,0±13,1	35,5±12,9

Parametry Parameters	SGA (7-6) n=15	SGA (5-1) n=10
<i>Asparagine</i>	(34,0)	(33,0)
Kwas asparaginowy (ASP) <i>Aspartic Acid</i>	13,2±6,2 (12,0)	15,0±12,6 (11,0)
Glutamina (GLN) <i>Glutamine</i>	426,8±153,8 (423,5)	492,1±154,2 (479,0)
Kwas Glutaminowy (GLU) <i>Glutamic Acid</i>	57,1±22,5 (58,0)	65,5±37,7 (54,0)
Glicyna (GLY) <i>Glycine</i>	444,5±171,6 (462,5)	472,2±148,2 (427,0)
Metionina (MET) <i>Methionine</i>	15,2±15,2 (8,5)	13,7±10,6 (11,0)
Ornityna (ORN) <i>Ornithine</i>	81,5±54,2 (84,0)	87,4±27,2 (85,0)
Seryna (SER) <i>Serine</i>	60,8±21,8 (66,0)	68,2±25,3 (61,0)
Tryptofan (TRP) <i>Tryptophan</i>	12,0±6,9 (10,0)	12,6±6,7 (12,0)

Dane przedstawiono jako średnie ±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

* p<0,05; SGA (5-1) vs SGA (7-6) (test U Mann Whitney)

Jak przedstawiono w tabeli 29 stężenia dziesięciu AA (HIS, ILE, LEU, VAL, TYR, ALA, ASN, GLN, SER, TRP), były niższe u pacjentów leczonych dłużej niż 2 lata w porównaniu do tych leczonych krócej. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie.

Tabela 29. Stężenia AA w zależności od czasu leczenia za pomocą HD

Table 29. The AA concentrations in depended on time of HD treatment

Parametry/ Parameters	≤ 2 lat ≤ 2 years n=7	>2 lat >2 years n=18
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	59,8±8,3 (58,0)	62,2±12,1 (59,0)
BMI [kg/m ²]	24,1±3,8 (24,7)	24,0±2,4 (24,1)
Kt/V	1,4±0,1 (1,4)	1,4±0,1 (1,5)
CRP [mg/l]	5,6±1,5 (6,0)	8,0±7,7 (7,5)
LBM [kg]	49,3±4,4 (50,2)	49,4±7,3 (50,0)
% F	28,1±4,7 (27,0)	28,3±5,1 (28,1)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,2±3,4 (40,0)	38,7±9,4 (40,0)

Parametry/ <i>Parameters</i>	≤ 2 lat ≤ 2 years n=7	>2 lat >2 years n=18
Niezbędne AA [μmol/l] <i>Essential AA</i>		
Histydyna (HIS) <i>Histidine</i>	35,4±10,3 (38,0)	39,8±22,4 (26,5)
Izoleucyna (ILE) <i>Isoleucine</i>	55,7±18,1 (58,0)	51,0±19,6 (45,5)
Leucyna (LEU) <i>Leucine</i>	68,5±26,4 (70,0)	61,2±18,3 (56,0)
Lizyna (LYS) <i>Lysine</i>	127,5±69,6 (88,0)	95,5±44,3 (90,5)
Fenylalanina (PHE) <i>Phenylalanine</i>	45,1±18,5 (41,0)	51,2±24,3 (40,5)
Treonina (THR) <i>Threonine</i>	64,8±55,2 (46,0)	70,1±40,1 (58,0)
Walina (VAL) <i>Valine</i>	146,4±57,1 (165,0)	143,9±42,8 (138,5)
Warunkowo niezbędne AA [μmol/l] / <i>Semi essential AA</i>		
Tyrozyna (TYR) <i>Tyrosine</i>	46,0±21,7 (47,0)	44,1±18,8 (43,0)
Nieniezbędne AA [μmol/l] / <i>Non essential AA</i>		
Kwas aminobutyrowy (ABA) <i>Aminobutyric acid</i>	12,1±6,6 (10,0)	16,3±11,6 (12,0)
Alanina (ALA) <i>Alanine</i>	228,2±104,0 (260,0)	183,4±105,1 (141,5)
Arginina (ARG) <i>Arginine</i>	86,5±31,2 (65,0)	85,3±50,0 (72,5)
Asparagina (ASN) <i>Asparagine</i>	45,4±19,5 (45,0)	33,5±11,3 (32,0)
Kwas asparaginowy (ASP) <i>Aspartic Acid</i>	17,8±14,0 (11,0)	12,4±5,8 (11,0)
Glutamina (GLN) <i>Glutamine</i>	514,8±200,8 (502,0)	451,6±160,0 (430,0)
Kwas Glutaminowy (GLU) <i>Glutamic Acid</i>	61,8±44,0 (40,0)	58,5±21,9 (56,0)
Glicyna (GLY) <i>Glycine</i>	402,2±141,3 (452,0)	472,6±168,6 (460,5)
Metionina (MET) <i>Methionine</i>	12,7±12,7 (9,0)	17,5±14,8 (12,0)
Ornityna (ORN) <i>Ornithine</i>	85,0±39,4 (74,0)	86,0±31,2 (85,0)
Seryna (SER) <i>Serine</i>	79,7±36,2 (72,0)	61,2±20,7 (62,5)
Tryptofan (TRP) <i>Tryptophan</i>	17,4±16,3 (14,0)	11,3±4,4 (11,0)

Dane przedstawiono jako średnie ±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / *No statistical significant differences were observed*

Wskaźnik BCAA/AA aromatyczne. Wskaźnik aminokwasów rozgałęzionych BCAA (*branched-chain amino acids*) do aromatycznych został obliczony z równania Fischera (*Fisher quotient FQ*).

$$FQ = (ILE+LEU+VAL) / (PHE+TYR)$$

FQ jest wskaźnikiem nasilonego katabolizmu białek i używany jest zwykle u pacjentów z niewydolnością wątroby.

FQ był niższy ($<3,0$) w badanej grupie pacjentów HD w porównaniu do K_{AA} , również był niższy u pacjentów leczonych za pomocą HD dłużej niż 2 lata w porównaniu do tych leczonych krócej oraz w grupie pacjentów niedożywionych w porównaniu do dobrze odżywionych (tabela 30).

W badanej populacji nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy stężeniem AA a stężeniem w surowicy CRP.

Również nie znaleziono związku pomiędzy stężeniem AA a adekwatnością dializy (Kt/V).

Tabela 30. Wskaźnik BCAA/AA aromatyczne

Table 30. The BCAA/aromatic ratio

	HD (profil aminokwasy) (aminoacids profile)	K_{AA}	≤ 2 lat ≤ 2 years	> 2 lat > 2 years	SGA (7-6)	SGA (5-1)
BCAA (LEU+ILEU+VAL)	258,9	331,9	270,6	196,1	261,9	254,1
Aromatyczne (PHE+TYR) <i>Aromatic (PHE+TYR)</i>	92,7	109,9	91,1	95,3	89,6	94,7
FQ	2,7	3,0	2,9	2,0	2,9	2,6

4.1.4. Ocena nasilenia stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w grupie pacjentów HD

U chorych HD oznaczono następujące markery stanu zapalnego: CRP, IL-6 i TNF α oraz markery stresu oksydacyjnego takie jak: MDA/4HNE, oxyLDL, GK, AGEs oraz stężenie ADMA.

Wyniki uzyskane w grupie HD (profil stan zapalny oraz profil stres oksydacyjny) w porównaniu do zdrowych osób (K_{lab}) przedstawiono w tabelach poniżej. Wszystkie badane parametry były statystycznie wyższe w grupie HD w porównaniu do K_{lab} ($p < 0,05$).

W badanej populacji chorych HD nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi parametrami stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u kobiet i mężczyzn.

Tabela 31. Stężenia markerów stanu zapalnego u chorych HD (profil stan zapalny) oraz w grupie K_{lab}

Table 31. The concentration of inflammation markers in HD patients (inflammation profile) and in K_{lab}

Parametry <i>Parameters</i>	HD (profil stan zapalny) <i>(inflammation profile)</i> n=110	K_{lab} n=23
CRP [mg/l]	8,9±13,4 (5,0)	2,4±1,6* (1,8)
IL-6 [pg/ml]	15,4±20,6 (9,0)	4,8±3,4* (4,1)
TNFα [pg/ml]	10,9±17,3 (8,1)	2,5±0,4* (2,4)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*p<0,05; HD vs K_{lab} (test U Mann Whitney)

Tabela 32. Stężenia markerów stresu oksydacyjnego u chorych HD (profil stres oksydacyjny) oraz w grupie K_{lab}

Table 32. The concentration of oxidative stress markers in HD patients (oxidative stress profile) and in K_{lab}

Parametry <i>Parameters</i>	HD (profil stres oksydacyjny) <i>(oxidative stress profile)</i> n=127	K_{lab} n=23
MDA/4HNE [μmol/ml]	2,9±1,2 (2,9)	1,22±0,8* (1,5)
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of proteins]	1,6±0,6 (1,6)	1,1±0,5* (0,9)
OxyLDL [mU/ml]	373,5±394,2 (350,0)	236,2±102,5* (212,0)
ADMA [μmol /l]	2,4±2,1 (2,4)	0,96±0,6* (1,0)
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1124±364 (1222)	571±722* (276)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*p<0,05; HD vs K_{lab} (test U MannWhitney)

Stężenie białka C- reaktywnego (CRP) w surowicy pacjentów hemodializowanych

Jak przedstawiono w tabeli 31 średnie stężenia CRP w surowicy były znacznie wyższe w grupie chorych HD w porównaniu do grupy K_{lab}.

W grupie chorych HD u 37 osób (33,6%) stwierdzono stężenia CRP >10 mg/l, natomiast u 57 (51,8%) powyżej wartości referencyjnych czyli >5 mg/l. Świadczy to o

obecności stanu zapalnego u 30-50% badanych chorych. Stężenia CRP ujemnie korelowały ze stężeniem albuminy ($R_{\text{Spearman}} = -0,24$; $p < 0,05$).

W badanej populacji HD znajdowało się 17 osób z niskimi stężeniami albuminy ($<38,0$ g/l) oraz wysokimi CRP. W tej wyróżnionej podgrupie średnie wartości nPCR wynosiły $0,9 \pm 0,2$ g/kg/d, a BMI – $24,4 \pm 5,7$ kg/m² (zakres 16,6–41,4). Wyniki te wskazują, że te osoby uzyskiwały niższe niż u pozostałych chorych wartości nPCR (odpowiednio 0,9 vs 1,0 g/kg/d). W grupie chorych z cechami zapalenia oraz hipoalbuminemią znajdowały się osoby niezależnie od wielkości BMI.

U 11 osób z tej grupy rozpoznano chorobę niedokrwinną serca lub chorobę naczyń obwodowych. U jednego pacjenta z cukrzycą rozpoznano aktywny proces zapalny w obrębie stopy cukrzycowej. U tych 11 osób, po uwzględnieniu stanu klinicznego można podejrzewać występowanie zespołu niedożywienie – zapalenie – miażdżyca.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dotyczących ryzyka zgonu w zależności od wielkości CRP w badanej grupie pacjentów HD (ryc. 15 i 16).

Stężenia markerów stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego nie różniły się istotnie statystycznie w grupie pacjentów HD z cukrzycą oraz bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Porównanie stężeń markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego u chorych HD z cukrzycą i bez cukrzycy

Table 33. Inflammation and oxidative stress markers comparison in HD patients with and without diabetes

Parametry <i>Parameters</i>	Cukrzyca <i>Diabetic</i> n=34	Bez cukrzycy <i>Non-diabetic</i> n=131
MDA/4HNE [μmol/ml]	2,5±1,4 (2,2)	3,0±1,2 (3,0)
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,7±0,6 (1,6)	1,6±0,6 (1,6)
TNFα [pg/ml]	8,3±10,6 (6,0)	11,5±18,7 (8,2)
CRP [mg/l]	10,6±13,2 (5,7)	8,6±13,5 (5,4)
ADMA [μmol /l]	1,8±1,4 (1,5)	2,6±2,3 (1,9)
IL-6 [pg/ml]	20,1±28,9 (9,7)	14,2±18,2 (8,4)
OxyLDL [mU/ml]	264±172 (260,0)	398±427 (288,0)
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1235±261 (1200)	1106±385 (1221)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / *No statistical significant differences were observed (test U Mann Whitney)*

Parametry stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w zależności od wielkości BMI

Porównanie uzyskanych stężeń badanych markerów stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w zależności od wielkości BMI przedstawiono w tabeli 34.

Nie wykazano różnic statystycznych pomiędzy wynikami pacjentów z BMI ≤ 25 kg/m² oraz z BMI > 25 kg/m².

Tabela 34. Stężenia markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w zależności od wielkości BMI

Table 34. Inflammation and oxidative stress markers concentration by BMI

Parametry <i>Parameters</i>	BMI ≤ 25	BMI > 25
CRP [mg/l]	8,6 $\pm$ 14,3 (4,9)	9,7 $\pm$ 10,8 (5,0)
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1256 $\pm$ 265 (1222)	1161 $\pm$ 339 (1051)
MDA/4HNE [μ mol/ml]	3,0 $\pm$ 1,2 (3,0)	2,7 $\pm$ 1,4 (2,6)
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,5 $\pm$ 0,6 (1,6)	1,8 $\pm$ 0,6 (1,6)
IL-6 [pg/ml]	13,8 $\pm$ 15,7 (9,4)	19,2 $\pm$ 29,2 (6,8)
TNF α [pg/ml]	14,3 $\pm$ 19,8 (9,1)	9,0 $\pm$ 17,1 (10,0)
OxyLDL [mU/ml]	370 $\pm$ 739 (370,0)	257 $\pm$ 245 (290,0)
ADMA [μ mol/l]	2,4 $\pm$ 1,4 (1,8)	2,0 $\pm$ 1,2 (1,8)

Dane przedstawiono, jako średnia $\pm$ SD (Mediana) / *Data are presented as mean $\pm$ SD (Median)*

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (test U Manna Whitneya) / *No statistical significant differences were observed (U Mann Whitney test)*

Związek pomiędzy niedożywieniem, a stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym

Przeprowadzono analizę statystyczną badanych markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w zależności od stanu odżywienia pacjentów. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości CRP ($p=0,003$) oraz TNF α ($p=0,0009$) w grupie chorych umiarkowanie niedożywionych (SGA 5-4), również stężenia IL-6 (0,06) były wyższe w tej grupie w porównaniu do grupy chorych dobrze odżywionych (SGA 7-6), najwyższe średnie wartości IL-6 stwierdzono w grupie chorych znacznie niedożywionych (SGA 3-1). Najwyższe stężenia oxyLDL obserwowano w grupie chorych dobrze odżywionych ($p=0,06$) (tabela 35).

Tabela 35. Porównanie parametrów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego z oceną SGA
Table 35. Inflammation and oxidative stress markers concentration by SGA

Parametry <i>Parameters</i>	SGA (7-6) n=99	SGA (5-4) n=52	SGA (3-1) n=14
AGEs [fl/mg białka] / [fl/mg of protein]	1234,1±305 (1221)	1264,2±192 (1246)	-
MDA/4HNE [μmol/ml]	2,9±1,3 (2,8)	2,9±1,2 (3,0)	2,7±1,0 (2,7)
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,7±0,6 (1,7)	1,5±0,6 (1,5)	1,6±0,4 (1,4)
*IL-6 [pg/ml]	8,2±10,7 (6,8)	16,9±17,6 (11,4)	26,9±31,4 (11,0)
*TNFα [pg/ml]	7,5±7,6 (8,1)	19,7±25,1 (16,5)	9,1±18,8 (0,1)
ADMA [μmol/l]	2,2±1,1 (2,0)	3,2±3,3 (2,2)	2,1±1,8 (2,0)
*OxyLDL [mU/ml]	465,6±452,0 (412,0)	348,3±297,0 (340,0)	223,4±363,0 (277,0)
*CRP [mg/l]	7,5±8,1 (5,0)	13,4±20,3 (5,6)	3,2±6,4 (0,3)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / Data are presented as mean ± SD (Median)

*p<0,05 (ANOVA rang Kruskal -Wallis)

Tabela 36. Wyniki regresji logistycznej w grupie pacjentów HD (zmienna zależna- niedożywienie)

Table 36. Logistic regression results in HD patients (depending variable - malnutrition)

Zmienne niezależne <i>Independent variables</i>	Iloraz szans <i>Odd ratio</i>	95% przedział ufności <i>95% CI</i>	p
Wiek / Age	1,75	0,9-2,5	0,03
Czas leczenia HD / Time of HD treatment	1,10	0,9-1,0	0,07
%F	0,63	0,1-1,1	0,20
LBM	1,08	1,0-1,1	0,00
BMI	1,10	1,0-1,2	0,02
Albumina / Albumin	1,05	0,9-1,1	0,14
MDA/4HNE	1,06	0,8-1,4	0,66
GK	1,46	0,7-2,7	0,22
IL-6	0,96	0,8-1,0	0,01
TNFα	0,98	0,9-1,0	0,46
CRP	0,98	0,9-1,0	0,18

Analiza jednoczynnikowej regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy niedożywieniem (SGA ≤5 pkt) a zmiennymi takimi jak: wiek, zawartość LBM, BMI oraz stężenie IL-6.

W tym modelu statystycznym nie stwierdzono związku istotnego statystycznie pomiędzy albuminą a stanem odżywienia zbadanym za pomocą SGA. Pozostałe parametry ujęte w tabeli 36 również nie miały związku ze zmienną zależną, czyli niedożywieniem ($SGA \leq 5$).

4.1.5. Stan odżywienia i stan zapalny a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych hemodializowanych

Czas obserwacji w populacji chorych hemodializowanych wynosił od 2 do 36 miesięcy, średnio $16,6 \pm 12,2$ miesięcy (mediana 12 miesięcy). W trakcie całej obserwacji zmarło 40 pacjentów, co stanowiło 24,1% badanych.

Wyniki oceny SGA a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych hemodializowanych

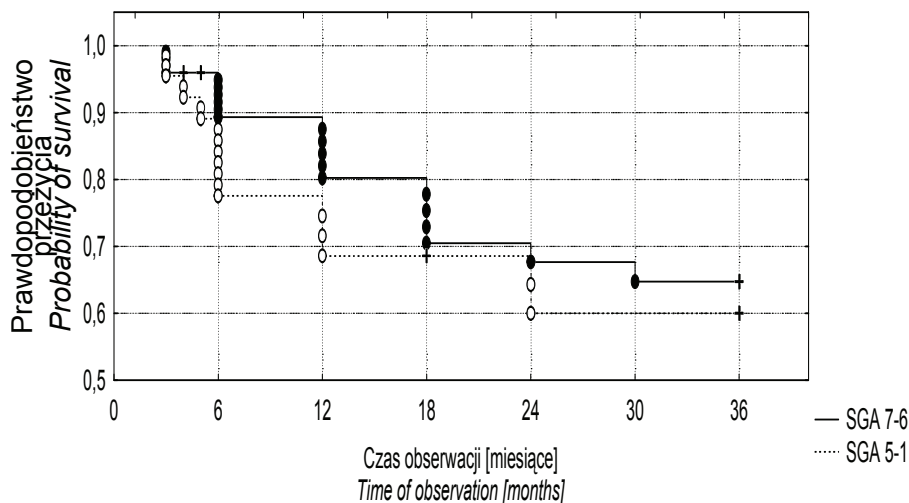
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów podczas 36 miesięcy obserwacji na podstawie 7-punktowej oceny SGA, dla dwóch kategorii chorych (SGA 7-6 oraz SGA 5-1) przedstawiono na ryc.11. Jak zobrazowano na rycinie prawdopodobieństwo przeżycia w grupie chorych dobrze odżywionych było wyższe w porównaniu do chorych niedożywionych, jednak nie wykazano różnicy istotnej statystycznie (test log rank $p=0,19$).

Poniżej ryc.11 podano liczbę chorych zmarłych w poszczególnych przedziałach czasowych – najwięcej osób zmarło w czasie pierwszych 6 miesięcy obserwacji. W tabeli 37 przedstawiono liczbę oraz procentowy udział zgonów w zależności od stanu odżywienia. Najwyższy udział procentowy zgonów zanotowano w grupie chorych umiarkowanie niedożywionych, a następnie w grupie chorych znacznie niedożywionych.

Tabela 37. Ilość zgonów w zależności od 7-punktowej SGA

Table 37. Number of deaths regarding of 7-points SGA

	SGA (7-6)	SGA (5-4)	SGA (3-1)
Ilość zgonów (%) <i>Number of deaths</i>	23 (23,2)	18 (34,6)	4 (28,5)



Liczba zgonów w poszczególnych przedziałach czasowych
Number of deaths over a defined period of time

Miesiące Months	6	12	18	24	30	36
Ilość zgonów Number of deaths	23	1	8	3	4	1

Ryc. 11. Prawdopodobieństwo przeżycia dla dwóch kategorii pacjentów – dobrze odżywionych (SGA 7-6) oraz niedożywionych (SGA 5-1) podczas 36 miesięcy obserwacji (Test log rank $p=0,19$)

Fig. 11. Survival probability by two categories of patients – well nourished (SGA 7-6) and malnourished (SGA 5-1) in 36 months of observation (Test log rank $p=0.19$)

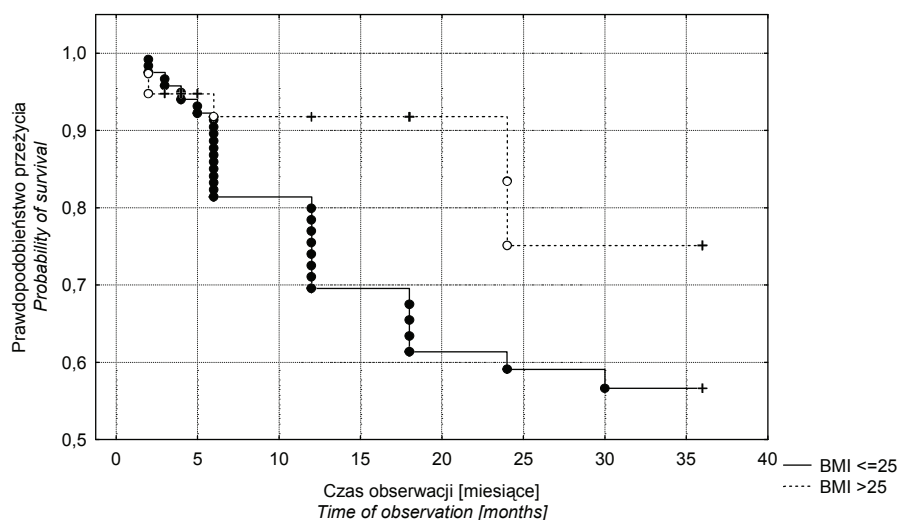
Wielkość BMI a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych hemodializowanych

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych za pomocą hemodializy, podczas 36 miesięcy obserwacji na podstawie wielkości BMI przedstawiono na ryc. 12.

Ze względu na małą liczebność podgrupy 1 ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$; $n=7$) oraz 4 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$; $n=12$) analizę przeżycia wykonano dla dwóch kategorii chorych:

- z $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$
- z $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$.

Krzywa Kaplana–Meiera wskazuje, że pacjenci z $BMI > 25$ prezentowali większe prawdopodobieństwo przeżycia w stosunku do tych z $BMI \leq 25$ (test log rank $p=0,06$).

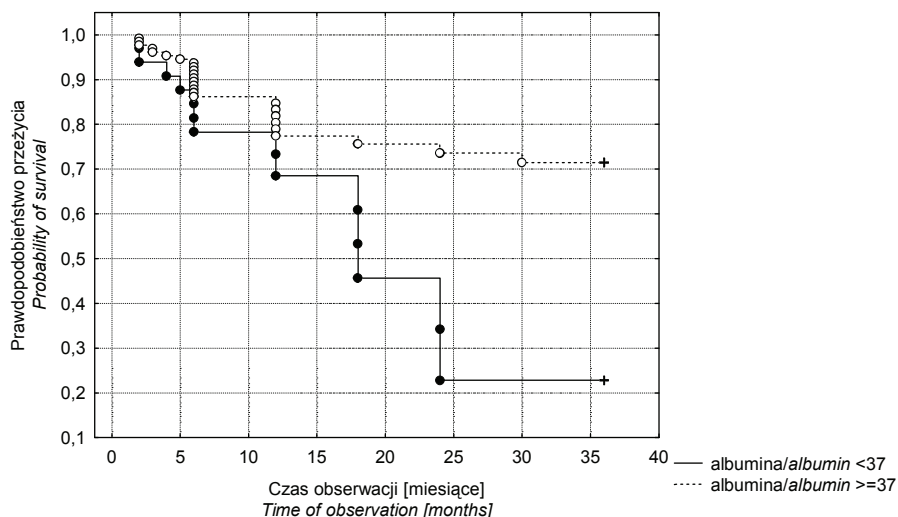


Ryc. 12. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana- Meiera) podczas 36 miesięcy obserwacji 165 pacjentów HD dla dwóch kategorii BMI (Test log rank $p=0,06$)

Fig. 12. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 36 months of observation in 165 HD patients by two BMI categories (Test log rank $p=0.06$)

Stężenie albuminy w surowicy a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych hemodializowanych

Analiza przeżycia metodą Kaplana-Meiera (ryc. 13) została wykonana również w zależności od stężeń albuminy w surowicy. Za punkt odcięcia przyjęto stężenie albuminy w surowicy równe 37,0 g/l. Pacjenci ze stężeniem albuminy <37,0 g/l mieli istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia, niż ci ze stężeniem ≥37,0 g/l.



Ryc. 13. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana- Meiera) podczas 36 miesięcy obserwacji 165 pacjentów HD dla dwóch kategorii stężeń albuminy (Test log rank $p=0,008$)

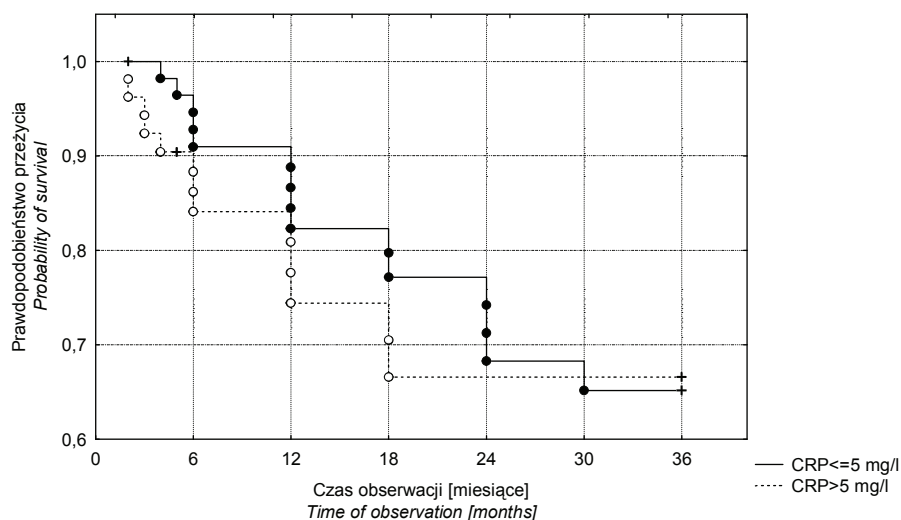
Fig. 13. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 36 months of observation in 165 HD patients by two albumin categories (Test log rank $p=0.008$)

Stężenie CRP w surowicy a ryzyko zgonu u chorych hemodializowanych

Na podstawie analizy statystycznej nie wykazano wpływu stężeń CRP na przeżycie pacjentów hemodializowanych (profil stan zapalny); jak również pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą HD (profil stan zapalny). Porównano pacjentów HD ze stężeniami CRP ≤ 5 mg/l w stosunku do pacjentów z CRP > 5 mg/l oraz z CRP ≤ 10 mg/l vs CRP > 10 mg/l.

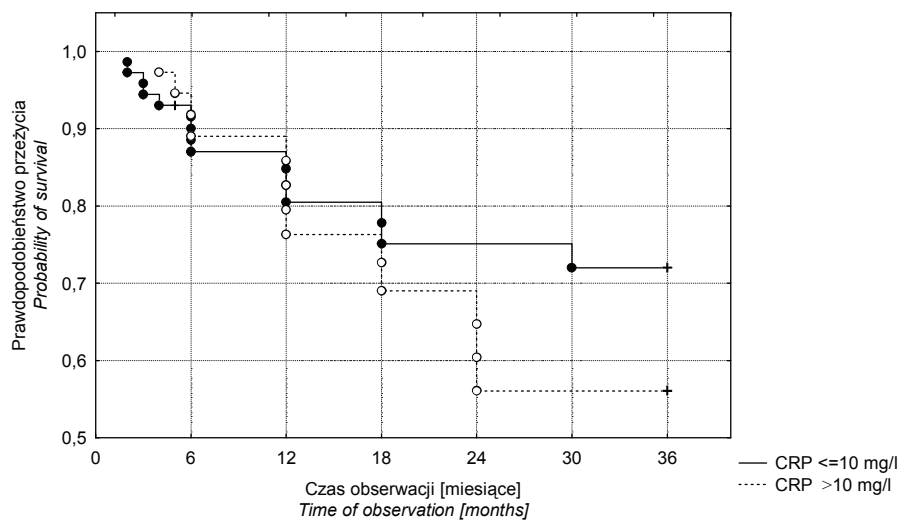
Mimo braku różnic statystycznych, na rycinie 14 widoczna jest tendencja do większego prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów HD z niskimi wartościami CRP (≤ 5 mg/l).

Na ryc. 15 przedstawiono krzywe przeżycia dla całej badanej populacji HD dla dwóch kategorii stężeń CRP: ≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l – jak można zauważyć na rycinie nastąpił wzrost prawdopodobieństwa przeżycia w grupie pacjentów z CRP ≤ 10 mg/l po 18 miesiącu obserwacji.



Ryc. 14. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplan- Meiera) podczas 36 miesięcy obserwacji 165 pacjentów HD dla dwóch kategorii stężeń CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l) (Test log rank; $p=0,57$)

Fig. 14. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 36 months of observation in 165 HD patients by two CRP concentration categories (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l) (Test log rank; $p=0.57$)



Ryc. 15. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplan- Meiera) podczas 36 miesięcy obserwacji 165 pacjentów HD w zależności od 2 kategorii stężeń CRP (≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l) (Test log rank $p=0,33$)

Fig. 15. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 36 months of observation in 165 HD patients by two CRP concentration categories (≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l) (Test log rank $p=0.33$)

Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu zbadano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa obliczając współczynniki ryzyka HR (*hazard ratio*) w zależności od stanu odżywienia (SGA) oraz wieku, stężenia CRP, płci, nPCR, stężenia albuminy, wielkości BMI oraz obecności cukrzycy. W tabeli 38 podano współczynniki ryzyka zgonu (dane surowe) oraz przedziały ufności dla wybranych parametrów.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 38 ocena uzyskana w badaniu SGA miała znaczenie dla ryzyka zgonu (HR=0,80; p=0,05), jak również stężenie albuminy wpływało na ryzyko zgonu (HR= 0,91; p=0,00).

Tabela 38. Współczynniki ryzyka zgonu (HRs) oraz przedziały ufności (CI) dla wybranych parametrów u pacjentów HD

Table 38. HRs and confidence interval (CI) for selected indicators in HD patients

Parametry <i>Parameters</i>	HR	95% przedział ufności 95% confidence interval <i>CI</i>	p
SGA	0,80	-0,38-0,00	0,05
nPCR	0,17	-4,00-0,67	0,14
CRP	1,00	-0,01-0,02	0,59
Albumina / <i>Albumin</i>	0,91	-0,11-(-0,04)	0,00
Wiek >65 / <i>Age>65</i>	1,01	-0,00-0,02	0,00
BMI	0,94	-0,12-0,02	0,34
LBM	0,96	-0,04 -(-0,01)	0,09
Cukrzyca/ <i>Diabetes</i>	1,30	-0,68-1,28	0,44
Płeć/ <i>Gender</i>	1,02	-0,55-0,61	0,93

Porównanie wyników w grupie pacjentów HD, którzy zmarli w czasie obserwacji oraz tych, którzy przeżyli

W tabeli 39 przedstawiono wyniki uzyskane w dwóch grupach:

- pacjentów zmarłych w czasie obserwacji
- pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji.

Jak wynika z przedstawionych danych pacjenci zmarli byli starsi, w gorszym stanie odżywienia (uzyskali mniej punktów w ocenie SGA), prezentowali statystycznie znacznie niższe stężenia albuminy (p=0,03) w surowicy oraz niższy BMI (p=0,02).

W grupie zmarłych pacjentów HD obserwowano wyższe stężenia adiponektyny w surowicy (p=0,06). Wskaźnik leptyna/adiponektyna u osób zmarłych był bardzo niski i wynosił 0,47 w porównaniu do grupy pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji – w tej grupie wynosił 41,5.

Tabela 39. Porównanie badanych parametrów w grupie pacjentów HD, którzy zmarli w czasie obserwacji oraz tych, którzy przeżyli*Table 39. The comparison of studied parameters in HD group, in patients, which died or survived observation time*

Parametry <i>Parameters</i>	Żyjący <i>Survivors</i> n=125	Zmarli <i>Died</i> n=40	p*
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	55,6±15,3 (58,0)	60,6±12,4 (64,5)	0,08
Czas leczenia HD [miesiące] <i>Time of HD treatment [months]</i>	48,9±46,1 (36,0)	57,0±56,6 (41,0)	0,72
%F	25,6±5,9 (25,0)	25,7±6,4 (25,0)	0,80
LBM [kg]	51,2±8,6 (49,2)	48,1±8,2 (50,0)	0,16
Cholesterol całkowity [mg/dl] <i>Total cholesterol</i>	229,5±38,5 (224,0)	221,2±44,0 (213,5)	0,35
TG [mg/dl]	194,3±249,1 (167,0)	174,1±67,4 (168,0)	0,72
7 -punktowa SGA [punkty] <i>7-points SGA [points]</i>	5,6±1,4 (6,0)	5,2±1,0 (6,0)	0,08
BMI [kg/m ²]	24,0±4,2 (23,7)	23,1±3,8 (22,0)	0,02
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,9±4,0 (40,0)	37,4±5,4 (40,0)	0,03
Kt/V	1,34±0,2 (1,4)	1,37±0,2 (1,4)	0,37
nPCR [g/kg/d]	1,06±0,1 (1,00)	0,98±0,2 (0,95)	0,16
CRP [mg/l]	8,1±12,2 (5,0)	11,3±16,6 (6,5)	0,38
AGEs [fmol/l]	1303±270 (1222)	1168±267 (1191)	0,19
MDA/4HNE [μmol/l]	3,0±1,2 (2,9)	2,7±1,3 (2,6)	0,10
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,7±0,5 (1,6)	1,4±0,4 (1,2)	0,02
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin</i>	35,9±47,3 (15,0)	15,9±8,3 (20,1)	0,91
Adiponektyna [μg/ml] <i>Adiponectin</i>	15,2±30,0 (4,6)	34,5±2,2 (34,3)	0,06
Wskaźnik leptyna/adiponektyna <i>leptin/adiponectin ratio</i>	3,2	0,5	0,00
Rezystyna [ng/ml] <i>Resistin</i>	34,7±13,9 (33,3)	60,9±29,8 (49,2)	0,08
TNFα [pg/ml]	11,5±18,9 (8,1)	23,2±18,8 (21,0)	0,08
IL-6 [pg/ml]	13,9±20,4 (9,0)	26,6±19,8 (24,7)	0,07

Parametry <i>Parameters</i>	Żyjący <i>Survivors</i> n=125	Zmarli <i>Died</i> n=40	p*
Kreatynina [mg/dl] <i>Creatinine</i>	9,0±2,8 (8,9)	7,1±1,6 (7,0)	0,90
BUN [mg/dl]	47,7±12,4 (50,0)	46,1±16,3 (49,0)	0,43
Hb [g/l]	11,2±1,1 (11,0)	11,5±1,3 (11,0)	0,71
Fosfor [mg/l] <i>Phosphorus</i>	5,7±3,4 (5,4)	5,1±3,6 (5,2)	0,92
Wapń [mg/l] <i>Calcium</i>	9,2±1,8 (9,2)	9,3±1,1 (9,2)	0,72

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*test U Mann-Whitney

Metoda jednoczynnikowej regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy incydem zgonu, a stężeniem albuminy w surowicy. Ponadto w tym modelu statystycznym takie parametry jak wiek >65 r.ż. oraz SGA miały związek z ryzykiem zgonu w badanej populacji chorych HD.

