

**UNIWERSYTET MEDYCZNY  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

**Monika Młot-Michalska**

**Mineralna gęstość kości oraz 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego  
wyliczone przy pomocy kalkulatora oceny ryzyka złamania FRAX  
w powiązaniu z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej,  
parametrami stanu odżywienia oraz wykładnikami stanu zapalnego  
u chorych leczonych powtarzaną hemodializą**

**Rozprawa doktorska**

**2012**

**Promotor**

**Prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska**

**Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

## SPIS TREŚCI:

<b>WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY</b>	<b>str.</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	7
<b>2. CELE PRACY</b> .....	36
<b>3. MATERIAŁ I METODYKA</b> .....	38
<b>3.1. Charakterystyka chorych, zakres przeprowadzonych badań oraz sposób uzyskiwania materiału do badań</b> .....	38
<b>3.2. Metodyka pomiaru BMD</b> .....	41
<b>3.3. Metodyka wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego</b> ..	42
<b>3.4. Metodyka oznaczeń markerów metabolizmu kostnego</b> .....	45
<b>3.5. Metodyka oznaczeń czynników ryzyka CVD</b> .....	48
<b>3.6. Metodyka uzyskiwania antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia chorych</b> .....	49
<b>3.7. Metodyka oznaczeń biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych</b> .....	50
<b>3.8. Metodyka oznaczeń biochemicznych wskaźników stanu zapalnego</b> .....	51
<b>3.9. Analiza statystyczna</b> .....	52
<b>3.10. Wartości referencyjne wybranych parametrów</b> .....	54
<b>4. WYNIKI</b> .....	57
<b>4.1. Porównanie kobiet i mężczyzn w grupie chorych leczonych powtarzającą HD pod względem BMD, 10-letniego ryzyka złamania, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych, a także wykładników stanu zapalnego</b> .....	57

<b>4.2. Wyniki analizy zależności.....</b>	<b>68</b>
<b>4.2.1. Analiza zależności między BMD a markerami metabolizmu kostnego, czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego.....</b>	<b>68</b>
<b>4.2.2. Analiza zależności między markerami metabolizmu kostnego a czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego.....</b>	<b>82</b>
<b>4.3. Porównanie chorych z osteoporozą, osteopenią i prawidłową BMD (wg WHO i ISCD) w grupie chorych leczonych powtarzaną HD pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego.....</b>	<b>99</b>
<b>4.4. Porównanie chorych z niską i prawidłową masą kostną (wg <i>the Osteoporosis Work Group</i>) w grupie chorych leczonych powtarzaną HD pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego.....</b>	<b>111</b>
<b>4.5. Ustalenie różnic między metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u chorych leczonych powtarzaną HD.....</b>	<b>120</b>
<b>4.6. Ustalenie predyktorów śmiertelności z przyczyn ogólnych u chorych leczonych powtarzaną HD.....</b>	<b>132</b>

<b>4.7. Porównanie chorych leczonych powtarzającą HD z chorymi w 2-3 stadium PChN pod względem BMD, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego.....</b>	<b>136</b>
<b>5. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....</b>	<b>158</b>
<b>6. WNIOSKI.....</b>	<b>206</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>208</b>
<b>8. SPIS TABEL.....</b>	<b>257</b>
<b>9. SPIS RYCIN.....</b>	<b>263</b>
<b>10. STRESZCZENIE.....</b>	<b>270</b>
<b>11. ABSTRACT.....</b>	<b>274</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY:

<b>ABD</b>	- adynamiczna choroba kości ( <i>adynamic bone disease</i> )
<b>ADPN</b>	- adiponektyna
<b>ALP</b>	- fosfataza alkaliczna ( <i>alkaline phosphatase</i> )
<b>BALP</b>	- izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej ( <i>bone alkaline phosphatase</i> )
<b>BMD</b>	- mineralna gęstość kości ( <i>bone mineral density</i> )
<b>BMD%AM</b>	- mineralna gęstość kości jako % normy wiekowej ( <i>bone mineral density as % age matched</i> )
<b>BMD%YA</b>	- mineralna gęstość kości jako % szczytowej masy kostnej ( <i>bone mineral density as % young adults</i> )
<b>BMI</b>	- wskaźnik masy ciała ( <i>body mass index</i> )
<b>β-CTx</b>	- fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I
<b>CKD-MBD</b>	- zaburzenia mineralne i kostne wynikające z przewlekłej choroby nerek ( <i>chronic kidney disease–mineral and bone disorder</i> )
<b>CRP</b>	- białko C-reaktywne ( <i>C-reactive protein</i> )
<b>CVD</b>	- choroba sercowo-naczyniowa ( <i>cardio-vascular disease</i> )
<b>DXA</b>	- absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego ( <i>dual energy X-ray absorptiometry</i> )
<b>DL</b>	- dowolna lokalizacja
<b>FBM</b>	- tłuszczowa masa ciała ( <i>fat body mass</i> )
<b>FBM%BM</b>	- tłuszczowa masa ciała jako % masy ciała ( <i>fat body mass as % of body mass</i> )
<b>FN</b>	- nasada bliższa kości udowej - region szyjki ( <i>femoral neck</i> )
<b>FRAX</b>	- kalkulator oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia
<b>Hcy</b>	- homocysteina
<b>HD</b>	- hemodializa
<b>HDL-cholesterol</b>	- cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości ( <i>high density lipoprotein-cholesterol</i> )
<b>HRP</b>	- peroksydaza chrzanowa ( <i>horseradish peroxidase</i> )
<b>IL-1</b>	- interleukina-1
<b>ISCD</b>	- Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej ( <i>the International Society of Clinical Densitometry</i> )
<b>KDIGO</b>	- <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
<b>K/DOQI</b>	- <i>Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative</i>
<b>LBM</b>	- beztłuszczowa masa ciała ( <i>lean body mass</i> )
<b>LBM%BM</b>	- beztłuszczowa masa ciała jako % masy ciała ( <i>lean body mass as % body mass</i> )
<b>LDL-cholesterol</b>	- cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości ( <i>low density lipoprotein-cholesterol</i> )
<b>Lp(a)</b>	- lipoproteina(a)
<b>LS</b>	- odcinek lędźwiowy kręgosłupa ( <i>lumbar spine</i> )

<b>NOF</b>	- <i>the National Osteoporosis Foundation</i>
<b>OC</b>	- osteokalcyna ( <i>osteocalcin</i> )
<b>OM</b>	- osteomalacja
<b>OPG</b>	- osteoprotegeryna
<b>OPGL = RANKL = ODF</b>	- ligand dla osteoprotegeryny = ligand dla receptora aktywującego NK- $\kappa$ B ( <i>receptor activating NK-<math>\kappa</math>B ligand</i> ) = czynnik różnicowania osteoklastów ( <i>osteoclasts differentiating factor</i> )
<b>PChN</b>	- przewlekła choroba nerek
<b>PLT</b>	- płytki krwi ( <i>platelets</i> )
<b>pNPP</b>	- p-nitrofenylofosforan ( <i>p-nitrophenyl phosphate</i> )
<b>PTH</b>	- natywny parathormon
<b>RANK</b>	- receptor aktywujący NK- $\kappa$ B ( <i>receptor activating NK-<math>\kappa</math>B</i> )
<b>ROD</b>	- osteodystrofia nerkowa ( <i>renal osteodystrophy</i> )
<b>RR</b>	- ryzyko względne ( <i>relative risk</i> )
<b>SD</b>	- odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
<b>SHP</b>	- wtórna nadczynność przytarczyc ( <i>secondary hyperparathyroidism</i> )
<b>TCHOL</b>	- całkowity cholesterol ( <i>total cholesterol</i> )
<b>TG</b>	- triglicerydy
<b>TIBC</b>	- całkowita zdolność wiązania żelaza ( <i>total iron binding capacity</i> )
<b>TMB</b>	- 3,3',5,5'-tetrametylobenzzydina
<b>TNF</b>	- czynnik martwicy nowotworu ( <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>TNFR</b>	- rodzina receptora czynnika martwicy nowotworu ( <i>tumor necrosis factor receptors</i> )
<b>TRAP5b</b>	- izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy ( <i>tetrate resistant acid phosphatase 5b</i> )
<b>WBC</b>	- białe komórki krwi ( <i>white blood cells</i> )
<b>WHO</b>	- Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## 1. WSTĘP

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kostną oraz nieprawidłowościami mikroarchitektury tkanki kostnej, prowadzącymi do obniżenia jej wytrzymałości i zwiększenia podatności kości na złamania [1]. Choroba ta dotyczy ponad 75 milionów ludzi w Stanach Zjednoczonych, Europie oraz Japonii i jest przyczyną prawie 9 milionów złamań rocznie na całym świecie [2]. Definicja złamania osteoporotycznego nie jest prosta. Za złamanie osteoporotyczne uważa się złamanie niskoenergetyczne, czyli spowodowane przez upadek z pozycji stojącej lub powstałe w wyniku urazu, który u zdrowego człowieka nie spowodowałby złamania [1]. Z punktu widzenia społecznego, a także jednostki, konsekwencje osteoporotycznych złamań są wyniszczające i wiążą się ze znacznymi kosztami, a także ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [3, 4]. Złamania osteoporotyczne są również jedną z głównych przyczyn utraty niezależności przez osoby starsze [4, 5]. Najczęstszymi miejscami złamania osteoporotycznego są biodro, kręgosłup, dystalna część przedramienia oraz proksymalna część kości ramiennej. W Szwecji życiowe ryzyko złamania w jednej z powyższych lokalizacji w wieku 50 lat wynosi 22% dla mężczyzn i 46% dla kobiet [6]. U kobiet częstość złamań osteoporotycznych zaczyna rosnąć około 50 roku życia (okres menopauzy), a u mężczyzn - około 65 roku życia [7]. Choć osteoporoza jest częstsza u kobiet po menopauzie, starsi mężczyźni mają gorsze rokowanie związane z osteoporozą i złamaniami - wykazują dwukrotnie większe ryzyko zgonu po złamaniu biodra niż kobiety [8]. Rozpoznanie osteoporozy może być postawione na dwa sposoby: w oparciu o objawy kliniczne (zwłaszcza przy złamaniach związanych ze zmniejszoną wytrzymałością tkanki kostnej) oraz, przy braku obecności złamań, w oparciu o analizę czynników ryzyka i densytometrię. W razie potrzeby badania te rozszerza się o histomorfometrię i określenie metabolizmu kostnego dla ustalenia potencjalnej podatności

kości na złamanie i oszacowania ryzyka złamania u danej osoby [7]. Osteoporoza, nawet przy złamaniach, pozostaje często nierozpoznana w praktyce klinicznej. Wiele badań wykazało, że mniej niż 20% chorych ze złamaniami osteoporotycznymi ma rozpoznawaną osteoporozę, a jeszcze mniejszy procent chorych z rozpoznaną osteoporozą jest na nią leczonych [7].

Przewlekła choroba nerek (PChN) i jej leczenie, a w szczególności długotrwałe stosowanie dializoterapii, powodują kompleksowe zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej o szerokim spektrum nieprawidłowości dotyczących tkanki kostnej i tkanek miękkich. Stan ten określany jest jako zaburzenia mineralne i kostne wynikające z PChN (CKD-MBD, *Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder*). Nieprawidłowości tkanki kostnej stwierdzone w badaniu histopatologicznym bioptatu kości określane są jako osteodystrofia nerkowa (ROD). Najważniejsze postacie kliniczne ROD obejmują: postać z przyspieszonym metabolizmem kostnym, będącą wynikiem wtórnej nadczynności przytarczyc (SHP), oraz ROD przebiegającą ze zwolnionym metabolizmem kości, w skład której wchodzi osteomalacja (OM), adynamiczna choroba kości (ABD) i osteopatia glinowa. Wyróżnia się także postać mieszaną ROD oraz osteodystrofię w przebiegu amyloidozy, związaną z nagromadzeniem  $\beta_2$ -mikroglobuliny w kościach chorych leczonych dializą przez wiele lat [9]. Wydaje się logiczne założenie, że chorzy z PChN wykazują również zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy. Barreto i wsp. [10] stwierdzili występowanie osteoporozy, rozpoznanej za pomocą histomorfometrii, u 46% z 98 chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD). Osteoporoza występowała zarówno w przypadku zwolnionego, jak i przyspieszonego metabolizmu kości. Nie wykazali oni jednak żadnego związku między osteoporozą a którąkolwiek z postaci ROD. Liczba złamań u chorych w 5 stadium PChN jest zbliżona lub większa jak u ludzi o 10 do 20 lat starszych z populacji ogólnej [11]. Częstość złamań u chorych leczonych powtarzaną HD zawiera się w granicach od 16,9 do 25,6/1000 pacjento-lat [12, 13]. Wzrasta też liczba dowodów sugerujących, że chorzy we wczesnych stadiach



PChN również wykazują zwiększone ryzyko złamań, a ryzyko złamania biodra u chorych z zaawansowanym upośledzeniem funkcji nerek jest podobne jak u chorych dializowanych [14]. Tak jak w populacji ogólnej, u chorych dializowanych złamania wiążą się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [15, 16], ale u chorych dializowanych śmiertelność w ciągu roku po złamaniu jest prawie 2,5 razy większa niż u chorych z populacji ogólnej [17].

Diagnostyka osteoporozy u chorych bez złamań była do ostatnich lat oparta na densytometrii i użyciu wskaźnika T. Wskaźnik T określany jest jako różnica odchylenia standardowego (SD) pomiędzy mineralną gęstością kości (BMD) u badanej osoby a BMD u młodych dorosłych kobiet z populacji referencyjnej [18]. Meta-analiza przeprowadzona wśród 39000 osób w wieku 65 lat uwiidoczniała praktyczny wymiar obniżenia wskaźnika T - względne ryzyko (RR) złamania biodra wzrastało 2,94-krotnie u mężczyzn i 2,88-krotnie u kobiet na każde obniżenie BMD o jedno SD [19]. Absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DXA) do mierzenia BMD w szkielecie centralnym (biodro i kręgosłup) uważana jest za "złoty standard" w diagnostyce osteoporozy i monitorowaniu zmian w BMD, ponieważ:

- badania wykazały silną korelację między mechaniczną wytrzymałością kości a BMD zmierzoną metodą DXA;
- wiele epidemiologicznych badań wykazało silny związek między ryzykiem złamania a BMD zmierzoną metodą DXA;
- klasyfikacja BMD Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) do diagnostyki osteoporozy i osteopenii jest oparta głównie na danych referencyjnych otrzymanych przy pomocy DXA;

- większość randomizowanych badań klinicznych wykazujących korzyści z interwencji farmakologicznej obejmowała chorych kwalifikowanych na podstawie niskiej BMD zmierzonej metodą DXA,
- istnieje zależność między zmniejszeniem ryzyka złamania a farmakologiczną terapią obniżonej BMD oraz wzrostem BMD zmierzonym metodą DXA,
- badanie DXA jest precyzyjne i jasne - wskaźnik T równy lub mniejszy -2,5 zmierzony w biodrze, kręgosłupie lub 1/3 (33%) długości kości promieniowej jest równoznaczny z diagnozą osteoporozy [7].

Niestety, pomimo istotności BMD w ocenie ryzyka złamania, także inne nieprawidłowości występujące w tkance kostnej mają wpływ na jej podatność na złamania. Blisko połowa złamań występuje u osób z osteopenią (wskaźnik T pomiędzy -1,0 a -2,5 SD) lub prawidłową BMD, uwydatniając znaczenie innych predyktorów ryzyka złamania, jak wiek, rodzinne występowanie podatności na złamanie, jakość tkanki kostnej i in. [20]. BMD charakteryzuje się zatem wysoką specyficznością w predykcji ryzyka złamań, ale niską czułością [2, 20]. U chorych z PChN wartość predykcyjna BMD zmierzonej metodą DXA w stosunku do ryzyka złamania wykazuje jeszcze dodatkowe ograniczenia. Kwasica metaboliczna, nieprawidłowe stężenie 25-hydroksywitaminy D, niedobór kalcytriolu i niemal powszechne występowanie różnych postaci ROD dodatkowo zaburzają mikroarchitekturę tkanki kostnej i jej wytrzymałość, co nie jest możliwe do oceny metodą DXA [21].

Nie bez znaczenia są też ograniczenia techniczne związane z pomiarem BMD metodą DXA, szczególnie u chorych z PChN i u osób starszych. DXA jest pomiarem 2-wymiarowym obrazującym trójwymiarową przestrzeń, tak więc wszystkie dodatkowe elementy na drodze promieni rentgenowskich są rejestrowane jako zwiększenie BMD. Dotyczy to szczególnie zwapnień w naczyniach, więzadłach oraz zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, które są powszechne u osób starszych i chorych z PChN [22, 23]. Dotychczas brak jest

prospektywnych badań u chorych w 5 stadium PChN nad wartością predykcyjną BMD w stosunku do przyszłych złamań, a badania retrospektywne nie są jednoznaczne [14]. Ponadto istnieją kontrowersje, który ze wskaźników - T czy Z - należy brać pod uwagę, oceniając BMD u chorych z PChN [24, 25]. Na podstawie wskaźnika Z chorzy mogą być grupowani wg Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej (*the International Society for Clinical Densitometry - ISCD*) na chorych z BMD poniżej spodziewanej normy w stosunku do wieku (wskaźnik  $Z \leq -2,0$  SD) lub jako chorzy z niską masą kostną (wskaźnik  $Z \leq -1.0$  SD), co zostało zaproponowane przez *the Osteoporosis Work Group* [24, 25]. Pomimo tych sprzecznych doniesień o wartości pomiaru BMD jako predyktora złamań u dializowanych chorych oraz kontrowersji co do parametru, który należy brać pod uwagę w ocenie badania densytometrycznego, *Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative* (K/DOQI) rekomenduje wykonywanie badań DXA u chorych ze złamaniami i u chorych z obecnością znanych czynników ryzyka osteoporozy [26]. W zaleceniach *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sugerowane jest natomiast niewykonywanie rutynowo pomiaru BMD u chorych w stadium 3-5 PChN z wykładnikami CKD-MBD, ponieważ BMD nie pozwala na przewidywanie ryzyka złamania na poziomie podobnym do populacji ogólnej oraz przewidywanie typu osteodystrofii nerkowej. W związku z opisanymi wyżej faktami zalecenie to zostało sklasyfikowane na poziomie 2B (sugerowane postępowanie, umiarkowany poziom wiarygodności danych), a eksperci KDIGO w rekomendowanych przez siebie kierunkach poszukiwań zalecają określenie, czy u chorych z CKD-MBD pojedynczy pomiar BMD (metodą DXA lub ilościowej tomografii komputerowej) oraz obniżenie BMD w pomiarach seryjnych pozwalają na przewidywanie złamań [27].

W ostatnich kilkunastu latach przeprowadzono wiele badań, aby zidentyfikować inne niż BMD czynniki ryzyka złamań. Niektóre z nich były częściowo lub całkowicie niezależne od BMD. Czynniki ryzyka niezależne od BMD użyte łącznie z informacją o niej mogłyby

wzmocnić informację dostarczaną tylko przez BMD, a te silnie zależne - mogłyby zostać użyte do oszacowania ryzyka złamania przy braku informacji o BMD. Na tej podstawie WHO z poparciem *the International Osteoporosis Foundation*, *the National Osteoporosis Foundation (USA)* - NOF oraz *the International Society for Bone and Mineral Research* zaakceptowała program pracy w Centrum Współpracy z WHO w Sheffield, mający na celu zidentyfikowanie i zweryfikowanie klinicznych czynników ryzyka używanych samodzielnie oraz w połączeniu z BMD do oszacowywania ryzyka złamania. Następnym celem było stworzenie algorytmu do oszacowania ryzyka złamania, który byłby wystarczająco elastyczny, aby być używanym w wielu miejscach podstawowej opieki zdrowotnej, również w tych bez dostępu do badania densytometrycznego [28].

Czynniki ryzyka złamań zostały zidentyfikowane w prospektywnych badaniach na 12 kohortach z Europy, Australii, Kanady, Stanów Zjednoczonych oraz Japonii [29, 41]. Czas obserwacji 60000 mężczyzn i kobiet wynosił 250000 pacjento-lat, w czasie których zarejestrowano 5000 złamań [28]. Zidentyfikowane w powyższych badaniach czynniki ryzyka, które były częściowo niezależne od wieku i BMD, zostały włączone do kalkulatora oceniającego ryzyko złamania (FRAX) [42]. W powstałym końcowym algorytmie całkowite 10-letnie ryzyko złamania w dowolnej lokalizacji (DL) lub biodra jest wyliczane dla kobiet i mężczyzn w oparciu o wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, liczony ze wzrostu i masy ciała) oraz dychotomiczne zmienne, takie jak obecność wcześniejszego złamania niskoenergetycznego, obecność u któregoś z rodziców złamania biodra, aktualne palenie papierosów, długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów (w przeszłości, bądź aktualnie), rozpoznane reumatoidalne zapalenie stawów, obecność innych wtórnych przyczyn osteoporozy oraz spożywanie alkoholu w ilości co najmniej 3 jednostek dziennie. Dodatkowo może być wprowadzona do w/w algorytmu informacja o BMD zmierzonej przy pomocy DXA w nasadzie bliższej kości udowej w regionie szyjki (FN). Wartość otrzymanego algorytmu

FRAX została zweryfikowana na 11 niezależnych kohortach z Europy, Australii, Stanów Zjednoczonych oraz Japonii, które nie były używane do jego tworzenia [43, 53]. W różnych regionach świata prawdopodobieństwo złamania i śmierci znacznie się różnią [54], stąd FRAX powinien zostać skalibrowany w oparciu o znaną epidemiologię złamań i śmierci w danym regionie. Przy braku modelu kalkulatora FRAX dla danego kraju, może być używany kraj "zastępczy". W przypadku Polski krajem "zastępczym", wybieranym w modelu FRAX do wyliczania ryzyka złamania, była Wielka Brytania [55, 56], ale ryzyko złamania w tym modelu dla polskiej populacji było przeszacowane [56, 57]. Obecnie funkcjonuje już model FRAX skalibrowany dla Polski. Użycie kalkulatora FRAX w praktyce klinicznej wymaga zadecydowania, przy jakim ryzyku złamania należy monitorować BMD i rozpocząć leczenie, przy czym ustalenie wyżej wspomnianych progów nie jest proste i powinno być ustalone indywidualnie dla danego regionu świata [7, 57, 58].

Kalkulator FRAX wykazuje wiele ograniczeń [58]:

- nie uwzględnia zmiennych, które byłyby trudne do ustalenia przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej - pomiaru aktywności fizycznej, niedoboru witaminy D, markerów metabolizmu kostnego oraz ubytku BMD w kolejnych badaniach densytometrycznych;
- ze względu na trudności w standaryzacji nie uwzględnia także częstości upadków jako znanego czynnika ryzyka złamań;
- nie uwzględnia zależnego od dawki związku między niektórymi zmiennymi a ryzykiem złamań (np. palenie papierosów, spożycie alkoholu, terapia glikokortykosteroidami);
- uznaje za stały w czasie wzrost ryzyka ponownego złamania po pierwszym złamaniu, który jednak zmienia się w czasie i jest największy w ciągu pierwszych 5 lat po pierwszym złamaniu [59];

- może być stosowany tylko u nieleczonych chorych;
- uwzględnia pomiar BMD tylko w FN;
- zawiera niejasną definicję wtórnej osteoporozy - jeśli do modelu zostanie wprowadzona BMD, wprowadzenie danej o wtórnej osteoporozie nie zmienia wyliczonego wyniku, ponadto model nie uwzględnia nakładania się kilku różnych przyczyn wtórnej osteoporozy;
- dostęp do modelu jest ograniczony dostępem do internetu;
- model nie uwzględnia różnic etnicznych w obrębie danego regionu (np. Stanów Zjednoczonych) oraz w związku między śmiertelnością a daną zmienną, np. BMI.

Ponadto w/w badania epidemiologiczne użyte do stworzenia FRAX nie obejmowały wystarczającej liczby chorych w 5 stadium PChN [60] i to czy FRAX może być używany w tej grupie chorych wymaga dalszych badań.

Zachowanie prawidłowej struktury tkanki kostnej wymaga dynamicznej równowagi pomiędzy jej formowaniem a resorpcją, która jest utrzymywana przez złożoną sieć hormonów i cytokin wpływających na gospodarkę wapniową [61, 63]. U chorych w 5 stadium PChN biopsja kości po dwukrotnym znaczeniu tetracykliną jest jedynym pewnym sposobem różnicowania pomiędzy chorobami przebiegającymi z przyspieszonym i zwolnionym metabolizmem kości, a także dostarczenia informacji o stopniu zaawansowania choroby [64, 65]. Biopsja kości jest jednak badaniem inwazyjnym i jej kilkukrotne powtarzanie w celu oceny zmian w metabolizmie kostnym jest niepraktyczne. W tym celu wydawałoby się użyteczne oznaczanie biochemicznych markerów metabolizmu kostnego.

Za tworzenie tkanki kostnej odpowiedzialne są osteoblasty, a za jej resorbowanie osteoklasty – wielojądrzaste komórki olbrzymie obecne jedynie w tkance kostnej. Zarówno stymulacja różnicowania się prekursorów osteoklastów z linii monocytów-makrofagów w dojrzałe komórki, jak i aktywacja tych ostatnich, wymaga kontaktu typu komórka-komórka

między prekursorami osteoklastów a osteoblastami/komórkami zrębu szpiku [61, 63, 66-69]. Osteoblasty/komórki zrębu szpiku posiadają na swojej powierzchni ligand dla receptora aktywującego NK- $\kappa$ B (RANKL), zwany inaczej czynnikiem różnicowania osteoklastów (ODF) lub ligandem dla osteoprotegeryny (OPGL), który wiąże się z receptorem aktywującym NK- $\kappa$ B (RANK) na prekursorach osteoklastów. Reakcja ta inicjuje proces różnicowania i aktywacji osteoklastów [63, 66-69].

Osteoprotegeryna (OPG) produkowana jest przez komórki linii osteoblastów. OPG jest wiążącą heparynę sekrecyjną glikoproteiną, która należy do rodziny receptora czynnika martwicy nowotworu (TNFR) [70]. Działa ona jako naturalnie pojawiający się receptor dla OPGL, który to czynnik przekazuje sygnał powodujący różnicowanie prekursorów osteoklastów do dojrzałych komórek na drodze reakcji komórka-komórka. Związanie OPG z OPGL powoduje uniemożliwienie połączenia się RANK z jego ligandem, tak więc OPG działa jako negatywny regulator osteoklastogenezy [71-73].

Ludzka OPG zawiera 7 domen. Na N-końcu cząsteczki OPG znajdują się domeny 1-4, które wykazują strukturalnie podobieństwo do zewnątrzkomórkowych domen białek rodziny TNFR i są odpowiedzialne za hamowanie osteoklastogenezy. Miejsce wiążące heparynę znajduje się w domenie 7, ale powinowactwo do heparyny nie koreluje z aktywnością hamowania osteoklastogenezy. W domenie 7 znajduje się również Cys400, odpowiedzialna za formowanie dimerów. C-koniec cząsteczki OPG zawiera domeny 5 i 6, które mają wysoki potencjał przekazywania sygnału cytotoksycznego [74]. OPG występuje naturalnie w dwóch formach molekularnych – jako monomer (60 kDa) i jako homodimer [75, 76]. Obie formy nie różnią się pod względem stabilności, zawartości kwasu siałowego i specyficznej aktywności hamowania osteoklastogenezy. Homodimer wykazuje silniejsze właściwości wiązania z heparyną i krótszy czas połowicznego zaniku, ale i większy potencjał redukujący stężenie wapnia [75]. W surowicy ludzkiej OPG występuje głównie jako monomer [77].

Myszy pozbawione genu dla OPG, wykazywały ostrą osteoporozę, destrukcję płytek wzrostowych kości udowych i liczne złamania w czasie dwóch pierwszych miesięcy życia oraz zwiększoną śmiertelność po okresie noworodkowym [72, 78]. U myszy pozbawionych genu dla OPG osteoporoza spowodowana była wzmożoną osteoklastogenezą [72], tak więc OPG działa jako negatywny regulator osteoklastogenezy [71, 73]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono również, że podanie OPG powoduje szybkie obniżenie hiperkalcemii [70], co sugeruje, że OPG wpływa również na funkcję i/lub przeżycie dojrzałych osteoklastów [79, 80]. Transgeniczne myszy, charakteryzujące się nadekspresją OPG wykazywały osteopetrozę z towarzyszącym zwężeniem jam szpikowych i pozaszpikową hematopoezą [81].

Ligand dla osteoprotegeryny został zidentyfikowany przez dwa niezależne zespoły badawcze [82, 83] i okazał się identyczny z wcześniej sklonowanym członkiem rodziny ligandów czynnika martwicy nowotworu (TNF) [84] oraz z RANKL – czynnikiem stymulującym dla komórek dendrytycznych [85]. OPGL jest polipeptydem zbudowanym z 317 aminokwasów i jest typem II białka błonowego, któremu brakuje peptydu sygnałowego [82-85]. OPGL występuje w dwóch biologicznie aktywnych formach: w formie związanej z błonami (40-45 kDa) i w formie rozpuszczalnej (31 kDa), otrzymywanej w wyniku modyfikacji posttranslacyjnej przez cięcie w pozycji 140 lub 145 [82]. Gen kodujący OPGL u człowieka znajduje się na chromosomie 13q14 [84, 85].

W badaniach na myszach wykazano, że podanie OPGL wywołuje ostrą hiperkalcemię zależną od dawki [82]. U myszy, którym podawano OPGL przez 3 dni, wykryto znacznego stopnia ubytek kości, związany z obecnością olbrzymich i bardziej zróżnicowanych osteoklastów, podwojeniem powierzchni resorpcji, ale nie ze zmianą liczby osteoklastów. Sugeruje to, że powyższe efekty wywołane są raczej zwiększoną aktywacją już istniejących osteoklastów niż zwiększeniem ich liczby [82]. Odwrotnie, podanie myszom oprócz OPGL



także OPG powodowało normalizację stężenia wapnia [82]. Myszy pozbawione genu dla OPGL wykazywały brak osteoklastów, ostrą osteopetrozę ze skróceniem kości długich, upośledzone wyrzynanie się zębów, a także zwężenie jam szpikowych kości długich z następczą pozaszpikową hematopoezą [86].

Doniesienia na temat związku między osteoporozą a stężeniem OPG i OPGL w surowicy są niejednoznaczne. Niektórzy autorzy opisują podwyższone stężenie OPG u chorych z osteoporozą oraz u chorych z przyspieszonym metabolizmem kostnym [87-90], co może odzwierciedlać zwiększoną pulę osteoblastów lub ich prekursorów, które produkują OPG. Inni autorzy sugerują, że wzrost stężenia OPG jest wynikiem odpowiedzi kompensacyjnej tkanki kostnej na jej przyspieszony metabolizm. W niektórych jednak badaniach nie wykazano związku pomiędzy OPG a markerami metabolizmu kostnego [91, 92]. Doniesienia na temat związku OPG i OPGL z BMD również są niejednoznaczne. Abrahamsen i wsp. [93] wykazali słabą korelację pomiędzy OPG i OPGL a BMD u zdrowych osób. Jedni autorzy wykazywali odwrotną zależność między stężeniem OPG a BMD u chorych z osteoporozą [87, 90], inni natomiast opisywali dodatnie korelacje między tymi dwoma parametrami [89, 92]. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wykazano podwyższone stężenie OPGL, gdy jednocześnie występowała u nich osteoporoza [94]. Stern i wsp. [95] opisali jednak ujemną korelację między OPGL a BMD u mężczyzn. W prospektywnym badaniu na dużej populacji wykazano, że wysokie stężenie OPGL w surowicy wiąże się z wysokim ryzykiem złamańiskoenergetycznych, niezależnie od wieku, płci, występowania menopauzy u kobiet, stężenia OPG i stylu życia [96]. W niektórych badaniach wykazano związek między niskim stężeniem OPG w surowicy a nasileniem złamań kręgow [88, 92], ale u chorych na toczeń układowy wykazano większą częstość złamań w grupie z podwyższonym stężeniem OPG [97]. Powyższe sprzeczne rezultaty mogą wynikać z faktu, że układ OPG/OPGL odgrywa rolę nie tylko w metabolizmie tkanki kostnej, ale także w regulacji układu immunologicznego.

Badania nad stężeniami OPG i OPGL u chorych z PChN, w tym u chorych dializowanych, również nie są jednoznaczne. U chorych w okresie przeddializacyjnym stężenie OPG w surowicy rośnie progresywnie wraz ze spadkiem klirensu kreatyniny. Niektórzy autorzy sugerują ponadto, że nerki odgrywają kluczową rolę nie tylko w eliminacji OPG, ale także w jej metabolizmie [97]. Twierdzenie to może być poparte przez fakt powrotu do normy podwyższonego stężenia OPG po przeszczepieniu nerki [98]. U dializowanych chorych stwierdza się podwyższone stężenie OPG w surowicy [99-103], ale stężenie OPGL może być podwyższone [103-105], obniżone [100] lub w zakresie normy [106] w porównaniu do zdrowych osób.

Baretto i wsp. [10] stwierdzili podwyższony wskaźnik OPG/OPGL u chorych hemodializowanych z osteoporozą, a także ujemną korelację między OPG i wskaźnikiem OPG/OPGL a stosunkiem objętości kości beczkowej do całkowitej objętości kości. Osteoporoza może występować zarówno u chorych ze zwolnionym, jak i przyspieszonym metabolizmem kości, co po części może tłumaczyć sprzeczne doniesienia o stężeniu OPG w różnych postaciach ROD. Haas i wsp. [107] donoszą o niższym stężeniu OPG u chorych z ABD niż u chorych z przyspieszonym metabolizmem kości, natomiast Coen i wsp. [108] opisują sytuację odwrotną. Stwierdzono także wyższe stężenia OPG u chorych hemodializowanych ze wskaźnikiem T z zakresu osteoporozy niż u chorych z prawidłową BMD lub wskaźnikiem T odpowiadającym osteopenii [100]. Chorzy leczeni powtarzaną HD z niską BMD wykazywali także wyższe stężenia OPG niż ci z prawidłową BMD [109]. Niektóre badania nie potwierdzają jednak zależności między OPG, OPGL i ich stosunkiem a BMD [105]. U chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym stwierdzono dodatnią korelację między wskaźnikiem Z zmierzonym w FN a stężeniem OPG w surowicy, natomiast między w/w wskaźnikiem a stężeniem OPGL - korelację ujemną. Chorzy ze wskaźnikiem Z

mniejszym lub równym  $-1,0$  SD wykazywali wyższe stężenie OPGL, a niższe OPG w surowicy niż chorzy ze wskaźnikiem Z powyżej  $-1,0$  SD [110].

Markerami metabolizmu kostnego specyficznymi dla aktywności osteoblastów są osteokalcyna (OC) i izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej (BALP) [111].

Osteokalcyna jest najczęściej występującym niekolagenowym białkiem macierzy kostnej [112, 113]. Charakteryzuje się małym rozmiarem i obecnością kwasu  $\gamma$ -karboksylglutaminowego w pozycji 17, 21 i 24 oraz zależnością od obecności kofaktora - witaminy K. W obecności jonów wapnia reszta kwasu  $\gamma$ -karboksylglutaminowego pozwala na przyjęcie przez białko odpowiedniej konformacji, która umożliwia wiązanie OC do zmineralizowanej kości i akumulację w zrębie tej tkanki [114, 115]. Ludzka OC składa się z 49 aminokwasów i jest produkowana jedynie przez osteoblasty i odontoblasty będące pod kontrolą kalcytriolu. OC i fragmenty peptydu są uwalniane z macierzy kostnej w trakcie resorpcji kości, a jej natywna forma jest rozkładana przez katepsyny oraz przez plazminę do N-końcowego (1-43) i C-końcowego (44-49) fragmentu [116, 117]. Czas połowicznego zaniku natywnej OC w krążeniu wynosi niecałe 5 minut [115]. Fizjologiczna rola OC nie jest do końca poznana, ale na pewno odgrywa ona ważną rolę w tworzeniu kości. Powszechnie uważało się, że OC stymuluje tworzenie kości, jednak badania wykazały znacznego stopnia nasilenie tworzenia kości i wzrostu jej gęstości u transgenicznych zwierząt pozbawionych genu dla OC. Sugerowana jest hipoteza, że OC mogłaby być inhibitorem tworzenia kości. Synteza OC przez dojrzałe osteoblasty jest prawdopodobnie mediowanym przez parathormon (PTH) sygnałem do zwolnienia aktywności osteoblastów, a co za tym idzie - tworzenia kości [118-121].

Uważa się, że stężenie OC w surowicy, będąc specyficznym markerem tworzenia kości, może być użytecznym wskaźnikiem w ocenie metabolizmu tkanki kostnej u chorych z pomenopauzalną osteoporozą [122]. W tej grupie chorych stwierdza się podwyższone

stężenia OC w surowicy oraz ujemną korelację z BMD zmierzoną w kręgosłupie lędźwiowym (LS) [123-125]. Kolejne oznaczenia stężenie OC w surowicy mogą także posłużyć do identyfikacji kobiet z osteoporozą z wysokim ryzykiem złamania kręgow [122]. Niektóre badania donoszą jednak o braku korelacji pomiędzy stężeniem OC w surowicy a BMD [126, 127].

U chorych z PChN krążąca natywna OC stanowi 26% całkowitej puli OC. Pozostałe 74% stanowią głównie jej cztery fragmenty: N-końcowy, środkowy, środkowy C-końcowy oraz C-końcowy [128, 129]. Przy oznaczaniu OC dwoma rodzajami przeciwciał (pierwsze skierowane przeciwko N-końcowemu fragmentowi OC, a drugie przeciwko środkowej sekwencji aminokwasów) stężenie OC w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD jest o 4 do 6 wskaźników Z wyższe niż u zdrowych osób [130-132]. U chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym także występują podwyższone wartości OC [133]. Pomimo ograniczeń związanych z kumulowaniem się fragmentów OC w surowicy chorych z PChN, w tym chorych hemodializowanych, uważa się, że może ona całkiem dobrze funkcjonować jako marker tworzenia kości oraz przyspieszonego metabolizmu kości w tej grupie chorych [130, 133, 134].

Jeden gen koduje grupę niespecyficznych tkankowo fosfataz alkalicznych (ALP), która składa się z izoformy wątrobowej, kostnej i nerkowej. Izoenzymy te różnią się jedynie posttranslacyjną glikozylacją [135]. BALP ma ciężar molekularny równy 80 kDa i jest produkowany przez osteoblasty pierwotnie w postaci wewnątrzkomórkowego tetrameru, który jest następnie zakotwiczony do zewnętrznej powierzchni błony komórkowej do hydrofobowego glikosulfofosfatydyloinozytolu [136]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że BALP uwalniany jest z powierzchni osteoblastów w dwóch formach: rozpuszczalnej (hydrofilnej) oraz nierozpuszczalnej (hydrofobowej) [137]. Aktywność BALP w surowicy zależy od jego uwalniania przez osteoblasty oraz od stopnia degradacji przez wątrobę [138].

Nie jest natomiast eliminowany przez nerki, dlatego jego aktywność nie zmienia się w obecności zaburzenia funkcji nerek.

Fizjologiczna rola BALP nie jest jeszcze do końca poznana, ale podejrzewa się, że bierze on udział w degradacji pozakomórkowych pirofosforanów (potencjalnych inhibitorów odkładania się fosforanów wapnia) i dlatego jest ważny w procesie mineralizacji kości [139, 140]. Ponadto fosfatazy alkaliczne mogą odgrywać istotną rolę w metabolizmie witaminy B. Transgeniczne myszy pozbawione genu dla ALP umierają z powodu napadu drgawek oraz niedoboru witaminy B6 [141].

Izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej jest także niezależnym predyktorem złamań, zwłaszcza kręgow oraz biodra. U kobiet z osteopenią 10-letnie ryzyko złamania wzrastało do 26% w obecności jednego z trzech predyktorów (wiek, podwyższona aktywność BALP w surowicy, wcześniejsze złamanie) w porównaniu z 6% dla kobiet, u których nie wystąpił żaden z w/w predyktorów [142]. U chorych leczonych powtarzaną HD aktywność BALP wykazywała satysfakcjonującą korelację z parametrami histomorfometrycznymi i histodynamicznymi w biopsji kości [143]. Podwyższone wartości aktywności BALP są związane z biologicznymi i histologicznymi cechami SHP oraz przyspieszonego metabolizmu kości [144]. Niskie poziomy aktywności BALP, samodzielnie lub łącznie ze stężeniem PTH, związane są natomiast z występowaniem ABD [143, 145]. Nie można jednak porównać punktów odcięcia w w/w badaniach ze względu na użytą w nich różną metodykę oznaczania BALP.

Innym markerem metabolizmu kostnego, na którego aktywność nie ma wpływu funkcja nerek, jest izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy (TRAP5b) [146]. TRACP5b jest enzymem lizosomalnym. Ulega ekspresji w resorbujących kość osteoklastach i jest wydzielany do krążenia, dlatego jego stężenie uważane jest za marker aktywności osteoklastów i nasilenia resorpcji kości [147, 148].

U 75-letnich kobiet wysoka aktywność TRAP5b wiązała się ze zwiększonym ryzykiem złamań (jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego oraz kręgow), nawet po wzięciu pod uwagę BMD [149, 150]. W tej grupie kobiet wykazano także związek pomiędzy aktywnością TRAP5b a nasileniem zmian w FN BMD [151] oraz ujemną korelację aktywności tego enzymu z BMD mierzoną w LS i bliższej części kości udowej [152]. Kobiety z osteopenią i osteoporozą wykazywały także znacząco wyższą aktywność TRAP5b niż te z prawidłową masą kostną [152]. U mężczyzn w średnim wieku wykazano ujemną korelację TRAP5b z BMD mierzoną w bliższej nasadzie kości udowej [153]. Bauer i wsp. [154] stwierdzili w dużych prospektywnych badaniach związek między początkowo podwyższoną aktywnością TRAP5b a umiarkowanie przyspieszoną utratą masy kostnej u mężczyzn w czasie trwania pięcioletniej obserwacji.

U chorych leczonych powtarzaną HD aktywność TRACP5b wykazuje korelację z histologicznymi parametrami osteoblastów i jest znacząco wyższa u chorych z przyspieszonym metabolizmem kości, będącym wynikiem SHP, niż innymi rodzajami ROD [155]. Shidara i wsp. [156] stwierdzili, że aktywność TRAP5b wykazuje ujemną korelację z BMD zmierzoną w dystalnej części kości promieniowej oraz pozwala przewidywać roczny spadek BMD mierzony w tej lokalizacji u chorych hemodializowanych. Inni autorzy także potwierdzają związek między podwyższoną aktywnością TRAP5b a utratą kości korowej w tej grupie chorych [157].

Kolagen typu I jest jedynym typem kolagenu stwierdzonego w zmineralizowanej tkance kostnej i stanowi 90% organicznych składników kości.  $\beta$ -CTX to fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha  $\alpha$ 1 kolagenu typu I, składające się z 2 oktapeptydów sprzężonych wiązaniem sieciującym przez zmodyfikowanie reszty lizyny i wykazujących  $\beta$ -izomeryzację wiązania peptydowego w pozycji Asp-Gly.  $\beta$ -CTX nie jest bezwzględnie swoisty dla kolagenu typu I kości, ponieważ występuje we wszystkich tkankach, w których

kolagenie są pirydynolowe wiązania sieciujące [158]. Stężenie  $\beta$ -CTx w surowicy zostało opisane jako dobry marker resorpcji kości u zdrowych mężczyzn i osób przechodzących terapię antyresorpcyjną [159, 160]. Ponadto wykazano także związek między początkowym stężeniem  $\beta$ -CTx a roczną utratą BMD mierzonej w biodrze oraz zwiększone ryzyko złamania biodra lub w innej pozakręgosłupowej lokalizacji u mężczyzn z najwyższą aktywnością TRAP5b [154]. U kobiet stwierdzono natomiast ujemną zależność między  $\beta$ -CTx a LS BMD [161], a także związek wysokich stężeń  $\beta$ -CTx w surowicy a zwiększonym ryzykiem jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego lub złamania kręgow [149, 150]. W badaniu OFELY u kobiet z osteoporozą (zdiagnozowaną na podstawie densytometrii biodra) oraz jednocześnie podwyższonymi stężeniami  $\beta$ -CTx w surowicy względne ryzyko złamania w ciągu 5-lat sięgało do 55% i było istotnie większe niż stwierdzane dla samej tylko niskiej BMD (39%) lub samego podwyższonego stężenia  $\beta$ -CTx (25%) [162].

Reichel i wsp. [163] stwierdzili podwyższone stężenie  $\beta$ -CTx u chorych leczonych powtarzającą HD w stosunku do osób zdrowych i porównywalne z wartościami stwierdzanymi u chorych z zaawansowaną PChN, ale jeszcze w okresie przeddializacyjnym [164]. Autorzy sugerują, że  $\beta$ -CTx może być użytecznym markerem resorpcji kości, a podwyższone stężenia tego markeru w surowicy chorych dializowanych mogą po części wynikać z nieznanego stopnia retencji w nerkach oraz przyspieszonego metabolizmu kości, co wymaga dalszych badań z oceną histologiczną bioptatu kości.

Innym głównym problemem zdrowotnym naszych czasów jest choroba sercowo-naczyniowa (CVD). Do niedawna CVD i osteoporozę traktowano jako dwie niezwiązane ze sobą patologie, jednak w ostatnich 10 latach pojawia się coraz więcej doniesień o istniejącym między nimi związku. W długotrwałych badaniach u kobiet po menopauzie stwierdzono, że obniżenie BMD mierzonej w dystalnej części przedramienia o każde jedno SD wiąże się z 2,3-krotnym wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu

następnych 17 lat. W tym samym badaniu wykazano, że u 70-letnich kobiet spadek wskaźnika Z o jedno SD wiązał się z 1,8-krotnym wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [165]. W innym długotrwałym badaniu u kobiet po menopauzie opisywano, że spadek BMD zmierzonej w proksymalnej części kości promieniowej o jedno SD wiąże się z RR śmierci z powodu udaru równym 1,7 [166]. Wykazano także niezależny od wieku związek między nasileniem miażdżycowych zwapnień a utratą masy kostnej [167], a BMD mierzona w biodrze jest odwrotnie związana z obecnością zwapnień w aorcie i może być traktowana jako zastępczy wskaźnik nasilenia miażdżycy [168]. Występowanie zaawansowanych zwapnień w aorcie wiąże się ponadto ze zwiększonym ryzykiem złamań osteoporotycznych [169, 170]. U chorych leczonych powtarzaną HD Rodriguez-Garcia i wsp. [171] wykazali w prospektywnych badaniach dodatni związek między zwapnieniem naczyń, złamaniami kręgów a śmiertelnością.

Miażdżycy jest złożonym procesem, który może zostać zainicjowany przez różnego typu uszkodzenia śródbłonna. Bez względu na naturę czynników uszkadzających śródbłonek, jego dysfunkcja wiąże się z syntezą wazoaktywnych cząsteczek, cytokin i czynników pro-zakrzepowych. Ta reakcja obronna charakteryzuje się klasycznymi zmianami zapalnymi i może prowadzić do formowania płytki miażdżycowej, jej pęknięcia i zwężenia światła naczynia. Do czynników zaangażowanych w uszkodzenie śródbłonna w 5 stadium PChN zalicza się klasyczne czynniki ryzyka (m. in. niskie stężenie cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości - HDL-cholesterolu, wysokie stężenie cholesterolu związanego z lipoproteinami o niskiej gęstości - LDL-cholesterolu, wysokie stężenie triglicerydów - TG, występowanie upośledzonej tolerancji glukozy lub cukrzycy, podwyższone ciśnienie tętnicze), ale także niedokrwistość, podwyższone stężenie PTH, niezgodność błon i płynów dializacyjnych oraz nowopoznane czynniki ryzyka, między innymi hiperhomocysteinemię i infekcje [172].



Homocysteina (Hcy) jest zawierającym siarkę aminokwasem o masie cząsteczkowej 135,2 i jest pośrednią formą w metabolizmie metioniny. U zdrowych osób prawie 70% całkowitej Hcy w osoczu jest związane z białkiem, głównie albuminami. W świeżo pobranym osoczu wolna, niezwiązana z białkiem Hcy, występuje jako disiarczek cysteina-Hcy oraz w śladowych ilościach jako homocystyna i Hcy. Stężenie Hcy w osoczu jest wypadkową pomiędzy jej produkcją i eliminacją. Jeśli w tkance produkowana jest nadmierna ilość Hcy, jest ona usuwana przez komórki do osocza. Podczas gdy większość Hcy jest usuwana na drodze metabolicznej, tylko niewielka ilość Hcy (niezwiązana z białkami) podlega filtracji przez nerki [173]. U chorych z PChN oprócz obniżonego klirensu nerkowego i upośledzonej nerkowej metabolicznej degradacji Hcy, udokumentowano także systemowe zaburzenia jej metabolizmu [174].

Hiperhomocysteinemia występuje już od wczesnych stadiów PChN, narasta wraz z pogarszaniem się czynności nerek oraz utrzymuje się w przypadku leczenia dializami [175]. Około 90% chorych z 5 stadium PChN ma podwyższone stężenie całkowitej Hcy w osoczu i jest ono do 2 - 3 razy większe niż w populacji ogólnej [176-178]. Nie ma wątpliwości, że bardzo wysokie stężenie Hcy w osoczu wiąże się z objawami przedwcześnie rozwiniętej miażdżycy u chorych z zaburzeniami genetycznymi [179]. W populacji ogólnej nawet umiarkowanie podwyższone stężenie Hcy wykazywało związek z CVD [180]. Oishi i wsp. [178] stwierdzili znacząco wyższe stężenie Hcy w osoczu u chorych leczonych powtarzaną HD z obecnością CVD, choroby naczyń mózgu lub naczyń obwodowych niż u chorych hemodializowanych bez żadnej z powyższych chorób. Związek między Hcy a miażdżycą u chorych leczonych powtarzaną HD potwierdzają inne badania, opisujące występowanie dodatniej korelacji między stężeniem Hcy w osoczu a liczbą płytek miażdżycowych stwierdzonych w ultrasonografii [181]. Jednak związek między hiperhomocysteinemią a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest już tak

jednoznaczny. Niektóre badania wskazują na dodatni związek między stężeniem Hcy w osoczu a śmiertelnością, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych leczonych powtarzaną HD [182, 183]. Inni autorzy nie wykazują takiego związku [184, 185] lub wykazują odwrotny związek między stężeniem Hcy w osoczu a śmiertelnością w tej grupie chorych [186-188]. Ten paradoksalny związek nie obala jednak poglądu, że hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ponieważ prawie każdy chory ze schyłkową niewydolnością nerek ma długotrwałe podwyższone stężenie całkowitej Hcy w granicach zakresu, który skłania do rozwoju miażdżycy, ale jest ono wyższe u chorych nie wykazujących cech niedożywienia [188]. Terapia witaminami, a szczególnie kwasem foliowym, powodująca obniżenie stężenia Hcy w osoczu chorych hemodializowanych przyczynia się także do redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [184], a korzyści z suplementacji witamin mogą stanowić przyczynę dla braku związku między stężeniem Hcy a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [189].

Kilka badań opisywało hiperhomocysteinemię jako czynnik ryzyka dla osteoporotycznych złamań [190]. Nawet niewielkie podwyższenie stężenia Hcy miałyby wiązać się ze złamaniami [191]. W niektórych badaniach nie wykazano jednak związku między Hcy a BMD [192, 193]. Haliloglu i wsp. [193], stwierdzając istotnie wyższe stężenia Hcy u kobiet po menopauzie oraz z osteoporozą przy braku związku między Hcy a BMD, zasugerowali, że homocysteinylacja strukturalnych białek, takich jak kolagen, może prowadzić do zmian w ich biologicznej funkcji. Ponadto wysokie stężenia Hcy wywołują stres oksydacyjny, który może uszkadzać struktury bełeczkowe. Wysokie stężenia Hcy mogą więc uszkadzać stabilność mechaniczną kości i powodować złamania, a ani pomiar BMD ani markery metabolizmu kostnego nie dostarczają informacji o mikroarchitekturze kości. Pomimo doniesień o związku między Hcy a złamaniami osteoporotycznymi i osteoporozą, nie dziwi więc brak korelacji

między Hcy a BMD. Gerdhem i wsp. [194] wykazali natomiast ujemny związek między wysokimi stężeniami Hcy a FN BMD u starszych kobiet, natomiast nie stwierdzili oni związku Hcy z osteoporotycznymi złamaniami.

Innym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy jest lipoproteina(a) [Lp(a)]. Jest ona cząstką bogatą w cholesterol; produkowaną w wątrobie niezależnie od TG. Składa się z cząstki zbliżonej swą budową do cząstek lipoprotein o niskiej gęstości oraz cząsteczki białka - apolipoproteiny(a), białka specyficznego dla Lp(a), połączonych ze sobą mostkiem dwusiarczkowym. Lp(a) może być zaangażowana w rozwój miażdżycy na drodze dwóch mechanizmów. Po pierwsze, Lp(a) jest zdolna dostarczać cholesterol do blaszek miażdżycowych. Po drugie, może oddziaływać z układem krzepnięcia ze względu na zawartość apolipoproteiny(a), która jest w wysokim stopniu homologiczna do plazminogenu. Z uwagi na to strukturalne podobieństwo apolipoproteina(a) działa hamująco na fibrynolizę, stąd jej działanie prozakrzepowe [195, 196]. Wysokie stężenia Lp(a) w surowicy korelują z przedwczesnym rozwojem miażdżycy i wystąpieniem udaru mózgu. Gdy jej stężenie przekracza 0,30 g/l, ryzyko choroby wieńcowej wzrasta mniej więcej dwukrotnie. Jeżeli jednocześnie podwyższone jest stężenie LDL-cholesterolu, ryzyko choroby wieńcowej wzrasta sześciokrotnie. Podwyższone stężenie Lp(a) uważane jest za czuły wskaźnik niedokrwiennej choroby serca, niezależny od innych lipoprotein osocza [197, 198].

Modele zwierzęce wykazały, że nerki mogą odgrywać rolę w katabolizmie wielu lipoprotein, w tym Lp(a) [199]. Podwyższone stężenia Lp(a) stwierdza się u chorych leczonych powtarzaną HD [200-204]. Frischmann i wsp. [205] badając *in vivo* metabolizm Lp(a) u chorych hemodializowanych potwierdzili rolę nerek w jej przemianie. Brak funkcji nerek może tłumaczyć podwyższone stężenia Lp(a) mimo braku podwyższonej produkcji Lp(a) przez wątrobę. Ponadto przedłużony czas retencji Lp(a) u chorych hemodializowanych w porównaniu do grupy kontrolnej może stanowić w dalszej kolejności o silnym związku

między Lp(a) a miażdżycą w tej grupie chorych. Powyższy związek potwierdzają badania określające Lp(a) jako silny niezależny predyktor incydentów sercowo-naczyniowych, a także zakrzepowych w grupie chorych leczonych powtarzaną HD [165, 202-204].

Doniesienia na temat związku między stężeniem Lp(a) a BMD nie są liczne. Orozco [206] stwierdził występowanie u kobiet z nadwagą, po menopauzie i ze stężeniem Lp(a)  $\geq 25$  mg/dl prawie o 10% niższe wartości BMD zmierzone w FN i LS oraz zwiększone ryzyko osteopenii niż u kobiet z prawidłowym profilem lipidów. W innym badaniu na dużej grupie kobiet po menopauzie nie wykazano jednak związku między stężeniem Lp(a) a BMD zmierzoną w FN i LS oraz złamaniami [207].

Obok miażdżycy i jej powikłań oraz zmian w tkance kostnej pod postacią ROD i osteoporozy u chorych z PChN, często występuje niedożywienie, wiążące się z obniżoną masą ciała, zmniejszoną zawartością tkanki tłuszczowej i niskim stężeniem w surowicy niektórych białek (m.in. albumin i transferyny) [207, 208]. W populacji chorych dializowanych prawdopodobne jest występowanie dwóch rodzajów niedożywienia. Jeden z nich jest związany z niską podażą białka w diecie. Ten typ może być podatny na odpowiednie żywienie i dobrze dobraną dializoterapię. Drugi typ niedożywienia związany jest ze stanem zapalnym. Jest on dużo trudniejszy do skorygowania odpowiednim żywieniem i dializą, pomimo prawidłowego leczenia chorób współistniejących i przewlekłego zapalenia.

W ocenie stanu odżywienia najczęściej bierze się pod uwagę stan kliniczny chorego, włączając historię utraty masy ciała, BMI, masę mięśniową i tłuszczową, a także parametry biochemiczne: stężenie w surowicy albumin, kreatyniny i cholesterolu. Oszacowanie składu ciała u chorych z PChN jest bardzo istotne, odkąd ustalono związek między niedożywieniem białkowym a zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością w tej grupie chorych. Badanie składu ciała metodą antropometryczną (pomiar grubości fałdów skórnych) wydaje się być metodą z wyboru w ocenie składu ciała [209].

Rzadko jeszcze do oceny stanu odżywienia używa się takich wskaźników, jak leptyna, adiponektyna (ADPN) i amyлина. Dane z piśmiennictwa sugerują ich związek ze zmianami kostnymi, zapalnymi i/lub miażdżycą, dlatego zostały wybrane do oceny u badanych chorych.

Leptyna jest rozpuszczalnym białkiem o masie 16 kDa, produktem specyficznego dla tkanki tłuszczowej genu otyłości (*ob*) w adipocytach [210]. Leptyna koreluje dodatnio z zawartością tłuszczu w organizmie zdrowych osób [211] i dlatego może stanowić bezpośredni wskaźnik zawartości tłuszczu w organizmie. Leptyna wiążąc się ze swoimi receptorami w podwzgórzu obniża apetyt i przyspiesza metabolizm. Wywiera również kilka ważnych metabolicznych efektów w tkankach obwodowych, między innymi modyfikuje działanie insuliny, indukuje angiogenezę i moduluje działanie systemu odpornościowego. Jako mały peptyd jest usuwana głównie przez nerki i dlatego nie dziwi jej podwyższone stężenie u chorych z PChN, w tym leczonych dializami [212]. Związek leptyny ze stanem odżywienia u chorych dializowanych jest problematyczny. Podwyższone stężenie w surowicy wydawałoby się wpływać na zahamowanie apetytu w tej grupie chorych i przyczynić się do niedożywienia, jednak niektóre badania wskazują, że leptyna jest raczej wskaźnikiem dobrego stanu odżywienia [213-214] i zachowuje się jak negatywne białka ostrej fazy [215]. Nie ulega natomiast wątpliwości, że jest ona wskaźnikiem tłuszczowej masy ciała (FBM) [216, 217].

Leptyna może być kolejnym pośrednikiem w związku między tkanką tłuszczową a metabolizmem kości. Wykazano zarówno jej działanie antyosteogenne, jak i anaboliczny efekt na formowanie kości [218]. Zasugerowano, że leptyna działając na podwzgórze hamuje tworzenie kości [219]. Działając zaś obwodowo, leptyna promuje wzrost osteoblastów, tworzenie kości i jej mineralizację [220] oraz stymuluje różnicowanie komórek zrębu w kierunku osteoblastów [221]. Myszy bez genu dla leptyny (*ob/ob*) lub pozbawione receptora dla niej (*db/db*) oprócz otyłości i hipogonadyzmu wykazywały podwyższoną masę kostną [219]. U *ob/ob* myszy podanie leptyny do centralnego układu nerwowego zwiększa

masę kostną [219], natomiast obwodowe podanie leptyny obniża wzrost kości [222]. Badania *in vitro* również sugerują korzystne dla osteogenezy i mineralizacji kości działanie leptyny poprzez jej oddziaływanie na receptory na osteoblastach, osteoklastach i chondrocytach [220, 223].

W badaniach klinicznych wyniki na temat związku między stężeniem leptyny w surowicy a BMD mierzoną w różnych lokalizacjach nie są jednoznaczne. W kilku badaniach stwierdzono u kobiet istnienie dodatniej zależności między leptyną a BMD nawet po uwzględnieniu wpływu FBM [224] lub BMI [225]. W innych jednak badaniach podobna zależność okazywała się nieistotna po uwzględnieniu zawartości tłuszczu [226, 227] lub BMI [228]. U mężczyzn kilka badań stwierdza istnienie odwrotnej zależności między stężeniem leptyny a BMD po uwzględnieniu wpływu masy ciała [229, 230], inne zaś nie potwierdzają tego związku [225]. Thomas i Burguera [231] przytaczają hipotezę, że leptyna może także wywierać odwrotny wpływ na tworzenie kości poprzez centralny system nerwowy, co może przeciwdziałać jej obwodowemu wpływowi, gdy stężenie leptyny wzrasta powyżej pewnego progu, po wysyceniu drogi transportu przez barierę krew-mózg. Sprzeczne, w zależności od płci, doniesienia o wpływie leptyny na BMD mogą wiązać się z tym, że u kobiet stężenie leptyny jest dwa do trzech razy wyższe niż u mężczyzn, niezależnie od współistnienia otyłości. Podobna sytuacja ma miejsce także u chorych leczonych powtarzającą HD [232, 233]. Gazali i wsp. [232] stwierdzili oszczędzający wpływ leptyny na tkankę kostną w stężeniach wyższych od wyżej wspomnianego progu. Coen i wsp. [234] potwierdzają wpływ leptyny na histomorfometryczne i histodynamiczne parametry tworzenia i resorpcji kości w tej grupie chorych, a Yoneda i wsp. [233] wykazali dodatnią korelację między stężeniem leptyny a wskaźnikiem Z zmierzonym w kości promieniowej u hemodializowanych kobiet.

Oprócz swoistego związku leptyny z ilością tkanki tłuszczowej w organizmie i jej wpływem na tkankę kostną, leptyna jest także niezależnym od innych czynnikiem ryzyka

epizodów sercowo-naczyniowych u chorych z potwierdzoną w angiografii miażdżycą naczyń wieńcowych [235]. Wykazano dodatnią zależność między jej stężeniem w surowicy a nasileniem miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną HD [236]. Indukcja stresu oksydacyjnego przez leptynę może tłumaczyć mechanizm, w jaki wpływa ona na rozwój miażdżycy [237].

Innym białkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową, który wykazuje powiązanie z tkanką kostną i miażdżycą jest ADPN. Jest ona polipeptydowym hormonem składającym się z 244 aminokwasów, który był pierwotnie nazwany "apoM1" (*Adipose Most Aboundant Gene Transcript 1*). ADPN charakteryzuje się strukturalną homologią do kolagenu VIII i X, a także składnika komplementu C1q [238, 239]. ADPN moduluje funkcję śródbłonna i ma hamujący wpływ na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Ponadto jest gromadzona preferencyjnie w ścianach uszkodzonych naczyń i hamuje transformację makrofagów do komórek piankowatych [240]. U ludzi jej stężenie w surowicy jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia otyłości, a wprost proporcjonalne do wrażliwości na insulinę [241, 242]. W populacji chorych leczonych powtarzaną HD wskazuje się na zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej jako ujemny predyktor stężenia ADPN w surowicy [243]. Chorzy z tej grupy wykazują także tendencję do nadmiernego gromadzenia trzewnej tkanki tłuszczowej mimo relatywnie niskiego BMI w stosunku do osób zdrowych [244].

Stężenie ADPN ma związek z ryzykiem CVD u chorych z cukrzycą typu 2 [245] oraz chorobą wieńcową [245]. Stężenie ADPN zależy od filtracji kłębuszkowej. U chorych leczonych powtarzaną HD jej stężenie jest około dwukrotnie wyższe niż u zdrowych osób, jednak także w stadium 5 PChN stężenie ADPN jest obniżone u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań miażdżycowych [247-249].

Związek między ADPN a tkanką kostną nie został jeszcze dobrze poznany i doniesienia o związku między ADPN a BMD są sprzeczne. Niektórzy autorzy donoszą o odwrotnym

związku między krążącą ADPN a BMD u kobiet w średnim wieku, nawet po uwzględnieniu wpływu całkowitej FBM [250] oraz po uwzględnieniu wpływu masy ciała u kobiet po menopauzie i mężczyzn w starszym wieku [251]. Inne badania nie wykazują jednak takiego związku u mężczyzn w średnim wieku [252] i u kobiet [253], albo też związek między stężeniem ADPN i BMD nie potwierdza się po uwzględnieniu wpływu zawartości tłuszczu w organizmie [226]. Lee i wsp. [254] wykazali, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu T45G w eksonie 2 genu ADPN jest związany z LS BMD u koreańskich kobiet. Ekspresję ADPN i jej receptorów stwierdzono na powierzchni komórek tworzących kość [255, 256]. Wykazano także wpływ ADPN na proliferację, różnicowanie i mineralizację osteoblastów w mechanizmie auto- i parakrynnym [257, 258].

Peptydem wykazującym związek z otyłością, insulinoopornością i tkanką kostną jest amyлина. Jest ona hormonem składającym się z 37 aminokwasów, wydzielanym głównie przez komórki beta trzustki i wykrytym w 1987 r. jako włókna amyloidu w trzustce chorych na cukrzycę typu 2 [259]. Gen prekursorowy dla amyliny składa się z trzech eksonów, zlokalizowany jest na miejscu 12p12.3-p12.1. i wydaje się dzielić regulatory transkrypcji z insuliną [260]. Amylina charakteryzuje się 20% homologią z kalcytoniną oraz 44% homologią z peptydem związanym z genem kalcytoniny [261]. Między innymi przyczynia się ona do kontroli glikemii poposiłkowej poprzez zahamowanie uwalniania glukagonu i regulację opróżniania żołądka, modulację wrażliwości mięśni szkieletowych na insulinę oraz pośredniczenia w przekazywaniu sygnałów pragnienia i sytości w centralnym systemie nerwowym [262]. Amylina reguluje także ciśnienie krwi i powoduje rozkurcz naczyń [263], działa jako czynnik wzrostu w komórkach cewek proksymalnych w nerkach i beta trzustki [264]. Wpływa także na zachowanie, pamięć oraz aktywność motoryczną poprzez swoje działanie w centralnym układzie nerwowym [265]. Podwyższone stężenie



amyliny jest charakterystyczne dla insulinooporności i otyłości. Obniża ona łaknienie oraz odgrywa rolę w kontroli masy ciała [12, 142].

Związku między amyliną a tkanką kostną zaczęto szukać w związku z występowaniem osteopenii u większości chorych na cukrzycę typu 1 [266]. Wykazano, że amyлина działa hipokalcemizująco oraz hamująco na osteoklasty [267], ale z 30-krotnie mniejszą siłą niż kalcytonina. Amylina hamuje aktywność osteoklastów poprzez zwiększenie ilości cyklicznego adenozyńomofosforanu oraz ogranicza ich rozwój [268, 269]. Działanie to występuje jedynie w przypadku natywnej formy i zależy od obecności C-końcowej amidowej grupy w peptydzie [270]. Natywna amyлина oraz amyлина(1-8) stymuluje proliferację osteoblastów u szczurów, natomiast amyлина (8-37), COOH końcowa i zredukowana amyлина działają w antagonistyczny sposób [271]. Myszy pozbawione amyliny wykazują fenotyp o niskiej masie kostnej [272], a systemowe podawanie amyliny dorosłym myszom przez ponad miesiąc skutkowało znaczącym zwiększeniem objętości kości beleczkowej, grubości kości korowej, długości kości oraz grubości płytek wzrostu w kości piszczelowej [273]. U ludzi wykazano znacząco niższe stężenie niezredukowanej amyliny w osoczu chorych z osteoporozą niż u chorych na cukrzycę typu 2 i zdrowych osób [274]. Ponadto stwierdzono, że amyлина jest istotnym predyktorem BMD i wskaźnika Z zmierzonych w FN, nawet po uwzględnieniu masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie u kobiet z jądłowstrętem psychicznym [275].

Podwyższenie stężenia prozapalnych cytokin oraz białka C-reaktywnego (CRP) jest częstsze u dializowanych chorych niż w populacji ogólnej i związane jest ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [172, 276-278]. Zwiększone uwalnianie i aktywacja prozapalnych cytokin spowodowane są między innymi przez zredukowaną czynność nerek, przewodnienie, stres oksydacyjny, obniżony poziom antyoksydantów, zwiększoną podatność na infekcje w mocznicę, choroby towarzyszące, a także procedurę HD i dializy otrzewnowej.

HD wpływa na poziom cytokin poprzez kontakt krwi z błonami dializacyjnymi, wodą używaną do dializy oraz filtrację i dyfuzję zwrotną zanieczyszczeń i obecność ciała obcego w dostępie naczyniowym [279]. Zapalenie upośledza strukturę i funkcję lipoprotein, a także strukturę i funkcję śródbłonka, co sprzyja miażdżycy i zwiększeniu stężenia miażdżycogennych białek w surowicy, takich jak fibrynogen i Lp(a) [280].

Interlukina-1 (IL-1) jest wielofunkcyjną cytokiną, wykazującą głównie właściwości prozapalne. IL-1 bierze także udział w mechanizmie sprzężenia zwrotnego i dlatego może hamować i utrzymywać w równowadze swoją prozapalną funkcję. Rodzina genu IL-1 składa się z IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , które wykazują 25% homologię w składzie aminokwasów, oraz antagonisty receptora IL-1 [281]. IL-1 $\beta$  jest sekrecyjną cytokiną, która ulega ekspresji w różnych komórkach, m. in. makrofagach, monocytach, płytkach krwi, a także komórkach tworzących system nerwowy. Jak wspomniano wyżej, stężenia prozapalnych cytokin, w tym IL-1 $\beta$ , są podwyższone u chorych leczonych dializami, co wpływa na ich zwiększoną śmiertelność [172, 276]. W modelach eksperymentalnych IL-1 $\beta$  odgrywa istotną rolę w zapalnym komponencie miażdżycy [282].

Wpływ IL-1 $\beta$  na tkankę kostną polega na zwiększeniu indukowanego przez OPGL różnicowania osteoklastów, promowaniu ich aktywacji i przeżycia [283] oraz pośredniczenia w resorpcji kości indukowanej przez czynnik martwicy nowotworów [284]. IL-1 $\beta$  czyni wczesne ludzkie prekursorzy osteoklastów, a także makrofagi maziówki w reumatoidalnym zapaleniu stawów, opornymi na różnicowanie w kierunku osteoklastów w odpowiedzi na następną stymulację RANKL, co pozostaje w zgodzie z obserwacją, że większość zapalnych cytokin aktywuje sprzężenie zwrotne pozwalające powstrzymać nadmierną odpowiedź zapalną oraz związaną z nią toksyczność i uszkodzenie tkanki [285]. IL-1 $\beta$  ponadto stymuluje proliferację niektórych linii ludzkich osteoblastów [286]. W badaniach Gertz i wsp. [287] IL-1 $\beta$  była istotnym ujemnym predyktorem zmian w FN BMD w czasie rocznej obserwacji

u zdrowych kobiet po menopauzie. Także w zdrowej grupie kobiet, ale nie u mężczyzn, Lauretani i wsp. [288] stwierdzili ujemny związek między IL-1 $\beta$  a ubytkiem kości korowej zmierzonym w ilościowej tomografii komputerowej.

