

Związek pomiędzy przewlekłym stanem zapalnym, zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych ambulatoryjnie dializami otrzewnowymi.

Arkadiusz Stasiewski

Praca Doktorska

Poznań, 2012

Promotor: prof. dr hab. med. M. Wanic-Kossowska

## **SPIS TRECI**

1. ZESTAW SKRÓTÓW	strona 3
2. WST P	strona 4-17
3. CEL PRACY	strona 18
4. MATERIA/ I METODA	strona 19-22
4.1. Chorzy dializowani otrzewnowo	
4.2. Badanie echokardiograficzne	
4.3. Pomiar ciśnienia tętniczego	
4.4. Pomiar kompleksu śródprętniczego tętnic szyjnych	
4.5. Parametry adekwatności dializy i transportu przez otrzewnowego	
4.6. Ocena BMI	
4.7. Badania laboratoryjne	
4.8. Grupa kontrolna	
4.9. Analiza statystyczna	
5. KRYTYKA METODY	strona 23
6. WYNIKI	strona 24-28
6.1. Wyniki badania echokardiograficznego	
6.2. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego	
6.3. Wyniki pomiaru kompleksu śródprętniczego tętnic	
6.4. Wyniki parametrów adekwatności dializy i transportu przez otrzewnowego	
6.5. Wyniki BMI	
6.6. Wyniki badań laboratoryjnych	
6.7. Wykazane korelacje	
7. OMÓWIENIE	strona 29-42
8. WNIOSKI	strona 43
9. RYCINY I TABELE	strona 44-55
10. STRESZCZENIE	strona 56
11. PI MIENNICTWO	strona 57-72

# 1. ZESTAW SKRÓTÓW

PChN ó przewlekła choroba nerek

CADO ó ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa

ADO ó automatyczna dializa otrzewnowa

ANF ó atrial natriuretic factor

MMP ó metaloproteinazy

IGF ó insulinopodobny czynnik wzrostu

TNF ó czynnik martwicy nowotworów

Zespół MIA - (malnutrition-inflammation-atherosclerosis)

CRP ó białko C-reaktywne

TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases)

CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis)

VEGF - czynnika wzrostu ścianki naczy

(bFGF) - zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów

LVEDD ó wymiar końcowo-rozkurczowy LV

LVESD ó wymiar końcowo-skurczowy LV

IVS ó przegroda międzykomorowa

PW ó tylna ściana lewej komory

PET ó test równowagi otrzewnej (peritoneal equilibrium test)

Wskaźnik RWT ó grubość ściany do promienia

LVEF ó frakcja wyrzutowa lewej komory

LVFS ó frakcja skracania

IVRT ó czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego

V max ó szybkość maksymalna

T mitral ó czas napływu mitralnego

DT ó czas deceleracji fali E

KIM ó kompleks infima-media

## 2. WSTĘP

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmiertelności wśród chorych z przewlekłymi chorobami nerek (PChN) leczonych zabiegami dializ (1). Są one odpowiedzialne za ponad 50% zgonów w populacji chorych dializowanych (1). W Polsce w każdym roku wzrasta liczba chorych wymagających leczenia nerkozastępczego z powodu PChN. Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2008 r. w 13 Raporcie o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce od 2006 r. wykazano, iż w 2006 r. dializami leczonych było 17267 chorych co stanowi 361/mil. mieszkańców, w tym u 1137 chorych stosowano leczenie dializ otrzewnową. Wśród badanej populacji zmarło 2670 osób a 48% zgonów spowodowane było wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych (2).

Czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN są związane zarówno z chorobami podstawowymi jak i z leczeniem dializacyjnym, a niekorzystny ich wpływ kumuluje się w miarę przedłużania życia chorych dzięki terapii nerkozastępczej. Czynniki predysponujące do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności w tej grupie chorych to obecność nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca i choroby niedokrwiennej serca. Wśród czynników, które pogarszają funkcję układu krążenia u chorych z PChN, należy wymienić: niedokrwistość, wtórne nadciśnienie przytarczyc z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej, niedożywienie białkowo-kaloryczne, przewlekłe stany zapalne oraz zaburzenia hemodynamiczne związane z obecnością węższej wytworzonej przetoki tętniczo-ylnej oraz z nadmierną retencją wody i sodu prowadzącą do przewodnienia chorych.

Zgodnie z wynikami badaczy kanadyjskich przerost lewej komory serca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zawału i niewydolności serca (3). Na podstawie analizy 433 chorych badacze wykazali, iż na początku leczenia dializacyjnego u 74% chorych występowały cechy przerostu koncentrycznego, a u 6% stwierdzano przerost ekscentryczny lewej komory serca, u 51% chorych rozwinęła się niewydolność serca po rozpoczęciu leczenia

nerkozast pczego, tylko u 15% obecne były wykładniki choroby wiecowej, u 7% zaburzenia rytmu serca a u 8% chorych zmiany w naczyniach obwodowych (3). Grzegorzewska (4) i inni autorzy (5) wykazali, iż jedynie u 15% rozpoczynających leczenie nerkozast pczego występuje prawidłowa struktura i funkcja lewej komory serca.

