

Lek.med. Małgorzata Mendel

Tytuł rozprawy doktorskiej :

Ocena wybranych czynników ryzyka powikłań sercowo – naczyniowych u chorych leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej.

PRACA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Iłona Idasiak-Piechocka

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2018r.

*Składam serdeczne podziękowania
Pani dr hab.n.med. Ilonie Idasiak- Piechockiej
za pomoc w powstaniu tej pracy.*

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz stosowanych skrótów..... | 5 |
| 1. Wstęp..... | 8 |
| 2. Cel pracy..... | 15 |
| 3. Materiał..... | 16 |
| 3.1 Grupa badana..... | 16 |
| 3.2 Grupa kontrolna..... | 18 |
| 4. Metody..... | 18 |
| 4.1 Metody oznaczania badań laboratoryjnych..... | 19 |
| 4.2 Pobieranie, przechowywanie materiału do oznaczeń wskaźników uszkodzenia śródbłonka i stresu oksydacyjnego: asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) i stresu oksydacyjnego: zaawansowane produkty oksydacyjnego uszkodzenia białek (AOPPs)..... | 20 |
| 4.3 Badania obrazowe..... | 20 |
| 4.4 Analizy statystyczne..... | 21 |
| 5. Wyniki..... | 22 |
| 5.1 Analiza wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz ocenianych wskaźników uszkodzenia śródbłonka i stresu oksydacyjnego ADMA i AOPPs w grupach chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi..... | 22 |
| 5.2 Porównanie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz ocenianych wskaźników ADMA i AOPPs między grupami chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi w zależności od czasu leczenia dializami do momentu kwalifikacji do badań..... | 25 |
| 5.3 Ocena korelacji między badanymi parametrami w zakwalifikowanej do badań grupie chorych..... | 29 |
| 5.4 Ocena wpływu czasu dializowania na wybrane parametry oraz stężenie ADMA i AOPPs w surowicy w grupach chorych poddanych hemodializie niskoprzepływowej HD-LF oraz hemodializie wysokoprzepływowej i | |

| | |
|---|----|
| hemodiafiltracji HD-HF+HDF..... | 30 |
| 5.5 Ocena wpływu wybranych klasycznych i związanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej) na badane wskaźniki ADMA i AOPPs..... | 31 |
| 5.6 Ocena badanych parametrów oraz stężenia ADMA i AOPPs w zależności od wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie badanej w czasie 5-letniej obserwacji..... | 34 |
| 5.7 Analiza wpływu techniki dializacyjnej na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych(PSN) w 5 –letniej obserwacji..... | 35 |
| 5.8 Analiza zgonów w badanej grupie w czasie 5-letniej obserwacji..... | 36 |
| 5.9 Znaczenie rokownicze wysokich stężeń ADMA i AOPPs dla ryzyka wystąpienia PSN..... | 37 |
| 5.10 Porównanie czynników ryzyka PSN klasycznych, zależnych od PChN oraz wysokich stężeń ADMA i AOPPs w surowicy (ADMA >Q75 i AOPPs>Q75) metodą regresji logistycznej..... | 41 |
| 6.Dyskusja..... | 42 |
| 7. Podsumowanie i wnioski..... | 47 |
| 8. Streszczenie w języku polskim i angielskim | 48 |
| 9. Piśmiennictwo..... | 52 |
| 10. Spis rycin..... | 55 |
| 11. Spis tabel..... | 56 |
| 12. Uchwała Komisji Bioetycznej Przy Uniwersytecie Medycznym im.Karola Marcinkowskiego w Poznaniu..... | 58 |

Wykaz stosowanych skrótów

| | |
|----------------|--|
| ABCA1 | - receptor transportowy makrofagów |
| ABCG1 | - receptor transportowy makrofagów |
| ADMA | - asymetryczna dimetyloarginina |
| Alb | - albumina |
| AOPPs | - zaawansowane produkty oksydacyjnego uszkodzenia białek |
| A-V | - przetoka tętniczo- żylna |
| BDM | - choroby bez cukrzycy |
| BF | - przepływ krwi |
| BNT | - choroby bez nadciśnienia tętniczego |
| BPSN | - grupa bez powikłań sercowo naczyniowych |
| Ca | - wapń całkowity |
| Cax P | - iloczyn wapniowo-fosforanowy |
| Cholest. całk. | - cholesterol całkowity |
| CRP | - białko C-reaktywne |
| CŚZN | - cewkowo- śródmiąższowe zapalenie nerek |
| DDAH | - dimetylargininowa dimetyloaminohydrolaza. |
| DM | - obecność cukrzycy |
| ECHO | - echokardiografia przezklatkowa |
| EF% | - frakcja wyrzutowa |
| ELISA | - test immunoenzymatyczny |
| Ferr | - ferrytyna |
| g/dl | -gramy/decylitr |
| Hb | - hemoglobina |
| HD | - hemodializa |
| HDF | - hemodiafiltracja |
| HD -HF | - hemodializa wysokoprzepływowa high -flux |
| HD-HF+HDF | - metody wysokoprzepływowe HD-HF oraz HDF |
| HD- LF | - hemodializa niskoprzepływowa low - flux |
| IL-1 | - interleukina 1 |
| IL-6 | - interleukina 6 |
| KoA | - współczynnik przepuszczalności masowej |
| Kt/V | - spKt/V jednoprzediałowy KT/V |

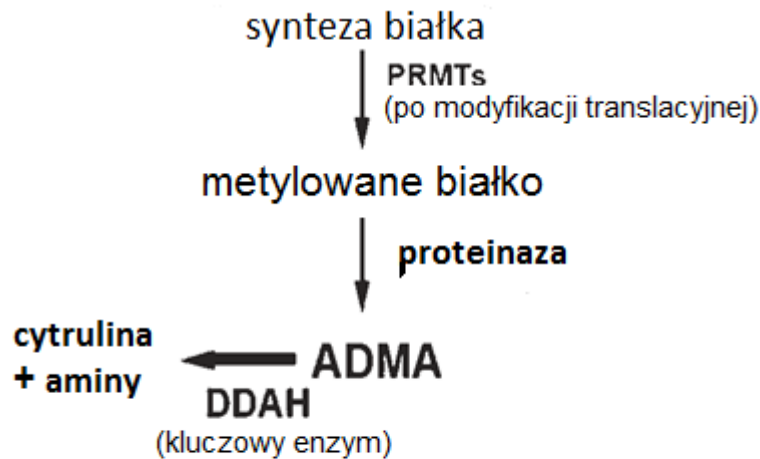
| | |
|---------|---|
| Kuf | - współczynnik ultrafiltracji |
| KZN | - kłębuszkowe zapalenie nerek |
| L | - litr |
| LK | - wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory mięśnia serca |
| m | - metr |
| MCP-1 | - czynnik chemotaktyczny monocytów |
| mg/dl | - miligramy/decylitr |
| min | - minuta |
| ml | - mililitr |
| mm | - milimetr |
| mmHg | - milimetr słupka rtęci |
| mmol/l | - milimole/litr |
| μl | - mikrolitr |
| μmol | - mikromol |
| N | - liczebność |
| NAIb | - wartości albuminy < 3,5 (g/dl) |
| NCaP | - wartości CaP ≤50 (mg/dl) ² |
| NCRP | - wartości, CRP ≤5 mg/l |
| NFerr. | - wartości, ferrytyny ≤400 ng/ml |
| NHb | - obniżony poziom hemoglobiny Hb <10 g/dl |
| NKt/V | - wartości Kt/V < 1,4 |
| NLK | - wymiaru końcowo rozkurczowego lewej komory LK ≤54mm |
| Nm | - nanometr |
| NO | - tlenek azotu |
| NOS | - syntaza tlenku azotu |
| NPK | - wymiaru końcowo rozkurczowego prawej komory PK ≤ 35 mm |
| NPMK | - grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu PMK ≤11 mm |
| NPO4 | - poziom fosforanów ≤5,5 mg/dl |
| NPTH | - poziom parathormonu PTH ≤300 pg/ml |
| n. s | - nieistotne statystycznie |
| NT | - nadciśnienie tętnicze |
| NTŚLK | - grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu TŚLK ≤11mm |
| ON- HDF | - hemodiafiltracja z produkcją substytutu online |

| | |
|----------------|--|
| p | - graniczny poziom istotności |
| param. | -parametr AutoFlow |
| PChN | - przewlekła choroba nerek |
| pg/ml | - pikogramy/mililitr |
| PK | - wymiar końcowo rozkurczowy prawej komory mięśnia serca |
| PMK | - grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu |
| PO4 | - poziom fosforanów we krwi |
| PRMT | - metylotransferaza proteinowa |
| PSN | - powikłania sercowo-naczyniowe |
| PTH | - parathormon |
| RCT | - odwrócony transport cholesterolu |
| ROS | - wolne rodniki tlenowe |
| SD | - odchylenie standardowe |
| SDF-1 α | - czynnik komórek zrębu |
| SOD | - dysmutaza nadtlenkowa |
| SR-B1 | - receptor transportowy makrofagów |
| TMP | - ciśnienie przezłonowe |
| TŚLK | - grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu |
| TX | - przeszczepienie nerki |
| WCaxP | - wartości CaxP >50 (mg/dl) ² |
| WCRP | - wartości, CRP >5 mg/l |
| WFerr | - wartość ferrytyny > 400 ng/ml |
| WHb | - wartości Hb \geq 10 g/dl |
| W Kt/V | -wartości Kt/V \geq 1,4 |
| WLK | - wymiaru końcowo rozkurczowego lewej komory LK >54mm |
| WPK | - wymiaru końcowo rozkurczowego prawej komory PK >35mm |
| WPMK | -grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu PMK >11 mm |
| WPO4 | - stężenie fosforanów >5,5 mg/dl |
| WPTH | - stężenie PTH > 300 pg/ml |
| wsp. | - współpracownicy |
| WTŚLK | - grubości tylnej ściany lewej komory w rozkurczu TŚLK >11mm |
| ZGL | - występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej |

1.WSTĘP

Powikłania sercowo-naczyniowe (PSN) są wiodącą przyczyną zwiększonej chorobowości i umieralności chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Badania randomizowane prowadzone w ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i Europie pokazały, że główną przyczyną śmierci w tej grupie chorych jest nagły zgon sercowy, którego częstość u chorych hemodializowanych jest 100-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej (1,2,3). Dlatego też, poszukiwanie markerów, które pomogą zidentyfikować chorych wysokiego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych było i jest celem wielu badań zarówno w populacji ogólnej jak i u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W populacji ogólnej choroba niedokrwienna serca stanowi ok. 80 % przyczyn nagłej śmierci sercowej podczas gdy u chorych hemodializowanych nagły zgon sercowy występuje dużo częściej bez klinicznej manifestacji choroby wieńcowej. Pierwotną przyczyną wystąpienia tych powikłań w tej grupie chorych jest prawdopodobnie kardiomiopatia rozwijająca się już we wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek (4). Charakteryzuje się ona przerostem lewej komory, ze znacznym włóknieniem śródmiąższu oraz chorobą naczyń mikrokrążenia z pogrubieniem śródmięśniowych tętniczek i deficytem kapilar. Włóknienie w obrębie mięśnia sercowego, które przyczynia się do rozwoju zaburzeń rytmu i zmniejszenie podatności rozkurczowej mięśnia sercowego jest jednym z istotniejszych czynników prognostycznych nagłego zgonu sercowego (5,6). Badania wykorzystujące rezonans magnetyczny jako technikę obrazowania mięśnia sercowego wykazały, że przerost mięśnia lewej komory oraz dysfunkcja skurczowa mogą poprzedzać rozwój choroby niedokrwiennej serca (6). Dysfunkcja skurczowa jest też potencjalnym czynnikiem prognostycznym gorszego przeżycia chorych hemodializowanych (7). W patomechanizmie rozwoju kardiomiopatii i powikłań sercowo-naczyniowych poza klasycznymi czynnikami ryzyka takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia lipidowe uczestniczą inne czynniki związane z postępującym uszkodzeniem funkcji nerek takie jak niedokrwistość, zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej, przewodnienie, niedożywienie a przede wszystkim stres oksydacyjny, uszkodzenie komórek śródbłonna i mikrozapalenie będące konsekwencją retencji tzw. toksyn mocznicowych (8). Zmiany w stężeniu cytokin w surowicy obserwowane są już we wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek, a ich wysoki poziom prowadzi do zmian stężenia białek ostrej fazy takich jak CRP, fetuina, adiponektyna, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) czy asymetryczna dimetyloarginina (ADMA). Zmiany w zakresie tych białek jak wykazano poprzedzają zmiany

w naczyniach m.in. pogrubienie intima-media tętnicy szyjnej i przerost lewej komory m. sercowego (9). Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) należy do grupy guanidynowych niskocząsteczkowych rozpuszczalnych w wodzie toksyn mocznicowych ulegających kumulacji w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek. Pochodzi ona z produktów degradacji metylowanych białek powstających przy udziale proteinowej N-methyltransferazy (PRMT). Ponad 90% krążącej ADMA jest metabolizowane do cytrulliny i dimetylaminy przez dimetylargininową dimetyloaminohydrolazę (DDAH) Rycina 1.



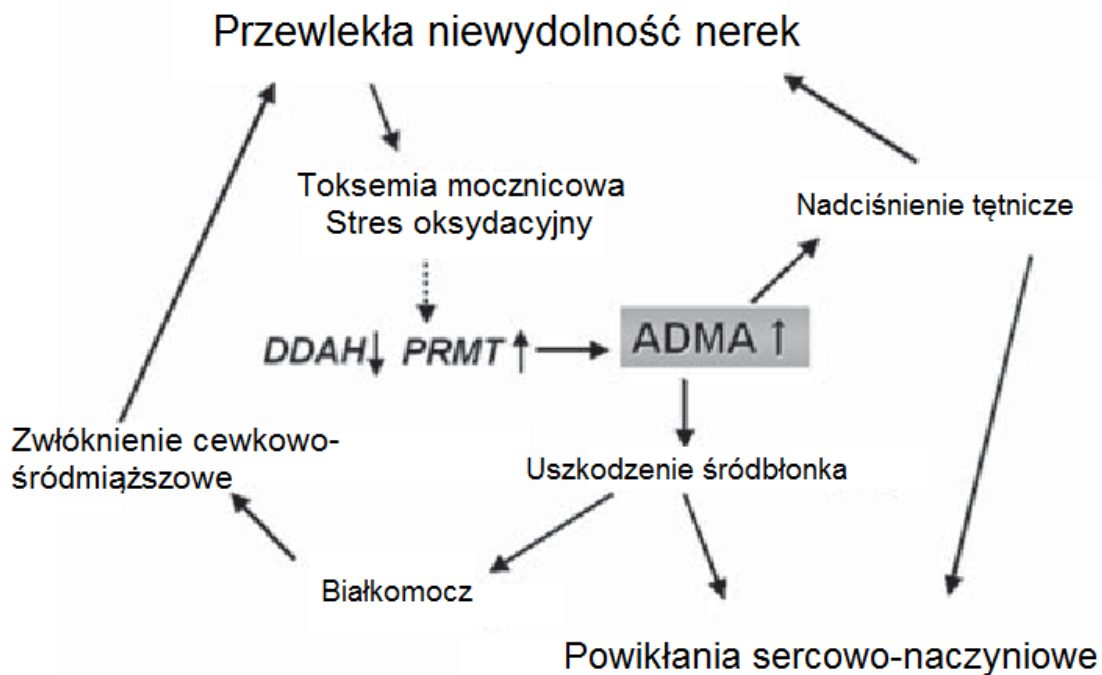
Rycina 1

Synteza i metabolizm ADMA (10). DDAH, dimetylargininowa dimetyloaminohydrolaza, PRMT, metylotransferaza proteinowa.