## 2. CELE PRACY

1. Ustalenie różnic pod względem BMD, 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego obliczonego przy użyciu FRAX, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych na podgrupy na podstawie płci.

2. Umieszczenie BMD oraz 10-letniego ryzyka złamania obliczonego przy pomocy algorytmu FRAX w kontekście związku z markerami metabolizmu kostnego, czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego w grupie chorych leczonych powtarzaną HD z uwzględnieniem podziału na podgrupy przeprowadzonego na podstawie płci.

3. Ustalenie różnic pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych na podgrupy na podstawie:

- wartości wskaźnika T, wskazujących wg WHO i ISCD (dla FN i LS) [2, 24] na osteoporozę ( $\leq -2,5$  SD), osteopenię ( $> -2,5$  i  $< -1,0$  SD) lub prawidłową BMD ( $\geq -1,0$  SD),
- wartości wskaźnika Z, wskazujących wg *the Osteoporosis Work Group* na niską ( $\leq -1,0$  SD) lub prawidłową masę kostną ( $> -1,0$  SD) [25].

4. Zdefiniowanie różnic między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym przy pomocy algorytmu FRAX bez i z uwzględnieniem informacji o BMD u chorych leczonych powtarzaną HD.

5. Ustalenie spośród badanych parametrów predyktorów śmiertelności z przyczyn ogólnych u chorych leczonych powtarzaną HD.

6. Określenie stopnia nasilenia nieprawidłowości w zakresie BMD, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD i chorych w 2-3 stadium PChN.

### 3. MATERIAŁ I METODYKA

#### 3.1 Charakterystyka chorych, zakres przeprowadzonych badań oraz sposób uzyskiwania materiału do badań

Do badań kwalifikowano chorych:

- w stadium 5D PChN leczonych powtarzaną HD ponad 6 miesięcy,
- w 2-3 stadium PChN, czyli z filtracją kłębuszkową wyliczoną ze wzoru MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease Study*) w zakresie od 89 do 30 ml/min//1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Do badań nie byli kwalifikowani chorzy:

- po paratyroidektomii w przeciągu 6 ostatnich miesięcy poprzedzających badania,
- z rozpoznaną chorobą (za wyjątkiem cukrzycy), nie będącą powikłaniem PChN i dializoterapii, a wpływającą bezpośrednio na metabolizm kostny (np. reumatoidalne zapalenie stawów, długotrwała nieleczona nadczynność tarczycy, przewlekła choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, dna moczanowa, nowotwory),
- wykazujący ostre stany zapalno-infekcyjne lub ci, którzy przebyli taki stan w okresie krótszym niż dwa miesiące przed terminem badań.

Badaniami objęto:

- grupę 60 chorych w wieku  $54,8 \pm 15,3$  lat (26 kobiet i 34 mężczyzn) w stadium 5D PChN, leczonych powtarzaną HD (długość leczenia nerkozastępczego: 36,9; 6,1 - 279,6 miesięcy). Chorzy mieli wykonywane zabiegi powtarzanej HD 3 razy w tygodniu średnio przez 4 godziny na aparatach firmy Fresenius (Bad Homburg, Niemcy);

- grupę 20 chorych w 2-3 stadium PChN (po 10 chorych w 2 i w 3 stadium PChN) w wieku  $49,4 \pm 15,8$  lat (11 kobiet i 9 mężczyzn).

Schorzeniami, które doprowadziły do 5 stadium PChN były: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (18 przypadków, 30,0% ogółu chorych), cukrzycowa choroba nerek (12 przypadków; 20,0% ogółu chorych), przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (10 przypadków; 16,7% ogółu chorych), torbielowatość nerek (5 przypadków; 8,3% ogółu chorych), nefropatia nadciśnieniowa (4 przypadki; 6,7% ogółu chorych), nefropatia zaporowa (3 przypadki; 5,0% ogółu chorych) oraz nefropatia toczniowa (2 przypadki, 3,3% ogółu chorych). U 5 chorych (8,3% ogółu chorych) przyczyna 5 stadium PChN pozostała nieznana.

Chorzy w 2-3 stadium PChN byli rekrutowani spośród chorych hospitalizowanych celem diagnostyki choroby nerek lub rozpoczęcia leczenia choroby nerek, kontroli efektów leczenia lub modyfikacji prowadzonej terapii. Przyczyny PChN w tej grupie chorych obejmowały: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (10 przypadków; 50,0% ogółu chorych), nefropatię nadciśnieniową (3 przypadki; 15,0% ogółu chorych), cukrzycową chorobę nerek (2 przypadki; 10,0% ogółu chorych), nefropatię toczniową (2 przypadki, 10,0% ogółu chorych), mikroskopowe zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów wykazujących fluorescencję okołojadrową (1 przypadek, 5,0% ogółu chorych) oraz przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (1 przypadek; 5,0% ogółu chorych). U 1 chorego (5,0% ogółu chorych) przyczyna 2-3 stadium PChN pozostała nieznana.

Badania wykonywane u w/w chorych obejmowały:

1. zebranie wywiadu dotyczącego przebytych i bieżących chorób, nawyków żywieniowych oraz nałogów chorego, a także wywiadu dotyczącego wystąpienia złamania osteoporotycznego u rodziców chorego;

2. określenie BMD w dwóch lokalizacjach:
  - FN,
  - LS (odcinek L2-L4 kręgosłupa);
3. zmierzenie antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia:
  - masy ciała i wzrostu,
  - obwodu talii i bioder,
  - grubości fałdów skórno-tłuszczowych;
4. oznaczenie markerów metabolizmu kostnego:
  - stężenia natywnego PTH w surowicy,
  - aktywności ALP w surowicy,
  - aktywności BALP w surowicy,
  - aktywności TRAP5b w surowicy,
  - stężenia  $\beta$ -CTx w surowicy,
  - stężenia OC w surowicy,
  - stężenia OPG w surowicy,
  - stężenia OPGL w surowicy;
5. określenie czynników ryzyka CVD poprzez ocenę:
  - stężenia Lp(a) w osoczu,
  - stężenia Hcy w osoczu,
  - lipidogramu (stężenie w osoczu: cholesterolu całkowitego - TCHOL, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu oraz TG),
  - stężenia wapnia i fosforanów w surowicy,
  - ciśnienia tętniczego krwi;
6. oznaczenie biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych:



- stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy,
- całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) i stężenia żelaza w surowicy,
- stężenia ADPN w surowicy,
- stężenia leptyny w surowicy,
- stężenia amyliny w osoczu;

7. oznaczenie wykładników stanu zapalnego:

- stężenia CRP w surowicy,
- liczby krwinek białych (WBC) i płytek krwi (PLT),
- stężenia IL-1 $\beta$  w surowicy,
- stężenia ferrytyny w surowicy.

Krew na badania laboratoryjne była pobierana rano na czczo, po uzyskaniu zgody badanego na dodatkowe pobranie krwi. W/w próbka krwi była pobierana w dniu zbierania wywiadu chorobowego i wykonania pomiarów antropometrycznych. Badania densytometryczne były wykonywane w okresie odległym nie bardziej niż 4 tygodnie od pobrania krwi do w/w badań.

Z przyczyn technicznych stężenie Hcy w osoczu zostało oznaczone u 58 chorych leczonych powtarzającą HD i 18 chorych w 2-3 stadium PChN.

### **3.2. Metodyka pomiaru BMD**

BMD zmierzono metodą DXA na aparacie Lunar DPX (GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, Wielka Brytania).

DXA jest uważana za „złoty standard” wśród obrazowych metod badania BMD. Jest to metoda nieinwazyjna, opierająca się na opisanym przez prawo Lamberta-Beera zjawisku osłabienia wiązki promieniowania w trakcie przechodzenia przez badany obiekt. Źródłem promieniowania w aparacie densytometrycznym jest lampa rentgenowska. Zastosowanie filtrów grzebieniowych i impulsowego przełączania napięcia na lampie umożliwia uzyskanie

podwójnej wiązki promieniowania o różnych energiach, pozwalając na dyskryminację tkanek miękkich kośćca i oznaczanie gęstości mineralnej kości praktycznie w każdej jego lokalizacji. W trakcie badania część promieniowania rentgenowskiego zostaje pochłonięta oraz rozproszona. Ostateczny obraz powstaje jako rzut płaski na płaszczyznę pomiarową i jest wyrażony w  $\text{g}/\text{cm}^2$ . Podczas badania chory otrzymuje znikomą dawkę promieniowania [290].

Pomiar wykonano w dwóch lokalizacjach opisanych wyżej: FN i LS, a wyniki dla każdej lokalizacji zostały przedstawione jako BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), wskaźnik T i Z oraz BMD wyrażone jako % szczytowej masy kostnej (BMD% YA) oraz % normy wiekowej (BMD% AM).

### **3.3. Metodyka wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego**

Dziesięcioletnie ryzyko złamania osteoporotycznego obliczono przy pomocy polskiej wersji kalkulatora FRAX (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po>). Wygląd w/w kalkulatora z przykładowymi danymi przedstawiono na Ryc. 1 (str. 43), zaś postać wyświetlanych wyników na Ryc. 2 (str. 43).

Użycie kalkulatora FRAX do wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego wymaga wprowadzenia do algorytmu następujących danych:

1. wieku - algorytm uwzględnia wiek od 40 do 90 lat (w przypadku wpisania wieku  $< 40$  lat lub  $> 90$  lat, do wyliczenia 10-letniego ryzyka automatycznie zostaje użyta wartość odpowiednio 40 lub 90),
2. płci,
3. masy ciała,
4. wzrostu,
5. informacji o przebytych złamaniach (zaznaczano "tak", jeśli złamanie wystąpiło spontanicznie w okresie dorosłego życia, lub w wyniku urazu, który u zdrowej osoby nie spowodowałby złamania),
6. informacji o złamaniu biodra u rodziców,

Kraj: **Polska** Nazwisko/ Nr:  Informacje o czynnikach ryzyka:

### Ankieta:

1. Wiek (pomiędzy 40-90) lub data urodzenia  
Wiek:  R  M  D

2. Płeć:  Mężczyzna  Kobieta

3. Waga w kg:

4. Wzrost w cm:

5. Przebyte złamania  Nie  Tak

6. Złamanie biodra u rodziców  Nie  Tak

7. Obecne palenie papierosów  Nie  Tak

8. Glikokortykosteroidy  Nie  Tak

9. Reumatoidalne zapalenie stawów  Nie  Tak

10. Wtórna osteoporoza  Nie  Tak

11. Alkohol 3 lub więcej jednostek dziennie  Nie  Tak

12. BMD -szyjka kości udowej (neck) (g/cm<sup>2</sup>)  
GE-Lunar

Ryc. 1. Wygląd (z przykładowymi danymi) polskiej wersji kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po>)

Kraj: **Polska** Nazwisko/ Nr:  Informacje o czynnikach ryzyka:

### Ankieta:

1. Wiek (pomiędzy 40-90) lub data urodzenia  
Wiek:  R  M  D

2. Płeć:  Mężczyzna  Kobieta

3. Waga w kg:

4. Wzrost w cm:

5. Przebyte złamania  Nie  Tak

6. Złamanie biodra u rodziców  Nie  Tak

7. Obecne palenie papierosów  Nie  Tak

8. Glikokortykosteroidy  Nie  Tak

9. Reumatoidalne zapalenie stawów  Nie  Tak

10. Wtórna osteoporoza  Nie  Tak

11. Alkohol 3 lub więcej jednostek dziennie  Nie  Tak

12. BMD -szyjka kości udowej (neck) (g/cm<sup>2</sup>)  
GE-Lunar  **T-score: -2.2**

**BMI 29.1**

The ten year probability of fracture (%)

with BMD	
Major osteoporotic	<b>7.8</b>
Hip fracture	<b>3.4</b>

Ryc. 2. Wygląd (z przykładowymi danymi) wyników uzyskiwanych przy pomocy polskiej wersji kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po>)

7. informacji o aktualnym paleniu papierosów,
8. informacji o leczeniu glikokortykosteroidami (zaznaczano „tak”, jeśli u chorego w trakcie przeprowadzanych badań były stosowane glikokortykosterydy lub chory stosował je dłużej niż trzy miesiące w dawce odpowiadającej 5 mg prednizolonu dziennie),
9. informacji o rozpoznaniu reumatoidalnego zapalenia stawów,
10. informacji o schorzeniach, będących przyczyną wtórnej osteoporozy ("tak" należy zaznaczyć w przypadku rozpoznanej cukrzycy typu 1, wrodzonej łamliwości kości u dorosłych, nieleczonej przez długi czas nadczynności tarczycy, hipogonadyzmu lub przedwczesnej menopauzy, przewlekłego niedożywienia lub zespołu złego wchłaniania oraz przewlekłej choroby wątroby - w przypadku przeprowadzonych badań obejmowało to cukrzycę typu 1, ponieważ chorzy z innymi chorobami silnie powiązanymi z osteoporozą nie byli włączani do badań),
11. informacji o dziennym spożyciu alkoholu (żaden z badanych chorych nie deklarował spożywania dawki alkoholu upoważniającej do zaznaczenia "tak", czyli spożywania 3 lub więcej jednostek alkoholu dziennie [od 8 do 10 g alkoholu, co zwykle odpowiada kufłowi piwa (285 ml), kieliszкови wódki (30 ml), kieliszкови wina (120 ml) lub jednej miarce aperitif (60 ml)],
12. BMD zmierzonej w FN oraz informacji o typie aparatu, na którym dokonano pomiaru (w przypadku braku wprowadzenia tej informacji kalkulator wylicza 10-letnie ryzyko złamania tylko w oparciu o wcześniej wymienione dane).

Wpływ palenia tytoniu, spożycia alkoholu i stosowania glikokortykosteroidów na BMD zależy od dawki (im większa dawka, tym większe ryzyko), co nie jest uwzględnione w algorytmie. Do obliczeń automatycznie jest przyjmowana dawka średnia.

Dziesięcioletnie ryzyko złamania osteoporotycznego zostało wyliczone dla badanych kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat.

U badanych chorych wyliczono 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego trzykrotnie, najpierw bez wprowadzenia informacji o FN BMD, następnie zaznaczając "tak" u wszystkich badanych chorych w miejscu informacji o schorzeniach będących przyczyną wtórnej osteoporozy oraz po raz trzeci wprowadzając do algorytmu informację o FN BMD. Przy pomocy opisanego wyżej kalkulatora FRAX uzyskano wyniki 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) oraz biodra.

Podsumowanie danych epidemiologicznych niezbędnych do obliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u badanych chorych przedstawiono w Tabeli I.

Tabela I. Podsumowanie danych epidemiologicznych niezbędnych do obliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego przy pomocy kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX)

	Wcześniejsze złamanie	Złamanie biodra u rodziców	Palenie*	Leczenie glikokortykosteroidami	Cukrzyca typu 1	Alkohol**
<b>2-3 st. PChN</b>	0 (0,0%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)	8 (40,0%)	1 (5,0%)	9 (45,0%)
<b>HD</b>	5 (8,3%)	4 (6,7%)	6 (10,0%)	12 (20,0%)	5 (8,3%)	15 (25,0%)

\* - dane na temat palenia papierosów w chwili badania

\*\* - podana liczba chorych deklaruje sporadyczne spożycie alkoholu

HD - chorzy leczeni powtarzającą hemodializą; 2-3 st. PChN - chorzy w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

### 3.4. Metodyka oznaczeń markerów metabolizmu kostnego

Stężenie natywnego PTH w surowicy oraz aktywność ALP w surowicy zostały oznaczone rutynowymi metodami laboratoryjnymi na aparacie Cobas 6000 oraz zestawem odpowiednich odczynników firmy Hoffman La-Roche Ltd (Bazylea, Szwajcaria).

Aktywność BALP w surowicy (U/l) została oznaczona w surowicy metodą immunoenzymatyczną (EIA) przy użyciu zestawu odczynników "Metra™ BAP EIA" (QUIDEL Corporation, San Diego, USA). W zestawie tym wykorzystywane są monoklonalne przeciwciała specyficzne dla BALP, wykazujące niską reaktywność krzyżową z izoenzymem

wątrobowym ALP oraz śladową reaktywność z izoenzymami łożyskowym i jelitowym. Aktywność enzymatyczna BALP jest wykrywana przy pomocy para-nitrofenylofosforanu (pNPP).

Aktywność TRAP5b w surowicy (U/l) oznaczono przy pomocy zestawu odczynników "ImmunoCapture Enzyme-Activity Assay" firmy BioVendor (Brno, Czechy). Próbkki standardów, kontrolne oraz badane surowice inkubowano w studzienkach mikropłytki wyścielonych przeciwciałami specyficznymi dla ludzkiego enzymu TRAP5b. Enzym TRAP5b związany z tymi przeciwciałami reagował z odczynnikiem 3,3',5,5'-tetrametylobenzydyny (pNPP) w pH 5,5, dając barwę, której nasilenie było proporcjonalne do aktywności TRAP5b. Reakcję zatrzymano po określonym czasie przez dodanie zasadowego roztworu i zmierzono absorbancję roztworu przy pomocy spektrofotometru (405 nm). Krzywą standardową wykreślono na podstawie pomiaru absorbancji próbek standardowych i znanej dla nich aktywności rekombinowanego enzymu TRAP5b. Prawidłowość wykreślonej krzywej sprawdzono za pomocą próbek kontrolnych. W badanych próbkach surowicy odczytano absorbancję i przy pomocy krzywej wzorcowej wyznaczono aktywność enzymatyczną TRAP5b.

Stężenie  $\beta$ -CTX w surowicy (ng/ml) zostało oznaczone przy użyciu aparatu Cobas e 411 (Hoffman La-Roche Ltd, Bazylea, Szwajcaria) i odpowiedniego zestawu odczynników. Metoda ta jest specyficzna dla wiązań krzyżowych w izomerycznych fragmentach kolagenu typu I i jest niezależna od naturalnych wiązań krzyżowych (pirolowych i pirydynylowych, itp.). Specyficzność metody jest zagwarantowana przez użycie monoklonalnych przeciwciał, z których każde rozpoznaje  $\beta$ -8AA oktapeptyd (EKAHD- $\beta$ -GGR), dlatego każdy produkt degradacji kolagenu typu I, który zawiera podwójne izomery oktapeptydu  $\beta$ -8AA ( $\beta$ -CTX), zostaje wykryty tą metodą. Pierwszy etap oznaczania  $\beta$ -CTX obejmował inkubację próbek surowicy z biotynylowanymi monoklonalnymi przeciwciałami anty- $\beta$ -CTX. Kolejna

inkubacja następowała po dodaniu cząstek opłaszczonych streptawidyną oraz monoklonalnych przeciwciał specyficznych dla  $\beta$ -CTx. Wynikiem inkubacji było powstanie kompleksu typu "kanapka", który został związany z fazą stałą poprzez reakcję z biotyną i streptawidyną. Powstały kompleks był zasysany do komory pomiarowej, gdzie mikrocząsteczki były magnetycznie przyczepiane do powierzchni elektrody, a niezwiązane cząsteczki były usuwane z komory pomiarowej. Przyłożone do elektrody napięcie indukowało chemiluminescencję, która była odczytywana przez fotopowielacz. Wyniki odczytywano z krzywej kalibracji, którą aparat generował na podstawie próbek standardowych i sprawdzał próbkami kontrolnymi.

Stężenie OC w surowicy (ng/ml) zostało oznaczone metodą immunoradiometryczną przy użyciu zestawu odczynników firmy Immunotopics (San Clemente, CA). Jest to metoda wykrywająca natywną OC oraz jej duży N-końcowy fragment przy użyciu monoklonalnych kozich przeciwciał przeciwko ludzkiej OC. Przeciwciało rozpoznające 20-36 fragment peptydu jest unieruchomione na plastikowych kuleczkach, natomiast rozpoznające 1-19 fragment peptydu jest znakowane izotopem. Próbka zawierająca ludzką OC jest jednocześnie inkubowana z obydwojema rodzajami przeciwciał i tworzy z nimi kompleks typu "kanapka". Radioaktywność opłaszczonych przeciwciałami kuleczek jest wprost proporcjonalna do ilości OC w badanej próbce i jest odczytywana z krzywej standardowej wykreślanej na podstawie standardów o znanym stężeniu OC.

Stężenie OPG w surowicy (pmol/l) było oznaczone metodą ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) firmy BioVendor (Brno, Czechy). Próbki standardowe, kontrolne i oznaczanej surowicy były najpierw inkubowane w studzienkach mikropłytki opłaszczonych monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko ludzkiej OPG. Po 60 min. inkubacji dodawano do nich znakowane biotyną poliklonalne przeciwciała przeciwko ludzkiej OPG, a następnie inkubowano przez kolejne 60 min. Następnie dodawano skoniugowaną streptawidynę

i peroksydazę chrzanową (HRP). W czasie kolejnej 30 min. inkubacji powstały koniugat reagował z dodawanym roztworem pNPP, dając zabarwienie roztworu, którego intensywność była proporcjonalna do stężenia OPG. Reakcję zatrzymywano przez dodanie roztworu o kwaśnym pH i mierzono absorbancję przy pomocy spektrofotometru (450 nm). Stężenie OPG w badanych próbkach wyznaczano na podstawie krzywej wzorcowej, wykreślonej analogicznie jak w metodzie oznaczania aktywności TRAP 5b.

Stężenie OPGL w surowicy (pmol/l) zostało oznaczone metodą ELISA firmy BioVendor (Brno, Czechy). Oznaczanie przebiegało analogicznie do opisanego wyżej, z tym że używano mono- i poliklonalnych przeciwciał przeciwko ludzkiemu OPGL, a pierwszy czas inkubacji wynosił od 16-24 godzin, ostatni zaś 60 min.

Wyliczono wskaźnik OPG/OPGL.

### **3.5. Metodyka oznaczeń czynników ryzyka CVD**

Stężenie Hcy w osoczu ( $\mu\text{mol/l}$ ) zostało oznaczone metodą EIA przy pomocy zestawu odczynników "Axis<sup>®</sup> Hmocysteine" firmy IBL (Hamburg, Niemcy). Metoda ta służy do oznaczania całkowitej Hcy. W oddzielnej procedurze przed rozpoczęciem EIA, Hcy związana z białkami i disiarczkiem Hcy zostały zredukowane do wolnej Hcy. Następnie wolna Hcy została zmieniona w S-adenosylo-L-Hcy (SAH) przy pomocy odpowiedniej hydrolazy i w obecności adenozyiny. Następująca po w/w procesie EIA opierała się na konkurencji między SAH obecnej w próbce a SAH unieruchomionej do studzienek mikroplątki o miejsca wiązania w monoklonalnych przeciwciałach anty-SAH. Po usunięciu niezwiązanych przeciwciał dodawane były następne królicze przeciwciała znakowane HRP. Aktywność peroksydazy została następnie zmierzona spektrofotometrycznie po dodaniu substratu. Odczytana absorbancja była odwrotnie proporcjonalna do zawartości Hcy w próbce.

Stężenie Lp(a) w osoczu (g/l) zostało oznaczone na aparacie Cobas INEGRA 800 (Hoffman La-Roche Ltd, Bazylea, Szwajcaria) przy pomocy zestawu odczynników "Tina-



*quant*<sup>®</sup> [*a*] *lipoprotein(a) (Latex)*" metodą immunoturbidymetryczną wzmacnianą cząstkami lateksu. W tej metodzie ludzka Lp(a) aglutynowała z cząstkami lateksu opłaszczonymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko Lp(a). Wytrącone kompleksy immunologiczne powodowały zmętnienie próbki. Wartość zmierzonej absorbancji pochodzącej od tego zmętnienia przy długości fali 552 nm była proporcjonalna do stężenia Lp(a) w badanej próbce.

Stężenie TCHOL, HDL-cholesterolu i TG w osoczu oraz stężenie wapnia i fosforanów w surowicy oznaczono przy użyciu aparatu Cobas 6000 (Hoffman La-Roche Ltd, Bazylea, Szwajcaria). Stężenie LDL-cholesterolu wyliczono ze wzoru Friedewalda:

$$LDL\text{-cholesterol (mg/dl)} = TCHOL (mg/dl) - HDL\text{-cholesterol (mg/dl)} - TG (mg/dl) / 5$$

Pomiaru ciśnienia tętniczego krwi dokonano u chorych jednorazowo w dniu przeprowadzania badania podmiotowego oraz wykonywania pomiarów antropometrycznych. Pomiar został wykonany na niewiodącej kończynie górnej metodą Korotkowa przy użyciu sfigmomanometru i słuchawek lekarskich w pozycji siedzącej, po około 10-15 min spoczynku. Uzyskany wynik pomiaru ciśnienia tętniczego krwi był konfrontowany z danymi z wywiadu zebranego wcześniej.

### **3.6. Metodyka uzyskiwania antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia chorych**

Antropometryczne metody oceny stanu odżywienia chorych obejmowały pomiar kaliperem Harpendena grubości fałdów skórno-tłuszczowych ponad mięśniami dwugłowym i trójgłowym ramienia, pod dolnym kątem łopatki i ponad kolcem biodrowym przednim górnym, ocenę całkowitej masy ciała, LBM, FBM oraz BMI.

Masa ciała oceniana była poprzez ważenie chorych na czczo na elektronicznej wadze lekarskiej.

LBM oceniana była metodą antropometryczną na podstawie grubości wyżej wymienionych fałdów skórno-tłuszczowych. Wartości powyższych pomiarów użyto do wyliczenia gęstości ciała i zawartości tłuszczu w ustroju metodą regresji Durnina i wsp. [291]:

$$\text{gęstość ciała u kobiet} = 1,1581 - [0,0720 * \log(\text{suma 4 fałdów skórno-tłuszczowych})]$$

$$\text{gęstość ciała u mężczyzn} = 1,1610 - [0,0632 * \log(\text{suma 4 fałdów skórno-tłuszczowych})]$$

$$\% \text{ tłuszczu w ustroju} = [(4,95/\text{gęstość ciała}) - 4,5] * 100$$

$$\text{LBM} = \text{masa ciała} * (1 - \% \text{ tłuszczu w ustroju}/100)$$

LBM i FBM wyrażono ponadto jako % masy ciała (odpowiednio: LBM%BM i FBM%BM).

BMI wyliczono ze wzoru Queteleta:

$$\text{masa ciała (kg)}/\text{wzrost (m)}^2.$$

Pomiary obwodu talii i bioder zostały wykonane centymetrem krawieckim. Na ich podstawie obliczono wskaźnik talia/biodra.

### **3.7. Metodyka oznaczeń biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych**

Stężenie ADPN ( $\mu\text{g/ml}$ ) w surowicy zostało oznaczone metodą ELISA, odczynnikami firmy BioVendor (Brno, Czechy). Próbki standardów, kontroli i oznaczanej surowicy były inkubowane w studzienkach mikropłytki wyścielonych poliklonalnymi przeciwciałami przeciwko ludzkiej ADPN. Do kolejnej inkubacji dodawano poliklonalne przeciwciała przeciwko ludzkiej ADPN sprzężone z HRP. Pozostały koniugat HRP reagował z dodanym roztworem TMB. Kolejne kroki metody były identyczne jak w przypadku oznaczania stężenia OPG i OPGL w surowicy.

Stężenie leptyny (ng/ml) w surowicy zostało oznaczone metodą bezpośredniej ELISA typu "kanapka" firmy LincoResearch (St. Charles, Missouri, USA). Studzienki mikropłytki były wyścielone poliklonalnymi króliczymi przeciwciałami przeciwko ludzkiej leptynie, które po dodaniu badanych próbek i inkubacji tworzyły kompleks z ludzką leptyną. Następnie powstały koniugat ulegał związaniu z biotynylowanymi monoklonalnymi przeciwciałami, które w następnym etapie ulegały związaniu z koniugatem streptawidyny i HRP. Reakcja powstałego koniugatu z pNPP daje barwę roztworu, którego absorbancja była proporcjonalna do stężenia leptyny w badanych próbkach. Reakcję zatrzymywano przez dodanie roztworu o kwaśnym pH. Absorbancję badanych próbek odczytano na spektrofotometrze (450-590 nm). Stężenie leptyny w badanych surowicach odczytano z krzywej wzorcowej wykreślonej na podstawie próbek standardowych o znanym stężeniu leptyny.

Stężenie całkowitej amyliny w osoczu (pmol/l) oznaczono metodą ELISA typu "kanapka" firmy LincoResearch (St. Charles, Missouri, USA). W tej metodzie wyścielające studzienki mikropłytki monoklonalne przeciwciała rozpoznawały ludzką amylinę i kwas amylinowy (deaminizowana amylina), za wyjątkiem fragmentu amyliny 1-20. Przeciwciała wykrywające wiązały się do zredukowanej i niezredukowanej amyliny (ale nie do kwasu amylinowego) oraz do jej koniugatu ze streptawidyną i fosfatazą alkaliczną. Powstały kompleks dawał w końcowym efekcie barwną reakcję z fosforanem 4-metyloumberiferylu dodawanym pod koniec procesu oznaczania. Powstały immunofluorescencyjny sygnał, proporcjonalny do stężenia amyliny w badanej próbce, odczytywano przy długości fali 355/460 nm. Stężenie amyliny w próbkach osocza było odczytywane na podstawie krzywej wzorcowej.

Stężenie białka całkowitego, albumin i żelaza w surowicy oraz TIBC oznaczono przy użyciu aparatu Cobas 6000 Hoffman La-Roche Ltd (Bazylea, Szwajcaria).

### **3.8. Metodyka oznaczeń biochemicznych wskaźników stanu zapalnego**

Stężenie IL-1 $\beta$  w surowicy (pg/ml) oznaczono metodą ELISA firmy BioVendor (Bro, Czechy). IL-1 $\beta$  obecna w badanej surowicy była wiązana przez specyficzne dla ludzkiej IL-1 $\beta$  przeciwciała wyścielające studzienki mikropłytki. Następnie powstały koniugat ulegał związaniu z biotynylowanymi przeciwciałami przeciwko ludzkiej IL-1 $\beta$ , które w następnym etapie ulegały związaniu z koniugatem streptawidyny i HRP. Reakcja powstałego koniugatu z roztworem TMB dawała barwę, której absorbancja była proporcjonalna do stężenia IL-1 $\beta$  w badanych próbkach. Reakcję zatrzymywano przez dodanie roztworu o kwaśnym pH. Absorbancję badanych próbek odczytano na spektrofotometrze (450 nm). Stężenie IL-1 $\beta$  w badanych surowicach odczytano z krzywej wzorcowej wykreślonej na podstawie próbek standardowych o znanym stężeniu IL-1 $\beta$ .

Następujące parametry zostały oznaczone przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych:

- stężenie białka C-reaktywnego i ferrytyny w surowicy (Cobas 6000, Hoffman La-Roche Ltd (Bazylea, Szwajcaria),
- liczba białych krwinek (WBC) i liczba płytek krwi (PLT) (Sysmex XT-2000i, Sysmex Corporation, Kobe, Japonia).

### **3.9. Analiza statystyczna**

Dla każdego badanego parametru obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe oraz medianę i zakres. W przypadku podania tylko jednej z tych wartości podawano przeważnie:

- dla zmiennych o rozkładzie normalnym - średnią i odchylenie standardowe,
- dla zmiennych o innym typie rozkładu - medianę i zakres.

Normalność rozkładu sprawdzano przy pomocy testu Shapiro-Wilka.

Porównanie grup wykonano następującymi testami:

- dla zmiennych jakościowych - testem  $\chi^2$  z wyliczeniem, w przypadku zmiennych porządkowych, współczynnika Tau b lub c Kendalla opisującego kierunek zależności;
- dla zmiennych ilościowych niepowiązanych (2 grupy):
  - o rozkładzie normalnym i jednorodnej wariancji (sprawdzonej testem Browna i Forsythe'a) - testem t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych,
  - o rozkładzie normalnym, w przypadku braku jednorodności wariancji - testem Cochra i Coxa,
  - o innym typie rozkładu - testem U Manna-Whitneya;
- dla zmiennych ilościowych niepowiązanych (3 grupy):
  - o rozkładzie normalnym i jednorodnej wariancji (sprawdzonej testem Levene'a) - analizę jednoczynnikowej wariancji (ANOVA);
  - o innym typie rozkładu lub o rozkładzie normalnym, ale w przypadku braku jednorodności wariancji - użyto ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

W testach ANOVA do określenia między którymi podgrupami występują statystycznie istotne różnice, użyto odpowiednich testów *post hoc*.

W przypadku uwzględniania wpływu zmiennej towarzyszącej przy porównywaniu grup zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA), a do określenia między którymi podgrupami występują różnice użyto analizy kontrastów.

Pierwotnie analizę porównawczą dla podziału w zależności od płci przeprowadzono dla 20 spośród 26 przebadanych kobiet leczonych powtarzającą HD. Z porównywanej grupy początkowo wykluczono kobiety w okresie przed- i okołomenopauzalnym. Badanych mężczyzn leczonych powtarzającą HD podzielono w zależności od wieku na podgrupy, przyjmując za wartość graniczną 60 rok życia. Następnie przeprowadzono ponowne porównanie w/w podgrup z uwzględnieniem wcześniej wykluczonych kobiet. Po wykonaniu

powyższej analizie zdecydowano o porównywaniu kolejnych podgrup chorych leczonych powtarzaną HD z uwzględnieniem wszystkich przebadanych kobiet.

Porównanie zmiennych powiązanych wykonano testem kolejności par Wilcoxona. Analizę zgodności między różnymi metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego przy pomocy algorytmu FRAX przeprowadzono również z użyciem statystyki Blanda-Altmana.

W analizie korelacji obliczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona (dla zmiennych parametrycznych) oraz współczynnik korelacji liniowej Spearmana (dla zmiennych nieparametrycznych). Ponadto wyliczono korelacje cząstkowe przy uwzględnieniu wpływu wybranych zmiennych. Analizę korelacji przeprowadzono dla 26 badanych kobiet, za wyjątkiem korelacji dla 10-letniego ryzyka złamania. W wybranych przypadkach przeprowadzono analizę korelacji uwzględniając podział mężczyzn w zależności od wieku.

Do budowania modeli regresji użyto hierarchicznej regresji wielorakiej przy uwzględnieniu ograniczeń wynikających z liczności grupy - do modelu nie włączano na raz więcej niż jednego predyktora na 10 przypadków. Ocenę modelu przeprowadzono kierując się skorygowanym  $R^2$ , wartością średniego kwadratu resztowego oraz statystyką Mallowsa  $C_p$ .

Do wyłonienia istotnych predyktorów całkowitej śmiertelności w badanej grupie chorych użyto regresji proporcjonalnego hazardu Coxa bez i z uwzględnieniem wpływu wybranych zmiennych.

### **3.10. Wartości referencyjne wybranych parametrów**

Wartości referencyjne markerów metabolizmu kostnego:

- stężenie natywnego PTH w surowicy (wg KDIGO [27]): 15 - 65 pg/ml - dla chorych w 2-3 stadium PChN i 130 - 585 pg/ml - dla leczonych powtarzaną HD;
- aktywność ALP w surowicy: 30 - 120 U/l;
- aktywność BALP w surowicy: 10 - 45 U/l;

- aktywność TRAP 5b w surowicy: 2,12 - 6,32 U/l - dla chorych w wieku 16 - 50 lat, 2,38 - 11,69 U/l - dla chorych w wieku 51 - 90 lat;

- stężenie  $\beta$ -CTx w surowicy: 0,30 - 0,58 ng/ml - dla mężczyzn w wieku do 50 lat, 0,30 - 0,70 ng/ml - dla mężczyzn w wieku 50 - 70 lat i 0,39 - 0,85 ng/ml - dla mężczyzn powyżej 70 roku życia; 0,30 - 0,57 ng/ml - dla kobiet przed menopauzą, 0,56 - 1,01 ng/ml dla kobiet po menopauzie;

- stężenie OC w surowicy: 3,1 - 13,7 ng/ml;

- stężenie OPG w surowicy: 1,80 - 6,50 pmol/l;

- stężenie OPGL w surowicy: < 155 pmol/l;

Wartości referencyjne dla czynników ryzyka CVD:

- stężenie Hcy w osoczu: 5,10 - 15,40  $\mu$ mol/l;

- stężenie Lp(a) w osoczu: < 0,3 g/l;

- stężenie HDL-cholesterolu > 45 mg/dl dla kobiet i > 40 mg/dl dla mężczyzn;

- stężenie LDL-cholesterolu  $\geq$  100 mg/dl oraz TG  $\geq$  200 mg/dl w osoczu (stężenia wymagające interwencji terapeutycznej wg K/DOQI [292]);

- stężenie wapnia: 8,8 - 10,2 mg/dl oraz fosforanów w surowicy: 2,7 - 4,5 mg/dl (wg KDIGO [27]).

Wartości referencyjne dla biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych:

- stężenia ADPN w surowicy: 5 - 37 (dla kobiet) i 4 - 26 (dla mężczyzn)  $\mu$ g/ml - w przypadku BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, 5 - 28 (dla kobiet) i 4 - 20 (dla mężczyzn)  $\mu$ g/ml - w przypadku BMI między 25 - 30 kg/m<sup>2</sup> oraz 4 - 22 (dla kobiet) i 2 - 20 (dla mężczyzn)  $\mu$ g/ml - w przypadku BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>;

- stężenie leptyny w surowicy: 3,20 - 4,20 ng/ml;

- stężenie amyliny w osoczu: 2,51 - 8,48 pmol/l;

- stężenie białka całkowitego w surowicy: 6,4 - 8,3 g/dl;
- stężenie albumin w surowicy: 3,8 - 5,0 g/dl;
- TIBC: 250 - 400  $\mu$ g/dl;
- stężenie żelaza w surowicy: 37 - 145  $\mu$ g/dl;

Wartości referencyjne dla wykładników stanu zapalnego:

- stężenie CRP w surowicy: < 0,5 mg/l;
- WBC: 4-10 K/ $\mu$ l;
- PLT: 140 - 450 K/ $\mu$ l;
- stężenie ferrytyny w surowicy (wg K/DOQI [293]): 200 - 500 ng/ml - dla chorych leczonych powtarzaną HD, 100 - 400 ng/ml - dla chorych nie leczonych powtarzaną HD.



## 4. WYNIKI

### **4.1. Porównanie kobiet i mężczyzn w grupie chorych leczonych powtarzaną HD pod względem BMD, 10-letniego ryzyka złamania, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych, a także wykładników stanu zapalnego**

Podgrupy chorych leczonych powtarzaną HD wyróżnione na podstawie płci oraz wieku nie wykazały różnic pod względem czasu trwania terapii nerkozastępczej (Tabela II, str. 57).

Wyniki oznaczeń i porównania badanych parametrów u leczonych powtarzaną HD kobiet po menopauzie i mężczyzn podzielonych w zależności od wieku zostały przedstawione w:

- Tabeli III (str. 58) - dla BMD oraz 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego;
- Tabeli IV (str. 59) - dla markerów metabolizmu kostnego;
- Tabeli V (str. 60) - dla czynników ryzyka CVD;
- Tabeli VI (str. 61) - dla parametrów stanu odżywienia oraz wskaźników z nim związanych;
- Tabeli VII (str. 62) - dla wykładników stanu zapalnego.

W porównaniu z mężczyznami w wieku < 60 lat kobiety po menopauzie leczone powtarzaną HD wykazywały istotnie niższe następujące parametry:

- BMD oraz wskaźnik T zmierzone w FN;
- LBM oraz LBM%BM;

oraz istotnie statystycznie wyższe:

- FBM oraz FBM%BM;
- stężenie leptyny w surowicy.

Tabela II. Wyniki porównania wieku i czasu terapii nerkozastępczej u leczonych powtarzającą hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr	K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
Wiek (lata)	61,4 ± 9,1	43,1 ± 12,9	67,6 ± 6,0	p = 0,001	p = 0,160	p < 0,001
Terapia nerkozastępcza (miesiące)	31,0 (6,0 - 279,6)	42,3 (6,6 - 265,3)	42,8 (18,7 - 120,3)	p = 0,415		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

K - kobiety, M - mężczyźni

Tabela III. Wyniki pomiarów i porównania mineralnej gęstości kości oraz 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u leczonych powtarzającą hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr		K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
FN BMD	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,729 ± 0,206	0,936 ± 0,199	0,776 ± 0,161	p = 0,002	p = 1,000	p = 0,050
	Wskaźnik T	-2,51 (-4,96 - 2,45)	-1,21 (-3,84 - 2,79)	-2,42 (-3,51 - 1,47)	p = 0,010	p = 1,000	p = 0,048
	Wskaźnik Z	-1,12 (-3,19 - 2,56)	-0,47 (-2,42 - 2,67)	-0,55 (-2,22 - 2,14)	p = 0,273		
LS BMD	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,948 ± 0,185	1,081 ± 0,209	1,092 ± 0,222	p = 0,064		
	Wskaźnik T	-1,86 (-4,34 - 0,61)	-1,12 (-3,36 - 2,29)	-0,68 (-3,18 - 2,13)	p = 0,058		
	Wskaźnik Z	-0,42 (-3,13 - 0,83)	-0,66 (-2,58 - 2,6)	0,01 (-2,19 - 2,53)	p = 0,291		
<b>10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego (%)</b>							
bez BMD	DL	5,0 (2,1 - 10,0)	-	2,9 (1,7 - 8,3)	-	p = 0,001	-
	Biodro	1,5 (0,3 - 4,1)	-	0,9 (0,3 - 2,0)	-	p = 0,062	-
bez BMD <sup>w</sup>	DL	6,9 (2,9 - 25,0)	-	4,1 (2,4 - 12,0)	-	p = 0,002	-
	Biodro	2,3 (0,5 - 11,7)	-	1,4 (0,3 - 3,5)	-	p = 0,171	-
z BMD	DL	7,2 (1,7 - 35,0)	-	4,0 (1,2 - 10,0)	-	p = 0,028	-
	Biodro	1,7 (0,0 - 14,0)	-	2,0 (0,1 - 4,2)	-	p = 0,787	-

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz choroby naczyń na tle miażdżycy.

<sup>w</sup> - 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego wyliczone z uwzględnieniem stadium 5D przewlekłej choroby nerek jako przyczyny wtórnej osteoporozy w algorytmie FRAX

BMD - mineralna gęstość kości, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, K - kobiety, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, M - mężczyźni

Tabela IV. Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u leczonych powtarzającą hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr	K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
Stężenie PTH (pg/ml)	398,15 (10,33 - 1407,0)	407,40 (14,91 - 1826,00)	465,20 (20,65 - 1500,00)	p = 0,595		
Aktywność ALP (U/l)	74 (34 - 118)	75 (30 - 290)	57 (29 - 99)	p = 0,367		
Aktywność BALP (U/l)	29,0 (11,1 - 62,0)	28,4 (10,1 - 96,0)	30,0 (9,7 - 51,0)	p = 0,725		
Aktywność TRAP5b (U/l)	8,05 (3,84 - 26,44)	9,31 (3,37 - 20,01)	6,76 (3,71 - 11,45)	p = 0,151		
Stężenie β-CTx (ng/ml)	2,11 ± 1,23	3,18 ± 1,63	1,59 ± 1,11	p = 0,055	p = 0,528	p = 0,005
Stężenie OC (ng/ml)	12,7 (2,0 - 133,0)	24,6 (3,1 - 100,0)	12,7 (2,0 - 74,4)	p = 0,227		
Stężenie OPG (pmol/l)	10,7 (6,44 - 33,79)	9,49 (4,59 - 21,44)	10,21 (5,95 - 28,31)	p = 0,187		
Stężenie OPGL (pmol/l)	229,3 (62,4 - 786,9)	188,8 (71,5 - 641,4)	178,2 (55,9 - 299,5)	p = 0,189		
Wskaźnik OPG/OPGL	0,049 (0,012 - 0,542)	0,048 (0,010 - 0,188)	0,068 (0,031 - 0,258)	p = 0,205		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz choroby naczyń na tle miażdżycy.

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, K - kobiety, M - mężczyźni,

OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela V. Wyniki pomiarów i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u leczonych powtarzającą hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr	K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
Stężenie Hcy (μmol/l) <sup>#</sup>	22,09 (6,31 - 64,91)	28,55 (16,11 - 97,04)	22,97 (14,49 - 46,70)		p = 0,296	
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,10 (0,09 - 0,66)	0,09 (0,03 - 0,83)	0,09 (0,09 - 0,57)		p = 0,197	
Stężenie TCHOL (mg/dl)	188 ± 34	164 ± 36	176 ± 45		p = 0,153	
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	106 ± 29	91 ± 28	99 ± 43		p = 0,437	
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	48 ± 14	50 ± 25	49 ± 15		p = 0,674	
Stężenie TG (mg/dl)	146 ± 71	141 ± 70	141 ± 55		p = 0,479	
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,69 ± 1,36	6,04 ± 2,23	4,86 ± 1,60		p = 0,149	
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,9 ± 0,8	8,4 ± 1,0	8,7 ± 1,1		p = 0,273	
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	132 ± 23	138 ± 21	128 ± 15		p = 0,209	
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	78 ± 12	83 ± 13	72 ± 8	p = 0,597	p = 0,577*	p = 0,038

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz choroby naczyń na tle miażdżycy

<sup>#</sup> - n = 19 dla K i n = 15 dla M w wieku < 60 lat

Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, K - kobiety, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), M - mężczyźni, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela VI. Wyniki pomiarów i porównania parametrów stanu odżywienia oraz wskaźników z nim związanych u leczonych powtarzającą hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr	K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
Masa ciała (kg)	67,7 ± 12,7	71,1 ± 12,2	81,5 ± 11,4	p = 0,675	p = 0,006	p = 0,050
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 5,1	23,7 ± 3,4	28,0 ± 3,2	p = 0,283	p = 0,424	p = 0,008
FBM%BM	22,3 ± 7,4	9,7 ± 6,3	12,0 ± 5,4	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,570
FBM (kg)	15,8 ± 7,4	7,1 ± 5,4	10,1 ± 5,3	p = 0,001	p = 0,084	p = 0,574
LBM%BM	77,6 ± 7,4	90,3 ± 6,3	88,0 ± 5,4	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,570
LBM (kg)	51,8 ± 6,6	64,0 ± 9,9	71,3 ± 8,1	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,039
Obwód talii (cm)	92,8 ± 13,4	90,4 ± 13,6	105,4 ± 10,7	p = 0,845	p = 0,019	p = 0,005
Obwód bioder (cm)	102,3 ± 9,7	96,2 ± 8,7	103,6 ± 6,3	p = 0,084	p = 0,912	p = 0,045
Wskaźnik talia/biodra	0,90 ± 0,07	0,94 ± 0,08	1,02 ± 0,06	p = 0,372	p < 0,001*	p = 0,008
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,6 ± 0,7	6,5 ± 0,5	6,9 ± 0,6	p = 0,103		
Stężenie albumin (g/dl)	3,96 ± 0,59	4,04 ± 0,48	3,99 ± 0,49	p = 0,764		
TIBC (µg/dl)	202 (165 - 314)	208 (129 - 303)	221 (90 - 274)	p = 0,349		
Stężenie żelaza (µg/dl)	57 (41 - 140)	75 (30 - 182)	74 (25 - 162)	p = 0,177*		
Stężenie ADPN (µg/ml)	10,8 ± 2,1	11,6 ± 2,83	9,50 ± 3,62	p = 0,106		
Stężenie leptyny (ng/ml)	31,49 (0,77 - 57,58)	2,51 (0,46 - 53,29)	10,77 (0,55 - 56,64)	p = 0,002	p = 0,882	p = 0,096
Stężenie amyliny (pmol/l)	4,75 (1,00 - 73,21)	5,68 (1,13 - 14,86)	5,01 (1,00 - 21,77)	p = 0,722		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz choroby naczyń na tle miażdżycy

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, K - kobiety, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, M - mężczyźni, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela VII. Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr	K po menopauzie (n = 20)	M < 60 lat (n = 18)	M ≥ 60 lat (n = 16)	K vs M < 60 lat	K vs M ≥ 60 lat	M < 60 lat vs M ≥ 60 lat
Stężenie CRP (mg/l)	6,34 (0,50 - 48,92)	4,40 (0,29 - 36,86)	5,59 (0,70 - 44,38)			p = 0,500
Stężenie IL-1β (pg/ml)	0,09 (0,02 - 0,35)	0,09 (0,03 - 0,83)	0,07 (0,03 - 0,25)			p = 0,770
Liczba WBC (K/μl)	5,69 (2,70 - 14,60)	6,74 (2,21 - 11,13)	6,02 (3,80 - 10,90)			p = 0,388
Liczba PLT (K/μl)	198 (123 - 564)	184 (81 - 311)	204 (106 - 480)			p = 0,610
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	669,6 (98,7 - 2486,0)	1502,0 (48,1 - 3289,0)	742,4 (227,2 - 2061,0)			p = 0,625

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz choroby naczyń na tle miażdżycy. CRP - białko C-reaktywne, IL-1β - interleukina-1β, K - kobiety, M - mężczyźni, WBC - białe krwinki, PLT - płytki krwi

Tabela VIII. Porównanie zmiennych jakościowych u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn

Parametr		Kobiety (n = 20)		Mężczyźni < 60 lat (n = 18)		Mężczyźni ≥ 60 lat (n = 16)		Wynik analizy $\chi^2$
		NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	
Cukrzyca	łącznie	17 85,0%	3 15,0%	15 83,3%	3 16,7%	8 50,0%	8 50,0%	$\chi^2 = 6,875$ p = 0,032
	typ	1 33,3%	2 66,7%	0 0,0%	3 100,0%	3 37,5%	5 62,5%	$\chi^2 = 1,546$ p = 0,462
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy		14 70,0%	6 30,0%	9 50,0%	9 50,0%	6 37,5%	10 62,5%	$\chi^2 = 3,925$ p = 0,140
Nadciśnienie tętnicze		6 30,0%	14 70,0%	5 27,8%	13 72,2%	9 56,3%	7 43,7%	$\chi^2 = 3,619$ p = 0,169
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)		12 60,0%	8 40,0%	9 50,0%	9 50,0%	3 18,7%	13 81,3%	$\chi^2 = 6,463$ p = 0,039
Spożycie kawy (≥ 2 filiżanki/dobę przez ≥ 2 lata)		18 90,0%	2 10,0%	10 55,6%	8 44,4%	3 18,7%	13 81,3%	$\chi^2 = 5,012$ p = 0,082
Spożycie alkoholu (sporadyczne)		7 35,0%	13 65,0%	11 61,1%	7 38,9%	10 62,5%	6 37,5%	$\chi^2 = 4,977$ p = 0,083

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2, CVD - choroba niedokrwienna serca

W porównaniu z mężczyznami w wieku  $\geq 60$  lat kobiety po menopauzie leczone powtarzaną HD wykazywały istotnie niższe następujące parametry:

- masę ciała, LBM oraz LBM%BM, obwód talii i wskaźnik talia/biodra;

oraz istotnie statystycznie wyższe:

- 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego w DL wyliczone bez i z uwzględnieniem informacji o BMD;
- FBM%BM.

W porównaniu z mężczyznami młodszymi niż 60 lat, mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat leczeni powtarzaną HD, wykazywali istotnie niższe następujące parametry:

- wskaźnik T zmierzony w FN;
- stężenie  $\beta$ -CTx w surowicy;
- ciśnienie tętnicze rozkurczowe;

oraz istotnie statystycznie wyższe:

- BMI, LBM, obwód talii i bioder oraz wskaźnik talia/biodra.

Wyróżnione podgrupy nie wykazywały różnic pod względem innych oznaczonych parametrów.

Porównanie kobiet i mężczyzn leczonych powtarzaną HD pod względem zmiennych jakościowych zostało przedstawione w Tabeli VIII (str. 62). Mniej kobiet niż mężczyzn deklarowało palenie tytoniu na dowolnym etapie życia. Stwierdzono także istnienie różnicy w rozkładzie chorych z cukrzycą. Różnica ta jednak przestawała być istotna po uwzględnieniu podziału na cukrzycę typu 1 i 2. Wyróżnione podgrupy chorych nie różniły się pod względem pozostałych zmiennych jakościowych.

Po ponownym porównaniu badanych zmiennych w wyróżnionych podgrupach z uwzględnieniem wpływu wieku, czasu leczenia nerkozastępczego, FBM i LBM oraz obecności rozpoznanej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy kobiety po

menopauzie i mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat wykazali statystycznie istotną różnicę w pod względem ciśnienia tętniczego rozkurczowego (Ryc. 3, str. 65) oraz wskaźnika talia/biodra (Ryc. 4, str. 65) i stężenia żelaza w surowicy (Ryc. 5, str. 66). Pozostałe różnice między kobietami po menopauzie a mężczyznami podzielonymi wg kryterium wieku nie wykazały istotności statystycznej po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych towarzyszących.

Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu leczenia nerkozastępczego, FBM i LBM oraz obecności rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy, zaobserwowano różnice w parametrach BMD zmierzonych w FN (Ryc. 6 - 8, str. 66 - 67) między chorymi bez lub z rozwiniętą chorobą naczyń na podłożu miażdżycy. Różnica ta była istotna statystycznie w przypadku kobiet po menopauzie.

Po dołączeniu do grupy kobiet po menopauzie pozostałych kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym ( $n = 6$ ), różnice w badanych zmiennych ilościowych między opisywanymi podgrupami chorych leczonych powtarzaną HD nie uległy zmianie. Jako istotna statystycznie zaznaczyła się dodatkowo różnica między badanymi podgrupami w częstości występowania rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy (Tabela IX).

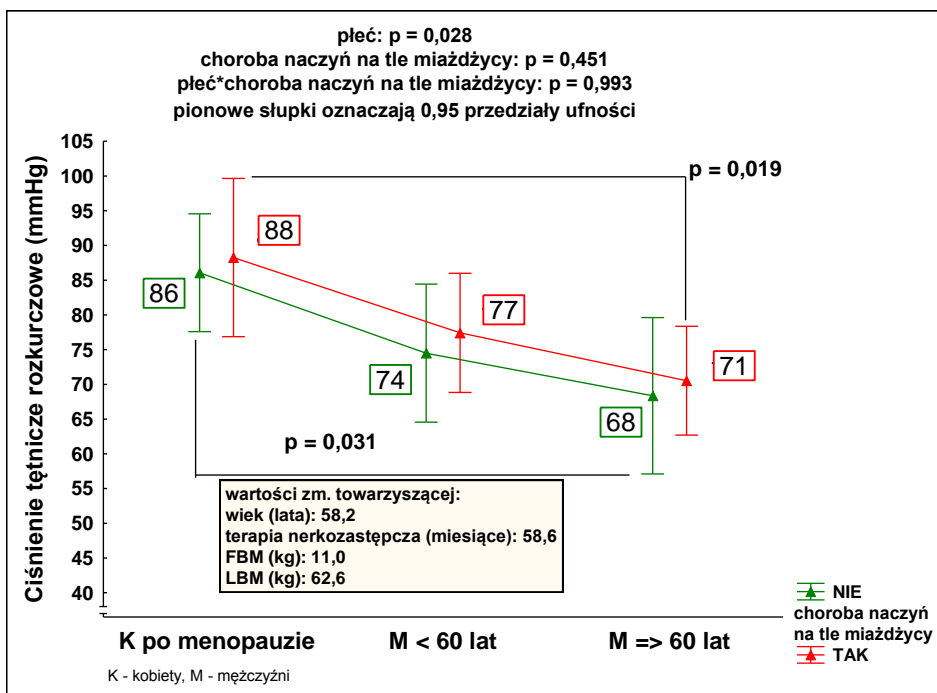
Tabela IX. Porównanie leczonych powtarzaną hemodializą kobiet i podzielonych w zależności od wieku mężczyzn pod względem częstości występowania rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy

Parametr	Kobiety (n = 20)		Mężczyźni < 60 lat (n = 18)		Mężczyźni $\geq 60$ lat (n = 16)		Wynik analizy $\chi^2$
	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	
<b>Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy</b>	20 76,9%	6 23,1%	9 50,0%	9 50,0%	6 37,5%	10 62,5%	$\chi^2 = 7,068$ p = 0,026

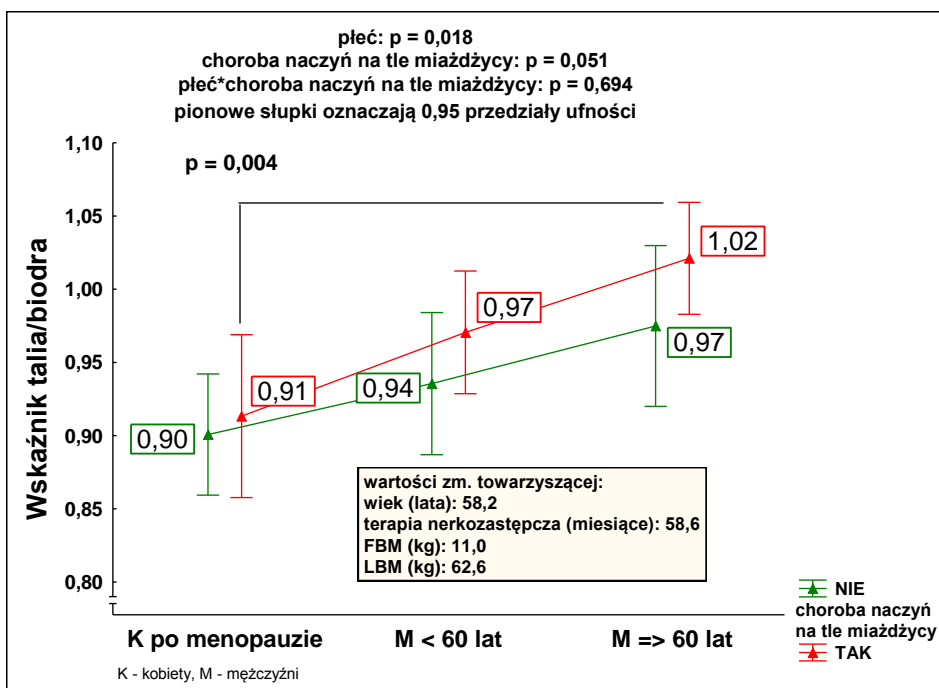
Różnicę istotną statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

CVD - choroba niedokrwienna serca

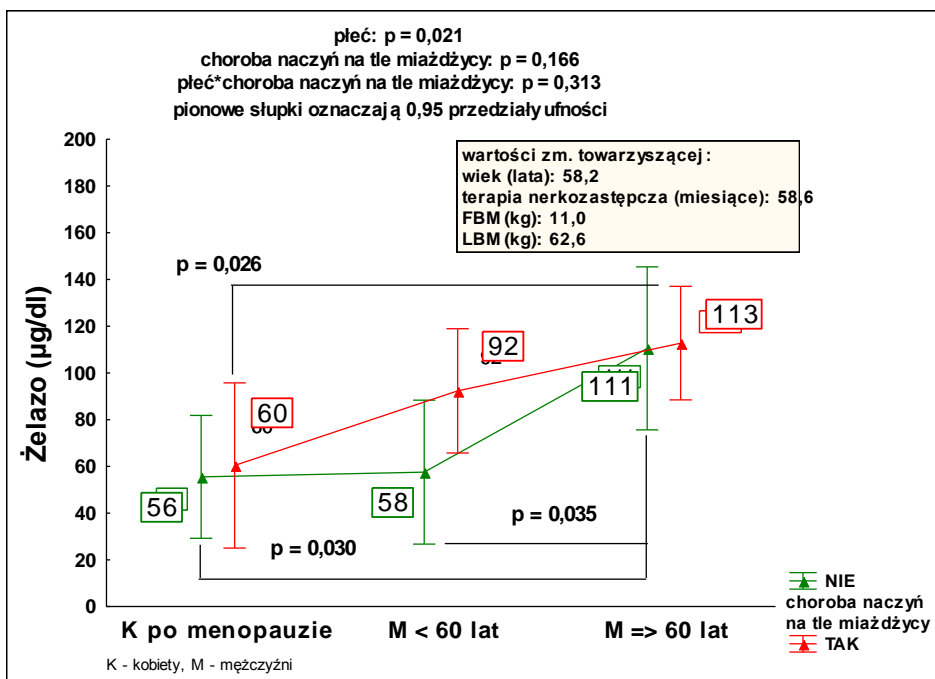




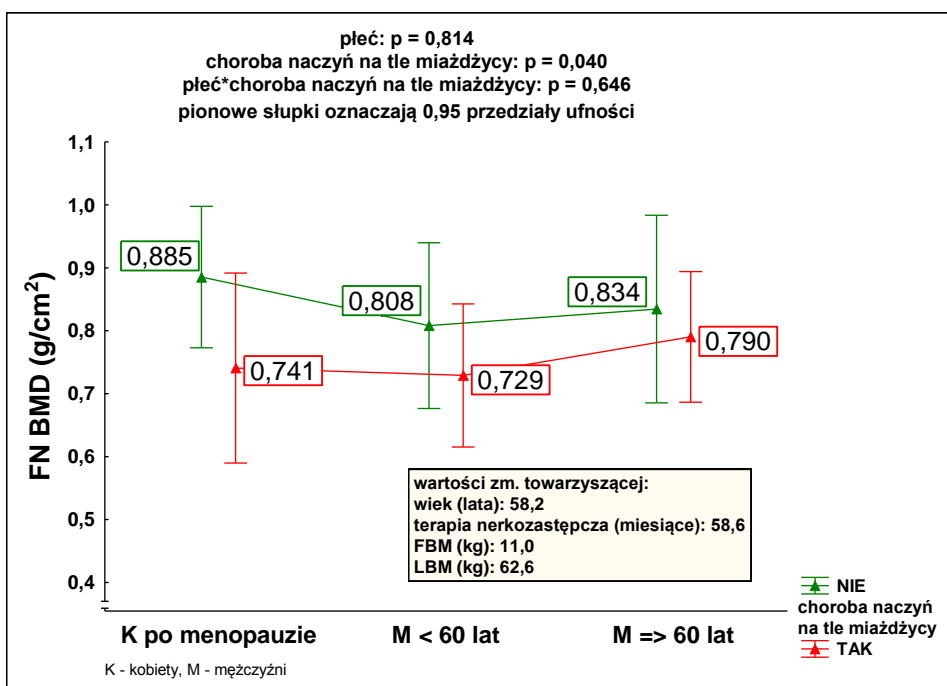
Ryc. 3. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla ciśnienia tętniczego rozkurczowego po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci



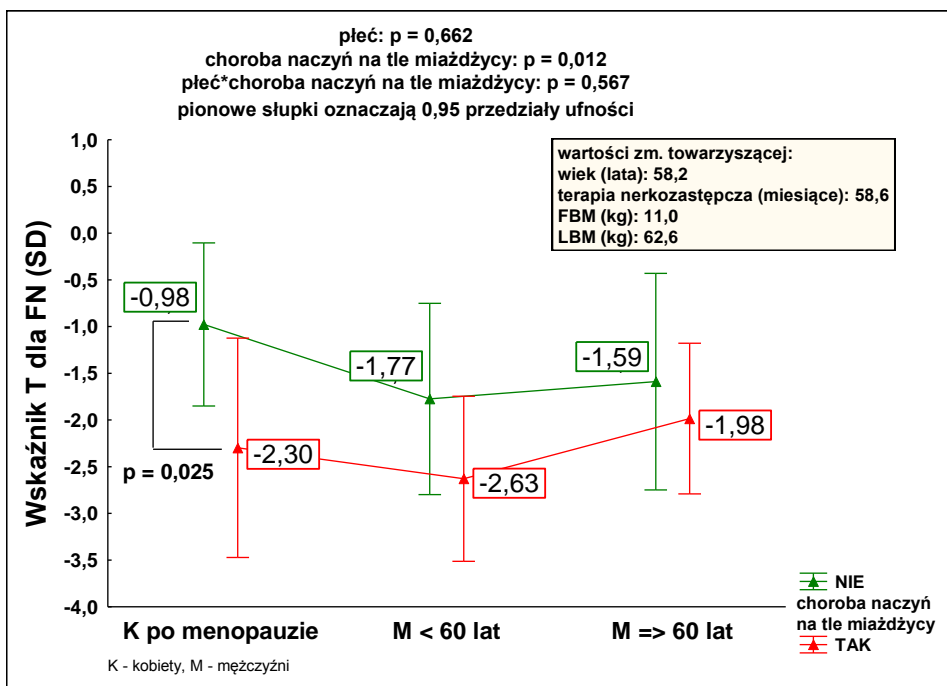
Ryc. 4. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika talia/biodra po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci



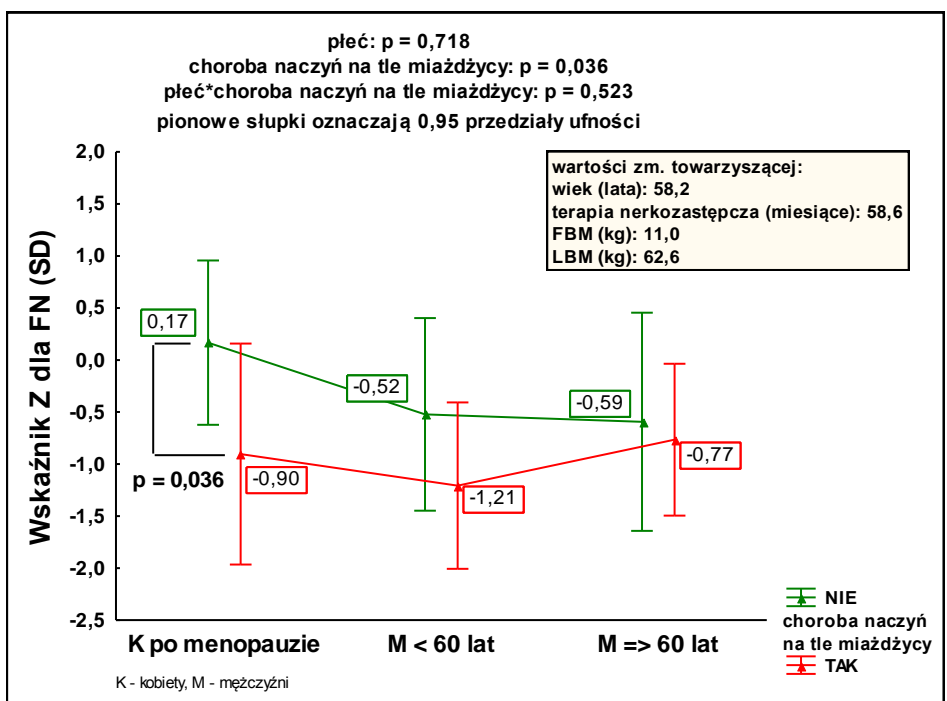
Ryc. 5. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia żelaza w surowicy po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci



Ryc. 6. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci

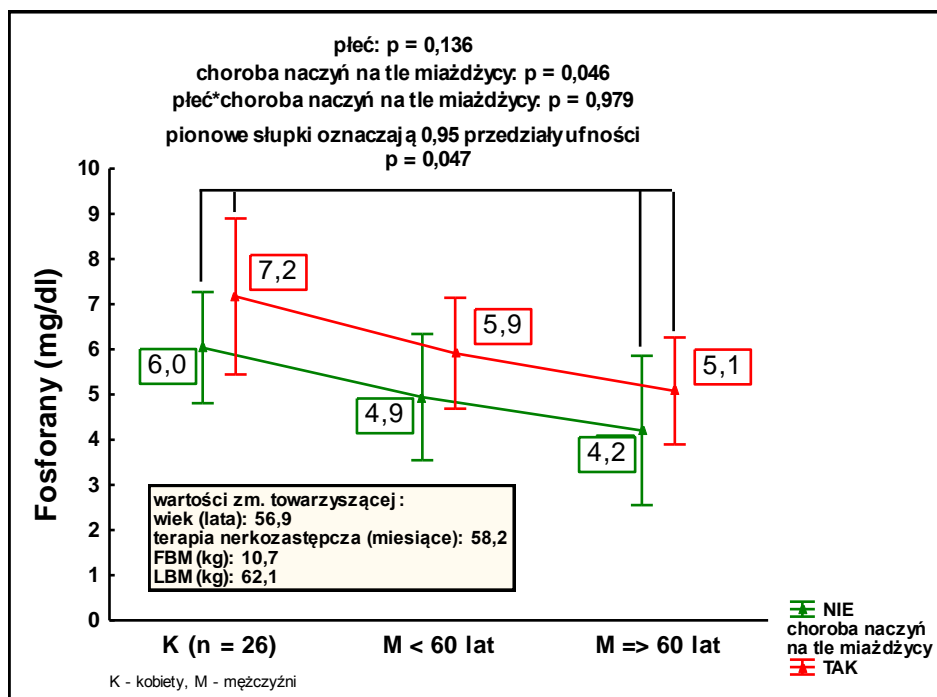


Ryc. 7. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci



Ryc. 8. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci

Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu leczenia nerkozastępczego, FBM i LBM oraz obecności rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną HD dodatkowo, jako istotna statystycznie, zaznaczyła się różnica w stężeniu fosforanów w surowicy (Ryc. 9) między chorymi z lub bez rozpoznanej choroby naczyń na podłożu miażdżycy oraz między kobietami a mężczyznami w wieku  $\geq 60$  lat.



Ryc. 9. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia fosforanów w surowicy po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci

## 4.2. Wyniki analizy zależności

### 4.2.1. Analiza zależności między BMD a markerami metabolizmu kostnego, czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego

Wyniki analizy korelacji parametrów BMD zmierzonych w FN i LS oraz 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u chorych leczonych powtarzaną HD zostały przedstawione w poniższych tabelach:

- Tabela X (str. 70) - dla markerów metabolizmu kostnego,
- Tabela XI (str. 71) - dla czynników ryzyka CVD,
- Tabela XII (str. 72) - dla antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia,
- Tabela XIII (str. 73) - dla biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych,
- Tabela XIV (str. 74) - dla wykładników stanu zapalnego.