Kobus i wsp. (6) na podstawie badania klinicznego, EKG, ECHO i koronarografii stwierdzili w swojej pracy, że choroba niedokrwienna serca występuje rzadziej u chorych dializowanych otrzewnowo bo u 28% chorych w porównaniu do chorych hemodializowanych, u których choroba niedokrwienna serca występuje a w 54.5% przypadków. Autorzy wykazali, że przerost lewej komory występuje tylko u 13.5% chorych dializowanych otrzewnowo podczas gdy wśród chorych hemodializowanych był on obecny w 45%. Przytoczeni autorzy oraz inni (7) sugerują, iż ze względu na rzadsze występowanie przerostu lewej komory serca u chorych leczonych dializ otrzewnowo, można uznać, że ta metoda leczenia nerkozast pczego jest mniej obciążająca dla układu krążenia. Podobne obserwacje poczynili Takane i wsp. (8), którzy wykazali, iż u chorych z PChN i niewydolnością serca wdrożenie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) skutkuje wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory serca poprawiając ocenianą według klasy NYHA. Autorzy postulują, iż u chorych z niewydolnością serca zabiegi hemodializ są hemodynamicznie agresywne i narażają na niebezpieczeństwo resztkową funkcję nerek co powoduje całkowitą utratę resztkowej diurezy. Wspomniani autorzy uważają, iż dializa CADO jako metoda ultrafiltracji ma unikalne zalety. Nadmiar płynu jest usuwany z ustroju nieprzerwanie zabezpieczając przed nagłymi spadkami ciśnienia tętniczego wskutek gwałtownego odwodnienia, co często występuje podczas zabiegu hemodializy (9,10,11). Przytoczeni autorzy nie odnotowali w 1-szym roku obserwacji żadnego zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych takich jak: zawał serca, nasilenie niewydolności serca czy udar mózgu. Obserwacja ta upoważnia do wysunięcia wniosku, iż dializa CADO zapewnia stabilne wartości ciśnienia tętniczego dzięki stałej kontroli objętości płynów ustrojowych a dzięki skuteczniejszej ciągłej ultrafiltracji powinna być pierwszą

metod leczenia nerkozastpczego u chorych z chorobami układu kręenia. Podobne obserwacje poczynili Herbert i wsp. (12) wskazując, iż dializa CADO poprawia jakość życia chorych z niewydolnością nerek poprzez poprawę skurczowej funkcji lewej komory serca. Segall i wsp. (13) na podstawie wyników swoich badań, sugerują, iż u chorych z zachowanymi resztkowymi funkcjami nerek i resztkową diurezą dializa otrzewnowa w początkowym okresie zapewnia lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i bilansu wodnego dzięki nieprzerwanej ultrafiltracji i dzięki stałemu usuwaniu wasopresyjnych toksyn (13, 14). Po kilku latach stosowania dializy otrzewnowej wskutek utraty resztkowej funkcji nerek i resztkowej diurezy, spadku ultrafiltracji dochodzi do przewodnienia ustroju, wzrostu ciśnienia tętniczego i rozwoju stanu zapalnego prowadząc do niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieją również doniesienia, w których autorzy w badaniach echokardiograficznych nie wykazali istotnych różnic parametrów anatomicznych i czynnościowych serca pomiędzy chorymi leczonymi dializą otrzewnową i hemodializą. Gunal i wsp. (15) porównując masę mięśnia lewej komory, grubość tylnej ściany, przegrody międzykomorowej i wielkość frakcji wyrzutowej nie wykazali istotnych różnic badanych parametrów wśród chorych leczonych dializą otrzewnową i hemodializą. Cinziani i wsp. (16) wskazują na bardziej zaawansowany przerost lewej komory u chorych hemodializowanych niż u chorych dializowanych otrzewnowo co wiąże się przypuszczalnie z niższym ciśnieniem tętniczym w tej grupie chorych. Zdaniem wielu autorów struktura lewej komory serca i jej funkcja ulegają niekorzystnym zmianom po kilku latach leczenia dializą otrzewnową. Kolejne obserwacje potwierdzają, iż krytycznym punktem terapii jest dwuletni okres leczenia dializą otrzewnową (17). Chorzy leczeni 76 miesięcy dializą CADO mieli wyższe ciśnienie tętnicze, większy index masy lewej komory i zaburzoną funkcję skurczowo-rozkurczową w porównaniu do chorych leczonych CADO 28 miesięcy (18). Enia i wsp. (17) obserwowała 51 chorych leczonych CADO i 210 leczonych hemodializą z całkowitym bezmoczem, przez okres 36 i 70 miesięcy. Przerost lewej komory był bardziej nasilony u chorych leczonych CADO, u chorych tych stwierdzono także wysze stężenie ANF (atrial natriuretic factor) wiążące objawy

lewego przedsionka w porównaniu do chorych leczonych hemodializami. Ponadto chorzy leczeni CADZ wymagali wi kszych dawek leków hipotensyjnych. Obserwowane zmiany zwi zane były z wi kszym przewodnieniem chorych dializowanych otrzewnowo po 3 i 6 latach leczenia. Podobne obserwacje poczynił Foley i wsp. (19) wysuwając hipotezę, iż ryzyko przerostu lewej komory serca jest wielokrotnie ni szej u chorych dializowanych otrzewnowo ni u hemodializowanych chorych tylko w pierwszym roku leczenia.

Doniesienia wielu autorów (3, 20, 21) potwierdzają, iż w ci ęgu pierwszych 12 miesi cy leczenia nerkozastpczego metoda dializy otrzewnowej jest wskazana u chorych z współistniejącymi powikłaniami układu sercowo-naczyniowego. Dializa otrzewnowa w tym okresie zapewnia bowiem kontrolę wolemii, utrzymanie resztkowej diurezy, zachowanie równowagi kwasowo-zasadowej oraz zapobiega rozwojowi hiperkalemii. W okresie późniejszym, kiedy dochodzi do utraty resztkowej diurezy, pogorszenia ultrafiltracji i przewodnienia ustroju, oraz występnia szeregu zaburzeń metabolicznych wskazana jest hemodializa ze względu na lepsz kontrolę ciśnienia tętniczego, wi ksz ultrafiltrację i mniejszą skłonność do zakrzepicy.