Zawartość tkanki tłuszczowej, czas leczenia nerkozastępczego, BMI oraz pozostałe parametry, które nie zostały ujęte w tabeli nie miały związku ze zmienną zależną, czyli zgonem pacjenta. Wyniki uzyskane w analizie regresji logistycznej przedstawiono w tabeli 40.

Tabela 40. Wyniki regresji logistycznej w grupie pacjentów HD (zmienna zależna- zgon)

Table 40. Logistic regression results in HD patients group (depending variable-death)

Zmienne niezależne <i>Independent variables</i>	Iloraz szans <i>Odd ratio</i>	95% przedział ufności <i>95% CI</i>	p
Wiek >65 lat/ <i>Age >65 years</i>	1,02	0,9-1,0	0,05
Czas leczenia HD <i>Time of HD treatment</i>	0,99	0,9-1,0	0,37
%F	1,00	0,9-1,0	0,89
SGA	0,65	0,3-1,3	0,05
BMI	0,67	0,4-1,1	0,26
Albumina/ <i>Albumin</i>	0,33	0,1-0,7	0,00

4.1.6. Stężenie adipokin w grupie chorych hemodializowanych

W badanej grupie pacjentów HD, u których oznaczono stężenia adipokin (profil adipokiny), na podstawie oceny SGA dobry stan odżywienia rozpoznano u 20 pacjentów (SGA 6-7); a u 16 umiarkowane niedożywienie (SGA 4-5).

Stężenie albuminy w badanej grupie HD (profil adipokiny) wahało się od 38,0 do 45,1 g/l (średnio wynosiło $42,0 \pm 3,1$ g/l).

Jak przedstawiono w tabeli 42 nie stwierdzono statystycznych różnic w stanie odżywienia pomiędzy pacjentami z nadwagą ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) i bez nadwagi ($BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$). Jednak w grupie z nadwagą 4 osoby (28,5%), a w grupie bez nadwagi 12 osób (54,5%) prezentowało cechy umiarkowanego niedożywienia.

Wyniki pomiarów antropometrycznych, czyli BMI, %F oraz LBM nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami HD a K_{lab} (tabela 41).

W grupie pacjentów HD wartość BMI wahała się od 18,6 do $30,7 \text{ kg/m}^2$, zawartość tkanki tłuszczowej od 17,0 do 34,0%.

Jak przedstawiono w tabeli 41 w grupie HD, w porównaniu do osób z grupy K_{lab} stwierdzono znacząco wyższe stężenia CRP, $TNF\alpha$ oraz IL-6.

Średnie stężenia CRP były porównywalne w grupie chorych HD z nadwagą i bez nadwagi, ale stężenia IL-6 i $TNF\alpha$ były wyższe w grupie bez nadwagi (tabela 42).

W grupie osób hemodializowanych stwierdzono ujemną korelację pomiędzy IL-6, $TNF\alpha$, oraz BMI ($R \text{ Spearman} = -0,5$; $p < 0,05$) oraz pomiędzy CRP i albuminą ($R \text{ Spearman} = -0,5$; $p < 0,05$).

Tabela 41. Badane parametry antropometryczne, stężenia adipokin oraz markerów zapalenia u pacjentów HD oraz w grupie K_{lab}

Table 41. The anthropometric parameters, adipokines levels and inflammatory markers in HD patients and in K_{lab}

Parametry/ Parameters	HD (profil adipokiny) (adipokines profile) N=36	K_{lab} N=23
BMI [kg/m^2]	$23,9 \pm 3,0^*$ (23,9)	$24,3 \pm 4,2$ (22,7)
%F	$25,8 \pm 3,7$ (25,5)	$26,4 \pm 6,7$ (27,4)
LBM [kg]	$56,6 \pm 8,3$ (56,7)	$48,7 \pm 5,7$ (48,4)
Albumina [g/l] Albumin	$42,1 \pm 3,2^*$ (42,0)	$43,5 \pm 2,4$ (44,0)
Leptyna [ng/ml] Leptin	$18,6 \pm 17,9$ (11,6)	$14,2 \pm 8,5$ (12,0)
Adiponektyna [$\mu\text{g/ml}$] Adiponectin	$36,6 \pm 7,2^*$ (40,6)	$23,1 \pm 15,4$ (16,5)
Wskaźnik leptyna /adiponektyna Leptin/adiponectin ratio	0,2*	0,7

Parametry/ Parameters	HD (profil adipokiny) (adipokines profile) N=36	K _{lab} N=23
Rezystyna [ng/ml] Resistin	36,3±17,2* (32,9)	4,2±7,4 (0,5)
IL-6 [pg/ml]	11,2±15,1* (7,9)	4,8±3,4 (4,1)
TNFα [pg/ml]	14,2±8,5* (12,0)	2,5±0,4 (2,4)
CRP [mg/l]	10,7±13,5* (5,3)	2,4±1,6 (1,8)

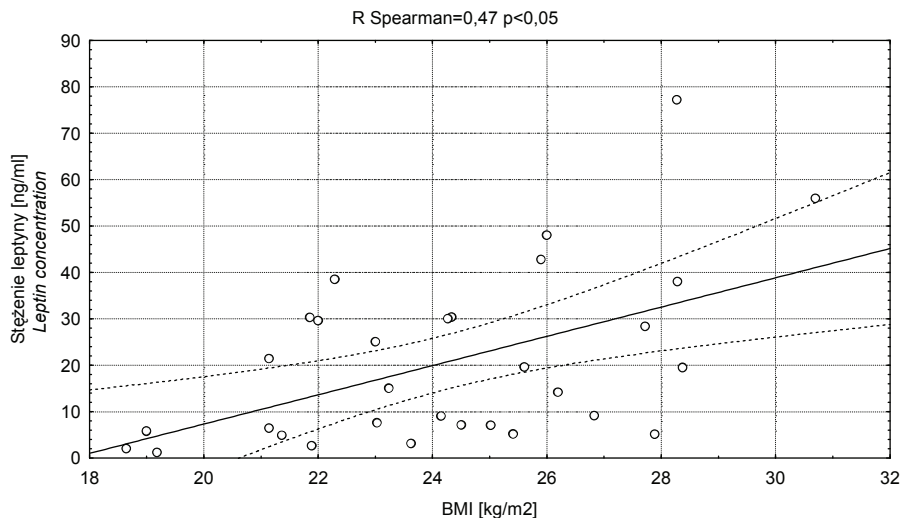
Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / Data are presented as mean ± SD (Median)

*p<0,05; HD vs K_{lab} (test U Mann -Whitney)

Stężenie w surowicy adiponektyny i rezystyny było znacząco wyższe u pacjentów HD w porównaniu do grupy K_{lab}. Stężenie leptyny w grupie HD nie różniło się istotnie statystycznie od grupy K_{lab}. Wyniki te zostały przedstawione w tabeli 41.

Stężenie adiponektyny ujemnie korelowało z %F (R Spearman= -0,3; p ≤0,05), natomiast stężenie leptyny korelowało dodatnio z BMI oraz %F (R Spearman=0,4; p<0,05). Korelacje pomiędzy BMI oraz leptyną przedstawiono na ryc. 16.

Ponadto stężenie leptyny korelowało z oceną SGA (R Spearman = 0,4; p≤ 0,05).



Ryc. 16. Korelacja pomiędzy BMI oraz stężeniem leptyny u chorych HD

Fig.16. The correlation between BMI and leptin concentration in studied HD patients

Profil adipokin w grupach chorych HD z nadwagą i bez nadwagi przedstawiono w tabeli 42.

W grupie bez nadwagi obserwowano niższe stężenie leptyny oraz wyższe IL-6 i TNF α w porównaniu do osób z nadwagą. W grupie bez nadwagi stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia adiponektyny (38,6 $\mu\text{g/ml}$) w porównaniu do grupy z nadwagą (33,6 $\mu\text{g/ml}$). Obliczony wskaźnik leptyna/adiponektyna był podwyższony w grupie pacjentów z nadwagą w porównaniu do pacjentów z prawidłową masą ciała. Wynosił 0,2 dla chorych z prawidłowym BMI oraz 0,5 dla chorych z nadwagą (tabela 42).

Nie stwierdzono różnic w stężeniach rezystyny w grupach chorych z nadwagą oraz bez nadwagi. Stężenie rezystyny nie korelowało z innymi badanymi parametrami.

Tabela 42. Porównanie chorych HD z nadwagą oraz bez nadwagi

Table 42. The comparison between overweight and non-overweight HD patients

Parametry/ <i>Parameters</i>	HD	
	BMI $\leq$ 25 N=22	BMI>25 N=14
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	56,2 $\pm$ 10,7 (56,0)	54,5 $\pm$ 14,0 (57,5)
7-punktowa SGA [punkty] <i>7-points SGA [points]</i>	5,3 $\pm$ 0,8 (5,0)	5,6 $\pm$ 0,9 (6,0)
Czas leczenia nerkozastępczego [miesiące] <i>Time of dialysis treatment [months]</i>	96,7 $\pm$ 11,5* (39,0)	32,5 $\pm$ 29,1 (24,0)
BMI [kg/m^2]	22,2 $\pm$ 2,1 (22,1)*	27,2 $\pm$ 1,5 (26,5)
%F	24,6 $\pm$ 3,4* (24,5)	27,9 $\pm$ 3,5 (27,5)
LBM [kg]	53,8 $\pm$ 9,1 (54,6)	61,0 $\pm$ 4,5 (60,0)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	41,9 $\pm$ 3,3 (40,5)	41,7 $\pm$ 2,9 (44,0)
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin</i>	12,7 $\pm$ 12,3* (6,7)	27,8 $\pm$ 21,7 (19,8)
Adiponektyna [$\mu\text{g/ml}$] <i>Adiponectin</i>	38,6 $\pm$ 4,5* (40,6)	33,6 $\pm$ 9,6 (36,3)
Wskaźnik leptyna /adiponektyna <i>Leptin/adiponectin ratio</i>	0,2	0,5
Rezystyna [ng/ml] <i>Resistin</i>	34,4 $\pm$ 12,0 (29,4)	40,3 $\pm$ 25,7 (42,1)
IL-6 [pg/ml]	15,8 $\pm$ 17,3* (9,4)	3,8 $\pm$ 5,1 (1,2)
TNF α [pg/ml]	15,3 $\pm$ 8,6* (13,0)	7,3 $\pm$ 3,5 (7,0)
CRP [mg/l]	10,9 $\pm$ 13,0* (5,8)	10,4 $\pm$ 14,9 (3,3)

Dane przedstawiono, jako średnia $\pm$ SD (Mediana) / *Data are presented as mean $\pm$ SD (Median)*

* $p < 0,05$; BMI $\geq$ 25 vs BMI<25

BMI [kg/m^2]

4.1.7. Wpływ suplementacji doustnej na stan odżywienia niedożywionych pacjentów hemodializowanych

W trakcie obserwacji u 27 niedożywionych pacjentów leczonych za pomocą hemodializy podjęto interwencję żywieniową w postaci suplementacji doustnej trwającej 3 miesiące.

Charakterystykę badanych chorych otrzymujących doustny suplement Renilon 7.5 czyli grupy Renilon (+) przedstawiono w rozdziale Materiał i metody w tabeli 15.

Wyniki uzyskane u chorych otrzymujących przez okres trzech miesięcy suplementację porównano do grupy Renilon (-), którą stanowili pacjenci hemodializowani w dobrym stanie odżywienia, nieotrzymujący suplementacji doustnej. Obie grupy nie różniły się w zakresie wieku, adekwatności leczenia oraz BMI. Pacjenci w grupie Renilon (-) byli dłużej leczeni za pomocą hemodializy, jednak różnica ta była nieistotna statystycznie (tabela 43). Wyniki otrzymane w badaniu w obu grupach: Renilon (+) oraz Renilon (-) przedstawiono w tabeli 43.

Tabela 43. Wyniki w grupach Renilon (+) oraz Renilon (-)

Table 43. Results in Renilon (+) and Renilon (-) groups

Parametry / Parameters	Renilon (+) n=27		Renilon (-) n=25		p			
	NrB ₀	NrB ₃	NrB ₀	NrB ₃	NrB ₀ vs NrB ₃ Renilon (+)	NrB ₀ vs NrB ₃ Renilon (-)	NrB ₀ Renilon (+) vs Renilon (-)	NrB ₃ Renilon (+) vs Renilon (-)
7-punktowa SGA [punkty] 7-points SGA [points]	4,8±0,6	4,7±0,6	6,4±0,5	5,6±0,8	0,67	0,00	0,00	0,00
Kt/V	1,3±0,1	1,4±0,2	1,3±0,1	1,3±0,2	0,89	0,96	0,18	0,87
nPCR [g/kg/d]	0,93±0,2	1,04±0,2	1,04±0,2	1,02±0,2	0,07	0,50	0,09	0,50
BMI [kg/m ²]	23,7±3,8	24,1±3,7	26,8±6,6	26,7±6,6	0,72	0,97	0,04	0,06
Masa ciała [kg] Body weight	66,6±11,6	67,2±11,6	70,8±17,2	70,1±17,4	0,85	0,98	0,30	0,45
%F	24,4±5,8	25,6±6,2	26,9±8,9	26,3±8,3	0,49	0,81	0,24	0,73
LBM [kg]	49,9±9,5	49,0±9,3	50,8±9,9	51,0±10,8	0,70	0,96	0,72	0,48
Albumina [g/l] Albumin	36,0±2,3	38,3±4,0	41,9±2,4	40,8±4,0	0,02	0,41	0,00	0,02
Prealbumina [mg/dl] Prealbumin	6,9±8,8	12,6±8,1	10,0±9,1	14,3±7,0	0,03	0,06	0,35	0,42
hsCRP [mg/l]	8,4±12,4	7,8±4,2	5,1±4,3	6,9±3,7	0,82	0,12	0,21	0,39
IL-6 [pg/ml]	3,8±5,6	5,3±9,7	4,2±5,0	3,8±7,0	0,48	0,81	0,77	0,53
Cholesterol całkowity [mg/dl] Total cholesterol	234±100	227±98	243±112	229±102	0,48	0,60	0,67	0,56

Parametry / Parameters	Renilon (+) n=27		Renilon (-) n=25		p			
	NrB ₀	NrB ₃	NrB ₀	NrB ₃	NrB ₀ vs NrB ₃ Renilon (+)	NrB ₀ vs NrB ₃ Renilon (-)	NrB ₀ Renilon (+) vs Renilon (-)	NrB ₃ Renilon (+) vs Renilon (-)
LDL cholesterol [mg/dl] <i>LDL cholesterol</i>	136±89	145±101	146±77	144±59	0,52	0,80	0,96	0,89
HDL cholesterol [mg/dl] <i>HDL cholesterol</i>	39,1±17,0	32,1±12,6	39,5±13,6	37,0±12,4	0,09	0,49	0,92	0,16
Trójglicerydy <i>Triglycerides</i> [mg/dl]	187,4±101,6	205,1±114,1	210,0±78,4	201,4±103,0	0,54	0,74	0,37	0,90
Leptyna ng/ml <i>Leptin</i>	34,5±36,1	42,0±51,0	49,3±61,5	51,4±58,6	0,09	0,89	0,29	0,53
Adiponektyna [µg/ml] <i>Adiponectin</i>	14,7±41,7	27,9±87,7	5,6±8,2	10,2±19,8	0,48	0,28	0,28	0,32

Dane przedstawiono jako średnia ±SD / *Data are presented as mean ±SD*

NrB₀ – badanie przed suplementacją / *measurement before supplementation*, NrB₃ – badanie po trzech miesiącach suplementacji / *measurement after three months supplementation*

W grupie chorych otrzymujących Renilon 7.5 średnia wartość nPCR wynosiła 0,9 g/kg/d, natomiast w grupie Renilon (-) 1,0 g/kg/d. Po 3 miesiącach podaży suplementu w grupie Renilon (+) uzyskano wzrost wartości nPCR do 1,0 g/kg/d.

Po 3 miesiącach obserwacji w grupie chorych niedożywionych, otrzymujących Renilon 7.5 stwierdzono istotny wzrost prealbuminy i albuminy w surowicy ($p<0,05$).

W grupie Renilon (+) oraz w grupie Renilon (-) wszyscy pacjenci prezentowali stężenia prealbuminy poniżej rekomendacji *National Kidney Foundation* [5] czyli poniżej 20 mg/dl.

Parametry antropometryczne oraz stężenie lipidów w surowicy nie wykazywały zmian w trakcie obserwacji. Również średnie poziomy hsCRP oraz IL-6 surowicy nie zmieniły się istotnie w trakcie badania.

W grupie Renilon (+) w ocenie SGA po 3 miesiącach uzyskano średnio taką samą ilość punktów, jednak stwierdzono poprawę apetytu u 11 (40%) chorych. Trzech chorych otrzymujących preparat zgłosiło w trakcie badania objawy dyspeptyczne. Chorzy ci jednocześnie chorowali na cukrzycę typu 2. W grupie Renilon (-) w tym samym czasie stwierdzono zmniejszenie ilości punktów uzyskanych w skali SGA.

W trakcie badania nie obserwowano zmian profilu glikemii u chorych z rozpoznaną cukrzycą, jak również nie stwierdzono większych przyborów masy ciała pomiędzy dializami u chorych przyjmujących Renilon 7.5 [197].

Chorzy z cechami zapalenia i niedożywienia. W grupie otrzymującej Renilon 7.5 wyróżniono 8 chorych z przewlekłym stanem zapalnym (MIC). U tych chorych obok

niskiego stężenia albuminy <38,0 g/l występował podwyższony poziom hsCRP >10,0 mg/dl, mimo braku klinicznych cech zapalenia. Porównanie tej 8-osobowej grupy chorych (MIC) z pacjentami niedożywionymi, ale z poziomem hsCRP <10 mg/dl (grupa nonMIC) przedstawiono w tabeli 44.

Tabela 44. Wyniki uzyskane przed i po 3- miesięcznej suplementacji preparatem Renilon 7.5 w zależności od obecności zespołu MIC [197]

Table 44. Results obtained before and after 3-months supplementation with Renilon 7.5 in patients with and without MIC

Parametry <i>Parameters</i>	NonMIC n=19		MIC n=8		p	p	p	p
	NrB ₀	NrB ₃	NrB ₀	NrB ₃	NonMIC vs MIC NrB ₀	NonMIC vs MIC NrB ₃	NonMIC NrB ₀ vs NrB ₃	MIC NrB ₀ vs NrB ₃
7-punktowa SGA [punkty] <i>7-points SGA[points]</i>	4,7±0,6	4,6±0,6	5,0±0,5	5,0±0,7	0,41	0,00	0,62	1,00
Kt/V	1,2±0,2	1,3±0,2	1,3±0,1	1,3±0,1	0,85	0,87	0,87	0,87
nPCR [g/kg/d]	0,97±0,2	1,10±0,2	0,86±0,2	0,90±0,1	0,25	0,03	0,03	0,48
BMI [kg/m ²]	23,2±3,4	23,7±3,3	24,9±4,4	25,1±4,4	0,30	0,38	0,68	0,94
Masa ciała [kg] <i>Body weight</i>	65,6±11,8	66,2±11,5	68,9±11,6	69,6±12,2	0,52	0,49	0,89	0,90
%F	24,3±6,6	25,7±7,3	24,7±3,2	25,3±3,0	0,87	0,89	0,55	0,71
LBM [kg]	49,1±9,8	48,0±9,3	51,8±9,0	51,3±9,4	0,51	0,41	0,72	0,92
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	36,4±2,4	37,7±3,7	35,3±2,7	39,6±4,7	0,31	0,29	0,10	0,04
Prealbumina [mg/dl] <i>Prealbumin</i>	6,5±9,1	13,8±7,9	7,8±8,3	9,7±8,3	0,35	0,24	0,01	0,65
hsCRP [mg/l]	4,4±3,6	7,9±4,3	17,9±19,7	7,5±4,0	0,00	0,82	0,00	0,17
IL-6 [pg/ml]	4,6±6,5	4,4±6,8	1,8±1,0	7,3±15,0	0,25	0,49	0,92	0,32
HDL cholesterol [mg/dl] <i>HDL cholesterol</i>	40,4±18,1	39,5±9,2	36,0±14,7	38,3±17,6	0,54	0,09	0,20	0,77
Trójglicerydy [mg/dl] <i>Triglycerides</i>	173,5±101,4	210,4±118,0	220,5±100,0	193,0±110,9	0,28	0,72	0,30	0,61

Dane przedstawiono jako średnia ±SD / *Data are presented as mean ±SD*

NrB₀ – badanie przed suplementacją / *measurement before supplementation*, NrB₃ – badanie po trzech miesiącach suplementacji / *measurement after three months supplementation*

Mimo braku poprawy stanu odżywienia w badaniu SGA, stwierdzono wzrost stężenia albuminy oraz prealbuminy w surowicy w obu grupach (MIC i nonMIC). Wzrost prealbuminy był istotny statystycznie w grupie non MIC, natomiast w grupie MIC istotny wzrost dotyczył stężenia albuminy.

W grupie nonMIC stwierdzono ponadto wyższe wartości nPCR oraz istotny statystycznie wzrost tego parametru po 3 miesiącach suplementacji. W grupie MIC średnia wartość nPCR na początku badania wynosiła 0,86 g/kg/d, a po trzech miesiącach obserwowano niewielki jej wzrost do 0,90 g/kg/d.

Wyniki oceny jakości życia za pomocą „Drabiny Cantrila”. W grupie pacjentów otrzymujących suplement oraz w grupie bez suplementacji, w sumie u 52 pacjentów leczonych za pomocą hemodializy podjęto próbę oceny jakości życia za pomocą testu nazywanego Drabiną Cantrila. Metoda ta pozwala na ocenę stopnia satysfakcji z aktualnego życia oraz bada prawdopodobną satysfakcję z życia za 3 lata. Wyniki uzyskane na podstawie Drabiny Cantrila przedstawiono w tabeli 45.

Pacjenci z obu grup: Renilon (+) oraz Renilon (-) uzyskali po 3 miesiącach więcej punktów w porównaniu do pierwszego badania. Sugerować to może tendencję do większej satysfakcji z aktualnego życia. Pacjenci z grupy Renilon (-) nie wykazali różnic w ocenie swojego przyszłego życia (za 3 lata) w czasie obserwacji, natomiast w grupie Renilon (+) średnia uzyskana liczba punktów w kategorii „za 3 lata” była większa po 3 miesiącach badania w porównaniu do momentu rozpoczęcia suplementacji ($t=0$). Uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

Przedstawione wyniki wskazują, że pacjenci z grupy Renilon (-) spodziewali się pogorszenia jakości życia w przyszłości. Jedynie 9 osób (17,3%) przypuszczało, że jakość ich życia poprawi się za trzy lata.

Tabela 45. Wyniki uzyskane za pomocą Drabiny Cantrila

Table 45. The results of Cantril' Ladder estimation in studied groups

	Grupa Renilon (+)/ Renilon (+) group N=27				Grupa Renilon (-)/ Renilon (-) group N=25			
	NrB ₀		NrB ₃		NrB ₀		NrB ₃	
	teraz now	za 3 lata after 3 years	teraz now	za 3 lata after 3 years	teraz now	za 3 lata after 3 years	teraz now	za 3 lata after 3 years
Punkty (średnia±SD) Points (mean±SD)	5,3±2,3	5,1±2,5	6,2±1,9	6,1±2,3	5,2±2,1	4,7±2,4	6,0±2,0	4,9±2,5

Dane przedstawiono jako średnia ±SD / Data are presented as mean ±SD

NrB₀ – badanie przed suplementacją / measurement before supplementation, NrB₃ – badanie po trzech miesiącach suplementacji / measurement after three months supplementation

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / No statistical significant differences were observed

4.2. Pacjenci leczeni za pomocą dializy otrzewnowej

4.2.1. *Kliniczna Ocena Stanu Odżywienia – SGA*

U wszystkich pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO) wykonano ocenę stanu odżywienia za pomocą 7-punktowej skali SGA. Uzyskane podczas pierwszego pomiaru wyniki przedstawiono w tabeli 46.

Tabela 46. Wyniki oceny stanu odżywienia za pomocą 7-punktowej SGA

Table 46. The results of nutritional status assessment by 7-points SGA

7-punktowa SGA [punkty] 7-points SGA [points]	Ilość pacjentów Number of patients	
	n	%
7	78	39,7
6	40	20,4
5	56	28,5
4	15	7,6
3	2	1,0
2	5	2,5
1	0	0,0

Z uzyskanych wyników, przedstawionych w tabeli wynika, że dobry stan odżywienia (7 lub 6 punktów w skali SGA) prezentowało 60,1% wszystkich badanych, cechy umiarkowanego niedożywienia (SGA 5-4 pkt) – 36,1%, natomiast cechy znacznego niedożywienia (SGA 3-1) – 3,5%.

W czasie 66 miesięcy obserwacji średnie wartości oceny SGA wahały się w granicach od 5,1 do 6,0 punktów. Różnice pomiędzy pomiarami wykonywanymi, co 6 miesięcy nie były istotne statystycznie, ale po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono zmniejszenie ilości uzyskanych punktów.

Wyniki dotyczące oceny SGA w poszczególnych punktach czasowych zostały przedstawione w tabeli 47, gdzie uwzględniono ilość pacjentów. Przyczyny zmniejszenia się ilości pacjentów w badaniu przedstawiono w rozdziale Materiał i metody w tabeli 13.

Procentowy udział chorych dobrze odżywionych wahał się w granicach od 42,8% do 71,0% w czasie obserwacji. Wzrost ilości pacjentów dobrze odżywionych stwierdzono w pierwszych 12 miesiącach obserwacji, po obserwowanym w 18 miesiącu pogorszeniu stanu odżywienia, stwierdzono ponowny wzrost udziału procentowego osób dobrze odżywionych utrzymujący się do 42 miesiąca.

Po tym okresie w badaniu pozostała niewielka ilość osób (n=10), ich stan odżywienia stopniowo pogarszał się.

W całej populacji pacjentów DO wyodrębniono grupę 30 chorych, którzy przeszli pełną 36-miesięczną obserwację. Wyniki oceny SGA w tej grupie pacjentów przedstawiono na ryc. 17.

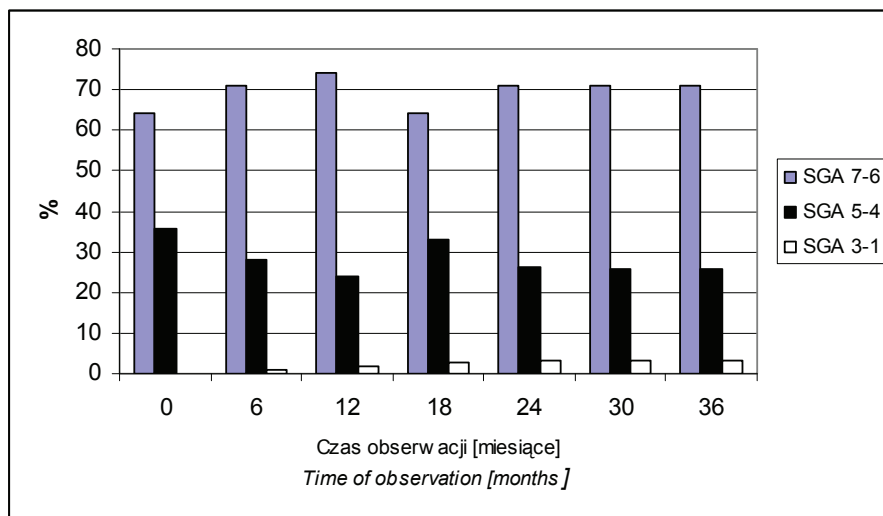
Tabela 47. Wyniki oceny SGA w czasie obserwacji z uwzględnieniem ilości pacjentów oraz procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych w całej badanej populacji

Table 47. The SGA results during observation including number of patients and well-nourished patients percentage in studied population

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	Pacjenci w dobrym stanie odżywienia <i>Well-nourished patients</i>		SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>
	n	%	
6	158	67,0	5,8±1,0 (6,0)
12	145	71,0	5,8±0,8 (6,0)
18	124	60,4	5,6±0,0 (6,0)
24	42	66,6	5,6±0,8 (6,0)
30	40	70,0	5,9±0,8 (6,0)
36	30	70,0	5,7±0,8 (6,0)
42	12	76,9	6,0±0,7 (6,0)
48	10	60,0	5,6±0,8 (6,0)
54	10	40,0	5,2±0,7 (5,0)
60	7	42,8	5,1±1,0 (5,0)
66	7	42,8	5,2±1,7 (5,0)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / Data are presented as mean ± SD (Median)

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman p=0,56)



Ryc. 17. Procentowy udział pacjentów dobrze odżywionych (SGA 7-6), umiarkowanie niedożywionych (SGA 5-4) oraz znacznie niedożywionych (SGA 3-1) w czasie 36-miesięcy obserwacji (n=30)

Fig. 17. Percentage of patients regarding the nutritional status: well nutritional status (SGA 7-6), mild malnutrition (SGA 5-4) and severe malnutrition (SGA 3-1) in 36- months observation (n=30)

Jak widać na rycinie 17, po 6 i 12 miesiącach widoczny był procentowy wzrost ilości pacjentów dobrze odżywionych, natomiast po 18 miesiącach obserwowano pogorszenie stanu odżywienia w badanej grupie 30 chorych, którzy przeszli pełną obserwację.

W 24 miesiącu ponownie wzrosła liczba osób dobrze odżywionych i stan ten utrzymywał się do 36 miesięcy obserwacji.

W grupie 30 osób obserwowanych w czasie 36 miesięcy udział chorych znacznie niedożywionych był nieduży, wynosił od 0,0% do 3,2%.

Dodatkowej analizie poddano siedmiu chorych, którzy uczestniczyli najdłużej w obserwacji, czyli 66 miesięcy.

Wyniki oceny SGA w poszczególnych punktach czasowych u tych osób przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 48. Ocena SGA u siedmiu pacjentów DO czasie 66 miesięcy obserwacji

Table 48. The SGA in seven PD patients during 66 months observation

Inicjały pacjentów <i>Patient's initials</i>	0 mies.	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.	42 mies.	48 mies.	54 mies.	60 mies.	66 mies.
KZ	5	6	6	6	-	7	6	6	4	4	3	2
TE	5	4	5	4	5	6	5	5	5	4	5	5
RZ	5	4	6	6	-	7	7	7	6	5	5	5

Inicjały pacjentów <i>Patient's initials</i>	0 mies.	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.	42 mies.	48 mies.	54 mies.	60 mies.	66 mies.
KJ	6	7	6	5	-	7	6	-	5	5	6	5
SA	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	5	6
SK	5	6	6	6	6	6	7	6	7	6	6	7
TZ	7	7	7	7	-	7	-	-	-	6	6	7

Jak wynika z ilości punktów przedstawionych w tabeli 48, początkowo stan odżywienia u 3 chorych był prawidłowy, a u czterech znaleziono cechy umiarkowanego niedożywienia w badaniu SGA. W trakcie obserwacji u jednego chorego doszło do znacznego niedożywienia, natomiast u pozostałych stan odżywienia utrzymywał się na podobnym do wyjściowego poziomie.

W badanej populacji chorych DO nie zaobserwowano różnic pomiędzy stanem odżywienia u kobiet i mężczyzn.

Ocena stanu odżywienia w grupie rozpoczynającej leczenie nerkozastępcze za pomocą dializy otrzewnowej (n=92)

W populacji chorych dializowanych otrzewnowo znajdowało się 92 chorych zakwalifikowanych do badania po rozpoczęciu terapii za pomocą DO. W tabeli 49 przedstawiono wyniki uzyskane w 7-punktowej skali SGA podczas pierwszego badania.

Tabela 49. Wyniki oceny stanu odżywienia uzyskane w 7-punktowej skali SGA w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO

Table 49. The 7-point SGA results in patients group starting PD treatment

7-punktowa SGA [punkty] <i>7-points SGA [points]</i>	Ilość pacjentów <i>Number of patients</i>	
	n	%
7	36	39,1
6	16	17,3
5	28	30,4
4	7	7,6
3	0	0,0
2	5	5,4
1	0	0,0

Uzyskane wyniki wskazują, że dobry stan odżywienia prezentowało 56,4%, umiarkowane niedożywienie 38,0%, a znaczne niedożywienie 5,4% badanych z tej grupy chorych. W tej grupie widoczna była poprawa stanu odżywienia po 12 miesiącach od włączenia leczenia, natomiast po tym okresie obserwowano tendencję do zmniejszania się procentowego udziału chorych dobrze odżywionych. Po 30 i 36 miesiącach – dobrze

odżywieni pacjenci stanowili aż 82,3% badanych, jednak grupa w tym czasie zmniejszyła się do 13, a następnie do 10 osób.

Tabela 50. Wyniki oceny SGA w czasie obserwacji z uwzględnieniem ilości pacjentów oraz procentowego udziału pacjentów dobrze odżywionych w populacji rozpoczynającej leczenie za pomocą DO

Table 50. The SGA results during observation including number of patients and well-nourished patients percentage in patients starting PD treatment

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	Pacjenci w dobrym stanie odżywienia <i>Well-nourished patients</i>		*SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>
	n	%	
0	92	56,4	5,7±1,3 (6,0)
6	72	69,4	5,8±1,1 (6,0)
12	63	74,6	5,8±0,8 (6,0)
18	51	68,6	5,7±0,9 (6,0)
24	15	66,6	5,6±0,9 (6,0)
30	13	82,3	6,0±0,7 (6,0)
36	10	70,0	5,7±0,4 (6,0)
42	3	66,6	5,6±0,5 (6,0)
48	0	0	-
54	0	0	-
60	0	0	-
66	0	0	-

Dane przedstawiono jako średnia ±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / *No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman; p=0,90)*

Podobnie jak w całej badanej populacji DO, również w grupie chorych rozpoczynających leczenie (tabela 50) widoczny był stopniowy wzrost procentowego udziału chorych dobrze odżywionych w pierwszych 12 miesiącach leczenia za pomocą DO, a następnie po 18 miesiącach obserwowano pogorszenie się stanu odżywienia. Jednak najmniejszy udział chorych dobrze odżywionych był na początku leczenia (56,4% chorych).

