



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

*Medical University of Gdańsk*

**Rozprawa doktorska**

Małgorzata Sikorska-Wiśniewska

**Analiza zmian profilu kwasów tłuszczowych i ich korelacji klinicznych  
w przebiegu przewlekłej choroby nerek**

***Analysis of fatty acid profile and its clinical correlations  
in the course of chronic kidney disease***

GDAŃSK 2020

Wydano za zgodą Dziekana Wydziału Lekarskiego

*Issued with the consent of Dean of Medical Faculty*

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny

*Department of Nephrology, Transplantology  
and Internal Medicine Medical University of Gdańsk*

Promotor/Supervisor: prof. dr hab. med. Michał Chmielewski

Gdański Uniwersytet Medyczny  
Medical University of Gdańsk

Składam serdeczne podziękowania mojemu promotorowi  
profesorowi dr. hab. med. Michałowi Chmielewskiemu za nieocenioną pomoc,  
opiekę merytoryczną, cierpliwość oraz zaangażowanie

*Niniejszą pracę dedykuję mojej Rodzinie*

## Spis treści

Lista skrótów.....	4
Streszczenie w języku polskim.....	5
Streszczenie w języku angielskim.....	16
Piśmiennictwo.....	25
Publikacje wchodzące w skład rozprawy.....	28

## Lista skrótów:

AA – kwas arachidonowy (ang. arachidonic acid)

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)

ALA – kwas alfa-linolenowy (ang. alpha-linolenic acid)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

BUN – azot mocznika (ang. blood urea nitrogen)

LA – kwas linolowy (ang. linoleic acid)

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease)

DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. docosahexaenoic acid)

DI – wskaźnik desaturacji (ang. desaturation index)

e-GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)

EPA – kwas eikozapentaenowy (ang. eicosapentaenoic acid)

FFQ-6 – kwestionariusz częstotliwości spożycia żywności (ang. food frequency questionnaire with 6 answers)

GC-MS - chromatografia gazowa ze spektrometrią mas (ang. gas chromatography–mass spectrometry)

HDL – cholesterol o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)

MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. monounsaturated fatty acid)

PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. polyunsaturated fatty acid)

PChN – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)

SCD-1 - desaturaza stearylo-CoA-1 (ang. stearyl CoA desaturase-1)

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe (ang. saturated fatty acid)

TAG – trójglicerydy (ang. triacylglycerols)

# Streszczenie

## Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest schorzeniem, którego częstość i rozpoznawalność wzrasta w ostatnich dekadach. Głównymi przyczynami jest starzenie się społeczeństwa i coraz powszechniejsze występowanie chorób, będących przyczynami PChN, jak cukrzyca, nadciśnienie, miażdżyca. Podobnie jak w populacji ogólnej, podstawową przyczyną zgonów wśród populacji osób z PChN, w tym również pacjentów dializowanych i po przeszczepieniu nerki, jest choroba sercowo-naczyniowa (ChSN). Zaburzenia lipidowe, uznany czynnik ryzyka ChSN w populacji ogólnej, stanowią powszechne powikłanie PChN. Składają się na nie: podwyższone stężenie trójglicerydów (ang. *triacylglycerols* -TAG) oraz obniżone stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein* – HDL). W populacji ogólnej, do czynników ryzyka ChSN zalicza się również zaburzenia w profilu kwasów tłuszczowych, jednak dotychczas niewiele badań skupiało się na ich analizie w przebiegu PChN. Kwasy tłuszczowe stanowią grupę kwasów karboksylowych o rozlicznych funkcjach w organizmie. Te, które nie mają wiązania podwójnego w swojej budowie nazywa się nasyconymi kwasami tłuszczowymi (ang. *saturated fatty acids* - SFA), w przeciwieństwie do kwasów, które mają jedno wiązanie podwójne (jednonienasycone kwasy tłuszczowe; ang. *monounsaturated fatty acids* - MUFA), bądź kilka (wielonienasycone kwasy tłuszczowe; ang. *polyunsaturated fatty acids* - PUFA). Istnieje wiele przesłanek świadczących o korzystnym wpływie PUFA w redukcji ryzyka ChSN w populacji ogólnej [1]. Dwie najważniejsze grupy PUFA to kwasy n-3 oraz n-6, a ich głównymi reprezentantami są, odpowiednio: kwas alfa-linolenowy (ang. *alpha-linolenic acid* - ALA) oraz linolowy (ang. *linoleic acid* - LA). Oba są egzogenne, czyli muszą być dostarczone z dietą. Produkcja endogenna pozostałych kwasów

n-3 o największej bioaktywności, czyli kwasu eikozapentaenowego (ang. *eicosapentaenoic acid* - EPA) oraz dokozaheksaenowego (ang. *docosahexaenoic acid* - DHA) jest na tyle mała, że również konieczna jest ich podaż z pożywieniem. Ich głównym źródłem są tłuste ryby morskie, w przeciwieństwie do ALA, którego źródłem są przede wszystkim oleje roślinne. Uważa się, że n-3 PUFA wywierają swój kardioprotekcyjny wpływ poprzez obniżanie stężenia TAG, a także redukcję ciśnienia tętniczego, działanie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe [2]. Rola kwasów n-6, takich jak LA czy kwasu arachidonowego (ang. *arachidonic acid* - AA), nie jest do końca wyjaśniona. Badania sugerują, że zwiększony stosunek kwasów n-6 do n-3 wiąże się z działaniem prozapalnym i może przyspieszać procesy miażdżycowe, jednak wiele z badań potwierdza, że niedobór kwasów n-6 PUFA również może nie być korzystny [3]. W przeciwieństwie do niezbędnych kwasów tłuszczowych, które są dostarczane jedynie z dietą, MUFA mogą być syntetyzowane również endogennie. Większość badań, które oceniało wpływ MUFA w diecie na układ sercowo-naczyniowy wykazało działanie ochronne, jednak uważa się, że endogenna synteza MUFA związana jest z chorobami metabolicznymi i może być markerem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [4] [5]. Na zmieniony profil kwasów tłuszczowych wśród pacjentów z PChN może wpływać wiele czynników, takich jak gorszy apetyt, ograniczenia dietetyczne, ale i zmieniony metabolizm, czy przyjmowane leki. ChSN jest główną przyczyną zgonów wśród tej grupy chorych. Biorąc pod uwagę potencjalny wpływ kwasów tłuszczowych w diecie na układ sercowo-naczyniowy wśród populacji osób z PChN, analiza ich profilu może mieć wpływ na lepsze zrozumienie korelacji między przebiegiem choroby, czynnikami dietetycznymi a ryzykiem sercowo-naczyniowym pacjentów.