Wyniki wielu badań wykazały, iż u chorych z przewlekłymi chorobami nerek zmiany miażdżycowe w naczyniach rozwijają się o wczej w porównaniu do chorych bez niewydolności nerek i dlatego uznano przewlekłą mocznicę za stan chorobowy znamienne przyspieszający aterosogenezę w naczyniach krwionośnych (21). Zmiany miażdżycowe w naczyniach krwionośnych wykazują pewne morfologiczne i kliniczne różnice u chorych z PChN w porównaniu do chorych bez choroby nerek (21). W naczyniach krwionośnych chorych z chorobami nerek występuje zjawisko tzw. dodatniego remodelingu naczyń tętniczego, w którym blaszka miażdżycowa tworzy się pierwotnie nie w świetle naczyń lecz poza nim, w błonie elastycznej. Proces ten doprowadza do poszerzenia całego naczynia, bez zwężenia jego światła, na początkowym etapie rozwoju blaszki. Tak utworzone i zlokalizowane blaszki miażdżycowe, osi gając pewną krytyczną objętość mogą pękać, co jest nazywane śródkowym przyrostem blaszki i może prowadzić do

występienia ostrego zespołu wieńcowego (22). Aktywny udział w tym procesie przypisuje się metaloproteinazom (MMP). U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek występują istotne zaburzenia w układzie metaloproteinaz, między innymi obserwuje się wzrost ekspresji genu dla MMP-3 i MMP-9 (23, 24). Według obecnego stanu wiedzy rodzina metaloproteinaz MMP to 21 enzymów podzielonych na podgrupy różniące się nieznacznie strukturą oraz swoistością substratów (25). Główną rolę metaloproteinaz jest degradowanie białek macierzy pozakomórkowej i/lub białek podstawnej zbudowanej m.in. z kolagenu, elastyny, tenascyny, lamininy, proteoglikanów i fibronektyny, które są substratami dla metaloproteinaz (25). Degradacja macierzy pozakomórkowej i białek podstawnej znosi strukturalne bariery umożliwiając migrację komórek zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych. W warunkach fizjologicznych metaloproteinazy kontrolują procesy angiogenezy, embriogenezy i przebudowy tkanek. W chorobach układu sercowo-naczyniowego, metaloproteinazy wykazują nadmierną aktywność stając się istotnym ogniwem w rozwoju szeregu patologicznych zmian (26). Metaloproteinazy aktywują i inaktywują wiele czynników wzrostu, cytokin i chemokin (27, 28). Przykładem jest aktywacja przez metaloproteinazy insuliniopodobnego czynnika wzrostu (IGF), który w osoczu występuje w postaci związanej z białkami. Wskutek degradacji kompleksu IGF-BP następuje uwolnienie IGF. Podobnie, czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa, aby stać się aktywną cytokiną wymaga proteolitycznej aktywacji przez metaloproteinazy (23, 27). Poprzez aktywację czynnika wzrostu różnicznika naczyń (VEGF) i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) metaloproteinazy mają możliwość stymulacji angiogenezy. W stanach prawidłowych aktywność metaloproteinaz kontrolowana jest przez endogenne inhibitory jak TIMP i przez kontrolę ekspresji genów (27).

TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases) są endogennymi białkowymi inhibitorami metaloproteinaz. Dotychczas wykryto inhibitory z rodziny TIMP od TIMP-1 do TIMP-4. Wykazano, iż w patologicznych stanach kiedy występuje nadmierna aktywność metaloproteinaz obniża się poziom TIMP odpowiedzialny za aktywność metaloproteinaz (25). Poza hamowaniem aktywności enzymów TIMP mają wiele



innych aktywności biologicznych. TIMP-1 i TIMP-2 mają właściwości promotora wzrostu komórek oraz właściwości antyapoptyczne. TIMP-2 hamuje wzrost komórek raka indukowany przez zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów. Z kolei TIMP-3 ma właściwości proapoptyczne, stabilizuje strukturę komórkowego receptora dla TNF-alfa i dla Fas (8L). Fas (APO-1, CD95) jest białym białkiem należącym do rodziny czynników wzrostu (27).

W ostatnich latach wykryto nowy marker stanu zapalnego – białko Fas (28). Stężenie białka Fas jest podwyższone u chorych z niewydolnością nerek, a najwyższe jego wartości obserwuje się u chorych dializowanych (28). U chorych dializowanych stężenie w surowicy białka Fas wykazuje pozytywną korelację ze stężeniem CRP i albumin w surowicy chorych ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (28). Mając na względzie fakt, iż wysokie stężenie CRP i hipalbuminemia są predyktorami powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności, białko Fas uznano za kolejny marker chorób serca u dializowanych chorych (28). Fas i ligand Fas (Fas/FasL) mają wpływ na proces apoptozy szczególnie w komórkach ściany naczyń (28, 29). Podwyższone stężenie Fas obserwowano u chorych z zastoinową niewydolnością serca, chorobie wieńcowej, sugerując, iż kompleks Fas/FasL ma istotną rolę w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych. Kompleks ten uznany został za nowy marker chorób sercowo-naczyniowych u dializowanych chorych (28, 29).

Przewlekła choroba nerek określana jest mianem przewlekłego stanu zapalnego, a wynika to stąd, iż u chorych z PChN często występują klinicznie nieme infekcje związane z obecnością *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, spowodowane wirusem opryszczki, cytomegalii, zapalenia włośnicy. Powstałe połączenie infekcyjnego bodźca antygenowego, które poparte obecnością korelacji pomiędzy liczbą patogenów stymulujących odpowiedź ustroju a obecnością choroby niedokrwiennej serca (30).

Rola mechanizmów zapalnych w patogenezie zmian naczyniowych, w tym w chorobie niedokrwiennej serca, znajduje coraz większą liczbę zwolenników (31).