Różnice w ocenie SGA w poszczególnych punktach czasowych nie były znamienne statystycznie.

Stan odżywienia pacjentów dializowanych otrzewnowo z cukrzycą. Wśród badanych chorych dializowanych otrzewnowo znajdowało się 48 osób z cukrzycą ($n=48$). Porównano stan odżywienia mierzony metodą SGA tych chorych z chorymi bez cukrzycy ($n=148$). Nie wykazano różnic statystycznych w ocenie SGA pomiędzy chorymi z cukrzycą oraz bez cukrzycy w czasie pierwszego pomiaru.

Po 12 oraz po 24 miesiącach obserwacji stwierdzono większą liczbę pacjentów niedożywionych w grupie z cukrzycą ($p<0,05$). W tabeli 51 przedstawiono procentowy udział ocen SGA w grupach pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Tabela 51. Procentowy udział ocen SGA w grupach z cukrzycą oraz bez cukrzycy

Table 51. Percentage of SGA in diabetic and non-diabetic PD patients

Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	SGA [punkty] <i>SGA [points]</i>	Cukrzyca <i>Diabetic</i> n=48 %	Bez cukrzycy <i>Non-diabetic</i> n=148 %	p
0	7-6	62,4	56,4	p=0,10
	5-4	34,3	41,2	
	3-1	3,1	2,1	
12	7-6	56,2	74,9	p=0,04
	5-4	39,7	21,9	
	3-1	4,1	3,2	
24	7-6	43,7	66,2	p=0,05
	5-4	52,5	31,0	
	3-1	3,8	2,8	

Po 12 miesiącach obserwacji w grupie chorych z cukrzycą stwierdzono dobry stan odżywienia u 56,2% chorych, a po 24 miesiącach u 43,7%. Oznacza to tendencję do stopniowego pogarszania się stanu odżywienia u tych chorych w czasie 18 miesięcy obserwacji.

W grupie chorych bez cukrzycy stwierdzono poprawę stanu odżywienia (wzrost udziału oceny 6) po 12 miesiącach obserwacji. Dobry stan odżywienia prezentowało w tym czasie 74,9%. Po 24 miesiącach – 66,2% osób bez cukrzycy było w dobrym stanie odżywienia.

Związek pomiędzy stanem odżywienia badanym za pomocą SGA a wielkością BMI

W tabeli 52 przedstawiono udział ocen uzyskanych w badaniu SGA w zależności od wielkości BMI.

Tabela 52. Udział ocen SGA w zależności od wielkości BMI*Table 52. The SGA by BMI*

SGA	Grupa 1 Group 1 BMI<18,5 N=8		Grupa 2 Group 2 BMI 18,5-25,0 N=112		Grupa 3 Group 3 25,1-30,0 N=55		Grupa 4 Group 4 BMI>30,0 N=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	n=3	37,5	n=2	1,7	n=0	0,0	n=0	0,0
3	n=0	12,5	n=1	0,8	n=0	0,0	n=1	4,7
4	n=1	37,5	n=9	8,0	n=4	7,2	n=1	4,7
5	n=3	12,5	n=42	37,5	n=11	20,0	n=0	0,0
6	n=1	37,5	n=22	19,6	n=13	23,6	n=5	23,8
7	n=0	12,5	n=36	32,1	n=27	49,1	n=14	66,6
SGA Średnia±SD/Mean±SD (Mediana/Median)	4,0±1,8* (4,5)		5,6±1,1 (6,0)		6,1±0,9 (6,1)		6,4±1,0 (6,4)	

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

BMI [kg/m²]

*p<0,05 Grupa 1 vs Grupy 2,3,4 (ANOVA Kruskal-Wallis) / Group 1 vs Groups 2,3,4 (ANOVA Kruskal-Wallis)

Udział procentowy pacjentów w dobrym stanie odżywienia wzrastał wraz z wielkością BMI. Również średnia ocena SGA korelowała z BMI (R Spearman =0,3; p<0,05).

Grupa 1 (BMI<18,5 kg/m²), najmniej liczna – obejmowała 8 osób, średnia wartość uzyskanych punktów w skali SGA wynosiła 4,0 (mediana 4,5)– znacząco mniej niż w pozostałych podgrupach (p<0,05). Jeden pacjent w tej grupie mimo niskiego BMI został oceniony jako dobrze odżywiony.

W grupie 2 (BMI 18,5-25,0 kg/m²) – najliczniejszej, 3 osoby (2,5%) były znacznie niedożywione, 45,5% chorych było umiarkowanie niedożywionych, a 51,7% chorych było w dobrym stanie odżywienia.

W grupie 3 (BMI 25,1-30,0 kg/m²) nie było osób znacznie niedożywionych, procent osób umiarkowanie niedożywionych i dobrze odżywionych wynosił odpowiednio – 27,2% i 72,7%.

W grupie 4 (BMI>30,0 kg/m²) jedna osoba prezentowała znacznie niedożywienie, jedna umiarkowanie niedożywienie, poza tym 90,4% chorych z tej grupy oceniono jako dobrze odżywionych.

Porównanie klinicznej oceny (SGA) z antropometrycznymi i biochemicznymi parametrami stanu odżywienia w grupie DO

W badanej populacji DO ilość chorych znacznie niedożywionych, którzy otrzymali 3-1 punktów w skali SGA obejmowała tylko 7 osób. 71 pacjentów oceniono, jako umiarkowanie niedożywionych, a 118. jako dobrze odżywionych.

Wiek chorych oraz czas leczenia nerkozastępczego w poszczególnych grupach nie różniły się istotnie jak przedstawiono w tabeli 53.

Z oceną SGA korelowały następujące parametry:

- BMI (R Spearman =0,30; $p<0,05$)
- LBM (R Spearman =0,23; $p<0,05$)
- %F (R Spearman =0,14; $p<0,05$)
- grubość fałdu skórno nad bicepsem ((R Spearman = 0,26; $p<0,05$)
- stężenie albuminy w surowicy (R Spearman = -0,26; $p<0,05$)
- stężenie w surowicy CRP (R Spearman = -0,21; $p<0,05$).

Pacjenci w dobrym stanie odżywienia (SGA 7-6) prezentowali najwyższe stężenia albuminy, najwyższe wartości fałdu skórno mierzonego nad bicepsem, najniższe wartości CRP oraz najwyższe wartości tygodniowego Kt/V ($p<0,05$) w stosunku do pozostałych pacjentów.

W grupie pacjentów znacznie niedożywionych stwierdzono najniższe stężenia albuminy, najwyższą zawartość tkanki tłuszczowej, najniższy LBM oraz najmniejszą grubość fałdu skórno mierzonego nad bicepsem, stężenie CRP było najwyższe. W tej grupie tygodniowy Kt/V był niższy niż w pozostałych dwóch grupach.

Nie było różnicy w wielkości obwodu ramienia pomiędzy grupami.

Wartość nPCR była taka sama w trzech analizowanych grupach.

Stężenia Hb, BUN, kreatyniny, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, wapnia i fosforanów nie różniły się istotnie pomiędzy grupami oraz nie wykazywały korelacji z oceną SGA.

Uzyskane wyniki antropometryczne oraz biochemiczne w tych trzech grupach przedstawiono w tabeli 53.

Tabela 53. Porównanie wyników oceny SGA z antropometrycznymi i biochemicznymi wskaźnikami stanu odżywienia

Table 53. The comparison, between SGA, anthropometric and, biochemical indicators of nutritional status

Parametry Parameters	SGA (7-6) N=118	SGA (5-4) N=71	SGA (3-1) N=7	p
Cukrzyca ilość chorych n (%) <i>Diabetes number of patients n (%)</i>	n=31 (26,2)	n=15(21,1)	n=2 (28,5)	0,56**
Wiek [lata] <i>Age[years]</i>	53,9±14,1 (54,0)	53,8±16,2 (54,0)	54,4±21,4 (67,0)	0,96
Czas dializy [miesiące] <i>Time of dialysis treatment [months]</i>	15,6±17,2 (9,0)	18,0±21,3 (7,0)	7,1±6,5 (6,0)	0,23
BMI [kg/m ²]	25,8±3,9 (25,1)	23,2±3,1 (22,6)	21,4±5,5 (19,6)	0,00*
%F	25,5±5,9 (26,0)	23,3±6,6 (23,0)	26,0±5,7 (27,1)	0,04*
LBM [kg]	52,8±9,6 (54,0)	49,3±9,4 (49,1)	44,3±5,6 (41,3)	0,00*
Obwód ramienia [cm] <i>Midarm circumference</i>	28,1±3,4 (28,0)	28,6±3,5 (28,0)	28,4±1,5 (28,0)	0,87

Parametry <i>Parameters</i>	SGA (7-6) N=118	SGA (5-4) N=71	SGA (3-1) N=7	p
Fałd nad bicipsem [mm] <i>Biceps skinfold</i>	10,4±6,1 (8,1)	7,6±5,1 (6,6)	7,0±6,1 (4,4)	0,03*
Tygodniowy Kt/V <i>Weekly Kt/V</i>	2,2±0,3 (2,2)	2,1±0,3 (2,1)	1,9±0,04 (1,9)	0,00*
nPCR [g/kg/d]	1,0±0,2 (1,0)	1,0±0,2 (1,0)	1,0±0,3 (0,9)	0,96
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,4±4,8 (40,0)	36,9±4,7 (37,0)	35,0±6,5 (38,0)	0,00*
Hb [g/dl]	11,3±1,3 (11,4)	11,3±1,3 (11,4)	11,2±1,2 (11,0)	0,89
BUN [mg/dl]	50,1±16,9 (51,0)	50,0±13,2 (55,0)	45,0±31,1 (40,0)	0,38
Kreatynina mg/dl <i>Creatinine</i>	8,0±2,6 (7,7)	8,3±2,6 (8,6)	6,6±2,0 (5,8)	0,37
Cholesterol całkowity [mg/dl] <i>Total cholesterol</i>	249,1±73,9 (232,0)	223,0±40,5 (220,0)	203±89,1 (230,0)	0,49
TG [mg/dl]	211,1±123,7 (207,0)	178,0 ±69,1 (197,0)	198,0±78,1 (148,0)	0,42
Wapń [mg/dl] <i>Calcium</i>	9,2±0,8 (9,2)	9,2±0,9 (9,0)	8,9±0,5 (8,9)	0,78
Fosfor [mg/dl] <i>Phosphorus</i>	5,1±1,5 (4,8)	5,4±1,2 (5,2)	4,2±0,7 (4,1)	0,11
CRP [mg/l]	7,3±7,6 (5,1)	13,1±14,2 (7,0)	17,2±3,1 (17,2)	0,05

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*p<0,05 (ANOVA rang Kruskal-Wallis)

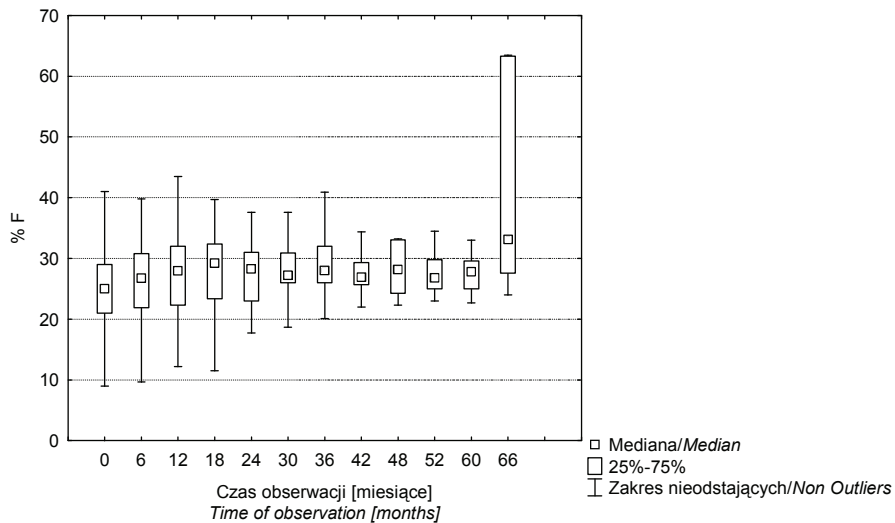
**p=0,56 (test chi²)

4.2.2. Wyniki badań antropometrycznych w grupie pacjentów DO

Na początku badania liczba pacjentów z BMI <18,5 wynosiła 8, najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z BMI w granicach prawidłowych (18,5–25,0), obejmowała ona 112 osób. W grupie osób z nadwagą (BMI 25,1–30,0) znajdowało się 55 pacjentów, a w grupie z otyłością (BMI>30,0) – 21 pacjentów. Wartości BMI były z przedziału 16,5– 37,9, średnia wynosiła 24,7±3,9 (mediana 24,2).

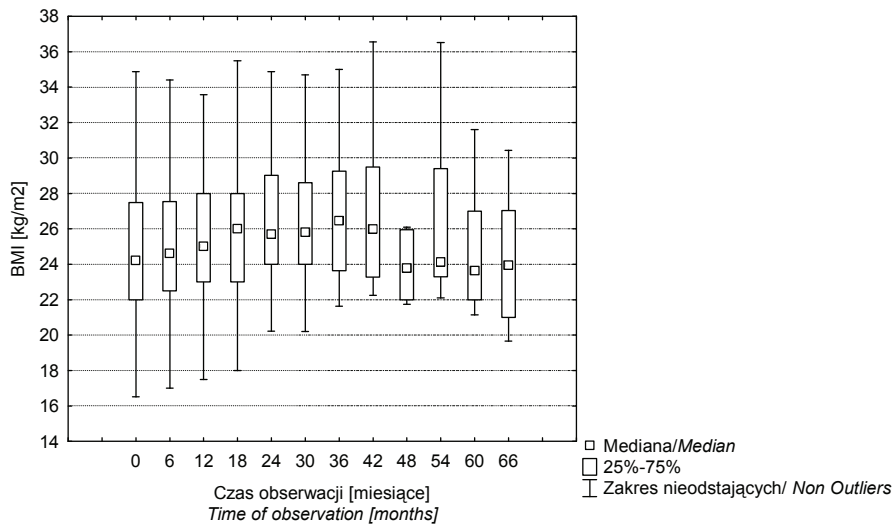
Zmiany w czasie obserwacji dotyczące parametrów antropometrycznych przedstawiono na rycinach poniżej (ryc. 18-22). W pierwszej kolejności dla całej badanej populacji DO w czasie 66 miesięcy obserwacji, a następnie dla grupy pacjentów, którzy ukończyli pełną 36-miesięczną obserwację. Następnie przedstawiono grupę chorych badanych od początku leczenia nerkozastępczego.

W badanej populacji pacjentów DO obserwowano stopniowy wzrost BMI, %F, grubości fałdu skórno nad bicipsem oraz obwodu ramienia aż do 36 miesiąca obserwacji. Po tym okresie parametry te zaczęły ulegać zmniejszeniu. Zawartość LBM była stabilna, jednak po 36 miesiącu zaobserwowano tendencję do jej spadku.



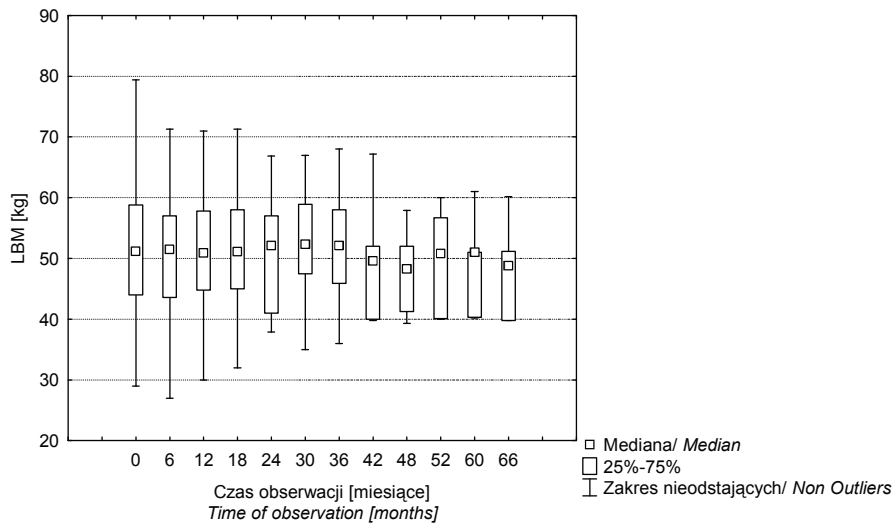
Ryc. 18. Zmiany % F w badanej grupie pacjentów DO w czasie 66 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,09$)

Fig.18. %F changeability in PD patients during 66 months of observation (ANOVA Friedman $p=0.09$)



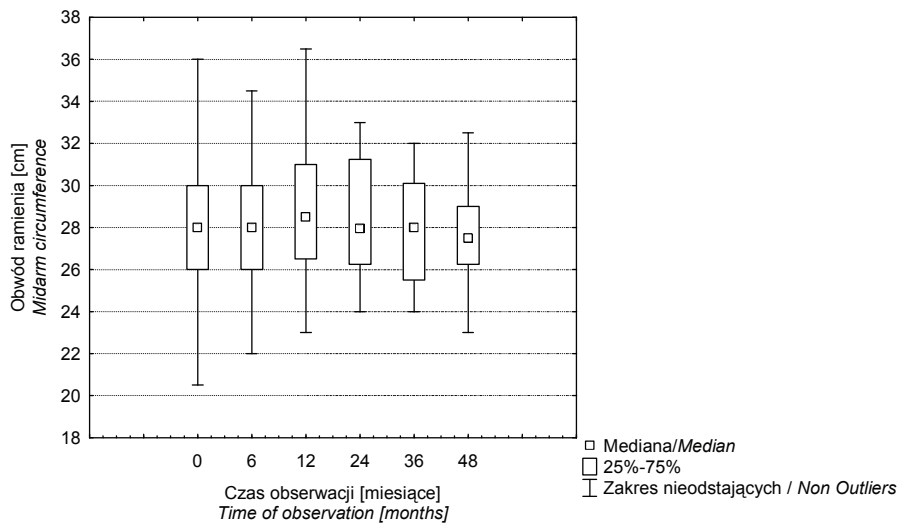
Ryc. 19. Zmiany BMI w badanej grupie pacjentów DO w czasie 66 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,10$)

Fig. 19. BMI changeability in studied PD patients during 66 months of observation (Friedman's ANOVA $p=0.10$)



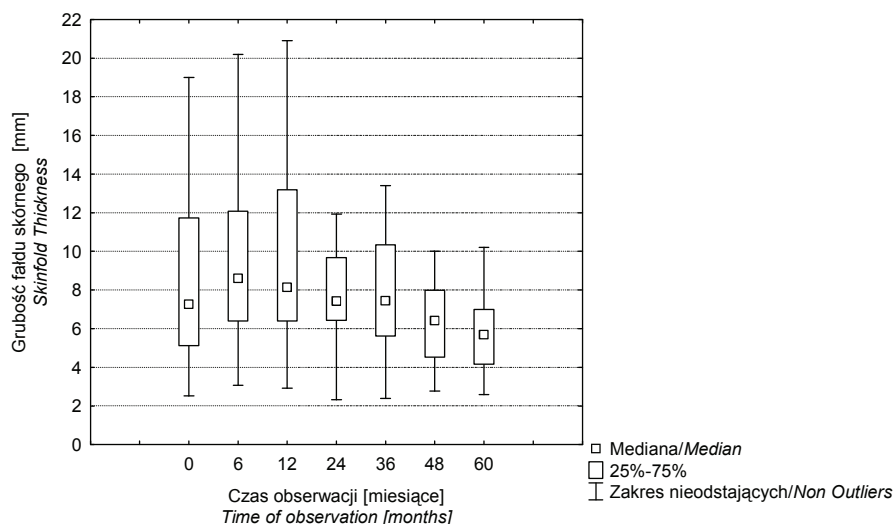
Ryc. 20. Zmiany zawartości LBM w badanej grupie pacjentów DO w czasie 66 miesięcy obserwacji (ANOVA Friedmana $p=0,21$)

Fig. 20. LBM changeability in studied PD patients during 66 months of observation (Friedman's ANOVA $p=0.21$)



Ryc. 21. Zmiany grubości obwodu ramienia u pacjentów DO w sześciu punktach czasowych (ANOVA Friedmana $p=0,04$)

Fig. 21. Midarm circumference changeability in studied PD patients in six time points (ANOVA Friedman $p=0.04$)



Ryc. 22. Zmiany grubości fałdu skórniego mierzonego nad bicipsem u pacjentów DO w siedmiu punktach czasowych (ANOVA Friedmana $p=0,05$)

Fig. 22. The biceps skinfold thickness in studied PD patients in seven time points (ANOVA Friedman $p=0.05$)

Zmiany badanych parametrów antropometrycznych pacjentów DO, którzy przeszli pełną 36-miesięczną obserwację (n=30)

U pacjentów dializowanych otrzewnowo, którzy przeszli pełną 36-miesięczną obserwację utrzymywała się tendencja (nieznamienne statystycznie) do wzrostu BMI oraz %F. Natomiast LBM oraz grubość fałdu skórniego zmniejszyły się w trakcie badania (odpowiednio: $p=0,02$ oraz $p=0,00$).

Wielkość obwodu ramienia nie uległa zmianie (wyniki przedstawiono w tabeli 54).

Tabela 54. Dynamika zmian parametrów antropometrycznych pacjentów DO w czasie 36 miesięcy obserwacji (n=30)

Table 54. Dynamics of anthropometric parameters in PD patients during 36 months of observation (n=30)

Parametry <i>Parameters</i>	Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation [months]</i>	Średnia $\pm$ SD (Mediana) <i>Mean $\pm$ SD (Median)</i>	min. <i>min</i>	maks. <i>max</i>
BMI [kg/m^2]	0	26,0 $\pm$ 3,9 (24,9)	20,3	37,9
	6	26,2 $\pm$ 3,8 (26,3)	18,0	34,4

Parametry <i>Parameters</i>	Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation</i> [months]	Średnia $\pm$ SD (Mediana) <i>Mean $\pm$ SD</i> (Median)	min. <i>min</i>	maks. <i>max</i>
	12	27,0 $\pm$ 3,7 (28,0)	21,4	33,2
	18	26,9 $\pm$ 3,9 (26,4)	22,0	37,3
	24	26,8 $\pm$ 3,7 (25,4)	20,5	34,0
	30	27,0 $\pm$ 3,9 (26,4)	21,2	35,6
	36	26,7 $\pm$ 3,8 (26,6)	21,6	35,0
LBM [kg]	0	53,7 $\pm$ 9,1* (54,8)	36,0	76,8
	6	52,2 $\pm$ 9,4 (52,0)	35,8	70,5
	12	53,5 $\pm$ 8,3 (54,9)	37,0	68,0
	18	52,3 $\pm$ 8,5 (53,8)	37,0	68,0
	24	51,6 $\pm$ 8,7 (54,0)	37,9	66,9
	30	51,6 $\pm$ 8,5 (52,9)	35,0	67,0
	36	51,6 $\pm$ 8,4 (52,5)	36,0	68,0
%F	0	25,5 $\pm$ 5,3 (26,0)	15,0	39,1
	6	25,9 $\pm$ 6 $\pm$,9 (26,8)	16,0	49,9
	12	26,1 $\pm$ 6,0 (27,5)	14,2	39,6
	18	27,4 $\pm$ 5,9 (29,2)	17,0	38,5
	24	28,1 $\pm$ 8,2 (28,5)	17,7	56,0
	30	27,5 $\pm$ 4,7 (27,6)	18,7	38,4
	36	28,6 $\pm$ 7,6 (27,8)	20,1	53,3
Obwód ramienia [cm]/ <i>Midarm</i> <i>circumference</i>	0	27,5 $\pm$ 2,5 (28,0)	22,0	34,0
	6	27,9 $\pm$ 2,4 (28,0)	23,0	34,0
	12	29,5 $\pm$ 2,2 (30,0)	26,5	33,0

Parametry <i>Parameters</i>	Czas obserwacji [miesiące] <i>Time of observation</i> [months]	Średnia $\pm$ SD (Mediana) <i>Mean $\pm$ SD</i> (Median)	min. <i>min</i>	maks. <i>max</i>
	18	28,8 $\pm$ 2,5 (28,0)	24,0	33,0
	24	29,1 $\pm$ 3,8 (30,2)	23,5	36,0
	30	28,7 $\pm$ 2,5 (30,4)	25,5	31,3
	36	28,2 $\pm$ 2,0 (29,0)	26,0	34,0
Fałd skórny [mm] /Skinfold	0	10,5 $\pm$ 5,6* (8,8)	3,0	27,9
	6	9,6 $\pm$ 4,2 (9,4)	4,0	20,2
	12	10,0 $\pm$ 6,3 (8,4)	2,9	31,1
	18	8,1 $\pm$ 4,3 (7,4)	2,3	25,9
	24	8,4 $\pm$ 5,2 (7,0)	3,0	27,6
	30	6,5 $\pm$ 1,8 (6,9)	2,7	10,0
	36	6,1 $\pm$ 1,9 (6,1)	2,6	10,2

Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SD (Mediana) / Data are presented as mean $\pm$ SD (Median)

*p<0,05 (ANOVA Friedman: LBM p=0,02; fałd skórny/skinfold p=0,00)

Parametry antropometryczne w czasie pierwszych 18 miesięcy leczenia dializą otrzewnową

W grupie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO stwierdzono w czasie pierwszych 18 miesięcy wzrost wielkości BMI oraz zawartości tkanki tłuszczowej. Średnie wartości LBM wykazywały tendencję do spadku jednak różnice te były nieznamiennie statystycznie. Grubość fałdu skórno mierzonego nad bicipsem zmniejszyła się nieznamiennie statystycznie po 12 miesiącach leczenia. Wyniki przedstawiono w tabeli 55.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy masą ciała i BMI (R Spearman =0,8; p=0,00002) oraz BMI i %F (R Spearman=0,4; p=0,0003). Ujemną korelację stwierdzono pomiędzy %F a LBM (R Spearman= - 0,4; p=0,0007).

Tabela 55. Dynamika zmian parametrów antropometrycznych pacjentów DO w czasie pierwszych 18 miesięcy leczenia DO (n=51)

Table 55. The anthropometric parameters dynamics in PD patients during first 18 months of treatment (n=51)

Parametry Parameters	Czas obserwacji [miesiące] Time of observa- tion [months]	Średnia ± SD (Mediana) Mean ± SD (Median)	min min	maks max
BMI [kg/m ²]	0	*23,5±3,3 (23,3)	16,5	32,0
	6	24,2±3,3 (24,0)	17,0	32,9
	12	25,3±3,3 (25,8)	17,5	32,8
	18	25,4±3,4 (25,7)	18,0	33,5
LBM [kg]	0	50,7±10,0 (52,5)	29,0	73,9
	6	50,0±9,5 (51,9)	27,0	67,8
	12	51,4±9,2 (53,7)	30,0	68,0
	18	50,9±9,1 (52,7)	32,0	68,0
%F	0	*23,9±6,9 (25,0)	7,1	36,9
	6	24,6±7,0 (24,4)	7,0	37,0
	12	25,8±7,0 (26,9)	5,2	39,6
	18	26,2±7,2 (27,1)	5,4	38,5
Obwód ramienia [cm] /Midarm circumference	0	28,5±2,3 (28,0)	25,0	34,0
	12	29,3±2,6 (29,5)	26,0	33,0
Fałd skórny [mm]/Skinfold	0	8,3±4,7 (7,7)	2,6	23,1
	12	9,2±4,5 (7,3)	5,4	20,9

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

*p<0,05 (ANOVA Friedman: BMI p=0,00; %F p=0,01)

Porównanie wyników pomiarów antropometrycznych uzyskanych w grupie pacjentów DO oraz w grupie kontrolnej (K) za pomocą metody NIR przedstawiono w tabeli 56. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi dwoma grupami, jednak w grupie pacjentów DO było więcej osób z nadwagą i otyłością. Ponadto 8 osób dializowanych otrzewnowo miało BMI <18,5 kg/m², podczas gdy w grupie kontrolnej

(K) nie było osób z niedowagą. W 90 osobowej grupie kontrolnej (K) znajdowało się 21 osób z nadwagą (23,3%) oraz 8 z otyłością (8,8%) w porównaniu do grupy pacjentów DO, gdzie znajdowało się 28,1% osób z nadwagą oraz 10,7% osób z otyłością.

Tabela 56. Wyniki pomiarów antropometrycznych w grupie pacjentów DO oraz w kontrolnej (K)
Table 56. Anthropometric parameters in PD patients and control group (K)

Parametry antropometryczne <i>Anthropometric parameters</i>	Pacjenci DO <i>PD patients</i> n=196	Grupa kontrolna (K) <i>Control group (K)</i> n=90
BMI [kg/m ²]	24,7±3,9	24,4±3,9
Masa ciała [kg]/ <i>Body mass</i>	70,7±13,2	68,3±10,5
%F	24,7±6,2	25,9±9,6
LBM [kg]	51,2±9,6	47,4±4,5

Dane przedstawiono jako średnia±SD / *Data are presented as mean±SD*

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / *No statistical significant differences were observed*

4.2.3. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów DO

Stężenie albuminy w surowicy pacjentów DO

W pierwszym badaniu średnie stężenia albuminy w surowicy w grupie DO wynosiły 38,3 g/l i nie zmieniły się istotnie statystycznie w czasie obserwacji (tabela 57).

Wartości obserwowane w grupie DO były istotnie niższe niż w grupie K_{lab}, w której średnie stężenie albuminy wynosiło 42,1±2,5 g/l. Odsetek pacjentów DO z niskimi stężeniami albuminy, czyli ≤37 g/l wynosił 39,2%. Stężenia albuminy w grupie pacjentów DO z cukrzycą były niższe w porównaniu do pacjentów DO bez cukrzycy. W czasie pierwszego pomiaru średnie stężenia wynosiły w grupie z cukrzycą – 37,4±5,5 g/l, a w grupie bez cukrzycy – 38,7±4,8 g/l. Po 6 miesiącach, a następnie po 12 i 18 mies. różnice pomiędzy grupami pogłębiły się – zaobserwowano istotnie statystycznie (p<0,05) niższe stężenia albuminy u pacjentów z cukrzycą.

Stężenia albuminy w surowicy w grupie pacjentów DO korelowały istotnie statystycznie (p<0,05) z następującymi parametrami:

- wiek (R Spearman= – 0,20)
- BMI (R Spearman= 0,80)
- cholesterol całkowity (R Spearman= 0,22)
- TG (R Spearman= 0,30)
- CRP (R Spearman= –0,29)
- SGA (R Spearman= 0,23)
- stężeniem kreatyniny (R Spearman= 0,23)
- BUN(R Spearman= 0,23)
- Kt/V (R Spearman= 0,22)
- stężeniem adiponektyny (R Spearman= -0,56).

Jak przedstawiono w tabelach 66,67,68 oraz na ryc. 25 stężenia albuminy miały wpływ na ryzyko zgonu w badanej grupie pacjentów DO.

Tabela 57. Stężenia albuminy w czasie obserwacji

Table 57. The concentrations of albumin during observation

Czas obserwacji [miesiące] Time of observation [months]	*Średnia±SD (Mediana) Mean±SD (Median)
0	38,3±5,0 (39,0)
6	38,9±4,7 (39,0)
12	39,4±4,4 (40,0)
18	38,4±4,9 (39,0)
24	37,7±6,9 (39,0)
30	38,3±3,4 (39,0)
36	38,2±3,8 (39,0)
42	37,1±4,2 (37,0)
48	36,2±4,3 (36,0)
54	37,7±4,8 (40,0)
60	37,5±5,8 (40,0)
66	39,3±4,4 (39,6)

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (ANOVA Friedmana $p=0,15$) / No statistical significant differences were observed (ANOVA Friedman $p=0.15$)

Profil aminokwasów w surowicy pacjentów DO

Stężenia poszczególnych aminokwasów oznaczono metodą HPLC u 24 wybranych losowo pacjentów (profil aminokwasy) oraz u 23 zdrowych osób (K_{AA}) (Rozdział: Materiał i metody, tabela 14).

W grupie chorych DO, u których oznaczono stężenie AA – na podstawie badania SGA 67,0% (16 osób) zakwalifikowano do grupy dobrze odżywionych (7-6 pkt), 33,0% (8 osób) do grupy umiarkowanie niedożywionych (5-4 pkt). Pacjenci DO, u których oznaczono stężenia AA byli w stabilnym stanie klinicznym, bez cech jawnego stanu zapalnego.

W porównaniu do grupy K_{AA} u pacjentów DO (profil aminokwasy) obserwowano niższe wartości LBM, CRP i albuminy oraz wyższą zawartość %F ($p<0,05$), wyniki zostały przedstawione w tabeli 58.

W grupie chorych DO w porównaniu do grupy K_{AA} obserwowano przede wszystkim niższe stężenia nieegzogennych aminokwasów (tabela 58). U chorych dializowanych stężenia w surowicy ALA, SER, GLN były znacząco niższe niż w grupie K_{AA} ($p<0,05$). Wskaźnik E/NEAA wynosił w grupie DO 0,64.

Obliczony w grupie DO wskaźnik FQ wynosił 2,7 w porównaniu do grupy K_{AA}, w której ten wskaźnik był równy 3,0, co wskazuje na względny niedobór aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA) w grupie pacjentów dializowanych.

W grupie pacjentów DO nie stwierdzono korelacji pomiędzy czasem leczenia nerkozastępczego a stężeniem badanych AA. Również nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem albuminy oraz stężeniami poszczególnych AA.