Cel pracy ogólny:

Celem pracy jest analiza profilu kwasów tłuszczowych wśród populacji z PChN uwzględniając stadium choroby, formę leczenia oraz dietę.

Cele szczegółowe:

- Przegląd piśmiennictwa dotyczący roli PUFA w PChN

- Ocena profilu kwasów tłuszczowych w surowicy osób dializowanych
- Ocena zawartości MUFA w surowicy w przebiegu PChN, jako potencjalnego czynnika zwiększającego ryzyko sercowo-naczyniowe
- Ocena PUFA w surowicy pacjentów po przeszczepieniu nerki, w porównaniu do pacjentów z PChN leczoną zachowawczo oraz grupy kontrolnej; ocena PUFA w tkance tłuszczowej pacjentów z PChN

Cele rozprawy zostały zrealizowane w cyklu czterech artykułów opublikowanych w latach 2016-2020 na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych. Składają się na nią trzy spójne tematycznie prace oryginalne (publikacje 2-4) oraz jedna praca poglądowa (publikacja 1).

#### **Publikacja 1.**

**Kwasy omega-3 a przewlekła choroba nerek—czy suplementacja jest zasadna i w jakich grupach pacjentów? Forum Nefrol. 2016; t. 9, nr 4, s. 223–228**

Badania sugerują działanie ochronne kwasów omega, czyli n-3 PUFA, na układ sercowo-naczyniowy w populacji ogólnej [6]. Prawdopodobny mechanizm kardioprotekcji obejmuje m.in. właściwości przeciwzapalne, antyagregacyjne, przeciwoksydacyjne. Jako że w patogenezie wielu chorób nerek znaczenie ma właśnie proces zapalny oraz stres oksydacyjny, wysunięto podejrzenie, że n-3 PUFA mogą mieć również działanie nefroprotekcyjne.

W kłębuszkowych zapaleniach nerek duży białkomocz jest czynnikiem zwiększającym ryzyko progresji PChN. Istnieją badania, w których wykazano redukcję białkomoczu i spowolnienie progresji nefropatii IgA przez n-3 PUFA [7] [8]. Jednak metaanaliza z 2012 r., choć potwierdziła redukcję białkomoczu, nie wykazała zwolnienia progresji PChN [9]. Wytyczne KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) sugerują suplementację kwasów n-3 PUFA w nefropatii IgA w przypadku utrzymującego się białkomoczu powyżej 1g/dobę, mimo leczenia inhibitorami ACE lub sartanami przez 3-6 miesięcy [10].

Istnieją doniesienia, że niski poziom n-3 PUFA wśród pacjentów hemodializowanych może być niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [11]. Opisano również potencjalnie korzystny wpływ ich suplementacji na profil lipidowy w tej grupie chorych [12]. Suplementacja n-3 PUFA może stanowić narzędzie wspomagające w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji. Mając na uwadze działanie przeciwagregacyjne i przeciwzakrzepowe wysunięto przypuszczenie, że mogą także one przedłużać żywotność dostępu naczyniowego u pacjentów hemodializowanych, jednak nie udało się potwierdzić początkowo obiecujących wyników [13] [14] [15].

### **Publikacja 2.**

**Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass. Ren Fail, 2017. 39(1): p. 406-412**

Osoby dializowane często prezentują zaburzenia lipidowe, jednak dokładny wpływ dyslipidemii na progresję miażdżycy w tej populacji nie jest jasny. Obniżona zawartość n-3 PUFA u pacjentów dializowanych może mieć związek z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Celem badania była ocena profilu n-3 PUFA w surowicy pacjentów dializowanych. Do badania zakwalifikowano 33 osoby dializowane (10 pacjentów hemodializowanych i 23 pacjentów dializowanych otrzewnowo) oraz 22-osobową grupę kontrolną bez choroby nerek w wywiadzie. Oceniono trzy najważniejsze n-3 PUFA: ALA, EPA i DHA w surowicy pacjentów, pobranej na czczo i przechowywanej w  $-80^{\circ}\text{C}$  do czasu analizy przy pomocy chromatografii gazowej ze spektrometrią mas (GC-MS). Zawartość wyrażono jako odsetek wagowy wszystkich badanych kwasów tłuszczowych. Oznaczono również stężenie albumin, CRP oraz lipidogram. Przy pomocy wieloczęstotliwościowej bioimpedancji elektrycznej oceniono skład ciała pacjentów dializowanych.

Zawartość badanych kwasów n-3 PUFA była istotnie niższa wśród pacjentów dializowanych, w porównaniu do grupy kontrolnej. Odsetek ALA wyniósł  $0.21 \pm 0.09\%$  wśród pacjentów dializowanych i  $0.33 \pm 0.11\%$  w grupie kontrolnej ( $p < .001$ ). Dla EPA, odpowiednie wartości to:  $0.59 \pm 0.23$  versus  $1.15 \pm 0.87$  ( $p < .001$ ), a dla DHA  $1.11 \pm 0.50$  versus  $1.75 \pm 0.87$  ( $p < .001$ ). Poziomy DHA i EPA w



surowicy były ze sobą silnie skorelowane, jednak wśród grupy dializowanej korelacja ta była słabsza niż w grupie kontrolnej ( $r = .39$ ,  $p < .05$  versus  $r = .72$ ,  $p < .001$ ). Zawartość ALA malała wraz z czasem trwania dializoterapii ( $r = -0.45$ ;  $p < .05$ ), obserwacja ta dotyczyła również EPA i DHA, jednak korelacje te nie były istotne statystycznie (odpowiednio:  $r = -.17$ ,  $p = .36$  oraz  $r = -.21$ ,  $p = .25$ ). Nie obserwowano zależności między zawartością n-3 PUFA a cholesterolem całkowitym, cholesterolem o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein* - LDL) i HDL ani poziomem trójglicerydów. Nie było również zależności między n-3 PUFA a markerem stanu zapalnego CRP oraz albuminą, służącą przede wszystkim do oceny stanu odżywienia.