Wyniki licznych badań wykazały, iż kluczową rolę w powstaniu i rozwoju

miały u chorych z PChN odgrywają reakcje związane z procesem zapalnym rozwijającym się w ścianie naczy (32, 33). O udziale czynników zapalnych w patogenezie miały u chorych z PChN świadczy podwyższony poziom cytokin pozapalnych, białek ostrej fazy i molekuł adhezyjnych. Cytokiny będące mediatorami reakcji zapalnych nasilają ekspresję czeczek adhezyjnych na powierzchni komórek różnorodnych, hamują wytwarzanie czynników naczynioskurczowych i tym samym upośredzają relaksację naczy krwionośnych. Wśród cytokin prozapalnych produkowanych przez komórki jednej drżaste krwi obwodowej, istotne znaczenie w rozwoju objawów niepoświadanych u chorych dializowanych mają przede wszystkim interleukina-1 (Il-1), interleukina-6 (Il-6), interleukina-8 (Il-8) i czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa) (33).

Cytokiny prozapalne stymulują syntezę glikozaminoglikanu i kwasu hialuronowego ó podstawowych składników tkanki ścznej. Stężenie kwasu hialuronowego w surowicy jest uznanym markerem aktywności stanu zapalnego w organizmie, za czym przemawia istotnie podwyższone jego stężenie spostrzegane u dializowanych chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi (34).

Steinvinkel i wsp. (34) opierając się na analizie przeżycia wg. Kaplana-Meyera wykazali w grupie chorych dializowanych podwyższone stężenie kwasu hialuronowego korelujące z wyższym ryzykiem zgonu.

Wskaźnikiem toczącego się stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP). Udowodniono, iż u chorych z PChN wzrost stężenia CRP wiąże się z niepomyślnym rokowaniem zarówno we wczesnej fazie niewydolności nerek jak i w okresie ich schyłkowej niewydolności (35). Po raz pierwszy wyodrębniono ten składnik osocza w 1930 r. u chorych na zapalenie płuc. Wykazywał on zdolność do reakcji z C-polisacharydem obecnym na ścianie komórkowej *Streptococcus Pneumoniae* (35). W roku 1941 wykazano, że składnik ten jest białkiem i nazwano go białkiem C-reaktywnym (35). Liczne badania wskazują na CRP jako na wartościowy wskaźnik prognostyczny zawałami serca i nagłej śmierci sercowej (36). Ridker i wsp. (37) wskazują, iż podwyższone stężenie CRP w surowicy może wyprzedzać wystąpienie klinicznych objawów choroby wiecowej nawet o kilka lat. Analiza

przewodzona przez okres 3 lat przez Lindhala i wsp. (39) wykazała, iż u chorych z niestabilnymi chorobami wieńcowymi i z zawałtem serca wzrost stężenia CRP i troponiny T jest czynnikiem wskaźnikiem rokowniczym nagłej śmierci sercowej. Podobne obserwacje poczynili Duclox i wsp. (38) u chorych leczonych dializą otrzewnową.

Kalantar-Zadeh i wsp. (40) w badaniach przeprowadzonych na grupie 378 chorych dializowanych, w których badano przydatność 10 markerów zespołu MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis) jako predyktorów śmiertelności i przedmiotowej hospitalizacji, wykazali istnienie zależności między śmiertelnością a podwyższonym stężeniem CRP i IL-6.

W 6 badaniach klinicznych obejmujących 692 chorych dializowanych otrzewnowo, z czego 240 prezentowało rasę kaukaską, wykazano, iż stężenie CRP wyższe niż 12,9 mg/l zwiększa 5-cio krotnie ryzyko zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu do chorych, u których stężenie CRP było niższe od 3,2 mg/l (41). Wang i wsp. (42) potwierdzają te spostrzeżenia i wskazują na fakt, iż u chorych dializowanych otrzewnowo z wyższym stężeniem CRP zwapnienie zastawek serca występuje częściej w porównaniu do chorych z niskim stężeniem CRP. Zdaniem autorów ta obserwacja ma duże znaczenie kliniczne ponieważ u chorych ze zwapnieniami zastawek serca 6-cio krotnie wzrasta ryzyko nagłej śmierci sercowej. IL-6, kluczowa cytokina prozapalna nasilając syntezę fibrynogenu zwiększa częstość powikłań zakrzepowych co powoduje wzrost ryzyka udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy kończyn dolnych. W badaniu CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis) wykazano wyższe stężenie fibrynogenu u 52 chorych dializowanych otrzewnowo o 616 mg/dl, w porównaniu do 231 hemodializowanych, u których średnie stężenie fibrynogenu w surowicy wynosiło 378 mg/dl (41). Ponadto u chorych dializowanych otrzewnowo występowała ciśnieniowa zależność pomiędzy stężeniem fibrynogenu a objętością lewego przedsionka i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory serca (41).

Wyniki licznych badań wskazują na związek pomiędzy podwyższonym stężeniem białek ostrej fazy i cytokin prozapalnych a nasiloną ekspresją molekuł adhezyjnych VCAM, ICAM, PECAM, co zdaniem autorów wiąże się z wyższym

ryzykiem występienia powikłań sercowo-naczyniowych. Steinvinkel i wsp. (43) podkreślają, iż u chorych dializowanych z objawami choroby wieńcowej podwyższone stężenie ICAM jest niezależnym prognostykiem zgonu. Podobne obserwacje poczynili Papeyianni i wsp. (44) wskazując na wysze wartości VCAM i ICAM u chorych dializowanych z objawami chorób serca, jak również na obecność dodatnich korelacji pomiędzy stężeniem wspomnianych cząstek adhezyjnych a CRP. Wielu autorów uważa podwyższone stężenie CRP, leukocytów, fibrynogenu za czynnik prognostyczny w rozwoju niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca (45). Zdaniem cytowanych autorów wzrost stężenia wskaźników stanu zapalnego wiadczy nie tylko o nasileniu stanu zapalnego, który indukuje rozwój miażdżycy, ale również powodować może powstanie blaszki miażdżycowej co w konsekwencji pogłębia niedokrwienie i poszerza obszar martwicy mięśnia sercowego (45).