Tabela 58. Badane parametry w grupach DO oraz K_{AA}

Table 58. The results of studied parameters in PD and K_{AA} groups

Parametry <i>Parameters</i>	DO/PD (profil aminokwasy)/ (aminoacids profile) <i>n=24</i>	K _{AA} <i>n=23</i>
%F	27,6±7,3 (26,0)	17,5±8,2* (19,7)
LBM [kg]	49,9±12,7 (48,0)	54,1±11,7 (49,4)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	40,0±0,5 (40,0)	44,3±2,9* (44,5)
CRP [mg/l]	14,4±13,4 (6,0)	1,7±0,8* (1,7)
Niezbędne AA [μmol/l] <i>Essential AA</i>		
Histydyna (HIS) <i>Histidine</i>	51,1±41,2 (39,0)	37,9±13,7 (33,0)
Izoleucyna (ILE) <i>Isoleucine</i>	98,0±52,3 (82,0)	56,5±15,3 (56,0)
Leucyna (LEU) <i>Leucine</i>	94,1±42,7 (70,0)	86,7±24,4 (77,0)
Lizyna (LYS) <i>Lysine</i>	123,2±37,8 (72,0)	149,3±54,9 (66,0)
Metionina (MET) <i>Methionine</i>	34,0±35,2 (29,0)	31,4±9,1 (28,5)
Fenylalanina (PHE) <i>Phenylalanine</i>	86,2±43,1 (81,0)	39,6±15,3* (37,0)
Treonina (THR) <i>Threonine</i>	99,7±62,3 (89,0)	133,1±53,4 (101,5)
Walina (VAL) <i>Valine</i>	161,1±62,0 (169,0)	188,7±49,5 (178,5)
Suma AA niezbędnych <i>Total essential AA</i>	747,4±376,6 (520,0)	723,2±235,0 (572,5)

Parametry <i>Parameters</i>	DO/PD (profil aminokwasy)/ (aminoacids profile) <i>n=24</i>	K _{AA} <i>n=23</i>
Warunkowo niezbędne AA [μmol/l] <i>Semi- essential AA</i>		
Tyrozyna (TYR) <i>Tyrosine</i>	40,6±20,3 (37,0)	70,3±22,2* (64,5)
Nieniezbędne AA [μmol/l] <i>Non-essential AA</i>		
Kwas aminobutyrowy (ABA) <i>Aminobutyric acid</i>	14,7±8,7 (12,0)	23,4±7,9 (21,5)
Alanina (ALA) <i>Alanine</i>	229,2±93,0 (199,0)	277,6±102,4* (248,0)
Arginina (ARG) <i>Arginine</i>	59,2±48,9 (60,0)	88,6±26,38 (80,0)
Asparagina (ASN) <i>Asparagine</i>	35,4±12,5 (34,0)	48,7±12,7 (43,5)
Kwas asparaginowy (ASP) <i>Aspartic Acid</i>	27,6±19,8 (20,1)	5,9±3,1* (6,0)
Glutamina (GLN) <i>Glutamine</i>	228,6±13,3 (199,0)	682,9±167* (600,5)
Kwas Glutaminowy (GLU) <i>Glutamic Acid</i>	73,1±38,0 (65,0)	26,4±9,5 (30,0)
Glicyna (GLY) <i>Glycine</i>	319,3±18,5 (302,0)	377,4±162,5 (367,5)
Ornityna (ORN) <i>Ornithine</i>	70,0±11,7 (71,0)	69,0±26,3 (71,0)
Seryna (SER) <i>Serine</i>	68,6±40,5 (56,0)	111,2±36,6* (93,0)
Tryptofan (TRP) <i>Tryptophan</i>	104,0±11,3 (98,0)	38,5±11,4* (38,0)
Suma nie niezbędnych AA <i>Total non-essential AA</i>	1159,7±316,2 (1123,0)	1749,6±565,7* (2199,0)
Suma AA <i>Total amino acids AA</i>	1947,7±713,1 (2001,0)	2543,1±822,9* (2831,0)

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / Data are presented as mean±SD (Median)

*p<0,05, DO vs K_{AA} (test U Mann -Whitney)

4.2.4. Ocena nasilenia stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w grupie pacjentów DO

U chorych DO oznaczono następujące markery stanu zapalnego – CRP, IL-6 i TNFα (profil stan zapalny) oraz markery stresu oksydacyjnego – MDA/4HNE, GK, oxyLDL, AGEs i ADMA (profil stres oksydacyjny).

Wyniki pacjentów DO w porównaniu do zdrowych osób (K_{lab}) przedstawiono w tabelach poniżej. Stężenia badanych parametrów (z wyjątkiem IL-6) były znacząco wyższe w grupie pacjentów DO w porównaniu do osób zdrowych.

W badanej populacji chorych DO nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi parametrami stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u kobiet i mężczyzn.

Tabela 59. Stężenia markerów stanu zapalnego u chorych DO oraz w grupie K_{lab}

Table 59. The concentration of inflammation markers in studied PD patients and K_{lab} group

Parametry <i>Parameters</i>	DO/PD profil stan zapalny <i>(inflammation profile)</i> n=95	K_{lab} N=23
CRP [mg/l]	9,7±10,9 (5,5)	2,4±1,6* (1,8)
IL-6 [pg/ml]	2,9±5,3 (0,6)	4,8±3,4* (4,1)
TNFα [pg/ml]	16,4±22,6 (4,9)	2,5±0,4* (2,4)

Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*p<0,05; DO vs K_{lab}

Tabela 60. Stężenia markerów stresu oksydacyjnego u chorych DO oraz w grupie K_{lab}

Table 60. The concentration of oxidative stress markers in PD patients and K_{lab} group

Parametry <i>Parameters</i>	DO/PD (profil stres oksydacyjny) <i>(oxidative stress profile)</i> n=121	K_{lab} N=23
MDA/4HNE [μmol/ml]	3,1±1,5 (3,1)	1,22±0,8* (1,5)
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,6±0,8 (1,5)	1,1±0,5* (0,9)
OxyLDL [mU/ml]	428±338 (294)	236,2±102,5* (212,0)
ADMA [μmol/l]	2,8±2,6 (2,7)	0,96±0,6* (1,0)
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1185±322 (1138)	571±722* (276)

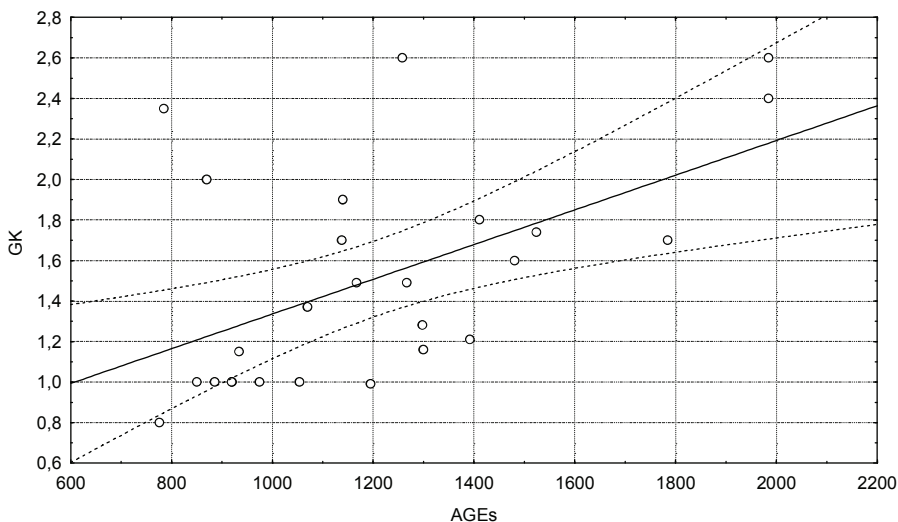
Dane przedstawiono jako średnia±SD (Mediana) / *Data are presented as mean±SD (Median)*

*p<0,05; DO vs K_{lab}

W badanej grupie DO stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy następującymi parametrami:

- MDA/4HNE oraz AGEs (R Spearman=0,44; p<0,05)
- AGEs oraz GK (R Spearman =0,50; p<0,05).

Ostatnia z wymienionych korelacji została przedstawiona na ryc. 23.



Ryc.23. Korelacja pomiędzy stężeniami AGEs (fl/g protein) i GK (nmol/mg białka)
(R Spearman =0,50; p<0,05)

Fig 23. The correlation between AGEs (fl/g protein) and GK (nmol/mg of protein) concentration
(R Spearman =0.50; p<0.05)

Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy pacjentów dializowanych otrzewnowo

U pacjentów DO, u których oznaczono CRP (profil stan zapalny) 27 osób (30,0%) prezentowało podwyższenie stężenia CRP >10 mg/l, natomiast u 53 osób, czyli u 55,7% stwierdzono stężenia CRP >5 mg/l, czyli powyżej normy laboratoryjnej. Oznacza to, że ponad połowa chorych prezentowała biochemiczne cechy stanu zapalnego.

Nie stwierdzono różnic w ilości zgonów pomiędzy grupą pacjentów DO z CRP ≤10 mg/l w porównaniu do grupy z CRP >10 mg/l. W grupie pierwszej zmarło w trakcie obserwacji 32,3%, a w drugiej 33,3% pacjentów. Natomiast zaobserwowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów z CRP >5 mg/l w porównaniu do tych z CRP ≤5 mg/l (odpowiednio 21,4% vs 41,5%).

Stężenia CRP ujemnie korelowały z albuminą (R Spearman = -0,29; p<0,05), natomiast dodatnio z MDA/4HNE (R Spearman = 0,27; p<0,05).

W badanej populacji DO znajdowało się 27 osób z niskimi stężeniami albuminy oraz wysokimi CRP. Biorąc pod uwagę takie parametry jak stężenie albuminy, CRP, ocenę SGA oraz obecność klinicznego rozpoznania w postaci miażdżycy naczyń wieńcowych lub kończyn dolnych występowanie zespołu niedożywienie – zapalenie-miażdżycy (MIA) stwierdzono u 8 pacjentów (8,4%).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dotyczących badanych parametrów pomiędzy pacjentami dializowanymi otrzewnowo z cukrzycą oraz bez cukrzycy. Wyniki uzyskane w tych grupach przedstawiono w tabeli 61.

Tabela 61. Porównanie chorych DO z cukrzycą i bez cukrzycy

Table 61. The comparison between diabetic and non-diabetic patients

Parametry Parameters	Cukrzyca Diabetic n=48	Bez cukrzycy Non-diabetic n=148	*p
MDA/4HNE [$\mu\text{mol/l}$]	3,3 $\pm$ 1,7 (3,1)	3,0 $\pm$ 1,4 (3,1)	0,53
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,5 $\pm$ 0,5 (1,5)	1,6 $\pm$ 0,9 (1,5)	0,91
TNF α [pg/ml]	16,5 $\pm$ 18,9 (4,9)	16,3 $\pm$ 23,6 (4,9)	0,86
CRP [mg/l]	10,8 $\pm$ 10,3 (5,5)	9,4 $\pm$ 11,1 (5,4)	0,24
ADMA [$\mu\text{mol/l}$]	3,2 $\pm$ 4,0 (3,2)	2,7 $\pm$ 2,3 (2,8)	0,98
IL-6 [pg/ml]	2,2 $\pm$ 2,5 (2,2)	3,1 $\pm$ 5,8 (04)	0,17
OxyLDL [mU/ml]	439 $\pm$ 329 (439)	425 $\pm$ 345 (275)	0,91
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1207 $\pm$ 291 (1138)	1175 $\pm$ 341 (1070)	0,65

Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SD (Mediana) / Data are presented as mean $\pm$ SD (Median)

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie / No statistical significant differences were observed (test U Mann Whitney)

Nasilenie stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego w zależności od wielkości BMI

Nie wykazano różnic statystycznych dotyczących badanych parametrów stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w zależności od wielkości BMI (tabela 62).

Tabela 62. Stężenia markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w zależności od BMI

Table 62. Concentrations of inflammation and oxidative stress markers by BMI

Parametry Parameters	BMI$\leq$25	BMI>25	p*
MDA/4HNE [$\mu\text{mol/ml}$]	3,3 $\pm$ 1,5 (3,3)	2,8 $\pm$ 1,3 (2,8)	0,43
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,6 $\pm$ 0,9 (1,4)	1,6 $\pm$ 0,8 (1,7)	0,91

Parametry <i>Parameters</i>	BMI≤25	BMI>25	p*
TNFα [pg/ml]	16,7±20,4 (6,1)	19,1±30,9 (4,1)	0,67
CRP [mg/l]	9,3±10,4 (3,2)	11,2±13,3 (5,3)	0,34
ADMA [μmol/l]	3,2±3,0 (3,2)	2,9±2,5 (2,9)	0,78
IL-6 [pg/ml]	3,3±5,6 (0,6)	3,5±6,4 (0,6)	0,87
OxyLDL [mU/ml]	383±256 (293,0)	477±406 (277,2)	0,56
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1193±298 (1195,0)	1234±375 (1152,0)	0,77

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / Data are presented as mean ± SD (Median)

*Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (test U Manna Whitneya) / No statistical significant differences were observed (U Mann Whitney test)

Ponadto porównano stężenia badanych markerów w zależności od stanu odżywienia (tabela 63).

Stwierdzono wyższe wartości CRP (p=0,05) w grupie chorych umiarkowanie niedożywionych i chorych znacznie niedożywionych. Ponieważ do grupy osób znacznie niedożywionych należały tylko 3 osoby nie brano jej pod uwagę w analizie statystycznej.

Tabela 63. Porównanie parametrów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego z oceną stanu odżywienia (7-punktowa SGA)

Table 63. The comparison between inflammation and oxidative stress markers by nutritional status (7-points SGA)

Parametry <i>Parameters</i>	SGA (7-6 pkt) N=69	SGA (5-4 pkt) N=49
MDA/4HNE [μmol/ml]	3,1±1,6 (3,2)	3,1±1,4
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of protein]	1,6±0,8 (1,6)	1,6±0,9 (3,1)
TNFα [pg/ml]	20,2±25,0 (10,6)	11,5±19,1 (1,4)
CRP [mg/l]	7,3±7,6 (5,1)	13,1±14,2* (4,2)
ADMA [μmol/l]	2,2±1,6 (2,7)	3,8±3,5 (3,9)
IL-6 [pg/ml]	1,8±3,9 (0,5)	4,9±7,0 (1,0)

Parametry <i>Parameters</i>	SGA (7-6 pkt) N=69	SGA (5-4 pkt) N=49
OxyLDL [mU/ml]	377±315 (274,8)	498±379 (337,0)
AGEs [fl/g białka] / [fl/g of protein]	1167±298 (1153,5)	1183±279 (1138,0)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

* p=0,05 (test U Mann-Whitney)

Metoda jednoczynnikowej regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy niedożywieniem (SGA ≤5 pkt) a stężeniem albuminy, zawartością LBM oraz stężeniem CRP.

W tym modelu statystycznym również BMI oraz %F wiązały się istotnie ze stanem odżywienia. Pozostałe parametry ujęte w tabeli 63 nie miały związku ze zmienną zależną, czyli niedożywieniem (SGA≤5) (tabela 64).

Tabela 64. Wyniki regresji logistycznej w grupie pacjentów DO (zmienna zależna- niedożywienie)

Table 64. Results of logistic regression in PD patients group (depending variable - malnutrition)

Zmienne niezależne <i>Independent variables</i>	Iloraz szans <i>Odd ratio</i>	95 % przedział ufności <i>95% CI</i>	p
Wiek / <i>Age</i>	1,00	0,98-1,00	0,98
Czas leczenia PD/ <i>Time of PD treatment</i>	1,00	0,98-1,01	0,60
%F	0,95	0,90-0,99	0,03
LBM	0,95	0,92-0,98	0,00
BMI	0,80	0,73-0,89	0,00
Albumina/ <i>Albumin</i>	0,89	0,94-0,95	0,00
MDA/4HNE	0,95	0,75-1,21	0,70
GK	1,00	0,64-1,56	0,97
IL-6	1,1	0,94-1,27	0,15
TNFα	0,97	0,94-1,01	0,22
CRP	1,05	1,01-1,10	0,00

4.2.5. Stan odżywienia i stan zapalny a ryzyko zgonu w badanej populacji chorych dializowanych otrzewnowo

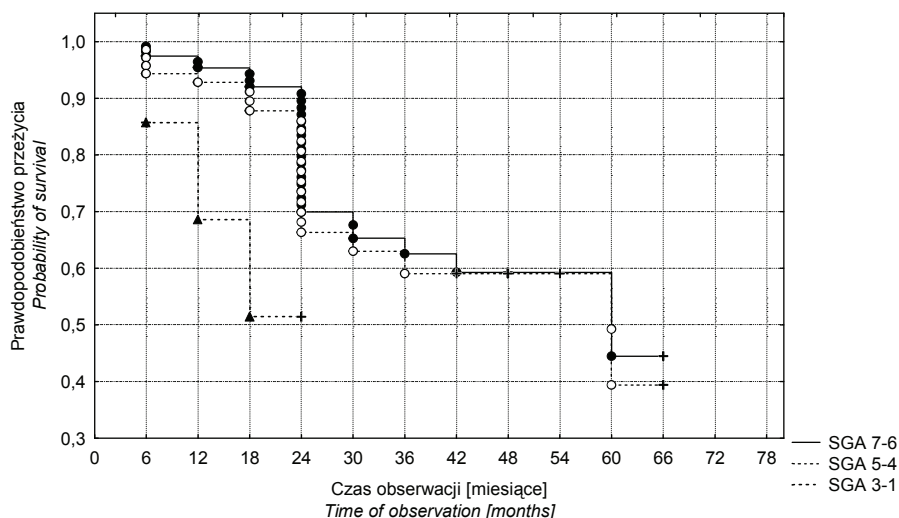
Śmiertelność

Czas obserwacji w populacji chorych dializowanych otrzewnowo obejmował od 6 do 66 miesięcy, średnio wynosił 24,6±15,3 miesiące (mediana – 24).

W trakcie całej obserwacji zmarło 60 pacjentów, co stanowiło 30,6% badanych.

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów podczas 66 miesięcy obserwacji na podstawie 7-punktowej oceny SGA dla 3 kategorii chorych (SGA 7-6, SGA 5-4 oraz SGA 3-1) przedstawiono na ryc. 24.

Poniżej ryciny zaznaczono liczbę chorych, którzy zmarli w poszczególnych punktach czasowych.



Liczba zgonów w poszczególnych punktach czasowych
Number of deaths over a defined period of time

Miesiące Months	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Ilość zgonów Number of death	8	3	7	31	3	2	1	0	0	3	0

Ryc. 24. Prawdopodobieństwo przeżycia dla 196 pacjentów DO w dobrym stanie odżywienia, umiarkowanie niedożywionych oraz znacznie niedożywionych podczas 66 miesięcy obserwacji (Test log rank $p=0,11$)

Fig. 24. Probability of survival of 196 PD patients in good nutritional status, mild malnourished and severe malnourished in 66 months of observation (Test log rank $p=0.11$)

Tabela 65. Ilość zgonów w zależności od 7-punktowej SGA

Table 65. Number of deaths regarding of 7-points SGA

	SGA (7-6)	SGA (5-4)	SGA (3-1)
Ilość zgonów (%) Number of deaths	32 (27,1)	25 (35,2)	3 (42,8)

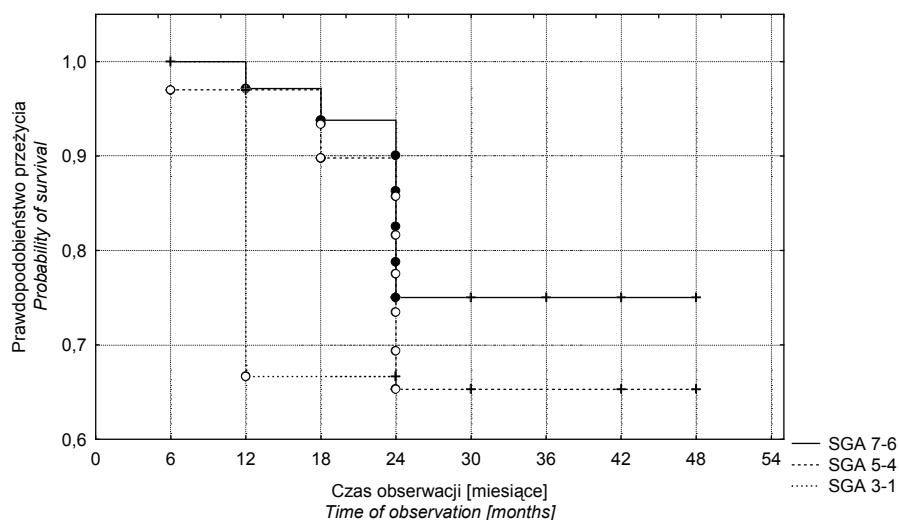
Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera w grupie pacjentów znacznie niedożywionych było najniższe, a obu pozostałych grupach

było porównywalne (ryc. 24). Procentową najwyższą ilość zgonów stwierdzono w grupie pacjentów znacznie niedożywionych, najmniejszą chorych grupie dobrze odżywionych (tabela 65).

W grupie chorych DO badanych od początku leczenia nerkozastępczego (n=92) zmarło 17 osób w czasie 42 miesięcy obserwacji, co stanowiło 19,5%.

W tej grupie zbadano czy stan odżywienia oceniony za pomocą SGA na początku terapii za pomocą dializy otrzewnowej wiązał się z prawdopodobieństwem przeżycia. Zależność od 3 kategorii stanu odżywienia przedstawiono na ryc. 25. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami, jednak jak wynika z ryc. 25 osoby rozpoczynające leczenie, znacznie niedożywione prezentowały mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do dwóch pozostałych grup.

Również ilość zgonów procentowo była największa w grupie pacjentów znacznie niedożywionych (SGA 3-1) (tabela 66).



Ryc.27. Prawdopodobieństwo przeżycia podczas 66 miesięcy obserwacji pacjentów dializowanych otrzewnowo, rozpoczynających leczenie nerkozastępcze dla trzech kategorii stanu odżywienia (Test log rank $p=0,53$)

Fig.27. Survival probability in 66 months of observation in patients starting PD treatment by three categories of nutritional status (Test log rank $p=0.53$)

Tabela 66. Ilość zgonów w zależności od oceny SGA dla pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO

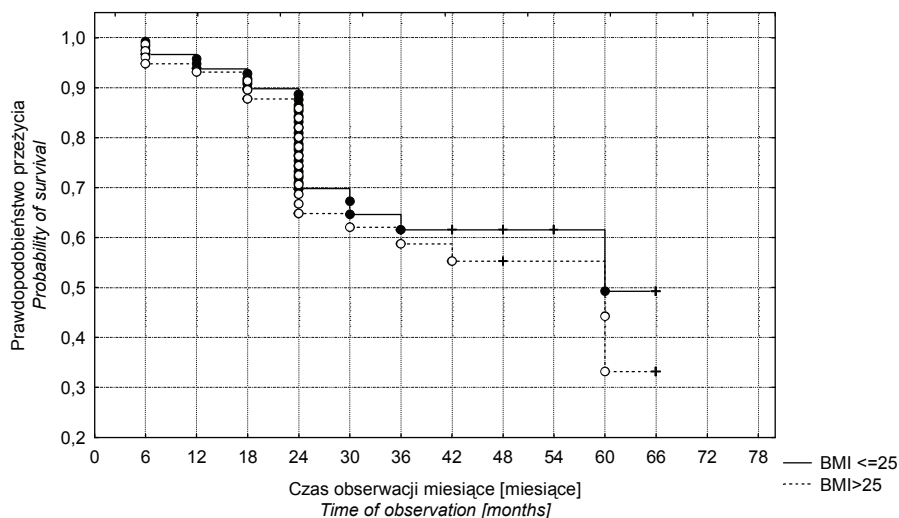
Table 66. Number of deaths by SGA for patients starting PD treatment

	SGA (7-6)	SGA (5-4)	SGA (3-1)
Ilość zgonów (%) Number of death	8 (15,3)	9 (25,7)	2 (40,0)

Wielkość BMI, a ryzyko zgonu w badanej populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych za pomocą dializy otrzewnowej, podczas 66-miesięcy obserwacji w zależności od wielkości BMI przedstawiono na ryc. 26.

Nie wykazano różnic pomiędzy dwiema kategoriami pacjentów z $BMI \leq 25$ oraz z $BMI > 25$.



Ryc. 26. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana-Meiera) podczas 66 miesięcy obserwacji 196 pacjentów DO dla dwóch kategorii BMI (Test log rank $p=0,49$)

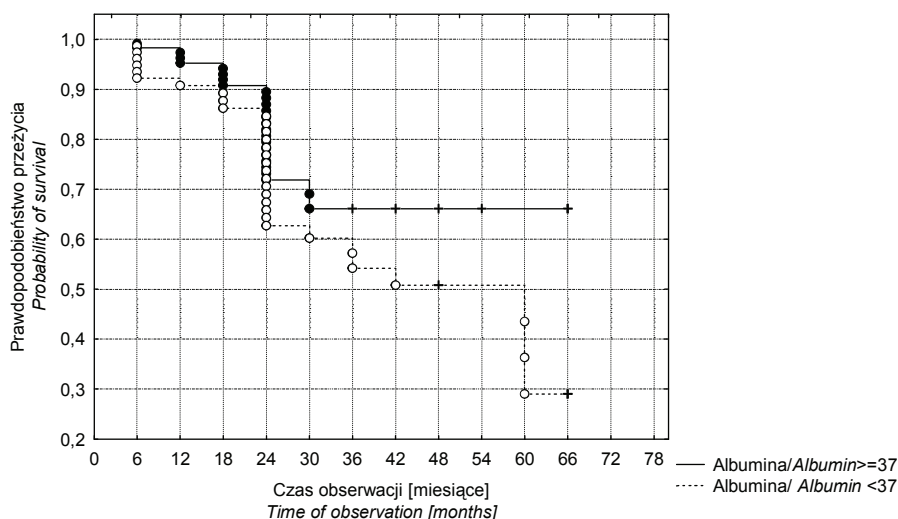
Fig. 26. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 66 months of observation in 196 PD patients by two BMI categories (Test log rank $p=0.49$)

Stężenie albuminy, a ryzyko zgonu w badanej populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo

Analiza przeżycia dla dwóch grup pacjentów utworzonych na podstawie stężenia albuminy w surowicy przedstawiona została na ryc. 27. Różnicę ($p=0,06$) dotyczącą prawdopodobieństwa przeżycia widoczną na rycinie 27 stwierdzono dla dwóch kategorii pacjentów – ze stężeniem albuminy w surowicy $<37,0$ g/l oraz $\geq 37,0$ g/l.

Pacjenci ze stężeniem albuminy $<37,0$ g/l prezentowali mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia, niż ci ze stężeniem $\geq 37,0$ g/l.

W grupie chorych ze stężeniem albuminy <37 g/l zmarły 32 osoby (41,5%), natomiast w grupie z albuminą $\geq 37,0$ g/l zmarło 26 osób (21,1%).



Ryc. 27. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana-Meiera) podczas 66 miesięcy obserwacji 196 pacjentów DO dla dwóch kategorii stężeń albuminy (Test log rank $p=0,06$)

Fig. 27. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 66 months of observation in 196 PD patients by two categories of albumin concentration (Test log rank $p=0,06$)

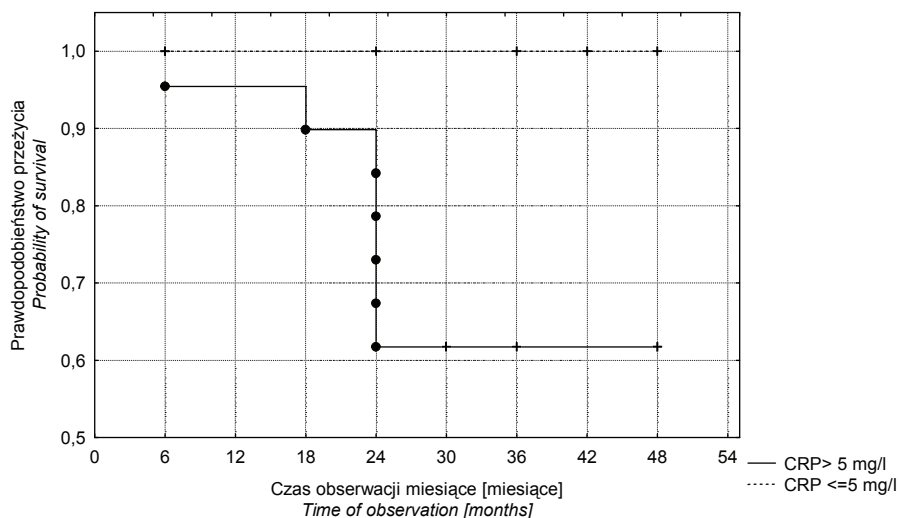
Stężenie CRP w surowicy, a ryzyko zgonu w badanej populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo

Porównano prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stężeń CRP: ≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l; jak również, ≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l – w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO oraz w całej populacji leczonej tą metodą (profil stan zapalny).

Pacjenci rozpoczynający leczenie za pomocą DO, z niskimi wartościami CRP (≤ 5 mg/l) mieli statystycznie większe prawdopodobieństwo przeżycia (test log rank $p=0,03$) w porównaniu do pacjentów z wyższymi stężeniami CRP (ryc. 28).

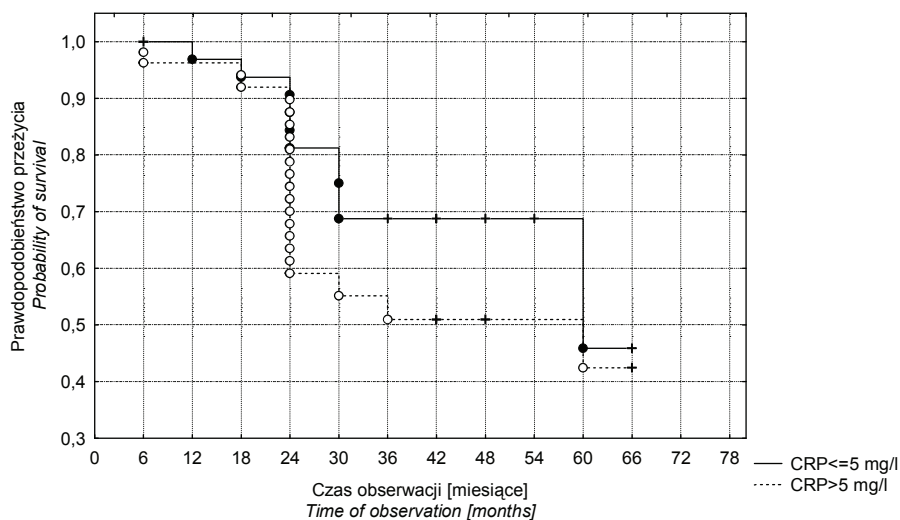
Na rycinie 29 przedstawiono porównanie dla całej badanej populacji pacjentów DO w zależności od dwu kategorii stężeń CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l) – przedstawiona różnica nie była istotna statystycznie (Test log rank $p=0,11$).

W przypadku porównania pacjentów DO ze stężeniami CRP ≤ 10 mg/l oraz > 10 mg/l analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy grupami (Test log rank $p=0,99$), dla pacjentów rozpoczynających leczenie DO również nie wykazano różnic statystycznych (Test log rank $p=0,40$), jednak tendencja do większego prawdopodobieństwa przeżycia dotyczyła pacjentów z CRP ≤ 10 mg/l (ryc. 30).



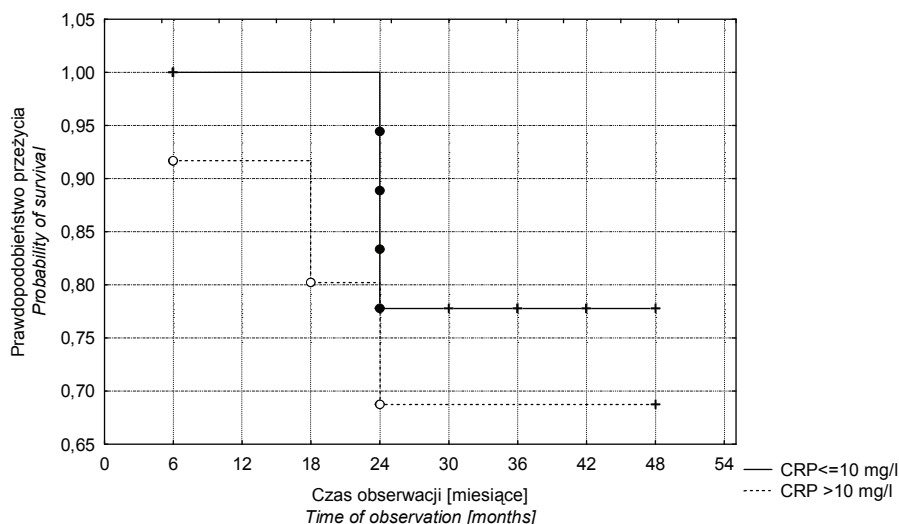
Ryc. 30. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana-Meiera) pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO dla dwóch kategorii stężeń CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l). (Test log rank $p=0,03$)

Fig.30. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in patients, started PD treatment by two CRP concentration categories (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l). (Test log rank $p=0.03$)



Ryc. 31. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana-Meiera) podczas 66 miesięcy obserwacji pacjentów DO dla dwóch kategorii stężeń CRP (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l). (Test log rank $p=0,11$)

Fig.31. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in 66 months of observation in PD patients by two CRP concentration categories (≤ 5 mg/l vs > 5 mg/l). (Test log rank $p=0.11$)



Ryc. 32. Prawdopodobieństwo przeżycia (krzywa Kaplana-Meiera) pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą DO dla dwóch kategorii stężeń CRP (≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l). (Test log rank $p=0,40$)

Fig. 32. Survival probability (Kaplan-Meier graph) in patients starting PD treatment by two CRP concentration categories (≤ 10 mg/l vs > 10 mg/l). (Test log rank $p=0.40$)

Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu zbadano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa obliczając wskaźniki ryzyka HR (*hazard ratio*) dla stanu odżywienia (SGA) oraz wieku, CRP, płci, nPCR, BMI, %F, LBM, stężenia albuminy, jak również obecności cukrzycy.

Tabela 67. Wskaźniki ryzyka zgonu (HRs) oraz 95% przedziały ufności dla wybranych parametrów u pacjentów DO

Table 67. HRs and 95% confidence intervals for selected indicators in PD patients

Parametry <i>Parameters</i>	HRs	95% przedział ufności <i>95%CI</i>	p
SGA	0,87	-0,21–0,17	0,06
nPCR	0,98	-1,5–0,40	0,39
CRP	1,01	0,00–0,02	0,37
Albumina /Albumin	0,94	-0,08– (-0,01)	0,03
Wiek >65 /Age >65	1,04	0,02–0,05	0,00
BMI	0,99	-0,06–0,05	0,82
Płeć/Gender	1,14	-0,37–0,63	0,61
LBM	0,98	-0,02–0,04	0,26
%F	1,02	-0,01–0,05	0,30
Cukrzyca/Diabetes	1,56	-0,07–0,09	0,05

W tabeli 67 podano współczynniki ryzyka zgonu wymienionych parametrów (dane surowe) oraz 95% przedziały ufności. Niskie stężenie albuminy ($p=0,03$), niedożywienie (SGA – $p=0,06$), oraz cukrzyca ($p=0,05$) wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w badanej grupie DO.

Porównanie wyników w grupie pacjentów DO, którzy zmarli w czasie obserwacji oraz tych, którzy przeżyli

W tabeli 68 przedstawiono wyniki uzyskane w dwóch grupach:

- pacjentów zmarłych w czasie obserwacji
- pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji.

Jak wynika z przedstawionych danych pacjenci DO, którzy zmarli byli starsi, dłużej leczeni nerkozastępczo. Byli w gorszym stanie odżywienia (uzyskali mniej punktów w ocenie SGA), prezentowali statystycznie znamienne niższe stężenia albuminy ($p=0,03$) w surowicy oraz niższy BMI ($p=0,02$).

W grupie zmarłych pacjentów DO obserwowano wyższe stężenia adiponektyny w surowicy ($p=0,06$).