Stwierdzono silną korelację między zawartością n-3 PUFA w surowicy a ilością tkanki tłuszczowej w grupie osób dializowanych. Dla DHA, współczynnik korelacji wynosił  $r = .48$ ;  $p = .006$ , a dla EPA  $r = .40$ ;  $p = .03$ . W przypadku ALA, tendencja była podobna, jednak nie uzyskano istotności statystycznej. Na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji osób dializowanych składa się wiele czynników, które dzieli się na tradycyjne i nietradycyjne. Do nietradycyjnych należą między innymi niedożywienie oraz przewlekły stan zapalny. n-3 PUFA, poprzez swoje właściwości przeciwzapalne, mogą działać korzystnie, biorąc pod uwagę, że przewlekły stan zapalny, częsty w zaawansowanych stadiach PChN, może przyczyniać się do wyniszczenia, które jest bardzo obciążającym czynnikiem rokowniczym wśród pacjentów dializowanych [16]. Otyli pacjenci dializowani cechują się lepszym rokowaniem, jest to zjawisko przeciwne do obserwowanego w populacji ogólnej i dlatego nosi miano odwrotnej epidemiologii [17]. W niniejszej pracy, pacjenci z większą ilością tkanki tłuszczowej cechowali się korzystniejszym profilem n-3 PUFA. Być może wyższa zawartość n-3 PUFA była jedynie wskaźnikiem lepszego stanu odżywienia, ale nie można wykluczyć, że n-3 PUFA u otyłych pacjentów dializowanych mają niezależne działanie ochronne, tłumacząc, choćby częściowo, zjawisko odwrotnej epidemiologii.

### **Publikacja 3.**

**Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. Pol Arch Intern Med, 2018. 128(12): p. 755-763.**

W przeciwieństwie do niezbędnych kwasów tłuszczowych, które muszą być dostarczone z dietą, MUFA są kwasami endogennymi, co oznacza, że mogą być również syntetyzowane przez organizm. Za endogenną produkcję w głównej mierze odpowiedzialna jest aktywność enzymu desaturazy stearylo-CoA-1 (SCD1) [5]. Źródłem egzogennych MUFA są m.in. oleje roślinne, oliwki, awokado, a także produkty mleczne. Sugeruje się działanie ochronne MUFA w diecie na układ sercowo-naczyniowy, aczkolwiek są badania, których wyniki tego nie potwierdzają [18] [19]. Wysoka synteza endogennych MUFA może być związana z występowaniem chorób metabolicznych, a według niektórych autorów aktywność enzymu SCD1 może być markerem zwiększonej śmiertelności, także wśród pacjentów dializowanych [20]. W niniejszym badaniu wzięło udział 207 uczestników: 40 pacjentów z PCHN w stadium G1-2, 24 pacjentów w stadium G3a, 24 pacjentów w stadium G3b, 19 pacjentów w stadium G4-5, 24 pacjentów hemodializowanych, 22 pacjentów dializowanych otrzewnowo, 24 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Grupa kontrolna składała się z 30 osób. Nawyki żywieniowe sprawdzono za pomocą kwestionariusza częstotliwości spożywania pokarmów (ang. *Food Frequency Questionnaire with 6 answers* - FFQ-6). Zawartość kwasów tłuszczowych oceniono w surowicy pobranej na czczo, przy pomocy GC-MS.

Całkowita ilość ośmiu ocenionych MUFA wrosła wraz ze stopniem niewydolności nerek. Wśród grupy kontrolnej zawartość MUFA wynosiła  $29.6 \pm 0.6\%$ , wśród chorych PChN w stadiach G1-2 wynosiła:  $29.6 \pm 0.5\%$ , w PChN G3a:  $30.2 \pm 0.7\%$ , w stadium G3b:  $31.4 \pm 0.7\%$ , w PChN G4-5:  $32.2 \pm 0.5\%$ , wśród pacjentów hemodializowanych:  $33.2 \pm 1.0\%$ , wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo  $33.6 \pm 0.9\%$  ( $p < 0.05$ ). Pacjenci po przeszczepieniu nerki cechowali się nieco mniejszą zawartością MUFA:  $31.7 \pm 0.7\%$ , niż pacjenci w grupie PChN G4-5, jednak bez istotności statystycznej. Obserwowano

dodatnią korelację między MUFA w surowicy a stężeniem kreatyniny i azotu mocznika (ang. *blood urea nitrogen* - BUN), a także korelację ujemną między MUFA a współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate* - eGFR). Wartości wynosiły odpowiednio:  $r = 0.23$ ,  $r = 0.25$ , oraz  $r = -0.28$ ,  $p < 0.01$ . Z powyższej analizy dotyczącej stężenia kreatyniny, BUN oraz eGFR wyłączone oczywiście pacjentów dializowanych. Istniała silna korelacja dodatnia między poziomem MUFA a stężeniem TAG oraz ujemna z HDL, odpowiednio:  $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$  i  $r = -0.45$ ,  $p < 0.01$ . W analizie wieloczynnikowej, zawartość MUFA okazała się jednym z najsilniejszych niezależnych predyktorów ChSN wśród pacjentów z PChN ( $p < 0.01$ ). Aktywność SCD1 oceniono za pomocą wskaźnika desaturacji (DI) czyli stosunku kwasu oleinowego, który jest kwasem jednonienasyconym do stearynowego, który jest kwasem nasyconym. DI, podobnie jak zawartość MUFA w surowicy, również wzrastał wraz z postępowaniem niewydolności nerek. Według kwestionariusza FFQ-6, dieta pacjentów z PChN była uboższa w produkty bogate w MUFA, jednak nie obserwowano istotnych korelacji pomiędzy zawartością MUFA w surowicy a ich spożyciem w diecie.