Wykazano statystycznie istotne korelacje w grupie kobiet leczonych powtarzaną HD:

- dla FN BMD i wskaźnika T zmierzonego w FN
  - dodatnie z:
    - stężeniem albumin w surowicy,
  - ujemne z:
    - aktywnością BALP w surowicy,
    - wiekiem i stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu,
    - liczbą WBC;
- dla wskaźnika Z zmierzonego w FN
  - dodatnie z:
    - masą ciała i stężeniem albumin w surowicy,
  - ujemne z:
    - aktywnością BALP w surowicy,
    - stężeniem TCHOL i HDL-cholesterolu w osoczu;
- dla LS BMD
  - dodatnie z:
    - TIBC,
  - ujemne z:
    - stężeniem TG w osoczu;

Tabela X. Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a markerami metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą

K (n = 26) M (n = 34)		PTH	ALP	BALP	TRAP 5b K M <sup>m</sup>   M <sup>s</sup>		β-CTx K M <sup>m</sup>   M <sup>s</sup>		OC K M <sup>m</sup>   M <sup>s</sup>		OPG	OPGL	OPG/ OPGL
FN BMD	BMD	r = -0,186	r = -0,305	r = -0,503*	r = -0,020		r = 0,121		r = 0,078		r = -0,213	r = 0,290	r = -0,315
		r = -0,106	r = -0,068	r = -0,309**	r = 0,146	r = -0,397	r = 0,345	r = -0,450**	r = -0,102	r = -0,416	r = -0,325**	r = 0,120	r = -0,298**
	Wskaźnik	r = -0,136	r = -0,295	r = -0,501*	r = 0,014		r = 0,117		r = 0,079		r = -0,222	r = 0,303	r = -0,335**
	T	r = -0,149	r = -0,100	r = -0,316**	r = 0,124	r = -0,423	r = 0,333	r = -0,444**	r = -0,098	r = -0,425	r = -0,299**	r = 0,146	r = -0,297**
	Wskaźnik	r = -0,249	r = -0,343**	r = -0,428*	r = -0,099		r = -0,079		r = -0,052		r = 0,146	r = 0,186	r = -0,026
LS BMD	BMD	r = -0,082	r = -0,175	r = -0,343**	r = -0,023	r = -0,218	r = 0,189	r = -0,082	r = -0,178	r = -0,162	r = -0,063	r = 0,068	r = -0,080
		r = -0,071	r = -0,087	r = -0,183	r = 0,018		r = 0,068		r = 0,334**		r = -0,011	r = 0,302	r = -0,282
	Wskaźnik	r = -0,156	r = -0,161	r = -0,208	r = -0,139	r = -0,266	r = 0,189	r = -0,459**	r = -0,222	r = -0,469**	r = 0,239*	r = -0,295**	r = 0,319**
	T	r = -0,164	r = -0,112	r = -0,153	r = -0,063		r = 0,049		r = 0,297		r = -0,090	r = 0,243	r = -0,279
	Wskaźnik	r = -0,118	r = -0,229	r = -0,190	r = -0,299	r = -0,052	r = -0,027	r = -0,143	r = -0,199	r = -0,310	r = 0,357*	r = -0,287**	r = 0,414*
Z	r = 0,087	r = -0,112	r = -0,153	r = 0,002		r = -0,090		r = 0,280		r = 0,330	r = 0,079	r = 0,046	
	r = -0,117	r = -0,265	r = -0,192	r = -0,247	r = -0,046	r = -0,024	r = -0,082	r = -0,199	r = -0,280	r = 0,421*	r = -0,271	r = 0,458*	
<b>10-letnie ryzyko złamania: korelacje dla kobiet po menopauzie (n = 20) i mężczyzn ≥ 60 r.ż. (n = 16)</b>													
bez BMD	DL	r = 0,223	r = 0,191	r = 0,100	r = 0,275		r = -0,091		r = -0,236		r = 0,349	r = -0,066	r = 0,320
		r = -0,208	r = -0,253	r = -0,391	r = 0,022		r = -0,147		r = -0,217		r = 0,318	r = 0,054	r = 0,003
	biodro	r = 0,203	r = 0,271	r = 0,193	r = 0,259		r = -0,165		r = -0,349		r = 0,372	r = -0,091	r = 0,306
		r = -0,207	r = -0,162	r = -0,350	r = 0,159		r = -0,088		r = -0,248		r = 0,355	r = 0,127	r = 0,024
z BMD	DL	r = 0,293	r = 0,453*	r = 0,537*	r = 0,272		r = 0,133		r = -0,077		r = 0,267	r = -0,144	r = 0,247
		r = -0,117	r = 0,045	r = 0,036	r = -0,147		r = -0,170		r = 0,037		r = 0,136	r = 0,184	r = 0,003
	biodro	r = 0,243	r = 0,343	r = 0,375	r = 0,243		r = 0,008		r = -0,212		r = 0,115	r = -0,258	r = 0,207
		r = 0,068	r = 0,235	r = 0,283	r = 0,144		r = 0,062		r = 0,060		r = 0,205	r = 0,129	r = 0,060

\* - p < 0,05 oraz \*\* - p > 0,05 i p < 0,10

+ , - - p < 0,05 oraz + , - - p > 0,05 i p < 0,10 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, BMD - mineralna gęstość kości, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, K - kobiety, M - mężczyźni, M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat, M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku ≥ 60 lat, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XI. Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)		Wiek	Lp(a)	Hcy <sup>#</sup>	TCHOL	LDL-cholesterol	HDL-cholesterol	TG	Fosforany	Wapń	Ciśnienie tętnicze skurczowe      rozkurczowe	
FN BMD	BMD	r = -0,549*	r = -0,086	r = 0,115	r = -0,261	r = -0,070	r = -0,445*	r = -0,301	r = 0,087	r = 0,185	r = 0,089	r = 0,229
		r = -0,562*	r = 0,290**	r = 0,174	r = -0,212	r = -0,122	r = -0,207	r = -0,101	r = 0,086	r = 0,045	r = 0,189	r = 0,285
	Wskaźnik T	r = -0,546*	r = -0,117	r = 0,118	r = -0,255	r = -0,055	r = -0,463*	r = -0,304	r = 0,110	r = 0,189	r = 0,062	r = 0,207
		r = -0,565*	r = 0,279	r = 0,190	r = -0,195	r = -0,084	r = -0,188	r = -0,069	r = 0,036	r = 0,055	r = 0,231	r = 0,296
	Wskaźnik Z	r = -0,216	r = -0,118	r = 0,028	r = -0,400*	r = -0,188	r = -0,546*	r = -0,277	r = 0,128	r = 0,342**	r = 0,061	r = 0,112
r = -0,161		r = 0,194	r = 0,065	r = -0,236	r = -0,151	r = -0,134	r = 0,070	r = 0,079	r = 0,019	r = 0,228	r = 0,274	
LS BMD	BMD	r = -0,379**	r = -0,183	r = -0,173	r = -0,086	r = 0,171	r = -0,289	r = -0,433*	r = 0,200	r = 0,290	r = 0,210	r = 0,321
		r = 0,057	r = 0,293**	r = -0,006	r = -0,167	r = -0,025	r = -0,027	r = -0,201	r = 0,154	r = 0,008	r = 0,097	r = 0,074
	Wskaźnik T	r = -0,363**	r = -0,111	r = -0,135	r = -0,090	r = 0,136	r = -0,325	r = -0,356**	r = 0,111	r = 0,255	r = 0,295	r = 0,399*
		r = 0,183	r = 0,236	r = -0,148	r = -0,254	r = -0,137	r = -0,030	r = -0,101	r = 0,127	r = 0,017	r = 0,127	r = 0,094
	Wskaźnik Z	r = 0,102	r = -0,115	r = -0,205	r = -0,177	r = 0,064	r = -0,418*	r = 0,289	r = 0,220	r = 0,354	r = 0,251	r = 0,232
r = 0,305**		r = 0,213	r = -0,198	r = -0,176	r = -0,073	r = -0,032	r = -0,090	r = 0,056	r = 0,004	r = 0,117	r = 0,034	
10-letnie ryzyko złamania korelacje dla kobiet po menopauzie (n = 20) i mężczyzn ≥ 60 r.ż. (n = 16)												
bez BMD	DL	r = 0,461*	r = -0,173	r = -0,066	r = 0,095	r = -0,112	r = 0,367	r = 0,091	r = -0,171	r = -0,443*	r = 0,052	r = -0,292
		r = 0,290	r = 0,005	r = -0,079	r = 0,003	r = 0,013	r = 0,410	r = -0,056	r = -0,448**	r = 0,037	r = 0,014	r = 0,076
	biodro	r = 0,623*	r = -0,115	r = 0,059	r = 0,087	r = -0,153	r = 0,440**	r = 0,077	r = -0,167	r = -0,425**	r = -0,065	r = -0,432**
		r = 0,593*	r = -0,064	r = 0,243	r = 0,249	r = 0,105	r = 0,514*	r = -0,145	r = -0,507*	r = 0,352	r = 0,123	r = 0,104
z BMD	DL	r = 0,728*	r = -0,201	r = -0,022	r = 0,071	r = 0,017	r = 0,517*	r = 0,174	r = -0,075	r = -0,160	r = -0,015	r = -0,319
		r = -0,116	r = -0,226	r = -0,353	r = -0,302	r = -0,024	r = 0,187	r = -0,048	r = -0,264	r = -0,165	r = 0,066	r = -0,051
	biodro	r = 0,746*	r = -0,085	r = -0,094	r = -0,014	r = -0,061	r = 0,501*	r = 0,0263	r = -0,186	r = -0,201	r = -0,077	r = -0,273
		r = -0,102	r = -0,303	r = -0,190	r = 0,062	r = 0,047	r = 0,281	r = -0,113	r = 0,098	r = -0,224	r = 0,217	r = 0,040

\* - p < 0,05 oraz \*\* - p > 0,05 i p < 0,10

+ , - - p < 0,05 oraz + , - - p > 0,05 i p < 0,10 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

# - n = 25 dla kobiet i n = 33 dla mężczyzn

BMD - mineralna gęstość kości, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela XII. Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)	Masa ciała	BMI	FBM	FBM %BM	LBM	LBM %BM	Obwód talii	Obwód bioder	Talia /biodra	
FN BMD	BMD	r = 0,223	r = 0,082	r = 0,241	r = 0,186	r = 0,170	r = -0,186	r = 0,009	r = 0,085	r = 0,241
		r = -0,099	r = -0,223	r = -0,228	r = -0,253	r = 0,018	r = 0,025	r = -0,268	r = -0,152	r = -0,320**
	Wskaźnik T	r = 0,195	r = 0,034	r = 0,207	r = 0,151	r = 0,151	r = -0,151	r = -0,032	r = 0,057	r = 0,222
		r = -0,127	r = -0,251	r = -0,219	r = -0,239	r = -0,020	r = 0,241	r = -0,306**	r = -0,183	r = -0,344*
	Wskaźnik Z	r = 0,405*	r = 0,274	r = 0,375**	r = 0,268	r = 0,367**	r = -0,268	r = 0,240	r = 0,301	r = 0,314
LS BMD	BMD	r = 0,056	r = -0,007	r = -0,178	r = -0,236	r = 0,212	r = 0,238	r = -0,071	r = 0,020	r = -0,129
		r = 0,315	r = 0,296	r = 0,271	r = 0,203	r = 0,305	r = -0,203	r = 0,165	r = 0,153	r = 0,263
	Wskaźnik T	r = 0,090	r = 0,090	r = 0,017	r = 0,026	r = 0,124	r = -0,022	r = 0,048	r = 0,123	r = -0,016
		r = 0,416*	r = 0,386**	r = 0,393*	r = 0,327	r = 0,370**	r = -0,327	r = 0,237	r = 0,256	r = 0,332
	Wskaźnik Z	r = 0,240	r = 0,231	r = 0,078	r = 0,053	r = 0,277	r = -0,049	r = 0,197	r = 0,219	r = 0,150
10-letnie ryzyko złamania dla kobiet po menopauzie (n = 20) i mężczyzn ≥ 60 r.ż. (n = 16)										
bez BMD	DL	r = -0,243	r = -0,215	r = -0,068	r = 0,062	r = -0,388**	r = -0,062	r = -0,206	r = -0,060	r = -0,299
		r = -0,239	r = -0,247	r = 0,131	r = 0,235	r = -0,327	r = -0,235	r = -0,092	r = -0,121	r = 0,028
	biodro	r = -0,465*	r = -0,476*	r = -0,353	r = -0,248	r = -0,497*	r = 0,248	r = -0,473*	r = -0,313	r = -0,486*
		r = -0,364	r = -0,521*	r = -0,281	r = -0,188	r = -0,327	r = 0,188	r = -0,283	r = 0,009	r = -0,447**
Z BMD	DL	r = -0,341	r = -0,319	r = -0,198	r = -0,108	r = -0,441**	r = 0,108	r = -0,330	r = -0,184	r = -0,333
		r = -0,224	r = -0,277	r = 0,142	r = 0,227	r = -0,408	r = -0,227	r = -0,016	r = -0,209	r = 0,178
	biodro	r = -0,451*	r = -0,412**	r = -0,264	r = -0,179	r = -0,541*	r = 0,179	r = -0,373	r = -0,292	r = -0,346
		r = -0,412	r = -0,465**	r = -0,143	r = -0,099	r = -0,485**	r = 0,099	r = -0,238	r = -0,475**	r = 0,060

\* -  $p < 0,05$  oraz \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

BMD - mineralna gęstość kości, BMI - wskaźnik masy ciała, DL - dowolna lokalizacja, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, FN - nasada bliższa kości udowej,

LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa



Tabela XIII. Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a biochemicznymi parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi u chorych leczonych powtarzaną hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)		Białko całkowite	Albuminy	TIBC	Żelazo	ADPN	Leptyna	Amylina
FN BMD	BMD	r = 0,195	r = 0,442*	r = 0,282	r = 0,349**	r = -0,216	r = 0,147	r = 0,095
		r = -0,347*	r = 0,089	r = -0,108	r = 0,142	r = 0,078	r = -0,188	r = 0,091
	Wskaźnik T	r = 0,162	r = 0,438*	r = 0,283	r = 0,359**	r = -0,194	r = 0,113	r = 0,069
		r = -0,310	r = 0,079	r = -0,087	r = 0,138	r = 0,049	r = -0,198	r = 0,086
Wskaźnik Z	r = 0,241	r = 0,402*	r = 0,357	r = 0,142	r = -0,234	r = 0,131	r = 0,078	
	r = -0,190	r = -0,134	r = 0,094	r < 0,001	r = 0,037	r = -0,157	r = 0,203	
LS BMD	BMD	r = -0,001	r = 0,205	r = 0,395*	r = 0,209	r = -0,182	r = 0,285	r = 0,233
		r = -0,063	r = -0,048	r = 0,122	r = -0,136	r = -0,076	r = 0,142	r = -0,117
	Wskaźnik T	r = 0,079	r = 0,144	r = 0,306	r = 0,203	r = -0,274	r = 0,373	r = 0,286
		r = 0,024	r = -0,183	r = 0,142	r = -0,293**	r = -0,112	r = 0,171	r = -0,047
Wskaźnik Z	r = -0,031	r = -0,044	r = 0,402*	r = -0,034	r = -0,154	r = 0,252	r = 0,214	
	r = 0,044	r = -0,244	r = 0,170	r = -0,327**	r = -0,104	r = 0,163	r = -0,035	
<b>10-letnie ryzyko złamania dla kobiet po menopauzie (n = 20) i mężczyzn ≥ 60 r.ż. (n = 16)</b>								
bez BMD	DL	r = -0,146	r = -0,444*	r = -0,294	r = -0,389**	r = 0,223	r = -0,279	r = 0,001
		r = 0,505*	r = 0,273	r = 0,042	r = 0,110	r = -0,163	r = 0,262	r = 0,125
	biodro	r = -0,210	r = -0,443*	r = -0,253	r = -0,347	r = 0,547*	r = -0,466*	r = -0,181
r = 0,283		r = 0,190	r = -0,037	r = -0,071	r = -0,028	r = 0,003	r = 0,461**	
z BMD	DL	r = -0,128	r = -0,408**	r = -0,327	r = -0,634*	r = 0,335	r = -0,230	r = -0,048
		r = 0,284	r = 0,184	r = 0,114	r = 0,304	r = -0,089	r = 0,212	r = 0,386
	biodro	r = -0,125	r = -0,402**	r = -0,357	r = -0,541*	r = 0,389**	r = -0,374	r = -0,043
r = -0,022		r = 0,061	r = 0,040	r = 0,217	r = 0,335	r = -0,010	r = 0,643*	

\* -  $p < 0,05$  oraz \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

ADPN - adiponektyna, BMD - mineralna gęstość kości, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

- dla wskaźnika T zmierzonego w LS
  - dodatnie z:
    - ciśnieniem tętniczym rozkurczowym,
    - masą ciała, FBM;
- dla wskaźnika Z zmierzonego w LS:
  - dodatnie z:
    - masą ciała, BMI, FBM, LBM, obwodem talii oraz TIBC,
  - ujemne z:
    - stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu;

Tabela. XIV. Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a wykładnikami stanu zapalnego chorych leczonych powtarzającą hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)		CRP	IL-1 $\beta$	WBC	PLT	Ferrytyna
FN BMD	BMD	r = -0,208	r = 0,228	r = -0,495*	r = -0,265	r = -0,095
		r = -0,259	r = 0,167	r = 0,129	r = -0,147	r = 0,249
	Wskaźnik T	r = -0,203	r = 0,230	r = -0,499*	r = -0,305	r = -0,044
		r = -0,293	r = 0,131	r = 0,138	r = -0,114	r = 0,216
Wskaźnik Z	r = -0,039	r = 0,351	r = -0,371	r = -0,146	r = -0,264	
	r = -0,230	r = 0,041	r = 0,040	r = -0,158	r = -0,053	
LS BMD	BMD	r = 0,034	r = 0,325	r = -0,293	r = -0,205	r = -0,217
		r = -0,065	r = -0,043	r = 0,012	r = -0,442*	r = 0,140
	Wskaźnik T	r = 0,022	r = 0,353**	r = -0,288	r = -0,112	r = -0,289
		r = -0,051	r = -0,070	r = -0,093	r = -0,430*	r = -0,139
Wskaźnik Z	r = 0,291	r = 0,328	r = -0,159	r = -0,041	r = -0,384**	
	r = -0,049	r = -0,130	r = -0,012	r = -0,460*	r = -0,192	
<b>10-letnie ryzyko złamania dla kobiet po menopauzie (n = 20) i mężczyzn <math>\geq</math> 60 r.ż. (n = 16)</b>						
bez BMD	DL	r = 0,059	r = -0,017	r = 0,105	r = 0,367	r = 0,229
		r = -0,345	r = -0,005	r = -0,071	r = 0,362	r = 0,127
	biodro	r = 0,010	r = -0,231	r = 0,260	r = 0,366	r = 0,336
		r = -0,135	r = 0,044	r = -0,152	r = 0,281	r = 0,212
z BMD	DL	r = 0,256	r = -0,213	r = 0,362	r = 0,420**	r = 0,196
		r = -0,424	r = -0,050	r = -0,069	r = 0,270	r = -0,147
	biodro	r = 0,081	r = -0,191	r = 0,423**	r = 0,544*	r = 0,171
		r = -0,278	r = -0,093	r = 0,030	r = 0,333	r = -0,153

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

BMD - mineralna gęstość kości, CRP - białko C-reaktywne, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, IL-1 $\beta$  - interleukina-1 $\beta$ , LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, PLT - płytki krwi, WBC - białe krwinki

- dla 10-letniego ryzyka złamania w DL wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - wiekiem,
  - ujemne z:
    - stężeniem albumin i wapnia w surowicy;
- dla 10-letniego ryzyka złamania biodra wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:

- wiekiem,
- stężeniem ADPN w surowicy,
- ujemne z:
  - masą ciała, BMI, LBM, obwodem talii, wskaźnikiem talia/biodra oraz stężeniem albumin i leptyny w surowicy;
- dla 10-letniego ryzyka złamania w DL wyliczonego z uwzględnieniem informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - aktywnością ALP i BALP w surowicy,
    - wiekiem i stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu,
  - ujemne z:
    - stężeniem żelaza w surowicy;
- dla 10-letniego ryzyka złamania biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - wiekiem i stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu,
  - ujemne z:
    - masą ciała, LBM oraz stężeniem żelaza w surowicy.

Wykazano następujące statystycznie istotne korelacje w grupie mężczyzn leczonych powtarzaną HD:

- dla FN BMD
  - ujemne z:
    - wiekiem,
    - stężeniem białka całkowitego w surowicy;
- dla wskaźnika T zmierzonego w FN

- ujemne z:
  - wiekiem,
  - wskaźnikiem talia/biodra;
- dla LS BMD
  - dodatnie z:
    - stężeniem OPG w surowicy,
  - ujemne z:
    - liczbą PLT;
- dla wskaźników T i Z zmierzonych w LS
  - dodatnie z:
    - stężeniem OPG w surowicy i wskaźnikiem OPG/OPGL,
  - ujemne z:
    - liczbą PLT;
- dla 10-letniego ryzyka złamania w DL wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - stężeniem stężeniem białka całkowitego,
- dla 10-letniego ryzyka złamania biodra wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - wiekiem i stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu
  - ujemne z:
    - stężeniem fosforanów w surowicy,
    - BMI;

- dla 10-letniego ryzyka złamania biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o BMD

- dodatnie z:
  - stężeniem amyliny w osoczu.

Po ponownym wykonaniu analizy korelacji z uwzględnieniem wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM, LBM i BMI ujawniono, jako istotne statystycznie, statystycznie następujące korelacje:

- dla FN BMD
  - dodatnie z:
    - TIBC i obwodem talii (kobiety)
  - ujemne z:
    - stężeniem  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat),
    - stężeniem TCHOL, LDL-cholesterolu w osoczu (kobiety);
- dla wskaźnika T zmierzonego w FN
  - dodatnie z:
    - TIBC (kobiety),
  - ujemne z:
    - stężeniem  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat),
    - stężeniem TCHOL w osoczu (kobiety);
- dla wskaźnika Z zmierzonego w FN
  - ujemne z:
    - stężeniem TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu (kobiety);
- dla LS BMD
  - ujemne z:
    - stężeniem  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat),

- stężeniem TG w osoczu (kobiety),
- liczbą PLT (mężczyźni);
- dla wskaźnika Z zmierzonego w LS
  - dodatnie z
    - stężeniem OPG w surowicy (kobiety);
- dla 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w DL wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - ujemne z:
    - aktywnością BALP w surowicy (mężczyźni),
    - stężeniem ADPN w surowicy (mężczyźni);
- dla 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - stężeniem wapnia w surowicy (mężczyźni),
    - stężeniem CRP, IL-1 $\beta$  w surowicy oraz liczbą PLT (kobiety),
  - ujemne z:
    - aktywnością ALP i BALP w surowicy (mężczyźni),
    - stężeniem białka całkowitego w surowicy (kobiety);
- dla 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w DL wyliczonego z uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - stężeniem LDL-cholesterolu w osoczu (kobiety),
    - stężeniem CRP w surowicy (kobiety),
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN w surowicy (mężczyźni);

- dla 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnienia informacji o BMD
  - dodatnie z:
    - stężeniem amyliny w osoczu (kobiety),
    - stężeniem CRP, IL-1 $\beta$  i ferrytyny w surowicy oraz liczbą WBC oraz PLT (kobiety),
  - ujemne z:
    - stężeniem ferrytyny w surowicy (mężczyźni).

W przypadku pozostałych oznaczanych zmiennych statystyczna istotność pozostała bez zmian lub została utracona.

Analiza regresji przeprowadzona u kobiet leczonych powtarzaną HD (Tabela XV, str. 80) wykazała następujące zależności:

- dla FN BMD:
  - dodatnimi predyktorami w różnych modelach były:
    - stężenie wapnia w surowicy,
    - TIBC, stężenie amyliny w osoczu oraz BMI, FBM, LBM, obwód talii i bioder;
  - ujemnymi predyktorami w różnych modelach były:
    - wiek oraz stężenie HDL-cholesterolu w osoczu;
- dla LS BMD
  - dodatnimi predyktorami były:
    - TIBC, BMI, FBM, LBM, obwód talii i bioder,
  - ujemnymi predyktorami w różnych modelach był:
    - wiek.

Tabela XV. Wyniki analizy regresji dla mineralnej gęstości kości zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet leczonych powtarzającą hemodializą

Nasada bliższa kości udowej				Odcinek lędźwiowy kręgosłupa			
Betha p	Wyraz wolny	Parametr 1	Parametr 2	Betha p	Wyraz wolny	Parametr 1	Parametr 2
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,346</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,581 0,002*	<b>TCHOL</b> -0,320 0,073*				
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,439</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,618 0,001*	<b>HDL-cholesterol</b> -0,438 0,011				
				<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,203</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,185 0,105*	<b>TG</b> -0,185 0,064*
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,408</b>	- 0,041	<b>Wiek</b> -0,695 < 0,001*	<b>Wapń</b> 0,424 0,021				
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,489</b>	- 0,013	<b>Wiek</b> -0,558 0,001*	<b>TIBC</b> 0,482 0,004*	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,290</b>	- 0,003	<b>Wiek</b> -0,388 0,034*	<b>TIBC</b> 0,454 0,015*
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,301</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,578 0,002*	<b>Amylina</b> 0,383 0,028				
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,461</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,777 < 0,001*	<b>BMI</b> 0,508 0,007	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,321</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,622 0,004*	<b>BMI</b> 0,544 0,010
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,464</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,716 < 0,001*	<b>FBM</b> 0,487 0,007	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,261</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,535 0,011*	<b>FBM</b> 0,454 0,027
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,548</b>	- 0,004	<b>Wiek</b> -0,876 < 0,001*	<b>LBM</b> 0,627 0,001	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,442</b>	- 0,001	<b>Wiek</b> -0,740 0,001*	<b>LBM</b> 0,691 0,001
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,526</b>	- 0,002	<b>Wiek</b> -0,819 < 0,001*	<b>Talia</b> 0,582 0,002	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,315</b>	- 0,001	<b>Wiek</b> -0,631 0,004*	<b>Talia</b> 0,543 0,011
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,503</b>	- 0,177	<b>Wiek</b> -0,901 < 0,001*	<b>Biodra</b> 0,608 0,003	<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,292</b>	- 0,057	<b>Wiek</b> -0,704 0,004*	<b>Biodra</b> 0,562 0,016

\* - p < 0,05 po dołączeniu beztłuszczowej masy ciała do modelu

BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LBM - beztłuszczowa masa ciała, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Po dołączeniu LBM do poszczególnych modeli regresji stężenie TCHOL w osoczu uzyskało istotność statystyczną jako ujemny predyktor FN BMD, a stężenie TG - jako ujemny predyktor LS BMD. Istotność statystyczna wieku oraz TIBC nie uległa zmianie zarówno dla FN oraz LS BMD. Pozostałe zmienne nie wykazywały istotności statystycznej po dołączeniu LBM do wyżej opisanych modeli regresji.



Tabela XVI. Wyniki analizy regresji dla mineralnej gęstości kości zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u mężczyzn leczonych powtarzaną hemodializą

Betha p	Nasada bliższa kości udowej			Betha p	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa		
	Wyraz wolny	Parametr 1	Parametr 2		Wyraz wolny	Parametr 1	Parametr 2
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,458</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,692 < 0,001*	<b>BALP</b> -0,393 0,007*			-	
		-		<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,249</b>	- < 0,001	<b>PLT</b> -0,478 0,005	<b>OPGL</b> -0,348 0,035
<b>Model skor. R<sup>2</sup> 0,419</b>	- < 0,001	<b>Wiek</b> -0,739 < 0,001	<b>LBM</b> 0,361 0,023			-	

\* - p < 0,05 po dołączeniu beztłuszczowej masy ciała do modelu (dla nasady bliższej kości udowej)

BALP - izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej, LBM - beztłuszczowa masa ciała, OPGL - ligand dla osteoprotegeryny, PLT - płytki krwi

Analiza regresji przeprowadzona u mężczyzn leczonych powtarzaną HD (Tabela XVI) wykazała następujące zależności:

- dla FN BMD
  - dodatnim predyktorem było:
    - LBM,
  - ujemnym predyktorem były:
    - aktywność BALP w surowicy,
    - wiek;
- dla LS BMD
  - ujemnymi predyktorami były:
    - stężenie OPGL w surowicy,
    - liczba PLT.

Po dołączeniu LBM do modelu regresji dla FN BMD istotność statystyczna wieku oraz aktywności BALP w surowicy nie uległa zmianie.

#### **4.2.2. Analiza zależności między markerami metabolizmu kostnego a czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego**

Analiza korelacji w grupie chorych leczonych powtarzaną HD ujawniła następujące statystycznie istotne korelacje między markerami metabolizmu kostnego (Tabela XVII, str. 84):

- w podgrupie kobiet i mężczyzn - między:
  - stężeniem PTH a aktywnością ALP oraz stężeniami  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (dodatnie),
  - aktywnością BALP a aktywnością ALP i stężeniem OC w surowicy (dodatnie),
  - stężeniami  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (dodatnia),
  - wskaźnikiem OPG/OPGL a stężeniami OPG (dodatnia) i OPGL (ujemna) w surowicy;
- w podgrupie kobiet - między:
  - aktywnością ALP a aktywnością TRAP5b oraz stężeniami  $\beta$ -CTx i OC w surowicy (dodatnie);
- w podgrupie mężczyzn - między:
  - aktywnością BALP a stężeniami PTH i  $\beta$ -CTx w surowicy (dodatnie),
  - aktywnością TRAP5b a stężeniem  $\beta$ -CTx w surowicy (dodatnie).

Dodatkowo przy podziale podgrupy mężczyzn w zależności od wieku wykazano statystycznie istotne korelacje:

- w grupie mężczyzn w wieku < 60 lat - między:
  - aktywnością TRAP5b a aktywnością ALP i BALP oraz stężeniami PTH i OC w surowicy;

- w grupie mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat - między:
  - aktywnością ALP a stężeniem  $\beta$ -CTx i OC w surowicy,
  - stężeniem  $\beta$ -CTx a stężeniem OPG w surowicy.

Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI statystyczną istotność wykazano także dla dodatnich korelacji w podgrupie kobiet między:

- stężeniem TRAP5b a stężeniami PTH,  $\beta$ -CTx, OC, OPG w surowicy oraz wskaźnikiem OPG/OPGL,
- stężeniem  $\beta$ -CTx a aktywnością BALP,
- stężeniem OC w surowicy a wskaźnikiem OPG/OPGL.

W przypadku pozostałych zmiennych z Tabeli XVII statystyczna istotność korelacji pozostała bez zmian lub została utracona.

Pozostałe korelacje markerów metabolizmu kostnego przedstawiono w poniższych tabelach:

- dla czynników ryzyka CVD w Tabeli XVIII (str. 85),
- dla antropometrycznych parametrów stanu odżywienia w Tabeli XIX (str. 86), a dla biochemicznych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych w Tabeli XX (str. 87),
- dla wykładników stanu zapalnego w Tabeli XXI (str. 88).

Dla kobiet leczonych powtarzaną HD wykazano następujące statystycznie istotne korelacje:

- dla stężenia PTH w surowicy
  - ujemne z:
    - stężeniem żelaza w surowicy;

Tabela XVII. Wyniki oceny korelacji między markerami metabolizmu kostnego w grupie chorych leczonych powtarzającą hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)	PTH	ALP	BALP	OPG	OPGL	OPG /OPGL	TRAP5b	B-CTx	
ALP	r = 0,414*								
	r = 0,503*								
BALP	r = 0,276	r = 0,739*							
	r = 0,561*	r = 0,787*							
OPG	r = -0,120	r = 0,130	r = 0,295						
	r = 0,128	r = 0,060	r = 0,138						
OPGL	r = -0,153	r = -0,120	r = -0,334	r = -0,072					
	r = 0,198	r = 0,152	r = 0,159	r = -0,167					
OPG/OPGL	r = 0,025	r = 0,084	r = 0,392	r = 0,626*	r = -0,743*				
	r = -0,014	r = -0,004	r = 0,022	r = 0,680*	r = -0,781*				
TRAP 5b	<b>K</b>	r = 0,382**	r = 0,509*	r = 0,345**	r = 0,121	r = 0,033	r = -0,058		
	<b>M<sup>m</sup></b>	r = 0,531*	r = 0,541*	r = 0,675*	r = -0,037	r = 0,111	r = -0,016		
	<b>M<sup>s</sup></b>	r = 0,311	r = 0,426	r = 0,314	r = 0,418	r = -0,142	r = 0,409		
B-CTx	<b>K</b>	r = 0,535*	r = 0,580*	r = 0,376**	r = -0,300	r = -0,157	r = -0,090	r = 0,320	
	<b>M<sup>m</sup></b>	r = 0,641*	r = 0,455**	r = 0,603*	r = 0,015	r = 0,228	r = -0,129	r = 0,836*	
	<b>M<sup>s</sup></b>	r = 0,566*	r = 0,583*	r = 0,646*	r = 0,550*	r = -0,056	r = 0,471**	r = 0,730*	
OC	<b>K</b>	r = 0,466*	r = 0,475*	r = 0,407*	r = -0,063	r = -0,219	r = 0,011	r = 0,212	r = 0,671*
	<b>M<sup>m</sup></b>	r = 0,692*	r = 0,174	r = 0,551*	r = -0,015	r = 0,273	r = -0,222	r = 0,710*	r = 0,827*
	<b>M<sup>s</sup></b>	r = 0,876*	r = 0,746*	r = 0,774*	r = 0,439**	r = 0,115	r = 0,327	r = 0,496**	r = 0,844*

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+, -  $p < 0,05$  oraz +, -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała.

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP,  $\beta$ -CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-teloptydu łańcucha  $\alpha 1$  kolagenu typu I, K - kobiety, M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat,

M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat, OC - osteokalcyne, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XVIII. Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)	Wiek	Lp(a)	Hcy <sup>#</sup>	TCHOL	LDL- cholesterol	HDL- cholesterol	TG	Fosforany	Wapń	Ciśnienie tętnicze		
										skurczowe	rozkurczowe	
PTH	r = 0,002	r = -0,289	r = 0,138	r = 0,241	r = 0,345	r = -0,101	r = 0,093	r = 0,073	r = 0,099	r = -0,004	r = 0,133	
	r = -0,076	r = -0,069	r = 0,132	r = -0,042	r = 0,050	r = -0,077	r = -0,009	r = 0,421*	r = -0,025	r = -0,059	r = 0,284	
ALP	r = 0,203	r = -0,001	r = 0,455*	r = 0,128	r = 0,148	r = 0,196	r = 0,251	r = 0,114	r = 0,096	r = 0,096	r = 0,158	
	r = -0,260	r = -0,191	r = 0,112	r = -0,054	r = -0,103	r = -0,082	r = 0,030	r = 0,189	r = -0,221	r = -0,124	r = 0,054	
BALP	r = 0,496	r = 0,039	r = 0,323	r = 0,010	r = 0,066	r = -0,048	r = 0,417*	r = 0,073	r = 0,0226	r = 0,090	r = 0,002	
	r = -0,225	r = -0,304**	r = 0,088	r = -0,015	r = -0,051	r = 0,084	r = 0,038	r = 0,277	r = -0,227	r = -0,128	r = -0,003	
TRAP 5b	K	r = -0,057	r = -0,368**	r = 0,263	r = 0,066	r = 0,077	r = 0,062	r = -0,066	r = 0,260	r = -0,256	r = -0,205	r = 0,035
	M <sup>m</sup>	r = -0,575*	r = 0,510*	r = 0,445**	r = -0,062	r = 0,008	r = -0,092	r = 0,056	r = 0,297	r = 0,261	r = 0,176	r = 0,185
	M <sup>s</sup>	r = 0,332	r = 0,082	r = 0,118	r = -0,108	r = -0,257	r = -0,013	r = 0,488**	r = 0,035	r = 0,367	r = -0,280	r = -0,059
β-CTx	K	r = -0,279	r = -0,054	r = 0,298	r = 0,159	r = -0,029	r = 0,139	r = -0,017	r = 0,079	r = 0,341**	r = 0,356**	
	M <sup>m</sup>	r = -0,686*	r = 0,555*	r = 0,321	r = -0,334	r = -0,313	r = 0,011	r = -0,052	r = 0,477*	r = 0,249	r = 0,353	r = 0,323
	M <sup>s</sup>	r = 0,273	r = -0,157	r = -0,003	r = -0,144	r = -0,202	r = -0,097	r = 0,414	r = 0,390	r = -0,004	r = -0,093	r = -0,001
OC	K	r = -0,144	r = 0,130	r = -0,021	r = 0,186	r = 0,373**	r = 0,006	r = -0,055	r = 0,213	r = 0,292	r = 0,378**	r = 0,444*
	M <sup>m</sup>	r = -0,573*	r = 0,365	r = 0,278	r = -0,070	r = -0,050	r = 0,338	r = -0,024	r = 0,393	r = 0,446**	r = 0,330	r = 0,393
	M <sup>s</sup>	r = 0,186	r = -0,409	r = 0,147	r = 0,003	r = 0,071	r = -0,146	r = 0,155	r = 0,546*	r = -0,289	r = -0,316	r = 0,032
OPG	r = 0,625*	r = -0,256	r = -0,022	r = -0,093	r = 0,001	r = -0,117	r = 0,141	r = 0,397*	r = 0,099	r = -0,088	r = -0,267	
	r = 0,319	r = -0,044	r = -0,017	r = -0,031	r = 0,034	r = 0,249	r = -0,124	r = 0,265	r = -0,182	r = 0,198	r = 0,044	
OPGL	r = -0,270	r = -0,371	r = 0,071	r = -0,126	r = -0,043	r = 0,150	r = -0,595*	r = -0,057	r = -0,098	r = -0,169	r = -0,148	
	r = -0,252	r = -0,128	r = -0,032	r = 0,246	r = 0,247	r = -0,005	r = 0,123	r = -0,155	r = -0,065	r = -0,078	r = -0,144	
OPG /OPGL	r = 0,547*	r = 0,088	r = -0,044	r = 0,116	r = 0,091	r = -0,238	r = 0,571*	r = 0,255	r = 0,113	r = 0,009	r = -0,115	
	r = 0,393*	r = 0,106	r = 0,002	r = -0,227	r = -0,167	r = 0,007	r = -0,109	r = 0,245	r = -0,055	r = 0,091	r = 0,071	

\* - p < 0,05; \*\* - p > 0,05 i p < 0,10

+ , - p < 0,05 oraz + , - p > 0,05 i p < 0,10 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

# - n = 25 dla kobiet i n = 33 dla mężczyzn

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, K - kobiety, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat, M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku ≥ 60 lat, OC - osteokalcyne, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XIX. Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą

Kobiety (n = 26) Mężczyźni (n = 34)	Masa ciała	BMI	FBM	FBM %BM	LBM	LBM %BM	Obwód talii	Obwód bioder	Talia /biodra	
PTH	r = -0,0251	r = -0,243	r = -0,301	r = -0,213	r = -0,214	r = 0,213	r = -0,214	r = -0,378**	r = 0,011	
	r = 0,075	r = -0,030	r = 0,129	r = 0,080	r = 0,021	r = -0,077	r = 0,093	r = -0,027	r = 0,168	
ALP	r = -0,107	r = -0,019	r = -0,147	r = -0,117	r = -0,050	r = 0,117	r = -0,148	r = -0,098	r = -0,239	
	r = -0,107	r = -0,215	r = 0,071	r = 0,094	r = -0,091	r = -0,095	r = -0,063	r = -0,071	r = -0,095	
BALP	r = 0,113	r = 0,179	r = -0,008	r = -0,060	r = 0,209	r = 0,060	r = 0,127	r = 0,189	r = -0,077	
	r = -0,202	r = -0,232	r = 0,111	r = 0,169	r = -0,234	r = -0,171	r = -0,134	r = -0,280	r = -0,035	
TRAP 5b	K	r = -0,314	r = -0,345**	r = -0,404*	r = -0,382**	r = -0,214	r = 0,382**	r = -0,257	r = -0,332**	r = -0,100
	M <sup>m</sup>	r = -0,493*	r = -0,599*	r = -0,125	r = -0,078	r = -0,510*	r = 0,078	r = -0,465**	r = -0,504*	r = -0,297
	M <sup>s</sup>	r = 0,318	r = 0,165	r = 0,324	r = 0,268	r = 0,234	r = -0,268	r = 0,404	r = 0,232	r = 0,408
β-CTx	K	r = -0,140	r = -0,073	r = -0,229	r = -0,135	r = -0,156	r = 0,135	r = -0,155	r = -0,285	r = 0,026
	M <sup>m</sup>	r = -0,350	r = -0,567*	r = -0,226	r = -0,093	r = -0,345	r = 0,093	r = -0,373	r = -0,445**	r = -0,186
	M <sup>s</sup>	r = 0,322	r = 0,174	r = 0,249	r = 0,178	r = 0,289	r = 0,178	r = 0,434**	r = 0,343	r = 0,347
OC	K	r = 0,143	r = 0,194	r = -0,013	r = 0,033	r = 0,193	r = -0,033	r = 0,096	r = -0,041	r = 0,149
	M <sup>m</sup>	r = -0,230	r = -0,494*	r = -0,147	r = -0,124	r = -0,259	r = 0,124	r = -0,319	r = -0,408**	r = -0,224
	M <sup>s</sup>	r = 0,360	r = 0,168	r = 0,330	r = 0,183	r = 0,321	r = -0,183	r = 0,467**	r = 0,352	r = 0,457**
OPG	r = 0,416*	r = 0,370**	r = 0,280	r = 0,127	r = 0,491*	r = -0,127	r = 0,397*	r = 0,459*	r = 0,099	
	r = 0,064	r = 0,075	r = -0,017	r = -0,076	r = 0,088	r = 0,076	r = 0,058	r = 0,083	r = 0,091	
OPGL	r = -0,055	r = -0,051	r = -0,034	r = -0,012	r = -0,031	r = 0,012	r = -0,165	r = -0,149	r = -0,075	
	r = -0,239	r = -0,295**	r = 0,011	r = 0,038	r = -0,260	r = -0,037	r = -0,189	r = -0,238	r = -0,077	
OPG /OPGL	r = 0,298	r = 0,271	r = 0,217	r = 0,111	r = 0,289	r = -0,111	r = 0,353**	r = 0,407*	r = 0,080	
	r = 0,225	r = 0,286	r = 0,030	r = -0,024	r = 0,248	r = 0,024	r = 0,216	r = 0,243	r = 0,179	

\* - p < 0,05; \*\* - p > 0,05 i p < 0,10

+ , - p < 0,05 oraz + , - p > 0,05 i p < 0,10 po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, BMI - wskaźnik masy ciała, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, K - kobiety, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat, M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku ≥ 60 lat, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XX. Wyniki oceny korelacji między markerami metabolizmu kostnego a biochemicznymi parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą

K (n = 26) M (n = 34)	Białko całkowite	Albuminy	TIBC	Żelazo	ADPN	Leptyna	Amylina
PTH	r = -0,069	r = 0,092	r = 0,113	r = -0,392*	r = 0,040	r = -0,304	r = -0,104
	r = 0,084	r = 0,154	r = -0,202	r = 0,142	r = 0,236	r = -0,275	r = 0,226
ALP	r = -0,108	r = -0,149	r = 0,073	r = -0,189	r = 0,250	r = -0,293	r = 0,141
	r = -0,207	r = -0,051	r = -0,586*	r = 0,143	r = 0,248	r = -0,089	r = 0,184
BALP	r = -0,069	r = 0,092	r = -0,139	r = -0,330**	r = 0,026	r = -0,089	r = 0,067
	r = 0,056	r = -0,038	r = -0,440*	r = -0,016	r = 0,472*	r = -0,173	r = -0,044
TRAP 5b	K	r = -0,334**	r = -0,002	r = 0,168	r = -0,055	r = 0,418*	r = -0,494*
	M <sup>m</sup>	r = 0,063	r = 0,341	r = -0,357	r = 0,265	r = 0,201	r = -0,394
	M <sup>s</sup>	r = 0,095	r = -0,127	r = -0,023	r = -0,185	r = 0,088	r = 0,312
β-CTx	K	r = 0,228	r = 0,081	r = 0,104	r = -0,222	r = 0,160	r = -0,231
	M <sup>m</sup>	r = 0,087	r = 0,338	r = -0,430**	r = 0,229	r = 0,170	r = -0,393
	M <sup>s</sup>	r = -0,044	r = -0,515*	r = -0,281	r = -0,241	r = 0,028	r = 0,147
OC	K	r = 0,217	r = 0,015	r = 0,366	r = 0,067	r = 0,029	r = -0,062
	M <sup>m</sup>	r = 0,275	r = 0,523*	r = -0,156	r = 0,074	r = 0,302	r = -0,381
	M <sup>s</sup>	r = -0,104	r = -0,595*	r = -0,360	r = -0,063	r = 0,192	r = -0,068
OPG	r = 0,046	r = -0,073	r = 0,236	r = -0,165	r = -0,041	r = 0,051	r = -0,099
	r = 0,221	r = -0,221	r = 0,053	r = -0,199	r = 0,169	r = -0,138	r = 0,086
OPGL	r = -0,278	r = 0,120	r = -0,075	r = 0,269	r = 0,022	r = 0,028	r = 0,295
	r = 0,044	r = -0,056	r = -0,137	r = 0,243	r = 0,214	r = -0,244	r = 0,160
OPG /OPGL	r = 0,193	r = -0,217	r = 0,040	r = -0,381**	r = -0,147	r = 0,080	r = -0,270
	r = 0,039	r = -0,178	r = 0,123	r = -0,290**	r = -0,081	r = 0,149	r = -0,014

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$ ;

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

ADPN - adiponektyna, ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, K - kobiety, M - mężczyźni, M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat, M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku ≥ 60 lat, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

- dla aktywności ALP w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem Hcy w osoczu;
- dla aktywności BALP w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem TG w osoczu;
- dla aktywności TRAP5b w surowicy
  - dodatnie z:

Tabela XXI. Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a wykładnikami stanu zapalnego chorych leczonych powtarzającą hemodializą

K (n = 26) M (n = 34)		CRP	IL-1 $\beta$	WBC	PLT	Ferrytyna
PTH		r = -0,119	r = -0,237	r = -0,331	r = -0,215	r = -0,020
		r = -0,037	r = 0,219	r = -0,043	r = -0,143	r = 0,181
ALP		r = 0,065	r = -0,368**	r = -0,338**	r = 0,165	r = -0,024
		r = 0,393*	r = 0,320**	r = 0,275	r = -0,050	r = 0,337**
BALP		r = 0,302	r = -0,308	r = -0,163	r = 0,180	r = -0,037
		r = 0,327*	r = -0,016	r = 0,223	r = -0,018	r = 0,288
TRAP 5b	K	r = -0,036	r = -0,196	r = -0,404*	r = -0,119	r = 0,107
	M <sup>m</sup>	r = -0,073	r = -0,152	r = 0,151	r = 0,093	r = 0,465**
	M <sup>s</sup>	r = 0,065	r = -0,083	r = -0,475**	r = 0,250	r = -0,559*
$\beta$ -CTx	K	r = -0,062	r = -0,396*	r = -0,401*	r = -0,003	r = -0,117
	M <sup>m</sup>	r = -0,100	r = 0,105	r = 0,144	r = -0,129	r = 0,343
	M <sup>s</sup>	r = 0,135	r = 0,177	r = -0,427**	r = 0,009	r = -0,650*
OC	K	r = -0,214	r = -0,245	r = -0,455*	r = -0,124	r = -0,425*
	M <sup>m</sup>	r = -0,117	r = -0,041	r = -0,053	r = 0,100	r = 0,321
	M <sup>s</sup>	r = 0,251	r = 0,138	r = -0,282	r = -0,206	r = -0,475**
OPG		r = 0,292	r = 0,085	r = 0,088	r = 0,015	r = -0,241
		r = -0,172	r = -0,046	r = -0,084	r = -0,305	r = -0,053
OPGL		r = 0,042	r = 0,251	r = -0,112	r = -0,361**	r = 0,352**
		r = -0,060	r = 0,307**	r = -0,081	r = -0,064	r = 0,180
OPG/OPGL		r = 0,242	r = -0,148	r = 0,201	r = 0,203	r = -0,316
		r = -0,024	r = -0,239	r = -0,080	r = -0,176	r = -0,227

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, CRP - białko C-reaktywne,  $\beta$ -CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha  $\alpha 1$  kolagenu typu I, IL-1 $\beta$  - interleukina-1 $\beta$ , K - kobiety, M - mężczyźni, M<sup>m</sup> - mężczyźni w wieku < 60 lat, M<sup>s</sup> - mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PLT - płytki krwi, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwasnej fosfatazy, WBC - białe krwinki

- stężeniem ADPN w surowicy,
  - ujemne z:
    - FBM, stężeniem leptyny w surowicy,
    - liczbą WBC;
- dla stężenia  $\beta$ -CTx w surowicy
  - ujemne z:
    - stężeniem IL-1 $\beta$  i liczbą WBC;
- dla stężenia OC w surowicy



- dodatnie z:
  - ciśnieniem tętniczym rozkurczowym,
- ujemne z:
  - liczbą WBC i stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla stężenia OPG w surowicy
  - dodatnie z:
    - wiekiem oraz stężeniem fosforanów w surowicy,
    - masą ciała, LBM, obwodem talii i bioder;
- dla stężenia OPGL w surowicy
  - ujemne z:
    - stężeniem TG w osoczu;
- dla stosunku OPG/OPGL
  - dodatnie z:
    - wiekiem, stężeniem TG w osoczu,
    - obwodem bioder.

Dla mężczyzn leczonych powtarzaną HD wykazano następujące statystycznie istotne korelacje:

- dla stężenia PTH w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem fosforanów w surowicy;
- dla aktywności ALP w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem CRP w surowicy,
  - ujemne z:
    - TIBC;

- dla aktywności BALP w surowicy
    - dodatnie z:
      - stężeniem ADPN w surowicy,
      - stężeniem CRP w surowicy,
    - ujemne z:
      - TIBC;
  - dla aktywności TRAP5b w surowicy
- mężczyźni w wieku < 60 lat
- dodatnie z:
    - stężeniem Lp(a) w osoczu,
  - ujemne z:
    - wiekiem,
    - masą ciała, BMI, LBM i obwodem bioder;
- mężczyźni w wieku  $\geq$  60 lat
- ujemne z:
    - stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla stężenia  $\beta$ -CTx w surowicy
- mężczyźni w wieku < 60 lat
- dodatnie z:
    - stężeniem Lp(a) w osoczu i fosforanów w surowicy,
  - ujemne z:
    - wiekiem,
    - BMI;
- mężczyźni w wieku  $\geq$  60 lat
- ujemne z:

- stężeniem albumin w surowicy,
- stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla stężenia OC w surowicy

mężczyźni w wieku < 60 lat

- dodatnie z:
  - stężeniem albumin w surowicy,
- ujemne z:
  - wiekiem,
  - BMI;

mężczyźni w wieku  $\geq$  60 lat

- dodatnie z:
  - stężeniem fosforanów w surowicy,
- ujemne z:
  - stężeniem albumin w surowicy;

- dla stosunku OPG/OPGL

- dodatnie z:
  - wiekiem.

Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI jako statystycznie istotne zaznaczyły się poniższe korelacje:

- dla stężenia PTH w surowicy
  - ujemne z:
    - stężeniem żelaza (kobiety) oraz leptyny (mężczyźni) w surowicy;
- dla aktywności ALP w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem Hcy w osoczu (kobiety),

- ujemne z:
  - TIBC (mężczyźni) oraz stężeniem leptyny w surowicy (kobiety);
- dla aktywności BALP w surowicy
  - ujemne z:
    - TIBC (mężczyźni),
    - stężeniem IL-1 $\beta$  w surowicy (kobiety);
- dla aktywności TRAP5b w surowicy
  - ujemne z:
    - liczbą WBC (kobiety);
- dla stężenia  $\beta$ -CTx w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem Hcy w osoczu (kobiety) i fosforanów (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat) w surowicy;
    - wskaźnikiem talia/biodra (mężczyźni  $< 60$  lat),
  - ujemne z:
    - stężeniem ferrytyny w surowicy (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat);
- dla stężenia OC w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem fosforanów w surowicy (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat) i ciśnieniem tętniczym rzokurczowym (mężczyźni w wieku  $< 60$  lat),
    - LBM%BM (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat),
  - ujemne z:
    - stężeniem Lp(a) w osoczu (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat)
    - FBM%BM (mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat);

- dla stężenia OPG w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem fosforanów w surowicy (mężczyźni),
    - stężeniem ADPN w surowicy (mężczyźni),
  - ujemne z:
    - stężeniem CRP w surowicy (mężczyźni);
- dla stężenia OPGL w surowicy
  - dodatnie z:
    - stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu (kobiety),
    - stężeniem ferrytyny w surowicy (kobiety);
- dla wskaźnika OPG/OPGL
  - ujemne z:
    - stężeniem ferrytyny w surowicy (kobiety).

W przypadku pozostałych oznaczanych zmiennych, po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI, istotność statystyczna została utracona.

Wyniki analizy korelacji między wybranymi zmiennymi a antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia zostały przedstawione w Tabeli XXII (str. 94).

Analiza korelacji między wiekiem i antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia a wybranymi czynnikami ryzyka miażdżycy, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi, a także z wykładnikami stanu zapalnego w grupie chorych leczonych powtarzaną HD ujawniła u kobiet poniższe statystycznie istotne korelacje:

- wieku
  - ujemne z:
    - stężeniem żelaza w surowicy
- dla masy ciała, BMI, obwodu bioder

Tabela XXII. Wyniki analizy korelacji między wiekiem i antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia wybranymi parametrami u chorych leczonych powtarzającą hemodializą

K (n = 26) M (n = 34)	Lp(a)	Hcy <sup>#</sup>	TCHOL	LDL- cholesterol	HDL- cholesterol	TG	ADPN	Leptyna	Amylina	Żelazo	TIBC	Ferrytyna	IL-1β	WBC
Wiek	r = 0,072	r = -0,208	r = -0,214	r = -0,093	r = -0,004	r = 0,239	r = -0,114	r = 0,112	r = -0,008	r = -0,431*	r = -0,077	r = -0,055	r = 0,109	r = 0,281
	r = -0,131	r = -0,228	r = 0,263	r = 0,203	r = 0,134	r = 0,070	r = -0,369*	r = 0,389*	r = -0,049	r = -0,158	r = 0,282	r = -0,234	r = -0,145	r = -0,213
Masa ciała	r = 0,108	r = -0,249	r = -0,053	r = 0,055	r = -0,348	r = 0,154	r = -0,587*	r = 0,746*	r = 0,275	r = -0,063	r = 0,135	r = -0,349**	r = 0,420*	r = -0,042
	r = 0,007	r = -0,200	r = -0,127	r = -0,186	r = -0,118	r = 0,100	r = -0,417*	r = 0,654*	r = -0,150	r = -0,341*	r = 0,280	r = -0,372*	r = 0,179	r = -0,178
BMI	r = 0,159	r = -0,314	r = -0,085	r = 0,110	r = -0,336	r = 0,010	r = -0,570*	r = 0,719*	r = 0,299	r = -0,114	r = 0,080	r = -0,374**	r = 0,431*	r = -0,010
	r = -0,119	r = -0,283	r = -0,095	r = -0,119	r = -0,180	r = 0,163	r = -0,421*	r = 0,645*	r = -0,160	r = -0,325**	r = 0,360*	r = -0,381*	r = -0,031	r = -0,304**
FBM%BM	r = 0,107	r = -0,328	r = -0,003	r = -0,066	r = -0,017	r = 0,191	r = -0,645*	r = 0,890*	r = 0,353**	r = -0,006	r = 0,109	r = -0,308	r = 0,219	r = -0,074
	r = -0,210	r = -0,086	r = -0,102	r = -0,065	r = -0,179	r = 0,157	r = -0,241	r = 0,654*	r = -0,297**	r = 0,032	r = 0,269	r = 0,030	r = -0,063	r = -0,214
FBM	r = 0,112	r = -0,333	r = -0,032	r = -0,040	r = -0,120	r = 0,199	r = -0,649*	r = 0,876*	r = 0,362**	r = -0,018	r = 0,130	r = -0,340**	r = -0,331	r = -0,008
	r = -0,168	r = -0,097	r = -0,143	r = -0,098	r = -0,205	r = 0,158	r = -0,257	r = 0,680*	r = -0,263	r = -0,038	r = 0,304**	r = -0,059	r = -0,015	r = -0,246
LBM%BM	r = -0,107	r = 0,328	r = 0,003	r = 0,066	r = 0,017	r = -0,191	r = 0,645*	r = -0,890*	r = -0,353**	r = 0,006	r = -0,109	r = 0,308	r = -0,219	r = 0,074
	r = 0,210	r = 0,087	r = 0,101	r = 0,065	r = 0,177	r = -0,158	r = 0,238	r = -0,653*	r = 0,300**	r = -0,033	r = -0,271	r = -0,031	r = 0,065	r = 0,212
LBM	r = 0,070	r = -0,192	r = -0,111	r = 0,157	r = -0,436*	r = 0,020	r = -0,425*	r = 0,464*	r = 0,177	r = -0,061	r = 0,161	r = -0,337**	r = 0,464*	r = -0,019
	r = 0,083	r = -0,157	r = -0,076	r = -0,096	r = -0,113	r = 0,086	r = -0,316**	r = 0,506*	r = -0,099	r = -0,476*	r = 0,121	r = -0,424*	r = 0,234	r = -0,136
Obwód Talii	r = 0,257	r = -0,310	r = -0,212	r = -0,123	r = -0,384**	r = 0,175	r = -0,479*	r = 0,632*	r = 0,269	r = -0,046	r = 0,158	r = -0,368**	r = 0,299	r = -0,032
	r = -0,090	r = -0,360*	r = -0,178	r = -0,234	r = -0,220	r = 0,284	r = -0,408*	r = 0,682*	r = -0,113	r = -0,191	r = 0,256	r = -0,442*	r = 0,033	r = -0,398*
Obwód bioder	r = 0,227	r = -0,326	r = -0,128	r = -0,014	r = -0,221	r = 0,115	r = -0,568*	r = 0,682*	r = 0,290	r = -0,128	r = 0,120	r = -0,299	r = 0,448*	r = 0,107
	r = 0,019	r = -0,140	r = 0,014	r = -0,065	r = -0,141	r = 0,215	r = -0,489*	r = 0,661*	r = -0,094	r = -0,195	r = 0,172	r = -0,348*	r = 0,183	r = -0,235
Talia/ biodra	r = 0,107	r = -0,145	r = -0,276	r = -0,269	r = -0,473*	r = 0,189	r = -0,207	r = 0,447*	r = 0,143	r = 0,081	r = 0,129	r = -0,267	r = -0,013	r = -0,143
	r = -0,128	r = -0,520*	r = -0,304**	r = -0,331**	r = -0,208	r = 0,263	r = -0,260	r = 0,574*	r = -0,031	r = -0,163	r = 0,335**	r = -0,476*	r = -0,133	r = -0,481*

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$

+ , - -  $p < 0,05$  oraz + , - -  $p > 0,05$  i  $p < 0,10$  po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnika masy ciała

# - n = 25 dla kobiet i n = 33 dla mężczyzn

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, IL-1β - interleukina-1β, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), TCHOL - cholesterol całkowity, TG- triglicerydy, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

- dodatnie z:
  - stężeniem leptyny s surowicy,
  - stężeniem IL-1 $\beta$ ,
- ujemne z:
  - stężeniem ADPN w surowicy;
- dla FBM i FBM%BM, obwodu talii
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN w surowicy;
- dla LBM%BM
  - dodatnie z:
    - stężeniem ADPN w surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem leptyny w surowicy;
- dla LBM
  - dodatnie z:
    - stężeniem ADPN w surowicy,
    - stężeniem IL-1 $\beta$ ,
  - ujemne z:
    - stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu,
    - stężeniem leptyny w surowicy;
- dla wskaźnika talia/biodra
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy,

- ujemne z:
  - stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu.

W przypadku mężczyzn leczonych powtarzaną HD dla powyższych parametrów wykazano następujące statystycznie istotne korelacje:

- dla wieku
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny s surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN w surowicy,
- dla masy ciała
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny s surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN i żelaza w surowicy,
    - stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla BMI
  - dodatnie z:
    - TIBC i stężeniem leptyny s surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN w surowicy,
    - stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla FBM%BM
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy;
- dla FBM



- dodatnie z:
  - stężeniem leptyny s surowicy;
- dla LBM%BM
  - ujemne z:
    - stężeniem leptyny w surowicy;
- dla LBM
  - dodatnie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem żelaza w surowicy,
    - stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla obwodu talii
  - dodanie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem Hcy w osoczu
    - stężeniem ADPN w surowicy,
    - stężeniem ferrytyny w surowicy i liczbą WBC;
- dla obwodu bioder
  - dodanie z:
    - stężeniem leptyny w surowicy,
  - ujemne z:
    - stężeniem ADPN w surowicy,
    - stężeniem ferrytyny w surowicy;
- dla wskaźnika talia/biodra

- dodatnie z:
  - stężeniem leptyny w surowicy,
- ujemne z:
  - stężeniem Hcy w osoczu
  - stężeniem ferrytyny w surowicy i liczbą WBC.

Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI stwierdzono następujące statystycznie istotne korelacje:

- dla FBM%BM
  - dodanie z:
    - stężeniem TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu (kobiety);
- dla LBM%BM
  - ujemne z:
    - stężeniem TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu (kobiety);
- dla obwodu talii
  - dodatnie z:
    - stężeniem TG w osoczu (mężczyźni),
    - stężeniem żelaza w surowicy (mężczyźni),
  - ujemne z:
    - stężeniem Lp(a) w osoczu (kobiety),
    - liczbą WBC (mężczyźni);
- dla wskaźnika talia/biodra
  - ujemne z:
    - stężeniem Hcy (kobiety) i LDL-cholesterolu (mężczyźni) w osoczu.

W przypadku pozostałych opisywanych zmiennych, po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI, istotność statystyczna nie uległa zmianie lub została utracona.

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji z wiekiem, czy antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia dla liczby PLT. Podobnie wyglądała sytuacja dla stężenia CRP w surowicy, jednak w grupie kobiet leczonych powtarzaną HD stężenie CRP wykazywało dodatnią korelację z wiekiem ( $r = 0,412$ ,  $p = 0,036$ ).

Po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych towarzyszących nie wykazano statystycznie istotnych korelacji liczby PLT i stężenia CRP w surowicy z antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia.

#### **4.3. Porównanie chorych z osteoporozą, osteopenią i prawidłową BMD (wg WHO i ISCD) w grupie chorych leczonych powtarzaną HD pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego**

Wyniki pomiarów i porównania u chorych leczonych powtarzaną HD zostały przedstawione w następujących tabelach:

- przy podziale wg wskaźnika T zmierzonego w FN na chorych z osteoporozą, osteopenią i prawidłową BMD (wg WHO i ISCD [2, 24]):
  - Tabela XXIII (str. 101) - dla wieku i czasu terapii nerkozastępczej,
  - Tabela XXIV (str. 101) - dla markerów metabolizmu kostnego,
  - Tabela XXV (str. 102) - dla czynników ryzyka CVD,
  - Tabela XXVI (str. 103) - dla parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych,
  - Tabela XXVII (str. 104) - dla wykładników stanu zapalnego;

– przy podziale wg wskaźnika T zmierzonego w LS na chorych z osteoporozą, osteopenią i prawidłową BMD (wg WHO i ISCD [2, 24]):

- Tabela XXVIII (str. 104) - dla wieku i czasu terapii nerkozastępczej,
- Tabela XXIX (str. 105) - dla markerów metabolizmu kostnego,
- Tabela XXX (str. 106) - dla czynników ryzyka miażdżycy,
- Tabela XXXI (str. 107) - dla parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych,
- Tabela XXXII (str. 108) - dla wykładników stanu zapalnego.

Chorzy leczeni powtarzaną HD podzieleni ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w FN różnili się istotnie pod względem wieku. Nie różnili się natomiast pod względem długości terapii nerkozastępczej. Chorzy podzieleni ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w LS nie różnili się natomiast istotnie ani pod względem wieku ani długości terapii nerkozastępczej.

Przy podziale hemodializowanych chorych w zależności od wskaźnika T zmierzonego w FN, chorzy z osteoporozą wykazywali znacząco wyższą aktywność ALP w surowicy w porównaniu do chorych z osteopenią. W porównaniu do chorych z prawidłową BMD wykazywali natomiast istotnie niższą wartość ciśnienia tętniczego rozkurczowego. Chorzy z osteopenią w porównaniu do chorych z prawidłową BMD wykazywali istotnie niższe stężenie amyliny w osoczu.