Enzym DDAH ma dwie izoformy, z których typ I jest zlokalizowany w tkankach wykazujących ekspresję neuronalnej syntazy tlenku azotu a typ II dominuje w tkankach zawierających śródbłonkową syntazę tlenku azotu. Ten endogeny system ADMA-DDAH jest włączony w proces regulacji syntezy tlenku azotu. Obserwowany u chorych z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych wzrost ADMA w surowicy jak wykazano w modelu zwierzęcym hipercholesterolemii i cukrzycy może być konsekwencją upośledzenia metabolizmu ADMA przez DDAH(10). Vallance i wsp.(11) od początku wzrost stężenia ADMA u chorych z PChN wiąźali przede wszystkim z postępującym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej i wydalania dimetylargininy z moczem. Kolejne badania wykazały jednak, że nawet u chorych z prawidłową funkcją nerek obserwuje się podwyższone stężenia ADMA w surowicy co sugeruje, że tylko niewielka ilość ADMA wydalana jest z moczem a inny niż wielkość filtracji kłębuszkowej mechanizm ma istotne znaczenia dla jej kumulacji w surowicy. Matsuguma K. i wsp. (12) wykazali w badaniach eksperymentalnych u szczurów

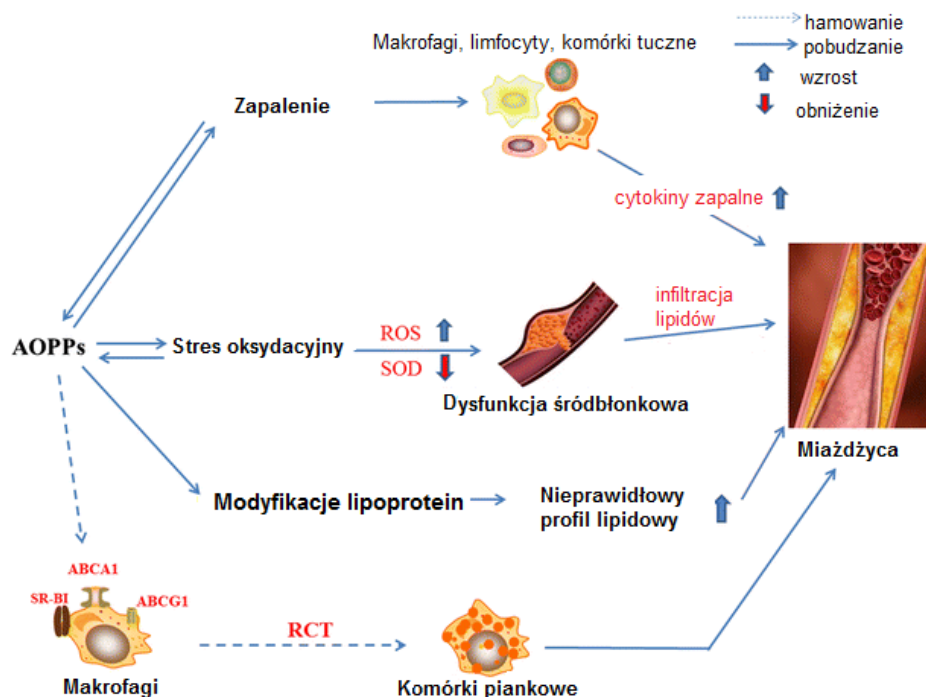
po subtotalnej nefrektomii wysokie stężenia ADMA w surowicy i zwiększoną ekspresję PRMT, zmniejszoną nerkową i wątrobową ekspresję DDAH-I i DDAH-II z redukcją DDAH i upośledzoną degradacją ADMA. Molekularne mechanizmy zaburzeń regulacji PRMT i DDAH u chorych z PChN nie są do końca jasne ale wydaje się, że stres oksydacyjny uwarunkowany działaniem toksyn mocznicowych m. in. takich jak homocysteina, zaawansowane produkty glikozylacji białek i przewlekła hipoksja mogą być przyczyną dysregulacji PRMT i DDAH a w konsekwencji zwiększonej akumulacji ADMA w surowicy (10). Badania eksperymentalne wykazały znaczenie osi ADMA – DDAH w regulacji procesów angiogenezy i naprawy komórek śródbłonka. ADMA poprzez hamowanie NOS wydaje się być istotnym czynnikiem wazokonstrykcyjnym i może uczestniczyć w patogenezie rozwoju nadciśnienia tętniczego. Z drugiej strony samo nadciśnienie tętnicze może przyczyniać się do wzrostu ADMA w surowicy m.in. przez indukowany działaniem angiotensyny II na komórki śródbłonka stresem oksydacyjnym i zmniejszoną pod jego wpływem aktywność enzymatyczną DDAH. Potwierdzeniem tego mechanizmu jest fakt, że zastosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna powodowało spadek stężenia ADMA w surowicy (13,14). Przedstawione dane wskazują, że akumulacja ADMA jako endogenego inhibitora NOS może odgrywać istotną rolę w rozwoju dysfunkcji śródbłonka, zmian miażdżycowych a w konsekwencji nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych

Rycina 2.



Rycina 2 Rola ADMA w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek (10). PTC (ang. peritubular capillary) – kapilary okołocewkowe.

Szczególną rolę w rozwoju zmian miażdżycowych będących powikłaniem przewlekłej choroby nerek, cukrzycy jak i przyczyną zawału serca czy udaru mózgu, odgrywają stres oksydacyjny, mediatory zapalne oraz produkty oksydacji lipidów i modyfikowanych białek. Jednym z reprezentatywnych markerów białek modyfikowanych, które odgrywają istotną rolę w chorobach związanych z nasileniem zmian miażdżycowych są zaawansowane produkty oksydacyjnego uszkodzenia białek - AOPPs (ang. advanced oxidation protein products) zawierające dityrosynę, pentosydynę i produkty zawierające reszty karbonylowe generowane m.i.n przez wolne rodniki tlenowe (15). Liczne badania wykazały, że AOPPs mogą przyczyniać się do progresji zmian miażdżycowych poprzez stres oksydacyjny i nasilenie procesów zapalnych. Wiele stanów chorobowych jest związanych z akumulacją AOPPs między innymi zapalenia stawów, hipertriglicydemia, choroby naczyń wieńcowych, miażdżyca i mocznica. Badania wykazały, że nasilenie i progresja zmian miażdżycowych koreluje z wysokim stężeniem AOPPs w surowicy. Zaawansowane produkty oksydacji białek odzwierciedlają nie tylko nasilenie stresu oksydacyjnego ale działają też jako markery stanu zapalnego. Z jednej strony AOPPs nasilają stres oksydacyjny i stan zapalny a z drugiej strony stan zapalny i utrzymujący się stres oksydacyjny nasila produkcję AOPPs. AOPPs aktywują makrofagi, monocyty, komórki tuczne i zwiększają stężenie cytokin prozapalnych takich jak IL-6, IL-1, MCP-1 i SDF-1 α , co przyczynia się do uszkodzenia śródbłonna i odkładania m.in. zmodyfikowanych lipoprotein inicjując proces zmian miażdżycowych (18) Rycina.3



Rycina 3. Schemat przedstawiający rolę AOPPs w rozwoju zmian miażdżycowych (18). ROS, wolne rodniki tlenowa, SOD, dysmutaza nadtlenkowa, RCT, odwrócony transport cholesterolu. ABCA1, ABCG1, SR-B1, receptory transportowe makrofagów. MCP-1 – czynnik chemotaktyczny monocytów, SDF-1 α - czynnik komórek zrębu.

Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek w okresie dializacyjnym są w grupie wysokiego ryzyka zgonów i powikłań sercowo-naczyniowych. Poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka nasilony stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny są głównymi czynnikami przyspieszonej miażdżycy i zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych. Stres oksydacyjny jest obecny już we wczesnych stadiach PChN i stopniowo nasila się w trakcie postępującego upośledzenia funkcji nerek i w następstwie niezbędnych w okresie schyłkowej niewydolności nerek zabiegów hemodializ. W kontekście znacznego wzrostu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych dializowanych istotne jest określenie czy technika dializacyjna ma znaczenie i wpływ na nasilenie procesów predysponujących do ich wystąpienia poprzez generowanie czynników indukujących te procesy w tym stresu oksydacyjnego.

Dializoterapia pozaustrojowa dysponuje kilkoma technikami dializacyjnymi różniącymi się od siebie w zakresie sposobu i skuteczności usuwania toksyn mocznicowych. Hemodializa pozaustrojowa (HD) jest procesem podczas którego dochodzi do przemieszczania się przez błonę półprzepuszczalną, rozpuszczonych w wodzie substancji o małej masie cząsteczkowej. Transport substancji przez pory w błonie półprzepuszczalnej odbywa się dzięki niezależnym zjawiskom fizycznym: dyfuzji i konwekcji.

Dyfuzja jest procesem, w którym ruch cząsteczek rozpuszczonych w dwóch przedziałach płynowych odbywa się zgodnie z gradientem ich stężeń przez błonę półprzepuszczalną.

Konwekcja – to inaczej ultrafiltracja Jest to sposób transportu substancji rozpuszczonych w wodzie przez błonę półprzepuszczalną podczas którego woda z rozpuszczonymi w niej substancjami o małej masie cząsteczkowej zostaje przetransportowana przez błonę półprzepuszczalną dzięki różnicy ciśnień hydrostatycznych po obu stronach błony .

Funkcją błony dializacyjnej / dializatora / jest oddzielenie przestrzeni krwi od przestrzeni płynu dializacyjnego, z zapewnieniem wymiany substancji. Jest to zasadniczy element procesu dializy. Dializator ma właściwe sobie parametry : powierzchnię, pojemność przedziału krwi ,współczynnik przepuszczalności masowej (KoA), współczynnik ultrafiltracji(Kuf) i ciśnienie przezbłonowe (TMP). Określony jest też materiał- czyli rodzaj błony , z którego został wykonany.

KoA- to współczynnik przepuszczalności masowej, który określa zdolność błony dializacyjnej do eliminacji danej cząstki. Kuf –to jest określany jako wyrażona w mililitrach objętość płynu przemieszczającego się w ciągu godziny przez błonę dializacyjną przypadającą na mm Hg różnicy stężeń wzdłuż błony. TMP to całkowita różnica ciśnień wzdłuż błony / obliczany jako różnica ciśnień pomiędzy przedziałem krwi a przedziałem dializatu/(21). Biorąc pod uwagę wartość współczynnika ultrafiltracji Kuf oraz współczynnika przepuszczalności masowej KoA dzielimy błony dializacyjne na wysokoprzepływowe (high-flux) i niskoprzepływowe (low-flux) niezależnie od materiału z którego są wykonane. Dializator high-flux przewyższa dializator low flux pod względem współczynnika KoA, powierzchni błony w m², przepływu krwi, uzyskiwanych klirensów, usuwania fosforanów, usuwania β 2-mikroglobuliny. Porównanie rodzajów dializatorów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 : Podstawowe cechy charakteryzujące dializatory low-flux i high-flux.

| Właściwości | Dializator low-flux | Dializator high-flux |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| współczynnik KoA (ml/min) | 300-600 | 800-1000 |
| współczynnik Kuf(ml/godz/mmHg) | 3-6 | >15 |
| uzyskiwany klirens (ml/min) | 50-230 | >200 |
| materiał błony | celulozowe, syntetyczne | syntetyczne |
| powierzchnia błony w m ² | 0,4-1,5 | 1,6-2,0 |
| przepływ krwi (ml/min) | 50-275 | 300-500 |
| usuwanie fosforanów | niskie | wysokie |
| usuwanie β 2-mikroglobuliny | mało skuteczne | skuteczne |
| dodatkowe wymagania | - | ultra czysta woda |

Hemodiafiltracja(HDF) to zewnątrzustrojowa technika dializacyjna łącząca dwa sposoby transportu przezbłonowego : dyfuzję (jak w HD) - zgodnie z gradientem ich stężeń gdzie zdolność do usuwania toksyn o dużej i średniej wielkości jest ograniczona oraz konwekcję. Różnica polega na tym, że. podczas HDF duża objętość wody usuwana jest szybko i zabiera cząstki niezależnie od ich masy i szybkości poruszania się co znacząco nasila usuwanie cząstek naśladując filtrację kłębuszkową.

Skuteczność każdej z tych technik określa wskaźnik adekwatności dializy Kt/V .

Wskaźnik $spKt/V$ inaczej jednoprzędziałowy KT/V odpowiada frakcjonowanemu klirensowi mocznika - K - to klirens dializatora dla mocznika we krwi (l/godz.) , T -to długość sesji dializacyjnej (godziny), V – to objętość dystrybucji mocznika (w litrach) .

Kt/V (Dialysis index) jest uniwersalnym parametrem określającym dawkę dializy. Kt/V równe 1,0 oznacza, że w czasie sesji dializacyjnej oczyszczeniu podlega 100% całkowitej wody ustroju . Uważa się, że dla pacjentów dializowanych 12 godzin w tygodniu (3 x w tygodniu po 4 godziny) wartość $spKt/V$ powinna mieścić się w przedziale 1,2- 1,4 gdyż takie wartości rokują dobre wyniki odległe. (22)

Analiza różnych technik dializacyjnych i ich znaczenia dla zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i przeżycia chorych dializowanych była przedmiotem wielu badań randomizowanych. Wyniki tych badań prezentowane w piśmiennictwie nie są jednoznaczne, część z nich wskazuje na wyraźną przewagę technik dializacyjnych wysokoprzepływowych high –flux nad technikami niskoprzepływowymi typu low-flux inne nie potwierdzają tej przewagi (19,21). Jak przedstawiono powyżej niewątpliwe znaczenie dla rokowania i ryzyka PSN mają też zmiany i czynniki powodujące uszkodzenie śródbłonna naczyń u chorych z PChN. Dlatego wydaje się celowe przeprowadzenie analizy zależności między nasileniem stresu oksydacyjnego, uszkodzeniem śródbłonna, czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych tradycyjnych i zależnych od PChN a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca, udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu) w grupach chorych leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej z określeniem ich znaczenia dla zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych będących najczęstszą przyczyną zgonu chorych leczonych nerkozastępczo.

2. Cel pracy:

Celem głównym pracy jest :

ocena stężenia wskaźników uszkodzenia śródbłonna naczyń i stresu oksydacyjnego w surowicy oraz tradycyjnych i związanych z przewlekłą chorobą nerek czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych w stadium 5 przewlekłej choroby nerek w zależności od stosowanej techniki dializy zewnątrzustrojowej.

Cele szczegółowe :

- 1/ Ocena zależności wybranych parametrów laboratoryjnych i wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego od techniki dializacyjnej i czasu trwania dializoterapii do momentu zakwalifikowania chorych do badania z uwzględnieniem zmian echokardiograficznych mięśnia sercowego.
- 2/ Ocena zależności stężenia w surowicy wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego od:
 - wybranych tradycyjnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowego takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe,
 - czynników ryzyka związanych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek takich jak :
 - zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (stężenie parathormonu, fosforanów i iloczynu wapniowo- fosforanowego),
 - niedokrwistość (stężenia hemoglobiny w surowicy),
 - wykładniki niedożywienia (stężenie albumin w surowicy)
 - zmian echokardiograficznych mięśnia sercowego takich jak : wielkość lewej komory mięśnia sercowego w rozkurczu, przerost tylnej ściany lewej komory, przerost przegrody międzykomorowej, wielkość prawej komory oraz frakcja wyrzutowa lewej komory.
- 3/ Ocena występowania i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji 5-letniej w zależności od techniki dializacyjnej, wyników badanych parametrów oraz stężenia w surowicy wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego.
- 4/ Określenie znaczenia rokowniczego wybranych wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego dla ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonów w grupach chorych leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej.

3. Material

3.1 Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 113 chorych w wieku od 18-80 lat (średnia $58 \pm 15,3$ lata) z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 5 leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej w tym : 58 chorych leczonych hemodializą z wykorzystaniem dializatorów niskoprzepływowych typu low-flux (HD-LF), 55 chorych leczonych z użyciem dializatorów wysokoprzepływowych w tym :22 chorych leczonych hemodializą z wykorzystaniem dializatorów high-flux (HD-HF) oraz 33 chorych leczonych metodą hemodiafiltracji (HDF). Minimalny czas dializowania chorych kwalifikowanych do badań wynosił 1 rok, a średni $4,3 \pm 4,6$ lat. W badanej grupie było 73 mężczyzn oraz 40 kobiet. U 36 chorych przyczyną przewlekłej choroby nerek była cukrzycowa choroba nerek, u 13 chorych nefropatia nadciśnieniowa, u 30 chorych kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN), u 17 chorych przewlekłe cewkowo śródmiąższowe zapalenie nerek (CŚZN) a u 17 chorych inne przyczyny. Najczęstszą przyczyną PChN wśród chorych kwalifikowanych do dializoterapii w grupie HD- LF było KZN, natomiast w grupie HD-HF +HDF cukrzyca (DM). Powikłania sercowo-naczyniowe i inne obejmujące chorobę wieńcową serca, udary (niedokrwienny i krwotoczny) mózgu, choroby naczyń obwodowych i aorty w badanej populacji chorych przed rozpoczęciem badania wystąpiły łącznie u 48 chorych, w tym 19 chorych leczonych hemodializą niskoprzepływową, HD-LF i u 29 chorych leczonych metodami wysokoprzepływowymi hemodializą ,HD- HF + HDF.

U 98 chorych zakwalifikowanych do badania dializoterapię prowadzono z użyciem dostępu naczyniowego z naczyń własnych w postaci przetoki tętniczo-żylniej, a u 15 chorych z użyciem dostępu naczyniowego centralnego permanentnego. W grupie leczonych HDF nie było chorych z dostępem naczyniowym centralnym ponieważ metoda ta wymaga wyższych przepływów krwi. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka badanych chorych (N= 113) Dane przedstawiono w postaci wartości średnich \pm odchylenie standardowe (SD) oraz wartości procentowych (%) w odniesieniu do wszystkich chorych.

| Kryterium | Grupa badana | HD-LF | HD-HF+ HDF | HD-HF+ HDF | |
|--|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | HD-HF | HDF |
| Liczba chorych | 113 | 58 | 55 | 22 | 33 |
| Wiek | 58 \pm 15,3 | 52,48 \pm 15,39 | 64 \pm 12,68 | 58 \pm 14,72 | 68,45 \pm 9,08 |
| Płeć : mężczyźni /kobiety | 73 / 40 | 37 / 21 | 36 / 19 | 15 / 7 | 21 / 12 |
| Średni czas dializowania | 4,3 \pm 4,6 | 5,5 \pm 5,61 | 3,07 \pm 2,91 | 3,0 \pm 2,97 | 3,18 \pm 2,90 |
| Dostęp naczyniowy: | | | | | |
| 1/ przetoka A-V z naczyń własnych | 98 (86,7%) | 48 (42,5%) | 50 (44,2%) | 17 (15%) | 33(29,2%) |
| 2/ cewnik centralny permanentny | 15 (13,3%) | 10 (8,9%) | 5 (4,4%) | 5 (4,4%) | 0 (0%) |
| Parametry dializacyjne: | | | | | |
| Przepływ krwi | 200-400ml/min | 220-300ml/min | 300-400ml/min | 300-400ml/min | 300-400ml/min |
| Przepływ płynu dializacyjnego ml/min/ Param.AutoFlow | 500-800 Param.1,2ml 300-500 | 500-800 | Param.1,2 300-500 | Param.1,2 300-500 | Param.1,2 300-500 |
| KT/V | 1,38 \pm 0,16 | 1,35 \pm 0,17 | 1,43 \pm 0,27 | 1,38 \pm 0,31 | 1,47 \pm 0,23 |
| Przyczyna PChN : | | | | | |
| Cukrzyca | 36 (32%) | 9 (8%) | 27 (24%) | 6 (5,3%) | 21 (18,7%) |
| Nadciśnienie tętnicze | 13(11,5%) | 10 (8,9%) | 3(2,6%) | 2(1,7%) | 1(0,9%) |
| Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) | 30 (26,5%) | 24(21,2%) | 6(5,3%) | 4(3,5%) | 2(1,8%) |
| Cewkowo- (CŚZN) śródmiąższowe zapalenie nerek | 17(15%) | 6(5,3%) | 11(9,7%) | 6(5,3%) | 5(4,4%) |
| Inne | 17(15%) | 5(4,4%) | 12(10,6%) | 7(6,2%) | 5(4,4%) |
| Występowanie powikłań sercowo-naczyniowych (PSN) w wywiadzie | | | | | |
| PSN | 48(42,5%) | 19(16,8%) | 29(25,7%) | 7(6,2 %) | 22(19,5%) |

3.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób w wieku od 30 do 60 lat

4. Metody

W grupie zakwalifikowanych do badania chorych 58 pacjentów było leczonych nerkozastępczo za pomocą hemodializy typu low-flux HD-LF z użyciem dializatorów polisulfonowych FX 10 z użyciem aparatów do hemodializy firmy Fresenius 4008 a 55 pacjentów z użyciem dializatorów wysokoprzepływowych high-flux FX Cordiax 60 z błoną helixonową nowszej generacji i wyższej biogodności z użyciem aparatów do hemodializy firmy Fresenius 5008 S (HD-HF 22 chorych i HDF 33 chorych). Grupa chorych leczonych HDF uzyskiwała objętość substytucji powyżej 17 l na zabieg. Podstawowe dane dotyczące zabiegu hemodializy, zostały zgromadzone na podstawie przeprowadzonej analizy kart hemodializ (HD). Karty HD były wypełniane podczas każdego zabiegu, zgodnie z procedurami obowiązującymi w ośrodkach dializ. Krew do badań laboratoryjnych oraz oznaczeń wybranych wskaźników była pobierana w ramach standardowych badań miesięcznych wykonywanych u chorych dializowanych w środku tygodnia (przed środkową sesją dializacyjną), według procedur obowiązujących w ośrodkach dializ. Badania przeprowadzano za zgodą Komisji Bioetycznej.