Stan odżywienia chorych dializowanych otrzewnowo jest istotnym klinicznym problemem. Niedożywienie manifestuje się hipalbuminemią, hipoprealbuminemią, hipoproteinemią, niskim stężeniem cholesterolu i transferyny w surowicy oraz obniżonymi wartościami parametrów antropometrycznych. Jest związane ze zwiększoną śmiertelnością wynikającą m.in. z nasilenia miażdżycowego zapalenia naczyń i wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (45, 46). Obserwowane u chorych dializowanych otrzewnowo niedożywienie białkowo-kaloryczne często przebiega z subklinicznym stanem zapalnym, który indukuje zmiany miażdżycowe. Te trzy powikłania: niedożywienie, miażdżycy, stan zapalny jest określane mianem zespołu MIA (45, 46). Etiologia zaburzeń odżywienia u chorych dializowanych otrzewnowo jest złożona. Znaczącym problemem jest utrata apetytu wynikająca ze stałego uczucia sytości wskutek wchłaniania glukozy z peritoneum dializacyjnego. Obecność 2 litrów peritoneum dializacyjnego w jamie otrzewnej powoduje wzrost ciśnienia śródbrzusznego i dyskomfort polegający na uczuciu śpieszności w jamie brzusznej. Ponadto obserwuje się znaczną utratę białka do peritoneum dializacyjnego w ilości 5-15 g/dob, a w czasie zapalenia otrzewnej nawet do 30 g/dob (6). Stała absorpcja glukozy powoduje odkładanie się tkanki tłuszczowej i zwiększenie masy ciała.

Tkanka tłuszczowa jest tkanką aktywną metabolicznie i produkuje szereg cytokin prozapalnych, wśród których należy wymienić: leptynę, rezystynę i czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ).

Wyniki badań licznych autorów wskazują, że stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  u chorych dializowanych otrzewnowo jest wysokie (47). Augilera i wsp. (48) wykazali, że niskie stężenie TNF- $\alpha$  występuje u chorych, u których wartość współczynnika KT/V jest wyższa niż 2.2 co świadczy, że adekwatna dializa odgrywa rolę w eliminacji tej cytokiny. Kolejnym rodzajem TNF- $\alpha$  jest przewód pokarmowy (49, 50). U chorych z infekcją *Helicobacter pylori* i chorobami zapalnymi jelit stwierdzono wyższe stężenie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-8 (51). TNF- $\alpha$  działa depresyjnie na zlokalizowany w podwzgórzu ośrodek głodu i stąd określa się go mianem anoreksygenu (52). Otyli chorzy z BMI >30kg/m<sup>2</sup> wykazują niskie stężenie TNF- $\alpha$  w przeciwieństwie do chorych z BMI <30. Udowodniono ponadto, że TNF- $\alpha$  hamuje syntezę albumin w wątrobie poprzez hamowanie ekspresji genu (53). Augilera i wsp. (48) wykazali ujemną korelację pomiędzy stężeniem TNF- $\alpha$  a stężeniem transferyny, cholesterolu i albumin w surowicy. Kolejny czynnik zaangażowany w zespół stanu odżywienia u chorych dializowanych otrzewnowo to obecność kwasicy metabolicznej (54). W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że długie podawanie szczurom R-m-TNF- $\alpha$  nasila kwasicę metaboliczną. Na potwierdzenie tego faktu wykazano ujemną korelację pomiędzy wartością pH a stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy. (55).

Po raz pierwszy Steinvinkel i wsp. (56), udowodnili, że u chorych dializowanych otrzewnowo wysokie stężenie leptyny wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym wyrażanym podwyższonymi wartościami CRP oraz z niedożywieniem. Leptyna jest cytokiną syntetyzowaną w tkance tłuszczowej, która poprzez blokowanie ośrodkowego głodu hamuje śnieżenie. Otyłość, przewlekły stan zapalny, hiperinsulinemia i upośledzona oporność na insulinę to główne przyczyny hiperleptynemii u chorych dializowanych otrzewnowo (57, 58). Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że podawanie endotoksyn lub TNF- $\alpha$  szczurom powoduje gwałtowny wzrost stężenia leptyny w surowicy i spadek śnieżenia (59). Leptyna podobnie jak TNF- $\alpha$

stymuluje procesy katabolizmu w miękkościach szkieletowych i hamuje syntezę albuminy w wątrobie (60).

Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na stan odżywienia chorych dializowanych otrzewnowo jest ghrelina. Ghrelina jest peptydem syntetyzowanym w ośrodku mózgowym w układzie nerwowym i jest czynnikiem oreksyjnym (61). Udowodniono, że ghrelina jest fizjologicznym regulatorem zwiększenia masy ciała (61). Niedożywienie jest czynnikiem stymulującym syntezę ghreliny i dlatego u chorych dializowanych otrzewnowo stężenie ghreliny w surowicy chorych jest podwyższone. Dodatkowym czynnikiem stymulującym wydzielanie ghreliny jest przewlekły stan zapalny, sekrecja leptyny i TNF-alfa oraz hamowanie zwiększenia na drodze ośrodkowej. Wchłanianie glukozy z peritoneum dializacyjnego lub dożylnie podawanie glukozy hamuje sekrecję ghreliny. Nadmierna sekrecja insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą stymuluje syntezę leptyny, która jest odpowiedzialna za anoreksję. Wykazane ujemne korelacje pomiędzy stężeniem ghreliny a wartościami parametrów stanu odżywienia stanowią potwierdzenie, iż niedożywienie ma wpływ na sekrecję ghreliny u dializowanych chorych (61).