Przy podziale chorych leczonych powtarzaną HD w zależności od wartości wskaźnika T zmierzonego w LS stwierdzono następujące istotne statystycznie różnice:

- chorzy z osteoporozą w porównaniu do chorych z osteopenią wykazywali:
  - niższe BMI, wskaźnik talia/biodra oraz stężenie leptyny w surowicy,
  - wyższe stężenie ferrytyny w surowicy;
- chorzy z osteoporozą w porównaniu do chorych z prawidłową BMD wykazywali:

Tabela XXIII. Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa BMD (n = 16)			
Wskaźnik T zmierzony w FN	-3,20 (-4,96 - -2,53)	-1,77 (-2,36 - -1,02)	0,08 (-0,97 - 2,79)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
Wiek (lata)	65,9 ± 8,9	53,3 ± 14,5	43,1 ± 13,3	p = 0,008	p < 0,001	p = 0,124
Terapia nerkozastępcza (miesiące)	30,3; 6,0 - 163,2	45,3; 6,6 - 279,6	38,0; 7,7 - 265,3	p = 0,429		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

BMD - mineralna gęstość kości, FN - nasada bliższa kości udowej

Tabela XXIV. Wyniki oznaczenia i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa BMD (n = 16)			
Stężenie PTH (pg/ml)	473,00 (32,82 - 1500,00)	383,00 (10,33 - 1826,00)	437,60 (14,91 - 1424,00)	p = 0,532		
Aktywność ALP (U/l)	84 (22 - 118)	60 (30-290)	73 (28 - 127)	p = 0,046	p = 0,078	p = 1,000
Aktywność BALP (U/l)	36,0 (7,0 - 62,0)	25,5 (10,1 - 96,0)	25,5 (9,7 - 45,0)	p = 0,289		
Aktywność TRAP5b (U/l)	8,77 (4,61 - 26,44)	8,05 (3,37 - 20,01)	7,94 (5,57 - 16,63)	p = 0,549		
Stężenie β-CTx (ng/ml)	1,91 (0,50 - 3,94)	1,74 (0,21 - 6,00)	2,82 (0,41 - 6,00)	p = 0,101		
Stężenie OC (ng/ml)	15,8 (2,0 - 133,0)	11,5 (2,0 - 100,0)	24,6 (2,0 - 119,0)	p = 0,650		
Stężenie OPG (pmol/l)	12,96 (5,20- 33,79)	9,59 (4,59 - 21,44)	9,89 (4,66 - 17,68)	p = 0,162		
Stężenie OPGL (pmol/l)	191,3 (55,9 - 1493,0)	230,2 (71,5 - 702,9)	221,8 (88,1 - 510,6)	p = 0,393		
Wskaźnik OPG/OPGL	0,069 (0,003 - 0,542)	0,042 (0,010 - 0,140)	0,043 (0,013 - 0,097)	p = 0,046		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, BMD - mineralna gęstość kości, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, FN - nasada bliższa kości udowej, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XXV. Wyniki oznaczenia i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa BMD (n = 16)			
Stężenie Hcy (μmol/l) <sup>#</sup>	20,99 (6,31 - 42,93)	25,00 (16,12 - 97,04)	25,33 (13,84 - 156,13)	p = 0,098		
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,09 (0,09 - 0,66)	0,09 (0,09 - 0,46)	0,09 (0,06 - 0,57)	p = 0,764		
Stężenie TCHOL (mg/dl)	186 ± 44	186 ± 43	160 ± 33	p = 0,097		
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	100 ± 38	107 ± 39	91 ± 29	p = 0,429		
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	55 ± 20	52 ± 21	42 ± 14	p = 0,053		
Stężenie TG (mg/dl)	156 ± 57	146 ± 71	136 ± 62	p = 0,679		
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,44 ± 1,21	5,40 ± 1,99	5,92 ± 1,88	p = 0,771		
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,5 ± 0,9	8,8 ± 1,0	8,6 ± 1,3	p = 0,851		
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	128 ± 18	132 ± 24	140 ± 12	p = 0,182		
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	73 ± 9	79 ± 13	83 ± 9	p = 0,174	p = 0,032	p = 0,598

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

<sup>#</sup> - n = 19 dla osteoporozy i n = 23 dla osteopenii

BMD - mineralna gęstość kości, FN - nasada bliższa kości udowej, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela XXVI. Wyniki oznaczenia i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa (n = 16)			
Masa ciała (kg)	69,9 ± 16,9	71,4 ± 13,5	70,8 ± 12,9	p = 0,944		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 5,1	25,1 ± 3,9	25,1 ± 5,0	p = 0,862		
FBM%BM	16,6 ± 7,8	15,1 ± 8,1	14,5 ± 10,0	p = 0,626		
FBM (kg)	12,0 ± 6,9	10,9 ± 6,4	10,4 ± 7,9	p = 0,774		
LBM%BM	83,3 ± 7,8	84,9 ± 8,1	85,5 ± 10,0	p = 0,623		
LBM (kg)	57,9 ± 13,6	60,5 ± 12,1	60,4 ± 12,6	p = 0,764		
Obwód talii (cm)	95,3 ± 16,5	92,7 ± 14,1	92,8 ± 14,4	p = 0,821		
Obwód bioder (cm)	100,2 ± 10,6	99,0 ± 8,4	98,4 ± 10,6	p = 0,851		
Wskaźnik talia/biodra	0,94 ± 0,10	0,93 ± 0,08	0,94 ± 0,07	p = 0,838		
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,6 ± 0,7	6,7 ± 0,6	6,5 ± 0,6	p = 0,818		
Stężenie albumin (g/dl)	3,79 ± 0,57	4,12 ± 0,42	4,05 ± 0,55	p = 0,149		
TIBC (µg/dl)	209 (90 - 252)	217 (149 - 274)	200 (129 - 314)	p = 0,814		
Stężenie żelaza (µg/dl)	63 (25 - 162)	78 (45 - 182)	79 (30 - 178)	p = 0,132		
Stężenie ADPN (µg/ml)	11,33 ± 2,96	10,18 ± 2,35	11,24 ± 3,35	p = 0,335		
Stężenie leptyny (ng/ml)	15,40 (0,55 - 54,81)	10,03 (0,46 - 57,21)	4,91 (0,52 - 57,58)	p = 0,772		
Stężenie amyliny (pmol/l)	5,78 (1,00 - 43,40)	4,74 (1,00 - 21,77)	8,42 (2,86 - 73,21)	p = 0,778	p = 0,530	p = 0,041*

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

ADPN - adiponektyna, BMD - mineralna gęstość kości, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, FN - nasada bliższa kości udowej,

LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela XXVII. Wyniki oznaczenia i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa BMD (n = 16)			
Stężenie CRP (mg/l)	6,40 (0,79 - 48,92)	4,52 (0,50 - 44,38)	3,11 (0,29 - 36,86)	p = 0,274		
Stężenie IL-1 $\beta$ (pg/ml)	0,05 (0,02 - 0,35)	0,09 (0,03 - 0,83)	0,08 (0,03 - 0,25)	p = 0,158		
WBC (K/ $\mu$ l)	6,35 (3,80 - 14,60)	6,22 (3,10 - 10,90)	5,19 (2,21 - 11,13)	p = 0,231		
PLT (K/ $\mu$ l)	209 (75 - 564)	200 (86 - 311)	168 (81 - 282)	p = 0,148		
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	461,9 (98,7 - 3905,0)	1097,5 (48,1 - 2283,0)	925,0 (52,9 - 3289,0)	p = 0,964		

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

CRP - białko C-reaktywne, FN - nasada bliższa kości udowej, IL-1 $\beta$  - interleukina-1 $\beta$ , WBC - białe krwinki, PLT - płytki krwi

Tabela XXVIII. Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 20)	Osteopenia (n = 24)	Prawidłowa BMD (n = 16)			
Wskaźnik T zmierzony w LS	-3,18 (-4,34 - -2,63)	-1,76 (-2,39 - -1,00)	-0,09 (-0,94 - 2,29)	p = 0,031	p < 0,001	p < 0,001
Wiek (lata)	57,6 $\pm$ 14,2	55,0 $\pm$ 16,0	53,5 $\pm$ 15,5	p = 0,709		
Terapia nerkozastępcza (miesiące)	37,1; 6,0 - 279,6	30,4; 6,6 - 163,2	38,4; 7,6 - 265,3	p = 0,584		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

BMD - mineralna gęstość kości, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa



Tabela XXIX. Wyniki oznaczenia i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 11)	Osteopenia (n = 22)	Prawidłowa BMD (n = 27)			
Stężenie PTH (pg/ml)	766,80 (10,33 - 1580,00)	444,15 (32,82 - 1392,00)	378,00 (14,91 - 1826,00)	p = 0,828		
Aktywność ALP (U/l)	81 (39 - 290)	66 (22 - 127)	64 (28 - 122)	p = 0,341		
Aktywność BALP (U/l)	39,5 ± 24,5	29,1 ± 12,8	27,9 ± 11,7	p = 0,489		
Aktywność TRAP5b (U/l)	11,16 ± 5,17	8,78 ± 4,97	9,03 ± 2,92	p = 0,282		
Stężenie β-CTx (ng/ml)	2,01 (0,21 - 6,00)	1,93 (0,42 - 6,00)	1,91 (0,41 - 5,90)	p = 0,987		
Stężenie OC (ng/ml)	15,6 (2,0 - 100,0)	18,4 (2,8 - 133)	13,0 (2,0 - 119)	p = 0,599		
Stężenie OPG (pmol/l)	9,60 (6,44 - 17,32)	8,71 (4,59 - 33,79)	10,21 (4,66 - 21,44)	p = 0,220		
Stężenie OPGL (pmol/l)	258,9 (78,9 - 786,9)	222,7 (62,4 - 1493,0)	195,9 (55,9 - 702,9)	p = 0,308		
Wskaźnik OPG/OPGL	0,037 (0,012 - 0,188)	0,052 (0,003 - 0,542)	0,051 (0,012 - 0,258)	p = 0,502		

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, BMD - mineralna gęstość kości, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XXX. Wyniki oznaczenia i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 11)	Osteopenia (n = 22)	Prawidłowa BMD (n = 27)			
Stężenie Hcy <sup>#</sup> (μmol/l)	30,07 (15,11 - 87,30)	20,99 (6,31 - 156,13)	23,45 (16,12 - 41,38)	p = 0,193		
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,09 (0,09 - 0,66)	0,09 (0,06 - 0,34)	0,09 (0,09 - 0,57)	p = 0,614		
Stężenie TCHOL (mg/dl)	204 ± 35	181 ± 41	167 ± 42	p = 0,442	p = 0,021	p = 0,406
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	120 ± 36	96 ± 34	97 ± 38	p = 0,128		
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	55 ± 19	53 ± 20	46 ± 20	p = 0,152		
Stężenie TG (mg/dl)	147 ± 62	161 ± 74	135 ± 54	p = 0,355		
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,78 ± 1,62	5,01 ± 1,62	5,99 ± 1,77	p = 0,139		
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,5 ± 0,8	8,4 ± 1,1	8,8 ± 1,1	p = 0,360		
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	131 ± 23	129 ± 22	137 ± 17	p = 0,484		
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	74 ± 13	76 ± 12	81 ± 11	p = 0,204		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

<sup>#</sup> - n = 21 dla osteopenii i n = 26 dla prawidłowej BMD

BMD - mineralna gęstość kości, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela XXXI. Wyniki oznaczenia i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 11)	Osteopenia (n = 22)	Prawidłowa (n = 27)			
Masa ciała (kg)	58,4 ± 8,9	71,8 ± 14,9	74,9 ± 13,2	p = 0,054	p = 0,013	p = 0,714
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,7 ± 2,1	26,2 ± 4,6	26,1 ± 4,6	p = 0,018	p = 0,011	p = 1,000
FBM%BM	12,5 ± 5,2	17,7 ± 9,1	1408 ± 8,8	p = 0,223		
FBM (kg)	7,3 ± 3,2	12,7 ± 7,2	11,4 ± 7,4	p = 0,155		
LBM%BM	87,5 ± 5,2	82,3 ± 9,1	85,1 ± 8,8	p = 0,223		
LBM (kg)	51,1 ± 8,4	59,1 ± 13,8	63,5 ± 11,5	p = 0,188	p = 0,011	p = 0,649
Obwód talii (cm)	81,5 ± 9,1	95,6 ± 15,2	96,9 ± 14,3	p = 0,055	p = 0,032	p = 0,945
Obwód bioder (cm)	93,8 ± 6,6	99,9 ± 11,0	101,0 ± 8,9	p = 0,106		
Wskaźnik talia/biodra	0,87 ± 0,07	0,95 ± 0,08	0,96 ± 0,08	p = 0,018	p = 0,007	p = 1,000
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,5 ± 0,5	6,7 ± 0,6	6,6 ± 0,7	p = 0,874		
Stężenie albumin (g/dl)	4,08 ± 0,5	3,86 ± 0,54	4,06 ± 0,51	p = 0,242		
TIBC (μg/dl)	205 ± 30	199 ± 37	219 ± 39	p = 0,153		
Stężenie żelaza (μg/dl)	94 ± 51	77 ± 36	83 ± 36	p = 0,708		
Stężenie ADPN (μg/ml)	11,88 ± 3,20	10,80 ± 3,19	10,46 ± 2,39	p = 0,383		
Stężenie leptyny (ng/ml)	3,18 (0,46 - 16,17)	27,18 (0,77 - 56,09)	11,89 (0,52 - 57,58)	p = 0,028	p = 0,126	p = 1,000
Stężenie amyliny (pmol/l)	3,53 (1,00 - 43,40)	6,59 (1,80 - 30,04)	5,01 (1,00 - 73,21)	p = 0,139		

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

ADPN - adiponektyna, BMD - mineralna gęstość kości, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela XXXII. Wyniki oznaczenia i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS			Osteoporoza vs osteopenia	Osteoporoza vs prawidłowa BMD	Osteopenia vs prawidłowa BMD
	Osteoporoza (n = 11)	Osteopenia (n = 22)	Prawidłowa BMD (n = 27)			
Stężenie CRP (mg/l)	4,18 (0,79 - 48,92)	4,3 (0,33 - 44,38)	4,90 (0,29 - 36,86)	p = 0,739		
Stężenie IL-1 $\beta$ (pg/ml)	0,07 (0,03 - 0,35)	0,06 (0,02 - 0,83)	0,09 (0,03 - 0,29)	p = 0,565		
WBC (K/ $\mu$ l)	7,32 $\pm$ 2,57	6,17 $\pm$ 1,90	5,92 $\pm$ 2,30	p = 0,185		
PLT (K/ $\mu$ l)	236 $\pm$ 113	230 $\pm$ 81	178 $\pm$ 59	p = 1,000	p = 0,311	p = 0,042
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	2182,0 (1062,0 - 2716,0)	315,3 (98,7 - 3905,0)	856,5 (48,1 - 2562,0)	p < 0,001*	p = 0,003*	p = 0,761

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

CRP - białko C-reaktywne, IL-1 $\beta$  - interleukina-1 $\beta$ , LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, WBC - białe krwinki, PLT - płytki krwi

Tabela XXXIII. Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik T zmierzony w szyjce kości udowej

Parametr		Podział wg wskaźnika T zmierzonego w FN						Wynik analizy $\chi^2$
		Osteoporoza (n = 20)		Osteopenia (n = 24)		Prawidłowa BMD (n = 16)		
		K	M	K	M	K	M	
Płeć		11 55,0%	9 45,0%	8 33,3%	16 66,7%	7 43,8%	9 56,2%	$\chi^2 = 2,087$ p = 0,350
		<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	
Cukrzyca	łącznie	13 65,0%	7 35,0%	18 75,0%	6 25,0%	14 87,5%	2 12,5%	$\chi^2 = 2,400$ p = 0,301
	typ	3 <sup>#</sup> 42,9%	4 <sup>##</sup> 57,1%	2 <sup>#</sup> 33,3%	4 <sup>##</sup> 66,7%	0 <sup>#</sup> 0,0%	2 <sup>##</sup> 100,0%	$\chi^2 = 0,526$ p = 0,387
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy		9 45,0%	11 55,0%	14 58,3%	10 41,7%	9 45,0%	11 75,0%	$\chi^2 = 3,291$ p = 0,193
Nadciśnienie tętnicze		9 45,0%	11 55,0%	9 37,5%	15 62,5%	4 25,0%	12 75,0%	$\chi^2 = 1,543$ p = 0,462
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)		10 50,0%	10 50,0%	10 41,7%	14 58,3%	9 56,2%	7 43,8%	$\chi^2 = 0,851$ p = 0,653
Spożycie kawy ( $\geq 2$ filiżanki/dobę przez $\geq 2$ lata)		6 30,0%	14 70,0%	10 41,7%	14 58,3%	8 50,0%	8 50,0%	$\chi^2 = 1,528$ p = 0,466
Spożycie alkoholu (sporadyczne)		16 80,0%	4 20,0%	17 70,8%	7 29,2%	12 75,0%	4 25,0%	$\chi^2 = 0,489$ p = 0,783

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2

BMD - mineralna gęstość kości, CVD - choroba sercowo-naczyniowa, FN - nasada bliższa kości udowej, K - kobiety, M - mężczyźni

- niższe masę ciała, LBM, BMI, obwód talii i wskaźnik talia/biodra,
- wyższe stężenie TCHOL w osoczu i ferrytyny w surowicy;
- chorzy z osteopenią w porównaniu do chorych z prawidłową BMD wykazywali:
  - niższą liczbę PLT.

Ponadto zaznaczały się jako istotne różnice we wskaźniku OPG/OPGL u chorych podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w FN. W tym przypadku testy *post hoc* nie wykazały jednak, których konkretnie podgrup różnice te dotyczą.

Chorzy leczeni powtarzaną HD podzieleni ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego zarówno w FN (Tabela XXXIII), jak i LS (Tabela XXXIV, str. 110) nie różnili się po względem analizowanych zmiennych jakościowych, poza paleniem papierosów w dowolnym momencie życia u chorych podzielonych ze względu na wskaźnik T zmierzony

Tabela XXXIV. Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik T zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr		Podział wg wskaźnika T zmierzonego w LS						Wynik analizy $\chi^2$
		Osteoporoza (n = 11)		Osteopenia (n = 22)		Prawidłowa BMD (n = 20)		
		K	M	K	M	K	M	
Płeć		6 54,5%	5 45,5%	11 50,0%	11 50,0%	9 33,3%	18 66,7%	$\chi^2 = 2,061$ p = 0,354
		<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	
Cukrzyca	łącznie	11 100,0%	0 0,0%	17 72,3%	5 22,7%	17 63,0%	10 37,0%	$\chi^2 = 5,814$ p = 0,055
	typ	-	-	2 <sup>#</sup> 40,0%	3 <sup>##</sup> 60,0%	3 <sup>#</sup> 30,0%	7 <sup>##</sup> 70,0%	$\chi^2 = 0,037$ p = 0,846
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy		6 54,5%	5 45,5%	13 59,1%	9 40,9%	16 59,3%	11 40,7%	$\chi^2 = 0,080$ p = 0,961
Nadciśnienie tętnicze		5 45,5%	6 54,5%	9 40,9%	13 59,1%	8 29,6%	19 70,4%	$\chi^2 = 1,112$ p = 0,573
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)		3 27,3%	8 72,7%	15 68,2%	7 31,8%	11 40,7%	16 59,3%	$\chi^2 = 6,048$ p = 0,049 Tau b = 0,027
Spożycie kawy ( $\geq 2$ filiżanki/dobę przez $\geq 2$ lata)		4 36,4%	7 63,6%	7 31,8%	15 68,2%	13 48,1%	14 51,9%	$\chi^2 = 1,421$ p = 0,491
Spożycie alkoholu (sporadyczne)		9 81,8%	2 18,2%	16 72,7%	6 27,3%	20 74,1%	7 25,9%	$\chi^2 = 0,346$ p = 0,841

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2

BMD - mineralna gęstość kości, CVD - choroba sercowo-naczyniowa, K - kobiety, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, M - mężczyźni

w LS. Obserwowano zwiększenie liczby osób kiedykolwiek palących papierosy przy przechodzeniu wartości wskaźnika T do niższego przedziału.

Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM przy porównywaniu podgrup hemodializowanych chorych podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w LS nie uległa zmianie różnica w stężeniu ferrytyny w surowicy. Różnice między wyróżnionymi podgrupami chorych pod względem antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia, a także stężenia TCHOL w osoczu i leptyny w surowicy oraz liczby PLT utraciły istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych.

**4.4. Porównanie chorych z niską i prawidłową masą kostną (wg *the Osteoporosis Work Group*) w grupie chorych leczonych powtarzaną HD pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego**

Wyniki pomiarów i ich porównania u chorych leczonych powtarzaną HD zostały przedstawione w następujących tabelach:

– podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN na chorych z niską i prawidłową masą kostną (wg *the Osteoporosis Work Group*, [24, 25]):

- Tabela XXXV (str. 112) - dla wieku i czasu terapii nerkozastępczej;
- Tabela XXXVI (str. 113) - dla markerów metabolizmu kostnego;
- Tabela XXXVII (str. 113) - dla czynników ryzyka CVD;
- Tabela XXXVIII (str. 114) - dla parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych;
- Tabela XXXIX (str. 114) - dla wykładników stanu zapalnego;
- Tabela XL (str. 115) - dla zmiennych jakościowych;

– podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS na chorych z niską i prawidłową masą kostną (wg *the Osteoporosis Work Group*, [24, 25]):

- Tabela XLI (str. 115) - dla wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej;
- Tabela XLII (str. 116) - dla markerów metabolizmu kostnego;
- Tabela XLIII (str. 116) - dla czynników ryzyka CVD;
- Tabela XLIV (str. 117) - dla parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych;
- Tabela XLV (str. 117) - dla wykładników stanu zapalnego;
- Tabela XLVI (str. 118) - dla zmiennych jakościowych.

Przy podziale chorych wg wskaźnika Z zmierzonego w FN lub LS nie wykazano różnic pod względem wieku i długości terapii nerkozastępczej.

Chorzy z niską w porównaniu do chorych z prawidłową masą kostną (na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w FN) wykazywali następujące różnice:

- niższą LBM,
- wyższe aktywność BALP w surowicy, stężenie HDL-cholesterolu w osoczu i ADPN w surowicy.

Przy podziale na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w LS chorzy z niską w porównaniu do chorych z prawidłową masą kostną wykazywali niższe stężenie OPG i IL- $\beta$  w surowicy oraz masę ciała, BMI, obwód talii i bioder.

Po ponownym porównaniu podgrup wyróżnionych na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w FN przy uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM, istotność utraciły różnice w stężeniu HDL-cholesterolu w osoczu i ADPN w surowicy. Istotność tych zmiennych znajdowała się blisko istotności statystycznej ( $p = 0,067$  dla stężenia HDL-cholesterolu i  $p = 0,068$  dla stężenia ADPN). Interakcję między w/w podgrupami chorych leczonych powtarzaną HD a płcią zaobserwowano dla stężenia TG w osoczu (Ryc. 10, str. 119). Kobiety z niską masą kostną wykazywały istotnie wyższe stężenie TG niż kobiety z prawidłową masą kostną. Odwrotny trend obserwowany był dla mężczyzn. Statystyczna istotność pozostałych zmiennych nie uległa zmianie.

Tabela XXXV. Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 24)	Prawidłowa masa kostna (n = 36)	
Wskaźnik Z zmierzony w FN	-1,50 (-3,19 - -1,03)	-0,36 (-0,88 - 2,67)	$p < 0,001$
Wiek (lata)	57,6 $\pm$ 14,4	52,9 $\pm$ 15,7	$p = 0,231$
Terapia nerkozastępcza (miesiące)	33,8; 6,0 - 171,5	37,7; 6,6 - 279,6	$p = 0,386$

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

FN - nasada bliższa kości udowej



Tabela XXXVI. Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 24)	Prawidłowa masa kostna (n = 36)	
Stężenie PTH (pg/ml)	407,40 (20,65 - 1826,00)	400,85 (10,33 - 1500,00)	p = 0,446
Aktywność ALP (U/l)	84 (22- 290)	63 (28 - 127)	p = 0,068
Aktywność BALP (U/l)	31,0 7,0 - 96,0)	25,0 (9,7 - 51,0)	p = 0,008*
Aktywność TRAP5b (U/l)	8,93 (3,84 - 26,44)	7,95 (3,37 - 16,63)	p = 0,277
Stężenie $\beta$ -CTx (ng/ml)	2,15 (0,50 - 6,00)	1,87 (0,21 - 6,00)	p = 0,442
Stężenie OC (ng/ml)	22,3 (2,0 - 133,0)	11,5 (2,0 - 119,0)	p = 0,437
Stężenie OPG (pmol/l)	9,72 (4,93 - 33,79)	10,03 (4,59 - 17,68)	p = 0,728
Stężenie OPGL (pmol/l)	200,1 (62,4 - 1493,0)	221,8 (55,9 - 702,9)	p = 0,910
Wskaźnik OPG/OPGL	0,055 (0,003 - 0,542)	0,044 (0,010 - 0,258)	p = 0,746

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP,  $\beta$ -CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha  $\alpha$ 1 kolagenu typu I, FN - nasada bliższa kości udowej, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XXXVII. Wyniki oznaczeń i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 24)	Prawidłowa masa kostna (n = 36)	
Stężenie Hcy <sup>#</sup> ( $\mu$ mol/l)	22,86 (6,31 - 87,30)	25,00 (13,84 - 156,13)	p = 0,408
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,09 (0,09 - 0,66)	0,09 (0,06 - 0,57)	p = 0,428
Stężenie TCHOL (mg/dl)	183 $\pm$ 48	176 $\pm$ 39	p = 0,613
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	158 $\pm$ 72	103 $\pm$ 35	p = 0,509
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	57 $\pm$ 24	45 $\pm$ 14	p = 0,042
Stężenie TG (mg/dl)	158 $\pm$ 72	139 $\pm$ 57	p = 0,286
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,69 $\pm$ 1,65	5,46 $\pm$ 1,79	p = 0,624
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,5 $\pm$ 1,1	8,7 $\pm$ 1,0	p = 0,301
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	135 $\pm$ 21	131 $\pm$ 19	p = 0,620
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	76 $\pm$ 12	79 $\pm$ 12	p = 0,335

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

<sup>#</sup> - n = 23 dla chorych z niską i n = 35 dla chorych z prawidłową masą kostną

FN - nasada bliższa kości udowej, Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina (a), TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela XXXVIII. Wyniki oznaczeń i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 24)	Prawidłowa masa kostna (n = 36)	
Masa ciała (kg)	66,5 ± 15,1	73,5 ± 13,3	p = 0,064
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,4 ± 4,4	25,9 ± 4,6	p = 0,150
FBM%BM	16,2 ± 8,0	14,9 ± 8,8	p = 0,568
FBM (kg)	11,1 ± 6,7	11,1 ± 7,1	p = 0,982
LBM%BM	83,8 ± 8,0	85,1 ± 8,8	p = 0,568
LBM (kg)	55,4 ± 12,2	62,4 ± 12,2	p = 0,033
Obwód talii (cm)	91,1 ± 15,1	95,3 ± 14,6	p = 0,283
Obwód bioder (cm)	97,2 ± 10,0	100,6 ± 9,2	p = 0,177
Wskaźnik talia/biodra	0,93 ± 0,10	0,94 ± 0,08	p = 0,701
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,7 ± 0,7	6,6 ± 0,6	p = 0,717
Stężenie albumin (g/dl)	3,92 ± 0,62	4,03 ± 0,45	p = 0,432
TIBC (µg/dl)	202 ± 40	213 ± 36	p = 0,267
Stężenie żelaza (µg/dl)	84 ± 45	83 ± 34	p = 0,577
Stężenie ADPN (µg/ml)	11,78 ± 2,20	10,22 ± 3,09	p = 0,037
Stężenie leptyny (ng/ml)	13,26 (0,46 - 56,64)	8,79 (0,52 - 57,58)	p = 0,934
Stężenie amyliny (pmol/l)	4,80 (1,00 - 43,4)	5,95 (1,00 - 73,21)	p = 0,424

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, FN - nasada bliższa kości udowej, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela XXXIX. Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 24)	Prawidłowa masa kostna (n = 36)	
Stężenie CRP (mg/l)	4,26 (0,50 - 48,92)	4,88 (0,29 - 44,38)	p = 0,964
Stężenie IL-1β (pg/ml)	0,05 (0,02 - 0,83)	0,08 (0,03 - 0,34)	p = 0,213
WBC (K/µl)	6,13 (3,10 - 14,60)	5,85 (2,21 - 11,13)	p = 0,464
PLT (K/µl)	214 (75 - 564)	192 (81 - 311)	p = 0,251
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	1126,1 (98,7 - 3905,0)	925,0 (48,1 - 3289,0)	p = 0,369

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

CRP - białko C-reaktywne, FN - nasada bliższa kości udowej, IL-1β - interleukina-1β, WBC - białe krwinki, PLT - płytki krwi

Tabela XL. Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w nasadzie kości udowej

Parametr		Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w FN				Wynik analizy $\chi^2$
		Niska masa kostna (n = 24)		Prawidłowa masa kostna (n = 36)		
		K	M	K	M	
Płeć		13 54,2%	11 45,8%	13 36,1%	26 63,9%	$\chi^2 = 1,247$ p = 0,264
		<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	
Cukrzyca	łącznie	19 79,2%	5 20,8%	26 72,2%	10 27,8%	$\chi^2 = 0,092$ p = 0,761
	typ	2 <sup>#</sup> 40,0%	3 <sup>##</sup> 60,0%	3 <sup>#</sup> 30,0%	7 <sup>##</sup> 70,0%	$\chi^2 = 0,037$ p = 0,846
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy		10 41,7%	14 58,3%	25 69,4%	11 30,6%	$\chi^2 = 3,500$ p = 0,061
Nadciśnienie tętnicze		9 37,5%	15 62,5%	13 36,1%	23 63,9%	$\chi^2 = 0,027$ p = 0,870
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)		13 54,2%	11 45,8%	16 44,4%	20 55,36%	$\chi^2 = 0,225$ p = 0,635
Spożyciwe kawy ( $\geq 2$ filiżanki/dobę przez $\geq 2$ lata)		11 45,8%	13 54,2%	13 36,1%	23 63,9%	$\chi^2 = 0,234$ p = 0,628
Spożycie alkoholu (sporadyczne)		20 83,3%	4 16,7%	25 69,4%	11 30,6%	$\chi^2 = 0,833$ p = 0,361

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2

CVD - choroba sercowo-naczyniowa, FN - szyjka kości udowej, K - kobiety, M - mężczyźni

Tabela XLI. Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 20)	Prawidłowa masa kostna (n = 40)	
Wskaźnik Z zmierzony w LS	-1,95 (-3,13 - -1,09)	0,08 (-0,92 - 2,6)	p < 0,001
Wiek (lata)	55,5 ± 14,8	57,2 ± 15,1	p = 0,078
Terapia nerkozastępcza (miesiące)	28,5; 6,0 - 279,6	38,9; 6,1 - 265,3	p = 0,140

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa

Tabela XLII. Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 20)	Prawidłowa masa kostna (n = 40)	
Stężenie PTH (pg/ml)	444,15 (10,33 - 1580,00)	400,85 (14,91 - 1826,00)	p = 0,736
Aktywność ALP (U/l)	65 (22 - 290)	70 (28 - 127)	p = 0,875
Aktywność BALP (U/l)	29,0 (7,0 - 96,0)	27,7 (9,7 - 62,0)	p = 0,897
Aktywność TRAP5b (U/l)	8,95 (3,37 - 20,01)	8,17 (3,84 - 26,44)	p = 0,766
Stężenie β-CTx (ng/ml)	1,99 (0,21 - 6,00)	1,89 (0,41 - 6,00)	p = 0,937
Stężenie OC (ng/ml)	13,1 (2,0 - 109,0)	15,5 (2,0 - 133,0)	p = 0,784
Stężenie OPG (pmol/l)	7,99 (4,59 - 15,79)	10,38 (4,66 - 33,79)	p = 0,001*
Stężenie OPGL (pmol/l)	237,4 (72,3 - 1493,0)	209,4 (55,9 - 786,9)	p = 0,778
Wskaźnik OPG/OPGL	0,037 (0,003 - 0,188)	0,054 (0,010 - 0,542)	p = 0,108

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela XLIII. Wyniki oznaczeń i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 20)	Prawidłowa masa kostna (n = 40)	
Stężenie Hcy <sup>#</sup> (μmol/l)	28,73 (13,84 - 97,04)	22,74 (6,31 - 156,13)	p = 0,167
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,09 (0,06 - 0,66)	0,10 (0,09 - 0,57)	p = 0,142
Stężenie TCHOL (mg/dl)	187 ± 40	175 ± 43	p = 0,276
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	104 ± 35	99 ± 37	p = 0,641
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	52 ± 22	49 ± 19	p = 0,967
Stężenie TG (mg/dl)	153 ± 59	144 ± 66	p = 0,471
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,22 ± 1,68	5,72 ± 1,74	p = 0,299
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,4 ± 1,1	8,8 ± 1,0	p = 0,205
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	127 ± 23	136 ± 18	p = 0,243
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	76 ± 11	79 ± 13	p = 0,331

<sup>#</sup> - n = 38 dla chorych z prawidłową masą kostną

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

Hcy - homocysteina, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina (a), LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela XLIV. Wyniki oznaczeń i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 20)	Prawidłowa masa kostna (n = 40)	
Masa ciała (kg)	64,9 ± 15,8	73,6 ± 12,8	p = 0,026
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 ± 4,2	26,3 ± 4,5	p = 0,021
FBM%BM	14,2 ± 7,3	16,1 ± 9,0	p = 0,427
FBM (kg)	9,3 ± 5,5	12,0 ± 7,4	p = 0,212
LBM%BM	85,8 ± 7,3	83,9 ± 9,0	p = 0,427
LBM (kg)	55,7 ± 14,0	61,6 ± 11,5	p = 0,087
Obwód talii (cm)	88,1 ± 16,0	96,3 ± 13,6	p = 0,037
Obwód bioder (cm)	95,2 ± 9,6	101,3 ± 9,1	p = 0,019
Wskaźnik talia/biodra	0,92 ± 0,10	0,95 ± 0,08	p = 0,245
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,6 ± 0,5	6,6 ± 0,7	p = 0,989
Stężenie albumin (g/dl)	4,12 ± 0,32	3,92 ± 0,59	p = 0,099
TIBC (µg/dl)	206 ± 30	211 ± 41	p = 0,627
Stężenie żelaza (µg/dl)	96 ± 46	77 ± 33	p = 0,156
Stężenie ADPN (µg/ml)	11,02 ± 3,80	10,76 ± 2,29	p = 0,781
Stężenie leptyny (ng/ml)	5,67 (0,46 - 54,69)	13,3 (0,52 - 57,58)	p = 0,243
Stężenie amyliny (pmol/l)	4,78 (1,00 - 8,34)	6,13 (1,00 - 73,21)	p = 0,068

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem lososiowym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela XLV. Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS		Chorzy z niską vs prawidłową masą kostną
	Niska masa kostna (n = 20)	Prawidłowa masa kostna (n = 40)	
Stężenie CRP (mg/l)	4,14 (0,33 - 25,82)	4,88 (0,29 - 48,92)	p = 0,520
Stężenie IL-1β (pg/ml)	0,06 (0,03 - 0,83)	0,10 (0,02 - 0,35)	p = 0,044
WBC (K/µl)	6,15 (3,30 - 8,50)	5,85 (2,21 - 14,6)	p = 0,536
PLT (K/µl)	202 (75 - 311)	189 (81 - 564)	p = 0,363*
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	1419,5 (120,4 - 3905,0)	497,55 (48,10 - 2562,0)	p = 0,006*

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem lososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

CRP - białko C-reaktywne, IL-1β - interleukina-1β, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, WBC - białe krwinki, PLT - płytki krwi

Tabela XLVI. Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

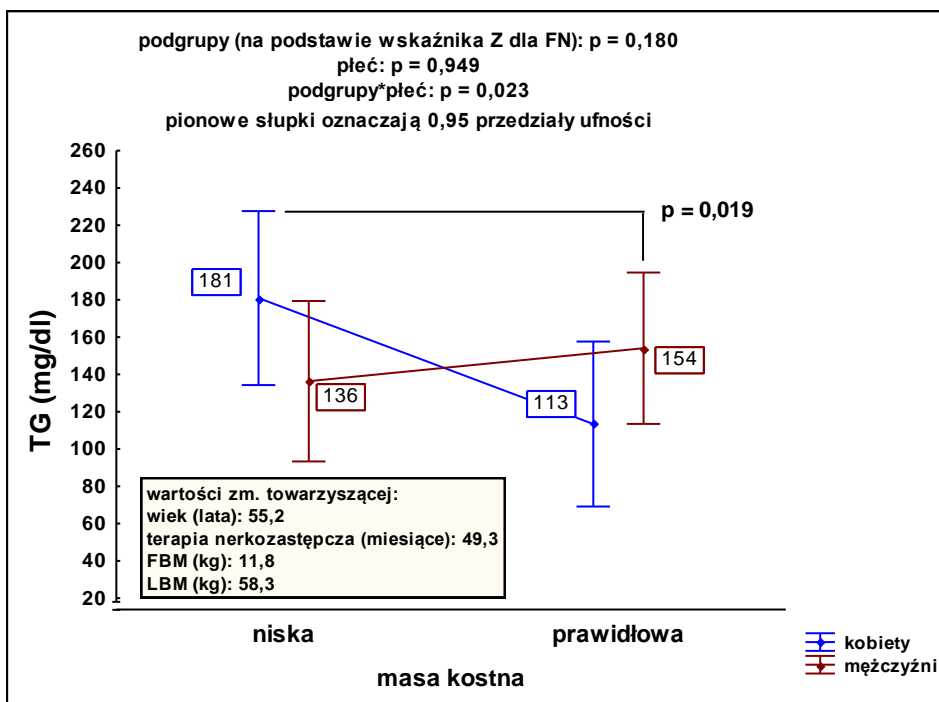
Parametr		Podział wg wskaźnika Z zmierzonego w LS				Wynik analizy $\chi^2$
		Niska masa kostna (n = 20)		Prawidłowa masa kostna (n = 40)		
		K	M	K	M	
Płeć		8 40,0%	12 60,0%	18 45,0%	22 55,0%	$\chi^2 = 0,008$ p = 0,927
		<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	<b>NIE</b>	<b>TAK</b>	
Cukrzyca	łącznie	18 90,0%	2 10,0%	27 67,5%	13 32,5%	$\chi^2 = 3,600$ p = 0,114
	typ	0 <sup>#</sup> 0,0%	2 <sup>##</sup> 100,0%	5 <sup>#</sup> 38,5%	8 <sup>##</sup> 61,5%	$\chi^2 = 0,072$ p = 0,788
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy		13 65,0%	7 35,0%	22 55,0%	18 45,0%	$\chi^2 = 0,214$ p = 0,643
Nadciśnienie tętnicze		8 40,0%	12 60,0%	14 35,0%	26 65,0%	$\chi^2 = 0,009$ p = 0,924
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)		9 45,0%	11 55,0%	20 50,0%	20 50,0%	$\chi^2 = 0,008$ p = 0,927
Spożycie kawy ( $\geq 2$ filiżanki/dobę przez $\geq 2$ lata)		9 45,0%	11 55,0%	15 37,5%	25 62,5%	$\chi^2 = 0,078$ p = 0,780
Spożycie alkoholu (sporadyczne)		15 75,0%	5 25,0%	30 75,0%	10 25,0%	$\chi^2 = 0,100$ p = 0,752

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2

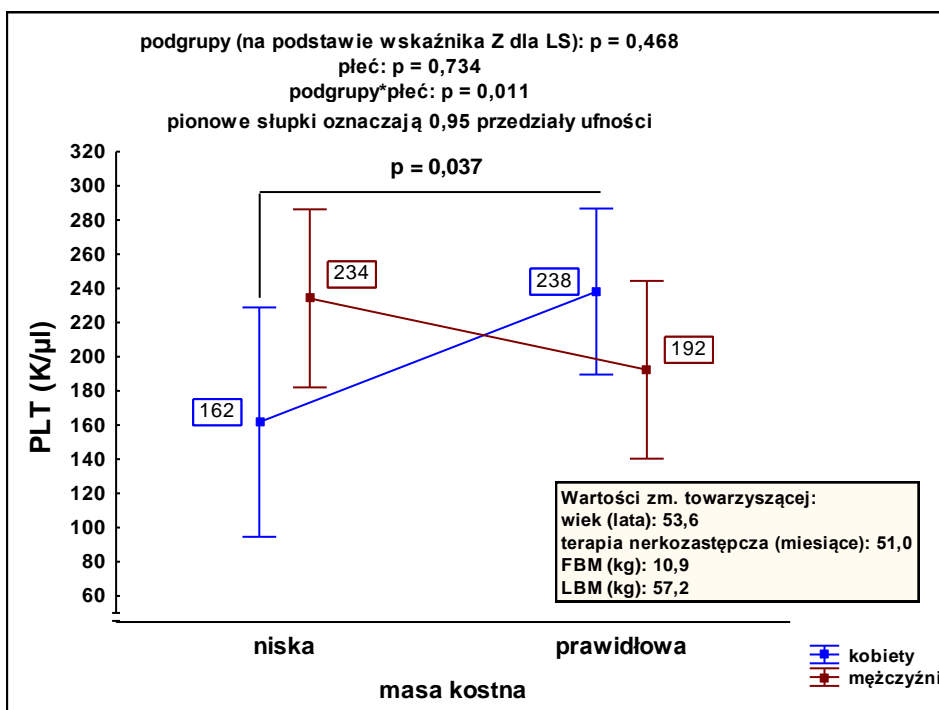
CVD - choroba sercowo-naczyniowa, K - kobiety, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, M - mężczyźni

U chorych leczonych powtarzaną HD, podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w LS, w analizie porównawczej po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM, istotność statystyczną utraciły różnice w antropometrycznych wskaźnikach stanu odżywienia i stężeniu IL-1 $\beta$  w surowicy. Przy w/w porównaniu zaobserwowano także interakcję między liczbą PLT a wyróżnionymi podgrupami (Ryc. 11, str. 119). Kobiety z niską masą kostną wykazywały istotnie niższą liczbę PLT. U mężczyzn obserwowano trend w kierunku odwrotnym. Różnica w stężeniu amyliny w osoczu między opisywanymi podgrupami nadal utrzymywała się na granicy istotności statystycznej (p = 0,064). Istotność różnic pozostałych zmiennych nie uległa zmianie.

Przy podziale w zależności od wskaźnika Z zmierzonego FN lub LS chorzy z niską masą kostną nie różnili się pod względem zmiennych jakościowych od chorych z prawidłową masą kostną.



Ryc. 10. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia triglicerydów (TG) w osoczu chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała



Ryc. 11. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla liczby płytek krwi (PLT) u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała

#### **4.5. Ustalenie różnic między metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u chorych leczonych powtarzającą HD**

Porównanie metod wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u hemodializowanych kobiet po menopauzie i hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat zostało przedstawione na Ryc. 12 - 15 (str. 122 - 123).

U hemodializowanych kobiet po menopauzie porównanie 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego wyliczonego bez uwzględnienia informacji o BMD oraz z uwzględnieniem tej informacji wykazało, że 10-ryzyko złamania osteoporotycznego przyjmowało istotnie wyższe wartości wówczas, gdy do jego wyliczenia uwzględniono wartość FN BMD. Różnica ta stawała się nieistotna statystycznie, jeśli uwzględniono w algorytmie FRAX stadium 5D PChN jako przyczynę wtórnej osteoporozy.

U mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat leczonych powtarzającą HD, podobnie jak u kobiet, wyższe wartości 10-letniego ryzyka złamania uzyskano, jeśli do wyliczeń 10-letniego ryzyka złamania uwzględniono wartość FN BMD. Sytuacja nie była tak jednoznaczna, jeśli uwzględniono stadium 5D PChN jako przyczynę wtórnej osteoporozy w trakcie wyliczania 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy algorytmu FRAX. W tym przypadku, podobnie jednak jak u kobiet po menopauzie, różnica między wyliczeniem 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego z i bez uwzględnienia informacji o FN BMD utraciła istotność statystyczną.

U hemodializowanych kobiet po menopauzie ryciny od 16 do 17 (str. 124) wyraźnie uwidoczniły, że rozbieżność między w/w metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji przy pomocy algorytmu FRAX, może wynosić aż do 17%. Przy uwzględnieniu stadium 5D PChN jako przyczyny wtórnej osteoporozy w algorytmie FRAX w trakcie wyliczania 10-letniego ryzyka złamania bez uwzględnienia informacji o BMD, rozbieżność między obiema metodami może zostać zmniejszona do 14%.

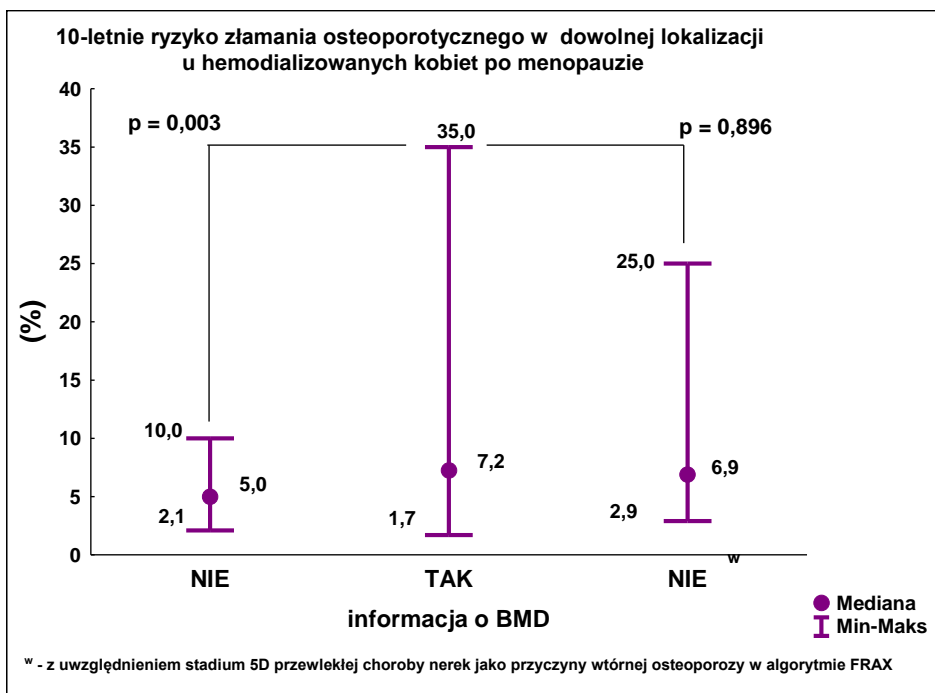


W przypadku 10-letniego ryzyka złamania biodra (Ryc. 18 - 19, str. 125) rozbieżność między wyliczeniem 10-letniego ryzyka złamania z i bez uwzględnienia informacji o BMD wynosi 7%, a w przypadku uwzględnienia stadium 5D PChN jako przyczyny wtórnej osteoporozy w algorytmie FRAX - 4%.

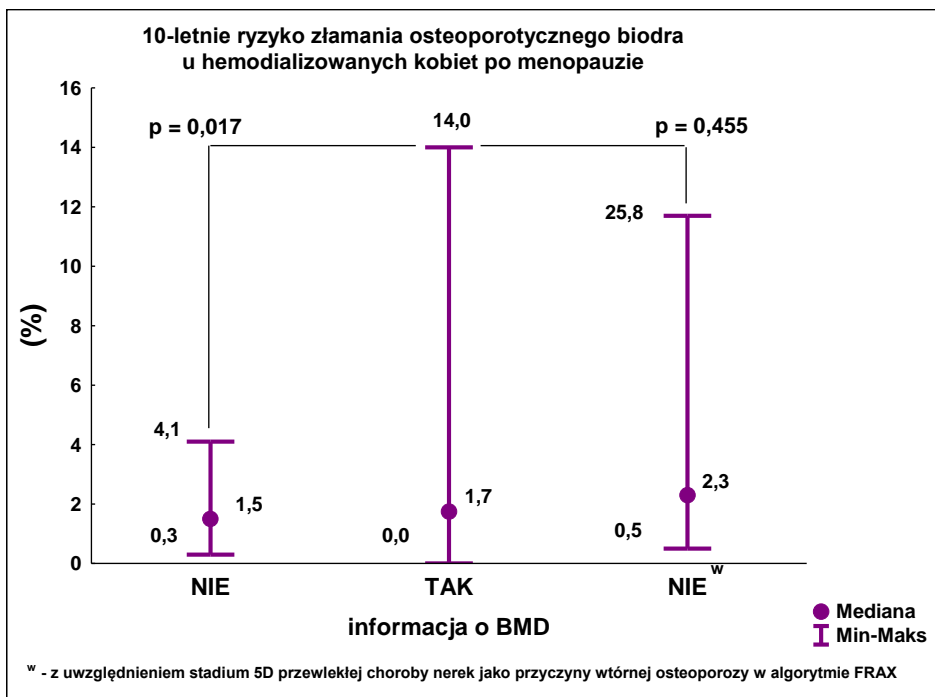
U hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat rozbieżność między wyliczeniem 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o BMD wynosiły:

- dla złamania w dowolnej lokalizacji (Ryc. 20 - 21, str. 126) - 5%, a w przypadku uwzględnienia stadium 5D PChN jako przyczyny wtórnej osteoporozy w algorytmie FRAX - 4%;
- dla złamania biodra (Ryc. 22 - 23, str. 127) - 3% zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nie uwzględnienia, stadium 5D PChN jako przyczyny wtórnej osteoporozy w algorytmie FRAX.

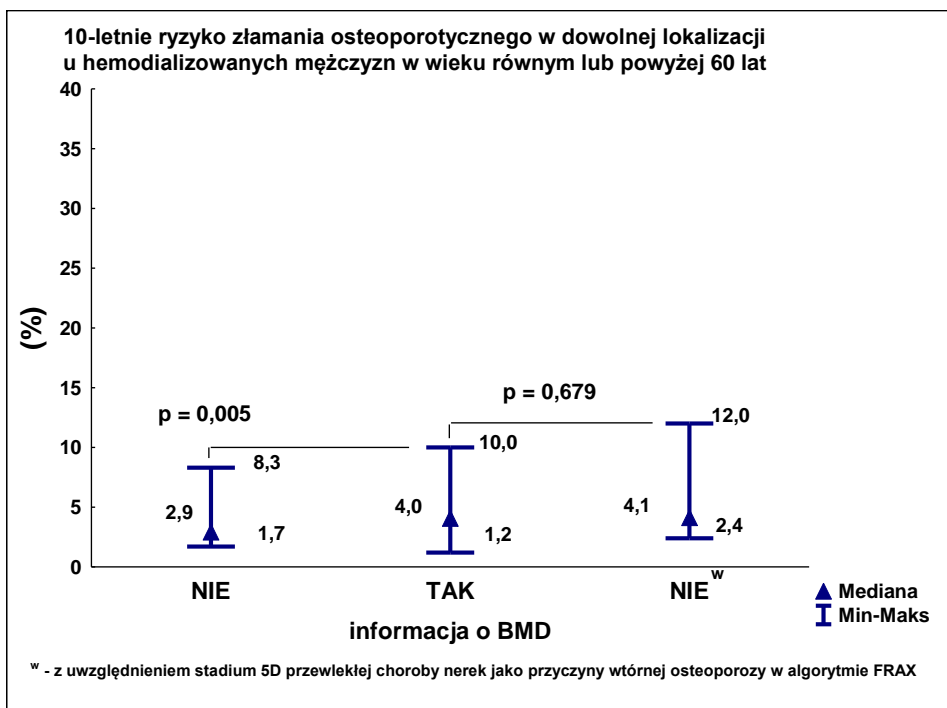
Różnice między metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego narastały wraz ze zmniejszaniem się wartości wskaźnika T zarówno w przypadku kobiet po menopauzie (Ryc. 24 - 27, str. 128 - 129), jak i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (Ryc. 28 - 31, str. 130 - 131).



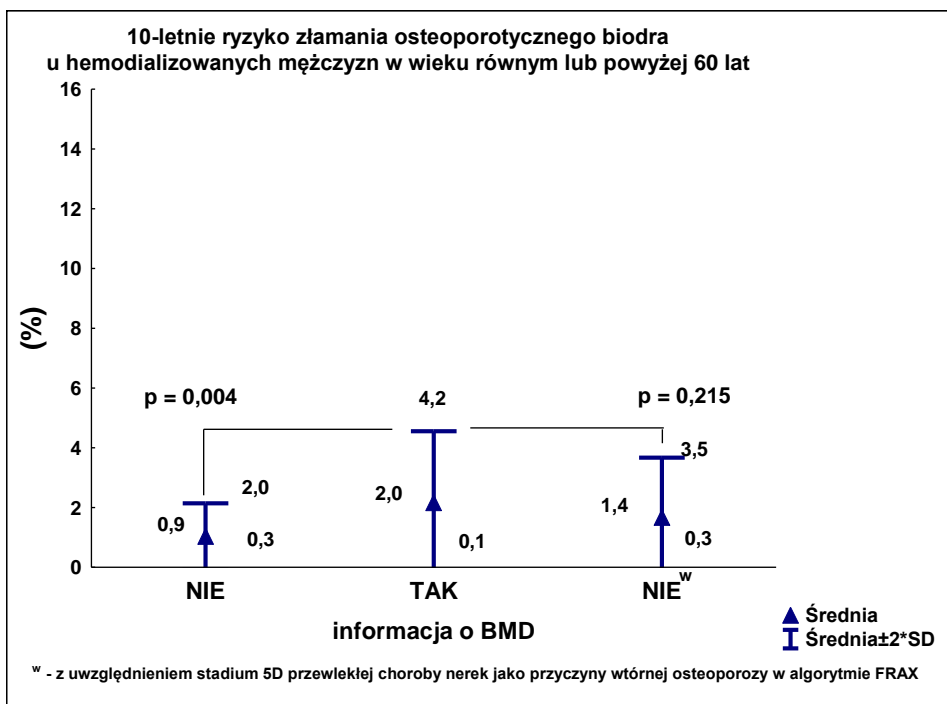
Ryc. 12. Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie



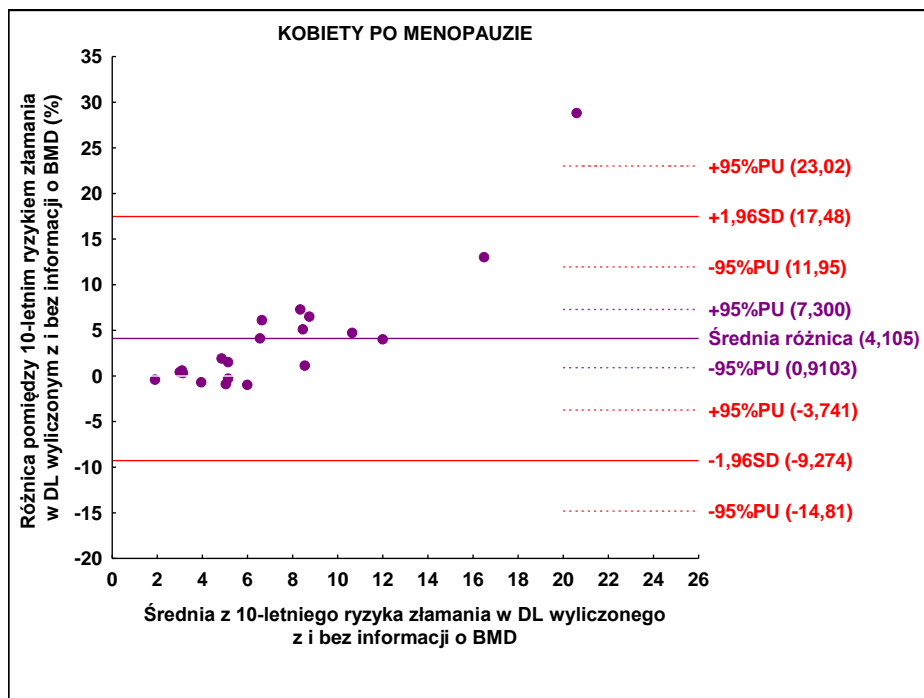
Ryc. 13. Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie



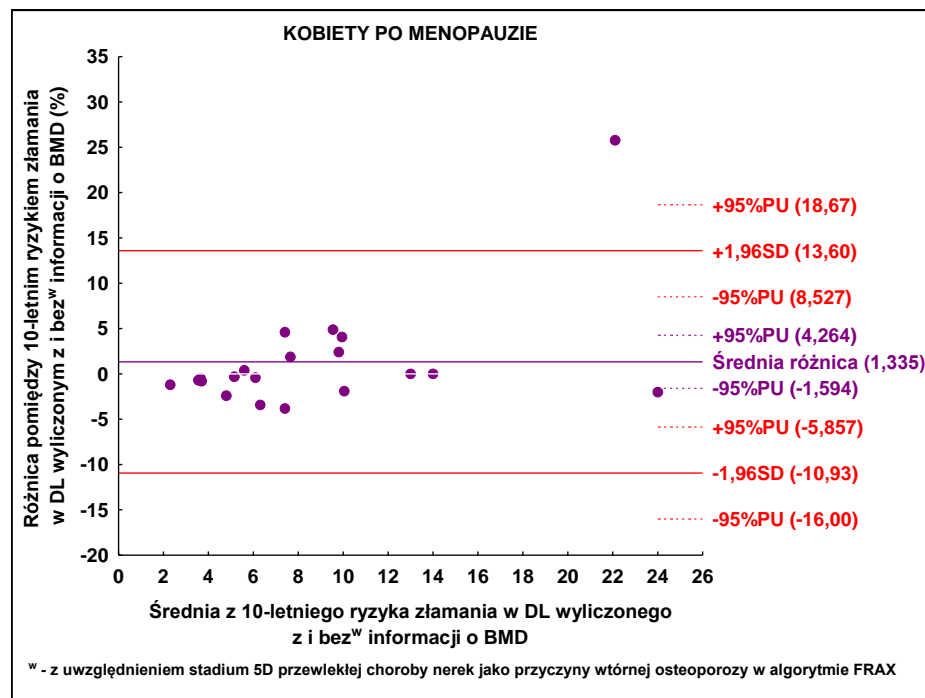
Ryc. 14. Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat



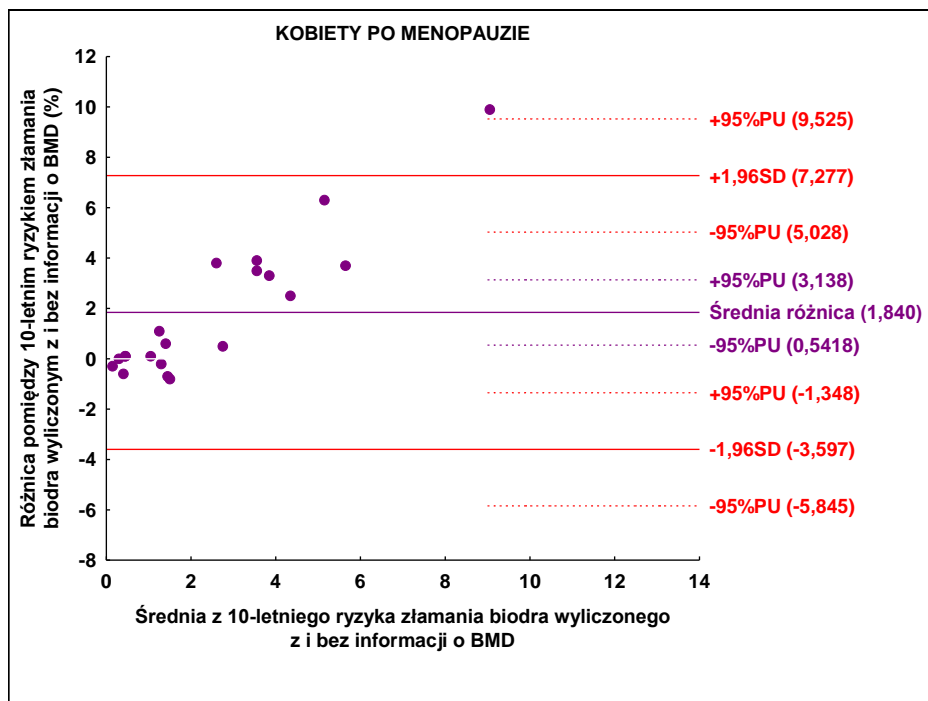
Ryc. 15. Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat



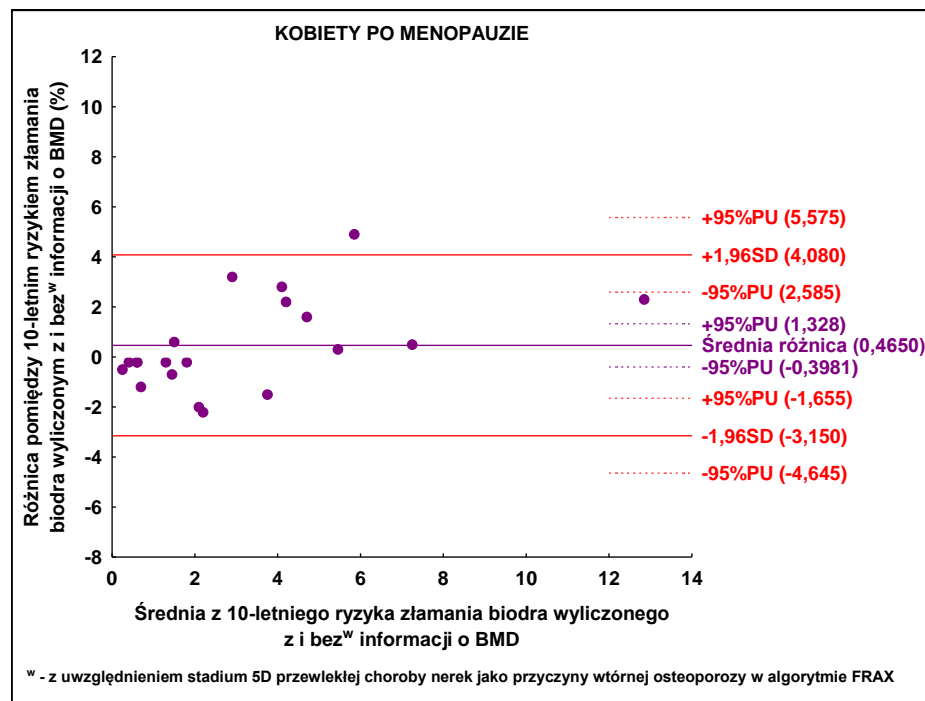
Ryc. 16. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)



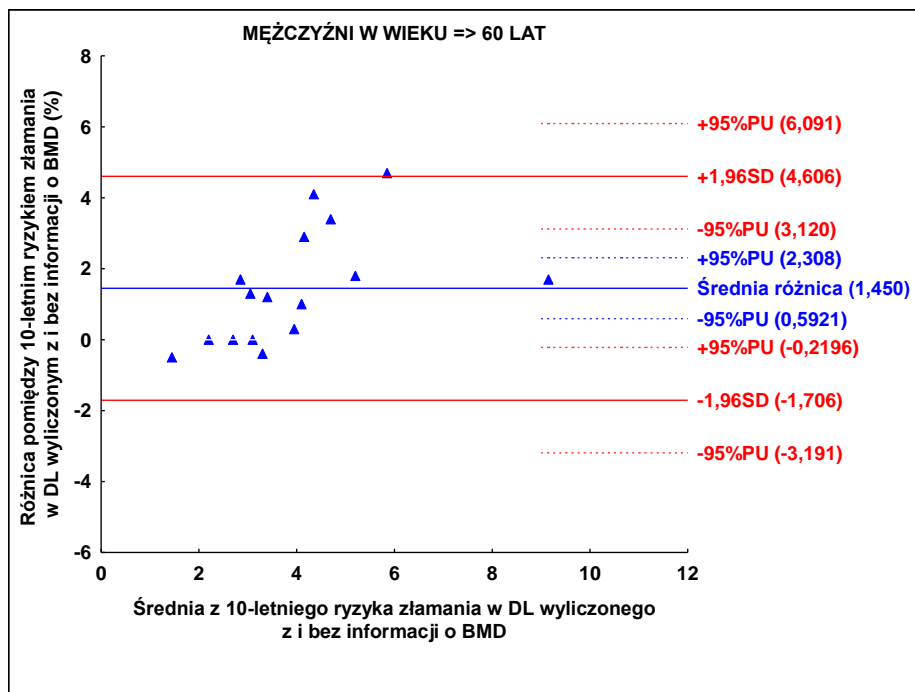
Ryc. 17. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)



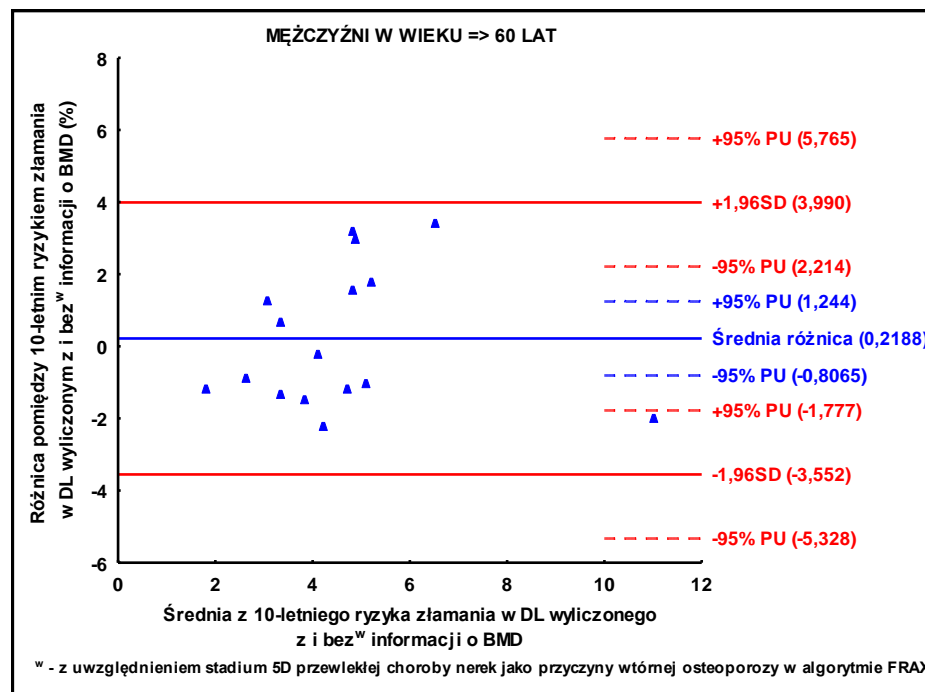
Ryc. 18. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)



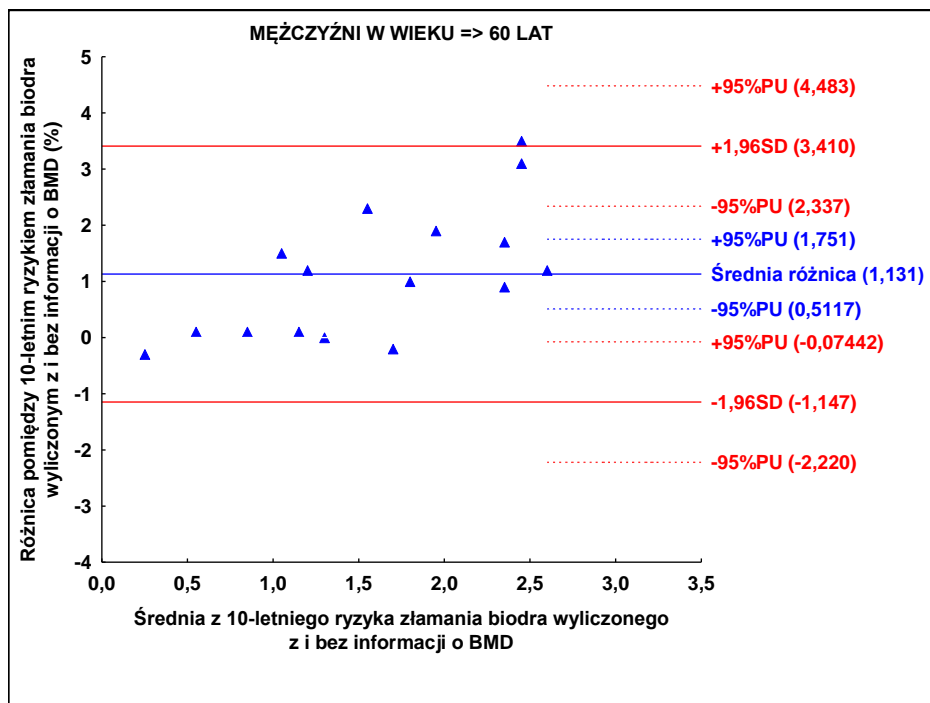
Ryc. 19. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)



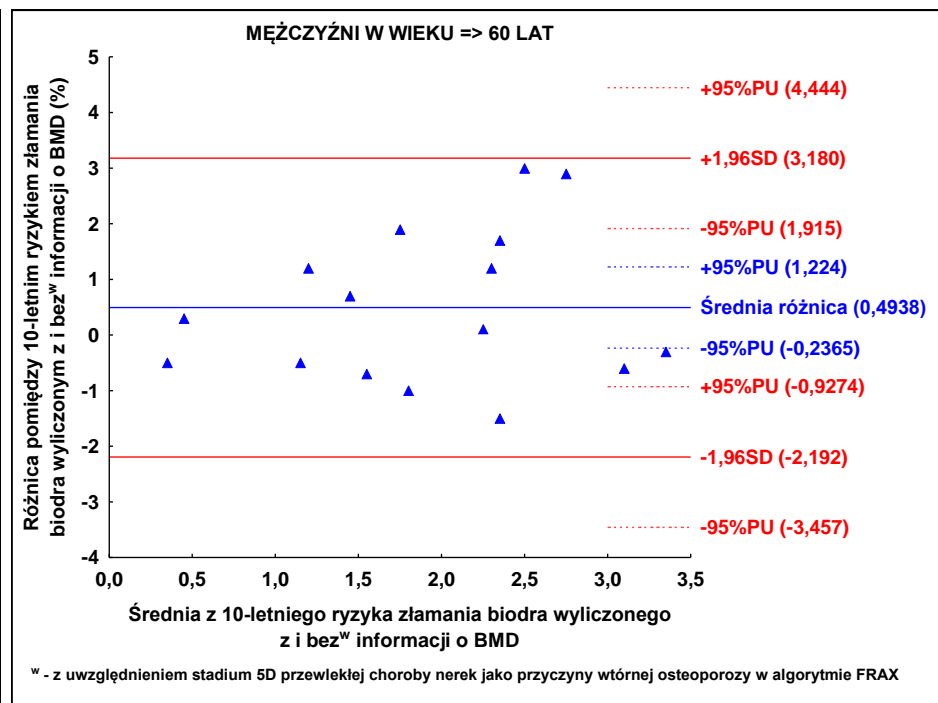
Ryc. 20. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (A)



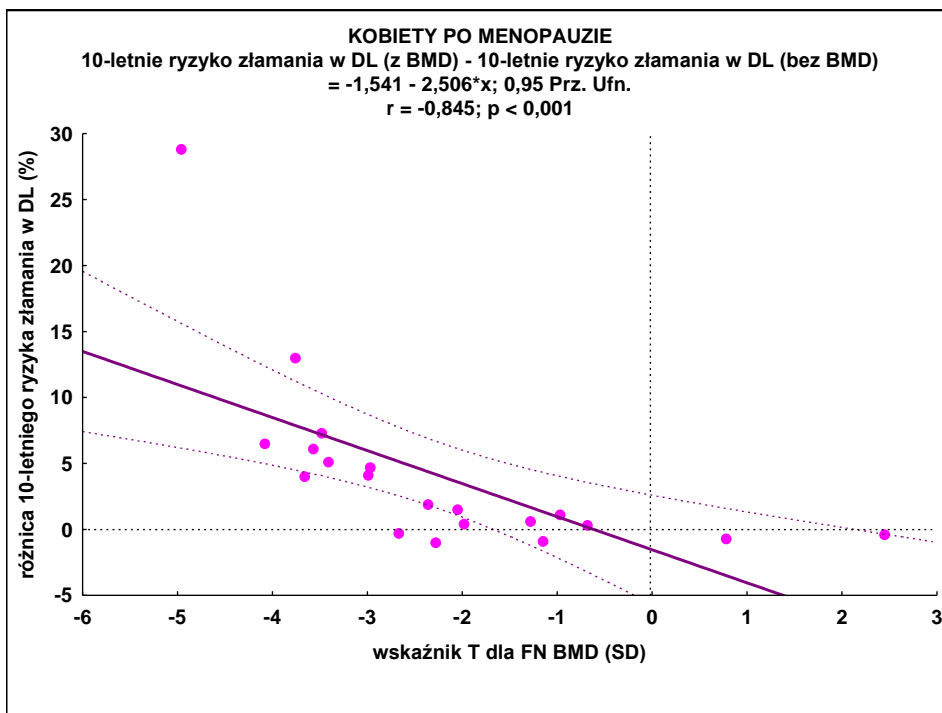
Ryc. 21. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (B)



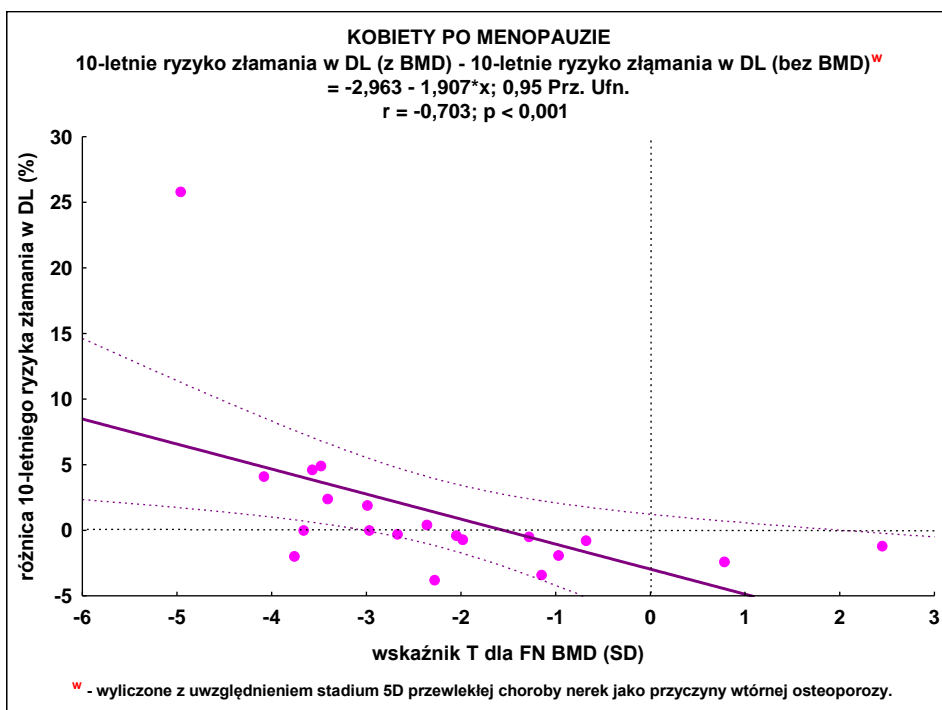
Ryc. 22. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (A)



Ryc. 23. Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (B)

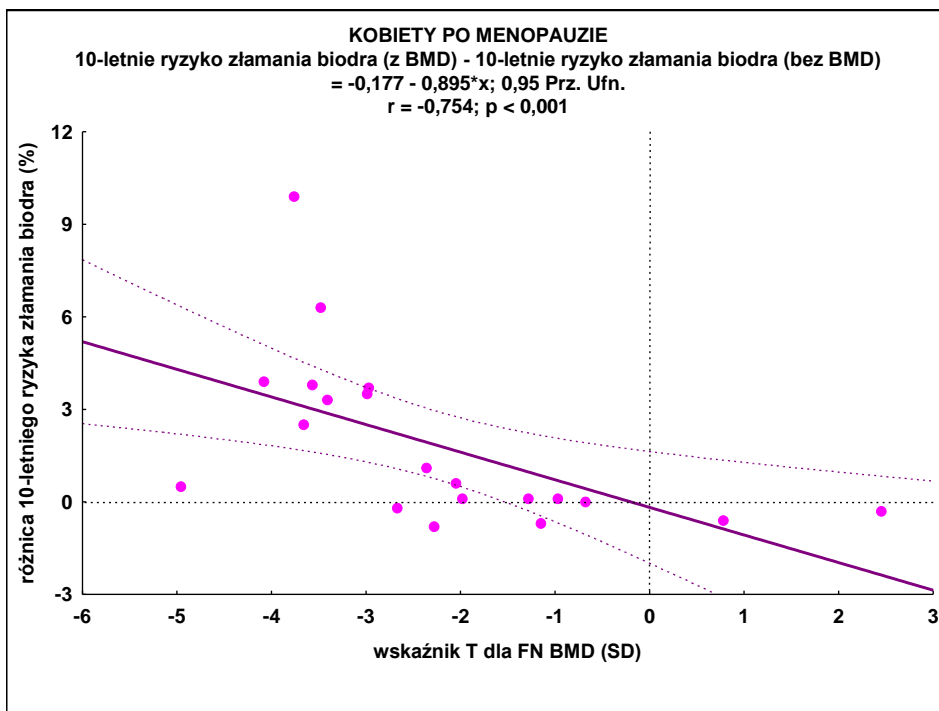


Ryc. 24. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)