U wszystkich chorych wykonano rutynowe badania laboratoryjne w surowicy: morfologia (Hb), stężenie żelaza (Fe), stężenie ferrytyny (Ferr), mocznik przed i po dializie, wapń całkowity (Ca), fosforany (PO₄), parathormon (PTH), białko ostrej fazy (CRP), poziom albuminy, cholesterolu całkowitego. Ponadto określono adekwatność dializy poprzez oznaczenie KT/V oraz oznaczono w surowicy stężenie wskaźników uszkodzenia śródbłonna - asymetryczna dimetyloarginina, ADMA i stresu oksydacyjnego - zaawansowane produkty oksydacyjnego uszkodzenia białek, AOPPs w momencie kwalifikacji do badań. Dodatkowo przeprowadzono badanie ECHO serca z oceną: wymiaru prawej komory (PK), przegrody międzykomorowej (PMK), tylnej ściany lewej komory (TŚLK), wymiaru lewej komory (LK), frakcji wyrzutowej (EF%).

W grupie chorych zakwalifikowanych do badania określano występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz przebyte incydenty sercowo-naczyniowe. Nadciśnienie tętnicze określono jako ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg, lub pobieranie

leków przeciwnadciśnieniowych, zmiany nadciśnieniowe na dnie oczu. Cukrzycę rozpoznawano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Chorych poddano 5-letniej obserwacji i w tym czasie oceniono przebycie incydentu sercowo-naczyniowego definiowano jako wystąpienie choroby wieńcowej serca, ostrego zespołu wieńcowego, udaru (niedokrwiennego i/lub krwotocznego) mózgu, chorób naczyń obwodowych i aorty, nagłego zgonu sercowego oraz zgon z innych przyczyn.

4.1 Rutynowe badania laboratoryjne - metodyka

U wszystkich zakwalifikowanych do badania chorych wyjściowo wykonano następujące badanie laboratoryjne :

- morfologię (Hb) , stężenie w surowicy: mocznika, wapnia całkowitego(Ca), fosforanów(PO₄) parathormonu (PTH) , albuminy(alb), cholesterolu całkowitego(chol.całk.), białka ostrej fazy (CRP), żelaza (Fe), ferrytyny(Ferr.) oraz określono wartość iloczynu wapniowo- fosforanowego(CaxP).

Oznaczeń laboratoryjnych dokonywano standardowymi metodami w Centralnym Laboratorium PSK Szpitala Klinicznego nr 2 im. H. Święcickiego w Poznaniu oraz w Laboratorium Szpitala w Słupcy przyjmując następujące normy:

- wapń całkowity -(Norma : 2,15- 2,2 mmol/l =8,6-10,0 mg/dl)
- fosforany- (Norma : 2,7- 4,5 mg/dl)
- PTH - (Norma 15- 68,3pg/ml)
- CRP -(Norma : <5 mg/l)
- Hemoglobina -(Norma 12,3-15,4 g/dl u kobiet ; 14,0-17,5 g/dl u mężczyzn) <70 lat
(Norma 11,7-16,2 g/dl u kobiet ; 12,1-17,6 g/dl u mężczyzn) od70-75 lat
(Norma 11,6-16,1 g/dl u kobiet ; 11,8-17,5 g/dl u mężczyzn) od75-81 lat
(Norma 10,9-15,45 g/dl u kobiet ; 11,6-16,3 g/dl u mężczyzn) >81 lat
- albumina - (Norma : 3,5- 5,0 g/dl)
- mocznik - (Norma : 10 – 50 mg/dl)
- KT/V (jednoprzędziałowy wskaźnik spKT/V) -wartość oczekiwana większa , równa $\geq 1,4$
- Fe $\mu\text{g/dl}$ (Norma 37-145 $\mu\text{g/dl}$ u kobiet i 59-158 $\mu\text{g/dl}$ u mężczyzn)
- Ferrytyna- (Norma 30-400ng/ml)
- cholesterol całkowity - Norma poniżej < 200 mg/dl)

4.2 Pobieranie, przygotowanie i przechowywanie materiału do oznaczeń wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego ADMA i AOPPs

U wszystkich zakwalifikowanych do badania chorych wyjściowo przy wykonywaniu rutynowych miesięcznych badań laboratoryjnych przed środkową dializą w tygodniu pobrano 5 ml krwi na skrzep i oznaczano stężenia ADMA i AOPPs. Oznaczenia wykonywano w Laboratorium Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego nr 2 im. H. Święcickiego w Poznaniu (pod kierunkiem dr n. med. Elżbiety Pawliczak). Po 30 minutach od pobrania krew wirowano stosując obroty 1000x g przez 15 min. Do czasu wykonania oznaczeń surowicę mrożono i przechowywano temp. -20 °C. **Oznaczenie ADMA** wykonywano metodą ELISA stosując zestawu Immun Diagnostic.

Oznaczenie AOPPs in EDTA -Plasma /Immun Diagnostic/ wykonywano metodą ELISA przy użyciu zestawu Immun Diagnostic. Test bazuje na spektroskopowej analizie zmodyfikowanych białek przy 340nm. Standardy, próbki kontrolne oraz próbki pacjentów testowane na AOPPs były umieszczone każdy w odrębnej studzience do mikromiareczkowania. Absorbancja była odczytywana na 340nm.

4.3 Badania obrazowe:

Echokardiografię (ECHO) przezklatkową wykonywali specjaliści kardiolodzy aparatem Esoate Mylab wykorzystując głowicę z ultradźwiękami o częstotliwości 2,5 do 5,0 MHz. Badanie wykonywane było u pacjentów po co najmniej 5 minutowym odpoczynku. W badaniu oceniano kurczliwość mięśnia serca EF% (Norma $\geq 50\%$) oraz dokonywano pomiarów grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu - PMK (Norma ≤ 11 mm), grubości tylnej ściany lewej komory w rozkurczu - TŚLK (Norma ≤ 11 mm), wymiaru końcowo rozkurczowego lewej komory - LK (Norma ≤ 54 mm), wymiaru końcowo-rozkurczowego prawej komory PK(Norma N ≤ 35 mm). Parametry te jako czynniki o dużej przydatności klinicznej wybrano w porozumieniu z kardiologiem wykonującym badania.

Celem dalszych analiz chorych podzielono na grupy w zależności od :

1. Obecności lub nie cukrzycy: cukrzyca (DM) i bez cukrzycy (BDM)
2. Obecności lub nie nadciśnienia tętniczego: nadciśnienie tętnicze (NT) i bez nadciśnienia tętniczego (BNT)
3. Stężenia PTH: PTH > 300 pg/ml (WPTH) i PTH ≤ 300 pg/ml (NPTH)
4. Stężenia fosforanów: PO₄ > 5,5 mg/dl (WPO₄) i PO₄ ≤ 5,5 mg/dl (NPO₄)
5. Wartości iloczynu CaxP: CaxP > 50 (mg/dl)² (WCaxP.) i CaxP ≤ 50 (mg/dl)² (NCaxP)
6. Stężenia Hb: Hb < 10 g/dl (NHb.) i wartości Hb ≥ 10 g/dl (WHb)
7. Stężenia ferrytyny: Ferr > 400 ng/ml (WFerr) i Ferr ≤ 400 ng/ml (NFerr)
8. Stężenia CRP: CRP > 5 mg/l (WCRP) i CRP ≤ 5 mg/l (NCRP)
9. Wartości Kt/V < 1,4 -(NKT/V) i wartości spKt/V ≥ 1,4 (WKT/V)
10. Wartości albuminy ≤ 3,5 g/dl (NAlb)
11. Występowania powikłań sercowo-naczyniowych w czasie 5-letniej obserwacji :
powikłania sercowo-naczyniowe (PSN) i bez powikłań sercowo- naczyniowych(BPSN)
12. Wybranych parametrów echokardiograficznych :
 - grubość przegrody międzykomorowej : PMK > 11 mm (WPMK) i PMK ≤ 11 mm (NPMK)
 - grubości tylnej ściany lewej komory w rozkurczu: TŚLK > 11 mm (WTŚLK) i TŚLK ≤ 11 mm (NTŚLK).
 - wymiaru końcowo rozkurczowego lewej komory LK > 54 mm (WLK) i LK ≤ 54 mm (NLK)
 - wymiaru końcowo rozkurczowego prawej komory PK > 35 mm (WPK) i PK ≤ 35 mm (NPK)

4.4 Analizy statystyczne

Wyniki przedstawiono w postaci obliczonej wartości średniej z odchyleniem standardowym (SD) . Na rycinach uwzględniono wartości mediany oraz 75 i 25 kwartyła.

Ze względu na fakt, że prezentowane wyniki nie spełniały kryterium rozkładu normalnego dla określenia różnic między zmiennymi wykorzystano testy nieparametryczne z poziomem istotności $p < 0,05$: -test Manna-Whitneya dla porównania dwóch zmiennych niezależnych,

-Kruskala –Wallisa dla porównania wielu zmiennych niezależnych oraz

-współczynnik korelacji Spearmana-wartości współczynnika poniżej 0,4 zgodnie z ogólnie przyjętą klasyfikacją istotnych współczynników korelacji uznano jako wyniki zbyt słabej zależności dla predykcji zmian analizowanych zmiennych. Analizę ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w badanych grupach chorych przeprowadzono w oparciu o tabele wielodzielcze i analizę przeżycia Kaplana–Meiera. Dla wyodrębnienia grupy z

wysokimi wartościami badanych wskaźników ADMA i AOPP jako punkt odcięcia wykorzystano 75 kwartył (Q75) dla tych wskaźników. Zmienne kategoryjne analizowano z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona z uwzględnieniem poprawki Yatesa i dokładnego testu Fishera. Celem określenia niezależnego czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wykorzystano metodę regresji logistycznej (ang. backward method) wprowadzając jako czynniki ryzyka zmienne skategoryzowane z uwzględnieniem wartości prawdopodobieństwa i współczynnika ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) z 95% przedziałem ufności (CI). Obliczeń dokonywano z wykorzystaniem programu STATISTICA 8.0 i SPSS 7,0

5. Wyniki.

5.1 Analiza wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz ocenianych wskaźników uszkodzenia śródbłonna i stresu oksydacyjnego ADMA i AOPPs w grupach chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi

1A.

Analiza wyników badań laboratoryjnych .

Wyniki badań laboratoryjnych u wszystkich zakwalifikowanych do badań chorych przedstawiono w tabeli 3. W grupie chorych leczonych dializą niskoprzepływową (HD-LF) wykazano istotnie statycznie wyższe stężenie Fe, ferrytyny, fosforanów, iloczynu CaxP oraz albumin, a istotnie statycznie niższy wskaźnik Kt/V w porównaniu z dializami wysokoprzepływowymi (HD-HF+HDF). Analiza uwzględniająca porównanie dwóch technik wysokoprzepływowymi HD-HF i HDF nie wykazała istotnych statycznie różnic między tymi technikami. Analizując poszczególne techniki rozdzielnie z techniką niskoprzepływową (HD-LF) zaobserwowano istotnie statycznie wyższe w grupie HD-LF stężenia Fe ($p < 0,0002$), fosforanów ($p < 0,001$), iloczynu CaxP ($p < 0,0004$) w stosunku do grupy leczonej hemodiafiltracją (HDF) a ferrytyny istotnie wyższe w grupie HD-LF zarówno w stosunku do chorych leczonych HDF ($p < 0,00001$) jak i HD-HF ($p < 0,000001$). Tabela 3

Tabela 3

Porównanie wyników badań laboratoryjnych w całej grupie badanej oraz w poszczególnych podgrupach chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi przedstawione w postaci średniej \pm SD

| Parametr | Grupa badana N=113 | HD -LF N=58 średnia \pm SD | HD- HF+HDF N=55 średnia \pm SD | p | HD -HF+HDF N=55 | | p |
|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---|--------|------------------------------------|---------------------------------|------|
| | | | | | HD -HF N=22 średnia \pm SD | HDF N=33 średnia \pm SD | |
| CRP (mg/L) | 14,06 \pm 17,08 | 11,78 \pm 10,27 | 11,8 \pm 14,25 | n.s. | 11,02 \pm 12,35 | 12,28 \pm 15,47 | n.s. |
| Hb (g/dl) | 11,04 \pm 1,22 | 11,18 \pm 1,22 | 10,91 \pm 1,33 | n.s. | 10,93 \pm 1,3 | 10,81 \pm 1,36 | n.s. |
| Fe(ug/dl) | 75,54 \pm 37,52 | 85,14 \pm 37,52 | 65,42 \pm 28,89 | 0,0006 | 72,24 \pm 36,23 | 59,67 \pm 21,5 | n.s. |
| Ferr (ng/ml) | 866,33 \pm 892,66 | 1352,4 \pm 892,66 | 353,76 \pm 342,62 | 0,0001 | 286,03 \pm 219,69 | 406,08 \pm 399,21 | n.s. |
| Alb (g/dl) | 4,04 \pm 0,42 | 4,13 \pm 0,42 | 3,95 \pm 0,48 | 0,02 | 4,12 \pm 0,41 | 3,83 \pm 0,49 | n.s. |
| Cholest. (mg/dl) | 167,6 \pm 42,06 | 158,5 \pm 42,0 | 177,1 \pm 45,6 | n.s. | 189,86 \pm 50,61 | 168,3 \pm 40,35 | n.s. |
| Ca cał (mg/dl) | 8,93 \pm 0,54 | 9,0 \pm 0,54 | 8,85 \pm 0,69 | n.s. | 8,86 \pm 0,9 | 8,83 \pm 0,52 | n.s. |
| PO4 (mg/dl) | 5,22 \pm 1,47 | 5,68 \pm 1,47 | 4,73 \pm 1,46 | 0,0004 | 5,01 \pm 1,46 | 4,66 \pm 1,48 | n.s. |
| CaxP (mg/dl ²) | 46,44 \pm 14,44 | 51,21 \pm 13,52 | 41,49 \pm 11,9 | 0,0001 | 43,72 \pm 11,26 | 40,89 \pm 12,47 | n.s. |
| PTH (pg/ml) | 432,76 \pm 322 | 397,18 \pm 322 | 451,79 \pm 337 | n.s. | 376,91 \pm 228,82 | 509,44 \pm 386,7 | n.s. |
| KT/V | 1,38 \pm 0,16 | 1,35 \pm 0,17 | 1,43 \pm 0,27 | 0,003 | 1,38 \pm 0,31 | 1,47 \pm 0,23 | n.s. |

1B. Analiza parametrów ocenionych badaniem echokardiograficznym.

Analiza parametrów ocenionych badaniem echokardiograficznym wykazała istotnie statystycznie większy wymiar prawej komory, przerost ściany tylnej lewej komory oraz przegrody międzykomorowej w grupie chorych leczonych dializą typu HD- LF w porównaniu z grupą chorych leczonych dializami wysokoprzepływowymi HD-HF+HDF. Natomiast średni wymiar LK był istotnie statystycznie większy a frakcja wyrzutowa istotnie statystycznie niższa w grupie chorych dializowanych technikami HD-HF i HDF. Porównanie obu technik

wysokoprzepływowym pokazało, że frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie statystycznie niższa u chorych leczonych hemodiafiltracją (HDF, $p < 0,001$) Tabela 4.