Tabela 68. Porównanie badanych parametrów w grupie pacjentów DO, którzy zmarli w czasie obserwacji oraz tych, którzy przeżyli

Table 68. The comparison of studied parameters in PD patients, which died or survived observation time

Parametry Parameters	Przeżyli Survivors n=138	Zmarli Died n=58	*p
Wiek [lata] <i>Age [years]</i>	50,2±13,4 (50,5)	62,6±14,2 (65,0)	0,00
Czas leczenia HD [miesiące] <i>Time of HD treatment [months]</i>	15,1±10,2 (6,0)	18,7±17,0 (12,0)	0,00
Cukrzyca / Diabetes	n=28 (20,2%)	n=20 (34,4%)	**0,09
7 -punktowa SGA [punkty] <i>7-points SGA [points]</i>	5,9±1,1 (6,0)	5,5±1,2 (6,0)	0,02
%F	24,5±5,6 (25,0)	25,2±7,5 (26,0)	0,38
BMI [kg/m ²]	24,8±4,0 (24,2)	24,6±3,8 (24,2)	0,99
LBM [kg]	51,6±9,9 (51,8)	50,4±8,9 (50,0)	0,34
Grubość fałdu skórniego [mm] <i>Skinfold thickness</i>	9,3±5,8 (7,2)	9,7±6,5 (10,5)	0,96
Obwód ramienia [cm] <i>Midarm circumference</i>	28,3±3,2 (28,0)	28,3±3,8 (29,0)	0,73
Cholesterol całkowity [mg/dl] <i>Total cholesterol</i>	244,7±69,4 (227,0)	225,9±46,2 (200,0)	0,47

Parametry Parameters	Przeżyli Survivors n=138	Zmarli Died n=58	*p
TG [mg/dl]	199,4±76,5 (190,0)	188,6±129,4 (164,0)	0,07
Kreatynina [mg/dl] <i>Creatinine</i>	8,0±2,6 (8,0)	8,1±2,6 (8,0)	0,90
BUN [mg/dl]	50,7±16,4 (51,0)	46,8±17,2 (53,0)	0,43
nPCR [g/kg/d]	1,07±0,20 (1,0)	1,02±0,25 (0,9)	0,23
Kt/V tygodniowy / <i>weekly</i>	2,2±0,3 (2,1)	2,0±0,3 (2,0)	0,00
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,0±4,8 (39,5)	36,7±5,2 (36,0)	0,00
Hb [g/dl]	11,2±1,3 (11,4)	11,5±1,1 (11,2)	0,71
Fosfor [mg/l] <i>Phosphorus</i>	5,1±1,4 (4,8)	5,2±1,6 (5,0)	0,92
Wapń [mg/l] <i>Calcium</i>	9,1±0,8 (9,2)	9,3±1,0 (9,3)	0,72
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin</i>	151,0±136,2 (126,0)	65,9±102,8 (21,3)	0,14
Adiponektyna [µg/ml] <i>Adiponectin</i>	22,4±10,4 (21,0)	35,2±14,5 (37,7)	0,08
Wskaźnik leptyna/adiponektyna <i>Leptin/adiponectin ratio</i>	6,0	0,5	0,00
CRP [mg/l]	9,0±10,4 (4,9)	11,1±12,0 (7,9)	0,12
IL-6 [pg/ml]	3,1±5,7 (2,7)	3,5±3,1 (2,6)	0,26
TNFα [pg/ml]	17,7±23,6 (4,9)	8,1±14,3 (0,5)	0,37
ADMA [µmol/l]	3,0±2,8 (2,7)	2,2±1,9 (1,8)	0,78
oxyLDL [mU/ml]	430,0±357,0 (276,0)	412,0±210,0 (320,0)	0,83
AGEs [fmol/l]	1213,0±341,0 (1138,0)	1106,0±265,0 (1190,0)	0,52
MDA/4HNE [µmol/l]	2,9±1,4 (3,1)	3,5±1,6 (3,2)	0,09
GK [nmol/mg białka] / <i>[nmol/mg of protein]</i>	1,5±0,8 (1,4)	1,7±0,9 (1,6)	0,57

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

*test U Mann-Whitney

Analiza metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy incydem zgonu, a wiekiem oraz stężeniem albuminy w surowicy. Ponadto w

tym modelu statystycznym niedożywienie (SGA) również miało związek z ryzykiem zgonu w badanej populacji chorych DO. Zawartość tkanki tłuszczowej, BMI, czas leczenia nerkozastępczego oraz pozostałe parametry, które nie zostały ujęte w tabeli 69 nie miały związku ze zmienną zależną, czyli zgonem pacjenta.

Tabela 69. Wyniki regresji logistycznej w grupie pacjentów DO (zmienna zależna- zgon)

Table 69. Results of logistic regression in PD patients group (depending variable-death)

Zmienne niezależne <i>Independent variables</i>	Iloraz szans <i>Odd ratio</i>	Przedział ufności <i>95% CI</i>	p
Wiek >65 lat / <i>Age>65years</i>	1,03	0,91-0,96	0,00
Czas leczenia PD <i>Time of PD treatment</i>	0,99	0,97-1,0	0,25
%F	0,98	0,93-1,03	0,50
SGA	0,75	0,59-0,97	0,03
BMI	1,00	0,93-1,09	0,80
Albumina / <i>Albumin</i>	0,90	0,85-0,96	0,00

4.2.6. Stężenie adipokin w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo

Stężenie adipokin oznaczono u 30 wybranych losowo pacjentów DO (profil adipokiny). Podstawową charakterystykę pacjentów DO oraz osób zdrowych (K_{lab}), u których oznaczono stężenia adipokin przedstawiono w tabeli 15 w rozdziale Materiał i metody.

W celu wykonania analizy porównującej stężenia oznaczanych adipokin u chorych DO z prawidłową masą ciała oraz nadwagą podzielono ich na dwie grupy:

- nadwaga – pacjenci z BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ – obejmowała 15 pacjentów (50,0%).
- bez nadwagi – pacjenci z BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ – obejmowała również 15 pacjentów (50,0%).

Pacjenci z obu powyższych grup (tabela 66); byli oni w podobnym wieku, stanie odżywienia oraz prezentowali podobne stężenia CRP.

Na podstawie oceny SGA stwierdzono:

- dobry stan odżywienia (7-6 pkt) u 15 (50,0%) pacjentów
- umiarkowane niedożywienie (4-5 pkt) u 15 (50,0%) pacjentów.

Nie stwierdzono cech znacznego niedożywienia (3-1 pkt) w grupie chorych, u których oznaczono profil adipokin.

W grupie osób z nadwagą było 6 chorych (40,0%), a w grupie z BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ było 9 chorych (60,0%) umiarkowanie niedożywionych.

Wyniki pomiarów antropometrycznych (BMI, %F i LBM) nie różniły się znacząco pomiędzy pacjentami DO (profil adipokiny) i grupą K_{lab} . Wyniki przedstawiono w tabeli 67. U pacjentów DO wartości BMI mieściły się w granicach $21,0 - 37,9 \text{ kg/m}^2$, a zawartość tkanki tłuszczowej od 11,3 do 36,9%.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy BMI i %F ($r=0,4$; $p<0,05$), jak również BMI i LBM ($r=0,6$; $p\leq 0,05$).

Wśród pacjentów, u których oznaczono profil adipokin nie było pacjentów z BMI poniżej 18,5.

Średnie stężenie albuminy wynosiło 39,4 (SD=5,5) g/l (zakres od 37,0 do 44,1 g/l). W badanej grupie DO stwierdzono korelację pomiędzy oceną SGA, a stężeniem albuminy (R Spearman=0,37; $p \leq 0,05$).

Stężenia w surowicy leptyny oraz rezystyny były znacząco wyższe w porównaniu do grupy K_{lab} ($p \leq 0,05$). Stężenia adiponektyny w grupie DO nie różniły się istotnie od grupy K_{lab} . Dane zostały przedstawione w tabeli 69.

Stężenie adiponektyny ujemnie korelowało z %F (R Spearman= -0,3; $p \leq 0,05$).

Natomiast stężenie leptyny pozytywnie korelowało z BMI oraz %F (dla obu parametrów R Spearman= 0,4; $p \leq 0,05$).

W tabeli 71 przedstawiono różnice pomiędzy stężeniami adipokin u pacjentów z nadwagą oraz bez nadwagi.

Pacjenci DO bez nadwagi prezentowali znacząco niższe stężenia leptyny (50,2 ng/ml) oraz wyższe adiponektyny (30,0 µg/ml) w porównaniu do grupy z nadwagą (odpowiednio 242,8 ng/ml i 20,3 µg/ml).

Obliczony wskaźnik leptyna/adiponektyna był podwyższony w grupie pacjentów DO w porównaniu do grupy K_{lab} (5,7 vs 0,7). Również wskaźnik ten był znacząco wyższy u pacjentów DO z nadwagą (11,5) w porównaniu do pacjentów bez nadwagi (1,2).

Tabela 70. Skład ciała, adipokiny, markery stanu zapalnego u pacjentów DO oraz w grupie K_{lab}

Table 70. Body composition, adipokines levels and inflammatory markers in PD patients and in K_{lab} group

Parametry/ Parameters	DO/PD (profil adipokiny) (adipokines profile) N=30	K_{lab} N=23
BMI [kg/m ²]	26,5±4,3 (25,0)	26,5±4,3 (22,7)
%F	24,5±5,9 (24,1)	25,4±6,7 (25,4)
LBM [kg]	53,5±12,5 (53,0)	48,7±5,7 (48,4)
Albumina [g/l] <i>Albumin</i>	39,4±5,4 (40,0)	43,5±2,4* (44,0)
Leptyna [ng/ml] <i>Leptin</i>	149,7±141,0 (126,4)	14,2±8,5* (12,0)
Adiponektyna [µg/ml] <i>Adiponectin</i>	25,0±12,0 (22,0)	23,1±15,4 (16,5)
Wskaźnik leptyna /adiponektyna <i>Leptin/adiponectin ratio</i>	5,7	0,7*
Rezystyna [ng/ml] <i>Resistin</i>	43,2±14,8 (21,0)	4,2±7,4* (0,5)

Parametry/ Parameters	DO/PD (profil adipokiny) (adipokines profile) N=30	K _{lab} N=23
GK [nmol/mg białka] / [nmol/mg of proteins]	1,3±0,7* (1,2)	1,1±0,5* (0,9)
MDA/4HNE [μmol/l]	1,9±1,3 (1,5)	1,22±0,8 (1,5)
IL-6 [pg/ml]	3,3±5,7 (0,6)	4,8±3,4* (4,1)
TNFα [pg/ml]	5,3±9,3 (1,3)	2,5±0,4* (2,4)
CRP [mg/l]	8,0±3,3 (7,0)	2,4±1,6* (1,8)
oxyLDL [mU/ml]	543,0±442,0 (352,0)	236,2±102,5* (212,0)
ADMA [μmol/l]	2,9±3,3 (2,9)	0,96±0,6* (1,0)

Dane przedstawiono, jako średnia ± SD (Mediana) / Data are presented as mean ± SD (Median)

*p<0,05; HD vs K_{lab}(test U Mann-Whitney)

Tabela 71 Porównanie badanych parametrów u pacjentów DO z nadwagą i bez nadwagi

Table 71. The comparison between lean and overweight PD patients

Parametry/ Parameters	DO/PD		
	BMI≤25 N=15	BMI>25 N=15	*p BMI>25 vs BMI≤25
Wiek [lata] Age [years]	50,8±19,6 (51,0)	63,5±10,5 (63,0)	0,03
7-punktowa SGA [punkty] 7-points SGA [points]	5,2±1,0 (5,0)	5,4±1,4 (6,0)	0,90
Czas leczenia nerkozastępczego [miesiące] Time of dialysis treatment [months]	31,8±38,3 (9,0)	16,2±13,3 (12,0)	0,70
BMI [kg/m ²]	22,8±9,0 (22,8)	29,9±3,3 (29,2)	0,00
%F	22,5±5,5 (23,0)	26,3±5,9 (26,4)	0,08
LBM [kg]	48,6±12,2 (42,4)	58,0±11,3 (59,3)	0,03
Albumina [g/l] Albumin	40,4±1,4 (40,0)	38,6±6,8 (41,0)	0,80
Leptyna [ng/ml] Leptin	50,2±52 (33,2)	242,8±134,7 (219,4)	0,00
Adiponektyna [μg/l] Adiponectin	30,0±12,4 (26,7)	20,3±9,9 (19,0)	0,02
Wskaźnik leptyna /adiponektyna Leptin/adiponectin ratio	1,2	11,5	0,00

Rezystyna [ng/ml]/ <i>Resistin</i>	41,2±13,5 (39,0)	40,7±12,7 (38,0)	0,34
GK [nmol/mg białka] / <i>[nmol/mg of proteins]</i>	1,3±0,6 (0,9)	1,4±0,8 (1,5)	0,61
MDA/4HNE [μmol/l]	3,6±5,9 (1,9)	3,0±5,6 (1,1)	0,90
IL-6 [pg/ml]	6,3±11,7 (0,3)	4,3±6,6 (0,6)	0,86
TNFα [pg/ml]	2,3±1,3 (1,3)	1,6±1,1 (0,8)	0,10
CRP [mg/l]	7,2±4,0 (8,0)	8,8±2,4 (9,0)	0,66
oxyLDL [mU/ml]	476,4±308,0 (409,0)	606,6±543,0 (352,0)	0,72
ADMA [μmol/l]	2,6±2,2 (3,2)	3,1±2,4 (2,8)	0,60

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (Mediana) / *Data are presented as mean ± SD (Median)*

BMI [kg/m²]

*test U Mann Whitney

5. Dyskusja

Głównym celem pracy była ocena stanu odżywienia, a w konsekwencji rozpoznanie niedożywienia u chorych przewlekle dializowanych. Ocena ta była przeprowadzona na przestrzeni 36 miesięcy u chorych hemodializowanych i 66 miesięcy u chorych dializowanych otrzewnowo. Ponadto celem pracy było zbadanie związku pomiędzy stanem odżywienia, a profilem aminokwasów, stężeniem markerów stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego oraz stężeniem adipokin. W pracy podjęto próbę zbadania związku pomiędzy stanem odżywienia, a przeżyciem chorych leczonych przewlekle za pomocą dializy (hemodializy lub dializy otrzewnowej).

Pomimo obszernej literatury, stale wzbogacanej o nowe doniesienia, nadal nie pozostał do końca wyjaśniony wpływ stanu odżywienia na rokowanie pacjentów z PChN w tym również dializowanych. O ile istnieje zgodność dotycząca niekorzystnego wpływu znacznego niedożywienia na przebieg choroby oraz przeżycie pacjentów, to nadal nie jest poznany wpływ nadwagi czy też otyłości. Badania dotyczące związków pomiędzy stanem odżywienia, a przeżyciem pacjentów dializowanych jest bardzo trudne ze względu na liczne interakcje czynników, które obok stanu odżywienia wpływają na ryzyko śmierci. Zaliczyć można do nich: wrodzone cechy genetyczne, rodzaj choroby podstawowej oraz chorób towarzyszących, obecność wielu zaburzeń metabolicznych związanych z upośledzoną funkcją nerek.

Ponadto nie można wykluczyć wpływu czynników środowiskowych obejmujących warunki życia pacjenta, opiekę rodziny, czy też sytuację finansową.

Interesujące są związki pomiędzy stanem odżywienia, a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Niedożywienie w tej grupie pacjentów wiąże się często z przewlekłym stanem zapalnym, nasilonym stresem oksydacyjnym oraz obecnością chorób sercowo-naczyniowych. Obserwuje się również zjawisko odwróconej epidemiologii, czyli lepsze przeżycie osób dializowanych przewlekle z nadwagą, wyższym ciśnieniem tętniczym krwi, czy też wyższym stężeniem cholesterolu. Szczególnie wysoka śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych przewlekle dializowanych zmusza badaczy do poszukiwania metod jej zmniejszenia poprzez rozpoznanie i ograniczenie czynników ryzyka.

5.1. Ocena stanu odżywienia

W niniejszej pracy ocena stanu odżywienia była wykonywana, co 6 miesięcy za pomocą rekomendowanych metod - klinicznych, antropometrycznych oraz biochemicznych [2, 241]. Do oceny klinicznej używano 7-punktowej oceny SGA uznanej za metodę standardową, mimo pojawiających się odmian tej metody takich jak:

- skala MIS (*malnutrition inflammation score*), która jest wersją skali SGA zawierającą 3 dodatkowe punkty (BMI, stężenie w surowicy albuminy oraz wartość TIBC)
- skala GNRI (*geriatric nutritional risk index*) – wskaźnik ryzyka żywieniowego dla osób starszych, w której uwzględniono wiek pacjentów [234, 235, 275]
- oraz innych skal przystosowanych np. do badania populacji azjatyckiej [53].

7-punktowa ocena SGA jest najczęściej stosowana w badaniach i jej wiarygodność jest największa [79, 87, 201, 258].

Uzyskane za pomocą skali SGA wyniki wskazują na niedożywienie białkowo-kaloryczne u około 40% pacjentów dializowanych otrzewnowych, jak również hemodializowanych. Znaczne niedożywienie stwierdzone było u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów – u 3,5% chorych dializowanych otrzewnowo oraz 8,4% hemodializowanych.

Uzyskane wyniki nie odbiegają od doniesień z innych europejskich oraz amerykańskich ośrodków. W okresie leczenia nerkozastępczego niedożywienie rozpoznawano u 23-76% pacjentów hemodializowanych oraz 18-50% pacjentów dializowanych otrzewnowo [154].

W dużym europejskim badaniu NECOSAD-II (*Netherlands Co-operative Study on the Adequacy of Dialysis-II*), w którym również oceniano stan odżywienia za pomocą 7-punktowej metody SGA stwierdzono cechy niedożywienia białkowo-kalorycznego u 28,0% pacjentów rozpoczynających leczenie w programie przewlekłych dializ [71].

W omawianej pracy ocena SGA wskazywała na stopniowe pogarszanie się stanu odżywienia w trakcie obserwacji w grupie HD, po 36 miesiącach obserwacji tylko 28,5% chorych prezentowało dobry stan odżywienia. Natomiast w grupie DO w pierwszych 12 miesiącach obserwacji, jak również w pierwszych 12 miesiącach leczenia za pomocą dializy otrzewnowej widoczna była poprawa stanu odżywienia w badaniu SGA. Część wcześniejszych prac donosiła o podobnym efekcie związanym z rozpoczęciem leczenia za pomocą dializy otrzewnowej [59]. W ciągu dalszej obserwacji podobnie jak w grupie HD obserwowano stopniowe pogarszanie się stanu odżywienia. Po 66 miesiącach obserwacji 42,8% pacjentów wykazywało dobry stan odżywienia w badaniu SGA (tabela 47).

Należy zauważyć, że liczebność obu grup HD oraz DO, stopniowo się zmniejszała z powodu nie tylko śmierci pacjentów, ale również z powodu wykonania zabiegów przeszczepienia nerki, zmiany ośrodka, zmiany metody leczenia nerkozastępczego oraz rezygnacji z udziału w badaniu (tabela 13).

Pacjenci w dobrym stanie klinicznym, co najczęściej wiązało się z dobrym stanem odżywienia, w znacznej części zostali poddani zabiegowi przeszczepienia nerki. Natomiast w dalszej obserwacji pozostali pacjenci starsi lub tacy, którzy mieli przeciwwskazania do zabiegu transplantacji. Wiadomo, że wiek jak również czas leczenia nerkozastępczego mogą wiązać się ze stopniowym pogarszaniem stanu odżywienia [85], co częściowo może tłumaczyć uzyskane na przestrzeni 66 miesięcy wyniki.

Analiza statystyczna metodą Kaplana-Meiera wykazała, że pacjenci hemodializowani w lepszym stanie odżywienia (SGA 7-6 pkt) mają większą szansę przeżycia w porównaniu do chorych z cechami niedożywienia (SGA 5-1) (ryc. 11).

Ryzyko zgonu u znacznie niedożywionych (SGA 3-1) pacjentów dializowanych otrzewnowo było większe w porównaniu do umiarkowanie niedożywionych i dobrze odżywionych (ryc. 24). Dodatkowo porównanie wyników pacjentów HD oraz DO, którzy zmarli podczas obserwacji do tych, którzy przeżyli pozwala na potwierdzenie tezy, że cechy niedożywienia w badaniu SGA są częściej stwierdzane u chorych zagrożonych zgonem (tabela 39 i 68).

Warto podkreślić również, że ocena uzyskana w badaniu SGA korelowała z antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia, jak również ze stężeniem w surowicy albuminy.

Stan odżywienia chorych z cukrzycą, którzy stanowili 21,8% populacji pacjentów hemodializowanych i 24,4% dializowanych otrzewnowo nie różnił się znacząco od grupy pacjentów bez cukrzycy na początku badania. Jednak po 12 miesiącach obserwacji stan odżywienia chorych na cukrzycę pogarszał się szybciej niż u pozostałych chorych dializowanych.

Badania antropometryczne

W ramach badań antropometrycznych wykonano pomiar masy ciała oraz obliczono BMI, zbadano procentową zawartość tkanki tłuszczowej (%F) i beztłuszczowej masy ciała (LBM), jak również w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo wykonano pomiary grubości fałdu skórniego nad bicipsem i obwodu ramienia.

Wśród metod antropometrycznych wykorzystywanych do oceny składu ciała istnieją takie, które mogą być uznane za złoty standard np.: ważenie podwodne, DEXA, rezonans magnetyczny, pomiar zawartości potasu lub azotu w organizmie. Jednak zbadanie tak dużej liczby pacjentów wymagało użycia tańszych i prostszych metod, zalecanych do rutynowego stosowania [22, 63, 94]. Do oceny składu ciała zastosowano w badaniu, u wszystkich pacjentów metodę NIR, oraz dodatkowo u chorych dializowanych otrzewnowo pomiar grubości fałdu skórniego oraz pomiar obwodu ramienia.

Interpretacja wyników pomiarów antropometrycznych jest trudna u chorych dializowanych ze względu na brak odpowiednich wartości referencyjnych dla tej populacji, a przede wszystkim ze względu na obecność przewodnienia.

U osób zdrowych wysokie wartości BMI na ogół są związane z dużą zawartością tkanki tłuszczowej, natomiast niskie wartości BMI korespondują z niską jej zawartością. U chorych dializowanych obecność przewodnienia może wpływać na uzyskane wartości BMI, a niskie wartości BMI mogą wynikać nie tyle z niskiej zawartości tkanki tłuszczowej, ile z niskiej beztłuszczowej masy ciała.

W związku z częstym przewodnieniem pacjentów konieczna jest skrupulatna ocena kliniczna (obecność cech przewodnienia w badaniu fizykalnym) i ustalenie tzw. „suchej masy ciała”. BMI w populacji osób dializowanych nie jest dobrym wskaźnikiem stanu odżywienia oraz zawartości tkanki tłuszczowej i nie powinien być interpretowany w oderwaniu od innych parametrów oceniających stan odżywienia. Również interpretacja utraty masy ciała w trakcie obserwacji jest trudna – nie wiadomo czy była to utrata zamierzona, czy niezamierzona. Spadek masy ciała mógł wiązać się z celowym odwodnieniem pacjenta. Z drugiej strony u pacjentów ze stabilnymi wartościami BMI przewodnienie może maskować utratę masy mięśniowej [26, 82].

Zastosowana w badaniu metoda NIR obok metody bioimpedancji jest używana do oceny składu ciała u pacjentów z PChN. Wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu obu metod są porównywalne [150, 196]. Metoda NIR pozwala na precyzyjny pomiar zawartości tkanki tłuszczowej, może wiązać się z większym błędem pomiaru w porównaniu do metody bioimpedancji w przypadku osób ze znaczną otyłością ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ oraz zawartością tkanki tłuszczowej $> 30\%$) [120]. Jednak w omawianym badaniu uczestniczyła bardzo mała liczba osób z wartościami BMI przekraczającymi 40 kg/m^2 , łącznie w obu grupach znajdowało się sześciu takich pacjentów.

Średnia wartość BMI, zawartość tkanki tłuszczowej oraz LBM nie różniły się znacząco od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej. W trakcie obserwacji w grupie HD stwierdzono stabilne wartości LBM, %F oraz BMI w całej badanej populacji, jak również w grupie chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze za pomocą hemodializy. W grupie DO w pierwszych 12 miesiącach obserwacji, jak również w pierwszych 12 miesiącach leczenia – stwierdzono wzrost BMI oraz %F, co może sugerować, że wzrost masy ciała był spowodowany gromadzeniem się tkanki tłuszczowej. W tym samym czasie obwód ramienia, uważany za wskaźnik zawartości tkanki mięśniowej oraz grubość fałdu skórnoego pozostały niezmiennione (dla całej populacji DO). Trudny do interpretacji jest spadek grubości fałdu skórnoego w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia za pomocą dializy otrzewnowej, pomimo, że zawartość tkanki tłuszczowej zwiększyła się w tym samym czasie. Może to świadczyć o zmianie stopnia nawodnienia pacjentów [243], jednak rozbieżność ta może wynikać również z błędu pomiaru wykonanego za pomocą fałdomierza [244, 250]. Niektórzy badacze sugerowali nawet brak przydatności pomiaru fałdu skórnoego do badania zmian w składzie ciała u chorych dializowanych [74].

Udział osób z nadwagą był procentowo większy u grupy DO w porównaniu do grupy HD oraz do grupy kontrolnej (K). Wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo było 28,0% osób z nadwagą, a 10,7% z otyłością. W grupie HD natomiast znajdowało się 15,7% osób z nadwagą i 7,2% z otyłością. Grupa kontrolna (K) obejmowała 23,3% osób z nadwagą oraz 8,8% z otyłością. W grupie kontrolnej nie było osób z niedowagą, czyli BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$. Natomiast w badanych grupach – siedem osób z niedowagą znajdowało się w grupie HD oraz osiem osób w grupie DO – stanowili oni niewielki udział w całej populacji chorych.

Częstsze występowanie nadwagi (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) w grupie chorych dializowanych otrzewnowo w porównaniu do grupy osób hemodializowanych raportowało wielu autorów [105]. Obecność nadwagi i otyłości wśród chorych hemodializowanych jest przez część badaczy uznawana za cechę korzystną i wiążącą się z lepszym rokowaniem [148]. Natomiast w grupie osób dializowanych otrzewnowo istnieją doniesienia przemawiające za, jak również przeciwko [7, 143] korzystnemu wpływowi otyłości na rokowanie pacjentów. Wielu autorów sugeruje, że cechy zespołu metabolicznego obecne u chorych leczonych za pomocą dializy otrzewnowej wiążą się z takimi samymi negatywnymi konsekwencjami jak w innych grupach chorych [105, 106, 225]. Chociaż nie jest udowodnione, że u chorych dializowanych otrzewnowo zespół metaboliczny jest czynnikiem ryzyka cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych, to badanie Chen [57] obejmujące 104 pacjentów wykazało, że rozpoznanie zespołu metabolicznego u chorych leczonych przewlekłe dializą otrzewnową może wiązać się z większą liczbą powikłań naczyniowych oraz nasiloną dysfunkcją śródbłonna.

Analiza wyników badania NECOSAD (*Netherlands Co-operative Study on the Adequacy of Dialysis*) [72], które obejmowało 5 letni okres obserwacji, pozwoliła autorom na stwierdzenie, że przeżycie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą dializy otrzewnowej z otyłością jest porównywalne do pacjentów z prawidłową masą ciała. Niskie wartości BMI ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) wiązały się natomiast z dwukrotnym wzrostem ryzyka śmierci.

Istotne jest podkreślenie występowania niedożywienia białkowo-kalorycznego u chorych z nadwagą lub otyłością. W omawianej pracy niedożywienie było rozpoznawane niezależnie od wielkości BMI. Co prawda lepsza ocena SGA korelowała pozytywnie

ze wzrostem BMI, jednak w grupie pacjentów z nadwagą rozpoznano umiarkowane niedożywienie w 27,2% pacjentów DO oraz 15,3% pacjentów HD (tabele 22 i 52).

Analiza statystyczna metodą Kaplana–Meiera, która była przeprowadzona dla dwóch kategorii chorych z BMI ≤ 25 kg/m² i > 25 kg/m² wykazała większe prawdopodobieństwo przeżycia u chorych hemodializowanych z BMI > 25 , natomiast nie wykazała różnic w grupie chorych dializowanych otrzewnowo (ryc. 12 i 26).

Może to potwierdzać sugestie autorów wcześniejszych prac, że nadwaga (BMI > 25 kg/m²) nie wiąże się z lepszym rokowaniem w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Analiza dostępnych prac wskazujących na pozytywny wpływ otyłości na rokowanie pacjentów leczonych za pomocą dializy otrzewnowej jak i hemodializy pozwala przypuszczać, że najkorzystniejsza dla pacjentów jest wysoka zawartość beztłuszczowej masy ciała niezależnie od wielkości BMI.

Również wysoka zawartość tkanki tłuszczowej jest uważana przez niektórych autorów za oznakę dobrego stanu odżywienia. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że stopniowe zwiększanie się zawartości %F może wiązać się z utratą LBM, co obserwowano w omawianej pracy w grupie chorych dializowanych otrzewnowo. Natomiast utrata LBM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [44, 122].

Stężenie albuminy

Od bardzo wielu lat znany jest związek pomiędzy niskim stężeniem albuminy, niedożywieniem białkowo-kalorycznym oraz rokowaniem chorych. Mimo wpływu wielu czynników na stężenie albuminy w surowicy, takich jak stan nawodnienia, obecność stanu zapalnego czy uszkodzenia wątroby albumina jest przydatnym wskaźnikiem, zalecanym do stosowania również w aktualnie obowiązujących rekomendacjach [94].

Niskie stężenia albuminy wiążą się ze wzrostem ryzyka śmierci, w pracy Mutsert i wsp. [73] wykazano, że spadek stężenia albuminy o jedną jednostkę wiąże się z wzrostem śmiertelności o 47% u chorych hemodializowanych, a o 38% u chorych dializowanych otrzewnowo.

W omawianej pracy, w obu badanych grupach chorych dializowanych (DO i HD) około 50% pacjentów prezentowało obniżone stężenia albuminy w surowicy ($< 37,0$ g/l). Stwierdzono w obu grupach ujemną korelację pomiędzy stężeniem albuminy oraz CRP oraz dodatnią z ilością punktów uzyskanych w ocenie SGA.

W obu grupach znajdowali się pacjenci, którzy oprócz niskiego stężenia albuminy prezentowali cechy stanu zapalnego – w grupie HD było 6,6% takich pacjentów, a w grupie DO 8,4%.

Analiza metodą Kaplana–Meiera wykazała istotną różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia w obu grupach (HD i DO) pomiędzy chorymi ze stężeniem albuminy < 37 g/l oraz ≥ 37 g/l.

Pacjenci w obu grupach (HD i DO) z niskimi stężeniami albuminy mieli znacząco większe ryzyko zgonu, co przedstawiono za pomocą krzywych Kaplana–Meiera. Również analiza metodą regresji logistycznej oraz zastosowany model proporcjonalnego hazardu Coxa potwierdziły związek pomiędzy niskimi stężeniami albuminy, a zwiększonym ryzykiem zgonu.

Wyniki uzyskane w omawianym badaniu potwierdzają przydatność albuminy do oceny stanu odżywienia, jak również do oceny rokowania pacjentów, mimo prac, które podważają rolę albuminy w precyzyjnym określaniu stanu odżywienia [73].

Związek pomiędzy niskim stężeniem albuminy, a wzrostem ryzyka zgonu może wynikać z obecności niedożywienia białkowo-kalorycznego, jak również z obecności stanu zapalnego. Poza tym nie można wykluczyć, że inne czynniki wpływające na obniżenie stężenia albuminy w surowicy – takie jak kwasica metaboliczna, insulinooporność, stan nawodnienia pacjenta oraz utrata białka z moczem lub dializatem – mogą być odpowiedzialne za zwiększone ryzyko śmierci w badanej grupie chorych dializowanych.

Profil aminokwasów

Metabolizm białek jest zaburzony w zaawansowanych stadiach PChN, jak również w okresie leczenia za pomocą dializy. Charakterystycznym zaburzeniem obserwowanym u tych chorych jest akumulacja nieniezbędnych AA (NEAA) oraz prawidłowe lub obniżone stężenie AA niezbędnych (EAA). W konsekwencji stosunek EAA do NEAA (E/NEAA) jest obniżony [97, 189]. Uważa się, że odpowiedni stosunek E/NEAA [257] jest kluczem do prawidłowej syntezy białek.

W obu badanych grupach pacjentów przewlekłe dializowanych suma aminokwasów oznaczanych w osoczu metodą HPLC była niższa niż w grupie kontrolnej (K_{AA}). Ponadto w porównaniu do grupy (K_{AA}) stwierdzono istotnie obniżone stężenia SER, GLN i ALA w obu grupach chorych dializowanych.

W omawianej pracy w grupie HD stwierdzono niższe niż w grupie zdrowych osób (K_{AA}) stężenia EAA, NEAA oraz sumy stężeń AA. W grupie chorych hemodializowanych, która obejmowała bardziej różnorodną grupę w porównaniu do chorych dializowanych otrzewnowo stwierdzono niższe stężenia AA w grupie chorych leczonych dłużej niż 2 lata za pomocą dializy. Wskaźnik E/NEAA był w tej grupie niższy niż w grupie kontrolnej.

W przypadku badanej grupy chorych dializowanych otrzewnowo, obserwowane zaburzenia AA były mniej nasilone w porównaniu do grupy chorych hemodializowanych. Suma aminokwasów niezbędnych była podobna jak ta stwierdzona w grupie kontrolnej (K_{AA}), a stosunek E/NEAA wynosił 0,6, podczas, gdy w grupie K_{AA} – 0,4. W pracy Jiang i wsp. [137] wskaźnik E/NEAA wynosił w badanej przez autorów grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo również 0,6. Należy zauważyć, że grupa DO obejmowała chorych krócej, w porównaniu do grupy HD, leczonych nerkozastępczo (średni czas leczenia wynosił $17,8 \pm 8,7$ miesięcy) oraz w lepszym stanie odżywienia (67% chorych było dobrze odżywionych) - co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Analiza wyników nie wykazała w obu grupach (DO oraz HD) związku pomiędzy stężeniem AA, a wielkością CRP czy też stężeniem albuminy.

Warto zaznaczyć, że zaburzenia profilu aminokwasów były obecne nawet u pacjentów leczonych nerkozastępczo w dobrym stanie odżywienia. Ponieważ bardzo wiele czynników wpływa na obserwowane zaburzenia AA, należy wziąć pod uwagę zmiany metaboliczne w przebiegu mocznicy, zaburzenia wydalania przez nerki, obecność kwasicy metabolicznej, stanu zapalnego oraz zaburzeń hormonalnych [207]. Rodzaj leczenia nerkozastępczego również może mieć wpływ na stężenia AA, u pacjentów dializowanych otrzewnowo nie bez znaczenia jest utrata AA z płynem dializacyjnym oraz obec-

ność nasilonego katabolizmu w przypadku zapalenia otrzewnej [290]. Opisywane zaburzenia mogą wynikać również ze stosowania nieprawidłowej diety. Stężenia AA są wcześniejszym, od rutynowo oznaczanych stężeń albuminy, wskaźnikiem niedoborów białkowych. Supresja syntezy AA oraz nasilona ich degradacja w przypadku hiperkatabolizmu u chorych dializowanych może prowadzić do zaburzeń profilu AA, a w dalszej konsekwencji przejawiać się jako niedożywienie – obserwowane w badaniach biochemicznych (stężenie albuminy) czy klinicznych (np. SGA).