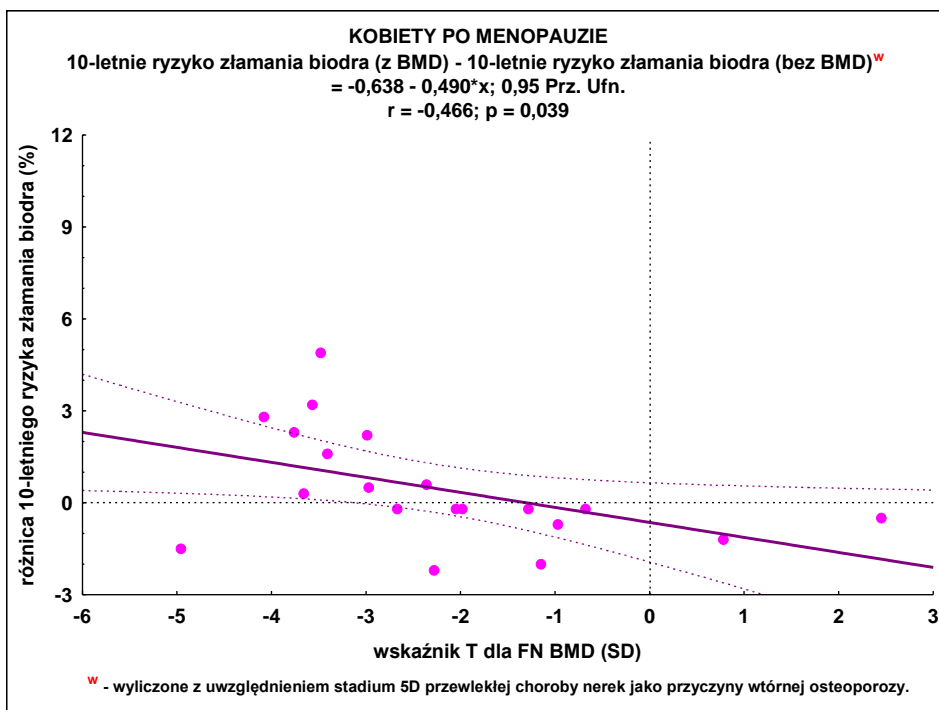


Ryc. 25. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)

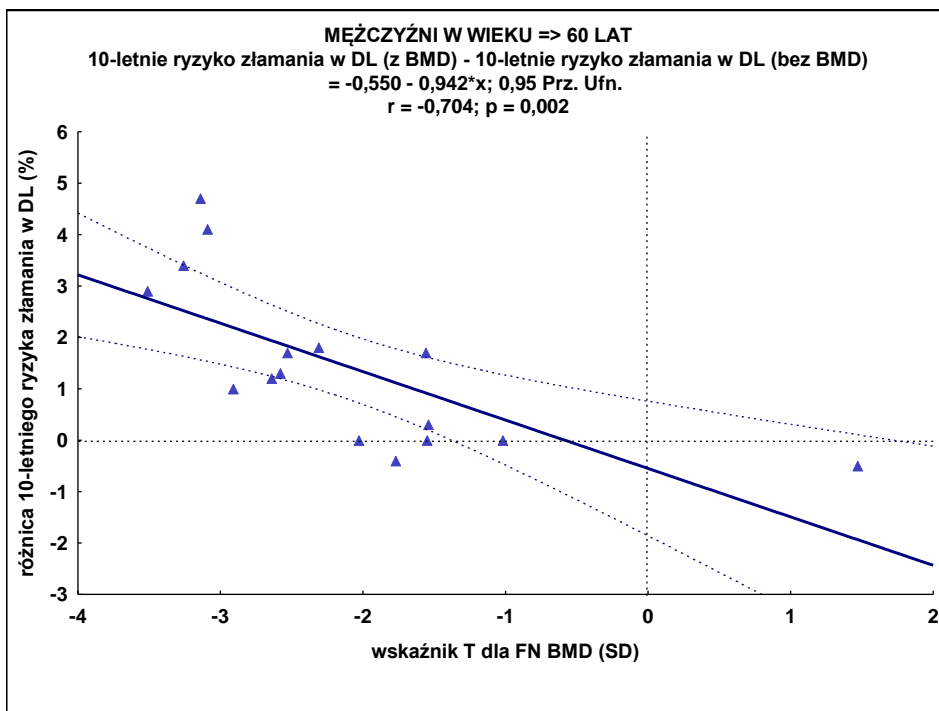




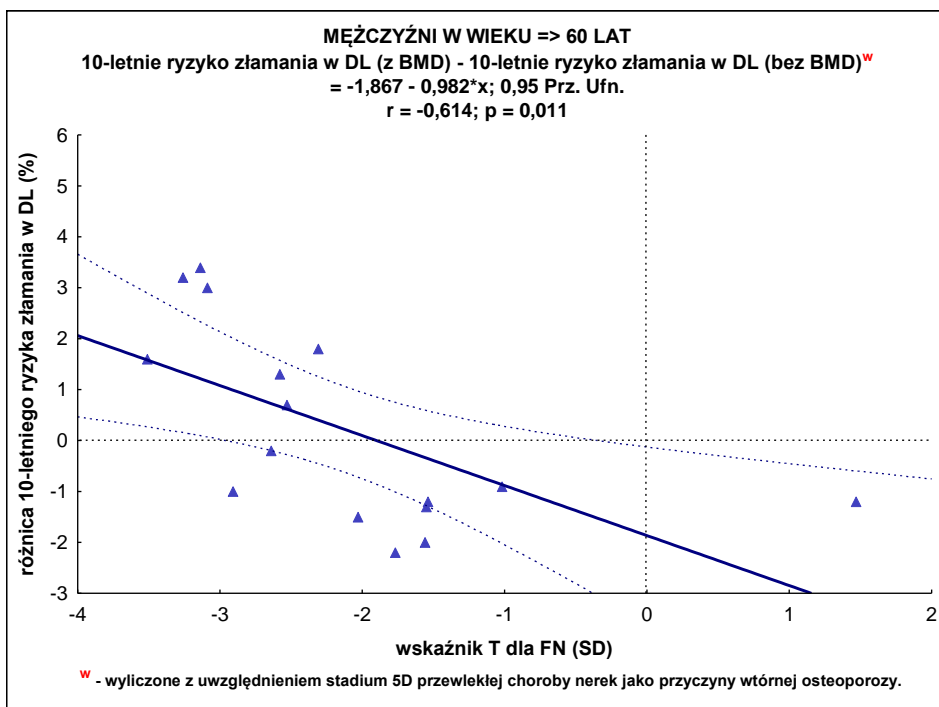
Ryc. 26. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)



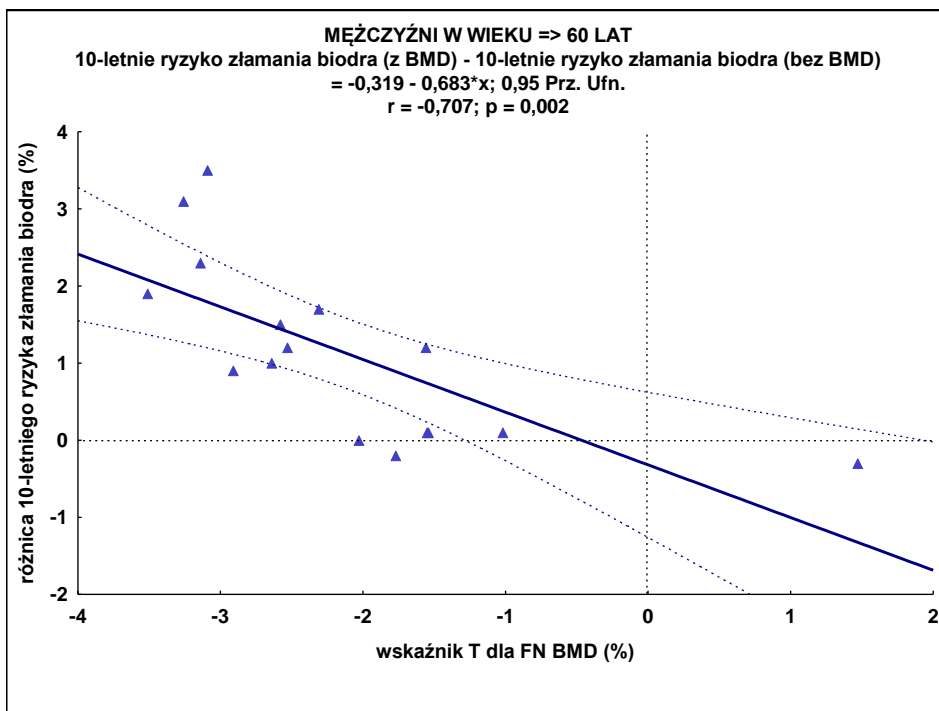
Ryc. 27. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)



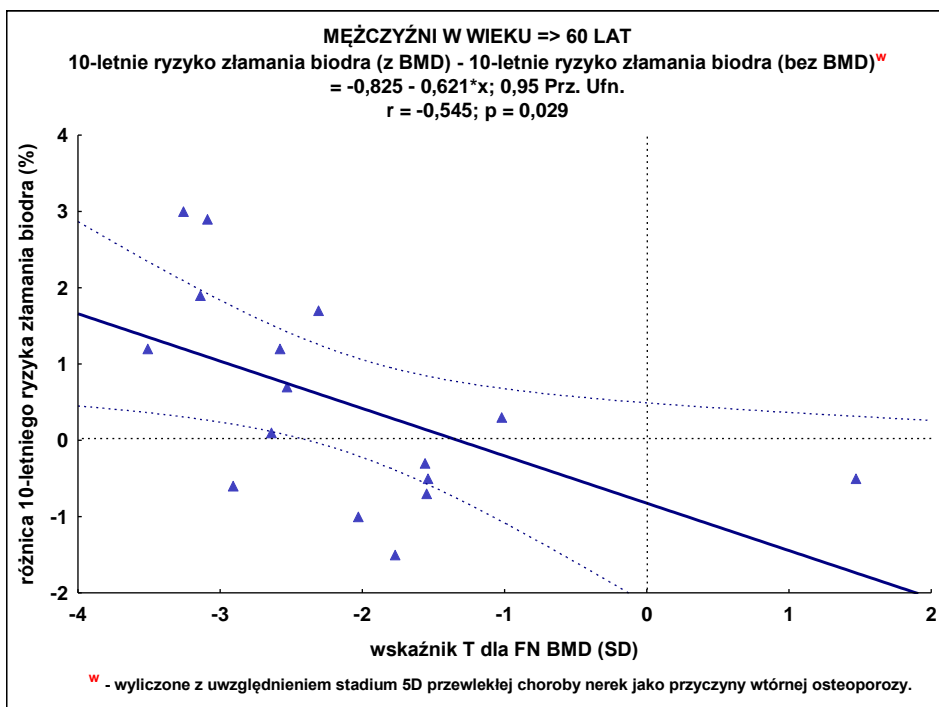
Ryc. 28. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (A)



Ryc. 29. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (B)



Ryc. 30. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq$  lat (A)

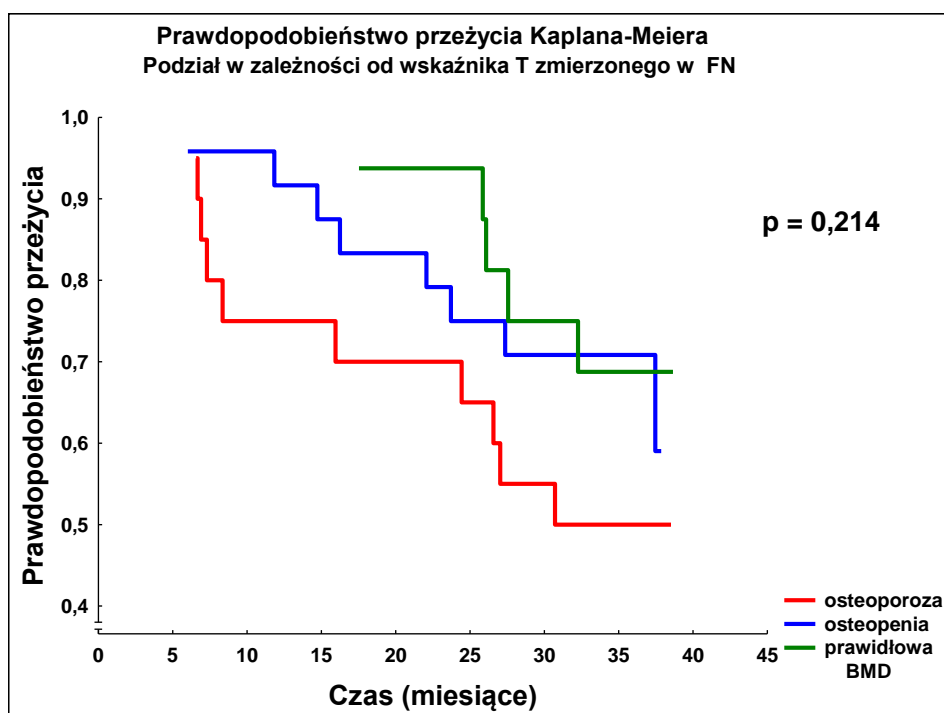


Ryc. 31. Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq$  lat (B)

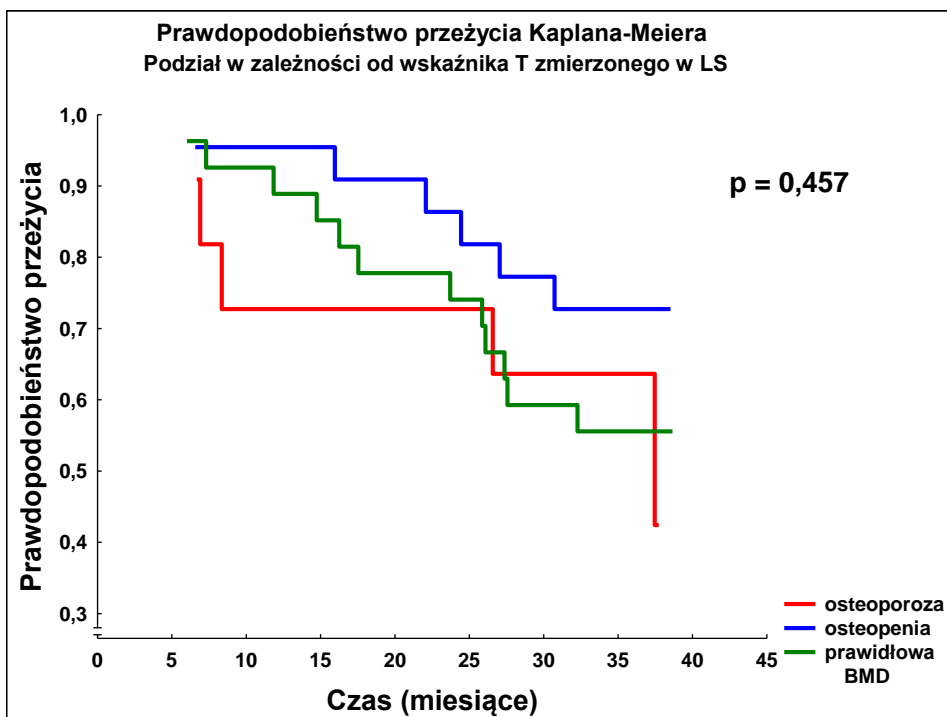
#### 4.6. Ustalenie predyktorów śmiertelności z przyczyn ogólnych u chorych leczonych powtarzaną HD

W czasie obserwacji zmarło 23 z 60 chorych leczonych powtarzaną HD (1 przypadek śmierci/6,4 dializo-lata).

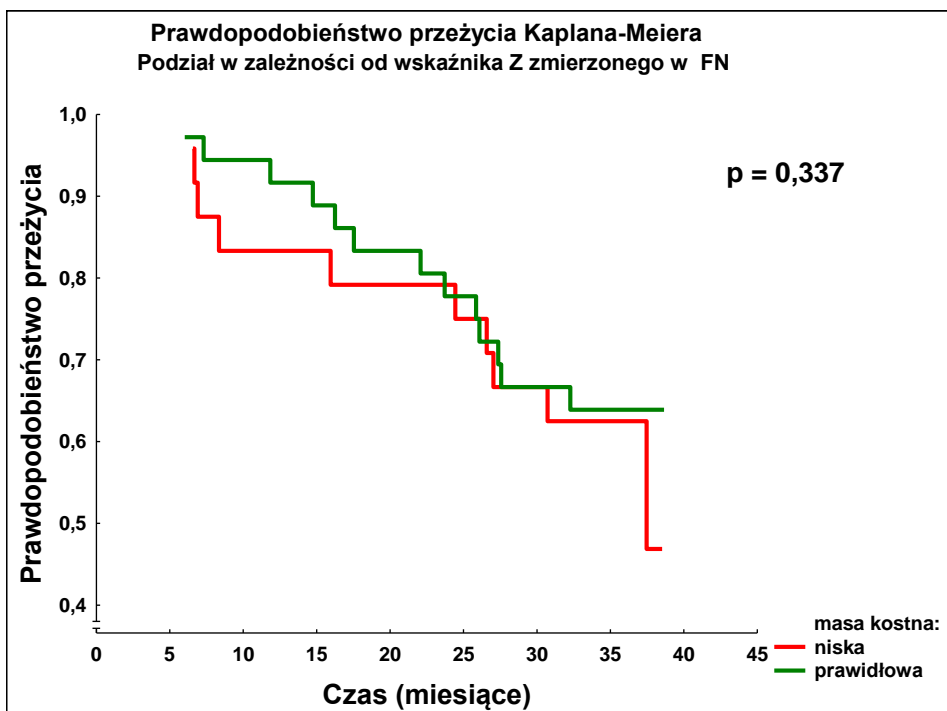
Analiza porównawcza krzywych przeżycia dla chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T lub Z zmierzonych w FN lub LS wykazała istnienie istotnych różnic między grupami jedynie przy podziale chorych na z niską i prawidłową masą kostną na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w LS. Wyniki powyższej analizy zostały przedstawione na Ryc. 32 - 27 (str. 132 - 134).



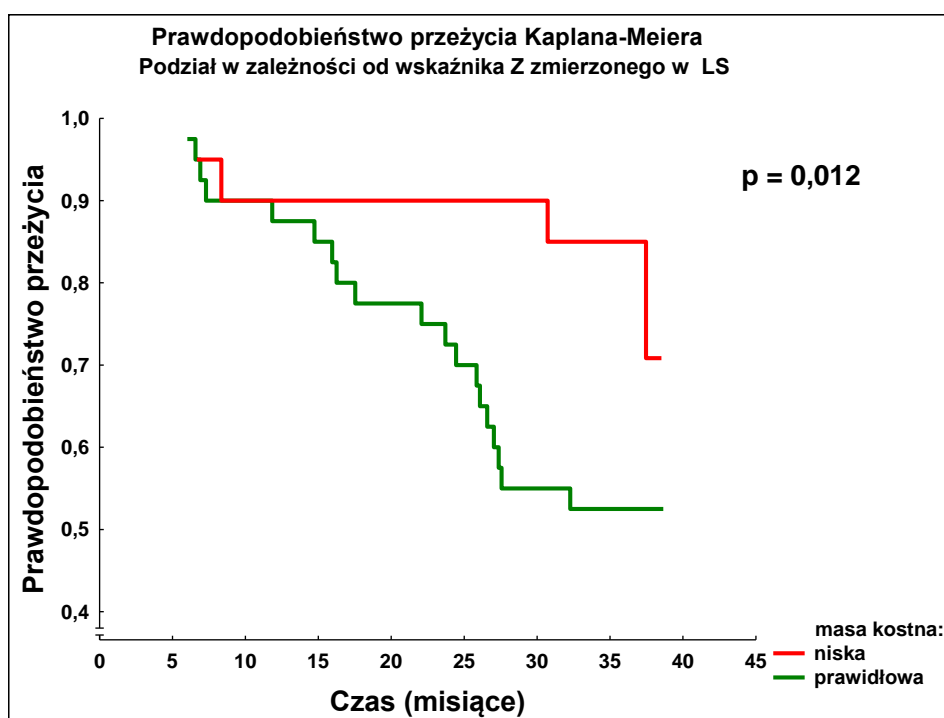
Ryc. 32. Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN)



Ryc. 33. Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS)



Ryc. 34. Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN)



Ryc. 35. Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS)

Po zbudowaniu modeli regresji proporcjonalnego hazardu Coxa indywidualnie dla każdej zmiennej w grupie chorych leczonych powtarzaną HD wykazano istotność następujących zmiennych jako niezależnych predyktorów całkowitej śmiertelności (Tabela XLVII, str. 135):

- wskaźnika T zmierzonego w FN (ujemny) oraz 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w DL i biodra wyliczonego bez i z uwzględnieniem informacji o BMD (dodatnie);
- aktywności BALP w surowicy (dodatni);
- wieku (dodatni);
- stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy oraz TIBC (ujemne);
- stężenia CRP w surowicy (dodatni).

Tabela XLVII. Modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla całkowitej śmiertelności zbudowane indywidualnie dla każdej zmiennej w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą

MODEL DLA:		$\chi^2$ p dla modelu	HR	0,95 Prz. Ufn.	P dla zmiennej
FN wskaźnik T		4,445 0,035	0,725	0,406 - 1,014	0,048
<b>10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego</b>					
bez BMD	DL	4,400 0,036	1,204	1,043 - 1,365	0,023
	biodro	7,763 0,005	1,787	1,424 - 2,150	0,002
z BMD	DL	8,209 0,004	1,102	1,047 - 1,157	0,001
	biodro	4,641 0,031	1,155	1,043 - 1,267	0,012
BALP		4,370 0,037	1,022	1,004 - 1,040	0,019
Wiek		7,699 0,005	1,045	1,012 - 1,078	0,010
Białko całkowite		4,759 0,029	0,487	-0,146 - 1,120	0,026
Albuminy		7,968 0,005	0,359	-0,317 - 1,035	0,003
TIBC		4,466 0,031	0,989	0,979 - 0,999	0,031
CRP		6,351 0,012	1,042	1,015 - 1,069	0,004

BALP - izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej, BMD - mineralna gęstość kości, Prz. Ufn. - przedział ufności, CRP - białko C-reaktywne, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, HR - współczynnik ryzyka, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz BMI przy budowaniu modeli regresji proporcjonalnego hazardu Coxa w grupie chorych leczonych powtarzaną HD (Tabela XLVIII, str. 136) istotność statystyczną jako predyktory śmiertelności z przyczyn ogólnych wykazywały nadal:

- aktywności BALP w surowicy (dodatni),
- stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy oraz TIBC (ujemne).

Po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych, istotnymi statystycznie predyktorami śmiertelności całkowitej w opisywanej grupie chorych były również aktywność ALP oraz stężenie OC w surowicy.

Tabela XLVIII. Predyktory śmiertelności z przyczyn ogólnych wyłonione na podstawie proporcjonalnego hazardu Coxa w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz wskaźnika masy ciała

MODEL DLA:	$\chi^2$ p dla modelu	HR	0,95 Prz. Ufn.	P dla zmiennej
ALP	16,588 0,005	1,012	1,004 - 1,020	0,005
BALP	16,558 0,005	1,032	1,010 - 1,054	0,005
TRAP5b	13,252 0,021	1,112	1,000 - 1,224	0,060
OC	13,793 0,017	1,014	1,000 - 1,028	0,041
Białko całkowite	17,791 0,003	0,371	-0,338 - 1,080	0,006
Albuminy	15,762 0,008	0,421	-0,259 - 1,101	0,013
TIBC	15,646 0,008	0,987	0,977 - 0,997	0,013

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, HR - współczynnik ryzyka, OC - osteokalcyna, Prz. Ufn. - przedział ufności, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Aktywność TRAP5b w surowicy znalazła się blisko granicy istotności jako dodatni predyktor śmiertelności z przyczyn ogólnych. Istotność statystyczna pozostałych predyktorów wymienionych z Tabeli XLVII (str. 135) została utracona po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz BMI.

#### **4.7. Porównanie chorych leczonych powtarzaną HD z chorymi w 2-3 stadium PChN pod względem BMD, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego**

Chorzy leczeni powtarzaną HD nie różnili się od chorych w 2-3 stadium PChN pod względem wieku ( $p = 0,129$ ) oraz płci (Tabela XLIX, str. 137).

Wyniki pomiarów i ich porównania u chorych leczonych powtarzaną HD zostały przedstawione w następujących tabelach:

- Tabela L (str. 137) - dla BMD zmierzonej w LS i FN,



Tabela XLIX. Porównanie chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek pod względem rozkładu płci

Parametr	Chorzy leczeni powtarzającą HD (n = 60)		Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)		Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
	K	M	K	M	
Płeć	26 43,3%	34 56,7%	11 55,0%	9 45,0%	$\chi^2 = 0,419$ p = 0,517

HD - hemodializa, K - kobiety, M - mężczyźni, PChN - przewlekła choroba nerek

Tabela L. Wyniki oznaczeń i porównania parametrów mineralnej gęstości kości oraz obliczeń 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr		Chorzy leczeni powtarzającą HD (n = 60)	Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)	Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
FN BMD	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,813 ± 0,203	0,988 ± 0,197	p < 0,001*
	Wskaźnik T	-1,89 (-4,96 - 2,79)	-0,41 (-2,60 - 3,76)	p = 0,001*
	Wskaźnik Z	-0,74 (-3,19 - 2,67)	0,06 (-1,53 - 3,72)	p = 0,006
LS BMD	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1,036 ± 0,204	1,176 ± 0,160	p = 0,009
	Wskaźnik T	-1,21 (-4,34 - 2,29)	-0,25 (-2,35 - 2,15)	p = 0,042
	Wskaźnik Z	-0,42 (-3,13 - 2,60)	0,15 (-1,97 - 2,47)	p = 0,201

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

BMD - mineralna gęstość, DL - dowolna lokalizacja, FN - nasada bliższa kości udowej, HD - hemodializa, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, PChN - przewlekła choroba nerek

- Tabela LI (str. 138) - dla markerów metabolizmu kostnego,
- Tabela LII (str. 138) - dla czynników ryzyka CVD,
- Tabela LIII (str. 139) - dla parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych,
- Tabela LIV (str. 139) - dla wykładników stanu zapalnego.

Chorzy leczeni powtarzającą HD w stosunku do chorych w 2-3 stadium PChN charakteryzowali się

- statystycznie istotnie wyższymi:
  - aktywnością ALP, BALP i TRAP5b oraz stężeniem PTH,  $\beta$ -CTx, OC, OPG w surowicy i wartością wskaźnika OPG/OPGL,
  - stężeniami Hcy w osoczu i fosforanów w surowicy,

Tabela LI. Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr	Chorzy leczeni powtarzaną HD (n = 60)	Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)	Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
Stężenie PTH (pg/ml)	404,00 (10,33 - 1826,00)	60,87 (27,61 - 184,00)	p < 0,001*
Aktywność ALP (U/l)	66 (22 - 290)	45 (19 - 112)	p < 0,001*
Aktywność BALP (U/l)	27,9 (7,0 - 96,0)	15,0 (8,0 - 42,0)	p < 0,001*
Aktywność TRAP5b (U/l)	8,38 (3,37 - 26,44)	6,88 (4,28 - 12,22)	p = 0,046
Stężenie β-CTx (ng/ml)	1,97 (0,21 - 6,00)	0,51 (0,08 - 6,00)	p < 0,001*
Stężenie OC (ng/ml)	15,4 (2,0 - 133,0)	3,7 (2,0 - 21,0)	p = 0,001*
Stężenie OPG (pmol/l)	9,94 (4,59 - 33,79)	4,29 (1,84 - 7,58)	p < 0,001*
Stężenie OPGL (pmol/l)	217,8 (55,9 - 1493,0)	249,5 (83,9 - 585,3)	p = 0,296
Wskaźnik OPG/OPGL	0,048 (0,003 - 0,542)	0,017 (0,005 - 0,078)	p < 0,001

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, β-CTx - fragmenty powstałe z degradacji C-telopeptydu łańcucha α1 kolagenu typu I, HD - hemodializa, OC - osteokalcyna, OPG - osteoprotegeryna, OPGL - ligand dla OPG, PChN - przewlekła choroba nerek, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianooopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela LII. Wyniki oznaczeń i porównania ilościowych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr	Chorzy leczeni powtarzaną HD (n = 60)	Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)	Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
Stężenie Lp(a) (g/l)	0,09 (0,06 - 0,66)	0,09 (0,03 - 0,95)	p = 0,526
Stężenie Hcy (μmol/l)	23,34 (6,31 - 156,13)	19,43 (11,24 - 30,94)	p = 0,001*
Stężenie TCHOL (mg/dl)	179 ± 42	242 ± 56,79	p < 0,001*
Stężenie LDL-cholesterolu (mg/dl)	101 ± 37	146 ± 53	p < 0,001*
Stężenie HDL-cholesterolu (mg/dl)	50 ± 19	67 ± 18	p < 0,001*
Stężenie TG (mg/dl)	147 ± 64	150 ± 71	p = 0,913
Stężenie fosforanów (mg/dl)	5,55 ± 1,72	3,69 ± 0,70	p = 0,001*
Stężenie wapnia (mg/dl)	8,6 ± 1,1	9,2 ± 0,7	p = 0,036
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	130 (80 - 180)	120 (110 - 150)	p = 0,063
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	80 (50 - 100)	80 (60 - 90)	p = 0,996

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

Hcy - homocysteina, HD - hemodializa, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, LDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), PChN - przewlekła choroba nerek, TCHOL - cholesterol całkowity, TG - triglicerydy

Tabela LIII. Wyniki oznaczeń i porównania antropometrycznych i biochemicznych parametrów stanu odżywienia oraz wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr	Chorzy leczeni powtarzającą HD (n = 60)	Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)	Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
Masa ciała (kg)	70,7 ± 14,3	77,2 ± 13,7	p = 0,083
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 4,5	27,7 ± 5,8	p = 0,101
FBM%BM	15,4 ± 8,4	21,6 ± 9,5	p = 0,008
FBM (kg)	10,1 (1,2 - 28,2)	17,9 (6,2 - 42,6)	p = 0,009
LBM%BM	84,5 ± 8,4	78,4 ± 9,5	p = 0,008
LBM (kg)	59,6 ± 12,6	60,2 ± 11,4	p = 0,860
Obwód talii (cm)	93,6 ± 14,8	94,2 ± 13,0	p = 0,751*
Obwód bioder (cm)	99,2 ± 9,6	101,1 ± 13,3	p = 0,507
Wskaźnik talia/biodra	0,94 ± 0,09	0,94 ± 0,16	p = 0,389
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	6,6 ± 0,6	6,5 ± 1,2	p = 0,657
Stężenie albumin (g/dl)	4,03 (2,44 - 5,10)	3,85 (2,60 - 6,50)	p = 0,427
TIBC (µg/dl)	209 ± 37	279 ± 41	p < 0,001*
Stężenie żelaza (µg/dl)	83 ± 39	76 ± 33	p = 0,641
Stężenie ADPN (µg/ml)	10,85 ± 2,85	9,40 ± 2,50	p = 0,046
Stężenie leptyny (ng/ml)	10,65 (0,46 - 57,58)	12,88 (1,24 - 59,97)	p = 0,203*
Stężenie amyliny (pmol/l)	5,33 (1,00 - 73,21)	4,63 (1,00 - 100,0)	p = 0,266

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, FBM - tłuszczowa masa ciała, FBM%BM - FBM jako % masy ciała, HD - hemodializa, LBM - beztłuszczowa masa ciała, LBM%BM - LBM jako % masy ciała, PChN - przewlekła choroba nerek, TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

Tabela LIV. Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr	Chorzy leczeni powtarzającą HD (n = 60)	Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)	Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
Stężenie CRP (mg/l)	4,83 (0,29 - 48,92)	2,02 (0,41 - 68,08)	p = 0,117
Stężenie IL-1β (pg/ml)	0,07 (0,02 - 0,83)	0,07 (0,02 - 2,20)	p = 1,000
WBC (K/µl)	6,00 (2,21 - 14,60)	7,76 (4,74 - 11,65)	p = 0,001*
PLT (K/µl)	195 (75 - 564)	235 (115 - 404)	p = 0,031
Stężenie ferrytyny (ng/ml)	925,2 (48,1 - 3905,0)	84,8 (15,2 - 1371,0)	p < 0,001*

Różnice istotne statystycznie podkreślono poprzez zaznaczenie komórki kolorem łososiowym.

\* - p < 0,05 po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała

CRP - białko C-reaktywne, HD - hemodializa, IL-1β - interleukina-1β, WBC - liczba białych krwinek, PChN - przewlekła choroba nerek, PLT - liczba płytek krwi

- LBM%BM i stężeniem ADPN w surowicy,
- stężeniem ferrytyny w surowicy.
- statystycznie istotnie niższymi:
  - wszystkimi parametrami FN BMD oraz BMD i wskaźnikiem T zmierzonymi w LS,
  - stężeniami TCHOL, LDL-cholesterolu HDL-cholesterolu w osoczu oraz wapnia w surowicy,
  - FBM, FBM%BM oraz TIBC,
  - liczbą WBC i PLT.

Nie wykazano różnic między badanymi grupami chorych pod względem innych oznaczanych zmiennych.

Po wykonaniu porównania powyższych parametrów z uwzględnieniem wpływu płci, wieku, FBM oraz LBM istotność statystyczną wykazały różnice dla:

- FN BMD (Ryc. 36, str. 142) i wskaźnika T zmierzonego w FN (Ryc. 37, str. 142),
- aktywności ALP (Ryc. 38, str. 143) i BALP (Ryc. 39, str. 143) w surowicy
  - różnica między badanymi grupami chorych zaznaczała się jako istotna statystycznie w przypadku kobiet, jednak podobny trend był obserwowany również dla mężczyzn,
- stężenia Hcy w osoczu (Ryc. 40, str. 144) - istotna statystycznie okazała się różnica między badanymi grupami tylko dla mężczyzn, jednak podobny trend zaznaczał się również w przypadku kobiet,
- stężenia TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu oraz fosforanów w surowicy,
- stężenia HDL-cholesterolu w osoczu (Ryc. 41, str. 144) - istotna statystycznie różnica między grupami występowała w przypadku kobiet, trend w tym samym kierunku zaznaczał się dla mężczyzn,

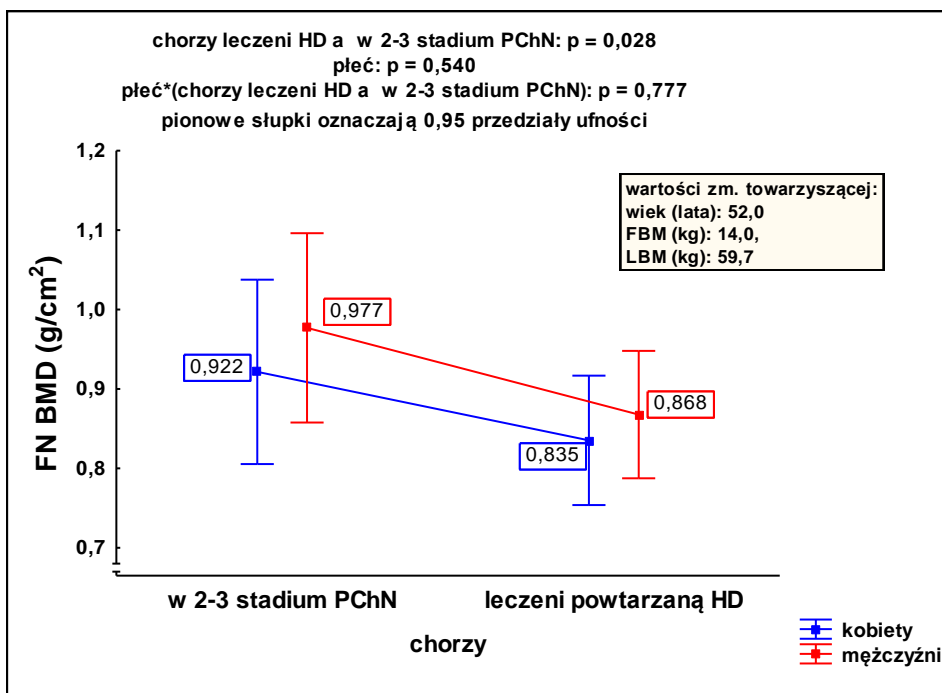
- wartości TIBC,
- obwodu talii (Ryc. 42, str. 145) - różnica między badanymi grupami chorych zaznaczała się jako istotna statystycznie w przypadku kobiet, jednak podobny trend był obserwowany również dla mężczyzn.

W przypadku stężenia leptyny w surowicy (Ryc. 43, str. 145) wystąpił trend w kierunku wyższych stężeń leptyny u hemodializowanych kobiet i mężczyzn niż u chorych w 2-3 stadium PChN.

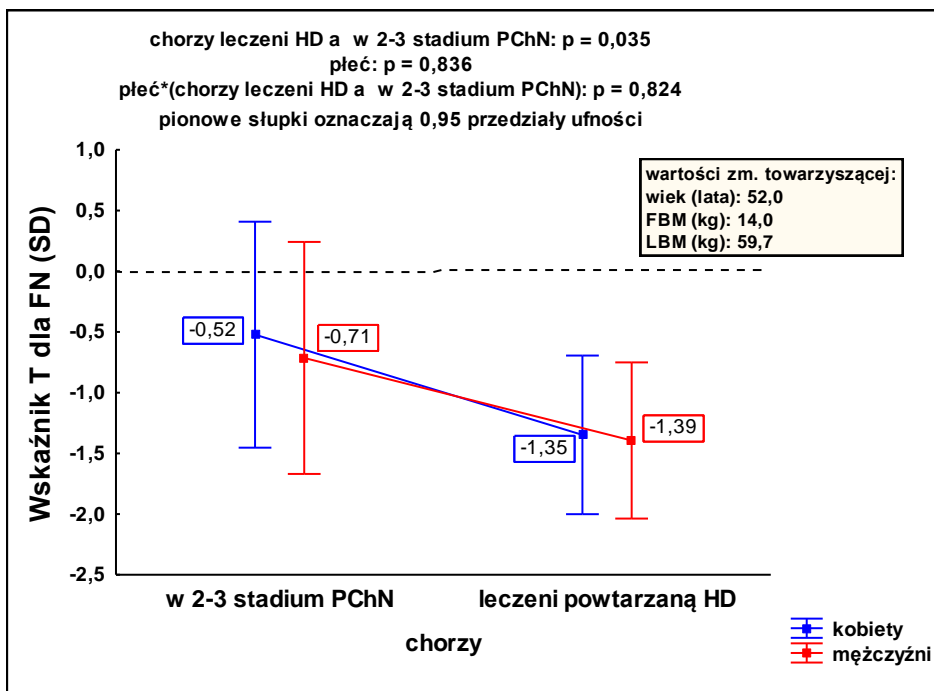
W przypadku stężenia TG w osoczu (Ryc. 44, str. 146) wystąpiła istotna statystycznie interakcja między badanymi grupami a płcią. Istotna statystycznie różnica wystąpiła w przypadku mężczyzn - mężczyźni leczeni powtarzającą HD mieli niższe stężenie TG w osoczu niż ci w 2-3 stadium PChN. W przypadku kobiet zaznaczył się trend w odwrotnym kierunku - hemodializowane kobiety miały wyższe stężenie TG w osoczu niż kobiety w 2-3 stadium PChN. Dodatkowo zaznaczył się trend do wystąpienia różnicy w stężeniu TG w osoczu między kobietami a mężczyznami w 2-3 stadium PChN.

Interakcję między podziałem na chorych hemodializowanych i chorych w 2-3 stadium PChN a podziałem na kobiety i mężczyzn stwierdzono także dla obwodu bioder (Ryc. 45, str. 146) i stężenia ADPN w surowicy (Ryc. 46, str. 147). Istotnie statystycznie wyższy obwód bioder i stężenie ADPN w surowicy obserwowano u hemodializowanych mężczyzn niż u mężczyzn w 2-3 stadium PChN. Istotnie statystyczne różnice między kobietami a mężczyznami pod względem obwodu bioder oraz stężenia ADPN w surowicy wystąpiły tylko w przypadku grupy chorych w 2-3 stadium PChN.

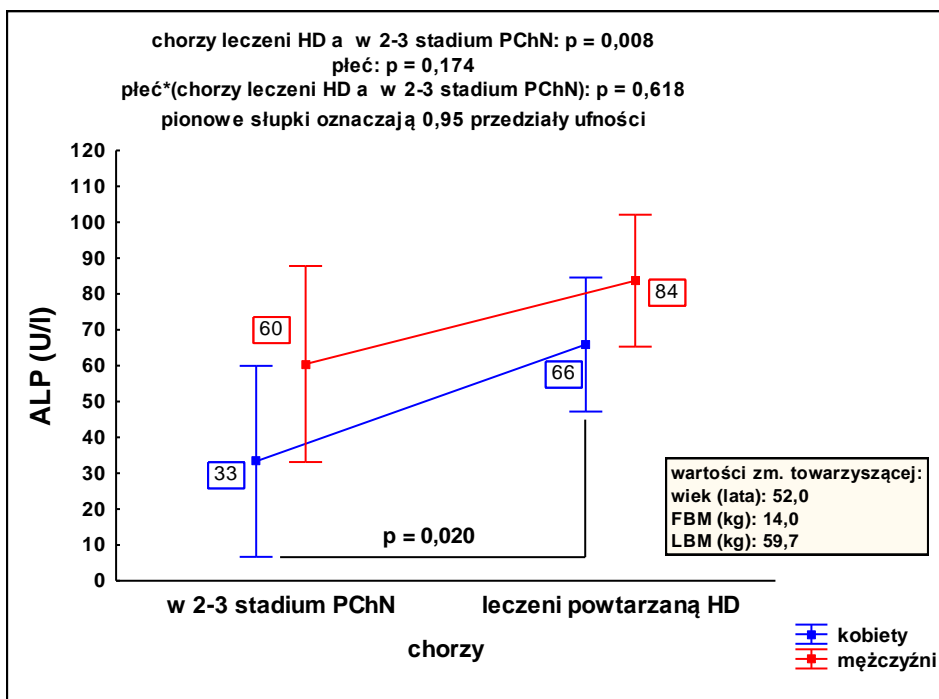
Pozostałe różnice między chorymi leczonymi powtarzającą HD a chorymi w 2-3 stadium PChN utraciły istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu płci, wieku oraz FBM i LBM.



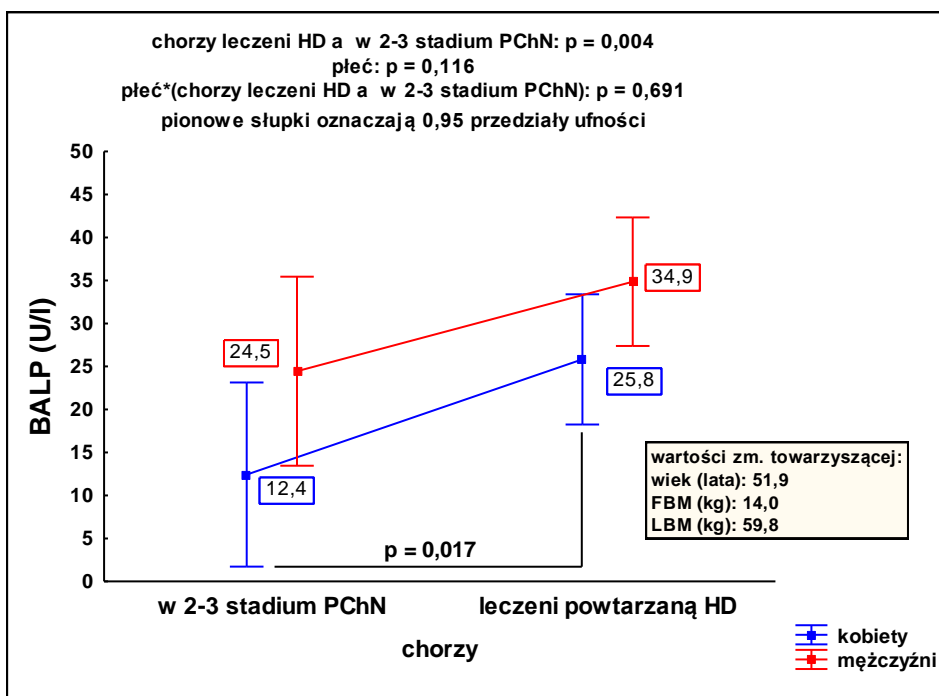
Ryc. 36. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w szyjce kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



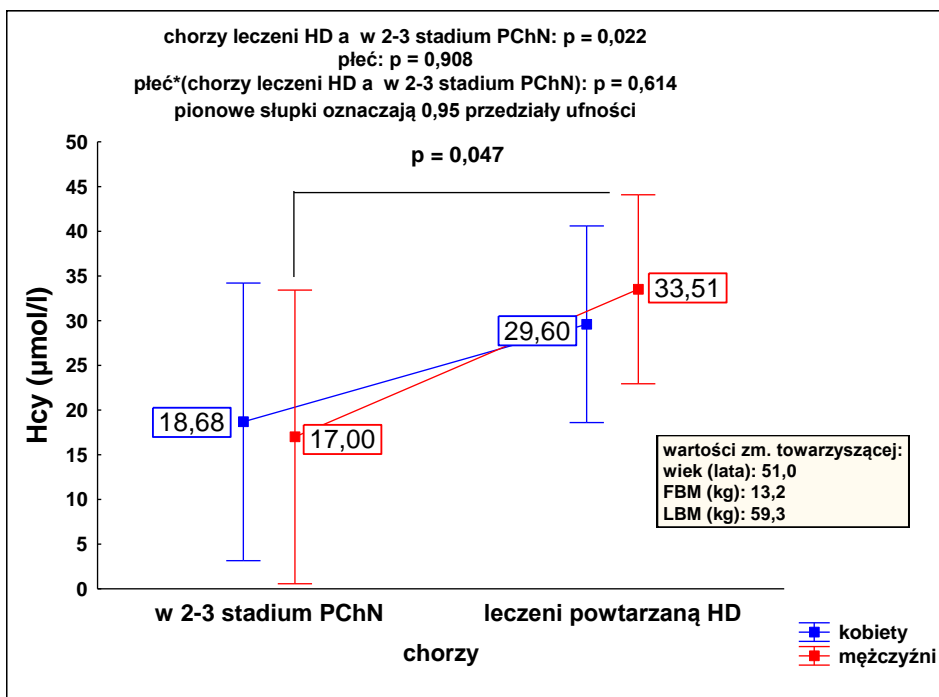
Ryc. 37. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika T mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w szyjce kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



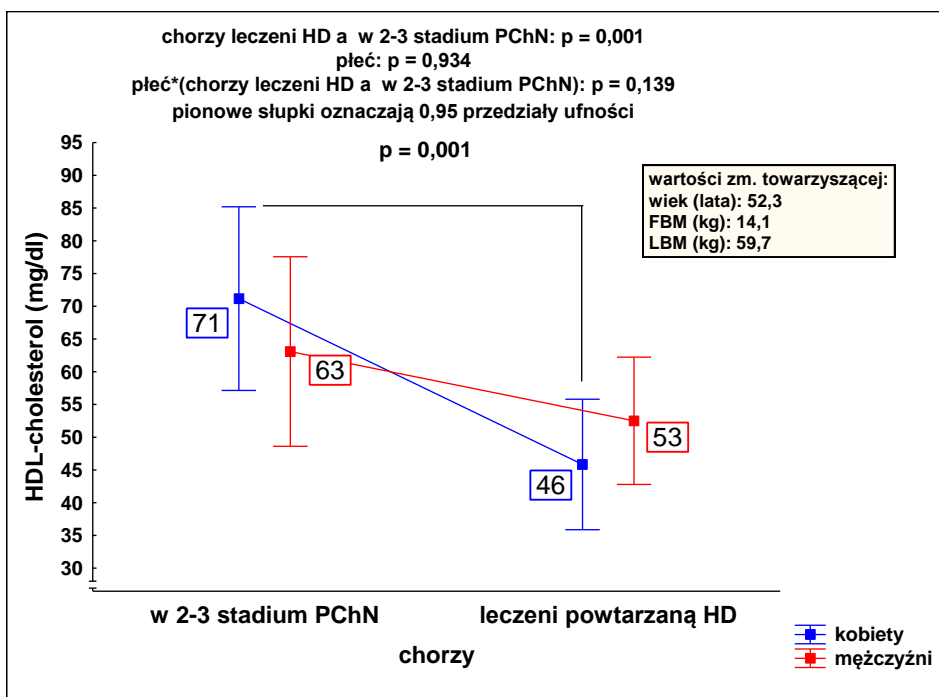
Ryc. 38. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



Ryc. 39. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla aktywności izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej (BALP) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)

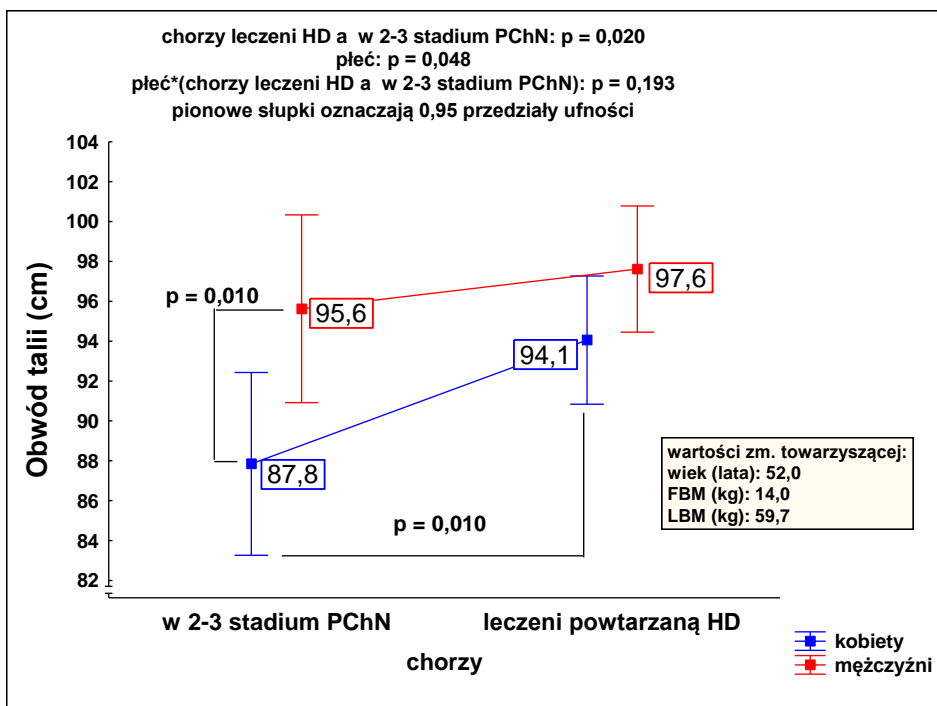


Ryc. 40. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia homocysteiny (Hcy) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)

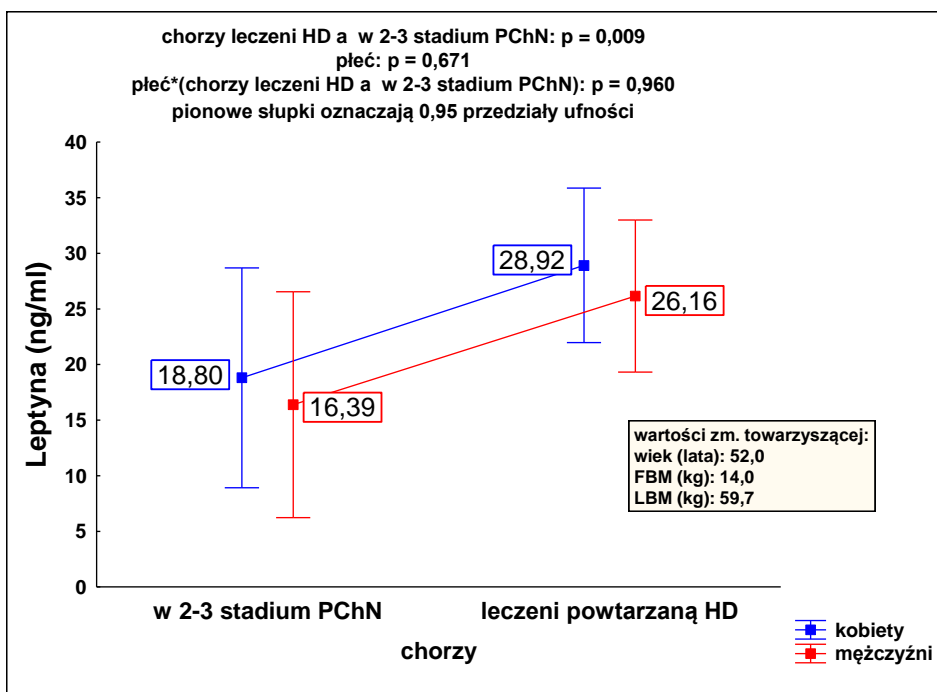


Ryc. 41. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)

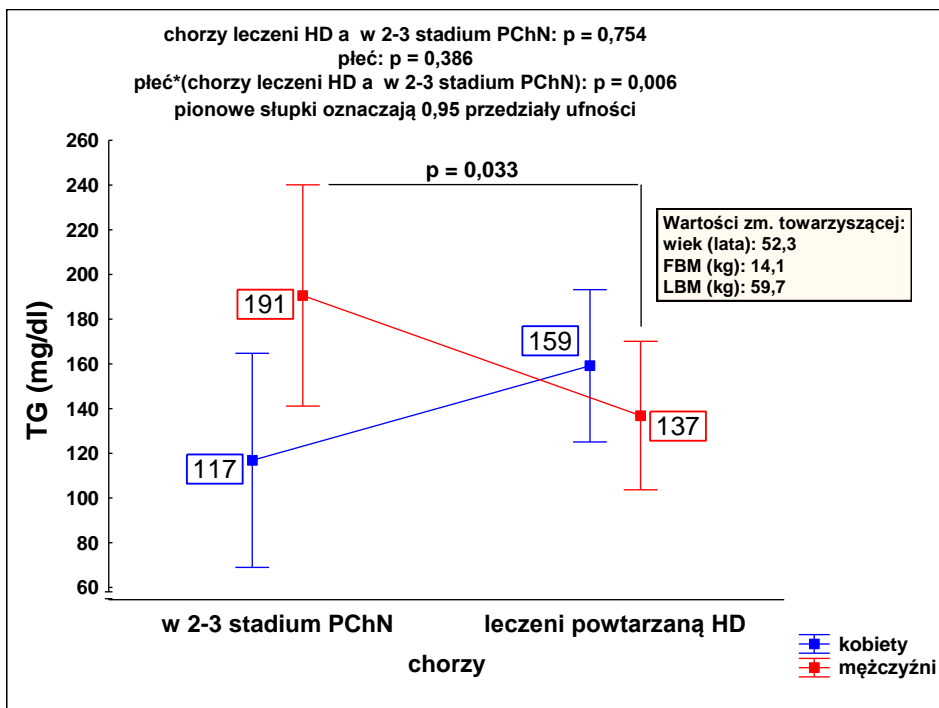




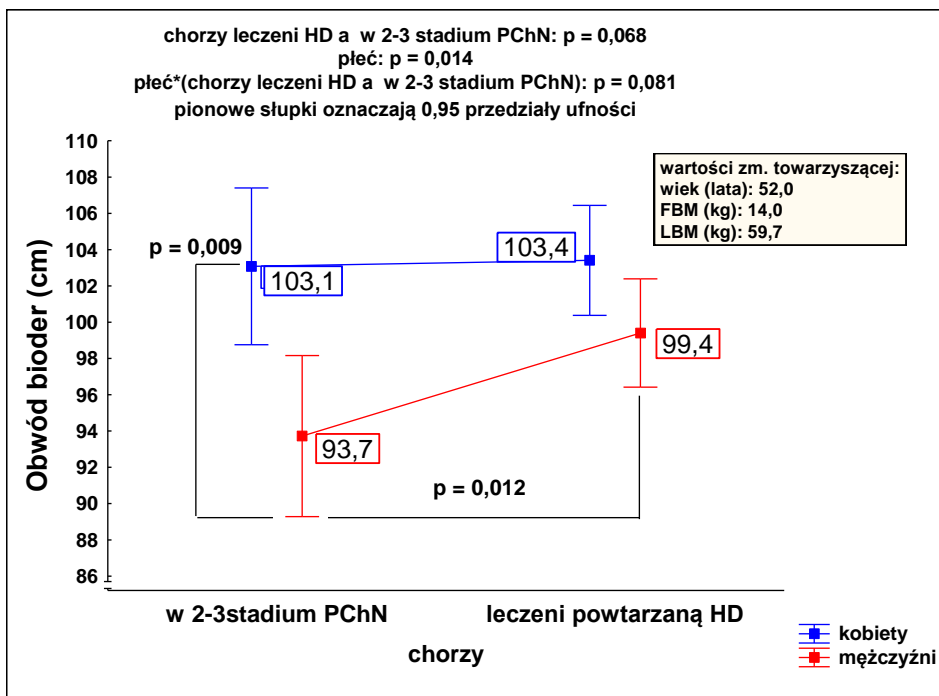
Ryc. 42. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla obwodu talii po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



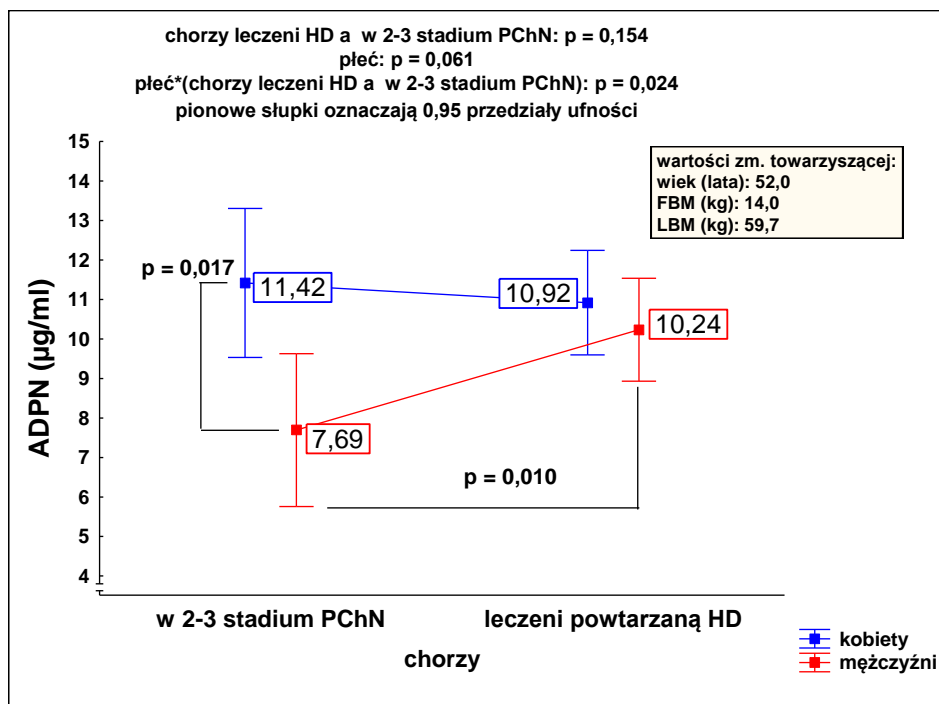
Ryc. 43. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia leptyny w surowicy po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



Ryc. 44. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia triglicerydów (TG) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)



Ryc. 45. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla obwodu bioder po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)

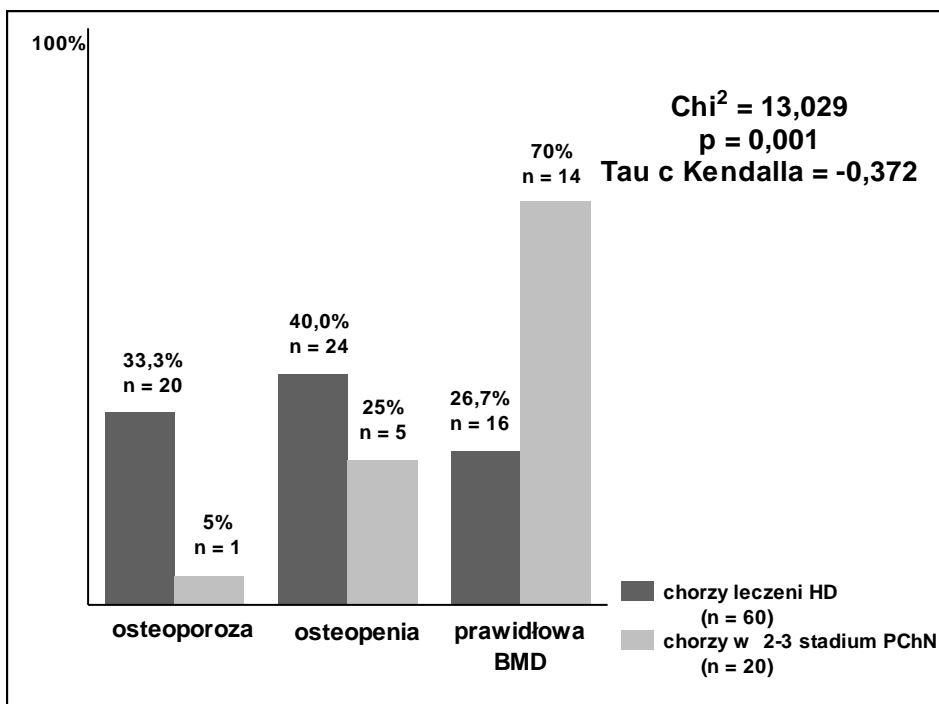


Ryc. 46. Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia adiponektyny (ADPN) w surowicy po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)

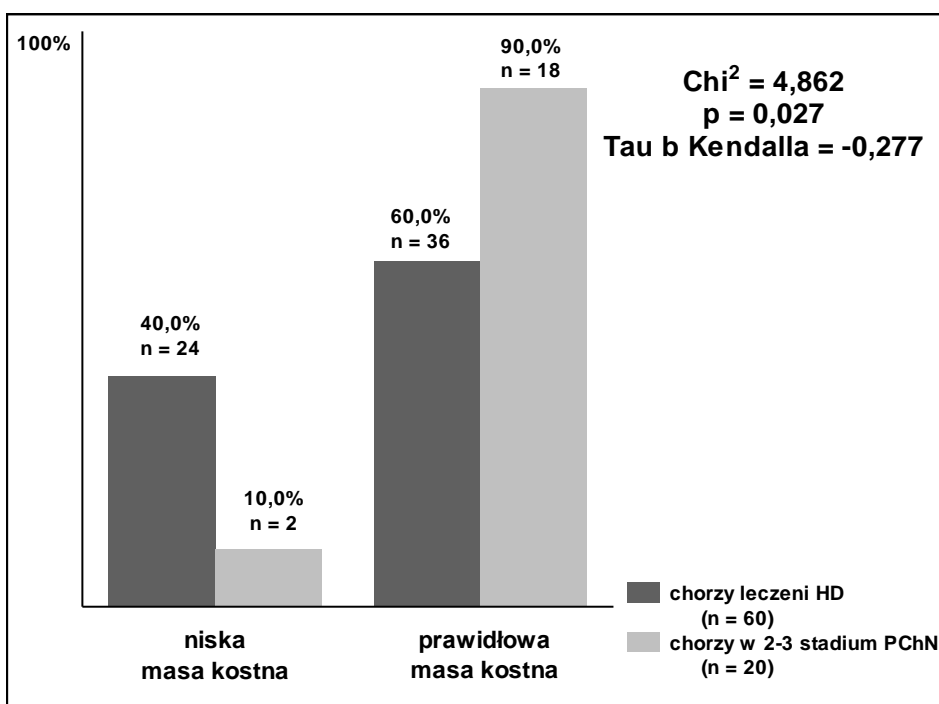
Chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali częściej niż chorzy w 2-3 stadium PChN:

- wartości wskaźnika T mierzonego w FN w zakresie osteoporozy i osteopenii (Ryc. 47, str. 148);
- niższe wartości wskaźnika Z (FN) przy podziale chorych na wykazujących prawidłową lub niską masę kostną (Ryc. 48, str. 148).

Chorzy leczeni powtarzaną HD nie różnili się istotnie przy podziale na chorych z wartością wskaźnika Z (FN) poniżej i w granicach spodziewanego zakresu w stosunku do wieku. W/w grupy chorych nie wykazały także żadnych istotnych różnic pod względem rozkładu liczności dla wskaźnika T i podziałów dla wskaźnika Z zmierzonych w LS (Tabela LV, str. 149).



Ryc. 47. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości wskaźnika T zmierzonego w szyjce kości udowej na chorych z prawidłową mineralną gęstością kości (BMD), osteopenią i osteoporozą wg Światowej Organizacji Zdrowia [2]



Ryc. 48. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości wskaźnika Z zmierzonego w szyjce kości udowej na chorych z prawidłową i niską masą kostną wg the Osteoporosis Work Group [24, 25]

Tabela LV. Podział chorych w zależności od wartości wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej w zależności od spodziewanego zakresu w stosunku do wieku oraz w zależności od wartości wskaźników T i Z zmierzonych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Parametr	Chorzy leczeni powtarzającą HD (n = 60)		Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)			Chorzy leczeni HD a chorzy w 2-3 stadium PChN	
	≤ -2,0	> -2,0	≤ -2,0	> -2,0			
FN wskaźnik Z	4 6,7%	56 93,3%	0 0,0%	20 100,0%		$\chi^2 = 0,351$ p = 0,554	
LS wskaźnik T	≤ -2,5	> -2,5 < -1,0	≥ -1,0	≤ -2,5	> -2,5 < -1,0	≥ -1,0	$\chi^2 = 5,686$ p = 0,058
	11 18,3%	22 36,7%	27 40,0%	0 0,0%	6 30,0%	14 70,0%	
LS wskaźnik Z	≤ -1,0		> -1,0				$\chi^2 = 0,741$ p = 0,398
	20 33,3%		40 66,7%		4 20,0%		
LS wskaźnik Z	≤ -2,0		> -2,0				$\chi^2 = 1,667$ p = 0,197
	8 13,3%		52 86,7%		0 0,0%		

FN - nasada bliższa kości udowej, HD - hemodializa, LS - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, PChN - przewlekła choroba nerek

Porównując obie grupy chorych pod względem zmiennych jakościowych oraz po podziale zmiennych ilościowych w zależności od zakresu referencyjnego, chorzy leczeni powtarzającą HD nie różnili się od chorych w 2-3 stadium PChN pod względem rozkładu licznosci dla:

- aktywności ALP, BALP, TRAP5b oraz stężenia OPGL w surowicy (Tabela LVI, str. 150);
- wieku ( $K \geq 55$  lat,  $M \geq 45$  lat) oraz występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy, stężenia Lp(a), HDL-cholesterolu i TG w osoczu, obwodu talii i wskaźnika talia/biodra (Tabela LVII, str. 150);
- BMI, stężenia białka całkowitego, albumin żelaza, ADPN i Leptyny w surowicy oraz amyliny w osoczu (Tabela LVIII, str. 151);
- osób pijących co najmniej 2 filiżanki kawy dziennie przez 2 lub więcej lat i pijących sporadycznie alkohol (Tabela LIX, str. 151).
- liczby PLT i stężenia CRP w surowicy (Tabela LX, str. 151).