Tabela 4

Porównanie wyników badań echokardiograficznych u chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi przedstawione w postaci średniej \pm SD

| Paramtr. badania ECHO | Grupa badana N=113 Średnia \pm SD | HD -LF N = 58 Średnia \pm SD | HD - HF+HDF N=55 Średnia \pm SD | p | HD -HF+HDF N=55 | | p |
|-----------------------|--|---|---|--------|--------------------------------------|------------------------------------|-------|
| | | | | | HD-HF N=22 Średnia \pm SD | HDF N=33 Średnia \pm SD | |
| PK (mm) | 28,74 \pm 5,01 | 30,84 \pm 5,07 | 26,52 \pm 3,90 | 0,0001 | 25,57 \pm 2,59 | 27,11 \pm 4,46 | n.s. |
| PMK (mm) | 12,58 \pm 2,87 | 13,79 \pm 2,87 | 11,31 \pm ,40 | 0,0001 | 10,86 \pm 1,34 | 11,67 \pm 1,34 | n.s. |
| TŚLK (mm) | 12,98 \pm 2,69 | 14,29 \pm 2,69 | 11,6 \pm 1,53 | 0,0001 | 11,1 \pm 1,45 | 12 \pm 1,48 | n.s. |
| LK (mm) | 49,11 \pm 6,71 | 47,28 \pm 7,28 | 51,04 \pm 5,5 | 0,0006 | 49,81 \pm 5,74 | 52,03 \pm 5,19 | n.s. |
| EF% | 55,74 \pm 11,19 | 59,17 \pm 11,03 | 52,13 \pm 10,28 | 0,0002 | 56,95 \pm 8,39 | 48,76 \pm 10,14 | 0,001 |

- PK - średni wymiar końcowo rozkurczowy prawej komory mięśnia serca
- LK - średni wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory mięśnia serca
- PMK - średnia grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu
- TŚLK - średnia grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu
- EF% - średnia frakcja wyrzutowa

1C. Porównanie wyników stężeń wybranych markerów ADMA i AOPPs w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej oraz w poszczególnych grupach chorych w zależności od stosowanej techniki dializacyjnej (HD-LF, HD-HF i HDF)

W badanej grupie chorych stężenie ADMA i AOPP było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej . Tabela 5

Tabela 5.

Porównanie stężenia ADMA i AOPP w surowicy w grupie badanej w porównaniu z grupa kontrolną osób zdrowych.

| Wybrane markery | Grupa badana N=113 | Grupa kontrolna N=20 | p |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| ADMA (μ mol/l) | 0,91 \pm 0,59 | 0,51 \pm 0,18 | 0,006 |
| AOPPs (μ mol/l) | 38,61 \pm 28,41 | 28,66 \pm 9,37 | 0,01 |

Stężenia ADMA i AOPPs w surowicy było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej dializą typu HD-LF w porównaniu z chorymi leczonymi technikami dializy wysokoprzepływowej typu HD-HF oraz HDF . Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy technikami wysokoprzepływowymi HD-HF i HDF . Tabela 6.

Tabela 6

Porównanie stężenia ADMA i AOPPs w surowicy w grupach chorych leczonych dializą HD-LF, HD-HF oraz HDF.

| | HD -LF N=58 | HD -HF+HDF N=55 | p | HD -HF+HDF N=55 | | p |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|-----------|--------------------|------------------|-----|
| | | | | HD -HF N=22 | HDF N=33 | |
| ADMA ($\mu\text{mol/l}$) | 1,09 \pm 0,57 | 0,73 \pm 0,57 | 0,000001 | 0,95 \pm 0,65 | 0,6 \pm 0,48 | n.s |
| AOPPs ($\mu\text{mol/l}$) | 61,48 \pm 19,76 | 14,5 \pm 10,47 | 0,0000001 | 15,7 \pm 14,59 | 13,45 \pm 6,56 | n.s |

5.2 Porównanie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz ocenianych wskaźników ADMA i AOPP między grupami chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi w zależności od czasu leczenia dializami do momentu kwalifikacji do badań.

Analiza wyników badań w poszczególnych grupach chorych dializowanych wyodrębnionych na podstawie czasu dializowania do momentu kwalifikacji do badania wykazała, że niezależnie od czasu dializowania stężenie ADMA i AOPPs w surowicy były istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych dializowanych techniką HD-LF w porównaniu z chorymi dializowanymi HD-HF i HDF. Ponadto wykazano, że w grupie chorych dializowanych 1 rok stężenie ferrytyny było istotnie statystycznie wyższe a PTH istotnie statystycznie niższe w grupie HD-LF w porównaniu z grupą HD-HF+HDF, natomiast u chorych dializowanych powyżej 1 roku do 3 lat i powyżej 3 lat obserwowano stężenie fosforanów i iloczyn CaxP istotnie statystycznie niższe w grupie HD-HF+HDF podczas gdy stężenie PTH nie różniło się w sposób istotny statycznie między tymi grupami chorych. Analiza badań obrazowych pokazała we wszystkich grupach chorych niezależnie od czasu dializowania istotnie statystycznie większy wymiar PK, PMK i TŚLK u chorych dializowanych techniką HD- LF w porównaniu z technikami dializowania HD-HF+HDF. Tabela 7-9.

2A

Analiza wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w grupach chorych leczonych dializami typu HD- LF oraz HD-HF+HDF przez 1 rok do chwili kwalifikacji do badań.

Tabela 7.

Porównanie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPPs w surowicy u chorych dializowanych metodą HD-LF i HD-HF+HDF przez 1 rok do chwili kwalifikacji do badań.

| Badane parametry | HD-LF średnia±SD N=13 | HD-HF+HDF średnia±SD N=19 | p |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| Wyniki badań laboratoryjnych | | | |
| CRP mg/L | 4,90±7,04 | 7,32±8,57 | n.s. |
| Hb (g/dl) | 10,97±1,10 | 11,18±1,55 | n.s. |
| Fe (ug/dl) | 81,46±36,14 | 81,68±37,23 | n.s. |
| Ferr(ng/ml) | 732,69±513,93 | 378,77±330,47 | 0,03 |
| Alb (g/dl) | 4,19±0,35 | 4,03±0,32 | n.s. |
| Chol.całk(mg/dl) | 138,46±40,16 | 171,21±32,66 | n.s. |
| Ca (mg/dl) | 9,01±0,57 | 9,00±0,46 | n.s. |
| PO4(mg/dl) | 5,69±1,49 | 5,00±1,71 | n.s. |
| CaxP (mg/dl) ² | 52,08±17,22 | 44,59±14,27 | n.s. |
| PTH (pg/ml) | 316,06±222,05 | 526,99±379,82 | 0,03 |
| KT/V | 1,29±0,22 | 1,4±0,20 | n.s. |
| Wyniki badań obrazowych | | | |
| PK(mm) | 29,31±4,25 | 26,16±3,89 | 0,0272 |
| LK(mm) | 45,46±6,12 | 51,53±5,52 | 0,0077 |
| PMK(mm) | 13,92±2,84 | 11,79±1,40 | 0,0407 |
| TSLK(mm) | 13,15±2,03 | 11,53±1,26 | 0,0493 |
| Badane wskaźniki | | | |
| ADMA (μmol/l) | 1,01±0,52 | 0,75±0,45 | 0,009 |
| AOPPs (μmol/l) | 58,25±18,0 | 17,29±15,44 | 0,0001 |

2B

Analiza wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w grupach chorych leczonych dializami typu HD- LF oraz HD-HF+HDF powyżej 1 do 3 lat do chwili kwalifikacji do badań.

Tabela 8.

Porównanie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w surowicy u chorych dializowanych metodą HD-LF i HD-HF+HDF powyżej 1 rok do 3 lat do chwili kwalifikacji do badań.

| Badane parametry | HD_LF N=16 średnia±SD | HD-HF+HDF\ N=21 średnia±SD | p |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------|
| Wyniki badań laboratoryjnych | | | |
| CRP mg/L | 8,79±9,89 | 18,61±36,04 | n.s. |
| Hb (g/dl) | 11,12±0,70 | 10,80±1,18 | n.s. |
| Fe (ug/dl) | 86,00±40,80 | 56,29±20,07 | 0,004 |
| Ferr (ng/ml) | 1426,75±905,88 | 342,84±224,55 | 0,0001 |
| Alb (g/dl) | 4,17±0,47 | 4,01±0,44 | n.s. |
| Chol.całk (mg/dl) | 177,06±36,20 | 189,19±50,6 | n.s. |
| Ca (mg/dl) | 8,94±0,68 | 8,74±0,57 | n.s. |
| PO4 (mg/dl) | 5,78±1,45 | 4,70±1,40 | 0,02 |
| CaxP (mg/dl) ² | 51,84±13,96 | 41,29±10,72 | 0,01 |
| PTH (pg/ml) | 347,47±161,52 | 433,76±363,45 | n.s. |
| KT/V | 1,39±0,15 | 1,42±0,28 | n.s. |
| Wyniki badań obrazowych | | | |
| PK(mm) | 31,13±4,11 | 27,19±4,76 | 0,01 |
| LK(mm) | 50,06±6,60 | 49,19±4,73 | n.s. |
| PMK(mm) | 15,06±2,98 | 11,86±1,65 | 0,0004 |
| TŚLK(mm) | 14,25±2,49 | 11,57±1,36 | 0,0009 |
| Badane wskaźniki | | | |
| ADMA (μmol/l) | 1,18±0,82 | 0,74±0,62 | 0,0062 |
| AOPPs(μmol/l) | 61,01±20,02 | 12,37±7,30 | 0,0001 |

2.C

Analiza wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w grupach chorych leczonych dializami typu LF oraz HD-HF+HDF powyżej 3 lat do chwili kwalifikacji do badań.

Tabela 9.

Porównanie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w surowicy u chorych dializowanych metodą HD-LF i HD-HF+HDF powyżej 3 lat do chwili kwalifikacji do badań.

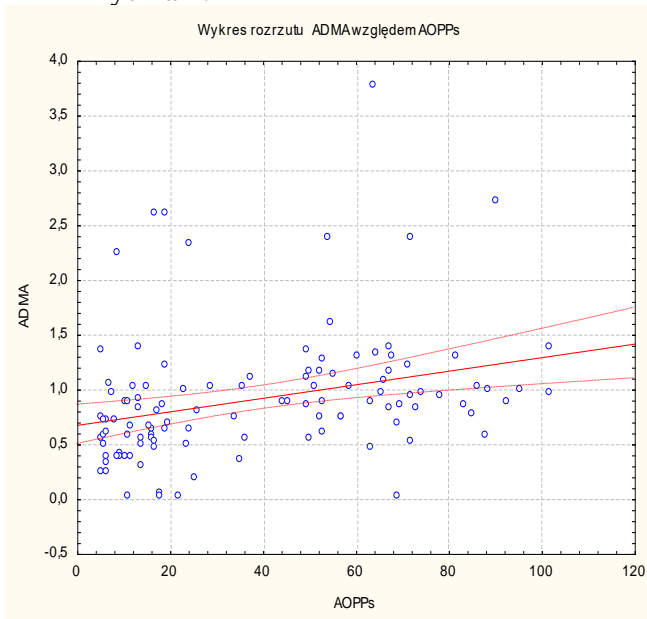
| Badane parametry | HD-LF średnia±SD N=29 | HD-HF+HDF średnia±SD N= 15 | P |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------|
| Wyniki badań laboratoryjnych | | | |
| CRP (mg/L) | 11,64±16,96 | 16,62±28,87 | n.s. |
| Hb (g/dl) | 11,18±1,21 | 10,90±1,34 | n.s. |
| Fe (ug/dl) | 84,48±37,55 | 65,78±29,04 | 0,0012 |
| Ferr (ng/ml) | 1331,04±900,01 | 358,60±343,93 | 0,0001 |
| Alb (g/dl) | 4,12±0,43 | 3,96±0,48 | 0,0368 |
| Chol.całk(mg/dl) | 160,20±43,51 | 175,70±44,78 | n.s. |
| Ca (mg/dl) | 8,96±0,62 | 8,89±0,62 | n.s. |
| PO4 (mg/dl) | 5,70±1,47 | 4,69±1,44 | 0,0001 |
| CaxP (mg/dl) ² | 51,11±14,21 | 41,42±12,02 | 0,0001 |
| PTH (pg/ml) | 396,29±319,36 | 453,77±340,62 | n.s. |
| KT/V | 1,36±0,18 | 1,43±0,26 | n.s. |
| Wyniki badań obrazowych | | | |
| PK(mm) | 30,71±5,14 | 26,59±3,91 | 0,0001 |
| LK(mm) | 47,32±7,22 | 51,07±5,55 | 0,0007 |
| PMK(mm) | 14,24±2,70 | 11,61±1,55 | 0,0001 |
| TŚLK(mm) | 13,75±2,87 | 11,31±1,41 | 0,0001 |
| Badane wskaźniki | | | |
| ADMA(μmol/l) | 1,08±0,57 | 0,74±0,58 | 0,0001 |
| AOPPs(μmol/l) | 60,71±20,46 | 14,48±10,58 | 0,0001 |

5.3 Ocena korelacji między badanymi parametrami w zakwalifikowanej do badań grupie 113 chorych.

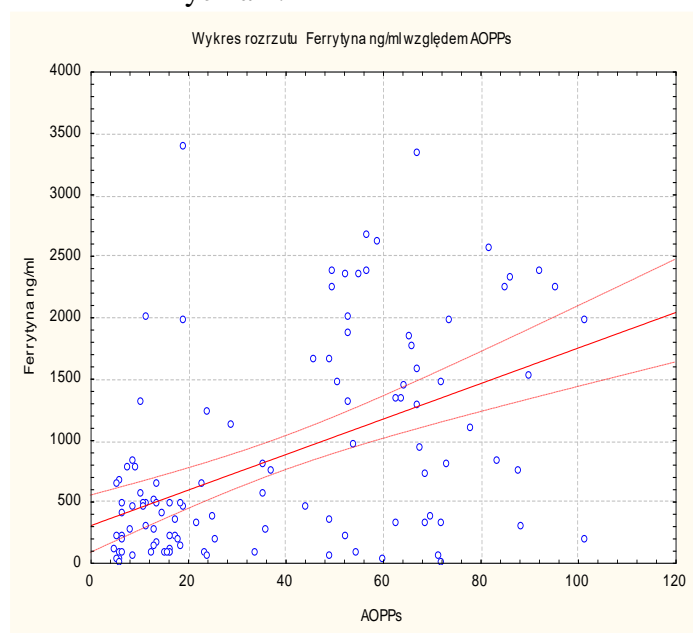
W badanej grupie chorych wykazano istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między stężeniem ADMA i AOPPs (rycina 4.1), stężeniem ferrytyny w surowicy i AOPPs (rycina 4.2), stężeniem fosforanów i iloczynu CaxP (rycina 4. 3) oraz między grubością TŚLK i PMK. (rycina 4.4)

Rycina 4.

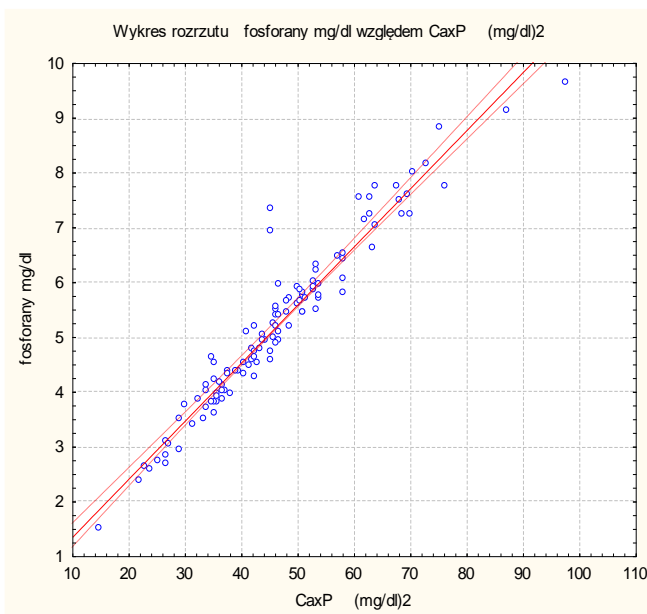
Rycina 4.1



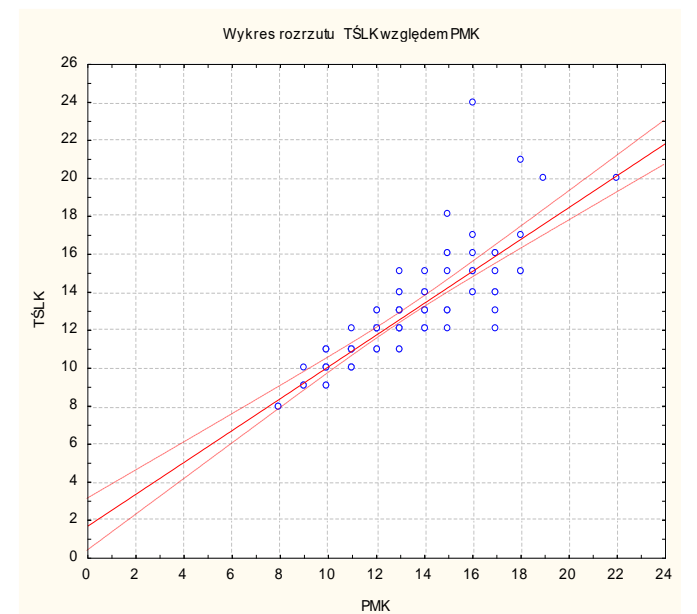
Rycina 4.2



Rycina 4.3.