Wskaźnik FQ, zastosowany w badaniu w celu zobrazowania zaburzeń dotyczących aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA) [76], był obniżony w grupie HD (2,7) jak i w grupie DO (2,7) w porównaniu do grupy kontrolnej (3,0). Wskaźnik FQ był niższy u chorych HD leczonych powyżej 2 lat (2,9) oraz u chorych niedożywionych (2,6). Może to świadczyć o pogłębianiu się niedoboru BCAA u chorych długo leczonych oraz niedożywionych. Najniższe stężenia BCAA stwierdzono u chorych leczonych za pomocą hemodializy dłużej niż 2 lata.

Autorzy wcześniejszych prac [12] sugerują, że zaburzenia profilu AA opisane powyżej, w postaci podwyższenia stężenia AA aromatycznych w stosunku do BCAA mogą być jednym z mechanizmów nasilenia anoreksji u chorych z PChN.

W przeciwieństwie do innych prac [162], które wskazywały na wysokie stężenia TRP u chorych z PChN w omawianej pracy, w grupie HD stężenia tego aminokwasu były niższe niż w grupie (K_{AA}). Natomiast w grupie DO obserwowano istotnie wyższe stężenia TRP w stosunku do grupy (K_{AA}). Wysokie stężenia tryptofanu szczególnie w obrębie centralnego układu mózgowego [11] mogą być wg wcześniejszych doniesień związane z nasileniem anoreksji.

Istnieją przesłanki, że u chorych z PChN takie aminokwasy jak tyrozyna, histydyna czy też glutamina są warunkowo niezbędne. W tej grupie chorych stężenia TYR oraz jej stosunek do PHE są niskie [257] w wyniku spowolnienia przemiany PHE do TYR (na drodze częściowej inhibicji hydroksylazy fenyloalaninowej). W omawianych grupach HD oraz DO stężenia TYR były również istotnie niższe ($43,6 \pm 18,3 \mu\text{mol/l}$ oraz odpowiednio $40,6 \pm 20,3 \mu\text{mol/l}$ w porównaniu do grupy K_{AA} ($70,3 \pm 22,2 \mu\text{mol/l}$).

W obecności przewlekłego stanu zapalnego, stresu metabolicznego, jak również w niedożywieniu białkowo-kalorycznym glutamina może stać się aminokwasem warunkowo niezbędnym [257]. W omawianej grupie chorych hemodializowanych jak również dializowanych otrzewnowo stężenie glutaminy było niższe, niż w grupie kontrolnej (K_{AA}) i zmniejszało się u chorych leczonych za pomocą hemodializy powyżej 2 lat. Niskie stężenia GLN mogą być w tym wypadku konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego, stwierdzonego u części badanych chorych, mimo braku ewidentnej korelacji pomiędzy stężeniem CRP, a stężeniem tego aminokwasu.

W piśmiennictwie [287] podkreśla się rolę histydyny jako aminokwasu, który odgrywa szczególną rolę u chorych z PChN. Istnieje związek pomiędzy suplementacją histydyny, a poprawą stanu odżywienia u chorych z PChN [68]. Autorzy sugerują, że istnieje związek pomiędzy stężeniem histydyny, a niedożywieniem oraz obecnością stanu zapalnego [287].

W omawianych grupach chorych jednak nie stwierdzono różnic w stężeniach histydyny w porównaniu do grupy zdrowych osób. Należy jednak podkreślić, że mogą istnieć rozbieżności dotyczące stężeń poszczególnych AA w osoczu oraz w przestrzeni wewnątrzkomórkowej [163].

Oznaczanie stężeń AA w osoczu może być pomocne podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia za pomocą suplementów białkowych oraz do oceny efektywności prowadzonej terapii. Ze względu na zaburzony stosunek E/NEAA podejmowane są próby zastosowania u chorych dializowanych suplementów zawierających AA egzogenne w postaci ketoaminokwasów [136, 274]. Mitch i wsp. [208] stwierdzili wzrost stężeń egzogennych AA u chorych z PChN otrzymujących suplementację w postaci ketoaminokwasów.

Stwierdzone w omawianej pracy zaburzenia dotyczące profilu AA, szczególnie u chorych HD, wskazują na zwiększone ryzyko niedożywienia białkowego u osób będących przez wiele lat w programie przewlekłych dializ. Ponadto wskazują na obecność zaburzeń metabolizmu aminokwasów u chorych niedożywionych, ale również u tych w dobrym stanie odżywienia.

5.2. Niedożywienie białkowo-kaloryczne oraz interwencja żywieniowa

Omawiane wyniki podobnie jak wyniki wcześniejszych badań [70, 261] wskazują na zwiększone ryzyko zgonu u chorych niedożywionych. Ponieważ w badanych populacjach chorych dializowanych otrzewnowo oraz hemodializowanych było 5,8% pacjentów znacznie niedożywionych (SGA 3-1), z powodu małej liczby osób nie była możliwa do przeprowadzenia analiza przeżycia w tej grupie chorych.

Grupy chorych umiarkowanie niedożywionych (SGA 5-4) obejmowały podobny procent w obu badanych grupach, w sumie 34,0% pacjentów prezentowało cechy umiarkowanego niedożywienia. Porównanie przeżycia chorych dobrze odżywionych (SGA 7-6) w stosunku do niedożywionych wskazuje w omawianym badaniu na lepsze przeżycie chorych w dobrym stanie odżywienia.

Masa ciała, jak i BMI były stabilne w okresie obserwacji w grupie chorych hemodializowanych, natomiast w grupie dializowanych otrzewnowo w czasie pierwszych 12 miesięcy badania obserwowano wzrost masy ciała oraz BMI, po czym stwierdzono tendencję spadkową. Autorzy innych prac wskazują, że wzrost śmiertelności związany jest z utratą masy ciała w trakcie leczenia nerkozastępczego [145, 153, 293] oraz, że utrata masy ciała powinna być sygnałem ostrzegawczym, który może świadczyć o niedożywieniu. Pacjent tracący na wadze powinien być poddany dokładnemu badaniu niezależnie od wartości BMI.

Uzyskane w omawianej pracy wyniki wskazują na obecność cech niedożywienia w badanej populacji oraz wskazują na konieczność regularnej oceny stanu odżywienia. Zgodnie z zaleceniami *European Best Practice Guidelines on Nutrition* [94] ocena stanu odżywienia powinna być wykonywana co 6 miesięcy, a u chorych znacznie niedożywionych co 3 miesiące. Pozwala to na wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Niedożywienie umiarkowane jest o wiele łatwiej leczyć niż ciężkie, dlatego tak ważne jest wczesne podjęcie interwencji żywieniowej [94]. Aktualne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku niedożywienia obejmują poradnictwo dietetyczne (obejmujące modyfikację diety pacjenta), doustną suplementację oraz śródodializacyjne żywienie pozajelitowe – IDPN (*intradialytic parenteral nutrition*) w przypadku chorych hemodializowanych. U chorych dializowanych otrzewnowo można zastosować płyny zawierające aminokwasy, zamiast glukozy [241].

Istnieje niewiele prac badających wpływ terapii żywieniowej na rokowanie niedożywionych pacjentów dializowanych, więcej badań dotyczyło wpływu interwencji żywieniowej w postaci suplementacji doustnej czy też pozajelitowej na poszczególne parametry stanu odżywienia [42, 45, 46, 58]. Randomizowane badanie Cano i wsp. [45] dotyczące wpływu terapii za pomocą IDPN oraz doustnej suplementacji nie wykazało wpływu terapii na poprawę rokowania pacjentów. Autorzy jednak obserwowali poprawę stanu odżywienia oraz uznali wzrost stężenia prealbuminy podczas terapii za korzystny czynnik prognostyczny.

Badania dotyczące zastosowania nowych metod terapeutycznych takich jak czynniki stymulujące apetyt, hormon wzrostu, androgeny, leki o działaniu przeciwzapalnym - w celu poprawy stanu odżywienia u pacjentów dializowanych nie wykazują jednoznacznych korzyści, natomiast wskazują na liczne działania uboczne [36].

W randomizowanym badaniu Feldt-Rasmussena i wsp. [88] zaobserwowano wzrost LBM po zastosowaniu hormonu wzrostu u pacjentów hemodializowanych. Również w randomizowanym badaniu Johansena i wsp. [140] stwierdzono wzrost masy mięśniowej po zastosowaniu leczenia za pomocą sterydów anabolicznych. Badania sugerują, że ćwiczenia fizyczne (regularny wysiłek fizyczny) w połączeniu z suplementacją zwiększają efekt anaboliczny zastosowanej terapii [185, 204].

Badanie przeprowadzone przez Szklarek-Kubicką i wsp. [276] polegające na podaży dożylniej kwasów omega 3 u pacjentów hemodializowanych wykazało wzrost nPCR pod wpływem stosowanej terapii jednak nie stwierdzono zmian innych parametrów stanu odżywienia. Autorzy sugerują również korzystny wpływ podaży kwasów omega 3 na odpowiedź zapalną.

Analiza uzyskanych w omawianym badaniu wyników wskazuje na poprawę stanu odżywienia pod wpływem doustnej suplementacji (w postaci preparatu Renilon 7.5) u niedożywionych chorych hemodializowanych.

W badanej grupie otrzymującej preparat stwierdzono wzrost wartości nPCR, wzrost stężenia w surowicy prealbuminy oraz albuminy.

Nie zaobserwowano zmian w badaniu SGA oraz w pomiarach antropometrycznych, co mogło wiązać się ze zbyt krótkim (3-miesięcznym) okresem obserwacji.

W grupie chorych hemodializowanych, w dobrym stanie odżywienia, którzy stanowili grupę kontrolną i nie otrzymywali suplementu - zaobserwowano u czterech osób obniżenie w surowicy stężenia albuminy <38 mg/dl, u trzech osób stwierdzono spadek masy ciała w granicach trzech kg. Pięciu chorych z tej grupy zgłosiło pogorszenie apetytu w czasie obserwacji, co mogło wpłynąć na gorszą ocenę SGA uzyskaną po 3 miesiącach.

W grupie otrzymującej suplement dziewięciu pacjentów (33,3%) zgłosiło poprawę apetytu. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi badaniami, które wykazywały wzrost apetytu oraz wzrost spożycia kalorii w diecie pod wpływem zastosowania suplementów diety w różnych grupach chorych [178, 226]. Biorąc pod uwagę badania dotyczące populacji ogólnej, raczej można by się spodziewać zmniejszenia się stężenia leptyny pod wpływem dodatkowej podaży kalorii [100]. Jednak u chorych z grupy Renilon (+) jak i Renilon (-) stwierdzono zwiększenie (nieznamienne statystycznie) stężeń leptyny oraz adiponektyny w surowicy po trzech miesiącach obserwacji (tabela 43). Wzrost stężenia leptyny może być istotny ze względu na wcześniejsze doniesienia, które sugerują lepsze przeżycie pacjentów hemodializowanych z wyższym poziomem leptyny [60,

247], jednak w celu oceny rzeczywistych zmian dotyczących stężeń adipokin konieczna jest dłuższa obserwacja.

W obu grupach: Renilon (+) i Renilon (-) obecne były niższe niż rekomendowane wartości nPCR oraz prealbuminy w surowicy. W przypadku prealbuminy wszyscy pacjenci prezentowali wartości poniżej 20 g/dl, a wg NKF DOQI *Guidelines* wartości <30 g/dl świadczą o niedożywieniu [2].

Należy również zwrócić uwagę, że w grupie Renilon (-), która prezentowała prawidłowe wartości albuminy oraz dobry stan odżywienia w badaniu SGA część pacjentów miała nPCR poniżej zaleceń, co może stanowić negatywny czynnik prognostyczny pojawienia się niedożywienia w przyszłości [94].

Podanie suplementu nie miało wpływu na stężenia lipidów, poziom hs CRP czy IL-6. Nie stwierdzono, zwiększonego przyboru wagi pomiędzy dializami ani wahań glikemii w przypadku chorych na cukrzycę.

Wśród chorych biorących udział w badaniu wpływu doustnej suplementacji na stan odżywienia wyróżniono osiem osób w grupie Renilon (+), u których stężenie hsCRP w surowicy było powyżej 10 mg/dl, mimo braku klinicznych cech stanu zapalnego. Pomimo małej liczby osób z podwyższonymi wartościami hsCRP porównano wyniki tych pacjentów z pozostałymi chorymi. W grupie chorych z podwyższonym hsCRP zaobserwowano mniejszy wzrost prealbuminy oraz nPCR. Świadczyć to może o gorszej odpowiedzi na suplementację doustną u tych chorych i wskazuje na konieczność leczenia w pierwszej kolejności stanu zapalnego. Nadal trwa dyskusja nad postępowaniem w przypadku występowania zespołu niedożywienie–zapalenie u pacjentów dializowanych. Zgodnie z dotychczasowymi sugestiami, typ II zespołu MIA (*malnutrition-inflammation-atherosclerosis*), czy też zespół niedożywienie-zapalenie (MIC – *malnutrition-inflammation complex syndrome*) jest nieodwracalny mimo interwencji żywieniowej [263]. Inni autorzy obserwowali jednak [139, 232], po wprowadzeniu doustnej lub dożylniej suplementacji poprawę stanu odżywienia w tej grupie chorych.

Na pewno, grupa pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym wymaga szczególnego postępowania, oprócz zaleceń dietetycznych wymagają oni intensywnego leczenia chorób towarzyszących oraz adekwatnego leczenia nerkozastępczego [128]. Warto również zauważyć, że autorzy innych prac nie stwierdzają przewagi żywienia pozajelitowego w stosunku do suplementacji doustnej [129] w przypadku leczenia niedożywienia, również z towarzyszącym stanem zapalnym.

Istotną obserwacją w badaniu jest wzrost stężenia w surowicy prealbuminy, świadczy on o pozytywnym wpływie suplementacji na stan odżywienia. Na podstawie wcześniejszych obserwacji chorych hemodializowanych wiadomo, że wzrost stężenia prealbuminy podczas terapii żywieniowej jest niezależnym predyktorem wiążącym się ze zmniejszeniem ryzyka śmierci i spadkiem częstości hospitalizacji w tej grupie pacjentów [213].

Jakość życia. Elementem wprowadzonym do badania wpływu zastosowania doustnej suplementacji była ocena jakości życia za pomocą Drabiny Cantrila [182].

Wyniki uzyskane za pomocą tej metody wskazują na obniżenie poczucia satysfakcji z życia u chorych przewlekle dializowanych. Pacjenci dializowani w większości spodziewają się pogorszenia jakości swojego życia w przyszłości.

Wyniki uzyskane po 3 miesiącach badania w grupie Renilon (+) wskazują na nieco lepszą ocenę aktualnego życia oraz spodziewanej jakości życia za 3 lata – co można tłumaczyć poprawą samopoczucia pod wpływem stosowanej terapii. Nie można jednak

wykluczyć wpływu na uzyskane wyniki – zainteresowania ze strony personelu – pacjenci w obu grupach byli poddani dodatkowym badaniom oceniającym stan odżywienia, badania te nie były uciążliwe dla pacjenta, mogły wiązać się ze zwiększeniem nadziei na przyszłość w związku z dodatkowym, „specjalnym” leczeniem.

W badaniu Fouque i wsp. [93] również zaobserwowano poprawę w zakresie uzyskanych wyników w teście QOL (*quality of life*) oceniającym jakość życia pacjentów poddanych suplementacji doustnej.

5.3. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Stan zapalny

W badanych grupach pacjentów dializowanych – HD oraz DO znajdowała się spora liczba osób z podwyższonymi wartościami CRP. W grupie HD u 33,6% badanych stwierdzono stężenia CRP w surowicy przekraczające 10 mg/l, a u połowy chorych (51,8%) przekraczające 5 mg/l. Podobnie w grupie DO u 28,4% badanych wartości CRP w surowicy były wyższe niż 10 mg/l, a u 55,7% wyższe niż 5 mg/l. W piśmiennictwie [70, 260, 280] często stosowanym punktem odcięcia dla podwyższonych wartości CRP u pacjentów dializowanych jest wartość 10 mg/l, natomiast norma laboratoryjna dla oznaczanych w omawianym badaniu stężeń CRP wyniosła 5 mg/l.

Stężenia CRP w badanych grupach, nie korelowały z oznaczonymi stężeniami IL-6 oraz TNF α . Wszystkie jednak oznaczone parametry, podobnie jak we wcześniejszych pracach [50, 192, 193, 281] były istotnie statystycznie podwyższone u chorych dializowanych w porównaniu do grupy zdrowych osób (wyjątkiem było stwierdzenie niskich stężeń IL-6 u pacjentów dializowanych otrzewnowo).

CRP jest białkiem często wykorzystywanym w praktyce klinicznej jako marker stanu zapalnego [48]. Jednak autorzy wielu prac [70, 265, 281] sugerują, że oznaczenie stężenia CRP może być niewystarczające do pewnego rozpoznania przewlekłego stanu zapalnego, dlatego proponują oznaczenie również innych markerów stanu zapalnego między innymi IL-6.

IL-6 jest uważana za wskaźnik rokowniczy w grupie pacjentów dializowanych, odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie wyniszczenia (PEW) oraz miażdżycy w tej populacji chorych [260, 303].

W omawianej pracy średnie stężenia IL-6 w grupie chorych hemodializowanych były wyższe niż w grupie kontrolnej (K_{lab}) ($15,4 \pm 10,6$ pg/ml vs K_{lab} $4,8 \pm 3,4$ pg/ml). U 43,9% pacjentów dializowanych z obu grup łącznie (HD+DO), u których oznaczono stężenie IL-6 jej stężenia były wyższe niż 7,0 pg/ml, co świadczy o obecności u tych osób procesu zapalnego [50]. Średnie stężenia IL-6 u pacjentów (HD+DO), którzy zmarli w czasie obserwacji były wyższe ($15,2$ pg/ml), niż u tych, którzy przeżyli ($9,6$ pg/ml). Różnice te jednak były nie istotne statystycznie, prawdopodobnie ze względu na niewielką ilość osób zmarłych, u których zostało wykonane oznaczenie stężeń IL-6.

Z obecnością stanu zapalnego wiąże się również wzmożona produkcja TNF α [249], podwyższone stężenia tej cytokiny były obserwowane w obu badanych grupach omawianej pracy. Jak przedstawiono w tabeli 35 w grupie HD statystycznie wyższe stężenia TNF α stwierdzono u chorych niedożywionych ($SGA \leq 5$ pkt) w porównaniu do dobrze

odżywionych (SGA 7-6 pkt), co potwierdza wcześniejsze doniesienia dotyczące roli TNF α w powstawaniu wyniszczenia między innymi również w chorobach nerek [265]. W grupie DO nie stwierdzono różnic w stężeniach TNF α u chorych niedożywionych i dobrze odżywionych. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, u których zbadano poziom TNF α nie było możliwe przeprowadzenie analizy dotyczącej przeżycia w zależności od wielkości tego parametru.

Carrero i wsp. [49] zbadali stężenie TWEAK (*TNF-like weak inducer of apoptosis*) oraz związek pomiędzy tym czynnikiem, a rokowaniem u 218 pacjentów hemodializowanych. TWEAK to cząsteczka należąca do cytokin z grupy TNF. Geny dla TWEAK znajdują się w wielu tkankach takich jak nerka, mózg, serce, ściany naczyń, monocyty oraz makrofagi. Ekspresja receptorów dla tej cząsteczki, czyli Fn14 (*fibroblast growth factor-inducible 14*) jest niska w zdrowych tkankach. Połączenie TWEAK z Fn14 jest przyczyną nasilenia proliferacji, angiogenezy oraz produkcji czynników prozapalnych i tych stymulujących apoptozę [144].

W badaniu Carrero i wsp. [49] wykazano niższe stężenie sTWEAK u chorych hemodializowanych w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy przedstawili związek pomiędzy wyższymi stężeniami sTWEAK u chorych hemodializowanych, a gorszym rokowaniem, podobną zależność dotyczyła stężeń IL-6. Autorzy sugerują, że ponieważ sTWEAK indukuje produkcję cytokin, a w szczególności IL-6, jego stężenia dodatkowo niekorzystnie wpływają na przeżycie pacjentów HD. W wyróżnionej przez autorów grupie pacjentów z wysokimi stężeniami IL-6 oraz sTWEAK ryzyko zgonu było najwyższe.

W ostatnim dziesięcioleciu, od czasu sformułowania przez Stenvinkela w 2000 roku hipotezy o koegzystencji niedożywienia, zapalenia oraz miażdżycy u chorych z PChN naukowcy próbują wyjaśnić patofizjologię tego zespołu. Carrero i wsp. [51] wykazali w swojej pracy ścisły związek pomiędzy brakiem apetytu, niedożywieniem, zapaleniem oraz rokowaniem pacjentów przewlekle hemodializowanych.

W omawianej pracy ilość pacjentów, którzy prezentowali wszystkie składowe zespoły MIA był niewielki. Osób, które w dwu kolejnych pomiarach laboratoryjnych prezentowały stężenia CRP >10 mg/l oraz w badaniu SGA otrzymali 5 lub mniej punktów było tylko 14 (kolejne oznaczenie w surowicy stężenia CRP objęło tylko 21 pacjentów). Wszystkie te osoby chorowały na chorobę wieńcową.

Ze względu na małą liczebność grupy nie była możliwa do przeprowadzenia analiza przeżycia w grupie chorych spełniających kryteria zespołu niedożywienie-zapalenie-miażdżycy.

Natomiast w populacji chorych hemodializowanych stwierdzono wyższe stężenia CRP oraz TNF α u osób niedożywionych (SGA 5-1), a na wykresie Kaplana-Meiera uwidoczniono tendencję do dłuższego przeżycia w programie dializ u chorych hemodializowanych ze stężeniami CRP $\leq$ 10 mg/l. W grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo nie stwierdzono różnicy pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia osób z CRP >10 mg/l oraz $\leq$ 10 mg/l, jednak również w tej grupie pacjenci niedożywieni prezentowali wyższe stężenia CRP ($p=0,05$). W grupie pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą dializy otrzewnowej niskie stężenia CRP ($\leq$ 5 mg/l) istotnie statystycznie wiązały się z większym prawdopodobieństwem przeżycia (ryc.30).

W badaniu przeprowadzonym przez Mutsert i wsp. [70] autorzy wskazują na wzrost śmiertelności w przypadku występowania tych trzech wyżej wymienionych czynników ryzyka łącznie – czyli niedożywienia, zapalenia oraz miażdżycy. Również inne badania

o charakterze epidemiologicznym wskazują na istnienie związku pomiędzy składowymi zespołu MIA, jak też pomiędzy wystąpieniem tego zespołu i rokowaniem [135, 141, 148].

W związku z powyższym istotnym elementem leczenia chorych przewlekłe dializowanych jest zwalczanie przewlekłego zapalenia, jak również ostrych stanów zapalnych.

Stres oksydacyjny

U pacjentów z PChN stres oksydacyjny wiąże się z nasileniem powikłań okresu dializoterapii, w tym przyspieszoną miażdżycą i jest uważany za jeden z tzw. nietrądcyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [179, 194].

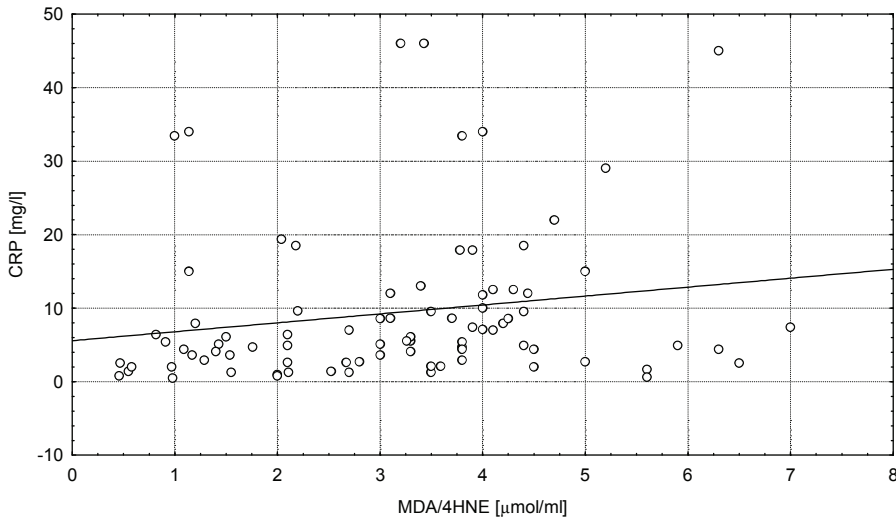
Generacja wolnych rodników tlenowych, będących głównym źródłem stresu oksydacyjnego występuje w organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych. Jednak w stanach patologicznych takich jak np. mocznica – nadmierna, przewlekła produkcja reaktywnych form tlenu prowadzi do uszkodzenia komórek i tkanek.

U chorych z PChN istnieje nie tylko wzmożona produkcja wolnych rodników, ale również brak równowagi pro i antyoksydacyjnej [78].

W omawianej pracy do oceny stresu oksydacyjnego wykorzystano produkty peroksydacji lipidów (MDA/4HNE, oxyLDL) oraz białek (GK, AGEs). Podobnie jak w wielu poprzednich pracach w omawianym badaniu stwierdzono podwyższone stężenia oznaczanych markerów stresu oksydacyjnego [121]. W badanych grupach HD i DO nie stwierdzono różnic w nasileniu stresu oksydacyjnego u chorych z cukrzycą w porównaniu do chorych bez cukrzycy (tabele 33 i 60). Nie wykazano również związku pomiędzy badanymi produktami peroksydacji lipidów i białek, a wielkością BMI, stanem odżywienia oraz płcią.

Część autorów wcześniejszych prac [216, 205] sugeruje istnienie związku pomiędzy stanem zapalnym oraz nasileniem stresu oksydacyjnego u chorych z PChN. Nguyen i wsp. [216] stwierdzili, że obecność stanu zapalnego oraz czas leczenia nerkozastępczego wiąże się z nasileniem stresu oksydacyjnego u pacjentów hemodializowanych. U chorych hemodializowanych zaobserwowano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CRP, a F2-izoprostanami oraz innymi markerami stresu oksydacyjnego.

W omawianej pracy istniejący związek pomiędzy stresem oksydacyjnym, a stanem zapalnym potwierdziła istotna statystycznie korelacja pomiędzy stężeniem CRP, a MDA/4HNE (ryc. 33) dla wszystkich badanych chorych dializowanych łącznie (HD + DO).



Ryc. 33. Korelacja pomiędzy stężeniem CRP, a MDA/4HNE u wszystkich badanych chorych (HD+DO). $R_{\text{Spearman}} = 0,27$; $p < 0,05$

Fig. 33. The correlation between CRP concentration and MDA/4HNE in all studied dialysis patients (HD+PD). $R_{\text{Spearman}} = 0.27$; $p < 0.05$

Ponadto, w grupie chorych dializowanych otrzewnowo stwierdzono korelację pomiędzy stężeniami AGEs i MDA/4HNE. Podwyższone stężenia AGEs są charakterystyczne dla pacjentów z PChN, szczególnie wysokie ich stężenia obserwowane są u chorych w okresie leczenia za pomocą dializy. Wyższe stężenia AGEs stwierdzano u chorych dializowanych otrzewnowo w porównaniu do leczonych za pomocą hemodializy [171]. W omawianym badaniu w obu grupach HD i DO średnie stężenia AGEs były podobne, statystycznie wyższe w porównaniu do osób zdrowych. Wysokie stężenia krążących AGEs, a przede wszystkim akumulacja tych cząsteczek w tkankach wiąże się, a przyspieszeniem procesu miażdżycy. Podobnie jak poprzednio omawiane czynniki AGEs uszkodzają śródbłonek naczyń. Obecność AGEs wiąże się z nasiloną migracją monocytów oraz proliferacją komórek oraz ze zmniejszoną aktywnością tlenu azotu-NO [277]. Aktywacja receptora AGEs (RAGE) stymuluje produkcję wolnych rodników, aktywację NF- κ B, a w konsekwencji nasilenie produkcji cytokin prozapalnych czynników prozakrzepowych, i naczynioskurczowych.

W omawianej pracy brak było korelacji pomiędzy AGEs, a oznaczanymi markerami stanu zapalnego oraz ADMA. Trzeba jednak zaznaczyć, że stężenia krążących AGEs są mniej adekwatnym parametrem, niż wewnątrz komórkowe ich stężenia [179].

Kolejnym czynnikiem związanym z uszkodzeniem śródbłonek naczyń są zaburzenia związane z generacją NO z L-argininy przy udziale syntazy tlenu azotu. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) jest jednym z ważniejszych endogennych inhibitorów syntazy NO [8]. W sytuacji, gdy wewnątrzkomórkowe stężenia ADMA są wysokie wówczas produkcja NO ulega zahamowaniu. Stężenie wewnątrzkomórkowe ADMA jest uzależnione od aktywności enzymu dimetyl-diamino hydrolazy (DDHA), z kolei aktywność

tego enzymu jest hamowana przez stres oksydacyjny [179]. U zdrowych osób średnie stężenia w osoczu ADMA wynoszą około 1 $\mu\text{mol/l}$, natomiast u chorych hemodializowanych wahają się w granicach 1,5 nawet do 5 $\mu\text{mol/l}$ [159, 302].

W omawianej pracy w grupie HD jak i DO średnie wartości ADMA wynosiły około 2,5 $\mu\text{mol/l}$, podobnie jak w cytowanych powyżej pracach. Średnie stężenia ADMA nie różniły się w grupie pacjentów, którzy zmarli od tych, którzy przeżyli okres obserwacji – wynosiły odpowiednio 2,6 i 2,7 $\mu\text{mol/l}$.

Natomiast w badaniu CREED (*Cardiovascular risk extender evaluation in dialysis patients*) [300, 301] obejmującym 225 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenia ADMA w osoczu były wyższe u pacjentów, którzy zmarli i wynosiły średnio 3 $\mu\text{mol/l}$. U pacjentów, którzy przeżyli stężenia te wynosiły 2 $\mu\text{mol/l}$. W cytowanym badaniu stężenia osoczowe ADMA były wyższe u chorych z incydentami sercowo-naczyniowymi w stosunku do chorych bez takich incydentów. Wyniki tego badania sugerują, że wysokie stężenia ADMA są niekorzystne dla pacjentów z PChN i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Podsumowując, należy podkreślić ogromną wagę badań nad zastosowaniem leków, która mogłyby zredukować stres oksydacyjny oraz stan zapalny u chorych dializowanych. Strategie prowadzące do zmniejszenia nasilenia stresu oksydacyjnego - na przykład w postaci suplementacji α czy γ tokoferolu, jak również leczenie przeciwzapalne powinny przynieść korzyść pacjentom dializowanym. Jednak badań potwierdzających korzystny wpływ antyoksydantów na śmiertelność w grupie chorych z PChN nadal brakuje.

W badaniu SPACE (*Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease*) [33] wykazano zmniejszenie ilości incydentów sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych otrzymujących 800 IU α tokoferolu dziennie, jednak nie miało to wpływu na ogólną śmiertelność w badanej grupie. Również badania dotyczące wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej nie wykazują korzyści związanych z suplementacją witaminy E [181]. Zastosowanie natomiast witaminy C u chorych z PChN jest obciążone ryzykiem związanym z nasileniem karcynogenezy, akumulacją szczawianów, czy też nasileniem produkcji wolnych rodników [114].

Prowadzone są również badania nad lekami, które mogą być zastosowane u ludzi i zmniejszać powstawanie AGEs lub też powodować degradację tych toksycznych, końcowych produktów glikacji białek - również na drodze hamowania receptora dla AGEs. Substancje mające potencjalne znaczenie w terapii anty-AGEs to min. aminoguanidyna, karnityna, witaminy C i E oraz inhibitory receptora konwertującego angiotensynę [296].

Obecnie znane możliwości terapeutyczne, które mają na celu zmniejszenie stresu oksydacyjnego u chorych dializowanych obejmują stosowanie biokompatybilnych metod dializacyjnych, unikanie przewodnienia, utrzymanie resztkowej funkcji nerek, skuteczne zapobieganie oraz leczenie ostrych infekcji (zapalenia otrzewnej w przypadku dializy otrzewnowej czy infekcji odcewnikowych u chorych hemodializowanych). Ponadto utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, kontrola profilu lipidowego oraz zastosowanie inhibitorów angiotensyny II stosowane są jako rutynowe postępowanie. Natomiast potencjalne możliwości terapeutyczne, które mogą być wykorzystywane w przyszłości obejmują stosowanie leków anty AGEs, BMP-7(*bone morphogenetic protein 7*),

inhibitorów COX-2 (*cyclooxygenase 2*), kinazy MAP (*mitogen-activated protein*), PCK (*protein kinase C*), inhibitorów receptorów dla czynników wzrostowych [171].

Biorąc pod uwagę złożoną etiologię zwiększonej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w grupie chorych przewlekle dializowanych postępowanie powinno być kompleksowe i obejmować odpowiednie żywienie oraz leczenie przeciwpalne i antyoksydacyjne [130].

Śmiertelność w badanych grupach chorych

Podczas 66-miesięcznej obserwacji zmarło 60 (30,6%) pacjentów dializowanych otrzewnowo, a w czasie 36 miesięcy – 40 (24,1%) pacjentów hemodializowanych.

W pierwszym roku po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego zmarło sześciu pacjentów (10,2%) dializowanych otrzewnowo oraz czterech (16,6%) hemodializowanych.

Analiza danych wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w obserwacji (HD+DO) wskazuje, że w sumie zmarło 27,7% badanych. Podobne dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych leczonych za pomocą dializy są raportowane w Europie. W badaniu NECOSAD II spośród 1819 pacjentów dializowanych obserwowanych przez okres ośmiu lat zmarło 660 osób, co stanowi 36,2% [71].

W omawianej pracy chorzy dializowani otrzewnowo, którzy zmarli w czasie obserwacji byli starsi, dłużej leczeni za pomocą dializy, prezentowali niższe stężenia albuminy oraz gorszy stan odżywienia (oceniony za pomocą SGA), ponadto wskaźnik adekwatności dializy (tygodniowy Kt/V) był u nich niższy w porównaniu do osób, które przeżyły.

Oprócz powyższych różnic stwierdzono, że zmarli pacjenci dializowani otrzewnowo mieli wyższe (nieistotnie statystycznie) stężenia CRP i adiponektyny oraz niższe stężenia leptyny. Analiza statystyczna za pomocą metody regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy ryzykiem zgonu, a stanem odżywienia, w tym niskimi stężeniami albuminy (tabela 69). Natomiast proporcjonalny model hazardu Coxa wykazał, że niezależnymi czynnikami związanym z ryzykiem zgonu w grupie DO była cukrzyca, stężenie albuminy oraz wiek >65 lat. (tabela 67).

Uzyskane wyniki podobnie jak dane w piśmiennictwie wskazują, że dla przeżycia pacjentów dializowanych otrzewnowo istotne są następujące parametry: stan odżywienia oraz stężenie albuminy i CRP w surowicy [73, 112]. Wyniki wcześniejszych badań wskazują również na wpływ adekwatności leczenia na rokowanie pacjentów [61, 112]. W omawianej pracy ocenę adekwatności dializy otrzewnowej oparto na tygodniowym wskaźniku Kt/V, stwierdzone niskie wartości tygodniowego Kt/V u pacjentów DO, którzy zmarli w czasie obserwacji wskazuje na konieczność bardzo skrupulatnej oceny prowadzonego leczenia.