Tabela LVI. Podział chorych w zależności od wartości danego markera metabolizmu kostnego w stosunku do wartości referencyjnych

Parametr (licznosc i %)	Chorzy leczenia powtarzaną HD (n = 60)			Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)			Chorzy leczenia HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
	*	**	***	*	**	***	
PTH (pg/ml)	11 18,3%	27 45,0%	22 36,7%	-	11 55,0%	9 45,0%	$\chi^2 = 4,251$ p = 0,119
ALP (U/l)	3 5,0%	54 90,0%	3 5,0%	3 15,0%	17 85,0%	-	$\chi^2 = 3,042$ p = 0,218
BALP (U/l)	2 3,3%	52 86,7%	6 10,0%	3 15,0%	17 85,0%	-	$\chi^2 = 5,271$ p = 0,072
TRAP 5b (U/l)	-	36 60,0%	24 40,0%	-	16 80,0%	4 20,0%	$\chi^2 = 1,831$ p = 0,176
OPGL (pmol/l)	-	15 25,0%	45 75,0%	-	3 15,0%	17 85,0%	$\chi^2 = 0,382$ p = 0,536

\* - wartość zmiennej poniżej zakresu referencyjnego

\*\* - wartość zmiennej w obrębie zakresu referencyjnego

\*\*\* - wartość zmiennej powyżej zakresu referencyjnego

ALP - fosfataza alkaliczna, BALP - izoenzym kostny ALP, HD - hemodializa, OPGL - ligand dla osteoprotegeryny, PChN - przewlekła choroba nerek, PTH - parathormon, TRAP5b - izoenzym 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy

Tabela LVII. Rozkład zmiennych jakościowych będących czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr (licznosc i %)	Chorzy leczenia powtarzaną HD (n = 60)		Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)		Chorzy leczenia HD a chorzy w 2-3 stadium PChN	
	NIE	TAK	NIE	TAK		
Wiek (K $\geq$ 55 lat, M $\geq$ 45 lat)	20 33,3%	40 66,7%	8 40,0%	12 60,0%	$\chi^2 = 0,073$ p = 0,787	
Cukrzyca	łącznie	45 75,0%	15 25,0%	16 80,0%	4 20,0%	$\chi^2 = 0,023$ p = 0,879
	typ	5 <sup>#</sup> 66,7%	10 <sup>##</sup> 33,3%	1 <sup>#</sup> 75,0%	3 <sup>##</sup> 25,0%	$\chi^2 = 0,082$ p = 0,774
Nadciśnienie tętnicze	22 36,7%	38 63,3%	3 15,0%	17 85,0%	$\chi^2 = 2,347$ p = 0,125	
Palenie tytoniu (kiedykolwiek)	29 48,3%	31 51,7%	9 45,0%	11 55,0%	$\chi^2 = 0,000$ p = 1,000	
Rozwinięta CVD lub choroba innych naczyń na podłożu miażdżycy	35 58,3%	25 41,7%	13 65,0%	7 35,0%	$\chi^2 = 0,853$ p = 0,355	
Stężenie Lp(a) > 0,3 g/l	51 85,0%	9 15,0%	18 90,0%	2 10,0%	$\chi^2 = 0,035$ p = 0,851	
Stężenie HDL-cholesterolu (K < 45 mg/dl, M < 40 mg/dl)	43 71,7%	17 28,3%	18 90,0%	2 10,0%	$\chi^2 = 1,864$ p = 0,172	
Stężenie TG $\geq$ 200 mg/dl	46 76,7%	14 23,3%	16 80,0%	4 20,0%	$\chi^2 = 0,000$ p = 1,000	
Obwód talii (K $\geq$ 80 cm, M $\geq$ 94 cm)	24 40,0%	36 60,0%	8 40,0%	12 60,0%	$\chi^2 = 0,069$ p = 0,792	
Wskaźnik talia/biodra (K > 0,8, M > 0,94)	12 20,0%	48 80,0%	5 25,0%	15 75,0%	$\chi^2 = 0,419$ p = 0,517	

K - kobiety, M - mężczyźni

# - cukrzyca typu 1, ## - cukrzyca typu 2

CVD - choroba sercowo-naczyniowa, HD - hemodializa, HDL-cholesterol - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości, Lp(a) - lipoproteina(a), PChN - przewlekła choroba nerek, TG - triglicerydy

Tabela LVIII. Podział chorych w zależności od wartości wybranych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych w stosunku do wartości referencyjnych dla zdrowych osób

Parametr (licznosc i %)	Chorzy leczenia powtarzaną HD (n = 60)			Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)			Chorzy leczenia HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
	*	**	***	*	**	***	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1 1,7%	31 51,7%	28 46,7%	-	9 45,0%	11 55%	$\chi^2 = 0,680$ p = 0,631
<b>Białko całkowite (g/dl)</b>	15 25,0%	45 75,0%	-	6 30,0%	14 70,0%	-	$\chi^2 = 0,021$ p = 0,883
<b>Albuminy (g/dl)</b>	15 25,0%	44 73,3%	1 1,7%	8 40,0%	11 55,0%	1 5%	$\chi^2 = 2,574$ p = 0,276
<b>Żelazo (µg/dl)</b>	3 5,0%	51 85,0%	6 10,0%	1 5,0%	19 95,0%	-	$\chi^2 = 2,171$ p = 0,338
<b>ADPN (µg/ml)</b>	1 1,7%	59 98,3%	-	-	20 100%	-	$\chi^2 = 0,337$ p = 0,561
<b>Leptyna (ng/ml)</b>	19 31,7%	4 6,7%	37 61,7%	3 15,0%	2 10,0%	15 75,0%	$\chi^2 = 2,148$ p = 0,342
<b>Amylina (pmol/l)</b>	8 13,3%	38 63,3%	14 23,3%	5 25,0%	11 55,0%	4 20,0%	$\chi^2 = 1,500$ p = 0,472

\* - wartość zmiennej poniżej zakresu referencyjnego

\*\* - wartość zmiennej w obrębie zakresu referencyjnego

\*\*\* - wartość zmiennej powyżej zakresu referencyjnego

ADPN - adiponektyna, BMI - wskaźnik masy ciała, HD - hemodializa, PChN - przewlekła choroba nerek

Tabela LIX. Porównanie częstości picia kawy i alkoholu między chorymi leczonymi powtarzaną hemodializą a chorymi w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr (licznosc i %)	Chorzy leczenia powtarzaną HD (n = 60)		Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)		Chorzy leczenia HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
	NIE	TAK	NIE	TAK	
<b>Spożycie kawy (≥ 2 filiżanki/dobę przez ≥ 2 lata)</b>	24 40,0%	36 60,0%	5 15,0%	15 75,0%	$\chi^2 = 0,883$ p = 0,347
<b>Spożycie alkoholu (sporadyczne)</b>	45 75,0%	15 25,0%	11 55,0%	9 45,0%	$\chi^2 = 1,984$ p = 0,159

HD - hemodializa, PChN - przewlekła choroba nerek

Tabela LX. Podział chorych w zależności od wartości danego wskaźnika stanu zapalnego w stosunku do wartości referencyjnych

Parametr	Chorzy leczenia powtarzaną HD (n = 60)			Chorzy w 2-3 stadium PChN (n = 20)			Chorzy leczenia HD a chorzy w 2-3 stadium PChN
	*	**	***	*	**	***	
<b>CRP (mg/l)</b>	-	33 55,0%	27 45,0%	-	13 65,0%	7 35,0%	$\chi^2 = 0,273$ p = 0,601
<b>PLT (K/µl)</b>	12 20,0%	46 76,7%	2 3,3%	1 5,0%	18 90,0%	1 5,0%	$\chi^2 = 2,521$ p = 0,283

\* - wartość zmiennej poniżej zakresu referencyjnego

\*\* - wartość zmiennej w obrębie zakresu referencyjnego

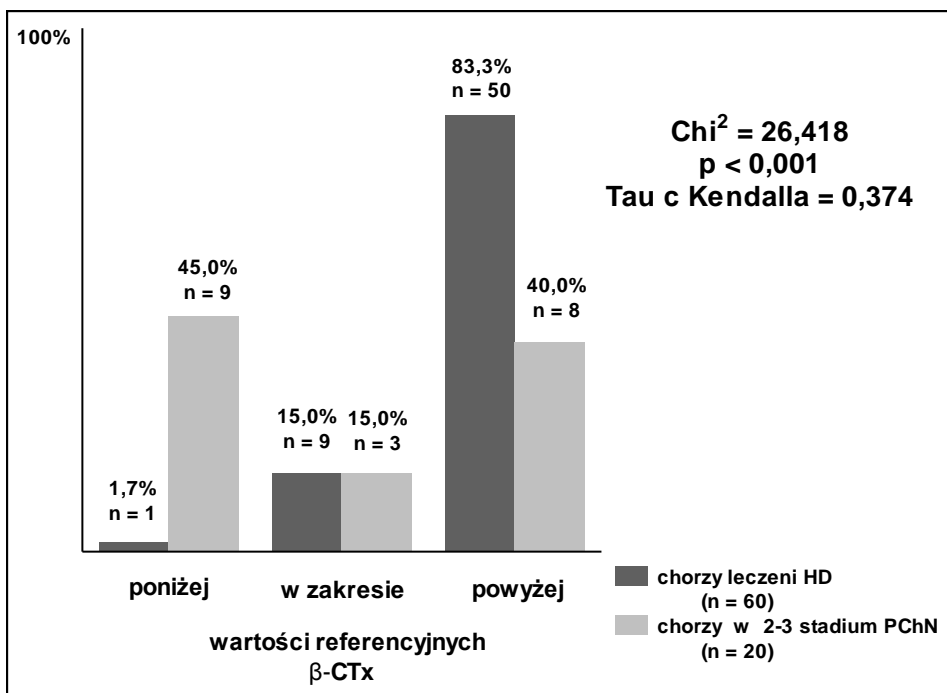
\*\*\* - wartość zmiennej powyżej zakresu referencyjnego

CRP - białko C-reaktywne, HD - hemodializa, PChN - przewlekła choroba nerek, PLT - liczba płytek krwi

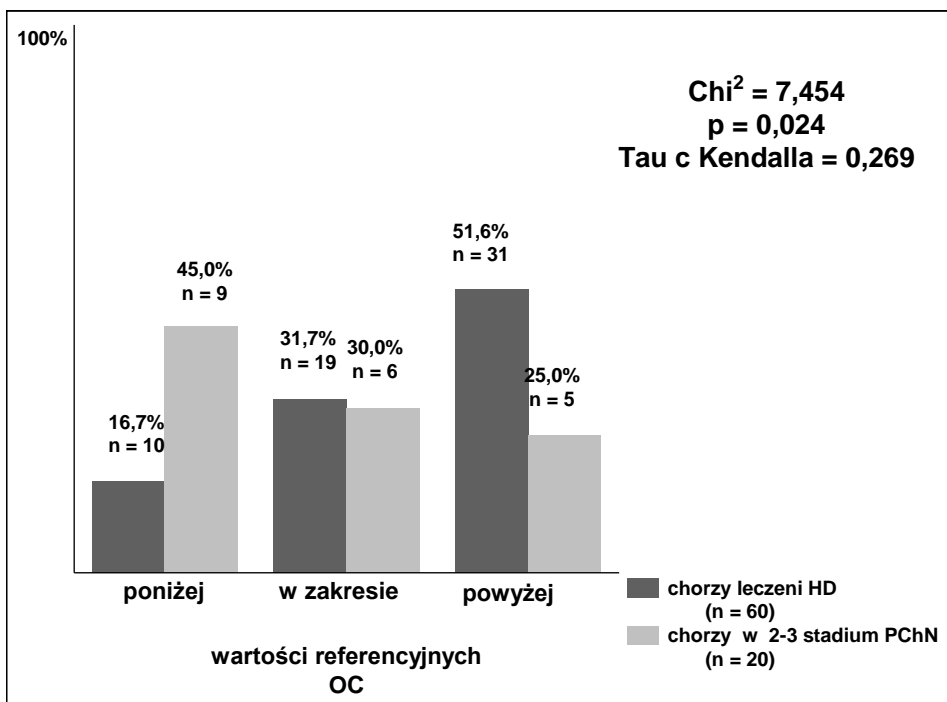
Porównując chorych leczonych powtarzaną HD i chorych w 2-3 stadium PChN pod względem czynników ryzyka CVD i biorąc pod uwagę podział w zależności od wartości referencyjnych, chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali częściej niż chorzy w 2-3 stadium PChN

- wyższe:
  - stężenia  $\beta$ -CTx (Ryc. 49, str. 153), OC (Ryc. 50, str. 153) i OPG (Ryc. 51, str. 154) w surowicy,
  - stężenia Hcy w osoczu (Ryc. 52, str. 154) i fosforanów w surowicy (Ryc. 53, str. 155),
  - stężenia ferrytyny w surowicy (Ryc. 54, str. 155);
- niższe:
  - stężenia LDL-cholesterolu (Ryc. 55, str. 156) w osoczu i wapnia (Ryc. 56, str. 156) w surowicy,
  - wartości TIBC (Ryc. 57, str. 157),
  - liczbę WBC (Ryc. 58, str. 157).

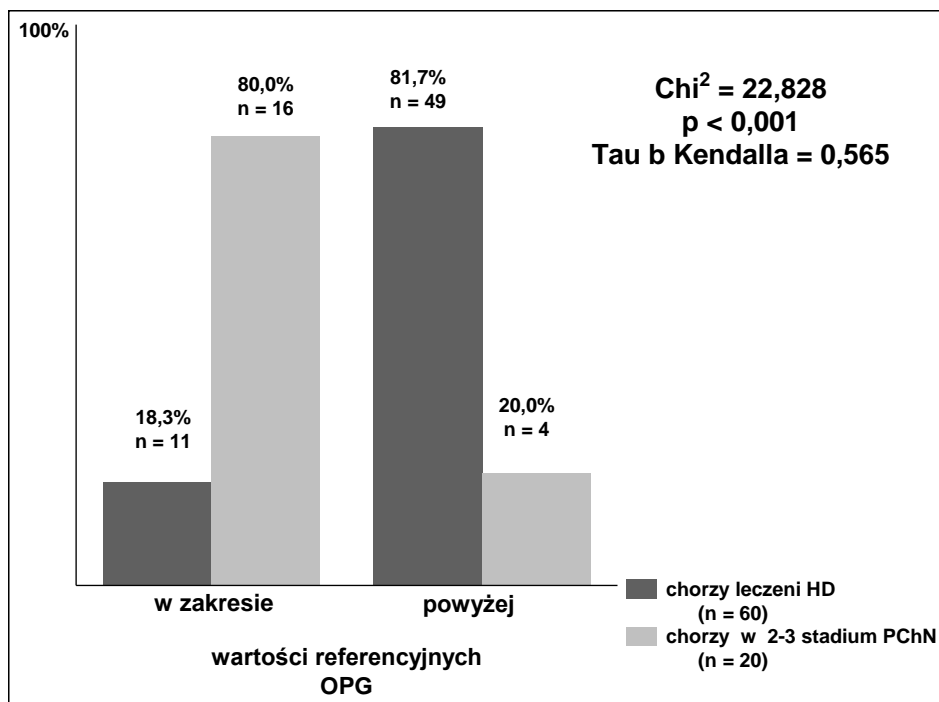




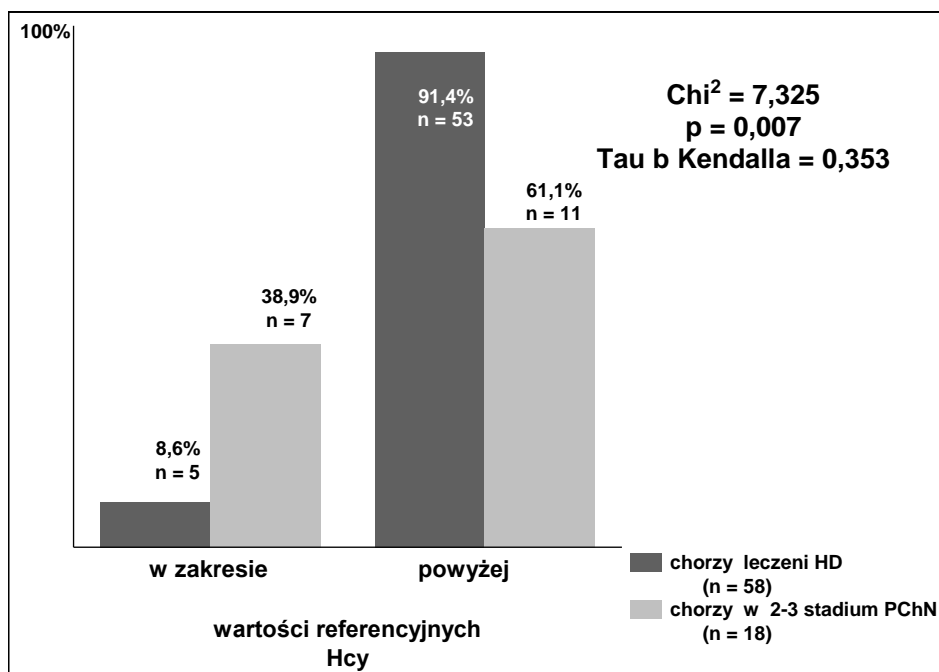
Ryc. 49. Podział chorych leczonych powtarzającą hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia fragmentów powstałych z degradacji C-telopeptydu łańcucha  $\alpha 1$  kolagenu typu I ( $\beta$ -CTx) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych



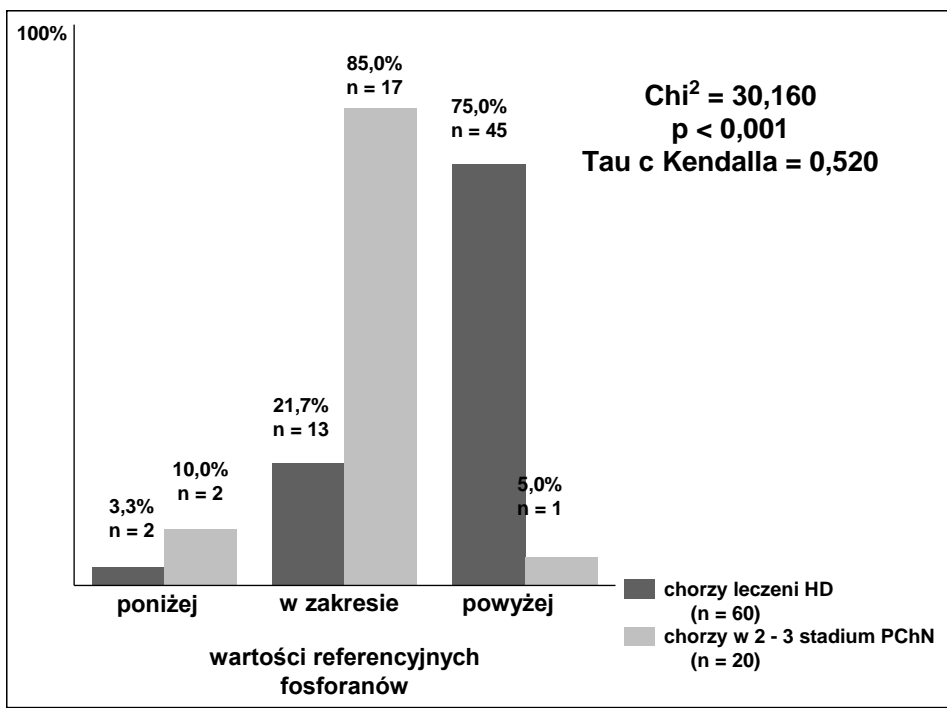
Ryc. 50. Podział chorych leczonych powtarzającą hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia osteokalcyny (OC) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych



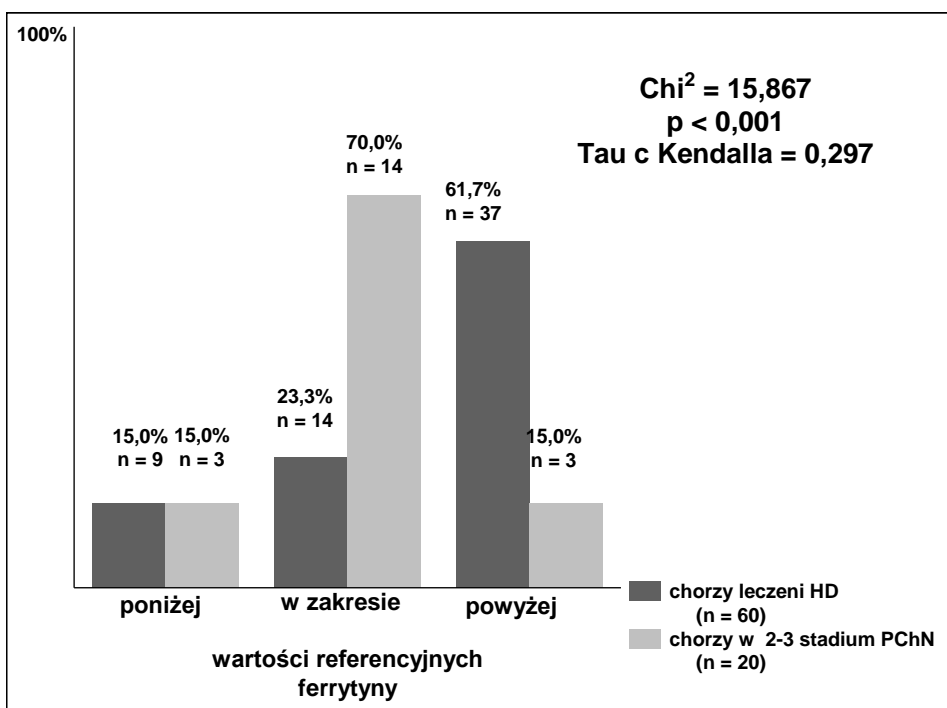
Ryc. 51. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia osteoprotegeryny (OPG) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych



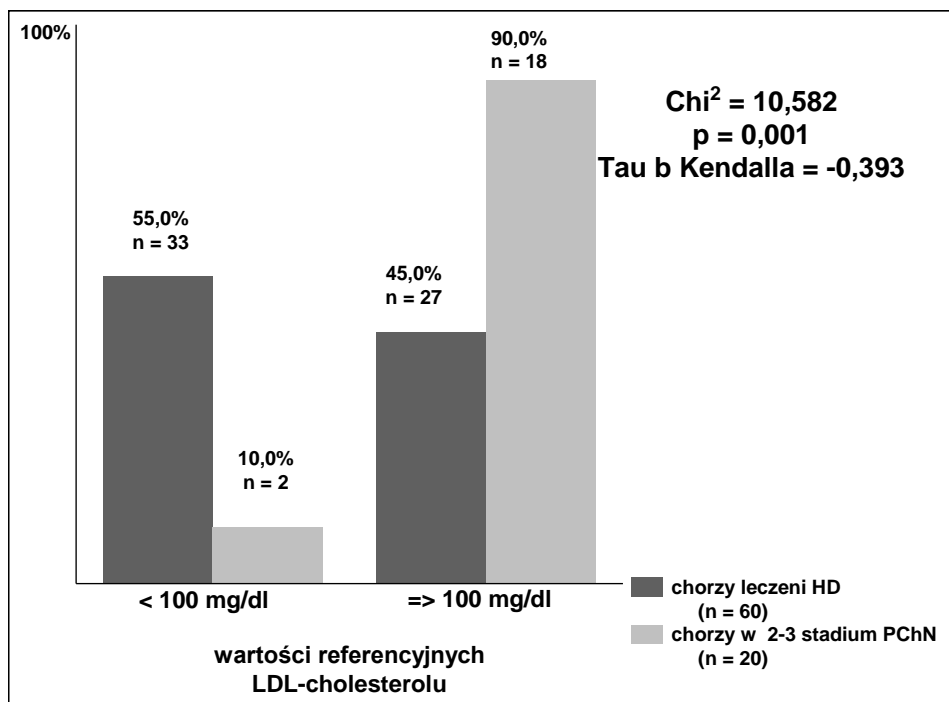
Ryc. 52. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia homocysteiny (Hcy) w osoczu w stosunku do wartości referencyjnych



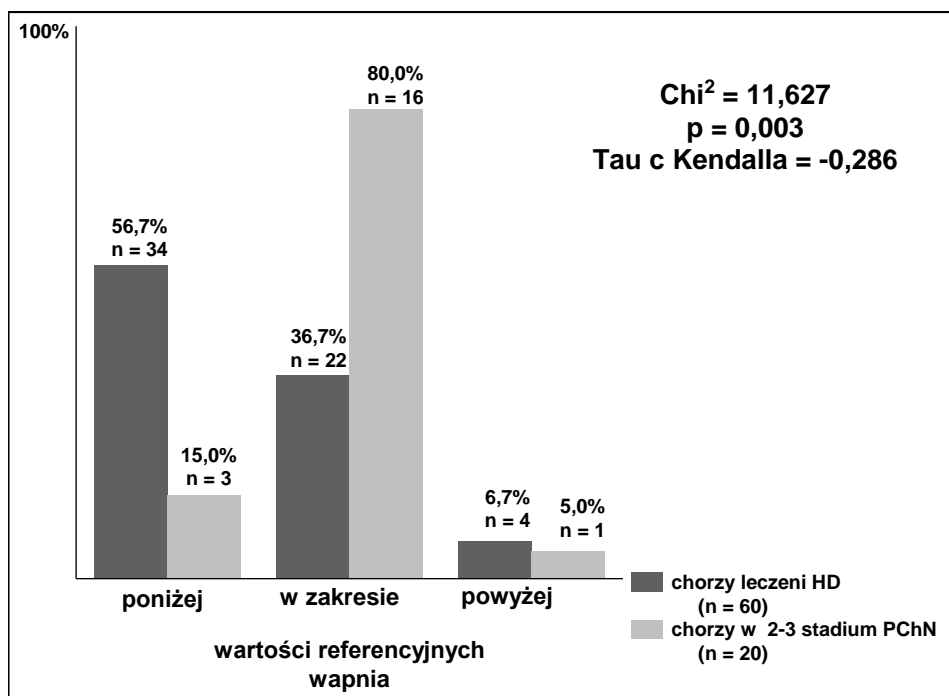
Ryc. 53. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie KDIGO [27])



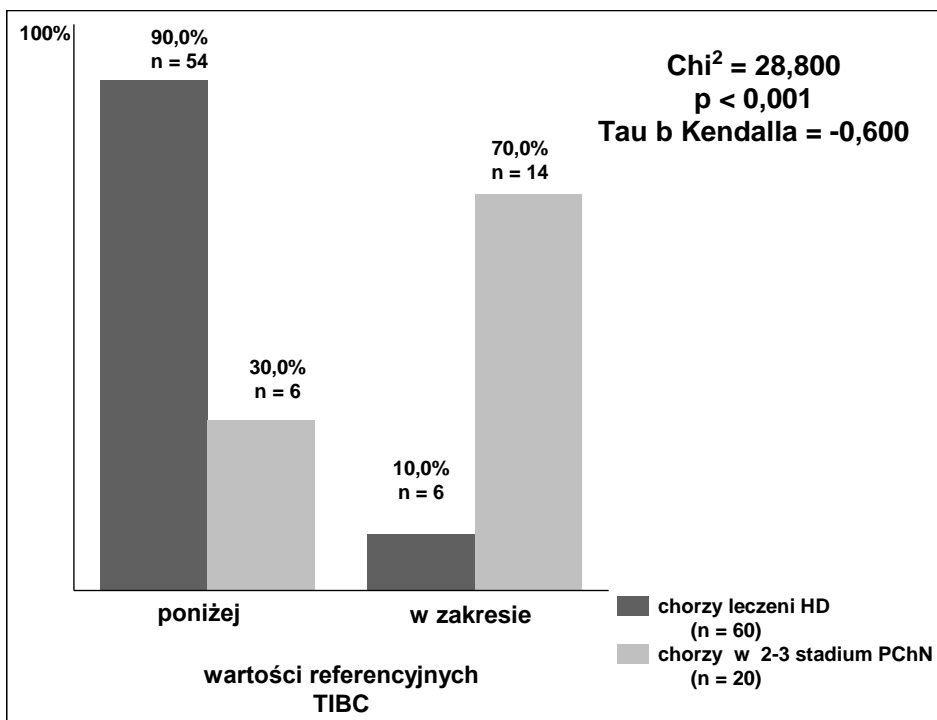
Ryc. 54. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia ferrytyny w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie K/DOQI [292])



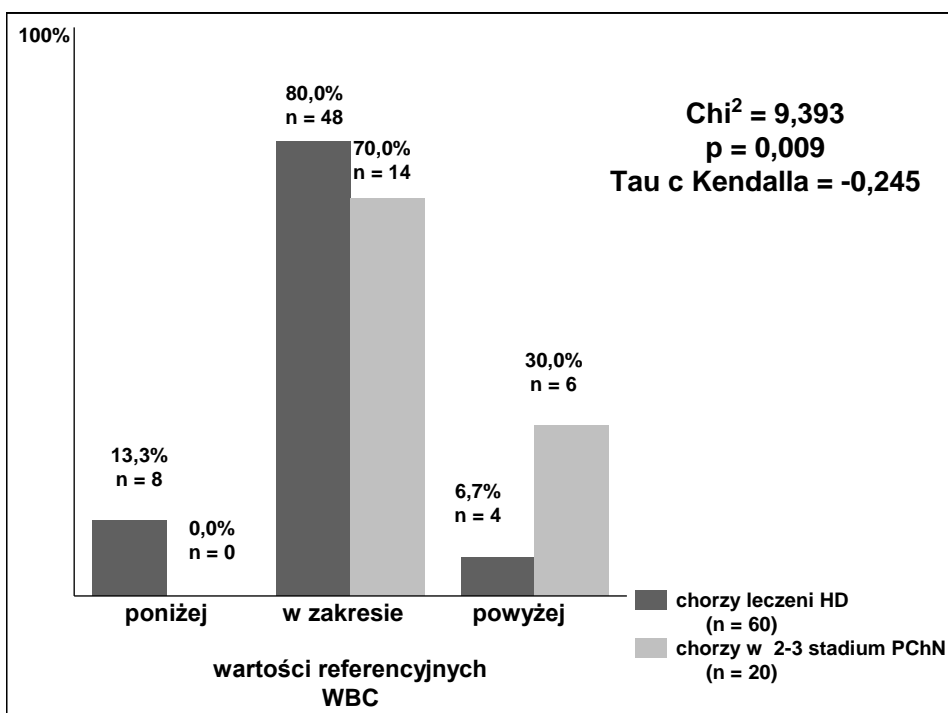
Ryc. 55. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL-cholesterol) w osoczu w stosunku do progu interwencji (na podstawie K/DOQI [291])



Ryc. 56. Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia wapnia w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie KDIGO [27])



Ryc. 57. Podział chorych leczonych powtarzającą hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) w stosunku do wartości referencyjnych



Ryc. 58. Podział chorych leczonych powtarzającą hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) pod względem liczby białych krwinek (WBC) w zależności od wartości referencyjnych

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Chorzy z PChN, a szczególnie chorzy leczeni dializami, wykazują szereg zaburzeń związanych zarówno z układem kostnym [9, 10], miażdżycą [172, 181], stanem odżywienia [207-208], jak i przewlekłą obecnością stanu zapalnego [172, 276]. Mają oni zwykle oznaczany zestaw podstawowych parametrów klinicznych i biochemicznych pozwalających ocenić skalę w/w zaburzeń. Jak opisano we Wstępie, patologie dotyczące tkanki kostnej, CVD, nieprawidłowości stanu odżywienia oraz przewlekły stan zapalny są ze sobą powiązane. Utrudnia to jednoznaczną interpretację niektórych parametrów oznaczanych w tej grupie chorych. W prezentowanej pracy starano się uwidocznić związek między parametrami opisującymi zaburzenia dotyczące tkanki kostnej a parametrami związanymi z pozostałymi w/w zaburzeniami. Starano się także zinterpretować różnice w badanych parametrach między podgrupami chorych leczonych powtarzaną HD oraz grupami chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby nerek. Szczególną uwagę zwrócono na związek wskaźników opisujących zaburzenia w tkance kostnej z pozostałymi oznaczanymi parametrami. Biopsja kości, uznana za złoty standard w diagnostyce zaburzeń kostnych w PChN [64, 65], wiąże się z licznymi utrudnieniami i nie wykonuje się jej w codziennej praktyce klinicznej. Z tego powodu zdecydowano o opisanu zaburzeń w tkance kostnej w oparciu o BMD zmierzoną w DXA, 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego wyliczone przy pomocy FRAX oraz wybrane markery metabolizmu kostnego zmierzone w surowicy badanych chorych.

W piśmiennictwie częstość osteoporozy stwierdzonej wg klasyfikacji WHO i ISCD [2, 24] na podstawie wskaźnika T zmierzonego w FN w grupie chorych leczonych powtarzaną HD (średnia wieku 56 - 58 lat) waha się od 10% do 47% [294-296], a osteopenii - od 50% do 63% [294, 295]. W prezentowanej pracy odsetek chorych z osteoporozą i osteopenią

stwierdzoną wg powyższych kryteriów u hemodializowanych chorych wynosił 33% dla osteoporozy oraz 40% dla osteopenii. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku podziału na podstawie wskaźnika T zmierzonego w LS metodą DXA. W tej lokalizacji, na podstawie kryteriów WHO i ISCD [2, 24], odsetek chorych z osteoporozą w grupie chorych leczonych powtarzaną HD wynosił 18%, a osteopenii - 37%. W piśmiennictwie częstość osteoporozy stwierdzonej na podstawie tych samych kryteriów waha się od 8% do 47% [294, 295, 297], a osteopenii - od 19% do 38% [294, 295, 297]. Powyższe różnice w częstości występowania osteoporozy i osteopenii mogą wynikać między innymi z różnic etnicznych, proporcji płci w badanej populacji oraz różnicy w kryteriach kwalifikacji do badań. W wyżej wymienionych publikacjach, a także w prezentowanej pracy, zbadano grupy, wykazujące porównywalne proporcje kobiet i mężczyzn. W poszczególnych pracach między badanymi grupami chorych występowały różnice etniczne, bardzo istotne w interpretacji wyników otrzymanych w DXA [10, 297]. Bieżąca praca dotyczyła chorych z jednej grupy etnicznej, natomiast inne publikacje obejmowały także chorych z innych grup etnicznych. Rozpatrując różnice w częstości występowania osteoporozy należy także wziąć pod uwagę różnice w kryteriach włączania chorych do danego badania, np. wyłączano chorych z obecnością powikłań sercowo-naczyniowych [295] lub badaniem obejmowano chorych dializowanych tylko przez jeden miesiąc [294].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że skala zaburzeń dotyczących tkanki kostnej, choroby sercowo-naczyniowej, stanu odżywienia i stanu zapalnego wykazuje związek ze stopniem zaawansowania choroby nerek [298-304]. Aby zobrazować stopień nasilenia w/w nieprawidłowości w zależności od stopnia wydolności nerek porównano chorych w stadium 5D PChN leczonych powtarzaną HD z chorymi o umiarkowanie zaawansowanej PChN (2-3 stadium). W prezentowanej pracy wykazano, że wraz ze wzrostem zaawansowania PChN znacząco zwiększał się odsetek chorych ze zmierzonym w FN wskaźnikiem  $T \leq -2,5$

(z 5% na 33%) i wartościami w/w wskaźnika T w przedziale pomiędzy -2,5 a -1,0 (z 25% na 40%). W porównaniu do chorych w 2-3 stadium PChN znacząco więcej osób w grupie chorych leczonych powtarzaną HD wykazywało także niską masę kostną (na podstawie wskaźnika  $Z \leq -1,0$  SD 40% dla chorych leczonych powtarzaną HD i 10% dla tych w 2-3 stadium PChN). Jeśli jako wartość graniczną przyjęto (za ISCD) wartość wskaźnika Z zmierzonego w FN równą  $-2,0$  SD [24, 25], między chorymi w różnym stadium zaawansowania choroby nerek nie zaznaczyła się różnica w liczbie osób ze wskaźnikiem Z zmierzonym w FN poniżej i w granicy normy stosownej do wieku. Przy rozpatrywaniu tego ostatniego podziału należy wziąć pod uwagę fakt, że stwierdzono niewielką liczbę chorych z wartością wskaźnika  $Z \leq -2,0$  SD w grupie leczonej powtarzaną HD (6,7%). Wśród chorych w 2-3 stadium PChN u nikogo nie stwierdzono wartości wskaźnika Z zmierzonego w FN poniżej normy stosownej do wieku.

Sytuacja nie była już tak jednoznaczna w odniesieniu do parametrów densytometrycznych zmierzonych w LS. Chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali istotnie niższą BMD i wskaźnik T zmierzone w LS niż chorzy w 2-3 stadium PChN. Nie wykazano różnicy między tymi grupami pod względem wartości wskaźnika Z zmierzonego w tej samej lokalizacji. Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, FBM i LBM różnice w wartościach BMD i wskaźnika T zmierzonych w LS także przestały być istotne statystycznie. Biorąc pod uwagę podział wg parametrów zmierzonych w LS (wg ISCD i NOF [24, 289]), obie grupy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z osteoporozą, osteopenią i prawidłową BMD. Wartość p dla tych różnic znajdowała się jednak blisko granicy istotności. Porównując chorych leczonych powtarzaną HD i chorych w 2-3 stadium PChN, nie wykazano także istotnych różnic pod względem liczności w podgrupach wyróżnionych na podstawie dwóch wartości ( $-1,0$  i  $-2,0$  SD) wskaźnika Z zmierzonego w LS. Niewystępowanie różnic między grupami chorych



z różnym stopniem zaawansowania PChN pod względem większości parametrów densytometrycznych, mierzonych w LS, można tłumaczyć ograniczeniami wynikającymi z samej techniki pomiarów densytometrycznych. DXA jest pomiarem dwuwymiarowym, wszystkie dodatkowe elementy na drodze promieni rentgenowskich są więc rejestrowane jako zwiększenie BMD. U chorych z PChN dotyczy to szczególnie zwapnień w naczyniach krwionośnych, więzadłach i zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, które są powszechne w tej grupie chorych, a także u osób starszych [22, 23].

Dobrze znane są różnice w występowaniu osteoporozy u kobiet i mężczyzn w populacji ogólnej. Osteoporoza jest traktowana jako "kobieca choroba" dlatego, że liczba kobiet z pomenopauzalną osteoporozą jest dużo większa niż liczba starszych mężczyzn z rozpoznaną osteoporozą. NOF szacuje, że w USA 9,1 miliona kobiet ma osteoporozę, a kolejne 26 milionów kobiet charakteryzuje się niską masą kostną. Liczby te znacząco przewyższają szacowaną liczbę mężczyzn z osteoporozą (2,8 miliona) i niską masą kostną (14,4 miliona) [305]. Kobiety mają także około dwukrotnie większe ryzyko złamania osteoporotycznego niż mężczyźni [6, 306]. W badaniu EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) wykazano, że w Europie częstość osteoporozy u mężczyzn wynosi około 13% [307]. W badanej grupie chorych leczonych powtarzającą HD częstość osteoporozy stwierdzonej w FN wg kryteriów WHO [2] wynosiła 26% u mężczyzn i 42% u kobiet, przy czym prawie wszystkie przypadki wskaźnika T zmierzonego w FN  $\leq -2,5$  przypadły na kobiety po menopauzie oraz mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat. Mimo utrzymującej się dysproporcji u mężczyzn i kobiet w tak rozpoznanej osteoporozie, ale już nie osteopenii (47% dla mężczyzn i 31% dla kobiet), należy podkreślić, że starsi mężczyźni mają gorsze rokowanie związane z osteoporozą i złamaniami [8]. Do niedawna uważano, że czynniki ryzyka i patomechanizmy rozwoju osteoporozy są podobne u mężczyzn i kobiet z populacji ogólnej. W najnowszych badaniach wskazuje się jednak na istotne różnice zarówno w samej

epidemiologii osteoporozy, w budowie kości, lokalizacji złamań patologicznych i procesach patofizjologicznych stanowiących podstawę choroby, a także w charakterystyce czynników ryzyka [308]. W prezentowanej pracy porównano w grupie chorych leczonych powtarzającą HD oznaczane parametry u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn podzielonych wg kryterium wieku. W tym ostatnim przypadku jako wartość graniczną przyjęto wiek 60 lat.

W prezentowanej pracy u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat nie stwierdzono różnic pod względem parametrów BMD zmierzonych zarówno w FN, jak i LS. W piśmiennictwie istnieje wiele sprzecznych doniesień na temat różnic pod względem opisywanych wyżej parametrów przy podziale w zależności od płci u hemodializowanych chorych. Taal i wsp. [294] wykazywali, że płeć żeńska jest ujemnie powiązana z BMD zmierzoną w biodrze. Orlic i wsp. [309] także opisywali istotnie niższą FN BMD u hemodializowanych kobiet i mężczyzn, ale już nie wykazali podobnej różnicy dla BMD obwodowych części szkieletu. U hemodializowanych kobiet w stosunku do mężczyzn Huang i wsp. [295] stwierdzili niższą BMD zmierzoną w LS i biodrze, ale nie samej FN. Wielu innych autorów nie udokumentowało jednak wpływu płci na BMD oraz nie udało się im wykazać różnicy w tempie utraty masy kostnej u kobiet i mężczyzn w tej grupie chorych [297, 310, 311]. Opisane wyżej różnice mogą częściowo wynikać z różnic wieku w porównywanych grupach. Wprawdzie w wymienionych wyżej publikacjach kobiety i mężczyźni nie różnili się wiekiem, jednak porównywano przeważnie grupy obejmujące kobiety przed i po menopauzie oraz zróżnicowanych wiekowo mężczyzn. Jak uwidoczniono w bieżącej pracy, niewystępowanie różnic pod względem BMD zmierzonej w dowolnej lokalizacji, można zaobserwować u hemodializowanych kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat. Nie występowanie różnic w parametrach BMD między opisanymi wyżej podgrupami a młodszymi mężczyznami zaznaczyło się natomiast dopiero po uwzględnieniu zmiennych towarzyszących. Mężczyźni w wieku  $< 60$  lat wykazywali wyższe BMD

i wskaźnik T zmierzone w FN niż kobiety po menopauzie czy starsi mężczyźni, ale traciły one istotność po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM i LBM. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych, różnica w 10-letnim ryzyku złamania osteoporotycznego w DL wyliczona bez i z uwzględnieniem informacji o BMD u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat także straciła swoją istotność statystyczną. Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz to, że inne istotne statystycznie różnice między opisywanymi wyżej podgrupami chorych leczonych powtarzaną HD dotyczyły, oprócz wieku, głównie parametrów składu ciała, sugeruje to istnienie silnego związku, między składem ciała a BMD oraz wyliczonym przy pomocy FRAX 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego. Zależność między BMD a antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia w populacji ogólnej opisywano również w innych publikacjach [312-315].

Po uwzględnieniu w analizie kobiet w okresie przed- i około-menopauzalnym między opisywanymi podgrupami zaznaczyła się jako istotna różnica w odsetku osób z rozpoznaną CVD lub chorobą innych naczyń na podłożu miażdżycy. Interesujący wydaje się fakt, że kobiety, a w mniejszym stopniu również mężczyźni, z rozpoznaną CVD lub chorobą innych naczyń na podłożu miażdżycy wykazywali niższe wartości parametrów BMD zmierzonych w FN w stosunku do odpowiadającej im podgrupy bez takiego rozpoznania. Prawdopodobnie można te zależności częściowo wyjaśnić różnicami w stężeniu hormonów płciowych, których deficyt, zwłaszcza u kobiet, ale też i u mężczyzn, przyczynia się z jednej strony do zwiększonej utraty BMD [316], a z drugiej do rozwoju miażdżycy [317], także w populacji chorych leczonych powtarzaną HD [318, 319].

Dodatkowe znaczenie może mieć stwierdzone wyższe stężeniu fosforanów w surowicy u chorych z rozpoznaną CVD lub chorobą innych naczyń na podłożu miażdżycy. Dane epidemiologiczne sugerują, że wyższe stężenie fosforanów, nawet w zakresie wartości referencyjnych, wiąże się ze zwiększoną liczbą incydentów sercowo-naczyniowych, a także

śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i ogólnych u chorych z prawidłową funkcją nerek [320], a także u chorych w stadium 3-5 PChN [321]. Podobna sytuacja ma miejsce także u chorych leczonych powtarzaną HD [322-324]. Zbyt niskie stężenia fosforanów również wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością [324]. Utrzymanie stężenia fosforanów w zakresie normy K/DOQI wiąże się z najniższą śmiertelnością wśród hemodializowanych chorych [325]. W bieżącej pracy grupa chorych leczonych powtarzaną HD w porównaniu do chorych w 2-3 stadium PChN wykazywała istotnie wyższe stężenie fosforanów w surowicy i u większej liczby chorych hemodializowanych przekraczało ono górny zakres wartości referencyjnych (wg KDIGO [27]). W prezentowanej pracy nie wykazano bezpośredniego związku stężenia fosforanów w surowicy z parametrami BMD. W podgrupach hemodializowanych chorych wykazano natomiast liczne dodatnie zależności między stężeniem fosforanów a niektórymi markerami metabolizmu kostnego (PTH,  $\beta$ -CTx, OC, OPG, OPG/OPGL), nawet po uwzględnieniu wieku, długości terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI, zwłaszcza w grupie mężczyzn, a szczególnie w wieku  $\geq 60$  lat. U leczonych powtarzaną HD mężczyzn, zwłaszcza starszych, większość w/w markerów metabolizmu kostnego wykazywała statystycznie istotną ujemną korelację (lub trend w tym kierunku) z parametrami FN BMD.

Kontrola stężenia fosforanów u chorych leczonych powtarzaną HD zależy od ograniczenia ich podaży w diecie, leczenia związkami wiążącymi fosforany oraz rodzaju i sposobu leczenia nerkozastępczego [326]. Albalade i wsp. [327] zwracają uwagę na związek między aktywnością tkanki kostnej a usuwaniem fosforanów w trakcie zabiegu hemodializy. Sugerują, że przyspieszony metabolizm kostny zwiększa uwalnianie fosforanów z kości, a stężenie markerów metabolizmu kostnego może odzwierciedlać labilną pulę fosforanów w tkance kostnej, możliwą do usunięcia w trakcie zabiegu hemodializy. Wspomniani autorzy [366] wykazali, że żaden z badanych przez nich markerów metabolizmu kostnego (PTH,

TRAP5b, BALP, OPG, OPGL) indywidualnie nie jest predyktorem klirensu fosforanów, ale aktywność metabolizmu kostnego i usuwanie fosforanów w trakcie dializy opisuje lepiej kombinacja badanych parametrów, a szczególnie wskaźnik PTH/OPG. Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków średnie usuwanie fosforanów w trakcie konwencjonalnej dializy jest niewystarczające i większość chorych wykazuje dodatni bilans. Bezpośredni związek między markerami metabolizmu kostnego a stężeniem fosforanów potwierdza silna korelacja między spadkiem stężenia fosforanów a spadkiem stężenia PTH i aktywności TRAP5b w surowicy hemodializowanych chorych trakcie terapii cynakalcetem z powodu SHP [328].

Z punktu oceny zależnych od płci odmienności w metabolizmie tkanki kostnej, interesujące wydaje się nie występowanie wyraźnych różnic w poziomach markerów metabolizmu kostnego w surowicy u kobiet i mężczyzn leczonych powtarzaną HD. Dopiero w analizie zależności między BMD, 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego oraz markerami metabolizmu kostnego a pozostałymi oznaczanymi parametrami uwidoczniają się różnice zależne od płci. Warto zwrócić uwagę na fakt, że stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stężeniu  $\beta$ -CTx między podgrupą starszych a młodszych mężczyzn leczonych powtarzaną HD. Na granicy istotności w testach post hoc (dane nie pokazane) znalazły się również między tymi podgrupami różnice dla aktywności TRAP5b oraz stężenia OC w surowicy. Mężczyźni w wieku < 60 lat mieli niższe poziomy w/w parametrów. Z tego powodu w analizie zależności zdecydowano o nie łączeniu obu podgrup mężczyzn w jedną właśnie w przypadku aktywności TRAP5b, stężeń  $\beta$ -CTx i OC w surowicy. W podgrupie mężczyzn w wieku < 60 lat leczonych powtarzaną HD, wymienione wyżej markery metabolizmu kostnego wykazywały ujemną korelację z wiekiem, co przekładało się na ich niższy poziom u starszych hemodializowanych mężczyzn. W tej ostatniej podgrupie nie obserwowano już jednak korelacji w/w parametrów z wiekiem. Zaznaczyła się natomiast

tendencja do ujemnych zależności między markerami metabolizmu kostnego (głównie  $\beta$ -CTx i OC) a BMD zmierzoną w FN oraz LS. Powyższa zależność została szczególnie uwidoczniła po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz wybranych parametrów składu ciała. OC jest wprawdzie produkowana przez osteoblasty, może być jednak uwalniana do krążenia także w trakcie resorpcji kości i wskazywać na przyspieszony metabolizm kostny [329]. Wyżej opisane zależności są zgodne z licznymi doniesieniami o występowaniu w populacji osób niedializowanych związku podwyższonych stężeń w surowicy w/w markerów metabolizmu kostnego z osteoporozą i niską BMD [123-125, 154, 161] oraz ze zwiększonym ryzykiem złamań [122, 149, 150, 154, 162].

Ujemny związek markerów resorpcji kości z BMD wyjaśnić można wpływem niedoboru hormonów płciowych związanym ze starzeniem się i wiekiem [330-332], ale też z samą PChN i leczeniem hemodializą [333]. Khosla i wsp. [330] opisali u starszych mężczyzn (wiek 60-90 lat) ujemną zależność między poziomem wolnych estrogenów a N-końcowym telopeptydem kolagenu typu I - markerem resorpcji kości. Sanyal i wsp. [334] również wykazali wpływ niskiego poziomu hormonów płciowych (głównie estrogenów) na wzrost markerów resorpcji kości ( $\beta$ -CTx i TRAP5b) u mężczyzn. W prezentowanej pracy zarówno stężenie  $\beta$ -CTx, jak i OC wykazują ujemną zależność ze stężeniem albumin w surowicy w podgrupie starszych mężczyzn leczonych powtarzającą HD. O ile zależność ta w przypadku stężenia OC w surowicy może wynikać z powiązań ze składem ciała (nie występowanie istotnej korelacji po uwzględnieniu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI), o tyle w przypadku  $\beta$ -CTx może wynikać z zależności między stężeniem albumin w surowicy a biodostępnością hormonów płciowych. Od 35 do 55% krążącego testosteronu i estradiolu jest związanych właśnie z albuminami [335]. W przypadku aktywności TRAP5b nie obserwowano podobnej zależności prawdopodobnie na skutek braku wyraźnych powiązań

aktywności tego markera metabolizmu kostnego ze składem ciała w podgrupie starszych mężczyzn, a także jego mniejszej zależności od poziomu wolnych hormonów płciowych [334]. Biorąc pod uwagę związki między opisanymi wyżej markerami metabolizmu kostnego a BMD oraz trend w kierunku ujemnej zależności między aktywnością BALP w surowicy a parametrami FN BMD, niższe wartości BMD u leczonych powtarzaną HD starszych mężczyzn mogą wiązać się z przyspieszonym metabolizmem kostnym.

W świetle powyższych faktów trudno jest zinterpretować tendencję do występowania u mężczyzn leczonych powtarzaną HD ujemnej zależności między niektórymi markerami metabolizmu kostnego (PTH, ALP, BALP,  $\beta$ -CTx oraz OC) a 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym bez uwzględnienia informacji o BMD, szczególnie, że większość tych zależności ujawniła się po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz LBM, FBM i BMI. Podobne zależności nie występują już jednak po uwzględnieniu informacji o FN BMD przy wyliczaniu 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego.

Z wiekiem może pojawiać się niedobór witaminy K, który wiąże się z wtórnym upośledzeniem stymulowanej przez PTH syntezy OC [336]. Może to tłumaczyć niższe stężenie OC w podgrupie starszych kobiet i mężczyzn w porównaniu do mężczyzn w wieku < 60 lat, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie. Mimo opisywanych w piśmiennictwie [122-125, 151, 152, 161] wyraźnych związków między aktywnością TRAP5b, stężeniami  $\beta$ -CTx oraz OC w surowicy a BMD u kobiet z populacji ogólnej, u hemodializowanych kobiet nie zaobserwowano zależności między opisywanymi wyżej markerami metabolizmu kostnego a parametrami BMD zmierzonymi w FN lub LS. Jedynie stężenie OC w surowicy wykazywało trend w kierunku dodatniej zależności z parametrami LS BMD. Zależność ta nie występowała jednak po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, LBM, FBM oraz BMI. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych

zaznaczyła się natomiast tendencja do dodatniej zależności między aktywnością TRAP5b w surowicy a LS BMD oraz 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym z uwzględnieniem informacji o FN BMD. Po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych towarzyszących aktywność TRAP5b wykazała u kobiet dodatnią zależność ze stężeniem OPG w surowicy oraz, łącznie ze stężeniem OC w surowicy, ze wskaźnikiem OPG/OPGL. Stwierdzono także dodatnią korelację stężenia OPG ze wskaźnikiem Z zmierzonym w LS. Podobną do opisywanej wyżej zależność stwierdzono również w przypadku mężczyzn. Odwrotnie jednak niż u kobiet korelacja stężenia OPG z parametrami LS BMD traciła swoją istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz parametrów składu ciała. Ponadto wśród badanych chorych leczonych powtarzaną HD, chorzy z niską masą kostną (na podstawie wskaźnika Z) zmierzoną w LS wykazywali istotnie niższe stężenie OPG w surowicy. Wydaje się to zgodne z doniesieniami o związku między niskim stężeniem OPG a nasileniem złamań kręgow u kobiet po menopauzie [88, 92].

W interpretacji zależności między stężeniem OPG w surowicy a LS BMD należy uwzględnić też fakt, że OPG pełni podstawową rolę w związku między tkanką kostną a systemem naczyniowym [337]. Wykazano, że chroni ona naczynia przed powstawaniem zwapnień w błonie środkowej, ale nie może odwrócić już zakończonych procesu wapnienia [338]. Mimo wykazywania w większości modeli na zwierzętach ochronnego działania OPG na naczynia, badania *in vivo* wykazują dodatni związek między stężeniem OPG w surowicy a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych, udarem mózgu i śmiertelnością z powodów sercowo-naczyniowych [339, 340]. U chorych leczonych powtarzaną HD stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem OPG a indeksem zwapnień w aorcie [341, 342], obecnością zwapnień w naczyniach wieńcowych [343], liczbą incydentów sercowo-naczyniowych [342], a także śmiertelnością z przyczyn ogólnych [344, 345]. W bieżącej



pracy stężenie OPG nie było istotnym predyktorem całkowitej śmiertelności, ale chorzy z prawidłową masą kostną stwierdzoną na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w LS wykazywali istotnie gorsze przeżycie oraz, jak opisano wyżej, istotnie wyższe stężenie OPG od chorych z niską masą kostną. Różnica ta była istotna statystycznie nawet po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM i LBM. Biorąc pod uwagę opisane wyżej ograniczenia DXA w mierzeniu LS BMD, związek podwyższonego stężenia OPG w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD z wyższą wartością wskaźnika Z może sugerować również większe nasilenie zwapnień w naczyniach krwionośnych w tej podgrupie chorych i związaną z tym większą śmiertelność.

Bezpośredni związek między charakterem metabolizmu kostnego a OPG jest kontrowersyjny. Niektóre badania opisują związek przyspieszonego metabolizmu kostnego ze stężeniem OPG [88-90], inne nie wykazały żadnego związku między stężeniem OPG a markerami metabolizmu kostnego [91-92]. W bieżącej pracy stwierdzono trend w kierunku dodatniej zależności między stężeniem  $\beta$ -CTx i OC a stężeniem OPG w surowicy i wskaźnikiem OPG/OPGL u starszych mężczyzn. Podobnie jednak jak w przypadku korelacji OPG z parametrami LS BMD, zależności te nie występowały po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, LBM, FBM oraz BMI. Jak opisano wyżej korelacje ze stężeniem OPG, czy wskaźnikiem OPG/OPGL u kobiet ujawniały się dopiero po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych. Sugeruje to związek między stężeniem OPG w surowicy a składem ciała. W prezentowanej pracy u hemodializowanych kobiet stwierdzono liczne dodatnie korelacje stężenia OPG w surowicy z masą ciała, BMI, LBM, obwodem talii oraz bioder. U hemodializowanych mężczyzn nie wykazano podobnego ścisłego związku z antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia, jednak po uwzględnieniu wpływu m.in. LBM, FBM oraz BMI ujawniona została dodatnia korelacja stężenia OPG ze stężeniem ADPN w surowicy - cytokiną produkowaną przez adipocyty [238,

239]. W piśmiennictwie również pojawiają się doniesienia o związku OPG z tkanką tłuszczową. Wyższe stężenia OPG stwierdzono u osób z otyłością typu brzusznego [346]. W podskórnej tkance tłuszczowej chorych w stadium 5 PChN rozpoczynających terapię nerkozastępczą wykryto mRNA dla OPG oraz samą OPG. W badaniu tym chorzy w stadium 5D PChN wykazywali niższe wartości OPG mRNA w podskórnej tkance tłuszczowej mimo wyższego stężenia OPG w surowicy niż grupa kontrolna składająca się ze zdrowych osób. W grupie chorych w stadium 5D PChN chorzy z nadwagą wykazywali także wyższe stężenie OPG w surowicy niż chorzy szczupli. Może to sugerować wydzielanie OPG do krążenia proporcjonalne do zawartości tłuszczu w organizmie [347]. W powyższej publikacji nie wykazano jednak bezpośredniego, niezależnego związku między stężeniem OPG a BMI, a autorzy sugerują, że chociaż tkanka tłuszczowa wydziela OPG, nie jest jej głównym źródłem w krążeniu [347]. W prezentowanej pracy wykazano natomiast zależność między stężeniem OPG w surowicy a BMI jednak tylko w przypadku kobiet leczonych powtarzaną HD. U mężczyzn związek między stężeniem OPG a tkanką tłuszczową nie jest już tak bezpośredni, prawdopodobnie jednak nadal występuje.

Powyższe zależności nabierają znaczenia w świetle ostatnich doniesień o związku ekspresji OPG w tkance tłuszczowej z osteoporozą. Pobeha i wsp. [348] u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc wykazali dodatni związek między ekspresją mRNA dla OPG w tkance tłuszczowej a parametrami BMD zmierzonymi dla całego ciała i w biodrze, ale nie w LS. OPG mRNA w tkance tłuszczowej traciło jednak istotność w modelu regresji dla wskaźnika T zmierzonego w biodrze po uwzględnieniu BMI lub indeksu tłuszczowej masy ciała. Sugeruje to działanie OPG jako pośrednika między wpływem tkanki tłuszczowej na BMD. Wydają się to potwierdzać wyniki uzyskane w bieżącej pracy, gdzie zarówno u hemodializowanych kobiet jak i mężczyzn trend do występowania ujemnej zależności między stężeniem OPG w surowicy lub wskaźnikiem OPG/OPGL a parametrami FN BMD

nie występuje już po uwzględnieniu wpływu wskaźników składu ciała, ale też wieku i czasu terapii nerkozastępczej. W przypadku kobiet dodatkowe znaczenie w zniesieniu wyżej opisanego trendu, może mieć występowanie dodatniej korelacji stężenia OPG z wiekiem. Taka korelacja była stwierdzana również w innych badaniach [88, 349]. Zjawisko to tłumaczone jest na dwa sposoby: jako odpowiedź starzejącego się szkieletu na utratę masy kostnej lub też jako proste uwalnianie OPG z tkanki kostnej podlegającej degradacji. U osób zdrowych zależność między stężeniem OPG w surowicy a wiekiem występowała wśród kobiet po menopauzie i mężczyzn po 70 roku życia, ale nie u młodych mężczyzn i kobiet przed menopauzą [349]. W prezentowanej pracy korelację tą stwierdzono jednak tylko w przypadku kobiet. Zależność między stężeniem OPG a BMD została stwierdzona także przez innych autorów u chorych z osteoporozą [87, 90]. Różnica w stężeniu OPG między chorymi podzielonymi ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w FN i LS, a także wskaźnika Z zmierzonego w FN, nie została jednak wykazana, mimo że była opisywana w innych publikacjach dotyczących chorych hemodializowanych [100, 109, 110].

Chorzy leczeni powtarzaną HD w porównaniu do chorych w 2-3 stadium PChN wykazywali wyższe wartości wszystkich markerów metabolizmu kostnego oprócz stężenia OPGL w surowicy. W kontekście obniżonej FN BMD interesujące wydają się różnice między chorymi w stadium 5D PChN a chorymi w 2-3 stadium PChN pod względem aktywności w surowicy ALP, a zwłaszcza BALP i TRAP5b, których aktywność w surowicy nie zależy od funkcji nerek [138, 146]. Podwyższone aktywności ALP i BALP w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD w stosunku do chorych w 2-3 stadium PChN, mimo nie przekraczania przez nie górnego zakresu przypisanych im wartości referencyjnych dla osób zdrowych, mogą odzwierciedlać zaburzony metabolizm kostny i w związku z tym niższą FN BMD u chorych leczonych powtarzaną HD. Tak jak w przypadku BALP, mimo że chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali istotnie większą aktywność TRAP5b w surowicy niż

chorzy w 2-3 stadium PChN, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami, jeśli przyjęto podział aktywności tego izoenzymu wg wartości referencyjnych dla zdrowych osób. U 40% chorych leczonych powtarzaną HD i 20% chorych w 2-3 stadium PChN stwierdzono wartości aktywności TRAP5b w surowicy, przekraczające górny zakres wartości referencyjnych. Rozpatrując różnice między tymi grupami chorych w stosunku do wartości referencyjnych, u hemodializowanych chorych tylko stężenia  $\beta$ -CTx, OC oraz OPG u większego odsetka osób przekraczały górny zakres wartości referencyjnych. Istnieją doniesienia o podwyższeniu stężeń w/w markerów w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD [99-103, 130-132, 163], a także u chorych z mniej zaawansowaną PChN [97, 133, 163]. Z prezentowanej pracy wynika, że chorzy leczeni powtarzaną HD mają nie tylko istotnie wyższe średnie stężenie tych markerów metabolizmu kostnego, ale częściej przekraczają one górny zakres normy dla osób zdrowych, co sugeruje większą skalę zaburzeń opisywanych przez w/w wskaźniki.

Jak opisano wyżej w prezentowanej pracy chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali istotnie wyższe stężenie OPG w surowicy niż chorzy w 2-3 stadium PChN, co jest w zgodzie z doniesieniami o progresywnym wzroście stężenia OPG wraz ze spadkiem klirensu kreatyniny [97]. W przypadku drugiej składowej układu OPG-OPGL nie wykazano istotnych różnic pod względem stężenia OPGL między tymi grupami chorych. Stężenie OPGL w surowicy przekraczało jednak górny zakres wartości referencyjnych dla osób zdrowych u 75% chorych leczonych powtarzaną HD i aż u 85% chorych w 2-3 stadium PChN. W grupie chorych leczonych powtarzaną HD nie wykazano także różnic pod względem stężenia OPGL w surowicy między żadną z podgrup wyróżnionych na podstawie wskaźnika T i Z zmierzonych w FN lub LS. Parametr ten wykazywał jednak trend w kierunku ujemnej zależności z LS BMD w podgrupie hemodializowanych mężczyzn oraz był istotnym ujemnym predyktorem w modelu regresji zbudowanym dla LS BMD w tej podgrupie chorych

leczonych powtarzaną HD. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami innych autorów o ujemnej zależności między stężeniem OPGL a BMD u mężczyzn [95]. Jak sugerują Stern i wsp. [95], występowanie tendencji do ujemnej zależności między stężeniem OPGL w surowicy a parametrami LS BMD u mężczyzn, ale nie u kobiet, może wskazywać na pewien wpływ testosteronu. Wprawdzie w badaniu na komórkach kości myszy nie wykazano wpływu testosteronu na ekspresję mRNA dla OPGL [350], a w badaniu na 289 mężczyznach nie stwierdzono korelacji między testosteronem a stężeniem OPGL w surowicy [351], to Doumouchtsis i wsp. [352] wykazali występowanie właśnie takiej korelacji u hemodializowanych mężczyzn.

W prezentowanej pracy nie wykazano różnic pod względem stężenia PTH między płciami oraz innymi podgrupami chorych leczonych powtarzaną HD. Stężenie PTH w surowicy różniło natomiast chorych leczonych powtarzaną HD od chorych w 2-3 stadium PChN. Nie wykazano jednak różnic w odsetku osób ze stężeniami PTH poniżej, w zakresie i powyżej wartości referencyjnych dla chorych w odpowiednim stadium PChN. Wynika to z przyjęcia w bieżącej pracy norm dla stężenia PTH w surowicy za wytycznymi KDIGO [27]. W wytycznych tych zaznaczono, że prawidłowe stężenie PTH w surowicy chorych w stadium 3-4 PChN i 5 PChN nie leczonych dializami jest nieznane, ale uwagi wymagają chorzy ze stężeniem PTH powyżej górnego zakresu wartości referencyjnych dla danej metody oznaczania PTH. U chorych leczonych dializami (stadium 5D PChN) sugeruje się natomiast utrzymywanie wartości stężenia PTH w surowicy zakresie 2-9 razy większym niż górna granica wartości referencyjnych dla danej metody oznaczania stężenia PTH [27]. Mimo takiego podejścia do stężenia PTH w surowicy, 37% chorych leczonych powtarzaną HD i 45% chorych w 2-3 stadium PChN wykazywało stężenia PTH powyżej górnych wartości przyjętych dla nich stężeń referencyjnych. Sugeruje to początek zaburzeń w metabolizmie tkanki kostnej już od wczesnych stadiów PChN.

Stężenie PTH w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD nie wykazało istotnej korelacji ani z żadnym densytometrycznym parametrem ani z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego. Stężenie PTH w surowicy nie było również istotnym predyktorem FN BMD w modelach regresji zbudowanych oddzielnie dla hemodializowanych kobiet i mężczyzn. W tych podgrupach chorych stężenie PTH wykazało natomiast istotne dodatnie korelacje z prawie wszystkimi markerami metabolizmu kostnego oprócz stężenia OPG, OPGL w surowicy oraz wskaźnika OPG/OPGL. U hemodializowanych kobiet zaznaczył się ponadto trend w kierunku ujemnej korelacji między stężeniem PTH a obwodem bioder, nieistotny po korekcie względem wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. Ujemna korelacja między stężeniem PTH a stężeniem żelaza w surowicy utrzymywała się w tej podgrupie nawet po wspomnianej wyżej korekcie. U mężczyzn leczonych powtarzaną HD stężenie PTH w surowicy korelowało istotnie, jak wspomniano wyżej, ze stężeniem fosforanów w surowicy, a także wykazywało istotną statystycznie ujemną korelację ze stężeniem leptyny w surowicy po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących. Podobny, ale wyraźnie słabszy trend w kierunku ujemnej korelacji stężenia PTH ze stężeniem leptyny w surowicy występował także u kobiet. W niektórych badaniach nie wykazano jednak podobnej zależności, ale obejmowały one badaniem chorych dializowanych z niższymi stężeniami PTH [232-233, 353] oraz zdrowe kobiety po menopauzie [224].

U kobiet leczonych powtarzaną HD stężenie leptyny wykazało ponadto istotne ujemne korelacje z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez uwzględnienia informacji o BMD oraz z aktywnością TRAP5b. Trend w podobnym kierunku obserwowany był również dla mężczyzn w wieku < 60 lat. Interesujące jest, że u starszych mężczyzn korelacja, choć nieistotna statystycznie, zmierzała w odwrotnym kierunku. Starsi mężczyźni leczeni powtarzaną HD charakteryzowali się spośród wyróżnionych podgrup

największą masą ciała, BMI, a także obwodem talii, bioder i wskaźnikiem talia/biodra. Charakteryzowali się także większym, choć nie istotnie, stężeniem leptyny w surowicy, niż młodszy mężczyźni. Cao i wsp. [354] wykazali w badaniach na zwierzętach, że myszy karmione dietą bogatotłuszczową w porównaniu do myszy na normalnej diecie, oprócz większej zawartości tłuszczu w organizmie, charakteryzowały się wyższą aktywnością TRAP5b i stężeniem leptyny, a niższym stężeniem OC w surowicy oraz niższą objętością kości udowej, mniejszą liczbą beleczek kostnych i połączeń między beleczkami. Dane te sugerują, że otyłość wywołana dietą bogatotłuszczową może zwiększać resorpcję kości i osłabiać korzystny efekt większej masy ciała na kość. Podobnie jak dla aktywności TRAP5b, w bieżącej pracy u starszych hemodializowanych mężczyzn występował też trend, zależny od wpływu zmiennych towarzyszących (czyli m. in. parametrów składu ciała), do dodatniej korelacji między stężeniem  $\beta$ -CTx i OC a parametrami składu ciała, szczególnie obwodem talii. Ujemny związek stężenia leptyny oraz jej ekspresji w tkance tłuszczowej ze stężeniem  $\beta$ -CTx został stwierdzony także przez innych autorów [348]. Podsumowując, hemodializowani mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat wykazują wraz ze wzrostem masy ciała, a szczególnie obwodem talii, tendencję do przyspieszonego metabolizmu kostnego. Biorąc pod uwagę obserwacje wspomnianych wyżej autorów [348, 354], powyższa sytuacja może przekładać się na niewystępowanie dodatniej korelacji między antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia a parametrami BMD, która z kolei występuje u hemodializowanych kobiet. Nie wykazano podobnych do opisanych wyżej zależności od płci odmienności w występowaniu korelacji między antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia a 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego. Wynika to prawdopodobnie z założonej przy obliczaniu 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy kalkulatora FRAX ujemnej zależności między BMI a ryzykiem złamania. Silny, dodatni związek między stężeniem leptyny w surowicy a FBM oraz innymi antropometrycznymi wskaźnikami stanu

odżywienia (masa ciała, BMI, FBM, FBM%BM, obwód talii i bioder oraz wskaźnik talia/biodra) [211, 213, 214, 216, 217] może przekładać się natomiast na tendencję do ujemnych korelacji stężenia leptyny w surowicy z 10-letnim ryzykiem złamania biodra wyliczonym przy pomocy FRAX w podgrupie kobiet po menopauzie.

Mimo licznych doniesień o podwyższonym stężeniu leptyny u chorych hemodializowanych [212, 232, 233] w stosunku do zdrowych osób, w bieżącej pracy różnica w stężeniu leptyny między chorymi leczonymi powtarzaną HD a chorymi w 2-3 stadium PChN zaznaczała się jako istotna dopiero po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących. Chorzy leczeni powtarzaną HD z osteoporozą stwierdzoną na podstawie wskaźnika T zmierzonego w LS wykazywali istotnie niższe stężenia leptyny niż chorzy z osteopenią (ale nie z prawidłową BMD), jednak różnica ta przestawała być istotna po uwzględnieniu wpływu płci, wieku oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia.. Jeśli w/w chorzy zostali podzieleni na podgrupy na podstawie wartości wskaźnika T zmierzonego w LS i wskaźnika Z zmierzonego w FN lub LS, nie wykazali istotnych różnic w stężeniu leptyny w surowicy. Niższe stężenia leptyny w surowicy w podgrupie chorych z osteoporozą stwierdzoną w LS BMD może wiązać się z jej silną ujemną korelacją z LBM%BM. LBM jest silnie związana z BMD, szczególnie w LS. Sugeruje się, że o ile na FN BMD wpływa zarówno LBM, jak i ilość tkanki tłuszczowej, to w LS dużo większą rolę odgrywa właśnie LBM [312-315], która jest również dobrym predyktorem osteoporotycznych złamań w LS u kobiet po menopauzie [312]. Z tego powodu silnie ujemna korelacja stężenia leptyny z LBM%BM może przekładać się na jej związek z LS BMD.

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych powtarzaną HD występował trend w kierunku ujemnej zależności aktywności BALP w surowicy z parametrami BMD, zwłaszcza zmierzonej w FN. Aktywność tego enzymu w surowicy mężczyzn leczonych powtarzaną HD jest również ujemnym predyktorem FN BMD w modelu regresji. Chorzy



z niską masą kostną (według wskaźnika Z zmierzonego w FN) wykazywali ponadto wyższą aktywność BALP w surowicy nawet po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz parametrów składu ciała. W przypadku aktywności ALP w surowicy trend w podobnym kierunku nie jest już tak wyraźny, choć podgrupa chorych leczonych powtarzaną HD z osteoporozą, stwierdzoną na podstawie wskaźnika T zmierzonego w FN, wykazywała wyższą aktywność ALP niż grupa z osteopenią (ale nie od chorych z prawidłową BMD). Istotność ta traciła znaczenie po korekcie względem wpływu w/w zmiennych towarzyszących. Nie wykazano istotnych różnic pod względem aktywności BALP i ALP w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych na podgrupy ze względu na wartość wskaźników T i Z zmierzonych w LS. Powyższe wyniki są zgodne z licznymi doniesieniami na temat związku BALP z tkanką kostną i ryzykiem złamań w populacji zdrowych kobiet [142] i u chorych hemodializowanych [143-145].