Rycina 4.4



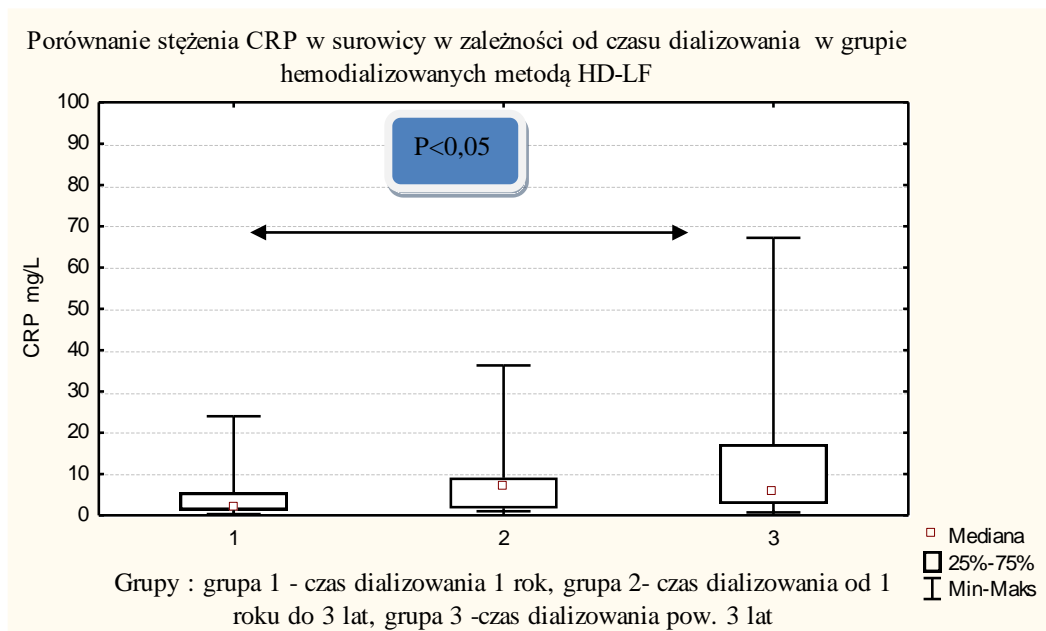
5.4 Ocena wpływu czasu dializowania na wybrane parametry oraz stężenie ADMA i AOPPs w surowicy w grupach chorych poddanych dializie HD-LF oraz HD-HD+HDF.

4A.

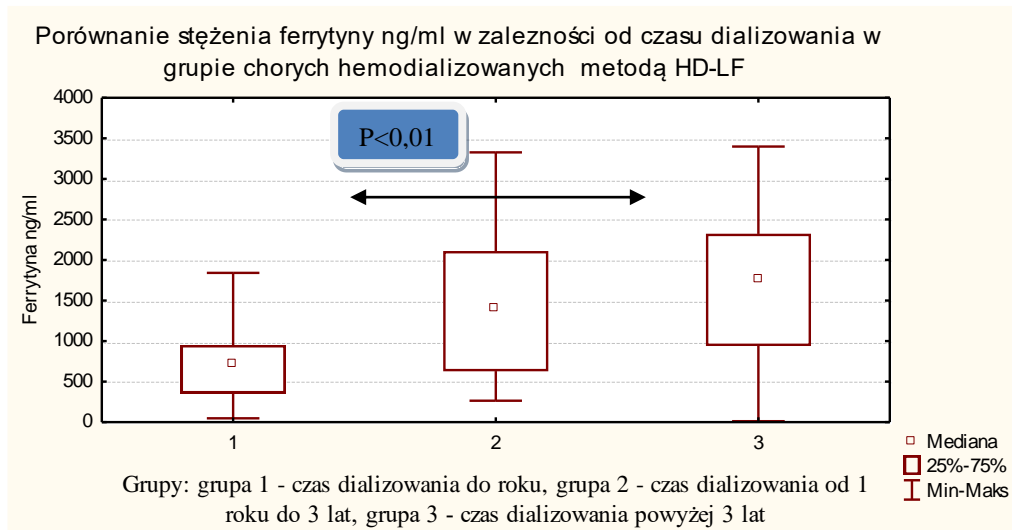
Ocena wyników badań u chorych dializowanych metodą HD-LF w zależności od czasu dializowania do chwili kwalifikacji do badań.

W grupie chorych dializowanych techniką HD –LF tylko wartości CRP i ferrytyny wykazały zależność od czasu dializowania tą metodą i były istotnie statystycznie wyższe u chorych dializowanych ponad 3 lata w porównaniu z chorymi dializowanymi tą metoda przez 1 rok. (Rycina 5,6)

Rycina 5



Rycina 6



4.B

Ocena wyników badań u chorych dializowanych metodą HD-HF i HDF w zależności od czasu dializowania do chwili kwalifikacji do badań.

W grupie chorych dializowanych metodą HD-HF i HDF czas dializowania tymi metodami nie wpływał istotnie na różnice w wartościach badanych parametrów. Gdy porównano grupy chorych hemodializowanych metodami wysokoprzepływowymi 1 rok (grupa 1), od 1 roku do 3 lat (grupa 2) i powyżej 3 lat (grupa 3) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badanych parametrach laboratoryjnych, echokardiograficznych i stężeniu ADMA i AOPP w surowicy w zależności od czasu dializowania.

5.5 Ocena wpływu wybranych klasycznych i związanych z PChN czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej) na badane wskaźniki ADMA i AOPPs.

W grupie chorych ze współistniejącą cukrzycą oraz w grupie chorych z wysokimi wartościami fosforanów (WPO₄) w surowicy stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,001$) stężenie AOPP w surowicy porównaniu z chorymi bez cukrzycy i chorymi z prawidłowymi stężeniami fosforanów (BDM i NPO₄). Ponadto obserwowano w grupie chorych, która nie osiągnęła wskaźnika $Kt/V \geq 1,4$ istotnie statystycznie wyższe stężenie ADMA w surowicy w porównaniu z chorymi, którzy osiągnęli $Kt/V \geq 1,4$ Tabela 10. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic stężenia ADMA i AOPPs w grupach chorych analizowanych w zależności od obecności lub nie, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń stężenia cholesterolu, albumin, Hb, PTH, wapnia czy iloczynu CaxP

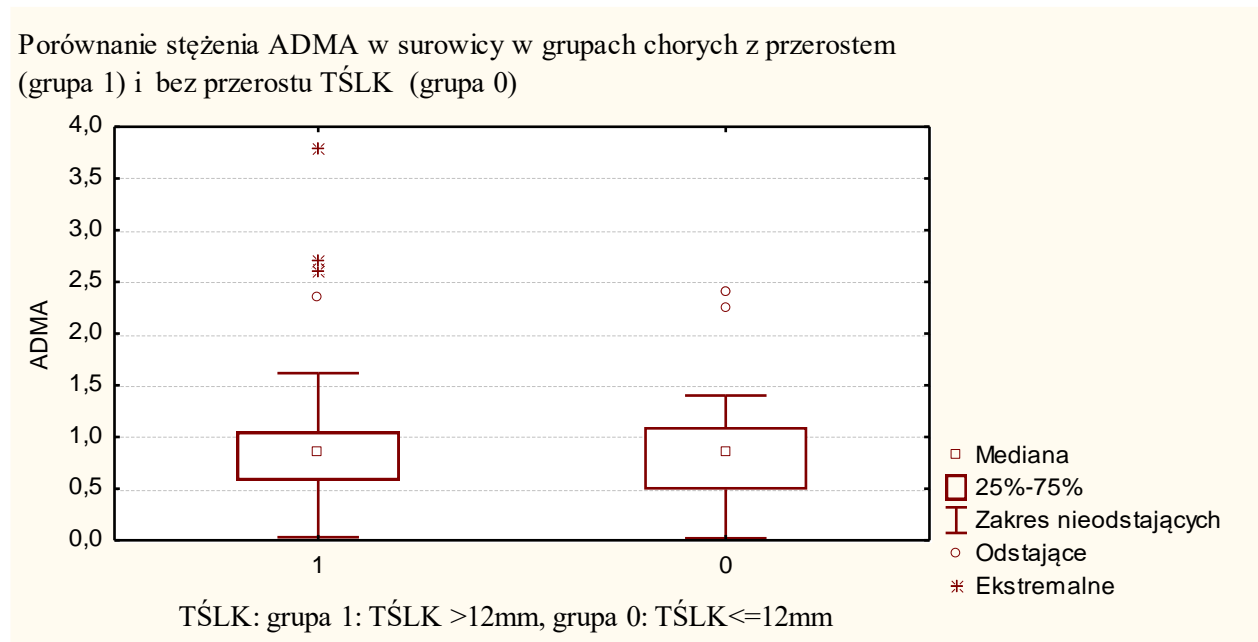
Tabela 10

Porównanie stężenia ADMA i AOPPs w surowicy u chorych z i bez cukrzycy (DM, BDM), z i bez nadciśnienia tętniczego (NT, BNT) oraz z wysokimi i utrzymującymi się w zakresie normy wartościami ferrytyny (WFerr, NFerr), fosforanów (WPO4 i NPO4), iloczynu CaxP (WCaxP, NCaxP) i wskaźnika Kt/V (WKt/V i NKt/V).

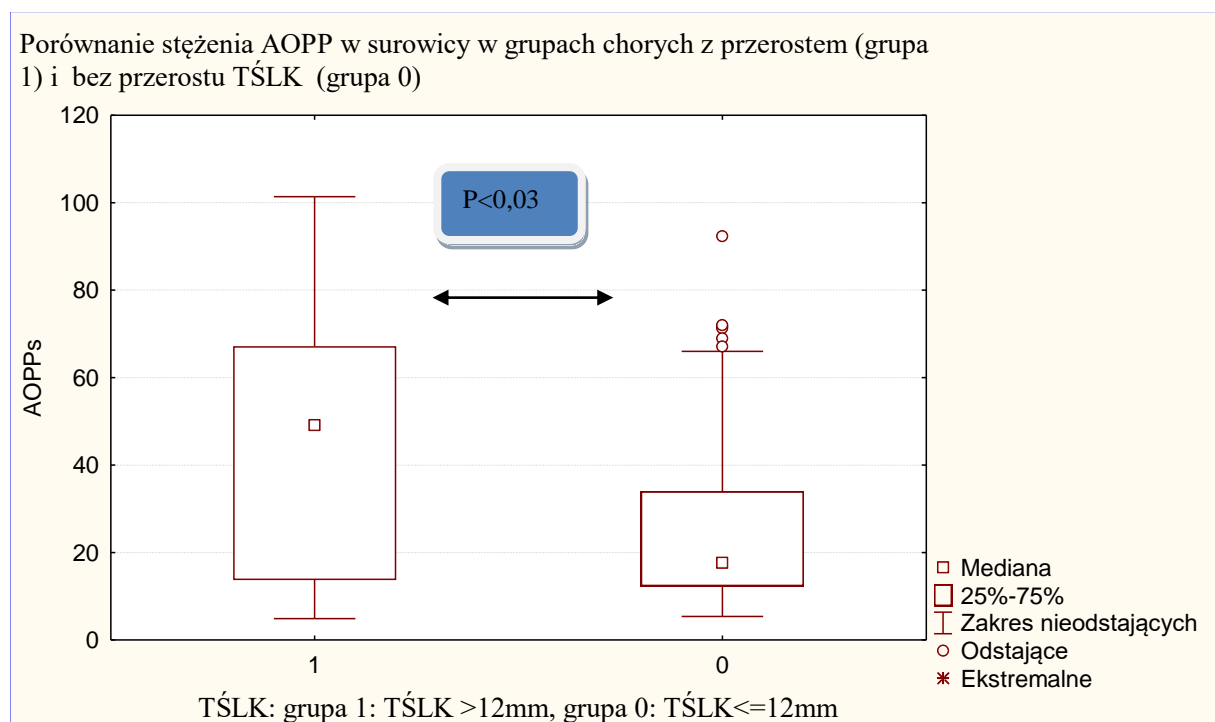
| Czynniki ryzyka (n= liczba chorych) | ADMA (umol/l) średnia \pm SD | p | AOPP (umol/l) średnia \pm SD | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------------|---------|
| 1. Cukrzyca | | | | |
| DM (n=36) | 0,84 \pm 0,58 | n.s. | 26,82 \pm 14,35 | 0,001 |
| BDM (n=71) | 0,95 \pm 0,59 | | 44,13 \pm 27,92 | |
| 2. Nadciśnienie tętnicze | | | | |
| NT (n=90) | 0,92 \pm 0,62 | n.s. | 40,13 \pm 27,98 | n.s. |
| BNT (n=23) | 0,74 \pm 0,39 | | 32,69 \pm 29,97 | |
| 3. Stężenie ferrytyny | | | | |
| WFerr (n=67) | 0,95 \pm 0,57 | n.s. | 44,76 \pm 28,71 | p<0,007 |
| NFerr (n=46) | 0,85 \pm 0,57 | | 29,65 \pm 25,9 | |
| 4. Stężenia fosforanów | | | | |
| WPO4 (n=55) | 0,96 \pm 0,60 | n.s. | 45,69 \pm 28,55 | 0,01 |
| NPO4 (n=58) | 0,87 \pm 0,58 | | 31,16 \pm 21,51 | |
| 5. Wartości iloczynu CaxP | | | | |
| W CaxP (n=23) | 1,11 \pm 0,79 | n.s. | 46,31 \pm 28,61 | n.s. |
| N CaxP (n=89) | 0,86 \pm 0,52 | | 36,34 \pm 28,21 | |
| 6. Wartości uzyskanego Kt/V | | | | |
| NKt/V <1,4 (n=56) | 1,0 \pm 0,55 | p<0,02 | 39,24 \pm 28,04 | n.s. |
| WKt/V \geq 1,4 (n=57) | 0,83 \pm 0,62 | | 37,99 \pm 29,03 | |

Analiza badań obrazowych (ECHO) wykazała w grupie chorych ze znacznym przerostem TŚLK (grupa 1) istotnie statystycznie wyższe stężenie AOPPs w surowicy w porównaniu z grupą z prawidłową grubością TŚLK (grupa 0). Takiej istotności nie wykazano w wypadku stężenia ADMA. Nie obserwowano też istotnych różnic w stężeniach badanych wskaźników w zależności od grubości PMK i wielkości LK. Rycina 7, 8 .

Rycina 7



Rycina 8



5.6 Ocena badanych parametrów oraz stężenia ADMA i AOPPs w zależności od wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie badanej w czasie 5 lat obserwacji.

Porównanie badanych parametrów oraz stężenie ADMA i AOPPs w grupie chorych, u których wystąpiły PSN w trakcie 5 – letniej obserwacji z grupą chorych bez powikłań sercowo-naczyniowych przedstawiono w tabeli 11. Wśród obserwowanych chorych PSN stwierdzono u 43 chorych przy czym w tej grupie 34 chorych było dializowanych metodą HD-LF a 9 chorych metodą HD-HF+HDF.

Tabela 11.

Porównanie wybranych wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenie ADMA i AOPP u chorych, u których wystąpiły PSN i w grupie chorych bez PSN w czasie 5-letniej obserwacji.

| | PSN N=43 | BPSN N=70 | p< |
|---------------------------|----------------|---------------|----------------|
| Ferrytyna ng/ml | 1172,16±841,74 | 678,70±600,42 | 0,0005 |
| PO4 (mg/dl) | 5,54±1,48 | 5,02±1,54 | 0,08 |
| CaxP (mg/dl) ² | 49,65±14,15 | 44,43±13,56 | 0,07 |
| KT/V | 1,31±0,20 | 1,43±0,22 | 0,006 |
| PK(mm) | 30,51±4,06 | 27,65±5,25 | 0,0006 |
| LK(mm) | 48,97±7,47 | 49,21±6,25 | 0,52 |
| PMK(mm) | 14,18±2,48 | 12,24±2,37 | 0,00004 |
| TŚLK(mm) | 13,55±2,93 | 11,91±2,31 | 0,0006 |
| ADMA(μmol/l) | 1,01±0,61 | 0,85±0,57 | 0,09 |
| AOPP(μmol/l) | 51,91±27,46 | 30,44±25,96 | 0,00009 |

Wykazano w grupie chorych, u których wystąpiły PSN istotnie statystycznie wyższe stężenie ferrytyny, parametrów echokardiograficznych takich jak wielkość PK, PMK i TŚLK oraz stężenia AOPP w surowicy , a istotnie statystycznie niższy wskaźnik efektywności dializy w porównaniu z grupą, w której nie wystąpiły powikłania sercowo-naczyniowe.

5.7 Analiza wpływu techniki dializacyjnej na ryzyko wystąpienia PSN w 5 –letniej obserwacji.

W czasie 5-letniej obserwacji PSN stwierdzono u 43 chorych co stanowi 38% z całej grupy obserwowanych chorych. Jak przedstawiono w tabeli 12 częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych (PSN) w obserwacji 5-letniej była istotnie większa w grupie chorych leczonych dializami typu HD-LF w porównaniu z dializami HD-HF+HDF. W grupie chorych u których rozpoznano PSN , 79,1% chorych było dializowanych techniką HD-LF.