Hipertriglicydemia, która bardzo często towarzyszy pacjentom z PChN, potencjalnie może przyczyniać się do progresji niewydolności nerek [21]. Biorąc pod uwagę, że MUFA są substratami dla syntezy TAG, niewykluczone, że hipertriglicydemia w tej grupie chorych może, przynajmniej częściowo, wynikać ze zwiększonej endogennej syntezy MUFA w przebiegu choroby. Jak wspomniano wyżej, większość badań wskazuje, że MUFA pochodzenia egzogenne, czyli dostarczone w diecie, mają raczej właściwości ochronne na układ sercowo-naczyniowy [4]. Może wynikać to z mniejszego spożycia SFA, lub mniejszej aktywności SCD1. Mimo ograniczeń badania, którymi były przede wszystkim stosunkowo niewielka grupa chorych oraz jego przekrojowy charakter, w niniejszej pracy wykazano wzrost zawartości MUFA wraz z postępowaniem choroby nerek, najprawdopodobniej w mechanizmie zwiększonej aktywności SCD1, a także jego związek ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów z PChN.

#### **Publikacja 4.**

##### **Disorders of serum polyunsaturated fatty acids (PUFA) in renal transplant patients. Transplantation**

**Proc. 2020, w druku**

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest niższe niż u pacjentów dializowanych, jednak ChNS pozostaje główną przyczyną zgonów w tej populacji [22] [23]. Mając na uwadze potencjalny kardioprotekcyjny wpływ PUFA, oceniono zawartość najważniejszych kwasów n-3: EPA, DHA, ALA i kwasów n-6: LA oraz AA, wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki (n=24), pacjentów z PChN leczoną zachowawczo w stadiach 2-5 (n=67) i grupy kontrolnej (n=43). Dietę oceniono za pomocą kwestionariusza FFQ-6. Grupa pacjentów po przeszczepieniu prezentowała znacząco niższy poziom badanych PUFA w surowicy. W grupie kontrolnej zawartość ALA wynosiła  $0.33 \pm 0.11\%$ , w PChN 2-5  $0.28 \pm 0.11\%$ , w grupie osób po przeszczepieniu nerki  $0.21 \pm 0.08\%$  ( $p < 0.001$ ). Dla EPA, wartości te wynosiły odpowiednio:  $1.06 \pm 0.68\%$ ,  $0.82 \pm 0.43\%$  oraz  $0.65 \pm 0.32\%$  ( $p = 0.005$ ), a dla DHA:  $1.15 \pm 0.44\%$ ,  $0.98 \pm 0.39\%$ ,  $0.88 \pm 0.37\%$  ( $p = 0.023$ ). Kwasy n-6 PUFA: LA oraz AA prezentowały tę samą tendencję. Zawartość LA w surowicy wynosiła  $26.00 \pm 3.62\%$  w grupie kontrolnej,  $24.90 \pm 4.51\%$  w grupie PChN 2-5, oraz  $24.17 \pm 4.00\%$  w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki ( $p = 0.19$ ). Dla AA, wartości te wynosiły odpowiednio:  $5.55 \pm 1.11\%$ ,  $4.84 \pm 1.2\%$ ,  $4.04 \pm 0.86\%$  ( $p < 0.001$ ). Pacjenci po przeszczepieniu nerki cechowali się niższym spożyciem tłustych ryb, które są głównym źródłem EPA i DHA oraz soi, orzechów czy siemienia lnianego, które są z kolei źródłem ALA, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. We wszystkich grupach obserwowano ujemną korelację między TAG, a EPA i DHA, jednak korelacje te były istotne statystycznie tylko dla grupy kontrolnej. Nie było istotnej różnicy między badanymi PUFA a poziomem CRP, albuminą czy wskaźnikiem masy ciała (ang. *body mass index* - BMI).

W drugiej części badania, poddano analizie podskórną tkankę tłuszczową 26 pacjentów pobraną w trakcie procedury przeszczepienia nerki (grupa była heterogeniczna: 16 osób dializowanych, 5 osób otrzymujących wyprzedzającą transplantację, 5 osób po przeszczepieniu nerki z niewydolnością graftu

otrzymujących wyprzedzającą retransplantację) oraz 9 osób z grupy kontrolnej, poddanych planowej operacji przepukliny. Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w zawartości badanych kwasów tj. ALA, EPA, DHA, LA i AA w tkance tłuszczowej.

Mimo że przeżywalność pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki jest znacząco lepsza, niż chorych dializowanych, nadal największym zagrożeniem dla tej grupy pacjentów jest zgon z powodu ChSN. Dieta, poprzez m.in. wpływ na profil lipidowy, może wywierać wpływ kardioprotekcyjny, a zastąpienie SFA kwasami PUFA obniża ryzyko sercowo-naczyniowe zarówno w populacji ogólnej, jak i pacjentów z chorobami nerek [24] [25]. W niniejszej pracy pacjenci po przeszczepieniu nerki cechowali się niższą zawartością badanych kwasów n-3 i n-6 PUFA w surowicy. Chociaż stwierdzono różnice w diecie w zakresie produktów, które są głównym źródłem EPA, DHA, ALA, LA oraz AA, nie były to różnice znamienne statystycznie. Może to świadczyć o tym, że wpływ na zmieniony profil kwasów tłuszczowych w tej grupie chorych mają inne czynniki, np.: zmieniony metabolizm, toksemia mocznikowa. Według niektórych autorów, także leczenie immunosupresyjne może przyczyniać się do zaburzeń profilu kwasów tłuszczowych w organizmie [26].

W badaniu opublikowanym przez Neto i wsp., wyższe spożycie EPA i DHA w diecie wiązało się z niższą śmiertelnością po przeszczepieniu nerki [27]. Z kolei w metaanalizie przeprowadzonej przez Lima i wsp., nie wykazano wystarczających dowodów z badań randomizowanych, by zalecić olej rybi celem poprawy przeżywalności graftu i pacjenta, jednak zauważono korzystny wpływ na cholesterol HDL oraz ciśnienie rozkurczowe [28].