W bieżącej pracy u mężczyzn leczonych powtarzaną HD wykazano istotne statystycznie korelacje aktywności ALP i BALP w surowicy z TIBC (ujemna) oraz stężeniem CRP, a w przypadku aktywności BALP także stężeniem ADPN w surowicy (dodatnie). Tendencja w kierunku dodatniej zależności między aktywnością BALP a stężeniem CRP w surowicy zaznaczyła się również w przypadku hemodializowanych kobiet. Nayeem i wsp. [355] wykazali dodatnią zależność aktywności ALP ze stężeniem CRP w surowicy właśnie u zdrowych kobiet. Sugerują, że aktywność ALP może wpływać istotnie na biologiczną funkcję CRP, ale nie na jego stężenie. Wydawałoby się, że stężenie CRP jest silnie związane z tkanką tłuszczową, gdyż w/w autorzy wykazali, że niezależnym predyktorem stężenia CRP, obok aktywności ALP, była procentowa zawartość tłuszczu w organizmie. Związek między otyłością a podwyższonymi stężeniami CRP w surowicy wykazywali także inni autorzy [356]. Damera i wsp. [357] wykazali zależność między aktywnością ALP a stężeniem CRP w surowicy chorych hemodializowanych, która była niezależna od witaminy D. Wcześniej

wymienieni autorzy [355, 357] wiązali związek między całkowitą aktywnością ALP a stężeniem CRP z frakcją wątrobową ALP. W obecnej pracy korelacja CRP z aktywnością ALP wystąpiła jedynie w przypadku mężczyzn leczonych powtarzaną HD, natomiast aktywność BALP wykazywała podobną tendencję także w przypadku hemodializowanych kobiet. Opisywane zależności nie wykazywały jednak istotności statystycznej po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. W związku z rolą adipokin w stymulacji produkcji CRP przez wątrobę [358], wykazana w prezentowanej pracy korelacja między aktywnością BALP a stężeniem CRP wskazuje na kolejne powiązanie między tkanką kostną, stanem odżywienia a stanem zapalnym. Wydaje się jednak, że związek ten nie wynika z bezpośredniego powiązania aktywności ALP czy BALP, ale z zależności obu markerów metabolizmu kostnego od parametrów składu ciała. W bieżącej pracy stężenie CRP w surowicy było dodatnim predyktorem całkowitej śmiertelności u chorych leczonych powtarzaną HD, co jest zgodne z niektórymi danymi z piśmiennictwa [276, 278]. Stężenie CRP w surowicy traciło jednak swoją wartość predykcyjną po uwzględnieniu wpływu płci, czasu terapii nerkozastępczej oraz BMI. W tej samej grupie chorych wykazano związek między aktywnością ALP a nasileniem zwapnień w naczyniach wieńcowych [359] i jej dodatni związek z śmiertelnością ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych [360]. W prezentowanej pracy aktywność BALP była predyktorem śmiertelności z przyczyn ogólnych, a po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych, także aktywność ALP oraz stężenie OC zaznaczyły się jako istotne dodatnie predyktory śmiertelności z przyczyn ogólnych. Wartość p dla aktywności TRAP5b jako dodatniego predyktora całkowitej śmiertelności znalazła się na granicy istotności statystycznej. Inni autorzy także donosili o związku między aktywnością BALP i TRAP5b a śmiertelnością, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych leczonych powtarzaną HD [361-363]. Mimo doniesień o związku między stężeniem OC

w surowicy a śmiertelnością z przyczyn ogólnych u starszych mężczyzn z populacji ogólnej [364], wspomniane wyżej badania u chorych hemodializowanych nie wykazały dotąd związku między stężeniem OC w surowicy a śmiertelnością [361, 362]. Związek między poziomem markerów metabolizmu kostnego w surowicy a śmiertelnością może wynikać z sugerowanej przez innych autorów zależności między metabolizmem kostnym a nasileniem zwapnień w naczyniach [365] oraz zwiększoną predyspozycją do wytrącania związków wapniowo-fosforowych [366].

Stwierdzana w bieżącej pracy zależność między większością markerów metabolizmu kostnego a parametrami stanu odżywienia, zwłaszcza antropometrycznymi, może być częściowo wyjaśniona poprzez wpływ hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową na metabolizm kości. Wyżej opisano już związek między stężeniem leptyny a badanymi parametrami densytometrycznymi i markerami metabolizmu kostnego. Inną adipokina o sugerowanym wpływie na metabolizm kostny jest ADPN [255-258]. W bieżącej pracy nie wykazano jednak bezpośredniego związku między stężeniem ADPN w surowicy a parametrami FN i LS BMD. Nie wykazano także różnic w stężeniu ADPN w surowicy przy podziale tej grupy chorych w zależności od wartości wskaźnika T zmierzonego w FN lub LS oraz wskaźnika Z zmierzonego w LS. Podgrupa chorych leczonych powtarzaną HD z niską masą kostną stwierdzoną na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w FN wykazywała jednak istotnie wyższe stężenie ADPN w surowicy niż podgrupa z prawidłową masą kostną. Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku oraz FBM i LBM wartość  $p$  dla tej różnicy znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Sytuacja ta znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie, gdzie wykazano ujemny związek między stężeniem ADPN a BMD u zdrowych kobiet i mężczyzn [226, 250-251], chociaż w niektórych badaniach związek ten przestawał występować po uwzględnieniu zawartości tłuszczu w organizmie [226]. W prezentowanej pracy wykazano liczne ujemne korelacje między stężeniem ADPN w surowicy

a antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia zarówno u kobiet jak i mężczyzn leczonych powtarzaną HD (masą ciała, BMI, FBM, LBM, obwodem talii i bioder). Większość prac wskazuje właśnie na odwrotny związek stężenia ADPN w surowicy ze wskaźnikami otyłości, a zwłaszcza otyłości centralnej [242, 245, 367, 368], oraz ze stężeniem leptyny w surowicy [369]. U chorych hemodializowanych stężenie ADPN w surowicy także wykazuje odwrotną zależność z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej [243], a także ze stężeniem leptyny w surowicy [248]. Ponadto istnieją doniesienia o związku między wysokim stężeniem ADPN w surowicy a gorszym stanem odżywienia u chorych z PChN [370], także leczonych powtarzaną HD [371, 372]. Potwierdzają to wyniki bieżącej pracy, szczególnie ujemna korelacja stężenia ADPN zarówno z FBM, ale także LBM w grupie chorych leczonych powtarzaną HD.

W bieżącej pracy stwierdzono u chorych leczonych powtarzaną HD dodatnie korelacje między stężeniem ADPN w surowicy, aktywnością TRAP5b u kobiet leczonych powtarzaną HD oraz BALP u hemodializowanych mężczyzn. Korelacje te traciły jednak istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM, LBM i BMI. Sugeruje to raczej pośredni związek między tymi parametrami. Po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych jako istotna statystycznie zaznaczyła się natomiast dodatnia korelacja stężenia ADPN ze stężeniem OPG w surowicy w podgrupie mężczyzn leczonych powtarzaną HD. Dodatni związek między stężeniem OPG a ADPN w surowicy był opisywany przez innych autorów w populacji mężczyzn [373]. W populacji kobiet istnieją doniesienia o występowaniu takiego związku u kobiet po menopauzie [374], ale też braku bezpośredniej zależności między stężeniem ADPN a OPG [375]. W tym ostatnim badaniu u zdrowych kobiet stwierdzono natomiast zależność między ADPN a wskaźnikiem OPG/OPGL [375]. Niewystępowanie podobnej zależności u kobiet leczonych powtarzaną HD prawdopodobnie można tłumaczyć wpływem innych zmiennych, także nieoznaczonych - np.

hormonów płciowych. Wang i wsp. [376] stwierdzili, że  $17\beta$ -estradiol może hamować wpływ ADPN na ekspresję składowych układu OPG-OPGL, natomiast Gannagé-Yared i wsp. [373] wykazali u mężczyzn dodatnią korelację stężenia OPG z białkiem wiążącym hormony płciowe oraz ujemną z indeksem wolnych androgenów.

Istnieją doniesienia o wartości ADPN jako ujemnego predyktora śmiertelności u chorych leczonych dializami [377-379]. Eksperymentalne badania sugerują, że ADPN zwiększa spoczynkowy wydatek energetyczny, przyczyniając się do utraty masy ciała poprzez swoje bezpośrednie działanie na mózg [380]. HD sprzyja nasilonemu katabolizmowi i pogorszeniu stanu odżywienia chorych. Niższe stężenie ADPN w surowicy jest związane z wyższymi wartościami BMI, które paradoksalnie sprzyjają lepszemu przeżyciu w grupie chorych leczonych powtarzaną HD [381]. Wprawdzie w bieżącej pracy nie wykazano wpływu ADPN na przeżycie chorych, ale też nie rozpatrywano szczegółowo jej wpływu na przeżycie w kontekście innych parametrów stanu odżywienia. Chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali istotnie wyższe stężenia ADPN w surowicy niż chorzy w 2-3 stadium PChN, ale w obu przypadkach były to w przeważającej większości stężenia w zakresie normy ustalonej dla zdrowej populacji. Podwyższone stężenia ADPN w surowicy były opisywane już u chorych w 3 stadium PChN przez Guebre-Egziagher i wsp. [381]. Autorzy ci wykazali także, że wzrost stężenia ADPN w tej grupie chorych związany jest bardziej ze składem ciała niż czynnością nerek. Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku oraz FBM i LBM nie wykazano różnic między kobietami w 2-3 stadium PChN a kobietami leczonymi powtarzaną HD. Istotna statystycznie różnica wystąpiła natomiast w przypadku mężczyzn. Wyższe stężenie ADPN u hemodializowanych mężczyzn może wynikać między innymi z różnicy dystrybucji tkanki tłuszczowej. Wprawdzie mężczyźni leczeni powtarzaną HD nie różnili się istotnie obwodem talii od mężczyzn w 2-3 stadium PChN, ale wykazywali większy obwód bioder nawet po

uwzględnieniu wpływu m.in. FBM i LBM, a zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej wykazuje ujemny związek ze stężeniem ADPN w surowicy [282].

Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej przedstawione dane, wydaje się, że w badanej grupie chorych leczonych powtarzaną HD stężenie ADPN wykazuje związek z BMD. Zależność ta dotyczy głównie BMD zmierzonej w FN - chorzy z niską masą kostną wykazują wyższe stężenie ADPN i aktywność BALP w surowicy niż chorzy z prawidłową masą kostną, nawet po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz parametrów składu ciała. Ponadto ADPN wykazuje korelacje z markerami metabolizmu kostnego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych powtarzaną HD. W związku z niewystępowaniem bezpośredniej korelacji między stężeniem ADPN a BMD oraz braku znaczenia stężenia ADPN jako predyktora FN BMD, wydaje się, że u hemodializowanych chorych związek między ADPN a parametrami densytometrycznymi podlega w dużym stopniu wpływom wskaźników stanu odżywienia oraz prawdopodobnie hormonów płciowych [373, 376]. Powyższe wyniki są w zgodzie z badaniami przeprowadzonymi na zwierzętach. Williams i wsp. [258] stwierdzili, że mimo iż w badaniu *in vitro* ADPN stymuluje wzrost osteoblastów a hamuje osteoklastogenezę, u myszy pozbawionych ADPN obserwuje się zwiększoną objętość i liczbę beleczek w kości gąbczastej. Ponadto u w/w myszy w testach biomechanicznych wspomniani autorzy wykazali zmniejszoną podatność kości na złamanie i zwiększoną twardość kości korowej. Autorzy sugerują, że oprócz bezpośredniego wpływu na kość prawdopodobnie poprzez komórki zrębu, ADPN działa również pośrednio, najprawdopodobniej poprzez wpływ na działanie czynników wzrostu i wrażliwość na insulinę.

Wyżej opisane markery metabolizmu kostnego, takie jak aktywność ALP oraz stężenie  $\beta$ -CTX w surowicy, wykazywały dodatnią korelację ze stężeniem Hcy w osoczu kobiet leczonych powtarzaną HD, szczególnie po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii

nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. U mężczyzn w wieku < 60 lat wystąpił natomiast trend w kierunku dodatniej zależności między stężeniem Hcy w osoczu a aktywnością TRAP5b, który jednak ulegał zniesieniu po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych. U kobiet po menopauzie stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem Hcy w osoczu a stężeniem  $\beta$ -CTx, ale także z aktywnością BALP i stężeniem PTH [193]. Wykazano także, że podwyższone stężenie Hcy stymuluje aktywność osteoklastów [383]. W bieżącej pracy u chorych leczonych powtarzaną HD nie wykazano jednak korelacji stężenia Hcy w osoczu z parametrami densytometrycznymi zmierzonymi w FN i LS oraz z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego w DL i biodra wyliczonym z i bez uwzględnienia informacji o BMD. Nie wykazano także różnicy pod względem stężenia Hcy w podgrupach chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych ze względu na wartości wskaźników T i Z zmierzonych w FN lub LS. Niewystępowanie związku między stężeniem Hcy a parametrami BMD jest zgodne z dostępnym piśmiennictwem [192, 193]. Jak napisano we Wstępie, wysokie stężenie Hcy w osoczu odgrywa rolę raczej w obniżeniu jakości kości niż w obniżaniu samej BMD [193]. Podsumowując stężenie Hcy w grupie chorych leczonych powtarzaną HD nie wykazuje wprawdzie bezpośredniego związku z parametrami BMD i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym przy pomocy kalkulatora FRAX, ale stwierdzone dodatnie korelacje stężenia Hcy w osoczu z markerami metabolizmu kostnego sugerują jednak istnienie związku między hiperhomocysteinemią a nieprawidłowościami w metabolizmie tkanki kostnej. Tyagi i wsp. [384] wykazali, że hiperhomocysteinemia wywołuje redukcję przepływu krwi przez tkankę kostną u szczurów, co wpływa na jej właściwości biomechaniczne.

W prezentowanej pracy stwierdzono korelacje stężenia Hcy w osoczu chorych leczonych powtarzaną HD z parametrami stanu odżywienia. Wydaje się, że stężenie Hcy w osoczu wykazuje odwrotną zależność z zawartością tkanki tłuszczowej (ujemne korelacje z obwodem

talii u mężczyzn i wskaźnikiem talia/biodra u kobiet). Kontrowersje wobec stężenia Hcy w surowicy chorych leczonych powtarzaną HD jako predyktora całkowitej śmiertelności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wynikają prawdopodobnie ze związku stężenia Hcy w surowicy z parametrami stanu odżywienia. W tej grupie chorych jedni autorzy nie wykazywali związku [184, 185], inni stwierdzali dodatnią [182, 183] lub nawet odwrotną [186-188] zależność między stężeniem Hcy a śmiertelnością. Różnice te wynikają prawdopodobnie z różnic w podejściu do uwzględnienia wzajemnej zależności między stężeniem Hcy w osoczu a parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi. W bieżącej pracy nie wykazano znaczenia stężenia Hcy w osoczu jako predyktora całkowitej śmiertelności u chorych leczonych powtarzaną HD, jednak podobnie jak w przypadku stężenia ADPN nie rozpatrywano szczegółowo zależności między stężeniem Hcy a śmiertelnością w kontekście stanu odżywienia badanych chorych, gdyż nie było to celem rozprawy doktorskiej.

W bieżącej pracy stwierdzono istotnie wyższe wartości stężenia Hcy w osoczu chorych leczonych powtarzaną HD niż chorych w 2-3 stadium PChN. Taka sytuacja wynika z narastania hiperhomocysteinemii wraz ze zmniejszaniem się funkcji nerek [175]. W prezentowanej pracy, podobnie jak w przypadku doniesień innych autorów [176-178], ponad 90% chorych leczonych powtarzaną HD wykazywało stężenie Hcy w osoczu przekraczające górny zakres wartości referencyjnych dla osób zdrowych. U chorych w 2-3 stadium PChN podobna sytuacja miała miejsce u ponad 61% chorych (istotnie mniej niż w przypadku chorych hemodializowanych). Większość autorów jest zgodna co do znaczenia podwyższonego stężenia Hcy w osoczu w rozwoju miażdżycy, także w grupie chorych leczonych powtarzaną HD [178, 181, 188, 382]. W związku z doniesieniami z jednej strony o roli tkanki tłuszczowej w wydzielaniu Hcy [385], a z drugiej o hamującym wpływie Hcy na adipogenezę na drodze podobnej do wpływu insuliny [386], wydaje się, że



hiperhomocysteinemia stanowi kolejny łącznik między metabolizmem tkanki kostnej a stanem odżywienia, ale także miazdżycą.

Zaburzenia w profilu lipidowym uważa się za kolejny czynnik łączący CVD z osteoporozą [207]. W bieżącej pracy chorzy leczeni powtarzaną HD nie różnili się od chorych w 2-3 stadium PChN pod względem stężenia w osoczu Lp(a) i TG, ale wykazywali istotnie niższe stężenie TCHOL, LDL- i HDL-cholesterolu. Przy podziale chorych leczonych powtarzaną HD na podgrupy w zależności od wskaźnika T zmierzonego w FN nie wykazano różnic pod względem w/w parametrów. Jeśli podział chorych na podgrupy został wykonany na podstawie wskaźnika T zmierzonego w LS, chorzy z osteoporozą wykazywali wyższe stężenie TCHOL w osoczu niż chorzy z prawidłową BMD. Ponadto chorzy z niską masą kostną, wyróżnieni na podstawie wskaźnika Z zmierzonego w FN, wykazywali istotnie wyższe stężenie HDL-cholesterolu niż podgrupa z prawidłową masą kostną. Powyższe różnice przestawały być istotne po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM. Nie wykazano różnic w profilu lipidowym oraz stężeniu Lp(a) w osoczu przy podziale chorych na podgrupy w zależności od wskaźnika Z zmierzonego w LS. Mimo braku różnic w profilu lipidowym u badanych kobiet i mężczyzn leczonych powtarzaną HD, tylko u hemodializowanych kobiet stwierdzono ujemne istotne statystycznie korelacje między stężeniem TCHOL, LDL- i HDL-cholesterolu w osoczu a densytometrycznymi parametrami FN BMD, zwłaszcza po korekcie względem wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej i antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. Stężenia HDL-cholesterolu, a także TG w osoczu wykazywały trend w kierunku ujemnej zależności z parametrami BMD zmierzonymi w LS. Dodatkowo u kobiet leczonych powtarzaną HD, w analizie regresji przeprowadzonej dla FN BMD, istotnymi ujemnymi predyktorami były stężenie TCHOL oraz HDL-cholesterolu. Stężenie TG w osoczu było natomiast ujemnym predyktorem LS BMD. U mężczyzn leczonych powtarzaną HD wystąpił

natomiast trend w kierunku dodatniej zależności między stężeniem Lp(a) a BMD zmierzoną w FN i LS. Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz parametrów składu ciała korelacje te traciły na istotności. Stężenie HDL-cholesterolu było także dodatnio związane z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez uwzględnienia informacji o FN BMD u kobiet i mężczyzn, a w przypadku samych kobiet także 10-letniego ryzyka złamania w DL i biodra wyliczonych z uwzględnieniem tej informacji. Powyższe zależności traciły jednak na znaczeniu po korekcie względem zmiennych towarzyszących. Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia zarysowywał się trend w kierunku dodatniej korelacji stężenia TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu z 10-letnim ryzykiem złamania w dowolnej lokalizacji wyliczonym z uwzględnieniem informacji o FN BMD u kobiet oraz stężenia Lp(a) w osoczu z 10-letnim ryzykiem złamania biodra wyliczonym bez tej informacji u mężczyzn.

Bizert i wsp. [387] stwierdzili, że korzystny z punktu widzenia CVD profil lipidów, szczególnie wysokie stężenie HDL-cholesterolu, jest niekorzystny z punktu widzenia BMD zmierzonej w kości piętowej metodą ilościowej ultrasonografii zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Wynik ten był istotny nawet po uwzględnieniu wpływu wieku, BMI oraz innych czynników ryzyka CVD, czy osteoporozy. Autorzy wykazali również związek między stężeniem HDL-cholesterolu a BMD zmierzoną w FN i LS metodą DXA, ale po uwzględnieniu wpływu wieku oraz BMI wynik pozostawał istotny jedynie w przypadku mężczyzn. Badania epidemiologiczne wykazały, że niskie stężenie HDL-cholesterolu u osób z cukrzycą typu 2 występuje łącznie z wyższymi wartościami BMD [388, 389], a ponadto niskie stężenie HDL-cholesterolu wykazuje związek z niższym ryzykiem pozakręgowych złamań [388]. Zależność ta dotyczyła wszystkich przebadanych kobiet oraz mężczyzn z wysokim BMI. Jako możliwą przyczynę ujemnego związku wysokich stężeń

HDL-cholesterolu z BMD powyżsi autorzy sugerują wpływ cholesterolu i jego pochodnych (oksysterole) na różnicowanie mezenchymalnych komórek zrębu [387]. Stwierdzono, że oksysterole stymulują różnicowanie mezenchymalnych komórek zrębu do komórek osteogennych, a hamują różnicowanie do adipocytów [390]. Biorąc pod uwagę fakt, że cząsteczki HDL-cholesterolu są zdolne do usuwania oksysteroli z tkanek obwodowych, wysokie stężenie HDL-cholesterolu może negatywnie wpływać na różnicowanie mezenchymalnych komórek zrębu w kierunku komórek osteogennych. Natywne cząsteczki HDL-cholesterolu ponadto indukują apoptozę osteoklastów w badaniach *in vitro* [391]. W prezentowanej pracy, po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących, jako istotna statystycznie zaznaczyła się dodatnia korelacja między stężeniem OPGL a HDL-cholesterolu u hemodializowanych kobiet. W populacji ogólnej Vik i wsp. [392] nie opisywali podobnej zależności między tymi parametrami, wykazali natomiast dodatnią zależność między stężeniem OPG (ale nie OPGL) w surowicy ze stężeniem HDL-cholesterolu w osoczu. Inkubacja miofibroblastów z HDL-cholesterolem zwiększa ponadto sekrecję OPG [393]. Nie jest jasne dlaczego u chorych leczonych powtarzaną HD stężenie HDL-cholesterolu wykazuje związek raczej z drugą składową systemu OPG/OPGL. Niedobór cholesterolu wykazuje działania hamujące na przekazywanie sygnału przez OPGL w osteoklastach ścieżką rapamycyny (mTOR)/ kinazy białka rybosomalnego S6 (S6K). Powyższa sytuacja może wiązać się więc z kompensacyjnym wzrostem stężenia OPGL w surowicy.

Jak wspomniano wyżej, stężenia TCHOL i LDL-cholesterolu w osoczu wykazywały ujemny związek ze parametrami FN BMD u hemodializowanych kobiet. Luegmayer i wsp. [391] wykazali w badaniach *in vitro*, że dodanie LDL-cholesterolu do hodowli osteoklastów może wydłużyć dwukrotnie ich czas przeżycia, a niedobór cholesterolu ma negatywny efekt na przeżycie osteoklastów. Mimo, że niektóre badania nie wykazywały bezpośredniego związku między tymi parametrami [387], w innych, tak jak prezentowanej pracy, opisano

odwrotny związek między hipercholesterolemią a BMD [18, 394]. W badaniach *in vitro* [391, 395] oraz *in vivo* [396] wykazano, że hipercholesterolemia promuje różnicowanie osteoklastów oraz stymuluje wzrost aktywności resorpcyjnej kości. You i wsp. [397] wykazali ponadto, że dieta z dużą zawartością cholesterolu zwiększa u szczurów ryzyko osteoporozy prawdopodobnie w wyniku zahamowania różnicowania i proliferacji osteoblastów. W niektórych badaniach wykazano także związek między podwyższonym stężeniem markerów metabolizmu kostnego a hipercholesterolemią [398], jednak w bieżącej pracy nie stwierdzono takiego związku, za wyjątkiem słabego trendu w kierunku dodatniej korelacji między stężeniem LDL-cholesterolu a stężeniem OC, nieistotnym jednak po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących.

Stwierdzony ujemny związek stężenia TG osoczu z LS BMD u hemodializowanych kobiet wydaje się być sprzeczny z opisywanym przez innych autorów [207, 394] związkiem między obniżonym stężeniem TG a złamaniami kręgow u kobiet po menopauzie. Cui i wsp. [399] stwierdzili jednak istotnie niższą BMD zmierzoną w LS metodą DXA u kobiet przed menopauzą oraz najwyższym stężeniem TG. Podobną zależność opisano między TG a BMD zmierzoną w biodrze także w populacji kobiet przed menopauzą [400]. Interesującą zależność u starszych hemodializowanych chorych w trakcie terapii hormonem wzrostu opisali Viidas i wsp. [401]. Autorzy stwierdzili w trakcie w/w terapii spadek stężenia TG w osoczu oraz przyspieszenie metabolizmu kostnego oszacowanego m. in. na podstawie stężenia OC oraz telopeptydu kolagenu typu I. U kobiet leczonych powtarzaną HD wykazano jednak dodatnią korelację stężenia TG w osoczu z aktywnością BALP i wskaźnikiem OPG/OPGL oraz ujemną ze stężeniem OPGL w surowicy, a u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat trend w kierunku dodatniej korelacji stężenia TG z aktywnością TRAP5b i stężeniem  $\beta$ -CTx. Korelacje te traciły jednak swoją istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej i antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia.

W cytowanych we Wstępie badaniach nie zaobserwowano związku między stężeniem Lp(a) w osoczu a BMD [207] lub też opisywano występowanie niższej BMD zmierzonej w FN lub LS u otyłych kobiet po menopauzie i z aterogennym profilem lipidów, także podwyższonym stężeniem Lp(a) [206]. W bieżącej pracy dla podgrupy kobiet leczonych powtarzaną HD wykazano trend w kierunku ujemnego związku między stężeniem Lp(a) w osoczu a aktywnością BALP w surowicy. U mężczyzn leczonych powtarzaną HD wykazano natomiast trend w kierunku dodatniej zależności między stężeniem Lp(a) w osoczu a BMD zmierzoną w FN i LS. Podobną zależność zaobserwowali Thorsen i wsp. [402] u nastoletnich chłopców. Związek między Lp(a) a BMD był niezależny od masy ciała, poziomu aktywności fizycznej oraz rozwoju w okresie dojrzewania. Thorsen i wsp. [402] sugerują, za innymi autorami [403, 404], że Lp(a) może wykazywać związek z naprawą i wzmacnianiem tkanek. U hemodializowanych mężczyzn w wieku < 60 lat wykazano dodatnie korelacje między stężeniem Lp(a) a aktywnością TRAP5b i stężeniem  $\beta$ -CTx, jednak traciły one istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. W podgrupie starszych mężczyzn leczonych powtarzaną HD po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących wystąpiła natomiast ujemna korelacja Lp(a) ze stężeniem OC w surowicy. Związek między Lp(a) a markerami metabolizmu kostnego u mężczyzn może więc zależeć od wieku. U młodszych mężczyzn w wystąpieniu zależności między stężeniem Lp(a) a aktywnością TRAP5b i stężeniem  $\beta$ -CTx pośredniczy wpływ zmiennych towarzyszących. Jak wspomniano wyżej, OC, która jest produkowana przez osteoblasty, może być także uwalniana do krążenia w trakcie resorpcji kości i wskazywać również na przyspieszony metabolizm kostny [329]. W podgrupie starszych mężczyzn bezpośredni związek między stężeniem Lp(a) a OC może wskazywać na pogorszenie mechanizmów naprawczych w tej podgrupie chorych. Ustalenie, czy istnieje zależność między Lp(a) a BMD u kobiet

i mężczyzn oraz co ją determinuje, wymaga jednak dalszych badań. Zależność ta wydaje się związana z płcią, ale również i wiekiem.

W prezentowanej pracy w grupie chorych leczonych powtarzaną HD ciśnienie tętnicze rozkurczowe wykazywało istotne statystycznie liniowe korelacje - dodatnią ze wskaźnikiem T zmierzonym w LS oraz ujemną z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez uwzględnienia informacji o FN BMD. Przy podziale chorych leczonych powtarzaną HD na podstawie wartości wskaźników T i Z zmierzonych w FN lub LS jedyna statystycznie istotna różnica pod względem ciśnienia tętniczego dotyczyła chorych z osteoporozą a prawidłową masą kostną, wyróżnionych na podstawie wskaźnika T zmierzonego w FN. Różnica ta traciła jednak istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, FBM oraz LBM. Prezentowane wyniki są zgodne z niektórymi danymi z piśmiennictwa, opisującymi dodatni związek między ciśnieniem tętniczym a BMD zmierzoną w różnych lokalizacjach [405]. Inni autorzy wykazują jednak odwrotną zależność między ciśnieniem tętniczym skurczowym lub rozkurczowym a BMD [406-409] lub niewystępowanie takiego związku [410]. Autorzy wykazujący dodatni związek między ciśnieniem tętniczym a BMD wskazują na podaż sodu w diecie jako na czynnik wiążący osteoporozę z ciśnieniem tętniczym [405], inni sugerują zaburzenie równowagi wapniowej w organizmie [406, 407]. Badania te dotyczyły jednak zdrowych osób lub kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

Przyczyna stwierdzonego w prezentowanej pracy dodatniego związku między ciśnieniem tętniczym a BMD u chorych leczonych powtarzaną HD nie jest jasna. Interesujące wyniki badań podali Vogt i wsp. [411]. Wykazali, że u relatywnie zdrowych starszych kobiet, niezależnie od wpływu estrogenów, palenia papierosów, BMI, rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, cukrzycy, zdolności do chodzenia oraz aktywności fizycznej, obniżenie przepływu naczyniowego w kończynach dolnych może być związane ze zwiększoną utratą

masy kostnej w biodrze i kości piętowej. W badaniach na zwierzętach także wykazano niekorzystny wpływ niskiego średniego ciśnienia tętniczego na przepływ krwi przez tkankę kostną [412]. Autorzy sugerują, że mechanizmy kontroli naczynioruchowej, tak jak i rzut serca, wpływają na miejscowy przepływ krwi przez tkankę kostną, który odgrywa istotną rolę w prawidłowym wzroście i naprawie kości [320].

Przyczyna występowania trendu w kierunku dodatniej korelacji między stężeniem  $\beta$ -CTx i OC w surowicy a ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym u kobiet i mężczyzn w wieku < 60 lat leczonych powtarzaną HD również nie jest jasna. Trend w kierunku takiej zależności między opisanymi wyżej markerami metabolizmu kostnego a ciśnieniem tętniczym utrzymuje się także po korekcie względem wpływu takich zmiennych, jak wiek, czas terapii nerkozastępczej, a także FBM, LBM i BMI. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych zarysował się również trend w kierunku dodatniej korelacji między wskaźnikiem OPG/OPGL a ciśnieniem tętniczym rozkurczowym u mężczyzn leczonych powtarzaną HD. W kilku publikacjach opisywano dodatni związek między ciśnieniem tętniczym a stężeniem OPG [413, 414]. Golledge i wsp. [415] wykazali ponadto, że u starszych mężczyzn polimorfizm pojedynczego nukleotydu genu kodującego OPG wiąże się z ciśnieniem tętniczym rozkurczowym. Biorąc pod uwagę opisany wyżej związek OPG z powstawaniem zwapnień w naczyniach [339-343] oraz podobne, choć nie jednoznaczne, sugestie dla OC [416-418] i TRAP [419], związek między podwyższonym stężeniem w surowicy OPG, OC oraz  $\beta$ -CTx a ciśnieniem tętniczym może po części również odzwierciedlać zaburzenia, takie jak sztywność naczyń, czy obecność w nich zwapnień.

Na podstawie powyższych wyników można przypuszczać o istnieniu silnego związku między szeroko pojętym metabolizmem tkanki kostnej a czynnikami ryzyka miażdżycy. Zależność między BMD i markerami metabolizmu kostnego a poszczególnymi czynnikami ryzyka CVD w grupie chorych leczonych powtarzaną HD podlega modyfikacji względem

stanu odżywienia, ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu tkanki tłuszczowej. Zależy jednak także od wieku, płci i prawdopodobnie poziomu hormonów płciowych, których stężenie nie było oznaczane w prezentowanej pracy.

Jednym z badanych w prezentowanej pracy parametrów związanych z otyłością, insulinoopornością i tkanką kostną jest amyлина. W prezentowanej pracy nie wykazano różnic pod względem stężenia amyliny w osoczu u chorych leczonych powtarzającą HD i chorych w 2-3 stadium PChN, a także między poszczególnymi podgrupami chorych hemodializowanych podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w LS oraz wskaźnika Z zmierzonego w FN lub LS. Chorzy z osteoporozą lub osteopenią (na podstawie wskaźnika T zmierzonego w FN) mieli jednak niższe stężenie amyliny niż ci z prawidłową BMD. Stwierdzona istotna różnica między chorymi z osteopenią a prawidłową BMD pod względem stężenia amyliny w osoczu pozostawała istotna statystycznie po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM. W bieżącej pracy, po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących, wykazano trend w kierunku dodatniej korelacji stężenia amyliny w osoczu kobiet leczonych powtarzającą HD z parametrami densytometrycznymi zmierzonymi w FN BMD i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym z uwzględnieniem informacji o FN BMD. Podobny trend u hemodializowanych mężczyzn do dodatniej korelacji stężenia amyliny z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra przestawał być istotny po korekcie względem w/w zmiennych towarzyszących. W analizie regresji przeprowadzonej dla FN BMD zmierzonej w podgrupie kobiet leczonych powtarzającą HD, stężenie amyliny było istotnym dodatnim predyktorem. Stężenie amyliny w osoczu traciło jednak swoją wartość predykcyjną po dołączeniu LBM do modelu. Powyższe wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa, opisującymi niższe stężenie amyliny w osoczu chorych z osteoporozą niż u zdrowych osób [274] oraz znaczenie jej stężenia w osoczu jako predyktora FN BMD u kobiet z jadłowstrętem



psychicznym [275]. Mimo nie występowania w prezentowanej pracy istotnych statystycznie korelacji między stężeniem amyliny w osoczu a antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia, interesująca wydaje się tendencja do odwrotnej korelacji między stężeniem amyliny w osoczu a FBM%BM czy LBM%BM w zależności od płci. Przyczyna takiej różnicy między płciami dla w/w zależności nie jest jasna. Brak zależności między stężeniem amyliny a BMD w podgrupie dializowanych mężczyzn może wynikać m.in. z wyżej opisanej różnicy w powiązaniu między stężeniem amyliny w osoczu a antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia.

U chorych leczonych powtarzaną HD podwyższone stężenie prozapalnych cytokin i innych wykładników zapalenia jest częstsze niż w populacji ogólnej i wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [172, 276, 278, 299]. W prezentowanej pracy zbadano chorych związek między typowymi wykładnikami stanu zapalnego (CRP, WBC, PLT, ferrytyna) oraz stężeniem IL-1 $\beta$  w surowicy a parametrami BMD, 10-letnim ryzykiem złamania wyliczonym przy pomocy FRAX oraz markerami metabolizmu kostnego.

Chorzy leczeni powtarzaną HD wykazywali istotnie niższe WBC i PLT, a znacząco wyższe stężenie ferrytyny w surowicy niż chorzy w 2-3 stadium PChN. Porównując w/w parametry między tymi grupami chorych w zależności od wartości referencyjnych, chorzy leczeni powtarzaną HD częściej wykazywali wartości WBC poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnych. W grupie hemodializowanych chorych stężenia ferrytyny częściej przekraczały właściwy dla niej górny zakres wartości referencyjnych. Interesujące jest, że badane grupy nie różniły się stężeniem CRP w surowicy. Mimo nie włączenia do prezentowanej pracy chorych z aktywnym procesem zapalnym oraz tych, którzy przechodzili zapalenie w ciągu ostatnich dwóch miesięcy poprzedzających badanie, wartości stężenia CRP w surowicy przekraczały górny zakres normy u 45% chorych leczonych powtarzaną HD oraz u 35% chorych w 2-3 stadium PChN. Sugeruje to aktywację przewlekłego stanu zapalnego

już we wczesnych stadiach PChN. Analiza związku między stężeniem CRP a aktywnością BALP i stężeniem OPG w surowicy hemodializowanych chorych została przedstawiona wyżej.

W piśmiennictwie istnieją dane o związku między IL-1 $\beta$  a tkanką kostną [283-288]. W prezentowanej pracy wykazano jedynie trend w kierunku dodatniej korelacji między stężeniem IL-1 $\beta$  w surowicy a wskaźnikiem T zmierzonym w LS u kobiet leczonych powtarzaną HD. Zależność ta traciła ponadto na znaczeniu po uwzględnieniu wpływu takich zmiennych jak wiek, czas terapii nerkozastępczej i parametry składu ciała. U hemodializowanych kobiet stężenie IL-1 $\beta$  w surowicy wykazywało ujemne zależności z aktywnością ALP i stężeniem  $\beta$ -CTx w surowicy, ale podobnie jak opisany wyżej związek traciły one na znaczeniu po korekcie względem zmiennych towarzyszących. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych istotności statystycznej nabrała natomiast ujemna korelacja stężenia IL-1 $\beta$  z aktywnością BALP w surowicy kobiet leczonych powtarzaną HD. U hemodializowanych chorych, a zwłaszcza mężczyzn, wystąpił ponadto trend w kierunku dodatniej zależności między stężeniem IL-1 $\beta$  a OPGL w surowicy, jednak nie występowanie istotności statystycznej dla tej zależności po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych sugeruje pośredni charakter tej zależności. Mimo nie występowania różnic w stężeniu IL-1 $\beta$  u kobiet i mężczyzn leczonych powtarzaną HD, zastanawia różnica w stwierdzanych korelacjach tej cytokiny. U hemodializowanych kobiet występują liczne dodatnie korelacje między IL-1 $\beta$  a antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia, natomiast u mężczyzn leczonych powtarzaną HD nie stwierdza się takich korelacji. Opisana wyżej zależność między stężeniem IL-1 $\beta$  a wskaźnikiem T zmierzonym w LS u kobiet wydaje się wynikać właśnie z tych powiązań. Przyczyny odmiennej zależności między stężeniem IL-1 $\beta$  a markerami metabolizmu kostnego i antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia u hemodializowanych kobiet i mężczyzn nie są jasne, jednak zależne od płci różnice we

wpływie IL-1 $\beta$  na ubytek kości korowej zmierzonej w ilościowej tomografii komputerowej były opisywane już przez innych autorów [288]. Być może pewną rolę odgrywa tu estrogen, który pełni ważną rolę w regulowaniu produkcji i aktywności zapalnych cytokin, w tym m. in. IL-1 $\beta$  [420]. W przypadku niedoboru estrogenów poziom zapalnych cytokin wzrasta, co stymuluje osteoklastogenezę i prowadzi do ubytku tkanki kostnej. Wykazano, że stężenia zapalnych cytokin są wyższe u kobiet po niż u kobiet przed menopauzą [421].

U kobiet leczonych powtarzaną HD wykazano także ujemną korelację między BMD i wskaźnikiem T zmierzonymi w FN a liczbą WBC. Korelacje te traciły jednak swoją istotność statystyczną po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI. Gerz i wsp. [422] opisali odwrotną zależność między liczbą WBC a roczną zmianą w zawartości mineralnej kości i BMD u zdrowych kobiet po menopauzie. Komórki układu odpornościowego mogą zaburzać równowagę między osteoklastami a osteoblastami poprzez sekrecję cytokin, które wpływają na komórki prekursorowe kości [423]. W grupie hemodializowanych kobiet, ale i u starszych mężczyzn, występował wyraźny trend w kierunku ujemnej zależności między markerami metabolizmu kostnego (TRAP5b,  $\beta$ -CTx, OC) a liczbą WBC. U kobiet leczonych powtarzaną HD trend w tym kierunku utrzymywał się dla TRAP5b,  $\beta$ -CTx oraz dodatkowo - PTH, nawet po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących. Kim i wsp. [424] wykazali ponadto dodatni związek między liczbą WBC, ale także PLT i czerwonych krwinek a BMD u kobiet po menopauzie. Autorzy ci [424] upatrują przyczyny powyższego związku w dodatniej zależności między osteoblastami a komórkami macierzystymi hematopoezy, a także w związku między ubytkiem masy kostnej oraz zaburzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i zastępowaniem komórek macierzystych hematopoezy przez tkankę tłuszczową. Złożoność wzajemnych zależności między układem odpornościowym a metabolizmem tkanki kostnej oraz występowanie licznych zaburzeń, także hematopoezy, u chorych leczonych powtarzaną HD może przekładać się na brak klarownego

związku między liczbą WBC, stężeniem IL-1 $\beta$  a BMD i markerami metabolizmu kostnego w tej grupie chorych.

Związek między liczbą PLT a BMD zmierzoną w LS zaobserwowano u mężczyzn leczonych powtarzaną HD. W piśmiennictwie istnieją liczne dane na temat roli płytek w metabolizmie tkanki kostnej. Wpływ płytek na kość może być rozpatrywany w dwóch kategoriach - ostrej (np. złamanie) oraz przewlekłej (np. osteoporoza) [425]. Stan zapalny stanowi jeden ze znanych patologicznych czynników wpływających na metabolizm kości [426]. Płytki krwi są zaangażowane w regulację stanu zapalnego poprzez swoje interakcje z leukocytami oraz komórkami śródbłonna [427, 428], a ich wpływ na kość jest złożony z powodu licznych komórkowych interakcji czynników wzrostu, mediatorów procesu zapalnego i cytokin. Czynniki wzrostu uwalniane z płytek promują tworzenie kości poprzez wpływ na proliferację komórek osteogennych, chemotaksję, różnicowanie oraz stymulowanie produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej [425]. Ogino i wsp. [429] wykazali hamujący wpływ osocza bogatego w płytki na osteoklastogenezę i zwiększenie sekrecji OPG. Gruber i wsp. [430] wykazali natomiast odwrotne działanie osocza bogatego w płytki. Główny efekt zależy jednak od ekspresji specyficznych śródbłonkowych genów dla osteogenezy i osteoklastogenezy [431]. Istnieje też możliwość, że płytki wpływają na osteoklastogenezę poprzez jeszcze inne ścieżki sygnałowe, jak np. p38 lub c-Jun NH2-końcowa kinaza [386]. Podsumowanie możliwego wpływu czynników uwalnianych przez płytki na tkankę kostną został przedstawiony w Tabeli LXXVI (str. 197).

Opisana powyżej rola płytek w remodelingu tkanki kostnej wydaje się szczególnie interesująca w kontekście PChN oraz leczenia powtarzaną HD. Chorzy leczeni powtarzaną HD wykazują większą ilość zdegranulowanych płytek krwi, które cechują się mniejszą objętością oraz krótszym okresem przeżycia [432, 433]. Badania wykazują, że właśnie

Tabela LXI. Czynniki uwalniane przez płytki i ich potencjalny wpływ na tkankę kostną (za Sharif i wsp. [386])

CZYNNIK	MOŻLIWE DZIAŁANIE
<b>PDGF</b>	Proliferacja osteoblastów
<b>EGF</b>	Współpraca z OPGL w różnicowaniu osteoklastów
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Stymulacja syntezy OPG
<b>Tromboxan A<sub>2</sub></b>	Indukcja osteoklastogenezy
<b>Prostaglandyny (serii E i F)</b>	Wpływ na funkcję osteoklastów i różnicowanie osteoblastów, hamowanie produkcji OPG
<b>Prostaglandyna E<sub>2</sub></b>	Stymulacja ekspresji OPGL na osteoblastach, współpraca z OPGL i czynnikiem stymulującym kolonię makrofagów (M-CSF) oraz hamowanie formowania osteoklastów

EGF - nabłonkowy czynnik wzrostu, OPG - osteoprotegeryna, OPGL- ligand dla osteoprotegeryny, PDGF - czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego, TGF- $\beta$  - transformujący czynnik wzrostu  $\beta$

w trakcie zabiegu HD płytki krwi ulegają aktywacji i degranulacji [434, 435]. W bieżącej pracy wykazano odwrotne korelacje między PLT a wszystkimi parametrami densytometrycznymi zmierzonymi w LS u mężczyzn leczonych powtarzającą HD. W tej podgrupie chorych PLT były także ujemnymi predyktorami w modelu regresji dla LS BMD. U hemodializowanych kobiet nie stwierdzono wyraźnej tendencji do występowania związku liczby PLT z BMD, jednak liczba PLT korelowała dodatnio z 10-letnim ryzykiem złamania biodra, szczególnie po korekcie względem wpływu zmiennych towarzyszących. U chorych leczonych powtarzającą HD podzielonych w zależności od wartości wskaźnika Z zmierzonego w LS, po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz FBM i LBM, stwierdzono trend w kierunku istotności dla różnicy w liczbie PLT u kobiet i mężczyzn. Kobiety z niską masą kostną wykazywały mniejszą liczbę PLT, natomiast mężczyźni - większą, przy czym właśnie różnica w liczbie PLT u kobiet była istotna statystycznie. Dokładna natura związku między niską BMD a płytkami oraz wyjaśnienie różnicy między płciami pod względem kierunku i nasilenia tej zależności w grupie hemodializowanych chorych nie jest znana i w celu jej wyjaśnienia wymagane są dalsze badania.

W podgrupie chorych leczonych powtarzającą HD z osteoporozą (na podstawie wskaźnika T zmierzonego w LS) stwierdzono wyższe stężenie ferrytyny niż u chorych z osteopenią lub

prawidłową BMD. Przy podziale na podgrupy wg wskaźnika Z zmierzonego w LS chorzy z niską masą kostną wykazywali wyższe stężenie ferrytyny w surowicy niż chorzy z prawidłową masą kostną. Różnice te były istotne nawet po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących. Nie stwierdzono podobnych różnic przy podziale chorych pod względem parametrów zmierzonych w FN. Nie wykazano także różnic między wszystkimi w/w podgrupami pod względem stężenia żelaza w surowicy oraz TIBC.

Stężenie ferrytyny w surowicy kobiet leczonych powtarzaną HD wykazywało trend w kierunku ujemnej zależności ze wskaźnikiem Z zmierzonym w LS. W tej podgrupie chorych dodatnie korelacje stwierdzono natomiast między parametrami BMD zmierzonymi w LS a TIBC oraz wykazano trend w tym kierunku dla zmierzonych w FN parametrów BMD ze stężeniem żelaza w surowicy. U hemodializowanych mężczyzn stwierdzono natomiast trend w kierunku ujemnej korelacji między wskaźnikiem T i Z zmierzonymi w LS a stężeniem żelaza w surowicy. Wyżej opisane zależności traciły jednak swój charakter po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, FBM, LBM oraz BMI. Po korekcie względem wpływu tych zmiennych TIBC wykazywało wyraźny dodatni związek z parametrami FN BMD. W grupie chorych leczonych powtarzaną HD stężenie żelaza w surowicy wykazało zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, trend w kierunku statystycznie istotnej ujemnej korelacji ze wskaźnikiem OPG/OPGL. Po uwzględnieniu wpływu zmiennych towarzyszących, stężenie ferrytyny korelowało dodatnio ze stężeniem OPGL w surowicy, a ujemnie ze wskaźnikiem OPG/OPGL, jednak tylko w podgrupie kobiet. U chorych z neuroblastoma stwierdzono natomiast zależność między stężeniem ferrytyny a OPG w surowicy [436]. Prawdopodobne jest, że żelazo i ferrytyna mogą wpływać na metabolizm kostny poprzez układ OPG - OPGL. W celu potwierdzenia tego przypuszczenia wymagane są jednak dalsze badania.

Yang i wsp. [437] w badaniach *in vivo* stwierdzili, że myszy kumulujące żelazo cechują się obniżoną BMD. Podobną zależność między nieprawidłową BMD a wysokim stężeniem ferrytyny stwierdzono także u chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową [438]. Istnieją również doniesienia o niekorzystnym wpływie niedoboru żelaza na tkankę kostną. Katsumata i wsp. [439] stwierdzili, że znaczny niedobór żelaza upośledza nie tylko tworzenie kości, ale także jej resorpcję. Ponadto inni autorzy wykazali, że doustna suplementacja żelaza u zdrowych kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą wpływa korzystnie na BMD zmierzoną w biodrze [440]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, wydaje się, że nieprawidłowy metabolizm żelaza wiąże się z upośledzonym metabolizmem tkanki kostnej. Nieprawidłowe wykorzystywanie żelaza, reprezentowane w grupie chorych leczonych powtarzaną HD przez wysokie stężenia ferrytyny w surowicy, może przekładać się na obniżoną LS BMD. Wyższe stężenie żelaza w surowicy może odzwierciedlać jego prawidłowy metabolizm i w związku z tym wykazywać dodatnią zależność z parametrami FN BMD w tej grupie chorych. W bieżącej pracy stwierdzono trend w kierunku dodatniej korelacji między stężeniem żelaza a parametrami FN BMD u kobiet, a ujemnej - z parametrami LS BMD u mężczyzn. Po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, LBM i FBM, a także występowania CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy, zaznaczyła się różnica w stężeniu żelaza między płciami, ale także mężczyznami podzielonymi w zależności od wieku. Kobiety charakteryzowały się najniższym stężeniem żelaza w surowicy. Opisywane różnice w kierunku powyższych zależności mogą wynikać więc z nieustalonego bliżej w prezentowanej pracy punktu odcięcia, poniżej i powyżej którego następuje zmiana kierunku zależności między parametrami gospodarki żelazowej a BMD. W interpretacji należy dodatkowo uwzględnić fakt, że wpływ wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia znosi opisane wyżej zależności między BMD a żelazem i ferrytyną. Wpływ zmiennych

towarzyszących, w tym antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia ma również znaczenie w przypadku związku między TIBC a BMD, zwłaszcza że parametr ten wykazuje w prezentowanej pracy dodatnie korelacje z parametrami składu ciała (tylko u hemodializowanych mężczyzn). Odwrotne korelacje między stężeniem ferrytyny a niektórymi antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia u hemodializowanych chorych mogą dodatkowo nasilać negatywny wpływ wysokich stężeń ferrytyny na BMD.

U hemodializowanych kobiet i starszych mężczyzn w prezentowanej pracy występowała ponadto tendencja, podlegająca w różnym stopniu modyfikacji po uwzględnieniu zmiennych towarzyszących, do ujemnej zależności między stężeniem ferrytyny a poziomem markerów metabolizmu kostnego (TRAP5b,  $\beta$ -CTx, OC). Dodatkowo w podgrupie kobiet stężenie żelaza wykazywało ujemną korelację ze stężeniem PTH po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych, a TIBC z aktywnością ALP i BALP w podgrupie mężczyzn leczonych powtarzaną HD. Yang i wsp. [437] stwierdzili w badaniach *in vitro*, że żelazo, szczególnie w nieorganicznej formie oraz w mniejszym zakresie ferrytyna i transferyna, hamują różnicowanie preosteoblastów oraz aktywność ALP w osteoblastach. Ponadto żelazo obniża ilość mRNA m. in. dla osteokalcyny. Zariou i wsp. [441] w badaniach *in vitro* wykazali ponadto, że ferrytyna, która wykazuje właściwości antyoksydacyjne i chroni śródbłonek przed niszczącym działaniem hemu i oksydantów [442], hamuje kalcyfikację w komórkach mięśni gładkich aorty i ich różnicowanie w kierunku komórek podobnych do osteoblastów. Dodanie hemu do hodowli komórek, ekspozycja komórek na żelazo oraz sama ferrytyna obniżały aktywność ALP i stężenie OC w medium komórkowym, przy czym efekt był w dużym stopniu zależny od zdolności komórek do syntezy ferrytyny. Stwierdzone w prezentowanej pracy ujemne zależności między ferrytyną, żelazem i TIBC a markerami metabolizmu kostnego mogą wynikać właśnie z opisanego wyżej działania parametrów gospodarki żelazowej.



Wszystkie opisane wyżej wykładniki stanu zapalnego (CRP, IL-1 $\beta$ , WBC, PLT i ferrytyna) wykazywały tendencję do dodatniej korelacji z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym zarówno bez, jak i z uwzględnieniem informacji o BMD w podgrupie leczonych powtarzającą HD kobiet po menopauzie. Zależności te były widoczne szczególnie po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz wybranych antropometrycznych wskaźników stanu odżywienia. Sugeruje to istnienie związku między tymi wykładnikami stanu zapalnego, nie tylko z wiekiem, BMI i BMD zmierzoną w FN używanymi do wyliczenia FRAX, ale też z innymi czynnikami uwzględnionymi w budowaniu algorytmu FRAX. Co ciekawe u starszych hemodializowanych mężczyzn podobny związek wystąpił jedynie dla liczby PLT, natomiast stężenie ferrytyny wykazało odwrotną zależność z 10-letnim ryzykiem złamania biodra wyliczonym z uwzględnieniem informacji o FN BMD po uwzględnieniu wpływu w/w zmiennych, co może po części wiązać się z tendencją do dodatniej zależności między stężeniem ferrytyny a BMD i wskaźnikiem T zmierzonymi właśnie w FN u wszystkich mężczyzn leczonych powtarzającą HD.

W prezentowanej pracy do wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w DL i biodra użyto algorytmu FRAX. 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego wyliczono bez i z uwzględnieniem informacji o BMD, a następnie porównano obydwie metody w podgrupach kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat leczonych powtarzającą HD. W obu podgrupach po wprowadzeniu do algorytmu FRAX informacji o FN BMD uzyskiwano istotnie wyższe wartości 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego. Analiza przeprowadzona między różnicą powstałą w wyniku odjęcia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego wyliczonego z uwzględnieniem informacji o FN BMD od tego wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w FN ujawniła istnienie silnych ujemnych korelacji. Wyżej opisane różnice wynikają najprawdopodobniej z samej budowy algorytmu FRAX. Kalkulator FRAX zawiera niejasną definicję wtórnej osteoporozy. Jeśli do

modelu zostanie wprowadzona wartość BMD, wprowadzenie informacji o wtórnej osteoporozie nie zmienia wyliczonego wyniku [60]. W definicji wtórnej osteoporozy z przyczyn opisanych we Wstępie, nie uwzględniono PChN, ani żadnego z jej stadiów. W związku z kryteriami włączania do badania, chorzy mieli zaznaczone istnienie wtórnej osteoporozy jedynie w przypadku chorowania przez nich na cukrzycę typu 1. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe fakty, zdecydowano o wykonaniu ponownego wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego z zaznaczeniem u wszystkich badanych chorych "tak" w polu wtórnej osteoporozy. Postępowanie takie zniwelowało istotność statystyczną różnicy między wyliczeniem 10-letniego ryzyka osteoporotycznego z informacją o FN BMD a tym wyliczonym bez uwzględnienia wartości BMD. Analiza korelacji między różnicą powstałą w wyniku odjęcia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego wyliczonego w ten sposób od tego wyliczonego z uwzględnieniem informacji o FN BMD a wskaźnikiem T zmierzonym w FN charakteryzowała się mniej ujemnym, choć nadal istotnym statystycznie współczynnikiem korelacji zarówno w podgrupie hemodializowanych kobiet po menopauzie, jak i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat. U większej liczby osób zaobserwowano też występowanie ujemnej różnicy między obiema metodami wyliczania FRAX niż w przypadku niezaznaczenia "tak" w polu wtórnej osteoporozy. Statystyka Blanda-Altmana również uwidoczniała wyraźną rozbieżność między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym z i bez uwzględnienia informacji o BMD, szczególnie w przypadku hemodializowanych kobiet po menopauzie. Uwzględnienie stadium 5D PChN jako przyczyny wtórnej osteoporozy w trakcie wyliczania 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy algorytmu FRAX bez uwzględnienia informacji o BMD zmniejszało nieco opisywaną rozbieżność, wydaje się jednak, że w niewystarczającym stopniu, zwłaszcza w przypadku hemodializowanych kobiet po menopauzie. Nie jest jasne, czy można więc przyjąć tego typu rozwiązanie przy wyliczaniu 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy

algorytmu FRAX. W piśmiennictwie istnieją bardzo różne dane na temat wartości predykcyjnej algorytmu FRAX z użyciem lub bez użycia informacji o FN BMD zależne od regionu świata, wieku badanej populacji czy obecności danej jednostki chorobowej. W populacji hiszpańskiej FRAX wyliczony bez uwzględnienia informacji o BMD zaniża ryzyko złamania u kobiet po 50 roku życia [443], a w przypadku kanadyjskiego modelu FRAX uzyskiwano lepszą wartość dyskryminacyjną jeśli uwzględniono informację o FN BMD zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn. Trémollières i wsp. [444] stwierdzili, że w populacji kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub zaraz po menopauzie przydatność kalkulatora FRAX do oszacowania ryzyka złamania nie ma znacząco lepszej predykcyjności złamań niż sama BMD. Inni autorzy [445] wykazali natomiast, że w populacji starszych kobiet (w wieku 65 lat lub starszych) nie ma różnic między obiema metodami wyliczania 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy tego algorytmu. Goodhand i wsp. [446] skłaniają się ku pogładowi, że w grupie chorych z nieswoistym zapaleniem jelit 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego wyliczone przy pomocy FRAX bez informacji o BMD w odpowiednim stopniu pozwala na przewidywanie ryzyka złamania, co może pozwolić na redukcję badań densytometrycznych w tej grupie chorych. Kliniczna przydatność algorytmu FRAX w grupie chorych leczonych powtarzającą HD nie została jednak zbadana i nie można w związku z tym wnioskować o możliwości korzystania z którejkolwiek metody wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego przy pomocy FRAX u hemodializowanych chorych. Metoda wyliczania 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego z uwzględnieniem informacji o FN BMD, jako metoda dająca wyższe wyniki, może być jednak lepszą alternatywą.

W różnych regionach świata prawdopodobieństwo złamania i śmierci znacznie się różnią [54], stąd FRAX musi zostać skalibrowany w oparciu o znaną epidemiologię złamań i śmierci w danym regionie. W bieżącej pracy wykazano, że 10-letnie ryzyko złamania

osteoporotycznego w DL i biodra, wyliczone bez i z uwzględnieniem informacji o FN BMD, jest predyktorem śmiertelności z przyczyn ogólnych w grupie chorych leczonych powtarzaną HD. Zależność ta wydaje się jednak warunkowana związkiem między 10-letnim ryzykiem złamania oszacowanym na podstawie algorytmu FRAX a wiekiem oraz BMI. Po uwzględnieniu wpływu m. in. tych zmiennych nie wykazano już związku między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a śmiertelnością z przyczyn ogólnych w tej grupie chorych. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku wskaźnika T zmierzonego w FN. Wskaźnik ten był predyktorem śmiertelności ogólnej w grupie chorych leczonych powtarzaną HD, a także zarysowywała się tendencja w kierunku istotności samej FN BMD, wyrażonej w  $g/cm^2$  (dane nie pokazane). Po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz BMI parametry te traciły jednak swoją wartość predykcyjną w stosunku do śmiertelności z przyczyn ogólnych.

Znaczenie BMD jako predyktora całkowitej śmiertelności w tej grupie chorych było opisywane także przez innych autorów. Khono i wsp. [447] wykazali, że ubytek kości gąbczastej, ale nie korowej, jest predyktorem śmiertelności z przyczyn ogólnych u mężczyzn leczonych powtarzaną HD. Taal i wsp. [448] wykazali, że pojedynczy pomiar masy kostnej biodra jest predyktorem śmiertelności z przyczyn ogólnych w grupie obejmującej obie płcie. Chorzy z osteopenią lub osteoporozą mieli, w ciągu blisko trzech lat obserwacji, zwiększone ryzyko zgonu odpowiednio 3,3- i 4,3-krotnie. W prezentowanej pracy nie wykazano jednak istotnej różnicy między przeżyciem chorych podzielonych pod względem wskaźnika T zmierzonego w FN, mimo jego znaczenia jako predyktora śmiertelności ogólnej. Autorzy [448] w analizie osteopenii czy osteoporozy jako predyktorów śmiertelności nie uwzględnili ponadto zależności między BMD a wiekiem, czy BMI. Khono i wsp. [447] uwzględnili wprawdzie w swojej analizie wiek oraz długość leczenia HD, nie uwzględnili natomiast parametrów składu ciała, a jedynie stężenie albumin w surowicy. Związek między BMD

a śmiertelnością z przyczyn ogólnych, ale też i sercowo-naczyniowych, był opisywany również dla populacji ogólnej [449-451], także po uwzględnieniu wpływu wieku i masy ciała. Jako wyjaśnienie powyższej sytuacji sugerowane jest, że obniżona masa kostna stanowi wskaźnik wiążący ogólny stan zdrowia z innymi zmiennymi wpływającymi na śmiertelność [449]. Z drugiej strony związek między obniżoną masą kostną a zwiększonym ryzykiem śmierci w wyniku udaru [449], choroby wieńcowej [450] lub śmiertelności ze wszystkich powodów sercowo-naczyniowych [451] sugeruje istnienie związku między BMD a chorobą naczyń.

W prezentowanej pracy starano się uwidocznic istniejącą w grupie chorych leczonych powtarzaną HD sieć wzajemnych powiązań między patologią tkanki kostnej, czynnikami ryzyka CVD i stanem zapalnym poprzez znajdowanie zależności między wybranymi parametrami, charakteryzującymi daną patologię. Prezentowana praca cechuje jednak wiele ograniczeń, oprócz niewielkiej liczności poszczególnych grup i podgrup chorych, to także nieoznaczenie parametrów mogących odpowiadać za obserwowane związki - np. stężeń hormonów płciowych, czy wiążących je białek. Silną stroną pracy wydaje się natomiast szerokie podejście do zagadnienia o związku między parametrami opisującymi tkankę kostną a wskaźnikami stanu odżywienia, ryzyka CVD oraz stanu zapalnego, a także wykazanie odmienności zależnych od płci i wieku w związkach między badanymi parametrami.

## 6. WNIOSKI

1. Między leczonymi powtarzaną HD kobietami a mężczyznami w wieku  $\geq 60$  lat, zaznaczają się wyraźne odrębności w zależnościach między parametrami opisującymi zaburzenia tkanki kostnej a wskaźnikami stanu odżywienia, czynnikami ryzyka CVD oraz wykładnikami stanu zapalnego, mimo niewystępowania różnic pod względem BMD oraz poziomów markerów metabolizmu kostnego.

2. Hemodializowani mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat w stosunku do młodszych mężczyzn leczonych powtarzaną HD wykazują tendencję nie tylko do różnicy w BMD oraz poziomie niektórych markerów metabolizmu kostnego, ale też do odmiennych zależności między parametrami opisującymi zaburzenia tkanki kostnej, a także między nimi a wskaźnikami stanu odżywienia, czynnikami ryzyka CVD oraz wykładnikami stanu zapalnego.

3. Parametry składu ciała oraz metabolizm tkanki tłuszczowej, określony m. in. poprzez stężenie ADPN i leptyny w surowicy, są jednymi z głównych czynników łączących zaburzenia dotyczące tkanki kostnej z czynnikami ryzyka CVD oraz stanem zapalnym w grupie chorych leczonych powtarzaną HD. Charakter tego związku jest złożony i zależności między poszczególnymi parametrami u badanych chorych wykazują tendencję do różnic wynikających z wpływu płci oraz wieku.

4. U badanych chorych leczonych powtarzaną HD istnieje wyraźny trend w kierunku niższych wartości parametrów BMD zmierzonych w FN u chorych z rozpoznaną CVD lub inną chorobą naczyń na tle miażdżycy w stosunku do chorych bez takiego rozpoznania. Zależność ta jest szczególnie widoczna u hemodializowanych kobiet po menopauzie.

5. U leczonych powtarzaną HD kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat istnieją różnice między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o FN BMD. Różnica między

obiema metodami może zostać częściowo zmniejszona poprzez uznanie stadium 5D PChN za przyczynę wtórnej osteoporozy w trakcie wyliczania 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy w/w kalkulatora. Możliwość stosowania algorytmu FRAX u hemodializowanych chorych wymaga jednak dalszych badań.

6. U chorych leczonych powtarzaną HD aktywność ALP, BALP, stężenie OC w surowicy oraz w mniejszym stopniu aktywność TRAP5b wykazują związek ze śmiertelnością z przyczyn ogólnych niezależnie od płci, wieku, czy BMI. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych podobny związek nie jest wykazywany dla parametrów BMD oraz wyliczonego przy pomocy algorytmu FRAX 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego.

7. Patologia dotycząca tkanki kostnej, powiązana z czynnikami ryzyka CVD, stanem odżywienia oraz stanem zapalnym, jest już obecna u chorych w 2-3 stadium PChN i ulega nasileniu u chorych leczonych powtarzaną HD.

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Kanis JA, Borgstorm F, De Leat C i wsp.: Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005, 16, 581 - 589.
2. Światowa Organizacja Zdrowia: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994, Raport techniczny nr 843, 1 - 129.
3. Ioannidis G, Papaioannu A, Hopman WM i wsp.: Relation between fractures and mortality results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009, 181, 265 - 271.
4. Kanis JA w imieniu Naukowej Grupy Światowej Organizacji Zdrowia: Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
5. Melton LJ 3rd.: Adverse outcomes of osteoporotic fractures in general population. *J Bone Miner Res* 2003, 18, 1139 - 1141.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A i wsp.: Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000, 11, 669 - 674.
7. Lorenc RS, Misirowski W, Karczmarewicz E: Critical points in strategies for the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Polish J Endocrinol* 2009, 60, 124 - 133.
8. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS i wsp.: Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010, 152, 380 - 390.
9. Jevtic V.: Imagine of renal osteodystrophy. *Eur J Radiol* 2003, 46, 85 - 95.
10. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RMA i wsp.: Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: A new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006, 69, 1852 - 1857.



11. Jadoul M: Towards the prevention of bone fracture in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 3377 - 3380.
12. Jadoul M, Albert JM, Akiba T i wsp.: Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006, 70, 1358 - 1366.
13. Kneko TM, Foley RN, Gilbertson DT i wsp.: Clinical epidemiology of long-bone fractures in patients receiving hemodialysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007, 457, 188 -193.
14. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG: A rational guide to reducing fracture risk in dialysis patients. *Semin Dial* 2010, 23, 43 - 54.
15. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C i wsp.: The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003, 14, 520 - 524.
16. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D i wsp.: Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1999, 9, 206 - 213.
17. Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fracture in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000, 36, 1115 - 1121.
18. Kanis JA, Johnell O, De Laet C i wsp.: A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004, 35, 375 - 382.
19. Johnell O, Kanis JA, Oden A i wsp.: Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005, 20, 1185 - 1194.
20. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE i wsp.: Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004, 34, 195 - 202.

21. Linberg JS, Moe SM: Osteoporosis in end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 1999, 19, 115 - 122.
22. Schulz E, Arfai K, Liu X i wsp.: Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 4246 - 4253.
23. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ i wsp.: Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009, 14, 105 - 112.
24. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP i wsp.: Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008, 11, 75 - 91.
25. Cunningham J, Spraugue SM, Cannata-Andia J i wsp.: Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004, 43, 566 - 571.
26. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 42 (supl. 3), 1-202.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Supl* 2009, 113, S1 - S130.
28. McCloskey EV, Johansson H, Oden A i wsp.: From relative risk to absolute fracture risk calculation: The FRAX algorithm. *Curr Osteoporos Rep* 2009, 7, 77 - 83.
29. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J i wsp.: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996, 11, 1010 - 1018.

30. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN i wsp.: Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994, 4, 277 - 282.
31. Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L: Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000, 11, 680 - 687.
32. Melton LJ 3rd: History of the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc* 1996, 71, 266 - 274.
33. Melton LJ 3rd: The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int* 2001, 69, 179 - 181.
34. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D i wsp.: Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res* 2007, 22, 135 - 141.
35. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV i wsp.: The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002, 17, 1051 - 1056.
36. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV i wsp.: Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004, 19, 1172 - 1180.
37. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H i wsp.: Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000, 11, 265 - 270.
38. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M i wsp.: Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 998 - 1004.

39. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E i wsp.: Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003, 32, 78 - 85.
40. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C i wsp.: Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2002, 13, 593 - 599.
41. Svanborg A: Seventy-year-old people in Gothenburg a population study in an industrialized Swedish city. II. General presentation of social and medical conditions. *Acta Med Scand Suppl* 1977, 611, 5 - 37.
42. Kanis JA, Oden A, Johnell O i wsp.: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007, 18, 1033 - 1046.
43. Schott AM, Cormier C, Hans D i wsp.: How hip and whole body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998, 8, 247 - 254.
44. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS i wsp.: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995, 332, 767 - 773.
45. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM i wsp.: Health burden of hip and other fractures in Australia beyond 2000. Projections based on the Geelong Osteoporosis Study. *Med J Aust* 1999, 170, 467 - 470.
46. Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM i wsp.: The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1998, 13, 1337 - 1342.

47. Gluer CC, Eastell R, Reid DM i wsp.: Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004, 19, 782 - 793.
48. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P i wsp.: The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int* 2006, 17, 471 - 477.
49. Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ i wsp.: Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM*, 2004, 97, 569 - 574.
50. Walley T, Mantgani A: The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997, 350, 1097 - 1099.
51. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C i wsp.: Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 2003, 18, 1261 - 1266.
52. Anderson GL, Manson J, Wallace R i wsp.: Implementation of the Women's Health Initiative study design. *Ann Epidemiol* 2003, 13, S5 - S17.
53. Yoshimura N, Takijiri T, Kinoshita H i wsp.: Characteristics and course of bone mineral densities among fast bone losers in a rural Japanese community: the Miyama Study. *Osteoporos Int* 2004, 15, 139 - 144.
54. Kanis JA, Johnell O, De Leat C i wsp.: International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002, 17, 1237 - 1244.
55. Czerwiński E, Badurski J, Lorenc R i wsp.: Wytyczne w sprawie diagnostyki osteoporozy - oceny ryzyka złamania w Polsce. *Zeszyt Edukacyjny Osteoporoza i choroby metaboliczne kości. Med Dypł* 2010, 30, 2 - 6.

56. Marcinkowska M, Ignaszak-Szczepaniak M, Wawrzyniak A i wsp.: A discussion of the intervention thresholds in osteoporosis treatment in Poland. *Endokrynol Pol* 2011, 62, 30 - 36.
57. Czerwiński E, Kanis JA, Osieleniec J i wsp.: Evaluation of FRAX to characterize fracture risk in Poland. *Osteoporos Int* 2011, 22, 2507 - 2512.
58. Silverman SL, Calderon AD: The utility and limitations of FRAX: A US perspectives. *Curr Osteoporos Rep* 2010, 8, 192 - 197.
59. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS: FRAX facts. *J Bone Miner Res* 2009, 24, 1 - 3.
60. Ott SM: Review article: Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. *Nephrology* 2009, 14, 395 - 403.
61. Roodman GR: Advances in bone biology: The osteoclast. *Endocr Rev* 1996, 17, 308 - 332.
62. Suda T, Nakamura I, Jimi E i wsp.: Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 869 - 879.
63. Suda T, Takahashi N, Martin TJ: Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992, 13, 66 - 80.
64. Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC: The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 1999, 73 (supl.), 20 – 25.
65. Pecovnic-Balon B, Bren A: Bone histomorphometry is still the golden standard for diagnosing renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 2000, 54, 463 – 469.
66. Martin TJ, Ng KW: Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. *J Cell Biochem* 1994, 56, 357 - 366.
67. Martin TJ, Romas E, Gillespie MT: Interleukins in the control of osteoclast differentiation. *Crit. Rev. Eucaryot Gene Expr* 1998, 8, 107 - 123.

68. Martin TJ, Udagawa N: Hormonal regulation of osteoclast function. *Trends Endocrinol Metab* 1998, 9, 6 - 12.
69. Suda T, Udagawa N, Takahashi N: Osteoclast generation. W: Raisz LC, Rodan CA, Blezikian JP (eds) *Principle of Bone Biology*. Academic Press San Diego CA, 1996, 87 - 102
70. Yamamoto M, Murakami T, Nishikawa M i wsp.: Hypocalcemic effect of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in the thyroparathyroidectomized rat. *Endocrinology* 1998, 139, 4012 – 4015.
71. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR i wsp.: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 2 – 12.
72. Mizuno A, Amizuka N, Irie K i wsp.: Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 247, 610 – 615.
73. Suda T, Takahashi N, Udagawa N i wsp.: Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999, 20, 345 – 357.
74. Chu P, Chao TY, Lin YF i wsp.: Correlations between histomorphometry parameters of bone resorption and serum type 5b tartrate-resistant acid phosphatase in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003, 41, 1052 – 1059.
75. Tomoyasu A, Goto M, Fujise N i wsp.: Characterization of monomeric and homodimeric forms of osteoclastogenesis inhibitory factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 245, 382 – 387.
76. Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M i wsp.: Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem* 1998, 273, 5117 – 5123.