Pacjenci hemodializowani, którzy zmarli podobnie jak dializowani otrzewnowo byli starsi, nieco dłużej leczeni nerkozastępczo, prezentowali niższe stężenia albuminy w surowicy, gorszy stan odżywienia (SGA) oraz czego nie wykazano u chorych dializowanych otrzewnowo mieli niższe BMI (tabela 39). Uzyskane wyniki sugerują, że podobnie jak część wcześniejszych doniesień, że wyższy BMI jest korzystniejszy dla pacjentów HD, natomiast nie potwierdzają tej zależności dla pacjentów DO. Ponadto u zmarłych chorych HD stwierdzono wyższe średnie wartości IL-6 oraz TNF α , wyższe stężenia adiponektyny i rezystyny. Pacjenci zmarli bez względu na metodę leczenia nie różnili się w zakresie %F, LBM, nPCR od osób, które przeżyły.

W grupie HD analiza statystyczna metodą regresji logistycznej potwierdziła związek pomiędzy zgonem, a wiekiem oraz niskim stężeniem albuminy w surowicy. Również model proporcjonalnego hazardu Coxa wykazał, że w badanej populacji HD niskie stężenie albuminy, niedożywienie ($SGA \leq 5$ pkt) oraz wiek >65 lat mają związek z podwyższonym względny ryzykiem zgonu.

Analiza dotycząca wszystkich badanych pacjentów łącznie (HD+DO) wskazuje na największe ryzyko zgonu w przypadku obecności cukrzycy oraz niskiego stężenia albuminy (odpowiednio, $HR=1,30$ oraz $HR=0,92$) jak również wieku >65 lat ($HR=1,03$).

Współczynnik ryzyka (HR) dla grup: pacjentów niedożywionych ($SGA 1-5$) oraz dobrze odżywionych ($SGA 6-7$) wskazuje na wzrost ryzyka zgonu w grupie niedożywionych ($HR=0,56$ vs $0,86$).

Mutsert i wsp. [71] w badaniu dotyczącym 3-krotnie większej, niż omawiana, populacji chorych dializowanych przedstawili związek pomiędzy poszczególnymi ocenami uzyskanymi w badaniu SGA (7-1), a wzrostem ryzyka zgonu. Ryzyko to wzrastało proporcjonalnie wraz ze spadkiem otrzymanych punktów w skali SGA.

Uzyskane w omawianej pracy wyniki, po uwzględnieniu danych z piśmiennictwa pozwalają na stwierdzenie, że regularnie przeprowadzana ocena SGA jest skuteczna w rozpoznaniu cech niedożywienia u chorych dializowanych oraz, że rozpoznanie za pomocą metody SGA niedożywienie wskazuje na gorsze rokowanie pacjentów.

5.4. Stężenia adipokin w badanych grupach

Otyłość, jak również nadwaga są udokumentowanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji [43, 248]. Otyłość, która najczęściej wiąże się z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu II oraz chorobami sercowo-naczyniowymi jest również czynnikiem ryzyka pojawienia się przewlekłej choroby nerek oraz progresji choroby [101, 286]. W populacji chorych dializowanych podobnie jak w populacji ogólnej rośnie liczba osób z nadwagą i otyłością. W Stanach Zjednoczonych 44% pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze jest otyła oraz choruje na cukrzycę typu II [167]. W Europie cukrzyca typu II dotyczy 24% osób rozpoczynających leczenie [259], a w Polsce około 18% [240].

Badania epidemiologiczne zapoczątkowane w latach 90. XX wieku wykazały, że pacjenci z PChN i jednocześnie z otyłością prezentują mniejsze ryzyko śmierci w porównaniu do tych z prawidłową masą ciała [146, 164].

Zjawisko tzw. „odwróconej epidemiologii” (*„reverse epidemiology”*) jest badane od czasu opublikowania wyników powyższych badań ze względu na istotne implikacje kliniczne. Otyłość jest przeciwwskazaniem w wielu krajach i ośrodkach transplantacyjnych do przeprowadzenia zabiegu transplantacji nerki, ze względu na większe ryzyko okołoperacyjne oraz gorsze przeżycie greftu [6, 229]. Wobec czego zaleca się pacjentom redukcję masy ciała, jak jednak postępować w przypadku chorych, którzy nie są zgłaszani do zabiegu transplantacji? Dla tej grupy chorych redukcja masy ciała może okazać się niekorzystna [7].

Zwolennicy teorii „odwróconej epidemiologii” sugerują, że zapasy energetyczne organizmu w postaci zgromadzonej tkanki tłuszczowej chronią pacjentów dializowanych przed wyniszczeniem (PEW). Jednak badania wskazują na zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów, którzy tracą masę ciała bez względu na wyjściową wartość BMI [70].

Oprócz tego, że tkanka tłuszczowa jest magazynem energetycznym dla organizmu, jest również miejscem produkcji aktywnych substancji takich jak adipokiny: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, oraz cytokiny: IL-6 oraz TNF α [186, 187].

Zależność pomiędzy składem ciała, a stężeniem krążących adipokin w ogólnej populacji jest dość dobrze poznany. Znacznie mniej wiadomo na temat interakcji pomiędzy BMI, %F oraz LBM u chorych z PChN. Interpretacja wyników dotyczących roli adipokin u chorych dializowanych jest trudna ze względu na szereg czynników, specyficznych dla tej grupy chorych, które wpływają z jednej strony na skład ciała, a drugiej na stężenie adipokin. Zaliczyć do nich można min. niedożywienie białkowo-kaloryczne, przewlekły stan zapalny, upośledzenie degradacji i wydalania adipokin [86, 228, 288].

Pacjenci leczeni za pomocą hemodializy czy też dializy otrzewnowej charakteryzują się podwyższonymi stężeniami adipokin w surowicy, co przedstawiało w swoich pracach wielu autorów [18, 108, 109]. Według Więcka i wsp. [292] podwyższone stężenia adipokin u tych chorych mogą wynikać z upośledzonej biodegradacji oraz upośledzonego wydalania drogą nerek, a nie ze zwiększonej ich produkcji. Chudek i wsp. [60] stwierdzili zmniejszoną ekspresję genu dla adiponektyny u pacjentów z PChN. Jednak inni autorzy sugerują obecność wzmożonej syntezy i uwalniania np. leptyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [13].

Wyniki omawianej pracy wskazują, że w badanych grupach pacjentów dializowanych podobnie jak w populacji ogólnej, u osób z nadwagą obecne są wysokie stężenia leptyny oraz obniżone adiponektyny. Stężenia rezystyny w surowicy nie wykazywały związku z masą ciała (jak również z wielkością BMI). Istnieją spore rozbieżności dotyczące uzyskiwanych stężeń rezystyny u chorych dializowanych. Część autorów uważa, że podobnie jak u zdrowych osób rola rezystyny jest analogiczna do roli leptyny, inni wiążą jej stężenia z procesem zapalnym. W omawianej pracy nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stężeniami rezystyny, a leptyną, adiponektyną, czy też CRP. Zbadane stężenia adipokin (leptyny, adiponektyny i rezystyny) nie korelowały również z stanem odżywienia określonym za pomocą 7-punktowej skali SGA.

Autorzy wcześniejszych prac wskazują na istnienie związku pomiędzy stężeniami adipokin, a składem ciała u chorych dializowanych. Stwierdzono podobnie jak w populacji zdrowych osób istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, a zawartością %F oraz wielkością BMI [25, 170] oraz odwrotnej korelacji pomiędzy adiponektyną, a parametrami antropometrycznymi oceniającymi skład ciała.

W omawianej pracy, w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo podobnie jak u chorych hemodializowanych zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami leptyny i ujemną pomiędzy stężeniem adiponektyny, a zawartością tkanki tłuszczowej (%F). U pacjentów dializowanych otrzewnowo z nadwagą stwierdzono bardzo wysokie stężenia w surowicy leptyny. U chorych dializowanych otrzewnowo autorzy podkreślają nie tylko na rolę tkanki tłuszczowej podskórnej, ale również trzewnej w produkcji adipokin. Adipocyty znajdujące się w jamie otrzewnej mogą odgrywać rolę w nadmiernej, dodatkowej sekrecji adipokin oraz cytokin prozapalnych [171]. Również wskaźnik leptyna/adiponektyna w tej grupie ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) był około 10 razy wyższy niż u chorych dializowanych otrzewnowo z prawidłową masą ciała ($BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$). Wysokie stężenia leptyny u chorych dializowanych otrzewnowo mogą wiązać się z obecnością zespołu metabolicznego, stwierdzanego wg piśmiennictwa u około 50% pacjentów leczonych tą metodą [174].

Mimo bardzo wysokich stężeń leptyny i wysokiego wskaźnika leptyna/adiponektyna u pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO) z nadwagą nie stwierdzono u nich wyższych stężeń markerów zapalenia oraz stresu oksydacyjnego. W grupie pacjentów hemodializowanych (HD – profil adipokiny) natomiast stwierdzono wyższe stężenia w surowicy IL-6 oraz TNF α u pacjentów z prawidłową masą ciała w porównaniu do pacjentów z nadwagą. Podobne wyniki dotyczące obrazujące wyższe stężenia cytokin prozapalnych u pacjentów z prawidłową masą ciała otrzymał Ayerden i wsp. [21].

W pracach dotyczących pacjentów bez niewydolności nerek podwyższony wskaźnik leptyna/adiponektyna wiąże się ze wzrostem ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych [245]. W grupie chorych z cukrzycą typu 2, bez niewydolności nerek stwierdzono, że leptyna jak i adiponektyna – odgrywają istotną rolę w regulacji homeostazy metabolicznej i sercowo-naczyniowej [95]. W populacji ogólnej uważa się, że leptyna niekorzystnie wpływa na śródbłonek naczyń, przyspieszając ich uszkodzenie na tle miażdżycy, natomiast adiponektyna odgrywa rolę protekcyjną [169, 200]. Satoh i wsp. [245] sugerują, że wskaźnik leptyna/adiponektyna jest lepszym markerem ryzyka miażdżycy, niż poszczególne stężenia adipokiny. W badaniu Satoh i wsp. wskaźnik leptyna/adiponektyna korelował istotnie z obecnością chorób sercowo-naczyniowych natomiast w badaniu Finucane i wsp. z insulinoopornością u osób bez cukrzycy [89].

Dysregulacja stężeń adipokiny u chorych z PChN [20, 267] utrudnia interpretację uzyskanych wyników. Wydaje się, że zastosowanie wskaźnika leptyna/adiponektyna może ułatwić rozpoznanie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych [223].

Należy jednak zwrócić uwagę, że paradoksalnie wskaźnik leptyna/adiponektyna u badanych chorych HD, którzy zmarli był bardzo niski (0,5) w porównaniu do tych chorych dializowanych, którzy przeżyli (3,2). Podobną zależność stwierdzono w grupie DO – wskaźnik leptyna/adiponektyna u chorych DO, którzy zmarli wynosił 0,5, a u chorych, którzy przeżyli 6,0. Również wskaźnik ten był niższy w grupie pacjentów hemodializowanych w porównaniu do zdrowych osób. Może to potwierdzać istnienie „odwróconej epidemiologii” u chorych dializowanych również w zakresie profilu adipokiny [127].

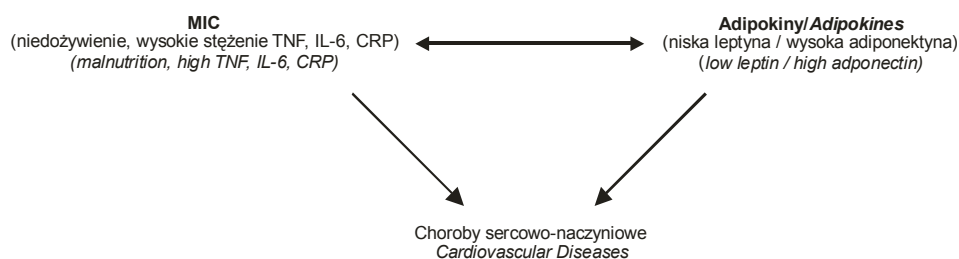
Zbyt mała grupa pacjentów nie pozwoliła na zbadanie ryzyka zgonu w zależności od stężeń adipokiny w omawianej pracy. W badaniu Tsai i wsp. [279] stwierdzili, że adipokiny nie wpływają na ryzyko zgonu w badanej przez nich grupie pacjentów hemodializowanych w okresie 36 miesięcy obserwacji. Część autorów twierdzi, że korzystny dla pacjentów dializowanych profil adipokiny to – wysokie stężenia leptyny oraz relatywnie niskie stężenia adiponektyny w surowicy [81, 156] czyli odwrotnie niż w populacji ogólnej [245].

W prospektywnym badaniu Scholze i wsp. [247] stwierdzili, że spadek stężenia leptyny jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności w grupie chorych z PChN. Z drugiej strony inni autorzy sugerują, że podwyższone stężenie leptyny oraz niskie adiponektyny jest charakterystyczne dla chorych z zespołem metabolicznym i koreluje ze zwiększoną śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych [27, 177, 199]. Natomiast Zoccali i wsp. [304] w kohortowym badaniu obejmującym 227 pacjentów hemodializowanych stwierdzili, że adiponektyna ujemnie korelowała z występowaniem incydentów sercowych, natomiast nie wiązała się z ogólnym ryzykiem zgonu.

W omawianym badaniu wyższe stężenia leptyny były obecne u chorych hemodializowanych z nadwagą w porównaniu do chorych hemodializowanych bez nadwagi. Pa-

ejenci HD z nadwagą jednocześnie prezentowali niższe stężenia cytokin prozapalnych (tabela 41). Biorąc pod uwagę krótszy okres leczenia nerkozastępczego w grupie HD z nadwagą wyniki te sugerują, że pacjenci dłużej dializowani mają niższe wartości BMI, niższe stężenia leptyny oraz wyższe stężenia markerów zapalenia.

Potencjalny związek pomiędzy stężeniami adipokin, zapaleniem oraz stanem odżywienia przedstawia poniższa ryc. 32 [188].



MIC – zespół niedożywienie –zapalenie/*malnutrition- inflammation complex*

Ryc. 34. Potencjalny związek pomiędzy stężeniami adipokin, zapaleniem oraz stanem odżywienia pacjentów przewlekle dializowanych

Fig. 34. Potential relationship between adipokines, inflammation and nutritional status in chronic dialysis patients

Związek pomiędzy cytokinami prozapalnymi (CRP, IL-6, and TNF α) i adipokinami ma duże znaczenie ze względu na wpływ tych czynników na apetyt i w konsekwencji na stan odżywienia [20, 47]. Z drugiej strony zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie wpływa na stężenia adipokin oraz na stężenia markerów zapalenia. Niedożywienie wraz z nasileniem procesów zapalnych jest natomiast czynnikiem przyspieszającym proces miażdżycy oraz zwiększającym ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych [267, 299].

W omawianej grupie chorych hemodializowanych stwierdzono ujemną korelację pomiędzy nasileniem stanu zapalnego, a niedożywieniem rozpoznanym za pomocą SGA (R Spearman = -0,4; $p < 0,05$) oraz ze stężeniem albuminy (R Spearman = -0,5; $p < 0,05$). Pacjenci hemodializowani z prawidłową masą ciała ($BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$) prezentowali w porównaniu do pacjentów hemodializowanych z nadwagą ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$):

- niższą zawartość %F
- niższe stężenia leptyny i wyższe adiponektyny (niższy wskaźnik leptyna/adiponektyna).

Biorąc pod uwagę ujemną korelację stwierdzoną pomiędzy czasem leczenia nerkozastępczego i masą ciała (R Spearman = -0,3; $p < 0,05$) w badanej grupie można sugerować, że długi czas leczenia nerkozastępczego za pomocą hemodializy wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała oraz w konsekwencji z niedożywieniem. Uzyskane wyniki sugerują, że pacjenci szczupli są bardziej narażeni na pojawienie się niedożywienia. Potwierdzają to sugestie innych autorów, którzy stwierdzali lepsze rokowanie pacjentów hemodializowanych z nadwagą [218].

6. PODSUMOWANIE

Na podstawie przeprowadzonej oceny stanu odżywienia stwierdzono występowanie umiarkowanego niedożywienia białkowo-kalorycznego u 34,0%, natomiast znacznego niedożywienia u 5,8% pacjentów dializowanych. Stan odżywienia pogarszał się wraz z czasem trwania obserwacji u chorych hemodializowanych, u chorych dializowanych otrzewnowo w pierwszych 12 miesiącach obserwacji stwierdzono poprawę stanu odżywienia ocenianego za pomocą SGA, a po tym okresie stan odżywienia tych chorych również uległ pogorszeniu.

Wykonane badania antropometryczne oraz biochemiczne (stężenie albuminy) korelowały z kliniczną oceną SGA. Średnie wartości parametrów antropometrycznych takich jak: masa ciała, BMI, LBM oraz %F były stabilne w czasie obserwacji w grupie chorych hemodializowanych. W grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo stwierdzono wzrost masy ciała, BMI oraz %F do 36 miesiąca obserwacji. Po 36 miesiącach nastąpiła tendencja do spadku masy ciała, BMI, %F jak również LBM.

Niedożywienie białkowo-kaloryczne rozpoznawane było u pacjentów niezależnie od wielkości BMI i stanowiło czynnik ryzyka zgonu w badanych grupach pacjentów hemodializowanych oraz dializowanych otrzewnowo.

Śmiertelność w badanych grupach chorych dializowanych łącznie wynosiła 27,7%. W obu grupach czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu był wiek >65 lat, hipalbuminemia oraz cukrzyca.

Oznaczone metodą HPLC stężenia aminokwasów wskazywały na obecność zaburzeń profilu aminokwasów niezależnie od stanu odżywienia, co odzwierciedla potencjalne ryzyko pojawienia się niedożywienia białkowego w badanych grupach chorych.

Na podstawie oznaczenia stężeń markerów stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego stwierdzono nasilenie tych procesów, będących czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u badanych pacjentów.

Stężenia adipokin – leptyny oraz adiponektyny miały związek ze składem ciała badanych pacjentów. Wskaźnik leptyna/adiponektyna odzwierciedlał obserwowane zaburzenia dotyczące profilu adipokin i wydaje się, że zastosowanie go może okazać się pomocne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych.

Zastosowana u niedożywionych chorych hemodializowanych interwencja żywieniowa w postaci suplementacji doustnej okazała się skuteczna w poprawie parametrów stanu odżywienia.

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność regularnej oceny stanu odżywienia u chorych dializowanych oraz na praktyczną przydatność zastosowanej w badaniu metody SGA.

7. WNIOSKI

1. Kompleksowa ocena stanu odżywienia wykonywana za pomocą metod klinicznych, biochemicznych oraz antropometrycznych pozwala na wykrycie zaburzeń odzwierciedlających potencjalne ryzyko pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego u chorych przewlekle dializowanych.
2. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że regularna ocena stanu odżywienia jest skuteczna w rozpoznawaniu niedożywienia białkowo-kalorycznego, które obecne było u znacznej części chorych przewlekle dializowanych.
3. Wcześnie wprowadzona, dodatkowa suplementacja kalorii oraz białka w postaci doustnych preparatów jest skuteczna w leczeniu niedożywienia, co widoczne było w postaci poprawy badanych parametrów stanu odżywienia.
4. Niedożywienie rozpoznawane za pomocą SGA stanowi czynnik ryzyka zgonu w badanej populacji pacjentów; ponadto czynnikami zwiększającymi to ryzyko były: wiek >65 lat, hipoalbuminemia oraz cukrzyca.
5. Stan zapalny, stres oksydacyjny oraz zaburzenia profilu adipokin współlistniejące z niedożywieniem pogarszają rokowanie pacjentów przewlekle dializowanych. Pomiar tych parametrów jest pomocny w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych.

8. STRESZCZENIE

W grupie chorych przewlekłe leczonych za pomocą dializy dużym problemem jest wysoka śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów jest niedożywienie białkowo-kaloryczne. Pomimo zwiększania się liczby chorych dializowanych z nadwagą lub otyłością, analogicznie do narastania problemu otyłości w populacji ogólnej, niedożywienie nadal stanowi poważny problem.

Badania epidemiologiczne, bazujące na dużej liczbie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wskazują na istnienie tzw. odwróconej epidemiologii (*reverse epidemiology*), czyli odwrotnego niż w innych populacjach chorych oraz zdrowych osób - związku pomiędzy tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a śmiertelnością. Ponadto podkreśla się związek pomiędzy tzw. nietradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, występującymi w populacji pacjentów dializowanych a rokowaniem.

Ze względu na złożoność procesów metabolicznych (hiperinsulinemia, aktywacja układu współczulnego, akumulacja adipokin) u chorych dializowanych niedożywienie białkowo-kaloryczne rozpoznać można nie tylko u chorych z niską masą ciała, ale również u chorych dializowanych z nadwagą lub otyłością. W obu przypadkach – niedożywienia jak i otyłości możemy mieć do czynienia z nasileniem procesów zapalnych, utratą beztłuszczowej masy ciała, zaburzeniami dotyczącymi stężeń adipokin oraz niskimi stężeniami biochemicznych markerów niedożywienia, czyli albuminy i prealbuminy.

W świetle dotychczasowych badań bardzo istotne jest prawidłowe rozpoznanie niedożywienia białkowo-kalorycznego lub jego ryzyka oraz odpowiednie postępowanie terapeutyczne mające na celu poprawę stanu odżywienia oraz redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Głównym celem pracy była kompleksowa ocena stanu odżywienia pacjentów przewlekłe dializowanych oraz zbadanie związku pomiędzy stanem odżywienia, a wybranymi, specyficznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego takimi jak stres oksydacyjny, stan zapalny oraz stężenia adipokin. Ponadto podjęto próbę zbadania związku pomiędzy stanem odżywienia a rokowaniem pacjentów. U chorych niedożywionych zastosowano interwencję żywieniową w postaci suplementacji doustnej oraz oceniono jej efekty.

Stan odżywienia zbadano za pomocą metod klinicznych, antropometrycznych oraz biochemicznych. Oprócz rutynowo zalecanych pomiarów takich jak SGA, stężenie albuminy w surowicy czy BMI w badaniu wykorzystano pomiar stężeń poszczególnych aminokwasów w surowicy oraz badanie składu ciała za pomocą metody NIR. Ocena stanu odżywienia, której celem było rozpoznanie niedożywienia białkowo-kalorycznego przeprowadzona była co 6 miesięcy w latach 2002–2008 w dwóch grupach – pacjentów przewlekłe leczonych za pomocą hemodializy (n=165) oraz dializy otrzewnowej (n=196).

W trakcie obserwacji zbadano stężenia markerów stanu zapalnego (CRP, IL-6, TNF α) oraz stresu oksydacyjnego (GK, MDA/4HNE, oxyLDL, ADMA). Ponadto oznaczono stężenia adipokin – leptyny, adiponektyny i rezystyny.

W badanej populacji stwierdzono występowanie umiarkowanego niedożywienia białkowo-kalorycznego u 34,0%, a znacznego niedożywienia u 5,8% pacjentów. Stwier-

dzono pogarszanie się stanu odżywienia wraz z czasem trwania obserwacji u chorych hemodializowanych, u chorych dializowanych otrzewnowo w pierwszych 12 miesiącach obserwacji stwierdzono poprawę stanu odżywienia, a po tym okresie stan odżywienia tych chorych również uległ pogorszeniu. Śmiertelność w badanych grupach chorych dializowanych łącznie w trakcie całej obserwacji obejmującej okres od 6 do 66 miesięcy wynosiła 27,7%. W obu grupach chorych – hemodializowanych (HD) oraz dializowanych otrzewnowo (DO) czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu był wiek >65 lat, hipoalbuminemia oraz cukrzyca. Pacjenci, którzy zmarli w trakcie obserwacji, w obu badanych grupach prezentowali niższe stężenia albuminy oraz gorszy stan odżywienia, oceniany za pomocą SGA, ponadto byli dłużej leczeni nerkozastępczo.

Najczęstszą przyczyną zgonów chorych dializowanych według piśmiennictwa są choroby sercowo-naczyniowe, w badaniu stwierdzono obecność nietradycyjnych czynników ryzyka tych chorób w postaci nasilonego stresu oksydacyjnego oraz nasilonego stanu zapalnego. Częściej powyższe parametry były podwyższone u chorych z rozpoznaniem niedożywieniem, starszych oraz dłużej leczonych za pomocą dializy (w obu badanych grupach HD i DO). Wysokie stężenia CRP ujemnie korelowały ze stężeniami albuminy, analiza statystyczna nie wykazała jednak wpływu nasilenia stanu zapalnego na rokowanie pacjentów dializowanych (z wyjątkiem pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą dializy otrzewnowej).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących badanych parametrów u chorych z cukrzycą oraz bez cukrzycy, jednak procentowy udział chorych niedożywionych był większy w grupie cukrzyków. Również model proporcjonalnego hazardu Coxa wskazywał na cukrzycę, jako czynnik pogarszający rokowanie w badanej populacji.

Cechy niedożywienia białkowo-kalorycznego, jak również zaburzenia profilu aminokwasów oznaczonych metodą HPLC występowały niezależnie od wielkości BMI.

Udział osób z nadwagą i otyłością był procentowo największy w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo w porównaniu do pacjentów hemodializowanych oraz do osób z grupy kontrolnej i wynosił odpowiednio – 38,7%, 22,9% i 32,1%.

Wśród pacjentów hemodializowanych otyłość według doniesień ostatnich lat paradoksalnie wiąże się z lepszym rokowaniem. Podobnie, uzyskane wyniki wskazują na lepsze, choć nie istotne statystycznie przeżycie chorych hemodializowanych z $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ w porównaniu do tych z $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$. W grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo nie stwierdzono takiej zależności.

Stężenia oznaczonych adipokin: leptyny, adiponektyny i rezystyny były znacząco wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Zawartość tkanki tłuszczowej oraz BMI korelowały dodatnio ze stężeniami leptyny oraz ujemnie ze stężeniami adiponektyny. Stężenia rezystyny nie korelowały z parametrami oceniającymi skład ciała, jak również z pozostałymi badanymi parametrami. Pacjenci dializowani z nadwagą, szczególnie dializowani otrzewnowo prezentowali najwyższe stężenia leptyny oraz najwyższe wartości wskaźnika leptyna/adiponektyna. W grupie pacjentów hemodializowanych zaobserwowano różnice dotyczące stężeń leptyny w zależności od czasu trwania leczenia nerkozastępczego. Niższe stężenia leptyny w surowicy stwierdzono u pacjentów dłużej leczonych. Zastosowany wskaźnik leptyna/adiponektyna wskazuje na zaburzenia profilu adipokin i może być pomocny w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekłe dializowanych.

Analiza uzyskanych wyników pozwala na sugestię, że pacjenci dłużej dializowani mają niższe wartości BMI, niższe stężenia leptyny oraz wyższe stężenia markerów zapalenia.

Wyniki badania wskazują na konieczność monitorowania stanu odżywienia w celu zapobiegania niedożywieniu nawet w przypadku istnienia nadwagi lub otyłości. Leczenie niedożywienia jest trudne, trwają badania oceniające przydatność nowych leków, które mogą być zastosowane w tym przypadku. W przedstawionej pracy udowodniono, że prosta interwencja żywieniowa polegająca na doustnej suplementacji przynosi korzystne efekty w postaci poprawy apetytu oraz stanu odżywienia u chorych przewlekle dializowanych.

9. SUMMARY

There is a major problem of high mortality rate caused by cardiovascular diseases in dialysis patients. The protein-calorie malnutrition is one of the factors, which increase morbidity and mortality. The malnutrition is still a serious problem, regardless of the increase of obesity problem in dialysis patients, which is similar to general population tendencies.

There are a significant number of epidemiological researches based on large patients' populations with chronic kidney disease. The results of these studies shows "reversal epidemiology" phenomenon, i.e. reversal correlation between traditional cardiovascular diseases risk factors and mortality. It also stresses the link between so-called non-traditional cardiovascular diseases risk factors in dialysis patients and their prognosis.

Due to the complexity of metabolic processes (hyperinsulinemia, activation of the sympathetic nervous system, adipokines accumulation) in dialysis patients, protein-calorie malnutrition can be identified not only in patients with low body weight, but also in dialysis patients who are overweight or obese. In both cases – such as malnutrition and obesity, we have to deal with chronic inflammation, loss of lean body mass, impaired concentration on adipokines and low serum levels of albumin and prealbumin.

Concerning above studies the very important part of a treatment is the proper diagnosis of malnutrition or risk of malnutrition and appropriate procedures aimed at improving nutritional status and reducing risk of cardiovascular diseases.

The main objective of this study was a comprehensive evaluation of nutritional status in dialysis patients and examination of the relationship between nutritional status and selected, specific for these patients cardiovascular risk factors such as: oxidative stress, inflammation and with adipokines concentration. In addition, it is an attempt to examine the relation of these factors with the prognosis of patients. In malnourished HD patients, a nutritional intervention in the form of oral supplementation was applied and its consequences were assessed.

Nutritional status was examined by the clinical, anthropometrical, and biochemical methods. In addition to the routinely recommended measurements such as the SGA, serum albumin concentration and BMI in the study was used the measurement of concentrations of individual amino acids and examination of body composition by NIR method. Assessment of nutritional status, whose purpose was to identify protein-calorie malnutrition, was conducted every 6 months during 2002–2008 years in two groups – patients chronically treated with hemodialysis (n=165) and peritoneal dialysis (n=196).

During the observation the concentrations of inflammatory markers (CRP, IL-6, TNF α) and oxidative stress markers (GK, MDA/4HNE, oxyLDL, ADMA) were examined. Also, the adipokines – leptin, adiponectin, and resistin concentrations were determined.

In the studied population, 34.0% of patients were found to be in state of moderate protein-calorie malnutrition and 5.8% of patients – a severe malnutrition. It was discovered the deterioration of nutritional status with the duration of observation in patients on hemodialysis. Patients on peritoneal dialysis treatment in the first 12 months of observation showed an improvement in nutritional status, and after this period, the nutritional status of these patients also deteriorated. Mortality in groups of patients on dialysis in-

cluded into entire observation covering the period from 6 to 66 months was 27.7%. In both groups, hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD), the factors that increase the risk of death were age >65 years, hypoalbuminemia and diabetes mellitus. Patients who died during observation in both groups were treated with maintenance dialysis longer, presented lower concentrations of albumin and worse nutritional status, assessed by SGA.

The most common cause of death in dialysis patients according to the literature are cardiovascular diseases. This study revealed the presence of specific non-traditional risk factors for these diseases in the form of increased markers of oxidative stress and inflammation. More often, these parameters were increased in patients with malnutrition, older and longer treated by dialysis (in both groups – HD and PD). High CRP levels negatively correlated with the concentrations of albumin, but the analysis has revealed the impact of inflammation severity on patients' prognosis (with exception of patients starting PD treatment).

No statistically significant differences were found in the studied parameters in patients with diabetes and without diabetes, but the percentage of malnourished patients was higher in diabetics. In addition, the statistical proportional hazard Cox's method identified diabetes as a factor worsening the prognosis in the studied population.

Features of protein-calorie malnutrition, as well as abnormal profile of amino acids by HPLC were identified independently of BMI level.

The share of overweight and obesity was the biggest in patients on peritoneal dialysis compared to hemodialysis patients and the control group and amounted respectively – 38.7%, 22.9% and 32.1%.

Among hemodialysis patients reported in recent years, paradoxically, obesity is associated with better prognosis. Similarly, the results indicate for the better, although not statistically significant survival of hemodialysis patients with a BMI >25 kg/m² compared to those with BMI ≤25 kg/m². There was no such relationship in patients on peritoneal dialysis.

The concentrations of leptin, adiponectin and resistin were significantly higher in dialysis patients than in healthy control. BMI and content of body fat (%F) positively correlated with leptin and negatively with adiponectin concentrations. The resistin levels no correlated with parameters of body composition and with inflammatory and oxidative stress markers. The overweight patients (especially PD patients) presented highest concentrations of leptin and leptin/adiponectin ratio. In HD group, the relation between leptin concentration and time of dialysis treatment was observed. The lower concentration of leptin was noticed in group HD patients with longer history of dialysis treatment. The applied leptin/adiponectin ratio reflects disturbances in adipokine profile and may be helpful in assessing cardiovascular risk in patients on maintenance dialysis.

The concentrations of the markers of inflammation and oxidative stress indicated increase of these processes in studied dialysis patients. Chronic inflammation and oxidative stress are important non-traditional risk factors of cardiovascular diseases in dialysis patients. Clinically, alterations of these markers together with malnutrition associated with poor prognosis.

Analysis of results allows the suggestion that longer treated dialysis patients have a lower BMI, lower levels of leptin and higher levels of inflammatory markers.

The results indicate the need for monitoring nutritional status in order to prevent malnutrition even in the presence of overweight or obesity. Treatment of malnutrition is very difficult as ongoing studies still are evaluating the usefulness of new drugs, which

could be applied. In the present study, it was proved that a simple intervention consisting of oral nutritional supplementation brings the beneficial effects of improved appetite and nutritional status in patients on dialysis.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(2):198-207.
2. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4 Suppl 3):192-240.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1-253.
4. US Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2006 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 1):1-296.
5. www.kidney.org. [cited 2010].
6. Aalten J, Christiaans MH, de Fijter H, Hene R, van der Heijde JH, Roodnat J, Surachno J, Hoitsma A. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int* 2006; 19(11):901-907.
7. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 65(2):597-605.
8. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, Jardine A, Holdaas H. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 77(1):44-50.
9. Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Adiponectin in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2009; 22(4):391-395.
10. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(19-20):2485-2496.
11. Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Selgas R. Brain activation in uremic anorexia. *J Ren Nutr* 2007; 17(1):57-61.
12. Aguilera A, Selgas R, Codoceo R, Bajo A. Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int* 2000; 20(6):810-816.
13. Aminzadeh MA, Pahl MV, Barton CH, Doctor NS, Vaziri ND. Human uraemic plasma stimulates release of leptin and uptake of tumour necrosis factor- α in visceral adipocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12):3626-3631.
14. Andrulli S, Di Filippo S, Manzoni C, Stefanelli L, Floridi A, Galli F, Locatelli F. Effect of Synthetic Vitamin E-Bonded Membrane on Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients: A Pilot Study. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(1):82-89.
15. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, Laville M, Legerve X. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(7):1679-1686.
16. Arslan Y, Kiziltan G. Nutrition-related cardiovascular risk factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010; 20(3):185-192.

17. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22(2):191-196.
18. Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(10):3041-3046.
19. Axelsson J. Obesity in chronic kidney disease: good or bad? *Blood Purif* 2008; 26(1):23-29.
20. Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151:165-174.
21. Ayerden Ebinc F, Ebinc H, Derici U, Aral A, Aybay C, Tacoy G, Koc E, Mutluay R, Altok Reis K, Erten Y, Arinsoy T, Sindel S. The relationship between adiponectin levels and proinflammatory cytokines and left ventricular mass in dialysis patients. *J Nephrol* 2009; 22(2):216-223.
22. Barreto Silva MI, Avesani CM, Vale B, Lemos C, Bregman R. Agreement between anthropometry and bioelectrical impedance for measuring body fat in nonobese and obese nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2008; 18(4):355-362.
23. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, Fliser D. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1091-1098.
24. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9):2366-2372.
25. Beige J, Heipmann K, Stumvoll M, Korner A, Kratzsch J. Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(2):163-173.
26. Berentzen T, Sorensen TI. Effects of intended weight loss on morbidity and mortality: possible explanations of controversial results. *Nutr Rev* 2006; 64(11):502-507.
27. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8):947-953.
28. Berger JP. Role of PPARgamma, transcriptional cofactors, and adiponectin in the regulation of nutrient metabolism, adipogenesis and insulin action: view from the chair. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 Suppl 1:S3-4.
29. Bergstrom J. Nutrition and adequacy of dialysis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:261-267.
30. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998; 37(3):586-600.
31. Block GA H-ST, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):607-617.
32. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56(3):1078-1083.
33. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gaftor U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with

- antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9237):1213-1218.
34. Bonforte G. GP, Zerbi S. . Improved of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high--volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20(4):357-363.
 35. Bonomini M, Forster S, De Risio F, Rychly J, Nebe B, Manfrini V, Klinkmann H, Albertazzi A. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(9):1654-1661.
 36. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi Fanelli F, Luciani G. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3):371-386.
 37. Bossola M, Tazza L, Luciani G. Mechanisms and treatment of anorexia in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2009; 19(1):2-9.
 38. Brymora A, Flisinski M, Grzesk G, Szadujkis-Szadurski L, Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J. Inflammation, malnutrition and vascular contraction in experimental chronic kidney disease. *J Nephrol* 2007; 20(4):423-429.
 39. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992; 23:1-34.
 40. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(8):742-755.
 41. Bzoma B D-SA, Dudziak M, Rutkowski B. Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 25(147):209-216.
 42. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62(3):1054-1059.
 43. Calle EE, Teras LR, Thun MJ. Obesity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2197-2199.
 44. Campbell KL, MacLaughlin HL. Unintentional Weight Loss Is an Independent Predictor of Mortality in a Hemodialysis Population. *J Ren Nutr* 2010.
 45. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9):2583-2591.
 46. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli TC, Chen SM, Torres MA. Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal disease care. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):808-816.
 47. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P, Gil F, Selgas R, Lindholm B. Appetite disorders in uremia. *J Ren Nutr* 2008; 18(1):107-113.
 48. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Barany P, Suliman ME, Lindholm B, Stenvinkel P, Qureshi AR. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008; 27(4):557-564.
 49. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martin-Ventura JL, Barany P, Heimbürger O, Marron B, Metry G, Snaedal S, Lindholm B, Egido J, Stenvinkel P, Blanco-Colio LM. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(1):110-118.

-
50. Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial* 2009; 22(4):381-386.
 51. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, Barany P, Snaedal-Jonsdottir S, Alvestrand A, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):695-701.
 52. Ceddia RB. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(10):1175-1183.
 53. Chan JY, Che KI, Lam KM, Chow KM, Chung KY, Li PK, Szeto CC. Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in Chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(2):130-134.
 54. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8):2442-2450.
 55. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(2):97-108.
 56. Checherita IA, Turcu F, Dragomirescu RF, Ciocalteu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51(1):21-26.
 57. Chen HY, Kao TW, Huang JW, Chu TS, Wu KD. Correlation of metabolic syndrome with residual renal function, solute transport rate and peritoneal solute clearance in chronic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008; 26(2):138-144.
 58. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(6):912-920.
 59. Choi SJ, Kim NR, Hong SA, Lee WB, Park MY, Kim JK, Hwang SD, Lee HK. Changes in Body Fat Mass in Patients after Starting Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2010:Epub ahead of print.
 60. Chudek J, Adamczak M, Kania M, Holowiecka A, Rozmus W, Kokot F, Wiecek A. Does plasma leptin concentration predict the nutritional status of hemodialyzed patients with chronic renal failure? *Med Sci Monit* 2003; 9(8):377-382.
 61. Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, Lee HB. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010:Epub ahead of print.
 62. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* 2000; 20(1):19-26.
 63. Chung SH, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Identifying and managing malnutrition stemming from different causes. *Perit Dial Int* 2007; 27 Suppl 2:S239-244.
 64. Cohen G, Horl WH. Resistin as a cardiovascular and atherosclerotic risk factor and uremic toxin. *Semin Dial* 2009; 22(4):373-377.
 65. Coleman RA, Herrmann TS. Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1999; 42(6):639-646.

66. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3):349-356.
67. Cumin F, Baum HP, Levens N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol* 1997; 155(3):577-585.
68. Czekalski S, Hozejowski R. Intradialytic amino acids supplementation in hemodialysis patients with malnutrition: results of a multicenter cohort study. *J Ren Nutr* 2004; 14(2):82-88.
69. Daugirdas J, Blake P, Ing T, editors. *Podręcznik dializoterapii*. Lublin: Czelej; 2008.
70. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9):2957-2964.
71. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, Dekker FW. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(3):787-793.
72. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol* 2009; 163:124-131.
73. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19(2):127-135.
74. de Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker JM, Vandenbroucke JP, Dekker FW. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):967-974.
75. Debska S, Kawecka A, Wojnarowski K, Prajs J, Małgorzewicz S, Kunicka D, Zdrojewski Z, Walysiak S, Lipinski J, Rutkowski B. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2000; 23(2):90-96.
76. Delgado AF, Falcao MC, Carrazza FR. [Basis of nutritional support in pediatrics]. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76 Suppl 3:S330-338.
77. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr* 2008; 18(4):332-337.
78. Descamps-Latscha B, Druke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14(3):193-199.
79. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article. *Nutr Hosp* 2008; 23(4):400-407.
80. Dieterle C, Landgraf R. Comorbidities and complications of adiposis. *Internist* 2006; 47(2):141-149.
81. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, Codoceo R, Selgas R. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin,

- and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62(2):242-249.
82. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis. *Blood Purif* 1996; 14(5):388-394.
 83. Dukkupati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is there a role for intradialytic parenteral nutrition? A review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(2):352-364.
 84. Dukkupati R, Noori N, Feroze U, Kopple JD. Dietary protein intake in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis. *Semin Dial* 2010; 23(4):365-372.
 85. Elmadfa I, Freisling H. Nutritional status in Europe: methods and results. *Nutr Rev* 2009; 67 Suppl 1:130-134.
 86. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52(4):942-947.
 87. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(10):1094-1098.
 88. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W, Gafter U, Lai KN, Wiedemann J, Christiansen JS, El Nahas M. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7):2161-2171.
 89. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, Flyvbjerg A, Walker M, Hojlund K, Nolan JJ, Savage DB. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2009; 52(11):2345-2349.
 90. Foley RN. Body mass index and survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(5):435-437.
 91. Fouque D, Guebre-Egziabher F. An update on nutrition in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(1):239-246.
 92. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Trevino-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(4):391-398.
 93. Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, Azar R, Teta D, Plauth M, Cano N. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9):2902-2910.
 94. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R. EBP guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2:45-87.
 95. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704):763-770.
 96. Fruhbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia* 2000; 43(1):3-12.

97. Furst P, Alvestrand A, Bergstrom J. Branched-chain amino acids and branched-chain ketoacids in uremia. *Contrib Nephrol* 1992; 98:44-58.
98. Garibaldi S, Aragno I, Odetti P, Marinari UM. Relationships between protein carbonyls, retinol and tocopherols level in human plasma. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34(4):729-736.
99. Geddes CC, van Dijk PC, McArthur S, Metcalfe W, Jager KJ, Zwinderman AH, Mooney M, Fox JG, Simpson K. The ERA-EDTA cohort study--comparison of methods to predict survival on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4):945-956.
100. Gnacinska M, Małgorzewicz S, Guzek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol* 2010; 61(2):160-168.
101. Gnacinska M, Małgorzewicz S, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol Pol* 2010; 61(1):36-41.
102. Gnacinska M, Małgorzewicz S, Stojek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci* 2009; 54(2):150-157.
103. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2563-2568.
104. Gołębiewska J, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B. Miejsce octanu megestrolu w leczeniu niedożywienia u pacjentów dializowanych. *Nefrol Dial Pol* 2007; (11):66-69.
105. Grzegorzewska AE. [Metabolic syndrome in dialyzed patients. Diagnosis and insulin resistance]. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 28(164):162-165.
106. Grzegorzewska AE. The role of nutritional status in the outcome of peritoneal dialysis patients. *Panminerva Med* 2009; 51(3):163-173.
107. Grzegorzewska AE, Leander M, Mlot-Michalska M. Nutritional status of peritoneal dialysis patients and parameters of dialysis adequacy. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 116(2):736-740.
108. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2005; 15(1):116-120.
109. Guebre-Egziabher F, Draï J, Fouque D. Adiponectin and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17(1):9-12.
110. Guo CH, Wang CL, Chen PC, Yang TC. Linkage of Some Trace Elements, Peripheral Blood Lymphocytes, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients Undergoing Either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2010.
111. Hahn S, Haselhorst U, Quadbeck B, Tan S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(2):287-294.
112. Hakemi MS, Golbabaei M, Nassiri A, Kayedi M, Hosseini M, Atabak S, Ganji MR, Amini M, Saddadi F, Najafi I. Predictors of patient survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis: 10-year experience in 2 major centers in Tehran. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(1):44-49.
113. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 1999; 55(4):1580-1581.

114. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:33-50.
115. Hanefeld M, Ceriello A, Schwarz PE, Bornstein SR. The challenge of the Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2007; 39(9):625-626.
116. Hasuike Y, Nakanishi T, Otaki Y, Nanami M, Tanimoto T, Taniguchi N, Takamitsu Y. Plasma 3-deoxyglucosone elevation in chronic renal failure is associated with increased aldose reductase in erythrocytes. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):464-471.
117. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(3):359-371.
118. Hellstrom L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med* 2000; 247(4):457-462.
119. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ, Kritzing M, Wuister S, Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10(1):7-15.
120. Hicks VL, Stolarczyk LM, Heyward VH, Baumgartner RN. Validation of near-infrared interactance and skinfold methods for estimating body composition of American Indian women. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(2):531-539.
121. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22(6):636-643.
122. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3):633-638.
123. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1):139-148.
124. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3:53-55.
125. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1595-1599.
126. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93(2):119-126.
127. Iglesias P, Diez JJ. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(7):2066-2077.
128. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(2):162-167.
129. Ikizler TA. Parenteral nutrition offers no benefit over oral supplementation in malnourished hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(2):76-77.

130. Ikizler TA. Role of nutrition for cardiovascular risk reduction in chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11(2):162-171.
131. Inagi R, Miyata T, Ueda Y, Yoshino A, Nangaku M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. Efficient in vitro lowering of carbonyl stress by the glyoxalase system in conventional glucose peritoneal dialysis fluid. *Kidney Int* 2002; 62(2):679-687.
132. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, van der Sande FM, Wodzig WK, Konings CJ, Leunissen KM, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):243-248.
133. Jager KJ, Merkus MP, Huisman RM, Boeschoten EW, Dekker FW, Korevaar JC, Tijssen JG, Krediet RT. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6):1272-1279.
134. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10(1):1-5.
135. Jansen MA, Korevaar JC, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(1):157-163.
136. Jiang N, Qian J, Lin A, Fang W, Cao L, Wang Q, Ni Z, Lindholm B, Axelsson J, Yao Q. Improved plasma amino acids pattern following 12 months of supplemented low-protein diet in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2010; 32(6):709-715.
137. Jiang N, Qian J, Sun W, Lin A, Cao L, Wang Q, Ni Z, Wan Y, Linholm B, Axelsson J, Yao Q. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(8):2551-2558.
138. Jin D, Phillips M, Byles JE. Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(4):237-241.
139. Joannidis M, Rauchenzauner M, Leiner B, Rosenkranz A, Ebenbichler CF, Laimer M, Tatarczyk T, Meusburger E, Mayer G. Effect of intradialytic parenteral nutrition in patients with malnutrition-inflammation complex syndrome on body weight, inflammation, serum lipids and adipocytokines: results from a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(6):789-795.
140. Johansen KL, Kutner NG, Young B, Chertow GM. Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(3):543-549.
141. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2):324-332.
142. Johnson DW. What is the optimal fat mass in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2007; 27 Suppl 2:S250-254.
143. Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Rigby RJ, Campbell SB, Nicol DL, Hawley CM. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2000; 20(6):715-721.

144. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Winkles JA, Lorz C, Egido J, Ortiz A. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006; 70(10):1750-1758.
145. Kalantar-Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15(1):142-147.
146. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 2006; 26(2):118-133.
147. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8):1439-1444.
148. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):793-808.
149. Kalantar-Zadeh K, Block G, Kelly MP, Schroepfer C, Rodriguez RA, Humphreys MH. Near infra-red interactance for longitudinal assessment of nutrition in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2001; 11(1):23-31.
150. Kalantar-Zadeh K, Dunne E, Nixon K, Kahn K, Lee GH, Kleiner M, Luft FC. Near infra-red interactance for nutritional assessment of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(1):169-175.
151. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol* 2006; 151:57-69.
152. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6):1507-1519.
153. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, Greenland S. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3):489-500.
154. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC KF. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients; special review article for the 25th anniversary of the Seminars in Nephrology. *Semin Nephrol* 2006; 26:118-133.
155. Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001; 24(9):1620-1623.
156. Kato A, Odamaki M, Maruyama Y, Hishida A. Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 56(5):370-377.
157. Kaysen GA. Association between inflammation and malnutrition as risk factors of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2006; 24(1):51-55.
158. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2548-2556.
159. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, Frolich JC. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(3):594-600.

160. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1):236-244.
161. Klar S. Oxygen radicals and renal diseases. *Miner Electrocyte Metab* 1997; 23:140-143.
162. Kopple JD. Abnormal amino acid and protein metabolism in uremia. *Kidney Int* 1978; 14(4):340-348.
163. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 1999; 129(1S Suppl):247-251.
164. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(6):1257-1266.
165. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56(3):1136-1148.
166. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11):2916-2922.
167. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, Cooper R. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5):1453-1459.
168. Książek A, Rutkowski B, editors. *Nefrologia*. 1 ed. Lublin: Czelej; 2004.
169. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277(29):25863-25866.
170. Kwan BC, Beddhu S. A story half untold: adiposity, adipokines and outcomes in dialysis population. *Semin Dial* 2007; 20(6):493-497.
171. Lai KN, Leung JC. Inflammation in Peritoneal Dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010; 116(1):11-18.
172. Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL, Tse KC, Chan TM, Lai KN. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(5):1445-1450.
173. Li PK, Kwan BC, Ko GT, Chow KM, Leung CB, Szeto CC. Treatment of metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29 Suppl 2:149-152.
174. Li PK, Kwan BC, Ko GT, Chow KM, Leung CB, Szeto CC. Treatment of metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29 Suppl 2:S149-152.
175. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6(1):13-21.
176. Lindholm B, Alvestrand A, Furst P, Bergstrom J. Plasma and muscle free amino acids during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1989; 35(5):1219-1226.
177. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360(9326):57-58.

-
178. Lipschitz DA, Mitchell CO. The correctability of the nutritional, immune, and hematopoietic manifestations of protein calorie malnutrition in the elderly. *J Am Coll Nutr* 1982; 1(1):17-25.
 179. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7):1272-1280.
 180. Longenecker JC, Coresh J, Klag MJ, Powe NR, Fink NE, Marcovina SM. Lipoprotein(a) level as a predictor of cardiovascular disease and small apolipoprotein(a) isoforms in dialysis patients: assay-related differences are important. *Clin Chim Acta* 2008; 397(1-2):36-41.
 181. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103(7):919-925.
 182. Luttik ML, Jaarsma T, Lesman I, Sanderman R, Hagedoorn M. Quality of life in partners of people with congestive heart failure: gender and involvement in care. *J Adv Nurs* 2009; 65(7):1442-1451.
 183. Mafrá D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease: about ghrelin and obestatin. *J Ren Nutr* 2010; 20(2):68-73.
 184. Mafrá D, Jolivot A, Chauveau P, Draí J, Azar R, Michel C, Fouque D. Are ghrelin and leptin involved in food intake and body mass index in maintenance hemodialysis? *J Ren Nutr* 2010; 20(3):151-157.
 185. Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1362-1369.
 186. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411(19-20):1412-1420.
 187. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin and endothelial function in dialyzed patients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(2):190-196.
 188. Małgorzewicz S, Aleksandrowicz-Wrona E, Owczarzak A, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Łysiak-Szydlowska W. Adipokines and Nutritional Status for Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2010.
 189. Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Łysiak-Szydlowska W. Serum concentration of amino acids versus nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008; 18(2):239-247.
 190. Małgorzewicz S, Gnacińska M, Lichodziejewska-Niemierko M. Spożycie wybranych witamin i mikroelementów w grupie chorych dializowanych otrzewnowo. *Żyw Człow Metab* 2005; 32(supl.1):1176-1181.
 191. Małgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M. Niedożywienie i otyłość u chorych dializowanych otrzewnowo. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2(4):216-221.
 192. Małgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Aleksandrowicz-Wrona E, Świetlik D, Rutkowski B, Łysiak-Szydlowska W. Adipokines, endothelial dysfunction and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2010.
 193. Małgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Lizakowski S, Liberek T, Łysiak-Szydlowska W, Rutkowski B. Oxidative stress, inflammation and

- nutritional status during darbepoetin alpha treatment in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2010; 73(3):210-215.
194. Małgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B, Łysiak-Szydłowska W. Nutritional status and oxidative processes in diabetic and nondiabetic peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2004; 14(4):242-247.
195. Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W. Zaawansowane produkty glikacji białek. *MedMetabol* 2005; 9(3):62-68.
196. Małgorzewicz S, Nowakowska A, Dębska-Ślizień A, Lichodziejewska-Niemierko M, Zdrojewski Z, Rutkowski B, Łysiak-Szydłowska W. Zawartość tkanki tłuszczowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych dializami. *Ann Acad Med Gedan* 1997; 27(supl.2):49-54.
197. Małgorzewicz S, Rutkowski P, Jankowska M, Korejwo G, Łysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Wpływ doustnego suplementu diety na stan odżywienia u chorych leczonych metodą hemodializy. *Nefrol Dializoter Pol* 2009; 4(13):221-224.
198. Małyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010.
199. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(11):1407-1433.
200. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277(40):37487-37491.
201. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int Suppl* 1996; 56:56-61.
202. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11):2894-2901.
203. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(2):170-175.
204. Meade A. Protein supplementation with sports protein bars in renal patients. *J Ren Nutr* 2007; 17(3):214-217.
205. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60(5):1844-1850.
206. Milke Garcia Mdel P. [Ghrelin: beyond hunger regulation]. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(4):465-474.
207. Mitch WE, Klahr S. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
208. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations and the indications for dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1):185-189.
209. Miyata T, Wada Y, Cai Z, Iida Y, Horie K, Yasuda Y, Maeda K, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51(4):1170-1181.

210. Mochizuki S, Ono J, Yada T, Ogasawara Y, Miyasaka T, Kimoto M, Kashihara N, Kajiya F. Systemic nitric oxide production rate during hemodialysis and its relationship with nitric oxide-related factors. *Blood Purif* 2005; 23(4):317-324.
211. Molnar MZ, Lukowsky LR, Streja E, Dukkupati R, Jing J, Nissenson AR, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Blood pressure and survival in long-term hemodialysis patients with and without polycystic kidney disease. *J Hypertens* 2010.
212. Moran O, Phillip M. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects--a review. *Pediatr Diabetes* 2003; 4(2):101-109.
213. Moretti HD, Johnson AM, Keeling-Hathaway TJ. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19(4):298-303.
214. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, Kubo H, Shigematsu T, Sakai O, Horiuchi S. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51(1):182-186.
215. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, Stokes MB, Appel GB, Valeri AM, Markowitz GS. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5):1282-1288.
216. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, Witko-Sarsat V, Drueke TB, Lacour B, Thevenin M. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(2):335-340.
217. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukukda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N, Yoshikawa T, Takahashi H, Ono T. Possible involvement of TNF-alpha in left ventricular remodeling in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003; 16(5):641-649.
218. Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E. Body composition and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16(3):241-244.
219. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, Momoi T, Akiba T, Miyazaki T, Nokura K, Hayase F, Tatemichi N, Takei Y. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1997; 51(1):187-194.
220. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43(5):533-549.
221. Norata GD, Baragetti I, Raselli S, Stucchi A, Garlaschelli K, Vettoretti S, Piloni G, Bucciatti G, Catapano AL. Plasma adiponectin levels in chronic kidney disease patients: relation with molecular inflammatory profile and metabolic status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(1):56-63.
222. Okado A, Kawasaki Y, Hasuike Y, Takahashi M, Teshima T, Fujii J, Taniguchi N. Induction of apoptotic cell death by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in macrophage-derived cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225(1):219-224.
223. Okano K, Ohba T, Matsugami K, Uchida K, Nitta K, Kabaya T. Analysis of plasma adipocytokines related to clinical and laboratory data in the maintenance hemodialysis patients. *Intern Med* 2008; 47(15):1379-1386.

224. Park JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Total and high molecular weight adiponectin concentrations in plasma of patients with end-stage renal disease before and after peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(3):181-185.
225. Park SH, Lindholm B. Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29 Suppl 2:S137-144.
226. Payette H, Boutier V, Coulombe C, Gray-Donald K. Benefits of nutritional supplementation in free-living, frail, undernourished elderly people: a prospective randomized community trial. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(8):1088-1095.
227. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.
228. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14):1730-1737.
229. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1):14-17.
230. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):447-452.
231. Pliakogiannis T, Trpeski L, Taskapan H, Shah H, Ahmad M, Fenton S, Bargman J, Oreopoulos D. Reverse epidemiology in peritoneal dialysis patients: the Canadian experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(1):281-288.
232. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11):3149-3157.
233. Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Effect of chronic antioxidant therapy with superoxide dismutase-mimetic drug, tempol, on progression of renal disease in rats with renal mass reduction. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112(1):e31-42.
234. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2):298-309.
235. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Malnutrition-Inflammation Score for risk stratification of patients with CKD: is it the promised gold standard? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(7):354-355.
236. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(3):593-599.
237. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1557-1565.
238. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(4):355-365.
239. Rutkowski B. Leczenie nerkozastępcze. Lublin: Czelej; 2007.

-
240. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce. Gdańsk: Polski Rejestr Nefrologiczny; 2007.
 241. Rutkowski B MS, Łysiak-Szydłowska W [i in]. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrologiczne 2010; 3(2):138-142.
 242. Rutkowski P, Malgorzewicz S, Slominska E, Renke M, Lysiak-Szydłowska W, Swierczynski J, Rutkowski B. Interrelationship between uremic toxicity and oxidative stress. J Ren Nutr 2006; 16(3):190-193.
 243. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, Draibe SA, Cuppari L. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis 2008; 52(1):66-73.
 244. Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, Zhu F, Heymsfield SB, Wang J, Meisels IS, Gotch FA, Kaysen GA, Levin NW. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 70(10):1832-1839.
 245. Satoh N, Naruse M, Usui T, Tagami T, Suganami T, Yamada K, Kuzuya H, Shimatsu A, Ogawa Y. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2004; 27(10):2488-2490.
 246. Schleicher ED. A race for RAGE ligands. Kidney Int 2010; 78(3):234-236.
 247. Scholze A, Tepel M. Role of leptin in reverse epidemiology in chronic kidney disease. Semin Dial 2007; 20(6):534-538.
 248. Seidell JC, Visscher TL, Hoogeveen RT. Overweight and obesity in the mortality rate data: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(11 Suppl):597-601.
 249. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. Semin Cell Dev Biol 1999; 10(1):19-29.
 250. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Body density estimates from upper-body skinfold thicknesses compared to air-displacement plethysmography. Clin Nutr 2010; 29(2):249-254.
 251. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. Kidney Int 2009; 76(2):145-148.
 252. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M, Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 51(6):1980-1985.
 253. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein BJ. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. J Clin Invest 2008; 118(5):1645-1656.
 254. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Hiura Y, Tanaka S, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. Diabetologia 1997; 40(6):676-679.
 255. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001; 44(2):129-146.
 256. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. Kidney Int 2003; 64(5):1838-1844.
 257. Sobotka L, editor. Basic in clinical nutrition. 3 ed. Prague: Galen; 2004.

258. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr* 2004; 14(4):191-200.
259. Stel VS, Tomson C, Ansell D, Casino FG, Collart F, Finne P, Ioannidis GA, De Meester J, Salomone M, Traynor JP, Zurriaga O, Jager KJ. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
260. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--a fire that burns within. *Contrib Nephrol* 2005; 149:185-199.
261. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19(2):143-151.
262. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15(5):329-337.
263. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(7):953-960.
264. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55(5):1899-1911.
265. Stenvinkel P, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67(4):1216-1233.
266. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(7):1303-1309.
267. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C, Axelsson J, Arvidsson S, Schalling M, Barany P, Lindholm B, Nordfors L. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65(1):274-281.
268. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10(4):332-345.
269. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, Zoccali C. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62(5):1791-1798.
270. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3):441-466.
271. Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergstrom J. Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11):2332-2338.
272. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B, Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57(4):1727-1735.

-
273. Suliman ME, Qureshi AR, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Barany P, Heimbürger O, Anderstam B, Rodriguez Ayala E, Divino Filho JC, Alvestrand A, Lindholm B. Inflammation contributes to low plasma amino acid concentrations in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2):342-349.
 274. Sundell MB, Cavanaugh KL, Wu P, Shintani A, Hakim RM, Ikizler TA. Oral protein supplementation alone improves anabolism in a dose-dependent manner in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19(5):412-421.
 275. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Law MC, Li PK. Geriatric nutritional risk index as a screening tool for malnutrition in patients on chronic peritoneal dialysis. *J Ren Nutr* 2010; 20(1):29-37.
 276. Szklarek-Kubicka M, Fijalkowska-Morawska J, Zaremba-Drobnik D, Ucinski A, Czekalski S, Nowicki M. Effect of intradialytic intravenous administration of omega-3 fatty acids on nutritional status and inflammatory response in hemodialysis patients: a pilot study. *J Ren Nutr* 2009; 19(6):487-493.
 277. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):2094-2099.
 278. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008; 100(2):227-235.
 279. Tsai YC, Lee CT, Huang TL, Cheng BC, Kuo CC, Su Y, Ng HY, Yang CC, Chuang FR, Liao SC. Inflammatory marker but not adipokine predicts mortality among long-term hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:19891.
 280. Tsiropoulis G, Alevyzaki F, Triantafyllis G, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. C-reactive protein: "cutoff" point and clinical applicability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2):368; author reply 369.
 281. Tsiropoulis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, Kordinas V, Alevyzaki F, Zoga M, Kyritsis I, Ioannou D, Fatourou A, Nicolaou C. Release of interleukin-6 and its soluble receptors by activated peripheral blood monocytes is elevated in hypocholesterolemic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005; 25(5):484-490.
 282. Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Inaba M, Kakiya R, Tabata T, Miyata T, Nishizawa Y. Advanced glycation end products, carotid atherosclerosis, and circulating endothelial progenitor cells in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 2010.
 283. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80(11):696-702.
 284. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology* 1998; 139(12):4832-4838.
 285. Vennegoor M. Standards for nutritional care revised in the U.K., under review in Europe. *Nephrol News Issues* 1999; 13(6):35-36.
 286. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(10):2323-2330.
 287. Watanabe M, Suliman ME, Qureshi AR, Garcia-Lopez E, Barany P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6):1860-1866.

288. Weikert C, Westphal S, Berger K, Dierkes J, Mohlig M, Spranger J, Rimm EB, Willich SN, Boeing H, Pischon T. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2647-2653.
289. Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, Wu YC, Deoreo PB, Araki A, Glomb MA, Monnier VM. Mechanisms for the formation of glycooxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57(6):2571-2585.
290. Westra WM, Kopple JD, Krediet RT, Appell M, Mehrotra R. Dietary protein requirements and dialysate protein losses in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27(2):192-195.
291. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(3):264-280.
292. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue--a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2):191-195.
293. Wiesholzer M, Harm F, Schuster K, Putz D, Neuhauser C, Fiedler F, Balcke P. Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance hemodialysis treatment. *J Ren Nutr* 2003; 13(3):174-185.
294. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):1-11.
295. Wróblewska R, Aleksandrowicz-Wrona E, Łysiak-Szydłowska W. Przygotowanie materiału biologicznego do analizy metodą HPLC z derywatyzacją przedkolumnową za pomocą OPA. *Diagn Lab* 2007; 43:259-274.
296. Yanagisawa K, Makita Z, Shiroshita K, Ueda T, Fusegawa T, Kuwajima S, Takeuchi M, Koike T. Specific fluorescence assay for advanced glycation end products in blood and urine of diabetic patients. *Metabolism* 1998; 47(11):1348-1353.
297. Young EW AJ, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67(3):1179-1187.
298. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
299. Zanetti M, Barazzoni R, Guarnieri G. Inflammation and insulin resistance in uremia. *J Ren Nutr* 2008; 18(1):70-75.
300. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4):454-457.
301. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R, Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18(9):1207-1213.
302. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9299):2113-2117.

-
303. Zoccali C, Maio R, Tripepi G, Mallamaci F, Perticone F. Inflammation as a mediator of the link between mild to moderate renal insufficiency and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2):64-68.
 304. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):134-141.

11. ANEKS

SUBIEKTYWNA OCENA STANU ODŻYWIENIA WG SKALI 7-PUNKTOWEJ

imię i nazwisko:.....data badania:.....

data urodzenia:.....

HISTORIA ZMIAN MASY CIAŁA:

1. Podstawa wagi:(Sucha masa - 6 msc. wcześniej) / Obecna waga: (Sucha masa dzisiaj)

Aktualny spadek masy ciała/ostatnie 6 miesięcy: % spadku:
(aktualny spadek od podstawy)

2. Zmiana masy ciała w ciągu ostatnich 2 tygodni: (obecny znaczący wzrost może prze-
czyć wcześniejszemu spadkowi)

☐ bez zmian	☐ wzrost	☐ spadek
------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Przedział punktowy: 1 - 7

ODŻYWIENIE:

bez zmian:	☐ odpowiednie	☐ nieodpowiednie		
zmiana:	☐ suboptymalne spożycie	☐ dieta płynna	☐ niskokaloryczna, płynna	☐ głodówka

Czas trwania zmiany diety:

Przedział punktowy: 1 - 7

SYMPTOMY GASTROENTEROLOGICZNE: (włączając anoreksję lub przyczyny anoreksji)

Symptom	Częstotliwość	Czas trwania
anoreksja		
nudności		
wymioty		
biegunka		

Przedział punktowy: 1 - 7

SAMODZIELNOŚĆ:

Opis	Czas trwania
☐ żadnych zaburzeń czynności	
☐ zmiany w funkcjonowaniu	
☐ trudności z chodzeniem	
☐ trudności z normalną aktywnością	
☐ niska aktywność	
☐ pozostawanie na wózku/w łóżku z małą lub żadną aktywnością	
☐ poprawa funkcjonowania	

Przedział punktowy: 1 - 7

STAN CHOROBY/CHORÓB TOWARZYSZĄCYCH W ODNIESIENIU DO ZAPOTRZEBOWANIA:

Podstawowa diagnoza:

.....

Choroby towarzyszące:

.....

☐ normalne wymagania ☐ wzrost zapotrzebowania

Ostry stres metaboliczny: ☐ brak ☐ niski ☐ średni ☐ wysoki

Przedział punktowy: 1 - 7

BADANIE FIZYKALNE

☐ utrata tkanki podskórnej ☐ niektóre obszary ☐ wszystkie obszary
(okolice oczodołów, triceps, biceps, klatka piersiowa)

☐ utrata tkanki mięśniowej ☐ niektóre obszary ☐ wszystkie obszary
(skroń, obojczyk, łopatką, żebra, mięsień czworogłowy uda, łydka, kolano, kłąb)

☐ obrzęki
(powiązane z niedożywieniem)

Przedział punktowy: 1 - 7

OGÓLNA OCENA SGA

Łagodnie niedożywiony do dobrze odżywiony = „6 lub 7” punkty w większości kategorii lub znacząca, kontynuowana poprawa.

Umiarkowanie - średnio niedożywiony = "3, 4, lub 5" punkty. Niejasna oznaka normalnego poziomu lub poważnego niedożywienia.

Poważnie niedożywiony = "1 lub 2" punkty w większości kategorii/znaczące fizyczne oznaki niedożywienia.

Końcowa ocena: 1 - 7

Renilon 7.5

Dieta dla pacjentów z niewydolnością nerek w okresie dializoterapii, kompletna, hiperkaloryczna, bogatobiałkowa, w postaci napoju mlecznego, do podawania doustnego.



- Wysoka zawartość białka, odpowiednia dla pacjentów podczas dializoterapii.
- Obniżony poziom składników mineralnych: Na, K, Cl, Ca, P, Mg.
- Zwiększony poziom przeciwutleniaczy (karotenoidy, wit. E, selen).
- Źródłem węglowodanów są wolno wchłaniane maltodekstryny
- Bezreszkowa.
- Niska zawartość laktozy.
- Bezglutenowa.

Skład na 100 ml

Wartość energetyczna	kJ/kcal	840/200
Białko	g	7,5
% energii		15
Węglowodany, w tym:	g	20,0
- cukry proste i dwucukry	g	4,8
- laktoza	g	0,06
% energii		40,1
Tłuszcz, w tym:	g	10,0
- kw. tłuszczowe nasycone	g	0,9
% energii		44,9
Błonnik pokarmowy	g	-
Składniki mineralne		
Na	mg	59
K	mg	22
Cl	mg	11
Ca	mg	9
P	mg	3
Mg	mg	1

Fe	mg	2,0
Zn	mg	2,0
Cu	µg	405
Mn	mg	0,75
F	mg	0,20
Mo	µg	15
Se	µg	16
Cr	µg	12
I	µg	28
Witaminy		
Wit. A	µg RE	-
Karotenoidy	mg	0,45
Wit. D	µg	-
Wit. E	mg α-TE	5,0
Wit. K	µg	11
Tiamina	mg	0,30
Ryboflawina	mg	0,38
Niacyna	mg NE	3,6
Kwas pantotenowy	mg	1,1
Wit. B6	mg	1,0
Kwas foliowy	µg	100
Wit. B12	µg	0,47
Biotyna	µg	8,0
Wit. C	mg	6,0
Inne		
Cholina	mg	40
L-Karnityna	mg	15
Tauryna	mg	15
Osmolarność	mOsmol/l	410
Potencjalny nerkowy ładunek osmotyczny	mOsmol/l	455

Drabina Cantrila

“Poniżej znajdują się dwie ‘drabiny’, dół drabiny (0) oznacza najgorsze życie jakiego mógłby się Pan(i) spodziewać, wierzchołek (10) najlepsze życie jakiego mógłby się Pan(i) spodziewać. Proszę zakreślić na ‘drabinie’ miejsce w jakim zgodnie z Pani(a) odczuciem znajduje się obecnie Pani(a) życie (1 ‘drabina’) i w jakim spodziewa się Pan(i) znaleźć za trzy lata.

najlepsze życie jakiego mógłbym się spodziewać

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

najgorsze życie jakiego mógłbym się obawiać