Jednym z ograniczeń tego badania jest stosunkowo niewielka grupa osób po przeszczepieniu nerki, co może mieć wpływ na brak istotności statystycznej w różnicy spożywania produktów bogatych w PUFA. Trzeba również pamiętać, że kwestionariusz żywienia bazował na pamięci pacjentów, co oczywiście może wiązać się brakiem dokładności i możliwością błędnej oceny częstości spożywania produktów. Również z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów w drugiej części badania, trudno interpretować brak różnic w zawartości PUFA w tkance tłuszczowej.

Mimo powyższych ograniczeń, wykazano zmniejszoną zawartość PUFA w surowicy pacjentów po przeszczepieniu nerki. Brak istotności statystycznej w spożywaniu pokarmów, które są źródłem PUFA między grupami wskazuje na możliwość innej genezy tych zaburzeń, takich jak zmieniony metabolizm wtórny do przyjmowanych leków, czy wyższe stężenie toksyn mocznicowych.

## Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

### Praca pogładowa

1. Sikorska-Wiśniewska M., Chmielewski M. **Kwasy omega-3 a przewlekła choroba nerek—czy suplementacja jest zasadna i w jakich grupach pacjentów?** Forum Nefrol. 2016; t. 9, nr 4, s. 223–228

IF=0; MNiSW=5

### Prace oryginalne

2. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Rutkowski B., Chmielewski M. **Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass.** Ren. Fail. 2017; vol. 39, nr 1, s. 406-412

IF=1.440; MNiSW=15

3. Mika A., Sikorska-Wiśniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Śledziński T., Chmielewski M. **Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease.** Pol. Arch. Med. Wewn. 2018; vol. 128, nr 12, s. 755-763

IF= 2.882; MNiSW=30

4. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Czaplinska M., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A., Chmielewski M. **Disorders of serum polyunsaturated fatty acids (PUFA) in renal transplant patients.** Transplantation Proc. 2020, w druku

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.106>

IF=0.959; MNiSW=40

**Łączna wartość IF=5,281, MNiSW=90 (na dzień 05.06.2020)**

# Summary

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) has increased in recent decades in terms of its prevalence and recognition. The major culprits include increasing senility of the population as well as the growing prevalence of diseases that lead to CKD, as diabetes mellitus, hypertension and atherosclerosis. Alike the general population, cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in patients with CKD, including patients on maintenance dialysis and renal transplant recipients. Dyslipidemia, which is an acknowledged risk factor of cardiovascular risk in the general population, is a common complication of CKD. A characteristic pattern for CKD-associated dyslipidemia consists of hypertriglyceridemia and low concentration of high density lipoprotein (HDL) cholesterol. Disorders of fatty acids profile are considered CVD risk factors in the general population. However, few studies have focused on fatty acids profile in the course of CKD. Fatty acids are a group of carboxylic acids with multiple functions in human organism. Fatty acids that have no double carbon bond in their structure are called saturated fatty acids (SFA), in contrast to monounsaturated fatty acids (MUFA), which have one double bond, and to polyunsaturated fatty acids (PUFA), which have more than one double bond. Many studies show beneficial effects of PUFA on cardiovascular risk in the general population [1]. Two most important groups of PUFA are n-3 and n-6, and their essential representatives are, respectively, alpha-linolenic acid (ALA) and linoleic acid (LA). Essential fatty acids are acids which have to be delivered exogenously with diet. Endogenous production of the two other most bioactive n-3 PUFA: eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) is very limited so they should also be present in the dietary intake. The main source of EPA and DHA are oily fish, in contrast to ALA which is found mainly in vegetable oils. It is believed that n-3 PUFA act as cardioprotective agents due their hypotensive, anti-inflammatory and antithrombotic effects [2]. The role of n-6 PUFA, such as LA and arachidonic acid (AA), has not been fully elucidated. There are studies suggesting that increased ratio of n-6 do n-3



PUFA is associated with proinflammatory effect and might promote atherosclerosis, however n-6 PUFA deficiency also might not be beneficial [3]. In contrast to essential fatty acids which can only be delivered with dietary intake, MUFA can also be synthesized endogenously. Most studies which evaluated influence of dietary MUFA on cardiovascular risk showed cardioprotective role of dietary MUFA. However, it is believed that endogenous synthesis of MUFA is associated to metabolic diseases and might be a marker of increased cardiovascular risk [4] [5]. Disorders of fatty acid profile in patients with CKD may have multiple causes, such as worsened appetite, dietary restrictions, but also altered metabolism and administered drugs. Taking into account potential beneficial effect of PUFA on cardiovascular risk in the CKD population, analysis of fatty acid profile may have an influence on better understanding of correlations between the profile, the course of the disease, dietary factors and cardiovascular risk.

#### The general objective of the thesis:

The objective of the thesis is an analysis of fatty acid profile in population of patients with chronic kidney disease, taking into account disease staging, form of treatment and the diet.

#### The specific objectives:

- Review of the role of PUFA in CKD
- Evaluation of serum fatty acid profile in dialysis patients
- Evaluation of serum MUFA in the course of CKD as a potential cardiovascular risk factor
- Evaluation of serum PUFA in renal transplant recipients in comparison to patients with chronic disease of native kidneys and to a control group; evaluation of PUFA in subcutaneous adipose tissue in patients with CKD

The objectives of this thesis have been accomplished in a series of four articles published in 2016-2020 (list of publications) in Polish and international scientific journals.

The doctoral dissertation consists of three thematically coherent original articles [publications 2-4] and one review article [publication 1].

### **Publication 1.**

**n-3 PUFA and chronic kidney disease – is supplementation beneficial and in which groups of patients? Forum Nefrol. 2016; t. 9, nr 4, s. 223–228**

Studies performed in the general population indicate cardioprotective effect of n-3 PUFA [6]. Possible mechanisms of cardioprotection include anti-inflammatory, antiaggregatory and antioxidative effects. It has been suggested that n-3 PUFA may also act as nephroprotective agents, as inflammation and oxidative stress play a role in the pathogenesis of many kidney diseases.