U chorych z PChN przewlekły proces zapalny może prowadzić do powstania zwapnień w tkankach miękkich jak również do wapienia blaszki miażdżycowej w naczyniach tętniczych i tworzenia ognisk przypominających tkankę kostną. Oprócz kalcyfikacji ścian naczyń tętniczych u chorych z PChN obserwuje się wapienie zastawek. Szczególnie często występuje zmiana w obrębie pierścienia zastawki mitralnej, które rozciąga się w kierunku płatów zastawki. Wyniki badań wielu autorów dowodzą, iż nasilenie kalcyfikacji naczyń i zastawek u chorych hemodializowanych koreluje z częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych oraz jest czynnikiem rokowniczym umiarkowanie ciężkiego sercowo-naczyniowego (62, 63, ).

Wyniki wielu badań udowodniły, iż proces zapalny odgrywa dużą rolę w powstaniu zwapnień w naczyniach tętniczych (64, 65). Wykazano, iż cytokiny prozapalne uczestniczące w reakcji zapalnej mogą stymulować resorpcję kostną wskutek pobudzenia funkcji osteoklastów. Udowodniono również, że znajdują się

w blaszce miażdżycowej makrofagi stymulują komórki mięśni gładkich w kierunku osteoblastycznym co sprzyja zwapnieniom w ścianach naczyń tętniczych. Bezpośrednie pobudzenie receptora wapniowego, który znajduje się na powierzchni makrofagów, monocytów i osteoklastów nasila stan zapalny i przyspiesza mechanizmy zwapnienia (66). Udział cytokin i komórek odpornościowych w procesie zwapnienia tętnic wskazuje na istnienie wspólnej patogenezы stanu zapalnego i procesu kalcyfikacji ściany tętniczej naczyń tętniczych.

Podwyższone stężenie w surowicy fosforanów, wapnia oraz pobieranie związków witaminowych fosforany w przewodzie pokarmowym zawierających wapń zwiększa ryzyko wystąpienia zwapnienia zarówno w naczyniach jak i w tkankach miękkich u chorych z PChN (67). Rola parathormonu (PTH) w procesie kalcyfikacji nie jest do końca wyjaśniona. Okazało się, że u chorych bez nadczynności przytarczyc może występować kalcyfikacja, co wiąże z niskim stężeniem PTH stwierdzane w dynamicznej chorobie kości nie zapobiega kalcyfikacji. Zjawisko to tłumaczy się faktem, iż brak kostnych mechanizmów buforujących nadmiar wapnia w dynamicznej chorobie kości sprzyja obecności hiperfosfatemii i hiperkalcemii. Wyniki licznych badań wśród chorych dializowanych potwierdziły ścisłą zależność pomiędzy hiperfosfatemią a obecnością zwapnienia i wyższym ryzykiem śmiertelności (68). Ribeiro i wsp. (69) wykazali w swoich badaniach obecność zwapnienia zastawek mitralnej i aortalnej u 54% chorych dializowanych a stopień zaawansowania zmian wykazywał ścisłą zależność z obecnością zwapnienia w tętnicach wieńcowych. Podobne obserwacje poczynili Godman i wsp. (70) i Braun i wsp. (71) potwierdzając obecność zwapnienia w tętnicach wieńcowych u 65-90% młodych chorych leczonych nerko zastępczo. Badania Aman i wsp. (72) jak i Marchais i wsp. (73) potwierdziły negatywny wpływ hiperfosfatemii na ukrwienie i rozwój krętenia hiperkinetycznego. Wyniki badań prowadzonych przez Miyamoto i wsp. (74) i Kido i wsp. (75) potwierdziły obecność biomarkerów typowych dla tkanki kostnej (osteopontyny, osteokalcyny, BMP-2) w zwapnionych ścianach naczyń tętniczych. Autorzy wykazali ponadto, iż podwyższone stężenie osteopontyny w surowicy chorych z PChN

leczonych zabiegami hemodializ wykazuje silną zależność z nasileniem procesu kalcyfikacji naczyń tętniczych.

Dużego znaczenie w wyjaśnieniu zjawiska kalcyfikacji naczyń tętniczych i tkanek miękkich u chorych z PChN bierze wykrzyżowanie genu *Klotho* regulującego gospodarkę jonami fosforanowymi (74). W badaniach eksperymentalnych u myszy pozbawionych genu *Klotho* występuje gwałtownie postępująca hiperfosfatemia, rozległe zwapnienia tkanek miękkich, zaniki skóry zwapnienia naczyń tętniczych zamykające światło naczyń oraz nasilająca się osteoporoza. U chorych z PChN ekspresja genu *Klotho* jest obniżona. Dochodzi wówczas do pobudzenia ko transportera sodowo-potasowego typu IIa w rebrku szczoteczki komórek cewki proksymalnej i zwi kszonego wchłaniania fosforanów. Powstała wówczas hiperfosfatemia hamuje ekspresję genu *Klotho* nasilając hiperfosfatemię i zwapnienia narządowe. Wyniki badań Kido i wsp. (75) wykazały, że niska zawartość fosforanów w diecie zmienia fenotyp myszy pozbawionych genu *Klotho*. Analiza strukturalna genu wykazała obecność mutacji w regionie promotorowym 5', która powoduje, że gen *Klotho* jest wrażliwy na niskie stężenie fosforanów poprzez nasilenie jego ekspresji i jednoczesne hamowanie kotransportera sodowo-potasowego co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wchłaniania fosforanów. Wobec tych faktów stosowanie diety ubogofosforanowej u chorych z PChN jest w pełni uzasadnione.

Mimo licznych badań nie wyjaśniono ostatecznie czy zaburzenia lipidowe występujące u chorych z PChN mają wpływ lub związek z kalcyfikacją naczyń (76, 77). Wiadomo natomiast, że niskie stężenie cholesterolu w surowicy chorych PChN należy do obrazu zespołu MIA (malnutrition-inflammation-athrosclerosis) i jest istotnym czynnikiem ryzyka zwi kszonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (78).

Pozostaje zatem pytanie dlaczego u chorych PChN z wyrównaną gospodarką wapniowo-fosforanową, przy adekwatnej dializie, stosowaniu strategii przeciwwzapalnych proces kalcyfikacji naczyń postępuje?