Tabela 12

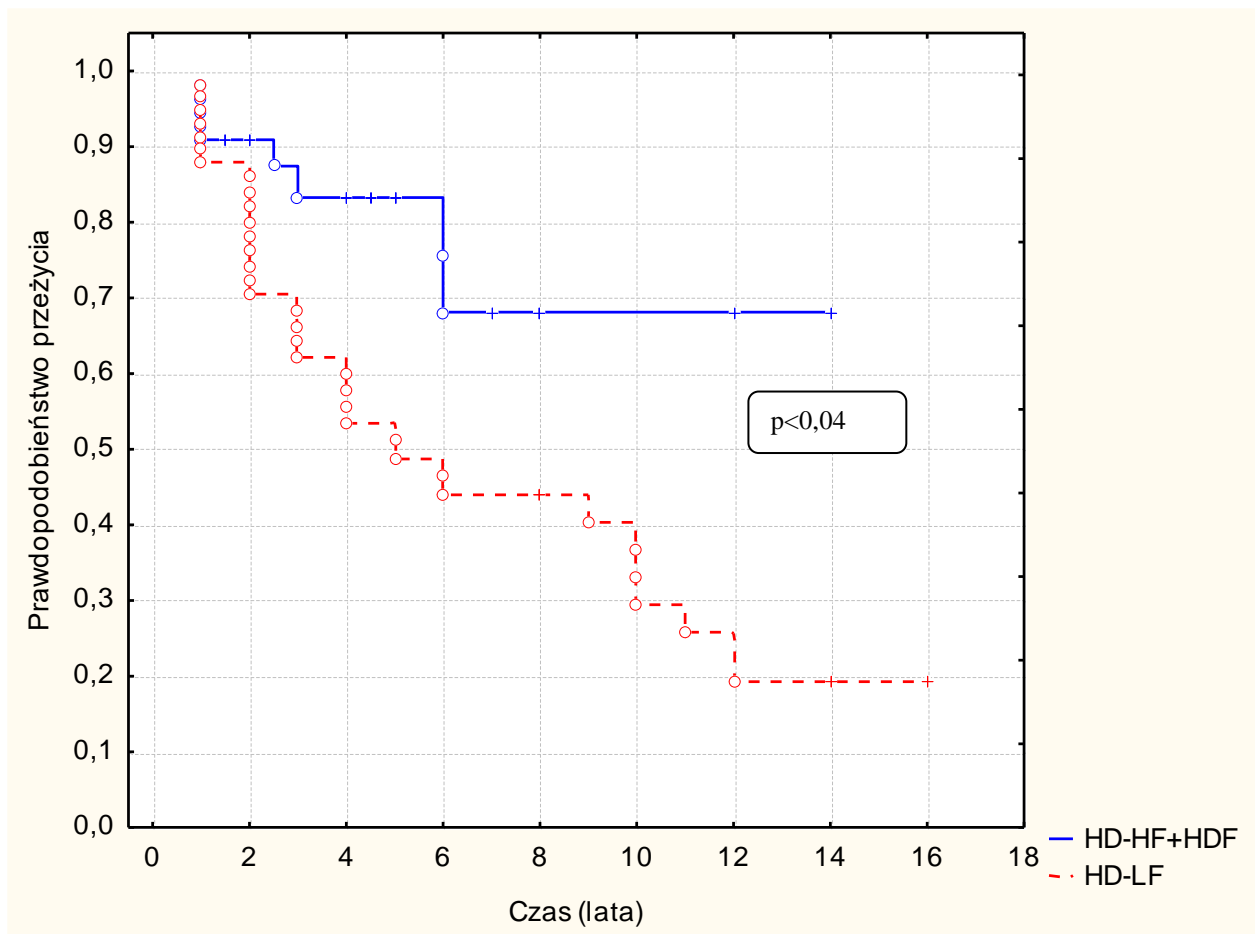
Porównanie występowania PSN między grupami chorych dializowanych metodami HD-HF+HDF w porównaniu z chorymi dializowanymi metoda HD-LF .

| | BPSN/PSN | HD- LF | HD-HF+HDF | Razem |
|--------------------|--------------|------------|------------|----------|
| Liczba chorych (%) | BPSN | 24 (34,3%) | 46 (65,7%) | 70 (62%) |
| Liczba chorych (%) | PSN | 34 (79,1%) | 9 (20,9%) | 43 (38%) |
| Liczba chorych | Ogółem grupy | 58 | 55 | 113 |

Na rycinie 9 przedstawiono za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, że prawdopodobieństwo przeżycia chorych bez PSN było istotnie statystycznie większe ($p < 0,04$) u chorych poddanych dializowaniu technikami (HD-HF+HDF) w porównaniu z chorymi dializowanymi techniką HD-LF.

Rycina 9

Prawdopodobieństwo przeżycia i ryzyko PSN w postaci krzywej Kaplana-Meiera w grupie chorych dializowanych metodą HD-LF i metodami HD-HF +HDF



5.8 Analiza zgonów w badanej grupie chorych w czasie 5-letniej obserwacji.

Obserwację 5-letnią ukończyło 47 chorych, 47 chorych zmarło w tym 20 chorych dializowanych metodami HD-HF+HDF a 27 chorych HD-LF. U 19 chorych wykonano przeszczepienie nerki. Powikłania sercowo-naczyniowe były przyczyną zgonu u 30 chorych w pozostałych przypadkach przyczyną zgonu były choroby nowotworowe, choroby płuc, choroby przewodu pokarmowego lub wstrząs septyczny. Porównanie badanych parametrów w grupach chorych, u których zgon wystąpił z powodu PSN z grupa chorych, u których wystąpił zgon z innych przyczyn niż PSN wykazało istotnie statystycznie wyższe stężenie

ADMA i AOPPs w surowicy u chorych których zgon wystąpił z powodu PSN . Różnice dotyczące pozostałych badanych parametrów przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13

Porównanie badanych parametrów laboratoryjnych oraz stężenia ADMA i AOPPs w grupie chorych, u których przyczyną zgonu były PSN w porównaniu z chorymi, u których zgon wystąpił z innych przyczyn .

| Badane parametry | Zgon z przyczyn PSN N=30 średnia±SD | Zgon z innych przyczyn N= 17 średnia±SD | p |
|-------------------------------------|---|---|---------|
| Wyniki badań laboratoryjnych | | | |
| CRP (mg/L) | 17,74±18,99 | 19,24±23,43 | n.s. |
| Hb (g/dl) | 11,17±1,25 | 10,06±1,24 | 0,005 |
| Fe (ug/dl) | 79,96±34,6 | 52,58±15,09 | 0,001 |
| Ferr.(ng/ml) | 1234,34±848,49 | 501,38±585,02 | 0,002 |
| Alb (g/dl) | 3,98±0,41 | 3,58±0,60 | n.s. |
| Chol.całk (mg/dl) | 153,33±44,08 | 172,28±66,57 | n.s. |
| Ca (mg/dl) | 8,96±0,42 | 8,4±0,89 | n.s. |
| PO4 (mg/dl) | 5,54±1,37 | 4,66±1,65 | n.s. |
| CaxP (mg/dl) ² | 49,60±12,71 | 38,15±11,31 | 0,003 |
| PTH (pg/ml) | 416,24±311,59 | 359,51±190,69 | n.s. |
| KT/V | 1,30±0,22 | 1,51±0,32 | 0,0008 |
| Wyniki badań obrazowych | | | |
| PK(mm) | 29,8±3,24 | 25,64±3,37 | 0,0001 |
| LK(mm) | 49,37±8,31 | 50,23±6,39 | n.s. |
| PMK(mm) | 14,58±1,88 | 11,94±2,38 | 0,0001 |
| TŚLK(mm) | 13,56±2,64 | 11,82±2,53 | 0,003 |
| Badane wskaźniki | | | |
| ADMA (μmol/l) | 1,08±0,71 | 0,52±0,33 | 0,0001 |
| AOPPs (μmol/l) | 56,99±25,19 | 18,39±15,64 | 0,00003 |

5.9 Znaczenie rokownicze wysokich stężeń ADMA i AOPP dla ryzyka wystąpienia PSN .

W wyniku podziału chorych wg wartości powyżej 75 kwartyła dla stężeń ADMA (ADMA> Q75) i AOPPs (AOPPs >Q75) w surowicy (wg Tabeli 14), wartości powyżej Q75 dla ADMA stwierdzono u 38 chorych w tym u 29 chorych leczonych dializą HD-LF a wartości powyżej Q75 dla AOPPs u 29 chorych w tym u 28 chorych leczonych HD-LF.

Tabela 14

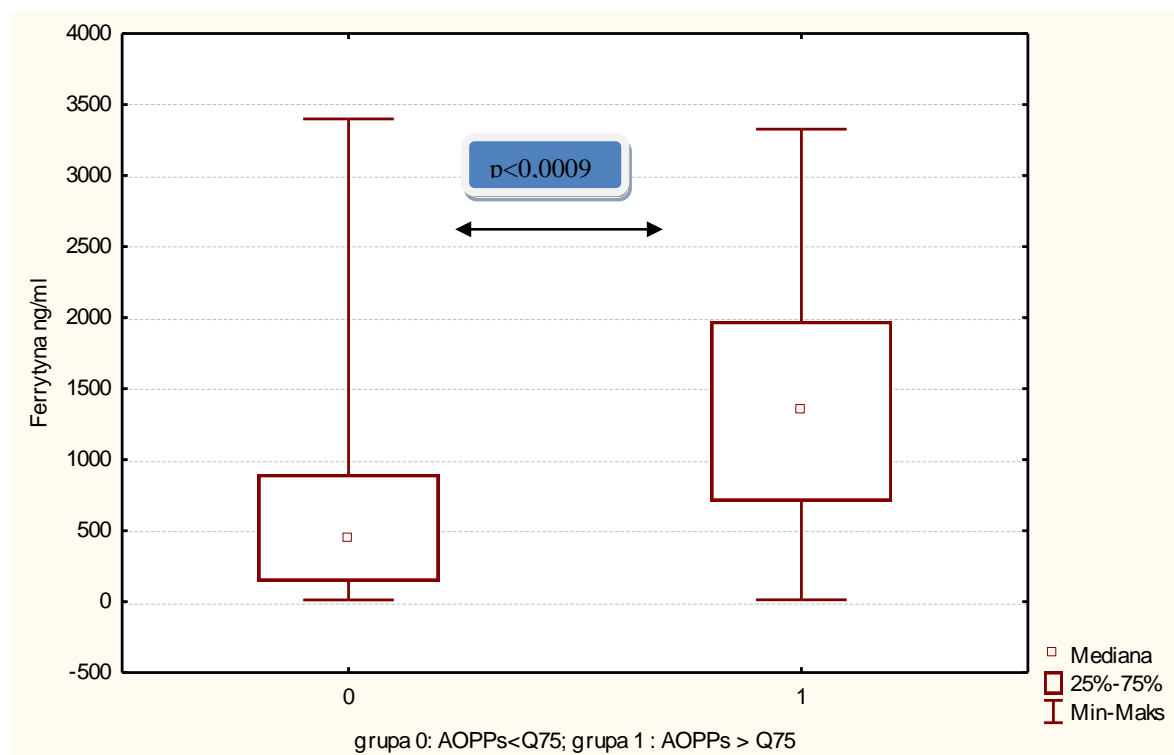
Wartości średnie, odchylenie standardowe, mediana, wartość min. i max. oraz 25 i 75 kwartył (Q25 i Q75) dla całej badanej grupy (n=113).

| | Średnia | SD | Mediana | Minimum | Maksimum | Q25 | Q75 |
|-------|---------|-------|---------|---------|----------|------|-------|
| ADMA | 0,91 | 0,59 | 0,85 | 0,02 | 3,78 | 0,56 | 1,05 |
| AOPPs | 38,61 | 28,41 | 28,8 | 4,9 | 101,4 | 13,1 | 63,61 |

W grupie chorych z wartościami AOPPs > Q75 stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia ferrytyny ($p < 0,0009$) niż w grupie z AOPPs poniżej Q75. Rycina 10.

Rycina 10

Stężenie ferrytyny w surowicy w grupie chorych z wartościami AOPPs \leq Q75 (grupa 0, N=84) z grupą chorych z wartościami AOPPs w surowicy $>$ Q75 (grupa 1, N=29)



Pozostałe wyniki badanych parametrów nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Między grupami chorych z ADMA powyżej Q75 i ADMA poniżej Q75 nie wykazano istotnych

statystycznie różnic badanych parametrów. Stwierdzono natomiast adekwatnie do wysokich wartości ADMA istotnie wyższe stężenia AOPPs i podobnie w grupie z wysokim AOPPs istotnie wyższe stężenia ADMA. Tabela 15

Tabela 15

Porównanie badanych parametrów w grupach chorych podzielonych w zależności od stężenia ADMA i AOPPs w surowicy wg 75 kwartyła (Q75)

| Badane parametry | ADMA | | p | AOPPs | | p |
|------------------------------|------------------|------------------|---------|-------------------|-------------------|----------|
| | ADMA≤Q75 n=75 | ADMA>Q75 n=38 | | AOPPs≤Q75 n=84 | AOPPs>Q75 n=29 | |
| Wyniki badań laboratoryjnych | | | | | | |
| CRP(mg/L) | n.s. | | | n.s. | | |
| Hb (g/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| Fe (ug/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| Ferr ng/ml | n.s. | | | 1306,8±864,2 | 714,2±717,21 | p<0,0009 |
| Alb(g/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| Chol.całk (mg/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| Ca (mg/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| PO4 (mg/dl) | n.s. | | | n.s. | | |
| CaxP (mg/dl) ² | n.s. | | | n.s. | | |
| PTH (pg/ml) | n.s. | | | n.s. | | |
| KT/V | n.s. | | | n.s. | | |
| Wyniki badań obrazowych | | | | | | |
| PK(mm) | n.s. | | | n.s. | | |
| LK(mm) | n.s. | | | n.s. | | |
| PMK(mm) | n.s. | | | n.s. | | |
| TŚLK(mm) | n.s. | | | n.s. | | |
| Badane wskaźniki | | | | | | |
| ADMA (μmol/l) | 0,62 ±0,25 | 1,49 ±0,64 | p<0,000 | 0,83±0,52 | 1,16±0,71 | p<0,0001 |
| AOPPs (μmol/l) | 33,67±28,36 | 48,36±26,25 | p<0,006 | 25,26±18,51 | 77,29±11,4 | p<0,0000 |

5.9.A

Porównanie występowania PSN w grupach chorych podzielonych w zależności od wartości Q75 dla stężenia ADMA w surowicy.

W grupie chorych z ADMA >Q75 ryzyko PSN było wyższe (wystąpiło u 42,1% chorych) niż w grupie chorych ze stężeniem ADMA ≤Q75.

Tabela 16

Ryzyko wystąpienia PSN w zależności ADMA ≤Q75 (Kat, ADMA=0) w porównaniu z grupą z ADMA > Q75 (kat. ADMA=1)

| | BPSN/PSN | ADMA ≤ Q75 (%) | ADMA >Q75 (%) | Razem |
|----------------|--------------|----------------|---------------|-------|
| Liczba chorych | BPSN | 48 (64%) | 22 (57,9%) | 70 |
| Liczba chorych | PSN | 27 (36,0%) | 16 (42,1%) | 43 |
| Liczba chorych | Ogółem grupy | 75 | 38 | 113 |

5.9.B

Porównanie występowania PSN w grupach chorych podzielonych w zależności od wartości Q75 dla stężenia AOPPs w surowicy.

W grupie chorych z ze stężeniem AOPPs>Q75 częstość występowania PSN była istotnie wyższa (występowały u 65,5 % chorych z tej grupy) niż w grupie chorych z AOPPs<Q75.

Tabela 17

Ryzyko wystąpienia PSN w zależności stężenia w surowicy AOPPs ≤Q75 w porównaniu z grupą z AOPPs > Q75

| | PSN | AOPPs ≤Q75 (%) | AOPPs >Q75 (%) | Wiersz - Razem |
|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Liczba chorych | BPSN | 60 (71,4%) | 10 (30,5%) | 70 |
| Liczba chorych | PSN | 24 (28,6%) | 19 (65,5%) | 43 |
| Liczba | Ogółem grupy | 84 | 29 | 113 |

Podsumowując w przeprowadzonych analizach wykazano, że ryzyko wystąpienia PSN jest wyższe w grupie chorych z ADMA > Q75 (42,11%) i z AOPPs> Q75 (65,5%) w porównaniu z grupą ADMA ≤Q75 (36%) i AOPPs ≤Q75 (28,6%).

5.10 Porównanie czynników ryzyka PSN klasycznych, zależnych od PChN oraz wysokich stężeń ADMA i AOPPs w surowicy (ADMA >Q75 i AOPP>Q75) metodą regresji logistycznej.

Zmienne skategoryzowane wprowadzone do równania jako czynniki ryzyka to: wiek > 60 r.ż., obecność cukrzycy, obecność nadciśnienia tętniczego, Kt/V < 1,4, WFerr, WPO4, WPTH, WCaxP, WCRP, NAlb, WLK, WPMK, WTŚLK, ADMA>Q75 i AOPP>Q75. Tabela 18.

Tabela 18

Analiza czynników ryzyka PSN metodą regresji logistycznej (metoda wsteczna). Zmienne pozostające w równaniu.

| Zmienne pozostające w równaniu regresji | Współczynnik modelu B | Błąd standardowy współczynnika B | OR (Exp.B) | 95% przedział ufności dla OR (Exp.B) Dolny Górny | p |
|---|-----------------------|----------------------------------|------------|--|-------|
| constant | -3,284 | 0,734 | 0,037 | | |
| AOPP>Q75 | 1,735 | 0,541 | 5,7 | 1,96 ; 16,36 | 0,001 |
| PMK > 11 mm (WPMK) | 1,857 | 0,614 | 6,4 | 1,92 ; 21,32 | 0,002 |

Analiza wprowadzonych do równania regresji logistycznej klasycznych i zależnych od PCHN czynników ryzyka PSN oraz stężenia ADMA i AOPPs wykazała, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest stężenie AOPPs>Q75 z poziomem istotności p<0,001 oraz w badaniach obrazowych grubość PMK z poziomem istotności p<0,002. U chorych z wartością AOPP>Q75 ryzyko PSN wzrasta o 5,7 razy, a w grupie z przerostem PMK > 11mm(WPMK) wzrasta 6-krotnie w porównaniu z chorymi z AOPPs≤Q75 i grubością PMK ≤11mm(NPMK).

6. Dyskusja

Powikłania sercowo-naczyniowe są nadal najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przewlekłą chorobą nerek. Poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka tych powikłań istotną rolę odgrywają zaburzenia zależne od rozwijającej się schyłkowej niewydolności nerek i ich konsekwencje związane między innymi z rozwijającym się przewlekłym procesem zapalnym i stresem oksydacyjnym. Czynniki takie jak hiperwoleミア, niedokrwistość z niedoboru EPO, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej a przede wszystkim hiperfosfatemia, wysokie wartości iloczynu Ca \times P to te zaburzenia, które dodatkowo sprzyjają uszkodzeniu naczyń i niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Czynniki te zmniejszają dostępność NO przyczyniając się do uszkodzenia i dysfunkcji śródbłona oraz rozwoju miażdżycowych zmian naczyniowych i dalszych powikłań. Gdy prześledzimy na podstawie wielu badań randomizowanych profil zmian częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to wyraźnie udowodnimy, że w miarę progresji PChN ryzyko PSN znacząco rośnie w stosunku do populacji ogólnej i jest najwyższe u chorych dializowanych. Sytuacja ta ulega poprawie po przeszczepieniu nerki stąd niewątpliwie ta metoda leczenia nerkozastępczego jest najlepsza a przeżycie chorych po przeszczepieniu nerki, nawet nerki od dawcy marginalnego jest zawsze dłuższe niż w grupie chorych dializowanych (21,23). Z tych powodów od lat prowadzone są badania nad doбором takiej metody dializacyjnej, która pozwoli na zmniejszenie częstości PSN przede wszystkim poprzez korzystniejszy wpływ na profil potencjalnych czynników ryzyka tych powikłań oraz korzystny wpływ na procesy takie jak przewlekły stan zapalny czy stres oksydacyjny, których nasilenie może mieć związek z metodą dializowania. W tym aspekcie należy podkreślić duże znaczenie samego zabiegu dializy, właściwego doboru błon dializacyjnych i rodzaju dostępu naczyniowego. Niezwykle też istotne jest poszukiwanie markerów o znaczeniu rokowniczym, które mogą być przydatne przy kwalifikacji chorych do typu dializy zewnątrzustrojowych i wyłonieniu grupy szczególnie wysokiego ryzyka dla której zastosowanie nowych metod dializacyjnych będzie miało charakter kardioprotekcyjny.