In glomerulonephritis, high proteinuria is a risk factor of worsening of renal function. There are studies in which n-3 PUFA have been shown to decrease proteinuria and slow down the progression of IgA nephropathy [7] [8]. However, a meta-analysis from 2012 failed to confirm their ability to delay CKD progression, despite the observed reduction in proteinuria [9]. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines suggest n-3 PUFA supplementation in IgA nephropathy in case of persistent proteinuria over 1 g/d, despite 3–6 months of optimized treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) or sartans [10].

Low serum n-3 PUFA in dialysis patients has been associated with higher cardiovascular risk [11]. n-3 PUFA have also been reported to improve lipid profile in this population [12]. Taking into account antiaggregatory and antithrombotic effect of n-3 PUFA, it has been suggested that they might prolong dialysis graft patency, however despite initially promising results, the expected benefits were not confirmed in further studies [13] [14] [15].

## **Publication 2.**

**Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass. *Ren Fail*, 2017. 39(1): p. 406-412.**

Dialysis patients often present with lipid disorders, but the exact impact of dyslipidemia on atherosclerosis is not clear in this population. Decreased content of n-3 PUFA may be associated with high cardiovascular risk in this population. The aim of the study was to evaluate n-3 PUFA in the serum of dialysis patients. 33 patients were enrolled into the study: 10 treated with hemodialysis and 23 on peritoneal dialysis, and a control group of 22 persons with no CKD history. Three most clinically relevant n-3 PUFA were evaluated: ALA, EPA and DHA in the serum. Samples were collected after an overnight fast, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysed by gas chromatography with a mass spectrometer detector (GC-MS). Fatty acid content was expressed as percentage of total fatty acids by weight. Clinical parameters, such as albumin level, CRP, lipid profile were analysed. Body mass was evaluated with the use of multifrequency bioimpedance analysis. Content of all three n-3 PUFA was significantly lower in dialysis patients, in comparison to the control group. For ALA, the content equalled  $0.21 \pm 0.09\%$  in dialysis patients, and  $0.33 \pm 0.11\%$  in the control group ( $p < .001$ ). For EPA, the respective values were:  $0.59 \pm 0.23$  versus  $1.15 \pm 0.87$  ( $p < .001$ ), and for DHA  $1.11 \pm 0.50$  versus  $1.75 \pm 0.87$  ( $p < .001$ ). DHA and EPA contents in the serum were strongly correlated, however the correlation was weaker in dialysis patients than in the control group ( $r = .39$ ,  $p < .05$  versus  $r = .72$ ,  $p < .001$ ). ALA content decreased with time on dialysis ( $r = -0.45$ ;  $p < .05$ ), the tendency was present also for EPA and DHA, but the correlation was not statistically significant (respectively:  $r = -.17$ ,  $p = .36$  and  $r = -.21$ ,  $p = .25$ ). No relevant correlation between n-3 PUFA content and total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) or HDL were observed. Also, there was no correlation between n-3 PUFA and an inflammatory marker CRP or albumin, which is a marker of nutritional status.

There was a strong correlation between n-3 PUFA content and body fat mass in dialyzed patients. For DHA, the correlation coefficient equalled  $r = .48$ ;  $p = .006$ , and for EPA  $r = .40$ ;  $p = .03$ . For ALA, the tendency was similar, but the statistical significance was not reached. Many factors contribute to high cardiovascular risk in dialysis patients and they can be divided into traditional and non-traditional. Malnutrition and chronic inflammation are examples of non-traditional risk factors. Anti-inflammatory abilities of n-3 PUFA might have beneficial effects, as chronic inflammation in advanced CKD may contribute to wasting syndrome which is a poor prognostic factor in patients on dialysis [16]. In contrast to the general population, obese patients on dialysis have an improved survival prognosis. This phenomenon is called reverse epidemiology [17]. In this study, patients with higher content of body mass presented more favourable n-3 PUFA profile. It is possible that higher content of n-3 PUFA is a marker of better nutritional status but it cannot be excluded that high n-3 PUFA content has cardioprotective effect and might, at least to some extent, explain the reverse epidemiology phenomenon.

### **Publication 3.**

**Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. Pol Arch Intern Med, 2018. 128(12): p. 755-763.**

In contrast to essential fatty acids which have to be delivered with diet, MUFA can be produced endogenously. An enzyme stearoyl-coenzyme A desaturase-1 (SCD1) has a key responsibility for MUFA endogenous synthesis [5]. Dietary MUFA sources include vegetable oils, olives, avocado and dairy products. Influence of exogenous MUFA on cardiovascular risk has not been fully elucidated, and studies yielded mixed results [18] [19]. High endogenous MUFA synthesis might be associated with increased incidence of metabolic diseases, and according to some authors, SCD1 activity might serve as a marker of higher mortality in CKD, including dialysis patients [20]. In the present evaluation, 207 participants were enrolled: 40 patients with CKD stage G1–2; 24 patients with CKD stage G3a; 24 patients with CKD stage G3b; 19 patients with CKD stage G4–5; 24 patients on hemodialysis;

22 patients on peritoneal dialysis; 24 kidney transplant recipients; control group comprised of 30 individuals with no CKD history. Dietary habits were examined by food frequency questionnaire (FFQ-6). Fatty acid content was evaluated in the serum with GC-MS.