Wyniki licznych badań częściowo wyjaśniają zadane pytanie wskazując na istnienie tzw. inhibitorów kalcyfikacji jak również obecność czynników



modyfikujących proces odkładania się zęgów fosforanowo-wapniowych w tkankach miękkich i w naczyniach. Jednym z czynników wpływających na proces kalcyfikacji jest niekolagenowe białko osteopontyna, wydzielana przez proosteoblasty, osteocyty i osteoklasty. Fitzpatrick i wsp. (79) wykazali, iż w obrębie zwapnianej ściany aorty i w ścianach zmienionych naczyń wieńcowych ekspresja osteopontyny jest większa w porównaniu do naczyń pozbawionych tych zmian.

Podobne wyniki prezentowali Ohmori i wsp. (80), którzy analizowali stężenie osteopontyny w ścianach zmienionych naczyń tętniczych, które były wykazywane zależnie od rozległości zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych potwierdzonych koronarograficznie.

Uznany inhibitorem kalcyfikacji tj. tworzenia się hydroksyapatytu o dodatkowych właściwościach przeciwzapalnych jest fetuina A (81). U chorych z PChN stężenie fetuiny A jest obniżone co zdaniem autorów jest jedną z przyczyn arteriolopatii kalcyfikacyjnej inaczej kalcyfilaksji prowadzącej do martwicy skóry.

Schafer i wsp. (82) w badaniach eksperymentalnych wykazała u myszy pozbawione genu dla fetuiny A charakteryzują się nasilonymi zwapnieniami tkanek miękkich, martwicą skóry i rozległymi zwapnieniami w naczyniach tętniczych. Wyniki badań

Wang i wsp. (83) potwierdziły udział fetuiny A w rozwoju zespołu MIA u chorych z PChN. Wykazane przez przytoczonych autorów korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy CRP, albumin, obecnością zmian w naczyniach i zwapnieniem na zastawkach serca a stężeniem fetuiny A u chorych z PChN i zespołem MIA w pełni potwierdzają tę hipotezę. Autorzy wysunęli wniosek, iż stężenie fetuiny A jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z PChN. Wyniki badań Heremans i wsp. (84) pozwoliły jednak wyciągnąć inne wnioski, które sugerują, iż stężenie fetuiny A nie jest niezależnym wskaźnikiem śmiertelności u chorych z PChN.

Wysoka śmiertelność chorych z PChN poddanych dializoterapii z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, która wynosi ponad 50%, uzasadnia podjęcie szerokiej analizy czynników ryzyka w oparciu o metody diagnostyczne i terapeutyczne pomocne w leczeniu i prewencji zaburzeń metabolicznych

występujących w trakcie leczenia dializ otrzewnow .

### 3. CEL PRACY

Celem pracy będzie ustalenie związku pomiędzy zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej i przewlekłym stanem zapalnym a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych takich jak: przerost lewej komory serca, zaburzenia jej funkcji skurczowo-rozkurczowej oraz przerost kompleksu bony wewnątrznej u chorych z przewlekłymi chorobami nerek leczonych ambulatoryjnie dializami otrzewnowymi.

Celem dodatkowym będzie próba odpowiedzi na pytania:

- czy występowanie u chorych nadciśnienie tętnicze wiąże się z występowaniem przerostu lewej komory serca i upośledzeniem jej funkcji skurczowo-rozkurczowej
- czy spadek resztkowej diurezy oraz pogorszenie adekwatności dializy w czasie trwania dializoterapii ma wpływ na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych

## 4. MATERIA/ I METODA

### 4.1. Chorzy leczeni dializ otrzewnow

Badania wykonywano w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski. Badaniami objęto 56 chorych (22 mężczyzn, 34 kobiety), średnia wieku wynosiła 57.8 +/- 17.6 lat, średni czas leczenia metodą dializy otrzewnowej 33.6 +/- 25.2 miesiące (Ryc 1). Okres obserwacji wynosił 33 miesiące. U 48 chorych stosowano metodę ciągłej ambulatoryjnej metody dializy otrzewnowej (CADO) a u 8 chorych metodą automatycznej dializy otrzewnowej (ADO). Ze względu na małą liczebność grupy chorych leczonych metodą ADO nie stosowano rozdzielenia na grupy chorych leczonych CADO i ADO.

Opis metody CADO:

Podczas CADO peritoneum dializacyjny jest stale obecny w jamie otrzewnej. Rutynowo jest wymieniany 4 razy na dobę, w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta można stosować 3 lub 5 wymian peritoneum dializacyjnego. Drenaż z tego dializatu jak i napełnianie jamy otrzewnej roztworem peritoneum dializacyjnego przeprowadzane są ręcznie przy użyciu siły grawitacji. Peritoneum do dializy otrzewnowej wpływa do jamy otrzewnowej natomiast dializat z niej wypływa. Peritoneum do dializy otrzewnowej są pakowane w plastikowe worki o pojemności 1.5 l, 2 l, 2.5 l, 3 l. Standardowo stosuje się objętość 2l na jedną wymianę peritoneum dializacyjnego. Peritoneum do dializy otrzewnowej zawiera następujące elektrolity: 132 mmol/l sodu, 1.75 lub 1.25 mmol/l wapnia, 1.5 lub 0.5 mmol/l magnezu, 102 lub 96 lub 95 mmol/l chlorku oraz 35 lub 40 mmol/l mleczanu, który jest roztworem dwuwęglanów. Kolejnym składnikiem peritoneum dializacyjnego jest dekstroza. Jest to związek osmotycznie czynny powszechnie stosowany w peritoneum do CADO. Stężenie bezwodnej glukozy w peritoneum dializacyjnym może wynosić odpowiednio 1.36%, 2.27% i 3.86%. Przybliżone wartości osmolarności wynoszą odpowiednio: 345, 395 i 484 mOsm/l. Odczyn peritoneum do CADO wynosi 5.5.