Wśród zakwalifikowanych do moich badań chorych było 55 chorych leczonych dializami wysokoprzepływowymi (HD-HF i HDF) i 58 chorych leczonych dializą niskoprzepływową (HD-LF). Już na wstępie porównanie tych grup chorych z uwzględnieniem czasu dializowania tymi metodami pokazało istotnie statystycznie wyższe

stężenie Fe, ferrytyny, fosforanów, iloczynu CaxP a przede wszystkim istotnie statystycznie wyższe stężenie w surowicy wskaźników uszkodzenia śródbłonka i stresu oksydacyjnego ADMA i AOPPs u chorych dializowanych techniką HD-LF w porównaniu z chorymi dializowanymi HD-HF i HDF. Wyniki tych badań sugerują, że w grupie chorych leczonych metodami wysokoprzepływowymi z powodu między innymi lepszej kontroli zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej obserwuje się mniejsze nasilenie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i w konsekwencji mniej nasilone uszkodzenia śródbłonka. Obserwowana w całej grupie dodatnia korelacja między stężeniem ADMA i AOPPs oraz stężeniem ferrytyny i AOPPs pokazuje, że te parametry wiążą się z nasilonym procesem zapalnym. Wydaje się, że wyższy poziom ferrytyny i wyższy poziom Fe w grupie HD-LF przy porównywalnym z HD-HF+HDF poziomie Hb może świadczyć przede wszystkim o mniejszym nasileniu stanu zapalnego w grupie leczonej HD-HF+HDF. W literaturze wyniki przeprowadzonych licznych badań potwierdzają, że metody dializacyjne wysokoprzepływowe takie jak HD-HF i szczególnie OL-HDF czyli online hemodiafiltracja przy zastosowaniu dużych objętości płynu substytucyjnego z objętością substytucji powyżej 17 l na zabieg poprawiają wskaźniki przeżycia pacjentów dializowanych i przyczyniają się do zmniejszenia stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego, a co za tym idzie redukują czynniki potencjalnego uszkodzenia i dysfunkcji śródbłonka(25,26,27). Dla uzyskania takiego efektu dializacyjnego istotna jest odpowiednio wysoka objętość substytucji płynu i obecność odpowiednio wydajnego dostępu naczyniowego, który pozwala na uzyskanie przepływów krwi powyżej 350 ml/min. Takim dostępem naczyniowym jest przetoka tętniczo-żylna z naczyń własnych. Wśród pacjentów objętych niniejszym badaniem wszyscy poddawani leczeniu metodą HDF mieli przetokę tętniczo-żylną z naczyń własnych, która zapewniała odpowiedni przepływ krwi nawet do 400ml/min i objętość substytucji powyżej 17 l na sesję w większości 20 l/ sesję. Badanie 3-letnie CONTRAST (28) oraz badania 2-letnie przeprowadzone w Turcji (29) wykazały korzyści występujące u tych pacjentów, którzy otrzymują leczenie wysoko efektywne, w których objętość konwekcji musi być powyżej 21 l/sesję i powyżej 17.4 l/sesję.

W badaniach własnych wykazano, że w miarę upływu czasu dializowania w grupie chorych leczonych HD-LF obserwuje się wzrost stężenia CRP oraz ferrytyny. Stężenia tych wskaźników były istotnie wyższe w grupie chorych dializowanych ponad 3 lata w porównaniu z chorymi dializowanymi 1 rok. Wyniki te mogą potwierdzać, że technika dializacyjna i być może charakter dostępu naczyniowego, który u 10% chorych w tej grupie stanowił cewnik naczyniowy mogą mieć znaczenie w indukowaniu przewlekłego stanu zapalnego. W przeprowadzonych analizach wykazałam też, że takie klasyczne czynniki jak

cukrzyca, wysokie stężenia ferrytyny i fosforanów wiążą się z istotnie statystycznie wyższym stężeniem w surowicy ADMA i AOPPs wskaźników uszkodzenia śródbłonna, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Potwierdza to fakt, że te czynniki mogą odgrywać istotną rolę w uszkodzeniu naczyń i w konsekwencji zwiększeniu ryzyka PSN (9,10,30). Należy zauważyć, że w badanej grupie chorych w ocenie echokardiograficznej stwierdzono istotnie statystycznie większy przerost PMK i TŚLK w grupie chorych dializowanych techniką HD-LF powyżej 1 roku. Stwierdzone w badaniu echokardiograficznym zmiany w mięśniu sercowym są następstwem prawdopodobnie działania opisanych powyżej zaburzeń i mogą zależeć od zastosowanej techniki dializacyjnej. Badania przeprowadzone przez Lin i wsp. (31) potwierdziły istnienie pozytywnej istotnej statystycznie korelacji pomiędzy obecnością zwapnień w tt. wieńcowych lub w obrębie ścian aorty a stężeniem AOPPs u chorych z zaawansowaną schyłkową niewydolnością nerek. Wyniki tych badań sugerują, że AOPPs może być traktowany też jako marker zmian naczyniowych zależnych od zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej obserwowanych u chorych z PChN.

Zwraca uwagę też fakt, że grupa zakwalifikowanych do moich badań chorych leczona metodami wysokoprzepływowymi miała istotnie statystycznie niższą wartość EF% w porównaniu z chorymi leczonymi techniką HD-LF. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że zgodnie z zaleceniami Zespołu Krajowego Konsultanta oraz grupy ekspertów metodą HDF powinni być leczeni przede wszystkim pacjenci z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (z niewydolnością serca, z chorobą niedokrwioną serca, po przebytych udarach mózgowym, z cukrzycą i w podeszłym wieku) oraz m.in. pacjenci z przeciwwskazaniami do przeszczepienia nerki, chorzy z dużymi międzydializacyjnymi przyrostami masy ciała, o dużej masie ciała (>75 kg) oraz pacjenci z zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej i z polineuropatią mocznicową (32). W licznych badaniach oceniających korzystny wpływ technik wysokoprzepływowych na poprawę rokowania i przeżywalność chorych wykazano, że zasadnicze znaczenie ma fakt skuteczniejszego usuwania średnich cząsteczek do których należy większość biomarkerów zapalnych i tzw. toksyn mocznicowych m.in. β_2 mikroglobulina i fosforany co pozwala na obniżenie iloczyny CaxP oraz wyższy stopień adekwatności dializy Kt/V. Dzięki temu obserwuje się poprawę kontroli niedokrwistości, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Jako przyczynę redukcji stanów zapalnych upatruje się też w mniejszej ilości dostępow centralnych naczyniowych używanych w metodach wysokoprzepływowych (33,34).

Rozpatruje się również korzystny wpływ używanej ultraczystej wody stosowanej w technikach wysokoprzepływowych. Wiele z tych założeń wymaga dalszego potwierdzenia i

badan . W ostatnich latach część badań i obserwacji prowadzonych m. in. we Francji nie potwierdziła jednak tak korzystnej przewagi technik wysokoprzepływowych w porównaniu z dializą klasyczną. Jean i wsp. (35) wykazali, że różnice dotyczyły tylko $\beta 2$ mikroglobuliny i albumin, choć należy zwrócić uwagę na stosunkowo krótki czas obserwacji tylko 6 m-cy (35) Wydaje się jednak, że zastosowanie hemodializy wysokoprzepływowej a szczególnie hemodialfiltracji w porównaniu z dializą niskoprzepływową było przełomowe i dało szansę na lepsze przeżycie najbardziej kardiologicznie obciążonym chorym. Ta teza znajduje też potwierdzenie w moich badaniach, w których wykazałam w obserwacji 5-letniej, że u chorych leczonych technikami wysokoprzepływowymi HD-HF i HDF liczba PSN była mniejsza niż w grupie chorych leczonych dializą niskoprzepływową HD-LF. W grupie chorych, u których wystąpiły PSN i w grupie chorych, u których zgon wystąpił z powodu PSN stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie ferrytyny, niższy wskaźnik Kt/v, większy przerost PMK i TŚLK oraz istotnie statystycznie wyższe stężenie ADMA i AOPPs w surowicy w porównaniu z chorymi BPSN i z chorymi, u których zgon wystąpił z innych przyczyn. Potwierdza to znaczącą rolę tych czynników dla ryzyka wystąpienia PSN i jednocześnie potwierdza fakt, że techniki dializacyjne, które wpływają na poprawę opisanych wskaźników, a więc w naszym wypadku techniki wysokoprzepływowe mogą mieć działanie kardioprotekcyjne. Na niższą śmiertelność wśród pacjentów leczonych HDF wskazują też badania ESHOL – Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltracion Online, które też wykazały że HDF z objętością substytucji większą niż 18 l/sesję a więc taka jak stosowano u obserwowanych przeze mnie chorych leczonych HDF zmniejsza śmiertelność z przyczyn ogólnych w porównaniu do HD -HF (33)

Interesujące są wyniki badań uzyskane na podstawie porównania chorych z wysokimi stężeniami ADMA i AOPPs ($>Q75$) z chorymi ze stężeniem ADMA i AOPPs $\leq Q75$. Wykazałam, że ryzyko PSN było istotnie wyższe u chorych ze stężeniem w surowicy AOPPs $>Q75$ i ADMA $> Q75$ w porównaniu z chorymi ze stężeniami AOPPs i ADMA $\leq Q75$ W grupie chorych z wysokimi stężeniami w surowicy AOPPs ($>Q75$) stwierdzono też istotnie statycznie wyższe stężenie ferrytyny i ADMA w porównaniu z chorymi z AOPPs $\leq Q75$. Wyniki te są zgodne ze stwierdzonymi i opisanymi już powyżej dodatnimi korelacjami między AOPPs i ferrytyną oraz AOPPs i ADMA w całej badanej grupie chorych.

W kontekście znacznego wzrostu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych dializowanych istotne było określenie czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań w badanej grupie chorych. Wykorzystana metoda regresji logistycznej, w której porównano

wpływ wieku, klasycznych i związanych z PChN czynników ryzyka, wybranych parametrów echokardiograficznych i wysokich (>Q75) stężeń w surowicy ADMA i AOPPs wykazała, że najistotniejszymi czynnika ryzyka PSN są wysokie stężenia AOPPs i znaczny przerost PMK. Czynniki te zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych prawie 6-krotnie.

Jak przedstawiono powyżej wiele danych wynikających z badań własnych i innych (34,36) wskazuje na to, że mechanizm poprawy rokowania i przeżywalności u pacjentów leczonych technikami wysokoprzepływowymi jest wieloczynnikowy. Wydaje się jednak, że najistotniejsze znaczenie kardioprotekcyjne ma korzystny wpływ na potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia tych powikłań, zmniejszenie nasilenia przewlekłego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego .

Podsumowując należy podkreślić, że wyniki uzyskanych badań wykazują korzystniejszy wpływ technik wysokoprzepływowych na potencjalne czynniki ryzyka PSN, a wysoki wskaźnik AOPPs może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym ich wystąpienia i podstawą wyboru lepszej dla danej grupy chorych techniki dializacyjnej .

7. Podsumowanie i wnioski

- 7.1 W grupie chorych leczonych metodami dializacyjnymi niskoprzepływowymi (HD-LF) niezależnie od czasu dializowania stężenie ADMA i AOPPs było istotnie statycznie wyższe niż w grupie chorych leczonych metodami wysokoprzepływowymi (HD-HF+HDF). Równolegle obserwowano istotnie statycznie wyższe stężenie ferrytyny oraz grubość PMK i TŚLK a u chorych dializowanych ponad rok istotnie wyższe stężenie fosforanów i iloczynu CaxP .
- 7.2 W badanej grupie chorych wykazano istnienie istotnej statycznie dodatniej korelacji między stężeniem ADMA i AOPPs w surowicy oraz między stężeniem ferrytyny w surowicy i stężeniem AOPPs.
- 7.3 Wykazano wpływ czasu dializowania na wykładniki stanu zapalnego w grupie chorych leczonych dializami HD-LF dłużej niż 3 lata w porównaniu z chorymi dializowanymi 1 rok. Takiej zależności nie stwierdzono u chorych dializowanych metodami wysokoprzepływowymi HD-HF i HDF.
- 7.4 W badanej grupie chorych stwierdzono wpływ wybranych tradycyjnych i zależnych od PChN czynników ryzyka PSN na AOPPs wykazując istotnie statycznie wyższe stężenia AOPPs w surowicy u chorych z cukrzycą, wysokimi stężeniami ferrytyny i fosforanów w surowicy oraz w grupie chorych ze znacznym przerostem TŚLK.
- 7.5 W grupie chorych, u których w czasie 5-letniej obserwacji wystąpiły PSN stwierdzono istotnie statycznie wyższe stężenie AOPPs i ferrytyny w surowicy oraz istotnie statycznie większy przerost PMK i TŚLK.
- 7.6 W przypadku wysokiego stężenia AOPPs (>Q75) w surowicy stwierdza się wyższy odsetek chorych z PSN i istotnie statycznie wyższe stężenie ferrytyny w surowicy.
- 7.7 Częstość PSN była istotnie większa u chorych dializowanych metodą HD-LF a prawdopodobieństwo przeżycia chorych bez PSN było istotnie wyższe u chorych poddanych dializowaniu technikami wysokoprzepływowymi.
- 7.8 Wyniki uzyskanych badań wykazały korzystniejszy wpływ technik wysokoprzepływowych na potencjalne czynniki ryzyka PSN, a wysoki wskaźnik AOPPs okazał się być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiązał się z prawie 6-krotnym zwiększeniem ryzyka ich wystąpienia.

8. Streszczenie

Powikłania sercowo-naczyniowe są wiodącą przyczyną zwiększonej chorobowości i umieralności chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego też, poszukiwanie markerów, które pomogą zidentyfikować chorych wysokiego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych było i jest celem wielu badań zarówno w populacji ogólnej jak i u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Jednymi z reprezentatywnych markerów białek modyfikowanych, które odgrywają istotną rolę w chorobach związanych z nasileniem zmian miażdżycowych są zaawansowane produkty oksydacyjnego uszkodzenia białek - AOPPs (ang. advanced oxidation protein products) oraz asymetryczna dimetylarginina (ADMA).

Celem pracy jest ocena stężenia i znaczenia rokowniczego wskaźników stresu oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonka naczyń w surowicy z uwzględnieniem tradycyjnych oraz związanych z przewlekłą chorobą nerek czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycową i inną chorobą nerek w stadium 5 przewlekłej choroby nerek w zależności od stosowanej techniki dializy zewnątrzustrojowej.

Do badania zakwalifikowano 113 chorych w wieku od 18-80 lat z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej w tym : 58 chorych leczonych hemodializą z wykorzystaniem dializatorów niskoprzepływowych typu low-flux, , 55 chorych leczonych z użyciem dializatorów wysokoprzepływowych w tym :22 chorych leczonych hemodializą z wykorzystaniem dializatorów high-flux oraz 32 chorych leczonych hemodiafiltracją (HDF). Minimalny czas dializowania chorych kwalifikowanych do badań wynosił 1 rok, a średni $4,31 \pm 4,64$ lat. Rutynowe badania laboratoryjne, badania obrazowe (ECHO serca) oraz badanie wskaźników stresu oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonka (ADMA i AOPPs) wykonywano jednorazowo w chwili kwalifikacji chorych do badania. Próbkę krwi dla oznaczeń ADMA i AOPPs przechowywano w temp. -20 st C .Oznaczenie ADMA i AOPPs wykonywano w oparciu o metodę ELISA przy użyciu zestawu Immun Diagnostic . U zakwalifikowanych do badań chorych oceniano zależności stężenia wskaźników stresu oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonka od wybranych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, od czynników ryzyka związanych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek takich jak zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistość, niedożywienie oraz zmian w badaniu echokardiograficznym serca. W przeprowadzonej analizie uwzględniono też wpływ czasu trwania dializoterapii do momentu zakwalifikowania do badań oraz wpływ techniki dializacyjnej na wskaźniki stresu

oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonka oraz ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Po 5 latach obserwacji oceniano częstość wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów oraz znaczenie rokownicze zastosowanej techniki dializacyjnej i oznaczanych wskaźników ryzyka ADMA i AOPPs .