Total MUFA content increased with CKD progression. In the control group it equalled:  $29.6 \pm 0.6\%$ , in patients with CKD stage G 1-2:  $29.6 \pm 0.5\%$ , in stage G3a:  $30.2 \pm 0.7\%$ , in stage G3b:  $31.4 \pm 0.7\%$ , in stage G4-5:  $32.2 \pm 0.5\%$ , in hemodialysis patients:  $33.2 \pm 1.0\%$ , and in peritoneal dialysis  $33.6 \pm 0.9\%$  ( $p < 0.05$ ). Patients after kidney transplantation presented slightly lower MUFA content ( $31.7 \pm 0.7\%$ ), in comparison to patients with CKD in stage G 4-5, without reaching statistical significance. There was a positive correlation between MUFA and creatinine and blood urea nitrogen (BUN) and a negative correlation between MUFA and estimated glomerular filtration rate (e-GFR). Correlations equalled, respectively:  $r = 0.23$ ,  $r = 0.25$ , and  $r = -0.28$ ,  $p < 0.01$ . Patients on dialysis were excluded from this analysis. There was a strong positive correlation between MUFA and TAG level, and a negative correlation between MUFA and HDL, respectively:  $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$ , and  $r = -0.45$ ,  $p < 0.01$ . In a multivariate analysis, MUFA turned out as one of the strongest independent CVD predictors in CKD patients ( $p < 0.01$ ). SCD1 activity was estimated with desaturation index (DI), defined as the ratio of oleic acid (MUFA representative) to stearic acid (SFA representative). DI showed the same tendency and also increased with CKD progression. The dietary habits evaluated with FFQ-6 showed lower intake of MUFA sources, however there was virtually no correlation between MUFA dietary intake and their serum content. Hipertriglicerydemia, which is common in patients with CKD, might contribute to the worsening of renal function [21]. Taking into account that MUFA are substrates for TAG synthesis, it is possible that high TAG level in this population might, at least partially, result from increased endogenous MUFA synthesis. Interestingly, as mentioned previously, majority of studies suggest that dietary MUFA tend to have a beneficial effect on cardiovascular system [4]. The possible reason may be the lower intake of SFA and/or decreased SCD1 activity. The main limitations of the study are relatively small number of patients, and its cross-sectional nature. Despite these limitations, the study showed a strong association between MUFA content and CKD progression probably due to increased

SCD1 activity. Also, associations linking increased MUFA content and SCD1 activity with increased cardiovascular risk in CKD population were demonstrated.

#### **Publication 4.**

#### **Disorders of serum polyunsaturated fatty acids (PUFA) in renal transplant patients. Transplantation Proc. 2020, in print**

Cardiovascular risk in renal transplant recipients is lower than in patients on maintenance dialysis [22] but CVD remains the main reason for death in this population [23]. Taking into account the cardioprotective potential of PUFA, most important representatives of n-3: EPA, DHA and ALA and n-6 LA and AA were evaluated in renal transplant recipients (RTx group, n=24), in patients with CKD of native kidneys stages G2-5, not on dialysis (CKD-ND, n=67) and a control group (n=43). Diet was assessed with FFQ-6. Patients after renal transplantation had significantly lower content of PUFA in the serum. In the control group, ALA content was  $0.33 \pm 0.11\%$ , in CKD-ND group  $0.28 \pm 0.11\%$ , and in RTx group  $0.21 \pm 0.08\%$  ( $p < 0.001$ ). For EPA, the values were, respectively:  $1.06 \pm 0.68\%$ ,  $0.82 \pm 0.43\%$  and  $0.65 \pm 0.32\%$  ( $p = 0.005$ ), and for DHA:  $1.15 \pm 0.44\%$ ,  $0.98 \pm 0.39\%$ ,  $0.88 \pm 0.37\%$  ( $p = 0.023$ ). n-6 PUFA: LA and AA presented the same tendency. LA content in the serum was  $26.00 \pm 3.62\%$  in the control group,  $24.90 \pm 4.51\%$  in CKD-ND, and  $24.17 \pm 4.00\%$  in renal transplant recipients ( $p = 0.19$ ). For AA, the values were, respectively:  $5.55 \pm 1.11\%$ ,  $4.84 \pm 1.2\%$ ,  $4.04 \pm 0.86\%$  ( $p < 0.001$ ). Renal transplant recipients presented with lower oily fish intake, the main source of EPA and DHA, and also lower intake of soybeans, nuts and flaxseed – sources of ALA. However, the differences were not statistically significant. In all three groups there was a negative correlation between TAG and both: EPA and DHA; the correlations were statistically important only in the control group. No relevant correlations were found between PUFA and: CRP, albumin, body mass index (BMI). In the second part of the study, subcutaneous adipose tissue taken during the kidney transplantation procedure was analysed in 26 patients (heterogenous group: 16 patients on hemodialysis, 5 patients receiving pre-emptive transplantation, 5 patients with failing graft receiving pre-emptive re-

transplantation) and in 9 controls during hernia surgeries. No statistically relevant differences in the contents of ALA, EPA, DHA, LA and AA were observed among the groups. Even though survival of patients after kidney transplantation is better than in dialysis patients, CVD remains as the main cause of death. Diet can play a cardioprotective role by affecting lipid profile, and substitution of SFA with PUFA decreases cardiovascular risk in the general population, but also in patients with kidney disease [24] [25]. In this study, patients after kidney transplantation presented with lower serum content of n-3 and n-6 PUFA. Even though differences in dietary intake of examined PUFA sources were present, they were not statistically important. This suggests that other, than dietary, factors may have influenced the fatty acid profile, such as altered metabolism and/or uremic intoxication. According to some authors, immunosuppressive treatment may contribute to disorders of fatty acid profile [26]. In a study published by Neto et al., higher dietary intake of EPA and DHA was associated with lower mortality after kidney transplantation [27]. In a meta-analysis conducted by Lim et al., the evidence from randomized trials was not sufficient to recommend fish oil in order to improve graft or patient survival, however beneficial effect on HDL cholesterol as well as on diastolic pressure was noticed [28].

One of the limitations of this study was relatively small number of patients after kidney transplantation, which could have led to the lack of statistical significance in differences in dietary intakes of PUFA sources. Also, it has to be admitted that food frequency questionnaire results might be inaccurate, as they are based on memory recalls. Further, no differences in PUFA content in the adipose tissue are difficult to interpret due to the small number of participants. Despite above limitations, the study clearly showed a decreased PUFA content in the serum of renal transplant recipients. Lack of significant differences in dietary intake of PUFA sources among the groups might suggest that other factors may contribute to disorders in fatty acid profile in transplanted patients, such as altered metabolism secondary to immunosuppressive agents or higher level of uremic toxins.