77. Yano K, Tsuda E, Washida N i wsp.: Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999, 14, 518 – 527.
78. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR i wsp.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998, 12, 1260 -1268.
79. Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M i wsp.: Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 250, 229 – 234.
80. Hakeda Y, Kobayashi Y, Yamagushi K i wsp.: Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 251, 796 – 801.
81. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR i wsp.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997, 89, 309 - 319.
82. Lacey DL, Timms E, Tan HL i wsp.: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93, 165 - 176.
83. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N i wsp.: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin-/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998, 95, 3597 - 3602.
84. Wong BR, Rho J, Arron J i wsp.: TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T-cell. *J Biol Chem* 1997, 272, 25190 - 25194.
85. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL i wsp.: A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997, 390, 175 - 179.



86. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I i wsp.: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999, 397, 315 - 323.
87. Grigorie D, Neascu E, Marinescu M i wsp.: Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom J Intern Med* 2003, 41, 409 - 415.
88. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C i wsp.: Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr* 2003, 115, 291 - 297.
89. Mezquita-Raya P, de la Higuera M, Garcia DF i wsp.: The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005, 16, 1368 - 1374.
90. Dobnig H, Holfbauer LC, Viercek V i wsp.: Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to change in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2006, 17, 693 - 703.
91. Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G i wsp.: Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2005, 43, 1118 - 1123.
92. Chiba Y, Onouchi T, Ikeda T i wsp.: Implications of measuring soluble receptor activators of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone metabolism of elderly women. *Gerontology* 2009, 55, 275 - 280.
93. Abrahamsen B, Hjelmborg JV, Kostenuik P i wsp.: Circulating amounts of osteoprotegerin and RANK ligand: genetic influence and relationship with BMD assessed in female twins. *Bone* 2005, 36, 727 - 735.

94. Oelzner P, Franke S, Lehman G i wsp.: Soluble receptor activator of NFkappaB-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis - relationship with bone mineral density, disease activity and bone turnover. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 2127 - 2135.
95. Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J i wsp.: The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand with bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156, 555 - 562.
96. Schett G, Kiechl S, Redlich K i wsp.: Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004, 291, 1108 - 1113.
97. Kazama JJ, Kato H, Sato T i wsp.: Circulating osteoprotegerin is not removed through haemodialysis membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17, 1860 - 1861.
98. Sato T, Tominaga Y, Iwasaki Y i wsp.: Osteoprotegerin levels before and after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001, 38, 175 - 177.
99. Nakashima A, Yorioka N, Doi S i wsp.: Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006, 17, 841 - 846.
100. Doumouchsis KK, Kostakis AI, Doumouchsis SK i wsp.: sRANKL/osteoprotegerin complex and biochemical markers in a cohort of male and female hemodialysis patients. *J Endocrinol Invest* 2007, 30, 762 - 766.
101. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K i wsp.: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002, 39, 525 - 532.
102. Avbersek-Luznik I, Malesic I Rus I i wsp.: Increased levels of osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45, 1498 - 1503.

103. Shaarawy M, Fathy SA, Mehany NL i wsp.: Circulating levels of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB ligand in patients with chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45, 1498 - 1503
104. Avbersek-Luznik I, Balon BP, Rus I i wsp.: Increased bone resorption in HD patients: is it caused by elevated RANKL synthesis? *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20, 566 - 570.
105. Wittersheim E, Mesquita M, Demulder A i wsp.: OPG, RANK-L, bone metabolism, and BMD in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Biochem* 2006, 39, 617 - 622.
106. Albalate M, de la Piedra C, Fernandez C i wsp.: Association between phosphate removal and markers of bone turnover in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21, 1626 - 1632.
107. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschager P i wsp.: Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002, 39, 580 – 586.
108. Coen G, Ballanti P, Balducci A i wsp.: Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17, 233 – 238.
109. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK i wsp.: Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2008, 26, 66 - 72.
110. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Dimai HP i wsp.: The effect of RANKL and OPG on bone mineral density in predialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2009, 71, 652 - 659.
111. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996, 17, 333 - 368.

112. Deftos L: Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal disease. *Clin Chem* 1991, 37, 1143 - 1148.
113. Delmas P: Biochemical markers of bone turnover: Methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1991, 91, 169 - 174.
114. Koshihara Y, Hoshi K: Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 431 - 438.
115. Nako M, Nishiuchi Y, Nakata M i wsp.: Synthesis of human osteocalcins: Gamma-carboxyglutamic acid at position 17 is essential for calcium-dependent conformational transition. *Pept Res* 1994, 7, 171 - 174.
116. Baumgrass R, Williamson MK, Price PA: Identification of peptide fragment generated by digestion of bovine and human osteocalcin with lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, H and S. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 447 - 455.
117. Novak J, Hayes J, Nishimoto S: Plasmin-mediated proteolysis of osteocalcin. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 1035 - 1042.
118. Broulik P, Hruby M: Acute effects of hemodialysis on circulating parathyroid hormone, osteocalcin and phosphatase in patients with chronic renal failure. *Cas Lek Cesk* 1993, 132, 681 - 683.
119. Ducy P, Desbois C, Boyce B i wsp.: Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996, 382, 448 - 452.
120. Kronenberg H (editor): Parathyroid hormone and osteocalcin- when friends became strangers. *Endocrinology* 1997, 138, 3083 - 3084.
121. Yu X, Chandrasekhar S: Parathyroid hormone (1-34) regulation of rat osteocalcin gene transcription. *Endocrinology* 1997, 138, 3085 - 3092.

122. Brown JP, Delmas PD, Malaval L i wsp.: Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984, 8386, 1091 - 1093.
123. Delams PD, Wahner HW, Mann KG i wsp.: Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum Gla-protein. *J Lab Clin Med* 1983, 102, 470 - 476.
124. Bruyere O, Collette J, Delmas P i wsp.: Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas* 2003, 44, 259 - 265.
125. Dominguez Cabrera C, Sosa Henriquez M, Traba ML i wsp.: Biochemiacal markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998, 8, 147 - 151.
126. Yasumizu T, Okuno T, Fukada Y i wsp.: Age-related changes in bone mineral density as serum bone-related proteins in premenopausal and postmenopausal Japanese women. *Endocrine J* 2000, 47, 103 - 109.
127. Miura H, Yamamoto I, Yuu I i wsp.: Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endocrine J* 1995, 42, 797 - 802.
128. Garnero P, Griumaux M, Seguin P i wsp.: Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994, 9, 255 - 1994.
129. Rosenquist C, Quist P, Bjarnson N i wsp.: Measurement of a more stable region of osteocalcin in serum by ELISA with two monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1995, 41, 1439 - 1445.

130. Charhon SA, Delmas PD, Malaval L i wsp.: Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy: Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63, 892 - 897.
131. Duda RJ, O'Brien JF, Katzmann JA i wsp.: Concurrent assays of circulating Gla protein and bone alkaline phosphatase: Effect of sex, age and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66, 951 - 957.
132. Bonnin M, Gonzales M, Grino J i wsp.: Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up of kidney transplantation. *Ann Clin Biochem* 1997, 34, 651 - 655.
133. Kumchev EP, Stanchev VL, Yneva MP i wsp.: Assessment of serum osteocalcine level in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Folia Med (Plovdiv.)* 2000, 42, 14 - 18.
134. Gerkis A, Hutchison AJ, Apostolou T i wsp.: Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone disease in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11, 2430- 2438.
135. Weiss MJ, Junal R, Henthorn PS i wsp.: Structure of human liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1988, 263, 12002 - 12010.
136. Hooper NM: Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta* 1997, 266, 3 - 12.
137. Anh D, Dimai H, Hall S i wsp.: Skeletal alkaline phosphatase activity is primarily released from human osteoblast in an insoluble form, and the net released is inhibited by calcium and skeletal growth factors. *Calcif Tissue Int* 1998, 62, 332 - 340.
138. Fedde K: Human osteosarcoma cells spontaneously release matrix-vesicle-like structures with the capacity to mineralize. *Bone Miner* 1992, 17, 145 - 151.
139. Harris H: The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clim Chim Acta* 1989, 180, 177 – 188.

140. Whyte MP: Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocrinol Rev* 1994, 15, 439 – 461.
141. Wayamire K, Mahuren J, Jaje JM i wsp.: Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. *Nat Gen* 1995, 11, 45 - 51.
142. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P i wsp.: Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005, 20, 1813 - 1819.
143. Coen G, Ballanti P, Bonucci E i wsp.: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13, 2294 - 2302.
144. Ůreña P, de Vernejoul MC: Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999, 55, 2141 - 2156.
145. Couttenye MM, D'Haese CD, Van Hoof VO i wsp.: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11, 1065 - 1072.
146. Yamada S, Inaba M, Kurajoh M i wsp.: Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69, 189 - 196.
147. Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ i wsp.: Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2001, 47, 597 – 600.
148. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H i wsp.: Tartrate resistant acid phosphatase 5b: A novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 1337 – 1345.

149. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL i wsp.: Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004, 19, 386 – 393.
150. Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK i wsp.: Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res* 2010, 25, 393 - 403.
151. Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ i wsp.: Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2007, 18, 1297 - 1305.
152. Qin YJ, Zhang ZL, Zhang H i wsp.: Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin* 2008, 29, 1493 - 1498.
153. Remes T, Vaisanen SB, Mahonen A i wsp.: The association of bone metabolism with bone mineral density, serum sex hormone concentrations, and regular exercise in middle-aged men. *Bone* 2004, 35, 439 – 447.
154. Bauer DC, Garnero P, Harrison SL i wsp.: Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: The MrOs study. *J Bone Miner Res* 2009, 24, 2032 - 2038.
155. Chu P, Chao TY, Lin YF i wsp.: Correlations between histomorphometry parameters of bone resorption and serum type 5b tartrate-resistant acid phosphatase in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003, 41, 1052 – 1059.
156. Shidara K, Inaba M, Okuno S i wsp.: Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008, 82, 278 - 287.
157. Hamano T, Tomida K, Mikami S i wsp.: Usefulness of bone resorption markers in hemodialysis patients. *Bone* 2009, 45, 19 -25.



158. Eyre DR.: The specificity of collagen cross-links as marker of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995, 266, 166 - 170.
159. Rosen HN, Moses AC, Garber J i wsp.: Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000, 66, 100 - 103.
160. Szulc P, Garnero P, Munoz F i wsp.: Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 2001, 16, 1642 - 1650.
161. Filip RS, Zagórski J: Age- and BMD-related differences in biochemical markers of bone metabolism in rural and urban women from Lublin region, Poland. *Ann Agric Environ Med* 2004, 11, 255 - 259.
162. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat i wsp.: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 1526 - 1536.
163. Reichel H, Roth HJ, Schmidt-Gayk H: Evaluation of serum  $\beta$ -carboxyl-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen as marker of bone resorption in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004, 98, 112 - 118.
164. Pagani F, Bonetti G, Stefaini F i wsp.: Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. *Clin Chem Lab Med* 2000, 38, 1111 - 1113.
165. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999, 106, 273 - 278.
166. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM i wsp.: Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of osteoporotic fractures research group. *Lancet* 1991, 338, 355 - 358.

167. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM i wsp.: Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2000, 20, 1926 - 1931.
168. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C: Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003, 73, 15 - 20.
169. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P i wsp.: Radiographic measure of aorta calcification is a site specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006, 259, 598 - 605.
170. Schulz E, Arfai K, Liu X i wsp.: Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 4246 - 4253.
171. Rodriguez-Garcia M, Gómez-Alonso C, Naves-Diaz M i wsp.: Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24, 239 - 246.
172. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G.: Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2003, 21, 29 – 36.
173. Biasioli S, Schiavon R: Homocysteine as cardiovascular risk factor. *Blood Purif* 2000, 18, 177 - 182.
174. Moustapha A, Naso A, Hahlavi M i wsp.: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in ESRD. *Circulation* 1998, 97, 138 - 141.
175. Bostom AG, Culleton BF: Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10, 891 - 900.
176. Fellah H, Feki M, Hsairi M i wsp.: Hyperhomocysteinemia and end-stage renal disease: determinants and association with cardiovascular disease in Tunisian patients. *Clin Chem Lab Med* 2003, 41, 657 – 680.

177. Suliman ME, Lindholm B, Bárány P i wsp.: Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2001, 39, 734 – 738.
178. Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H i wsp.: The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2000, 20, 107 - 115.
179. Mudd S, Skovby SA, Levy HL i wsp.: Natural history of homocysteinemia due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985, 37, 1 - 25.
180. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG: Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998, 97, 421 - 424.
181. Grekas D, Economou H, Makedou A i wsp.: Association between hyperhomocysteinemia and ultrasonographic atherosclerotic indices of carotid arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005, 101, c180 - c186.
182. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G i wsp.: Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002, 61, 609 - 614.
183. Balsam A, El Kossi MM, Lord R i wsp.: Cardiovascular disease on hemodialysis: Predictors of atherosclerosis and survival. *Hem Int* 2009, 13, 278 - 285.
184. Righetti M, Serbelloni P, Milani S i wsp.: Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006, 24, 379 - 386.
185. Simic-Ogrizovic S, Stosovic M, Novakovic I i wsp.: Fuzzy role of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients' mortality. *Biomed Pharmacother* 2006, 60, 200 - 207.
186. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH i wsp.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003, 63, 796 – 808.

187. Suliman M, Qureshi AR, Bárány P i wsp.: Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular risk factors in end stage renal disease. *Kidney Int* 2000, 57, 1725 - 1735.
188. Suliman ME, Stenvinkel P, Bárány P i wsp.: Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003, 41 (supl. 1), 89 – 95.
189. Bayes B, Pastor MC, Bonal J i wsp.: "New" cardiovascular risk factor in patients with chronic kidney disease. Role of folic acid treatment. *Kidney Int* 2005, 93, S39 - S43.
190. Cagnacci A, Bagni B, Zini A i wsp.: Relation of folates, vitamin B12 and homocysteine to vertebral bone mineral density change in postmenopausal women. A five-year longitudinal evaluation. *Bone* 2008, 42, 314 - 320.
191. Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM i wsp.: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004, 350, 2033 - 2041.
192. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolat G i wsp.: Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2003, 33, 956 - 959.
193. Haliloglu B, Aksungar FB, Ilter E i wsp.: Relationship between bone mineral density, bone turnover markers and homocysteine, folate and vitamin B12 levels in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281, 663 - 668.
194. Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson i wsp.: Association between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2007, 22, 127 - 134.
195. Berg K.: Lp(a) lipoprotein: an overview. *Chem Phys Lipids*, 1994, 67 - 68, 9 – 16.

196. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM.: Physiochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem* 1986, 261, 8712 – 8718.
197. Hopkins PN, Hunt SC, Schreimen PJ: Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: Results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1998, 141, 333 – 345.
198. Mather VMG, Brown BG, Marocovina SM i wsp.: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995, 274, 1771 – 1774.
199. Reblin T, Donarski N, Finder L i wsp.: Renal handling of human apolipoprotein(a) and its fragments in the rat. *Am J Kidney Dis* 2001, 38, 619 - 630.
200. Parra HJ, Mezdour H, Cachera C i wsp.: Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987, 33, 721.
201. Parsy D, Dracon M, Cachera C i wsp.: Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988, 3, 51 - 56.
202. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP i wsp.: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992, 86, 475 - 482.
203. Enzo E, Lusignani LS, Peros E i wsp.: Lipoprotein(a)-associated atherothrombotic risk in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004, 24, 221 - 229.
204. Docchi D, Manzoni G, Bilancioni R i wsp.: Serum lipoprotein(a) and coronary artery disease in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1994, 17, 41 - 45.
205. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E i wsp.: In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007, 71, 1036 - 1043.

206. Orozco P: Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004, 19, 1105 - 1112.
207. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12, 1549 – 57.
208. Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001, 19, 53 – 61.
209. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA i wsp.: Assessment of body composition by dual energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and creatinine kinetics in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004, 19, 2289 – 2295.
210. Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue. *Nature* 1994, 372, 425 - 432.
211. Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S i wsp.: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 3909 - 3913.
212. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Cordido F i wsp.: Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999, 34, 824 – 831.
213. Koo JR, Pak KY, Kim KH i wsp.: The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 1999, 14, 546 – 551.
214. Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M, Cordido F i wsp.: Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephron* 2000, 86, 274 – 280.

215. Don BR, Rosales LM, Levine NW i wsp.: Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001, 59, 1114 – 1120.
216. Clausen P, Nielsen PK, Olgaard K i wsp.: The plasma leptin concentration is closely associated with the body fat mass in nondiabetic uremic patients. *Am J Nephrol* 1999, 19, 485 – 491.
217. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T i wsp.: Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, 33, 361 – 368.
218. Kholsa S: Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology* 2002, 143, 4161 - 4164.
219. Ducy P, Amling M, Takeda S i wsp.: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000, 100, 197 - 207.
220. Reseland JE, Synversen U, Bakke I i wsp.: Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001, 16, 1426 - 1433.
221. Reid JR, Comish J: Direct actions of leptin on bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2004, 74, 313 - 316.
222. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL i wsp.: Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000, 92, 73 - 78.
223. Thomas T, Gori F, Kholsa S i wsp.: Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999, 140, 1630 - 1638.
224. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F i wsp.: Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 1030 - 1035.

225. Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mühlen D i wsp.: Leptin predicts BMD and bone resorption in older women but not older men: The Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2006, 21, 758 - 764.
226. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A i wsp.: The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008, 26, 618 - 623.
227. Samara RA, Baba NH, Torbay N i wsp.: High plasma leptin is not associated with higher bone mineral density in insulin-resistant premenopausal obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 2588 - 2594.
228. Iwamoto I, Douchi T, Kosha S i wsp.: Relationship between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79, 1060 - 1064.
229. Morberg CM, Tentens I, Black E i wsp.: Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Edocrinol Metab* 2003, 88, 5795 - 5800.
230. Sato M, Takeda N, Sauri H i wsp.: Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Edocrinol Metab* 2001, 86, 5273 - 5276.
231. Thomas T, Burguera B: Is leptin a link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res* 2002, 17, 1563 – 1569.
232. Ghazali A, Grados F, Oprisiu R i wsp.: Bone mineral density directly correlates with elevated serum leptin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18, 1882 – 1890.



233. Yoneda T, Maruyama Y, Uji Y i wsp.: A possible role for leptin in normo- or hypoparathyroid uremic bone in postmenopausal dialysis women. *J Bone Miner Metab* 2001, 19, 119 - 124.
234. Coen G, Ballanti P, Fischer MS i wsp.: Serum leptin in dialysis renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003, 42, 1036 – 1042.
235. Wolk R, Berger P, Lennon RJ i wsp.: Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1819 – 1824.
236. Kato A, Odamaki M, Maruyama Y i wsp.: Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001, 56, 370 – 377.
237. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamróz A: Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003, 170, 21 – 29.
238. Meada K, Okubo K, Shimomura I i wsp.: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collage-like factor, apoM1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 221, 286 - 289.
239. Scherer PE, Williams S, Fogliano M i wsp.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995, 270, 26746 - 26749.
240. Ukkola O, Santaniemi M: Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002, 80, 696 – 702.
241. Diez JJ, Iglesias P: The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003, 148, 293 – 300.
242. Arita Y, Kihara S, Sumitsuji S i wsp.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257, 79 - 93.

243. Odomaki M, Furuya R, Kinumura Y i wsp.: Association between plasma adiponectin concentrations and visceral fat accumulation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006, 102, c8 - c13.
244. Odomaki M, Furuya R, Ohkawa S i wsp.: Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 2427 - 2432.
245. Hotta K, Funahashi T, Arita Y i wsp.: Plasma concentrations of novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20, 1595 - 1599.
246. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S i wsp.: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23, 85 - 89.
247. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R i wsp.: Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004, 65, 274 – 281.
248. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G i wsp.: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 134 – 141.
249. Tentolouris N, Doulgerakis D, Moysakis I i wsp.: Plasma adiponectin concentration in patients with chronic renal failure: relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 2004, 36, 721 – 727.
250. Lechnik L, Register TC, Hsu FC i wsp.: Adiponectine as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003, 33, 646 – 651.
251. Araneta MRG, von Mühlen D, Barrett-Connor E: Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2009, 24, 2016 - 2022.

252. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ i wsp.: The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol* 2005, 63, 131 - 138.
253. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG i wsp.: Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004, 19, 543 – 551.
254. Lee WY, Rhee EJ, Oh KW i wsp.: Identification of adiponectin and its receptors in human osteoblasts-like cells and association of T45G polymorphism in exon 2 of adiponectin gene with lumbar spine bone mineral density in Korean women. *Clin Endocrinol* 2006, 65, 631 - 637.
255. Berenr HS, Lyngstadaas SP, Spahr A i wsp.: Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone (NY)* 2004, 35, 842 - 849.
256. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N i wsp.: Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006, 99, 196 - 208.
257. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S i wsp.: Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biology* 2007, 8, 51.
258. Williams GA, Wang Y, Callon KE i wsp.: In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009, 150, 3603 - 3610.
259. Cooper GJ, Willis AC, Clark A i wsp.: Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84, 8628 - 8632.

260. German MS, Moss LG, Wang J i wsp.: The insulin and islet amyloid polypeptide genes contain similar cell-specific promoter elements that bind identical beta-cell nuclear complexes. *Mol Cell Biol* 1992, 12, 1777 - 1788.
261. Wimalawansa SJ: Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin and adrenomodulin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997, 11, 167 - 239.
262. Morley JE, Flood F: Amylin decreases food intake in mice. *Peptides* 1991, 12, 865 - 869.
263. Chin SY, Hall JM, Brain SD i wsp.: Vasodilator responses to calcitonin gene-related peptide (CGRP) and amylin in the rat isolated perfused kidney are mediated via CGRP1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 269, 989 - 992.
264. Wookey PJ, Xuereb L, Tikellis C i wsp.: Amylin in the periphery. *Sci World J* 2003, 3, 163 - 175.
265. Bronsky J, Chada M, Kotaska K i wsp.: Amylin - its physiological role in humans. *Cesk Fysiol* 2002, 51, 176 - 180.
266. Bronský J, Průša R, Nevorál J: The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clin Chem Acta*, 2006, 373, 9-16.
267. Gilbey SG, Chatei MA, Bretherton-Watt D i wsp.: Islet amyloid polypeptide (IAPP): production by osteoblast cell line and possible role as paracrine regulator of osteoclasts function in man. *Clin Sci* 1991, 81, 803 - 808.
268. Cornish J, Callon KE, Bava U i wsp.: Effects of calcitonin, amylin and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone* 2001, 29, 162 - 168.
269. Owan I, Ibaraki K: The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in macrophages: the presence of functional receptors and effects on proliferation and differentiation into osteoclast-like cells. *Bone Miner* 1994, 24, 151 - 164.

270. Cornish J, Callon KE, Lin CQ i wsp.: Dissociation of the effects of amylin on osteoblasts proliferation and bone resorption. *Am J Physiol* 1998, 274, E827 - E833.
271. Cornish J, Naot D: Amylin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr Pharm Des* 2002, 8, 2009 – 2021.
272. Dacquin R, Davey RA, Laplace C i wsp.: Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptors controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004, 164, 509 - 514.
273. Cornish J, Callon KE, King AR i wsp.: Systemic administration of amylin increases bone mass, linear growth, and adiposity in adult male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998, 275, E694 - E699.
274. Bronsky J, Prusa R: Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004, 15, 243 - 247.
275. Wojcik MH, Meenanhan E, Lawson EA i wsp.: Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Bone* 2010, 46, 796 - 800.
276. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F i wsp.: Dissecting inflammation in ESRD: Do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006, 17, S169 - 173.
277. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V i wsp.: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 35, 469 - 476.
278. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S i wsp.: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 1956 - 1960.
279. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L i wsp.: Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther* 2003, 10, 155 – 169.

280. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12, 1549 – 1557.
281. Dinerello CA: The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 1994, 8, 1314 -1325.
282. Mehri-Soussi F, Kwak BR, Megne D i wsp.: Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2005, 59, 234 - 240.
283. Nakamura I, Jimi E: Regulation osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitam Horm* 2006, 74, 357 - 370.
284. Wei S, Kitaura P, Zhou F i wsp.: IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005, 115, 282 - 290.
285. Lee B, Kim TH, Jun JB i wsp.: Direct inhibition of human RANK<sup>+</sup> osteoclast precursors identifies as homeostatic function of IL-1 $\beta$ . *J Immunol* 2010, 185, 5926 - 5934.
286. Matsuda T, Kondo A, Tsunashima Y i wsp.: Inhibitory effect of vitamin K<sub>2</sub> on interleukin-1 $\beta$ -stimulated proliferation to human osteoblasts. *Biol Pharm Bull* 2010, 33, 804 - 808.
287. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS i wsp.: Contribution of serum inflammatory markers to change in bone mineral content and density in postmenopausal women: A 1-year investigation. *J Clin Densitom* 2010, 13, 277 - 282.
288. Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR i wsp.: Correlates of bone quality in older persons. *Bone* 2006, 39, 915 - 921.
289. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

290. Lorenc RS, Jaworski M: Nieinwazyjna diagnostyka układu kostnego. Med Dypł 2004, 5, 14 – 17.
291. Durin JVGA, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr 1974, 32, 77 - 97.
292. National Kidney Foundation: K/DOQI practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003, 41 (Supl. 3), S1 - S92.
293. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006, 47 (Supl. 3), S1 - S145.
294. Taal MW, Masud T, Green D i wsp.: Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1994, 1922 - 1928.
295. Huang GS, Chu TS, Lou MF i wsp.: Factors associated with low bone mass in the hemodialysis patients - a cross-sectional correlation study. BMC Musculoskelet Disord 2009, 10, 60.
296. Ūreña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A i wsp.: Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003, 2325 - 2331.
297. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H i wsp.: Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients. Adv Therapy 2007, 24, 978 - 995.
298. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B: Increased risk of hip fracture among men with CKD. Am J Kidney Dis 2008, 51,38 - 44.
299. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC i wsp.: Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 2007, 167, 133 - 139.

300. Rigatto C, Levin A, House AA i wsp.: Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4, 291 - 298.
301. Joki N, Hase H, Nakamura R i wsp.: Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12, 718 - 723.
302. Othake T, Kobayashi S, Moriya H i wsp.: High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 1141 - 1148.
303. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D i wsp.: Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health* 2011 8, 1631 - 1654.
304. Bash LD, Erlinger TP, Coresh J i wsp.: Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2008, 53, 596 - 605.
305. National Osteoporosis Foundation: America's Bone Health: The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation 2002.
306. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR i wsp.: Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2007, 22, 781 - 788.
307. Miazgowski T., Napierski K., Czekalski S. i wsp.: Częstość występowania i czynniki ryzyka osteoporozy w próbie populacyjnej mieszkańców Szczecina powyżej 50 roku życia. *Pol Tyg Lek* 1993, 11, 13 - 16.
308. Rabijewski M, Papierska L, Kozakowski J i wsp.: Osteoporoza u mężczyzn - przyczyny, zapobieganie i leczenie. *Geront Pol* 2007, 15, 54 - 60.



309. Orlic L, Crncevic Z, Pavlovic D i wsp.: Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010, 32, 300 - 308.
310. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P i wsp.: Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006, 24, 79 - 86.
311. Rickers H, Christensen M, Rodbro P: Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study. *Clin Nephrol* 1983, 20, 302 - 307.
312. Nakaoka D, Sugimoto T, Kaji H i wsp.: Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2001, 12, 548 - 554.
313. Mizuma N, Mizuma M, Yoshinaga M i wsp.: Difference in the relative contribution of lean and fat mass components to bone mineral density with generation. *J Obstet Gynaecol Res* 2006, 32, 184 - 189.
314. Dytfeld J, Ignaszak-Szczepaniak M, Gowin E i wsp.: Influence of lean and fat mass on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011 Sep-Oct;53(2):e237 - e242.
315. Katzmarzyk PT, Barreira TV, Harrington DM i wsp.: Relationship between abdominal fat and bone mineral density in white and African American adults. *Bone* 2012, 50, 576 - 579.
316. Clarke BL, Khosla S: Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am* 2010, 48, 483 - 495.
317. Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A i wsp.: Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reprod Sci* 2010, 17, 511 - 531.

318. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H i wsp.: Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney Int* 2000, 58, 331 - 335.
319. Karakitsos D, Patrianakos AP, De Groot E i wsp.: Androgen deficiency and endothelial dysfunction in men with end-stage kidney disease receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 2006, 26, 536 - 43.
320. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS i wsp.: Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007, 167, 879 - 885.
321. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD i wsp.: Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 520 - 528.
322. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM i wsp.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15, 2208 - 2218.
323. Young EW, Albert JM, Satayathum S i wsp.: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005, 67, 1179 - 1187.
324. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM i wsp.: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008, 52, 519 - 530.
325. Floege J, Kim J, Ireland E i wsp.: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26, 1948 - 1955.
326. Drüeke T. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, 32 - 33.

327. Albalate M, de la Piedra C, Cristina Ferná'ndez C i wsp.: Association between phosphate removal and markers of bone turnover in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21, 1626 - 1632.
328. Kurajoh M, Inaba M, Okuno S i wsp.: Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2011, 22, 923-930.
329. Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J i wsp.: Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem* 2004, 279, 18361 - 18369.
330. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ i wsp.: Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86, 3556 - 3561.
331. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ i wsp.: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000, 106, 1553 - 1560.
332. Rochira V, Balestrieri A, Mdeo B i wsp.: Osteoporosis and male aged-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho) physiology. *Eur J Endocrinol* 2006, 154, 175 - 185.
333. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P i wsp.: Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2006, 82, 693 - 696.
334. Sanyal A, Hoey KA, Mödder UI i wsp.: Regulation of bone turnover by sex steroids in men. *J Bone Miner Res* 2008, 23, 705 - 14.
335. Clarke BL, Khosla S: Androgens and bone. *Steroids* 2009, 74 296 - 305.
336. Seeman E: Osteoporosis in men. *Osteopor Int* 1999, 2, S97 - S110.

337. Hofbauer LC, Schoppet M: Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 2001, 358, 257 - 259.
338. Price PA, June HH, Buckley JR i wsp.: Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21, 1610 - 1616.
339. Jono S, Ikari Y, Shioi A i wsp.: Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease: osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106, 1192 - 1194.
340. Kiechl S, Schett G, Wenning G i wsp.: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004, 109, 2175 - 2180.
341. Nitta K, Akiba T, Uchida K i wsp.: Serum osteoprotegerin levels and the extend of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 1886 - 1889.
342. Nishiura R, Fujimoto S, Sato Y i wsp.: Elevated osteoprotegerin levels predict cardiovascular events in new hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009, 29, 257 - 263.
343. Cianciolo G, La Manna G, Donati G i wsp.: Coronary calcifications in end-stage renal disease patients: A new link between osteoprotegerin, diabetes and body mass index? *Blood Purif* 2010, 29, 13 - 22.
344. Morena M, Terrier N, Jaussent I i wsp.: Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17, 262 - 270.
345. Sigrist MK, Levin A, Er L i wsp.: Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24, 3157 - 3162.

346. Oh ES, Rhee EJ, Oh KW i wsp.: Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism* 2005, 54, 49 - 54.
347. Witsap A, Carrero JJ, Hammarquist F i wsp.: Expression of osteoprotegerin in human fat tissue: implications for chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2011, 41, 498 - 506.
348. Pobeha P, Ukropec J, Skyba P i wsp.: Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2011, 48, 1008 - 1014.
349. Kudlacek S, Schneider B, Wolszczuk W i wsp.: Serum levels of osteoprotegerin increase with age in healthy adult population. *Bone* 2003, 32, 681 - 686.
350. Chen Q, Kaji H, Kanatani M i wsp.: Testosterone increases osteoprotegerin mRNA expression in mouse osteoblast cells. *Horm Metab Res* 2004, 36, 674 - 678.
351. Trofimov S, Pantsulaia I, Kobylansky E i wsp.: Circulating levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population. *Eur J Endocrinol* 2004, 150, 305 - 311.
352. Doumouchsis KK, Kostakis AI, Doumouchsis SK i wsp.: The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. *Hemodial Int* 2008, 12, 100 - 107.
353. Yilmaz A, NUR N, Turgut B.: Leptin and bone mineral density in haemodialysis patients. *Ann Acad Med Singapore* 2009, 38, 374 - 377.
354. Cao JJ, Sun L, Gao H: Diet-induced obesity alters bone remodeling leading to decreased femoral trabecular bone mass in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1192, 292 - 297.

355. Nayeem F, Anderson KE, Nagamani M i wsp.: Alkaline phosphatase and percent body fat predict circulating C-reactive protein in premenopausal women. *Biomarkers* 2010, 15, 663 - 670.
356. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM i wsp.: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999, 282, 2131 - 2135.
357. Damera S, Raphael KL, Baird BC i wsp.: Serum alkaline phosphatase levels associate with elevated serum C-reactive protein in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011, 79, 228 - 233.
358. Yudkin J, Stehouwer C, Emeis J i wsp.: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19, 972 - 978.
359. Shantouf R, Csaba PK, Kim Y i wsp.: Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4, 1106 - 1114.
360. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R i wsp.: Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 2193 - 2203.
361. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR i wsp.: Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008, 23, 1850 - 1858.
362. Kobayashi I, Shidara K, Okuno S i wsp.: Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients. *Life Sci* 2012, 90, 212 - 218.
363. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S i wsp.: Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6, 1752 - 1759.

364. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L i wsp.: Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. The Health In Men Study. *Osteoporos Int* 2012, 23, 599 - 606.
365. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB i wsp.: Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008, 52, 1139 - 1150.
366. Kis E, Cseprekál O, Bíró E i wsp.: Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2009, 24, 2413 - 2420.
367. Gavrila A, Chan JL, Yiannakouris N i wsp.: Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 4823 - 4831.
368. Kwon K, Jung SH, Choi C i wsp.: Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin in healthy premenopausal women. *Int J Cardiol* 2005, 101, 385 - 390.
369. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002, 147, 173 - 180.
370. Castaneda-Sceppa C, Sarnak MJ, Wang X i wsp.: Role of adipose tissue in determining muscle mass in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007, 17, 314 - 322.
371. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B i wsp.: Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr* 2008,18,:332 - 337.
372. Lee YJ, Cho S, Kim SR: The association between serum adiponectin levels and nutritional status of hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011, 33, 506 - 511.

373. Gannagé-Yared MH, Fares F, Semaan M i wsp.: Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64, 652 - 658.
374. Tenta R, Kontogianni MD, Yiannakouris N: Association between circulating levels of adiponectin and indices of bone mass and bone metabolism in middle-aged postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2012, 35, 306 - 311.
375. Tenta R, Panagiotakos DB, Fragopoulou E i wsp.: Osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand are associated with leptin and adiponectin levels, in apparently healthy women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010, 10, 174 - 179.
376. Wang QP, Yang L, Li XP i wsp.: Effects of 17 $\beta$ -estradiol on adiponectin regulation of the expression of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand. *Bone* 2012, 23.
377. Zoccali C, Postorino M, Marino C i wsp.: Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med* 2011, 269, 172 - 181.
378. Ohashi N, Kato A, Misaki T i wsp.: Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med* 2008, 47, 485 - 491.
379. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, i wsp.: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004, 10, 524 - 529.
380. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol* 2006, 151, 57 - 69.
381. Guerbe-Egziabher F, Bernhard J, Fimahashi T i wsp.: Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 20, 129 - 134.



382. Suliman ME, Qureshi AR, Bárány P i wsp.: Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000, 57, 1727 - 1735.
383. Herrmann M, Widmann T, Colaianni G i wsp.: Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem* 2005, 51, 2348 - 2353.
384. Tyagi N, Vacek TP, Fleming JT i wsp.: Hyperhomocysteinemia decreases bone blood flow. *Vasc Health Risk Manag* 2011, 25, 31 - 35.
385. Riederer M, Erwa W, Zimmermann R i wsp.: Adipose tissue as a source of nicotinamide N-methyltransferase and homocysteine. *Atherosclerosis* 2009, 204, 412 - 417.
386. Wang Z, Dou X, Yao T i wsp.: Homocysteine inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011, 236, 1379 - 1388.
387. Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P i wsp.: Lipid levels: A link between cardiovascular disease and osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2009, 24, 1103 - 1109.
388. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK i wsp.: Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006, 17, 426 - 432.
389. Vestergaard P: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007, 18, 427 - 444.
390. Kha HT, Basseri B, Shouhed D i wsp.: Oxysterols regulate differentiation of mesenchymal stem cells: Pro-bone and anti-fat. *J Bone Miner Res* 2004, 19, 830 - 840.
391. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA i wsp.: Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004, 11, S108 – S118.

392. Vik A, Mathiesen EB, Johnsen SH i wsp.: Serum osteoprotegerin, sRANKL and carotid plaque formation and growth in a general population--the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2010, 8, 898-905.
393. Lommi JI, Kovanen PT, Jauhiainen M i wsp.: High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis* 2011, 219, 538 - 544.
394. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S i wsp.: Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002, 49, 211 - 217.
395. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A i wsp.: 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the c-AMP pathway. *J Biol Chem* 2002, 277, 14221 - 14226.
396. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y i wsp.: Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999, 14, 2067 - 2078.
397. You L, Sheng ZY, Tang CL i wsp.: High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2011, 32, 1498 - 1504.
398. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y i wsp.: Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Endocrine J* 2008, 55, 143 - 151.
399. Cui LH, Shin MH, Chung EK i wsp.: Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int* 2005, 16, 1975 - 1981.
400. Jeong IK, Cho SW, Kim SW i wsp.: Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea. *Calcif Tissue Int* 2010, 87, 507 - 512.

401. Viidas U, Johannsson G, Mattson-Hultén L i wsp.: Lipids, blood pressure and bone metabolism after growth hormone therapy in elderly hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003, 16, 231 - 237.
402. Thorsen K, Nordström P, Lorentzon R i wsp.: The relation between bone mineral density, insulin-like growth factor I, lipoprotein (a), body composition, and muscle strength in adolescent males. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84, 3025 - 3029.
403. Cardoso GC, Posadas C, Orvanañ os OO i wsp.: Long distance runners and body-builders exhibit elevated plasma levels of lipoprotein(a). *Chem Phys Lipids* 1994, 67/68, 207 - 221.
404. Papagrigrakis E, Iliopoulos D, Asimacopoulos PJ i wsp.: Lipoprotein (a) in plasma, arterial wall, and thrombus from patients with aortic aneurysm. *Clin Genet* 1997, 52, 262 - 271.
405. Woo J, Kwok T, Leung J i wsp.: Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J Hum Hypertens* 2009, 23, 451 - 455.
406. Gotoh M, Mizuno K, Ono Y i wsp.: High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens Res* 2005, 28, 565 - 570.
407. Metz JA, Morris CD, Roberts LA i wsp.: Blood pressure and calcium intake are related to bone density in adult males. *Br J Nutr* 1999, 81, 383 - 388.
408. Larijani B, Bekheirnia MR, Soltani A i wsp.: Bone mineral density is related to blood pressure in men. *Am J Hum Biol* 2004, 16, 168 - 171.
409. Jeon YK, Lee JG, Kim SS i wsp.: Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocrine J* 2011, 58, 87 - 93.
410. Kaplan S, Smith SR, Zuckerman IH. Blood pressure and bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010, 19, 1209 - 1215.

411. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH i wsp.: Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 283 - 289.
412. Fleming JT, Barati MT, Beck DJ i wsp.: Bone blood flow and vascular reactivity. *Cells Tissues Organs* 2001, 169, 279 - 284.
413. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y i wsp.: Circulating osteoprotegerin is associated with age and systolic blood pressure, but not with lipid profile or fasting glucose, in postmenopausal women. *Menopause* 2008, 15, 180 - 184.
414. Lieb W, Gona P, Larson MG i wsp.: Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30, 1849 - 1854.
415. Golledge J, Biros E, Clancy P i wsp.: A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding osteoprotegerin is associated with diastolic blood pressure in older men. *Am J Hypertens* 2009, 22, 1167 - 1170.
416. Levy RJ, Gundberg C, Scheinman R: The identification of the vitamin K-dependent bone protein osteocalcin as one of the gamma-carboxyglutamic acid containing proteins present in calcified atherosclerotic plaque and mineralized heart valves. *Atherosclerosis* 1983, 46, 49 - 56.
417. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M i wsp.: Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94, 45 - 49.
418. Parker BD, Bauer DC, Ensrud KE i wsp.: Association of osteocalcin and abdominal aortic calcification in older women: the study of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2010, 86, 185 - 191.

419. Manghat P, Souleimanova I, Cheung J i wsp.: Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD). *Bone* 2011, 48, 1127 - 1132.
420. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Investig* 2000, 106, 1203 - 1204.
421. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M i wsp.: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endoc Rev* 2002, 23, 90 - 119.
422. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS i wsp.: Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. *J Clin Densitom* 2010, 13, 277 - 282.
423. Walsh MC, Kim N, Kadono Y i wsp.: Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu. Rev Immunol* 2006, 24, 33 - 63.
424. Kim HL, Cho HY, Park IY i wsp.: The positive association between peripheral blood cell counts and bone mineral density in postmenopausal women. *Yonsei Med J* 2011, 52, 739 - 745.
425. Sharif PS, Abdollah M: The role of platelets in bone remodeling. *Drug Targets* 2010, 9, 393 - 399.
426. Koh JM, Khang YH, Jung CH i wsp.: Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005, 16, 1263 - 1271.
427. Klinger MH: Platelets and inflammation. *Anat Embryol* 1997, 196, 1-11.
428. Langer HF, Gawaz M: Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008, 99, 480 - 486.

429. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T i wsp.: Platelet-rich plasma suppresses osteoclastogenesis by promoting the secretion of osteoprotegerin. *J Periodontol Res* 2009, 44, 217 - 224.
430. Gruber R, Karreth F, Fischer MB i wsp.: Platelet-released supernatants stimulate formation of osteoclast-like cells through a prostaglandin/RANKL-dependent mechanism. *Bone* 2002, 30, 726 - 732.
431. Cenni E; Ciapetti G, Granchi D i wsp.: Endothelial cells incubated with platelet-rich plasma express PDGF-B and ICAM-1 and induce bone marrow stromal cell migration. *J Orthop Res* 2009, 27, 1493 - 1498.
432. Schoorl M, Schoorl M, Bartcls PCM: Changes in platelet volume, morphology and RNA content in subjects treated with haemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2008, 68, 335 - 342.
433. Elshama MF, Elghouroury EA, Helmy A: Interdialytic and postdialytic plated activation, increased plated phosphatidylserine exposure and ultrastructural changes in platelets in children with chronic uremia. *Blood Coagul Fibrynolysis* 2009, 20, 230 - 239.
434. Schoorl M, Schoorl M, Nubé M i wsp.: Platelet depletion, platelet activation and coagulation during treatment with hemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2011, 71, 240 - 247.
435. Thijs A, Grooteman MPC, Zweegman S i wsp.: Platelet activation during haemodialysis: comparison of cuprammonium rayon and polysulfone membranes. *Blood Purif* 2007, 25, 389 - 394.
436. Granchi D, Garaventa A, Amato I i wsp.: Plasma levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in patients with neuroblastoma. *Int J Cancer* 2006, 119, 146 - 151.

437. Yang Q, Jian J, Abramson SB i wsp.: Inhibitory effects of iron on bone morphogenetic protein 2-induced osteoblastogenesis. *J Bone Miner Res* 2011, 26, 1188 - 1196.
438. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J i wsp.: Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007, 136, 666 - 672.
439. Katsumata S, Katsumata-Tsuboi R, Uehara M i wsp.: Severe iron deficiency decreases both bone formation and bone resorption in rats. *J Nutr* 2009, 139, 238 - 243.
440. Maurer J, Harris MM, Stanford VA i wsp.: Dietary iron positively influences bone mineral density in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *J Nutr* 2005, 135, 863 - 869.
441. Zarjou A, Jeney V, Arosio P i wsp.: Ferritin prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20, 1254 - 1263.
442. Balla G, Jacob HS, Balla J i wsp.: Ferritin: A cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 1992, 267, 18148 - 18153.
443. Pressman AR, Lo JC, Chandra M i wsp.: Methods for assessing fracture risk prediction models: experience with FRAX in a large integrated health care delivery system. *J Clin Densitom* 2011, 14, 407 - 415.
444. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N i wsp.: Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010, 25, 1002 - 1009.
445. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC i wsp.: A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009, 169, 2087 - 2094.
446. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H i wsp.: Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients

with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33, 551 - 558.

447. Kohno K, Inaba M, Okuno S i wsp.: Association of reduction in bone mineral density with mortality in male hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2009, 84, 180 - 185.

448. Taal MW, Roe S, Masud T i wsp.: Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003, 63, 1116 - 1120.

449. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM i wsp.: Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991, 338, 355 - 358.

450. Kado DM, Browner WS, Blackwell T i wsp.: Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Min Res* 2000 15, 1974 - 1980.

451. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999, 106, 273 - 278.



## 8. SPIS TABEL

	str.
<b>Tabela I.</b> Podsumowanie danych epidemiologicznych niezbędnych do obliczenia 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego przy pomocy kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX)	45
<b>Tabela II.</b> Wyniki porównania wieku i czasu terapii nerkozastępczej u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	58
<b>Tabela III.</b> Wyniki pomiarów i porównania mineralnej gęstości kości oraz 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	58
<b>Tabela IV.</b> Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	59
<b>Tabela V.</b> Wyniki pomiarów i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	60
<b>Tabela VI.</b> Wyniki pomiarów i porównania parametrów stanu odżywienia oraz wskaźników z nim związanych u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	61
<b>Tabela VII.</b> Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	62
<b>Tabela VIII.</b> Porównanie zmiennych jakościowych u leczonych powtarzaną hemodializą kobiet po menopauzie i podzielonych pod względem wieku mężczyzn	62
<b>Tabela IX.</b> Porównanie leczonych powtarzaną hemodializą kobiet i podzielonych w zależności od wieku mężczyzn pod względem częstości występowania rozwiniętej CVD lub choroby innych naczyń na podłożu miażdżycy	64
<b>Tabela X.</b> Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a markerami metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	70
<b>Tabela XI.</b> Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	71
<b>Tabela XII.</b> Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a antropometrycznymi parametrami stanu odżywienia u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	72

<b>Tabela XIII.</b> Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a biochemicznymi parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	73
<b>Tabela XIV.</b> Wyniki analizy korelacji między mineralną gęstością kości i 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego a wykładnikami stanu zapalnego chorych leczonych powtarzaną hemodializą	74
<b>Tabela XV.</b> Wyniki analizy regresji dla mineralnej gęstości kości zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet leczonych powtarzaną hemodializą	80
<b>Tabela XVI.</b> Wyniki analizy regresji dla mineralnej gęstości kości zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u mężczyzn leczonych powtarzaną hemodializą	81
<b>Tabela XVII.</b> Wyniki oceny korelacji między markerami metabolizmu kostnego w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą	84
<b>Tabela XVIII.</b> Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	85
<b>Tabela XIX.</b> Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą	86
<b>Tabela XX.</b> Wyniki oceny korelacji między markerami metabolizmu kostnego a biochemicznymi parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą	87
<b>Tabela XXI.</b> Wyniki analizy korelacji między markerami metabolizmu kostnego a wykładnikami stanu zapalnego chorych leczonych powtarzaną hemodializą	88
<b>Tabela XXII.</b> Wyniki analizy korelacji między wiekiem i antropometrycznymi wskaźnikami stanu odżywienia wybranymi parametrami u chorych leczonych powtarzaną hemodializą	94
<b>Tabela XXIII.</b> Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	101
<b>Tabela XXIV.</b> Wyniki oznaczenia i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	101

<b>Tabela XXV.</b> Wyniki oznaczenia i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	102
<b>Tabela XXVI.</b> Wyniki oznaczenia i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	103
<b>Tabela XXVII.</b> Wyniki oznaczenia i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	104
<b>Tabela XXVIII.</b> Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	104
<b>Tabela XXIX.</b> Wyniki oznaczenia i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	105
<b>Tabela XXX.</b> Wyniki oznaczenia i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	106
<b>Tabela XXXI.</b> Wyniki oznaczenia i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	107
<b>Tabela XXXII.</b> Wyniki oznaczenia i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	108
<b>Tabela XXXIII.</b> Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik T zmierzony w szyjce kości udowej	109
<b>Tabela XXXIV.</b> Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik T zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	110
<b>Tabela XXXV.</b> Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	112

<b>Tabela XXXVI.</b> Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	113
<b>Tabela XXXVII.</b> Wyniki oznaczeń i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	113
<b>Tabela XXXVIII.</b> Wyniki oznaczeń i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	114
<b>Tabela XXXIX.</b> Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej	114
<b>Tabela XL.</b> Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w nasadzie kości udowej	115
<b>Tabela XLI.</b> Wyniki porównania wieku i czasu trwania terapii nerkozastępczej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	115
<b>Tabela XLII.</b> Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	116
<b>Tabela XLIII.</b> Wyniki oznaczeń i porównania czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	116
<b>Tabela XLIV.</b> Wyniki oznaczeń i porównania parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	117
<b>Tabela XLV.</b> Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z zmierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	117
<b>Tabela XLVI.</b> Wyniki analizy porównawczej dla zmiennych jakościowych w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	118

<b>Tabela XLVII.</b>	Modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla całkowitej śmiertelności zbudowane indywidualnie dla każdej zmiennej w grupie chorych leczonych powtarzającą hemodializą	135
<b>Tabela XLVIII.</b>	Predyktory śmiertelności z przyczyn ogólnych wyłonione na podstawie proporcjonalnego hazardu Coxa w grupie chorych leczonych powtarzającą hemodializą po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz wskaźnika masy ciała	136
<b>Tabela XLIX.</b>	Porównanie chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek pod względem rozkładu płci	137
<b>Tabela L.</b>	Wyniki oznaczeń i porównania parametrów mineralnej gęstości kości oraz obliczeń 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	137
<b>Tabela LI.</b>	Wyniki oznaczeń i porównania markerów metabolizmu kostnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	138
<b>Tabela LII.</b>	Wyniki oznaczeń i porównania ilościowych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	138
<b>Tabela LIII.</b>	Wyniki oznaczeń i porównania antropometrycznych i biochemicznych parametrów stanu odżywienia oraz wskaźników z nim związanych u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	139
<b>Tabela LIV.</b>	Wyniki oznaczeń i porównania wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	139
<b>Tabela LV.</b>	Podział chorych w zależności od wartości wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej w zależności od spodziewanego zakresu w stosunku do wieku oraz w zależności od wartości wskaźników T i Z zmierzonych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	149
<b>Tabela LVI.</b>	Podział chorych w zależności od wartości danego markera metabolizmu kostnego w stosunku do wartości referencyjnych	150
<b>Tabela LVII.</b>	Rozkład zmiennych jakościowych będących czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych leczonych powtarzającą hemodializą i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	150
<b>Tabela LVIII.</b>	Podział chorych w zależności od wartości wybranych parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych w stosunku do wartości referencyjnych dla zdrowych osób	151

<b>Tabela LIX.</b>	Porównanie częstości picia kawy i alkoholu między chorymi leczonymi powtarzaną hemodializą a chorymi w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek	151
<b>Tabela LX.</b>	Podział chorych w zależności od wartości danego wskaźnika stanu zapalnego w stosunku do wartości referencyjnych	151
<b>Tabela LXI.</b>	Czynniki uwalniane przez płytki i ich potencjalny wpływ na tkankę kostną (za Sharif i wsp. [386])	197

## 9. SPIS RYCIN

	str.
<b>Ryc. 1.</b> Wygląd (z przykładowymi danymi) polskiej wersji kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX) ( <a href="http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po">http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po</a> )	43
<b>Ryc. 2.</b> Wygląd (z przykładowymi danymi) wyników uzyskiwanych przy pomocy polskiej wersji kalkulatora oceny ryzyka złamania Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX) ( <a href="http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po">http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po</a> )	43
<b>Ryc. 3.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla ciśnienia tętniczego rozkurczowego po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	65
<b>Ryc. 4.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika talia/biodra po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	65
<b>Ryc. 5.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia żelaza w surowicy po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	66
<b>Ryc. 6.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	66
<b>Ryc. 7.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	67
<b>Ryc. 8.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika Z zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci	67

- Ryc. 9.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia fosforanów w surowicy po uwzględnieniu wpływu wieku, czasu terapii nerkozastępczej, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała oraz rozpoznanej choroby naczyń na tle miażdżycy u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych w zależności od płci 68
- Ryc. 10.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia triglicerydów (TG) w osoczu chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w nasadzie bliższej kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała 119
- Ryc. 11.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla liczby płytek krwi (PLT) u chorych leczonych powtarzaną hemodializą podzielonych ze względu na wskaźnik Z zmierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, czasu terapii nerkozastępczej oraz tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała 119
- Ryc. 12.** Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie 122
- Ryc. 13.** Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie 122
- Ryc. 14.** Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat 123
- Ryc. 15.** Porównanie między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego biodra wyliczonym bez i z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat 123
- Ryc. 16.** Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A) 124
- Ryc. 17.** Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B) 124
- Ryc. 18.** Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka



złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)	125
<b>Ryc. 19.</b> Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)	125
<b>Ryc. 20.</b> Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku $\geq 60$ lat (A)	126
<b>Ryc. 21.</b> Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania w dowolnej lokalizacji (DL) przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku $\geq 60$ lat (B)	126
<b>Ryc. 22.</b> Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku $\geq 60$ lat (A)	127
<b>Ryc. 23.</b> Wykres Blanda-Altmana porównujący metody wyliczenia 10-letniego ryzyka złamania biodra przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) u hemodializowanych mężczyzn w wieku $\geq 60$ lat (B)	127
<b>Ryc. 24.</b> Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)	128
<b>Ryc. 25.</b> Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B)	128
<b>Ryc. 26.</b> Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (A)	129
<b>Ryc. 27.</b> Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej	

- gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych kobiet po menopauzie (B) 129
- Ryc. 28.** Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (A) 130
- Ryc. 29.** Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego w dowolnej lokalizacji (DL) wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat (B) 130
- Ryc. 30.** Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq$  lat (A) 131
- Ryc. 31.** Korelacja między arytmetyczną różnicą 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego biodra wyliczonego z uwzględnieniem informacji o mineralnej gęstości kości (BMD) i wyliczonego bez tej informacji a wskaźnikiem T zmierzonym w nasadzie bliższej kości udowej (FN) u hemodializowanych mężczyzn w wieku  $\geq$  lat (B) 131
- Ryc. 32.** Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN) 132
- Ryc. 33.** Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika T dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS) 133
- Ryc. 34.** Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w nasadzie bliższej kości udowej (FN) 133
- Ryc. 35.** Porównanie krzywych przeżycia u chorych leczonych powtarzającą hemodializą podzielonych ze względu na wartość wskaźnika Z dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS) 134
- Ryc. 36.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w szyjce kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku,

- tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 142
- Ryc. 37.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla wskaźnika T mineralnej gęstości kości (BMD) zmierzonej w szyjce kości udowej (FN) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 142
- Ryc. 38.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 143
- Ryc. 39.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla aktywności izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej (BALP) po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 143
- Ryc. 40.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia homocysteiny (Hcy) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 144
- Ryc. 41.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 144
- Ryc. 42.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla obwodu talii po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 145
- Ryc. 43.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia leptyny w surowicy po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) 145
- Ryc. 44.** Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia triglicerydów (TG) w osoczu po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej

(LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)	146
<b>Ryc. 45.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla obwodu bioder po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)	146
<b>Ryc. 46.</b> Oczekiwane skorygowane średnie brzegowe dla stężenia adiponektyny (ADPN) w surowicy po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, tłuszczowej (FBM) i beztłuszczowej (LBM) masy ciała u chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN)	147
<b>Ryc. 47.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości wskaźnika T zmierzonego w szyjce kości udowej na chorych z prawidłową mineralną gęstością kości (BMD), osteopenią i osteoporozą wg Światowej Organizacji Zdrowia [2]	148
<b>Ryc. 48.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości wskaźnika Z zmierzonego w szyjce kości udowej na chorych z prawidłową i niską masą kostną wg <i>the Osteoporosis Work Group</i> [24, 25]	148
<b>Ryc. 49.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia fragmentów powstałych z degradacji C-telopeptydu łańcucha $\alpha 1$ kolagenu typu I ( $\beta$ -CTX) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych	153
<b>Ryc. 50.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia osteokalcyny (OC) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych	153
<b>Ryc. 51.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia osteoprotegeryny (OPG) w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych	154
<b>Ryc. 52.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia homocysteiny (Hcy) w osoczu w stosunku do wartości referencyjnych	154
<b>Ryc. 53.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie KDIGO [27])	155
<b>Ryc. 54.</b> Podział chorych chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości	

stężenia ferrytyny w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie K/DOQI [292])	155
<b>Ryc. 55.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL-cholesterol) w osoczu w stosunku do progu interwencji (na podstawie K/DOQI [291])	156
<b>Ryc. 56.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości stężenia wapnia w surowicy w stosunku do wartości referencyjnych (na podstawie KDIGO [27])	156
<b>Ryc. 57.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w zależności od wartości całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) w stosunku do wartości referencyjnych	157
<b>Ryc. 58.</b> Podział chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) i chorych w 2-3 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) pod względem liczby białych krwinek (WBC) w zależności od wartości referencyjnych	157

## 10. STRESZCZENIE

**Mineralna gęstość kości oraz 10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego wyliczone przy pomocy kalkulatora oceny ryzyka złamania FRAX w powiązaniu z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, parametrami stanu odżywienia oraz wykładnikami stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną hemodializą**

Przewlekła choroba nerek (PChN) i jej leczenie, a w szczególności długotrwałe stosowanie dializoterapii, powodują kompleksowe zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej o szerokim spektrum nieprawidłowości dotyczących tkanki kostnej i tkanek miękkich. W populacji ogólnej rozpoznanie osteoporozy może być postawione na dwa sposoby: w oparciu o objawy kliniczne (zwłaszcza przy złamaniach związanych ze zmniejszoną wytrzymałością tkanki kostnej) oraz, przy braku obecności złamań, w oparciu o analizę czynników ryzyka, m.in. przy pomocy kalkulatora oceniającego ryzyko złamania (FRAX), oraz densytometrię. W razie potrzeby badania te rozszerza się o histomorfometrię dla ustalenia potencjalnej podatności kości na złamanie i oszacowania ryzyka złamania u danej osoby. W piśmiennictwie częstość osteoporozy stwierdzonej wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na podstawie wskaźnika T zmierzonego w nasadzie bliższej kości udowej w regionie szyjki (FN) w grupie chorych leczonych powtarzaną hemodializą (HD) waha się od 10% do 47%, a Barreto i wsp. stwierdzili występowanie osteoporozy, rozpoznanej za pomocą histomorfometrii, u 46% z 98 hemodializowanych chorych. W ostatnich latach pojawia się także coraz więcej doniesień o istniejącym związku między osteoporozą a czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (CVD), stanem odżywienia a wykładnikami stanu zapalnego w populacji ogólnej i u hemodializowanych chorych.

Celami badań były: ustalenie różnic pod względem mineralnej gęstości kości (BMD), 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego obliczonego przy użyciu FRAX, markerów

metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych na podgrupy na podstawie płci; umiejscowienie BMD oraz 10-letniego ryzyka złamania obliczonego przy pomocy algorytmu FRAX w kontekście związku z markerami metabolizmu kostnego, czynnikami ryzyka CVD, parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami z nim związanymi oraz wykładnikami stanu zapalnego w grupie chorych leczonych powtarzaną HD z uwzględnieniem podziału na podgrupy przeprowadzonego na podstawie płci; ustalenie różnic pod względem markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD podzielonych na podgrupy na podstawie wartości wskaźnika T, wskazujących wg WHO oraz Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej (dla FN i odcinka lędźwiowego kręgosłupa - LS) na osteoporozę ( $\leq -2,5$  SD), osteopenię ( $> -2,5$  i  $< -1,0$  SD) lub prawidłową BMD ( $\geq -1,0$  SD), wartości wskaźnika Z, wskazujących wg *the Osteoporosis Work Group* na niską ( $\leq -1,0$  SD) lub prawidłową masę kostną ( $> -1,0$  SD); zdefiniowanie różnic między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym przy pomocy algorytmu FRAX bez i z uwzględnieniem informacji o BMD u chorych leczonych powtarzaną HD; ustalenie spośród badanych parametrów predyktorów śmiertelności z przyczyn ogólnych u chorych leczonych powtarzaną HD; określenie stopnia nasilenia nieprawidłowości w zakresie BMD, markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka CVD, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych oraz wykładników stanu zapalnego u chorych leczonych powtarzaną HD i chorych w 2-3 stadium PChN.

Badaniami objęto grupę 60 chorych w stadium 5D PChN leczonych powtarzaną HD oraz 20 chorych w 2-3 stadium PChN. Do badań nie byli kwalifikowani chorzy po paratyroidektomii w przeciągu 6 ostatnich miesięcy poprzedzających badania, z rozpoznaną

chorobą (za wyjątkiem cukrzycy), nie będącą powikłaniem PChN i dializoterapii, a wpływającą bezpośrednio na metabolizm kostny oraz wykazujący ostre stany zapalno-  
infekcyjne lub ci, którzy przebyli taki stan w okresie krótszym niż dwa miesiące przed  
terminem badań. Wykonane badania obejmowały zebranie wywiadu dotyczącego m. in.  
danych epidemiologicznych niezbędnych przy używaniu kalkulatora FRAX, pomiar BMD  
w FN i LS metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego,  
wyliczenie 10-letniego ryzyka złamania z i bez uwzględnienia informacji o FN BMD oraz  
oznaczenie wybranych markerów metabolizmu kostnego, czynników ryzyka choroby  
sercowo-naczyniowej, parametrów stanu odżywienia i wskaźników z nim związanych,  
wykładników stanu zapalnego. 10-letnie ryzyko złamania zostało wyliczone zarówno bez jak  
i z wprowadzeniem do algorytmu FRAX informacji o FN BMD.

Wykazano, że między leczonymi powtarzają HD kobietami a mężczyznami w wieku  $\geq 60$   
lat, zaznaczają się wyraźne odrębności w zależnościach między parametrami opisującymi  
zaburzenia tkanki kostnej a wskaźnikami stanu odżywienia, czynnikami ryzyka CVD oraz  
wykładnikami stanu zapalnego, mimo niewystępowania różnic pod względem BMD oraz  
poziomów markerów metabolizmu kostnego. Hemodializowani mężczyźni w wieku  $\geq 60$  lat  
w stosunku do młodszych mężczyzn leczonych powtarzają HD wykazują tendencję nie tylko  
do różnicy w BMD oraz poziomie niektórych markerów metabolizmu kostnego, ale też do  
odmiennych zależności między parametrami opisującymi zaburzenia tkanki kostnej, a także  
między nimi a wskaźnikami stanu odżywienia, czynnikami ryzyka CVD oraz wykładnikami  
stanu zapalnego.

Jednymi z głównych czynników łączących zaburzenia dotyczące tkanki kostnej  
z czynnikami ryzyka CVD oraz stanem zapalnym w grupie chorych leczonych powtarzają  
HD są parametry składu ciała oraz metabolizm tkanki tłuszczowej, określony m. in. poprzez  
stężenie adiponektyny i leptyny w surowicy. Charakter tego związku jest złożony,



a zależności między poszczególnymi parametrami u badanych chorych wykazują tendencję do różnic wynikających z wpływu płci oraz wieku. Wykazano ponadto, że u badanych chorych leczonych powtarzaną HD istnieje wyraźny trend w kierunku niższych wartości parametrów BMD zmierzonych w FN u chorych z rozpoznaną CVD lub inną chorobą naczyń na tle miażdżycy w stosunku do chorych bez takiego rozpoznania. Zależność ta jest szczególnie widoczna u hemodializowanych kobiet po menopauzie.

U leczonych powtarzaną HD kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat istnieją różnice między 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego wyliczonym przy pomocy algorytmu FRAX z i bez uwzględnienia informacji o FN BMD. Stwierdzono, że różnica między obiema metodami może zostać częściowo zmniejszona poprzez uznanie stadium 5D PChN za przyczynę wtórnej osteoporozy w trakcie wyliczania 10-letniego ryzyka złamania przy pomocy w/w kalkulatora. Możliwość stosowania algorytmu FRAX u hemodializowanych chorych wymaga jednak dalszych badań.

Wykryto, że u chorych leczonych powtarzaną HD aktywność fosfatazy alkalicznej, jej kostnego izoenzymu, stężenie osteokalcyny w surowicy oraz w mniejszym stopniu aktywność izoenzymu 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy wykazują związek ze śmiertelnością z przyczyn ogólnych niezależnie od płci, wieku, czy wskaźnika masy ciała. Po uwzględnieniu wpływu tych zmiennych podobny związek nie jest wykazywany dla parametrów BMD oraz wyliczonego przy pomocy algorytmu FRAX 10-letniego ryzyka złamania osteoporotycznego.

Wykazano ponadto, że patologia dotycząca tkanki kostnej, powiązana z czynnikami ryzyka CVD, stanem odżywienia oraz stanem zapalnym, jest już obecna u chorych w 2-3 stadium PChN i ulega nasileniu u chorych leczonych powtarzaną HD.

## 11. ABSTRACT

### **Bone mineral density and ten-year fracture probability calculated by the FRAX tool in relation to cardio-vascular risk factors, parameters of nutrition, and inflammation state indices in patients treated with the maintenance hemodialysis**

A broader clinical syndrome, encompassing mineral, bone and calcific cardiovascular abnormalities, develops as a complication of the Chronic Kidney Disease (CKD) and its treatment, in particular a long-term dialysis therapy. In the general population osteoporosis can be recognized in the two ways: based on the clinical symptoms (especially in case of fractures being a result of a reduced bone strength) and, in instances there are no fractures, based on a risk factors analysis, for example by using a fracture risk assessment tool (FRAX), and a densitometry. If it is necessary, a histomorphometry may be performed to diagnose the bone fragility and estimate the fracture probability in a given person. In the literature a frequency of the osteoporosis recognized using femoral neck (FN) T-score, according to the World Health Organization (WHO) classification, is from 10% to 47%. Barreto et al. diagnosed the osteoporosis, using the histomorphometry, in 46% from 98 hemodialyzed patients. In the past few years there are more and more reports about a connection between the osteoporosis, cardio-vascular risk factors, nutritional state and inflammation state indices in the general population, but also in patients treated with the maintenance hemodialysis (HD).

Aims of this study were: to determine differences in the bone mineral density (BMD), ten-year fracture probability calculated by the FRAX tool, bone metabolism markers, cardio-vascular disease (CVD) risk factors, parameters of nutrition and indices associated with the nutritional state, and inflammation parameters among the hemodialyzed patients divided into subgroups according to sex; to define an association between the BMD, ten-year fracture probability and bone metabolism markers, CVD risk factors, parameters of nutrition and

indices associated with the nutritional state, and inflammation parameters in the hemodialyzed patients taking into consideration division into subgroups according to sex; to determine differences in bone metabolism markers, CVD risk factors, parameters of nutrition and indices associated with a nutritional state, and inflammation parameters in the hemodialyzed patients divided into the osteoporosis (T-score  $\leq -2,5$  SD), osteopenic (T-score  $> -2,5$  and  $< -1,0$  SD) or normal BMD (T-score  $\geq -1,0$  SD) patients according to the WHO and the International Society of Clinical Densitometry (for FN and lumbar spine - LS) criteria, and the patients with a normal (Z-score  $< -1,0$  SD) and low (Z-score  $\leq -1,0$  SD) bone mass according to the criteria established by the Osteoporosis Work Group; to determine the difference in the patients treated with the maintenance HD between the ten-year fracture probability calculated by the FRAX tool with and without information on the FN BMD; to define, based on the examined parameters, predictors of the all-cause mortality among the patients treated with the maintenance HD; to assess a degree of disturbances of the BMD, bone metabolism markers, CVD risk factors, parameters of the nutrition and indices associated with the nutritional state, and inflammation parameters in the patients treated with the maintenance hemodialysis and in patients in stage 2-3 of the CKD.

The study was carried out in 60 hemodialyzed patients and 20 patients in 2-3 stage of the CKD. The patients with a parathyroidectomy during the last 6 months, with an acute inflammatory state or the patients, who underwent such a condition during the last 2 months prior to examination, the patients with a recognized disease (except of a diabetes mellitus) that impacted directly on the bone metabolism and which was a complication not caused by the CKD, were excluded from the study. Among others, epidemiological data being required to calculate the 10-year fracture risk by the FRAX tool were collected. The ten-year fracture risk was calculated by the FRAX tool with or without information on the BMD. The BMD was measured in the FN and LS by a dual energy X-ray absorptiometry (DXA). The bone

metabolism markers, CVD risk factors, parameters of the nutrition and indices associated with the nutritional state, and inflammation parameters were also assessed.

There are some distinct differences in association between the parameters connected with the bone disturbances and parameters of the nutritional state, CVD risk factors and inflammation state indices between HD women and older than 60 years HD men, in spite of no differences in the BMD and bone metabolism markers. The hemodialyzed men older than 60 years compared to younger ones show a tendency towards appearing differences not only in the BMD and concentration of some bone metabolism markers, but also in associations between the parameters connected with the bone disturbances and parameters of the nutritional state, CVD risk factors, and inflammation state indices.

The body composition and the fat tissue metabolism, determined by concentration of an adiponectin and leptin, are one of the main factors associating the bone disturbances with CVD risk factors and inflammation state in the maintenance HD patients. The character of this association is complicated and the association between the individual parameters in the examined patients have tendency to differ depending on sex and age. There is also a distinct trend toward lower FN BMD parameters in the patients with recognized CVD or other atherosclerotic vascular disease compared with the patients without such a diagnosis. This association is in particular evident in the hemodialyzed postmenopausal women.

There is a difference between calculation of the 10-year fracture risk with and without information on the FN BMD in the hemodialyzed postmenopausal women and men older than 60 years. This difference may be reduced by classifying stage 5D CKD as a cause of secondary osteoporosis during calculating ten-year fracture probability by the FRAX tool. The further study is needed to show if the FRAX tool may be used to calculate the ten-year fracture probability in this group of patients.

The bone alkaline phosphatase activity, osteocalcin concentration and, in to a lesser degree, the tetracycline resistant acid phosphatase 5b, display association with the all-cause mortality independently on sex, age and body mass index. After adjustment to these parameters the same association between the all-cause mortality and parameters of the BMD and ten-year fracture probability was not determined.

The bone pathology, associated with the CVD risk factors, the nutritional status and inflammation state, is already present in the stage 2-3 CKD patients and is enhanced in the patients on the maintenance HD.