W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że niezależnie od czasu trwania dializoterapii stężenie w surowicy ADMA i AOPPs było istotnie statystycznie wyższe u chorych dializowanych techniką niskoprzepływową (HD-LF) w porównaniu z technikami wysokoprzepływowymi (HD-HF+HDF). W całej grupie chorych stwierdzono istotnie dodatnią korelację między wskaźnikami ADMA i AOPPs oraz stężeniem ferrytyny w surowicy i AOPPs. Oceniając wpływ tradycyjnych i zależnych od PChN czynników ryzyka PSN wykazano u chorych z cukrzycą oraz w grupie chorych z wysokimi stężeniami fosforanów i produktu CaxP we krwi istotnie statystycznie wyższe stężenie AOPPs w porównaniu z chorymi bez cukrzycy i chorymi z prawidłowymi stężeniami fosforanów i iloczynu CaxP. Takiej zależności nie stwierdzono w wypadku stężenia ADMA w surowicy. U chorych leczonych technikami wysokoprzepływowymi liczba PSN była istotnie mniejsza niż w grupie chorych leczonych dializą niskoprzepływową HD- LF . Wykorzystując podział chorych na dwie grupy w zależności od stężenia ADMA i AOPPs gdzie jako punkt odcięcia i wysokie wartości tych wskaźników uznano stężenia powyżej 75 kwartyła ($>Q75$) wykazano w grupie chorych z wysokimi stężeniami AOPP ($>Q75$) istotnie statycznie wyższe stężenie ferrytyny oraz ADMA i obserwowano istotnie wyższy procent PSN w porównaniu z chorymi z $AOPPs \leq Q75$. Ponadto gdy porównano zastosowane techniki dializacyjne obserwowano w grupie chorych z wysokimi stężeniami ADMA i AOPPs ($Q > 75$) istotnie statycznie wyższy procent chorych z PSN dializowanych metodą HD-LF . W analizie czynników ryzyka PSN metodą regresji logistycznej wykazano, że wysokie stężenia AOPPs w surowicy i obecność przerostu PMK zwiększają prawie 6-krotnie ryzyko wystąpienia PSN.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji można wysunąć wniosek, że wysoki wskaźnik AOPPs może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia PSN a techniki dializacyjne wysokoprzepływowe mają korzystniejszy wpływ na przeżycie chorych i zmniejszenie potencjalnego ryzyka wystąpienia zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych .

Abstract

Cardiovascular complications are the leading cause of increased morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. Therefore, the search for markers that will help identify high-risk patients with cardiovascular events has been the focus of many studies both in the general population and in patients with chronic kidney disease. One of the representative markers of modified proteins that play an important role in diseases related to the severity of atherosclerotic lesions are advanced products of oxidative protein damage - AOPPs (advanced oxidation protein products) and asymmetric dimethylarginine (ADMA)

The aim of the study is to assess the concentration and prognostic value of oxidative stress indices and serum vascular endothelial damage, including traditional and chronic cardiovascular disease risk factors for cardiovascular complications in patients with diabetic and non-diabetic kidney disease in stage 5 chronic renal disease depending from the applied extracorporeal dialysis technique.

The study enrolled 113 patients aged 18-80 with chronic kidney disease in stage 5 treated with different techniques of extracorporeal dialysis, including: 58 patients treated with hemodialysis with low-flux dialysis, 55 patients treated with high-flux dialyzers, including : 22 patients treated with hemodialysis using high-flux dialyzers and 33 patients treated with hemodiafiltration (HDF). The minimum duration of dialysis for patients qualified for the study was 1 year, and the average time was 4.31 ± 4.64 years. Routine laboratory tests, imaging tests (ECHO of the heart) and the study of indicators of oxidative stress and endothelial damage (ADMA and AOPPs) were performed once at the time of qualifying patients for the study. Blood samples for ADMA and AOPPs assays were stored at -20°C . Determination of ADMA and AOPPs was performed based on the ELISA method using the Immun Diagnostic kit.

In the patients classified for the study, the relationship between the concentration of oxidative stress indicators and endothelial damage was assessed on selected traditional cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension, lipid disorders, risk factors associated with advanced chronic kidney disease such as calcium and phosphate metabolism disorders , anemia. , malnutrition and changes in echocardiography of the heart. The analysis also took into account the influence of dialysis duration on the time of qualifying for the research and the impact of dialysis technique on indicators of oxidative stress and endothelial damage as well as the risk of cardiovascular complications. After 5 years of observation, the incidence of

cardiovascular complications (PSN) and deaths as well as the prognostic value of the dialysis technique used and the ADMA and AOPPs risk indicators were assessed. As a result of the conducted analyzes, it was demonstrated that regardless of the duration of dialysis, the serum concentration of ADMA and AOPPs was statistically significantly higher in patients undergoing low-flow (HD-LF) dialysis compared to high-flow techniques (HD-HF + HDF). In the entire group of patients a significantly positive correlation was found between ADMA and AOPPs. Assessing the influence of traditional and renal disease -related risk factors for PSN, there was a statistically higher AOPPs concentration in patients with diabetes and in patients with high blood phosphate levels compared with non-diabetic patients and those with normal phosphate concentrations. This relationship was not found in the concentration of ADMA in the serum. In patients treated with high-flow techniques, the number of PSN was significantly lower than in the group of patients treated with low-flow dialysis. Using the division of patients into two groups depending on the concentration of ADMA and AOPPs where concentrations of over 75 quartiles ($> Q75$) were considered as the cut off point and high values of statistically higher levels of ferritin, hypertrophy LK in patients with high ADMA concentrations ($> Q75$) and AOPPs concentration in comparison to patients with ADMA concentration $\leq Q75$. However, there is no more frequent occurrence of PSN in this group. However, in the group of patients with high concentrations of AOPPs ($> Q75$) a statistically higher level of ferritin and ADMA was observed and a significantly higher percentage of PSN was observed in comparison with patients with AOPPs $\leq Q75$. Moreover, when compared, the dialysis techniques were observed in the group of patients with high ADMA concentrations and AOPPs ($Q > 75$) statistically higher percentage of patients with PSN dialysed using the low-flux HD method.

Based on the observations made, it can be concluded that the high AOPPs index may be an unfavorable prognostic factor for PSN and high-flow dialysis techniques have a more beneficial effect on patients' survival and reduce the potential risk of death due to cardiovascular complications.

9. Piśmiennictwo

1. Herzog C., Mangrum J., Passman R.: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008,21:300-307
2. Herzog C.: Cardiac arrest in dialysis patients: Approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl* 2003,84:S197-200
3. Wanner C., Krane V., März W. i wsp. : German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005,353:238-248
4. Piecha G., Koleganova N, Gross M.L. i wsp. Oxidative stress after uninephrectomy Walters heart morphology in the apolipoprotein E $-/-$ mouse. *J Hypertens* 2008,26:2220-2229
5. Gross M.L., Ritz E. : Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia: Beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008,21: 308-318
6. Mark P.B., Johnston N, Groenning B.A. i wsp. : Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2006,69:1839-1845
7. Ritz E., Bommer J: Cardiovascular problems on hemodialysis: Current Deficits and potential improvement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009,4:S71-S78
8. Kao M.P., Ang D.S., Pall A. Struthers A.D.: Oxidative stress in renal dysfunction: mechanism, clinical sequelae and therapeutic options. *J. Hum Hypert*, 2010;24(1),1-8
9. Sundaram S.P.M., Nagarajan S., Devi A.J.M.: Chronic Kidney Disease-Effect of Oxidative Stress. *Ch J Biol.* 2014; ID 216210,6
10. Ueda S., Yamagishi S, Matsumoto Y i wsp. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007,11:115-121
11. Vallance P., Leone A, Calver A i wsp.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575
12. Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S I wsp. : Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2176-83
13. Ito A, Egashira K, Narishige T i wsp. : Renin-angiotensin system involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 2001;65:775-8

14. Aslam S, Santha T, Leone A I wsp. : Effect of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:2109-15
15. Hanxiao Ou, Zhuping Huang, Zhongcheng Mo i wsp. : The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovasc Toxicol* 2017,17:1-12
16. Komosinska-Vassev K, Olczyk P., Winsz-Szczotka K. i wsp.: Age and gender-related alteration in plasma advanced oxidation protein products (AOPP) and glycosaminoglycan (GAG) concentrations in physiological ageing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012, 50; 557-563.
17. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T. : Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *American J Kidney Dis* 2005,45;39-47
18. Ou Hanxiao, Huang Z, Mo Z., Xiao J.: The characteristics and roles of advanced oxidation protein products in atherosclerosis. *Cardiovasc Toxicol* 2017,17;1-12
19. Jean G., Hurot JM, Deleaval P i wsp.: Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: a cross-over study. *BMC Nephrology* 2015,16:70;1-8
20. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL i wsp.: Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a ‘real-world’ comparison from DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2017, 10; 1-7
21. John T.Daugirdas Peter G. Blake. ToddS.Ing Podręcznik dializoterapii.wydanie I polskie pod redakcją Andrzeja Książka
22. Kessler M., Canaud B., Pedrini L.A. i wsp: European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (part 1). SectionII.Hemodialysisadequacy. *Nephrol. Dial.Transplant.*2002,17(Supl. 7), 17-31
23. Foley RN ,Parfrey PS,Sarnak MJ. *Am J Kidney Dis* 1998, 32, Suppl 112
24. Schold J.D., Buccini L., Goldfarb D. : Association between Kidney Transplant Center Performance ans the Survival Benefit of Transplantation Versus Dialysis. *CJASN* 2014,9(10): 1773-1780
25. Canaud B., Bragg-Gresham J., Marshall M.R. i wsp.: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-2093
26. Siroopol D., Canaud B., Stuard S i wsp.: New insights into effect of haemodiafiltration on mortality: The Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:294-301

27. Mercadal L, Franck J., Metzger M i wsp.: Hemodiafiltration versus hemodialysis and survival in patients with ESRD: the French renal epidemiology and information Network (REIN) registry. *Am J Kidney Dis* 2016;68:247-255
28. Grooteman et al. Effect of on line hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1087
29. Ok et al. Mortality and cardiovascular events in online hemodiafiltration (OL-HD) compared with high-flux dialysis; results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 192
30. Konya H, Miuchi M, Satani K i wsp: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus *W J Exp Medic.* 2015;5(2):110-119.
31. Lin L., ZHAO G.J, OIN L.L. i wsp: Association between advanced oxidation protein products (AOPP) and vascular calcification in uremic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:4147-4152.
32. Rekomendacje innych instytucji (Zespołu Krajowego Konsultanta 2011) oraz grup Ekspertów.
33. Vilar et al. Long-term outcomes in on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1944
34. Maduell et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 487
35. Jean G., Hurot J.M., Deleaval P i wsp. : Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: a cross-over study. *BMC Nephrology* 2015;16:16-70
36. Pedrini L.A., Cristofaro V, Comelli i wsp: Long-term effects of high –efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study.. *Nephrol Dialys, transpl* 2011, 11:

10. Spis rycin

| | |
|--|----|
| Rycina 1..... | 9 |
| Synteza i metabolizm ADMA (10). DDAH, dimetylargininowa dimetyloaminohydrolaza, PRMT, metylotransferaza proteinowa. | |
| Rycina 2..... | 10 |
| Rola ADMA w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek (10). PTC (ang. peritubular capillary) – kapilary okołocewkowe. | |
| Rycina 3..... | 11 |
| Schemat przedstawiający rolę AOPP w rozwoju zmian miażdżycowych (18). ROS, wolne rodniki tlenowa, SOD, dysmutaza nadtlenkowa, RCT, odwrócony transport cholesterolu. ABCA1, ABCG1, SR-B1, receptory transportowe makrofagów. MCP-1 – czynnik chemotaktyczny monocytów, SDF-1 α - czynnik komórek zrębu. | |
| Ryciny 4..... | 29 |
| Ocena korelacji między badanymi parametrami w zakwalifikowanej do badań grupie. | |
| 4.1 Stwierdzono istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między stężeniem ADMA i AOPPs . | |
| 4.2 Stwierdzono istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między stężeniem ferrytyny w surowicy i AOPPs. | |
| 4.3 Stwierdzono istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między stężeniem fosforanów i iloczynu CaxP. | |
| 4.4 Stwierdzono istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między szerokością TŚLK i PMK. | |
| Rycina 5..... | 30 |
| Porównanie stężenia CRP w surowicy w zależności od czasu dializowania przed zakwalifikowaniem do badania w grupie hemodializowanych HD-LF. | |
| Rycina 6..... | 31 |
| Porównanie stężenia ferrytyny w zależności od czasu dializowania przed zakwalifikowaniem do badania w grupie chorych hemodializowanych metodą HD-LF. | |
| Rycina 7..... | 33 |
| Porównanie stężenia ADMA w surowicy w grupach chorych z przerostem (grupa1) i bez przerostu TŚLK(grupa0). | |
| Rycina 8..... | 33 |
| Porównanie stężenia AOPPs w surowicy w grupach chorych z przerostem (grupa1) i bez przerostu TŚLK (grupa0) | |

| | |
|---|----|
| Rycina 9..... | 36 |
| Prawdopodobieństwo przeżycia i ryzyko PSN w postaci krzywej Kaplana-Meiera w grupie chorych dializowanych metodą HD-LF i metodami HD-HF +HDF | |
| Rycina 10..... | 38 |
| Stężenie ferrytyny w surowicy w grupie chorych z wartościami AOOPs \leq Q75 (grupa 0, N= 84) z grupą chorych z wartościami AOOPs w surowicy $>$ Q75 | |
| 11. Spis tabel | |
| Tabela 1..... | 13 |
| Podstawowe cechy charakteryzujące dializatory low-flux i high-flux. | |
| Tabela 2..... | 17 |
| Charakterystyka badanych chorych (n= 113) | |
| Tabela 3..... | 23 |
| Porównanie wyników badań laboratoryjnych w całej grupie badanej oraz w poszczególnych podgrupach chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi przedstawione w postaci średniej \pm SD. | |
| Tabela 4..... | 24 |
| Porównanie wyników badań echokardiograficznych u chorych leczonych różnymi technikami dializacyjnymi przedstawione w postaci średniej \pm SD | |
| Tabela 5..... | 24 |
| Porównanie stężenia ADMA i AOOP w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną osób. | |
| Tabela 6..... | 25 |
| Porównanie stężenia ADMA i AOOP w surowicy w grupach chorych leczonych dializą HD-LF, HD-HF oraz HDF. | |
| Tabela 7..... | 26 |
| Wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOOP w surowicy u chorych dializowanych przez 1 rok do chwili kwalifikacji do badań. | |
| Tabela 8..... | 27 |
| Wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOOP w surowicy u chorych dializowanych powyżej 1 rok do 3 lat do chwili kwalifikacji do badań. | |
| Tabela 9..... | 28 |

| | |
|--|----|
| Wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenia ADMA i AOPP w surowicy u chorych dializowanych powyżej 3 lat do chwili kwalifikacji do badań. | |
| Tabela 10..... | 32 |
| Porównanie stężenia ADMA i AOPP w surowicy u chorych z i bez cukrzycy (DM, BDM), z i bez nadciśnienia tętniczego (NT, BNT) oraz z wysokimi i utrzymującymi się w zakresie normy wartościami ferrytyny (WFerr, NFerr), fosforanów (WPO4 i NPO4), iloczynu CaxP (WCaxP, NCaxP) i wskaźnika Kt/V. | |
| Tabela 11..... | 34 |
| Porównanie wybranych wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz stężenie ADMA i AOPPs u chorych, u których wystąpiły PSN i w grupie chorych bez PSN w czasie 5-letniej obserwacji. | |
| Tabela 12..... | 35 |
| Porównanie występowania PSN między grupami chorych dializowanych metodami HD-HF+HDF strona w porównaniu z chorymi dializowanymi metoda HD-LF . | |
| Tabela 13..... | 37 |
| Porównanie badanych parametrów w grupach chorych u których zgon wystąpił z powodu PSN z grupa chorych, u których wystąpił zgon z innych przyczyn . | |
| Tabela 14..... | 38 |
| Wartości średnie, odchylenie standardowe, mediana, min, max oraz 25 i 75 kwartyli (Q25 i Q75) dla całej badanej grupy (n=113). | |
| Tabela 15..... | 39 |
| Porównanie badanych parametrów w grupach chorych podzielonych w zależności od stężenia ADMA i AOPPs w surowicy wg 75 kwartyla (Q75) | |
| Tabela16..... | 40 |
| Ryzyko wystąpienia PSN w zależności ADMA \leq Q75 (Kat, ADMA=0) w porównaniu z grupą z ADMA > Q75 (kat. ADMA=1) | |
| Tabela 17..... | 40 |
| Ryzyko wystąpienia PSN w zależności stężenia w surowicy AOPPs \leq Q75 w porównaniu z grupą z AOPPs > Q75 | |
| Tabela | |
| 18..... | 41 |
| Analiza czynników ryzyka PSN metodą regresji logistycznej (metoda wsteczna). Zmienne pozostające w równaniu. | |



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bietyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 322/13

W polskim prawie Chorozy i dane z grudnia 1986 r. w sprawie A. Buczka i kolana składowy (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 2414 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1996 r. w sprawie zgłaszania przez lekarzy i farmaceutów oraz innych służebnych zawodów danych (Dz. U. Nr 47, poz. 463); Prawo z dnia 8 września 2004 r. o zmianie ustawy o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2004 r., Nr 53, poz. 127 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego zgłaszania wyników badań i sprawozdań (Dz. U. 2004, Nr 167, poz. 1614 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2005 r. w sprawie zgłaszania wyników badań i sprawozdań (Dz. U. Nr 101, poz. 445); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem zdrowych (Dz. U. 2006, Nr 194, poz. 1385); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. Nr 104, poz. 1105); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2011 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2011, Nr 187, poz. 470, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2012 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2012, Nr 234, poz. 492); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2012 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2012, Nr 234, poz. 492); w sprawie o doktrynie Katedry Fizjologii - Zespołu Wydziału Pedagogiczny i Humanistyczny

Komisja, na posiedzeniu w dniu: **04 kwietnia 2013 r.**

rozpatrzyła wniosek, który przedstawiła Pani:

dr hab. n. med. Ilona Idasiak-Piechocka

w sprawie prowadzenia badań w

**Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
UM w Poznaniu**

Główny badacz: **lek. med. Małgorzata Mendel**

Członkowie zespołu

badawczego: **dr n. med. Ełżbieta Pawliczak**

Temat badań:

"Nowe i klasyczne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej".

Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 1025/12 z dnia 08.11.2012r.

Komisja przyjęła do wiadomości informację o zmianie tematu ww. badań na następujący:

„Ocena wybranych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych różnymi technikami dializy zewnątrzustrojowej”.

Metodyka badania pozostaje bez zmian.

Przewodzący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