## Index of publications included in the doctoral dissertation

### Review article

1. Sikorska-Wiśniewska M. , Chmielewski M. **Kwasy omega-3 a przewlekła choroba nerek—czy suplementacja jest zasadna i w jakich grupach pacjentów?** Forum Nefrol. 2016; t. 9, nr 4, s. 223–228

IF=0; MNiSW=5

### Original articles

2. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Rutkowski B., Chmielewski M. **Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass.** Ren. Fail. 2017; vol. 39, nr 1, s. 406-412

IF=1.440; MNiSW=15

3. Mika A., Sikorska-Wiśniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Śledziński T., Chmielewski M. **Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease.** Pol. Arch. Med. Wewn. 2018; vol. 128, nr 12, s. 755-763

IF= 2.882; MNiSW=30

4. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Czaplinska M., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A., Chmielewski M. **Disorders of serum polyunsaturated fatty acids (PUFA) in renal transplant patients.** Transplantation Proc. 2020, w druku

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.106>

IF=0.959; MNiSW=40

**Cumulative value IF=5,281, MNiSW=90 (as of 05.06.2020)**



## Piśmiennictwo:

1. Virtanen, J.K., et al., *Dietary fatty acids and risk of coronary heart disease in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(12): p. 2679-87.
2. Mozaffarian, D. and J.H. Wu, *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(20): p. 2047-67.
3. Ferrucci, L., et al., *Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(2): p. 439-46.
4. Schwingshackl, L. and G. Hoffmann, *Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses*. *Nutrients*, 2012. **4**(12): p. 1989-2007.
5. Mika, A. and T. Sledzinski, *Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review*. *Obes Rev*, 2017. **18**(2): p. 247-272.
6. Dyerberg, J., H.O. Bang, and N. Hjorne, *Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos*. *Am J Clin Nutr*, 1975. **28**(9): p. 958-66.
7. Hamazaki, T., S. Tateno, and H. Shishido, *Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy*. *Lancet*, 1984. **1**(8384): p. 1017-8.
8. Donadio, J.V., Jr., et al., *A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(18): p. 1194-9.
9. Chou, H.H., et al., *Omega-3 fatty acids ameliorate proteinuria but not renal function in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Nephron Clin Pract*, 2012. **121**(1-2): p. c30-5.
10. Eckardt, K.-U. and B.L. Kasiske, *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*. *Kidney international supplements (Print)*, 2012. **2**(2).

11. Shoji, T., et al., *Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2013. **62**(3): p. 568-76.
12. Ando, M., T. Sanaka, and H. Nihei, *Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(10): p. 2177-84.
13. Schmitz, P.G., et al., *Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(1): p. 184-90.
14. Bowden, R.G., et al., *Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts*. *J Ren Nutr*, 2007. **17**(2): p. 126-31.
15. Lok, C.E., et al., *Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2012. **307**(17): p. 1809-16.
16. Carrero, J.J., et al., *Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients*. *Clin Nutr*, 2008. **27**(4): p. 557-64.
17. Kalantar-Zadeh, K. and J.D. Kopple, *Obesity paradox in patients on maintenance dialysis*. *Contrib Nephrol*, 2006. **151**: p. 57-69.
18. Hammad, S., S. Pu, and P.J. Jones, *Current Evidence Supporting the Link Between Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Disease*. *Lipids*, 2016. **51**(5): p. 507-17.
19. Degirolamo, C. and L.L. Rudel, *Dietary monounsaturated fatty acids appear not to provide cardioprotection*. *Curr Atheroscler Rep*, 2010. **12**(6): p. 391-6.
20. Huang, X., et al., *Clinical determinants and mortality predictability of stearoyl-CoA desaturase-1 activity indices in dialysis patients*. *J Intern Med*, 2013. **273**(3): p. 263-72.
21. Shimizu, M., et al., *Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS)*. *Atherosclerosis*, 2015. **238**(2): p. 207-12.

22. Neale, J. and A.C. Smith, *Cardiovascular risk factors following renal transplant*. World J Transplant, 2015. **5**(4): p. 183-95.
23. Pilmore, H., et al., *Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation*. Transplantation, 2010. **89**(7): p. 851-7.
24. Guasch-Ferre, M., et al., *Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(6): p. 1563-73.
25. Huang, X., et al., *Dietary fat modification in patients with chronic kidney disease: n-3 fatty acids and beyond*. J Nephrol, 2013. **26**(6): p. 960-74.
26. Wilusz, M., et al., *Effects of Immunosuppressive Drugs on Serum Fatty Acids of Phospholipids Fraction in Renal Transplant Recipients*. Transplant Proc, 2016. **48**(5): p. 1616-22.
27. Gomes Neto, A.W., et al., *Intake of Marine-Derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mortality in Renal Transplant Recipients*. Nutrients, 2017. **9**(4).
28. Lim, A.K., et al., *Fish oil treatment for kidney transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Transplantation, 2007. **83**(7): p. 831-8.

## Publikacje wchodzące w skład rozprawy

łącza do publikacji:

1. Sikorska-Wiśniewska M., Chmielewski M. **Kwasy omega-3 a przewlekła choroba nerek—czy suplementacja jest zasadna i w jakich grupach pacjentów?** Forum Nefrol. 2016; t. 9, nr 4, s. 223–228.

URL: [https://journals.viamedica.pl/forum\\_nefrologiczne/article/view/50092](https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/view/50092)

2. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Rutkowski B., Chmielewski M. **Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass.** Ren. Fail. 2017; vol. 39, nr 1, s. 406-412.

URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2017.1295870>

3. Mika A., Sikorska-Wiśniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Śledziński T., Chmielewski M. **Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease.** Pol. Arch. Med. Wewn. 2018; vol. 128, nr 12, s. 755-763

URL: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/4376>

4. Sikorska-Wiśniewska M., Mika A., Śledziński T., Czaplinska M., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A., Chmielewski M. **Disorders of serum polyunsaturated fatty acids (PUFA) in renal transplant patients.** Transplantation Proc. 2020.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134519317403?via%3Dihub>