Opis metody ADO: automatyczna dializa otrzewnowa (ADO) jest to forma dializy

otrzewnowej, podczas której pęcn dializacyjny wymieniany jest automatycznie przy uyciu cyklera. Dializa ADO stosowana jest w godzinach nocnych co umoliwia chorym normalne funkcjonowanie w ciągu dnia. Cykler jest aparatem, który wymienia pęcn dializacyjny według wcześnie zaprogramowanego schematu. Cykler podłączany jest do cewnika pacjenta systemem drenów, sam podgrzewa pęcn, rejestruje przebieg i parametry zabiegu.

U 22 chorych rozpoznano nefropati cukrzycow , u 15 kębuszkowe zapalenie nerek, u 14 ródmi szowe zapalenie nerek i u 5 chorych nefropati nadci nieniow . Ryc 2

U chorych wykonano nast puj ce badania:

#### **4.2. Badanie echokardiograficzne**

- echokardiografi . Badanie echokardiograficzne wykonywano za pomoc aparatu Sonos 1000S firmy Hewlett Packard gęwic 3.5 MHz zgodnie z obowiazuj cymi standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i standardami AHA z 1997 r, Badanie wykonywano przez tego samego echokardiografist . Z obrazu w prezentacji M, uzyskanego pod kontrol badania dwuwymiarowego (projekcja przymostkowa, o dęga lewej komory) dokonywano zgodnie z formuę Devereux pomiarów wymiaru ko cowo-rozkurczowego lewej komory (LVEDD), przegrody mi dzykomorowej (IVS), i tylnej ciany lewej komory (PW). RWY wyliczano wg. wzoru:  $RWT=(IVED+PWED)/LVED$ . W ocenie przyjmowane byę rednie z trzech cyklów serca. Masa mi nia lewej komory wyliczano wg formuę Devereux.

Oceny funkcji rozkurczowej LK na podstawie parametrów napęwu mitralnego dokonano w projekcji koniuszkowej, z wykorzystaniem opcji dopplera pulsacyjnego, bramka umieszczona na poziomie ko ców pętków mitralnych.

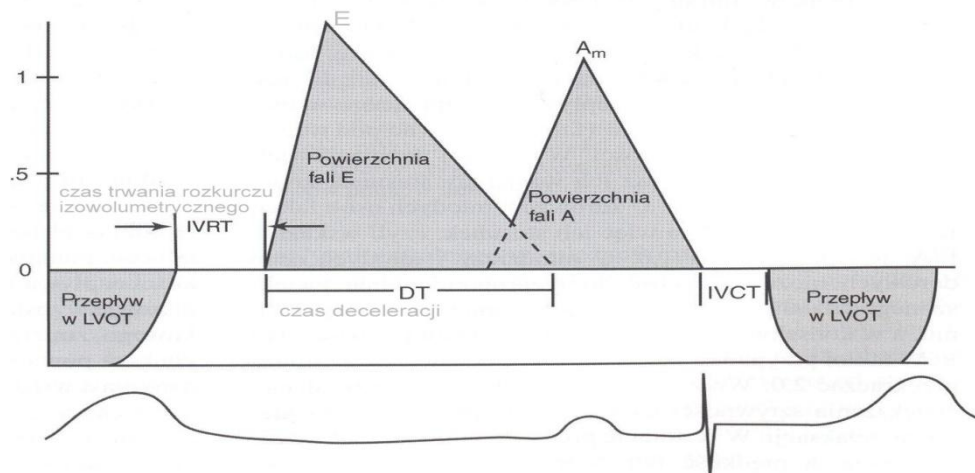
Brano pod uwag nast puj ce parametry:

-wczesny przepęw odpowiadaj cy mitralnej fali E

-przepęw w momencie skurczu przedsionków, odpowiadaj cy mitralnej fali A

-czas deceleracji fali E (Dt)

Fracja wyrzutowa byę oceniana w projekcji koniuszkowej, czterojamowej, wg formuę Simsona.



Parametry oceniane na podstawie obrazu napływu mitralnego  
 Echokardiografia Feigenbauma str. 175, wydanie polskie

### **4.3. Pomiar ciśnienia tętniczego**

Po przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych przy użyciu metod tradycyjnych. Do dalszych pomiarów wybierano ramię, na którym odczytywana wartość ciśnienia tętniczego była wyższa. Pomiary ciśnienia tętniczego były wykonywane po 15-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej. Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzono z dokładnością do 2 mmHg.

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano 4 razy w ciągu doby: u chorych CADo po każdej wymianie tętna tj. w odstępach 4-godzinnych, u chorych ADO przed i po wymianie nocnej i dwa razy w ciągu dnia w odstępach 4-godzinnych. Przedstawiono średnie z wykonanych pomiarów w ciągu 3 miesięcy.

### **4.4. Badanie kompleksu śródprętniczego**

- Badanie USG (B-mode + Duplex + Kolor) oraz [Sonoline Siemens, Siemens] tętnic szyjnych wspólnych, wewnętrznych i zewnętrznych w odcinku wewnętrznooskrzelowym z pomiarem grubości kompleksu KIM (kompleks śródprętniczy). Badania były wykonywane przez tego samego ultrasonografistę.

#### **4.5. Pomiary adekwatności dawki dializy i transportu przezotrzewnowego**

- oceniano adekwatność dawki dializy na podstawie wyliczonego wielkości klirensu mocznika  $Kt/V$ . Otrzewnowa składowa  $Kt/V$  obliczana jest na podstawie pomiaru zawartości mocznika w zbiórce płynu dializacyjnego pochodzącego z przeprowadzonej 24-godzinnej zbiórki. Otrzymana wartość dzielona jest przez oznaczony w tym samym czasie średni poziom mocznika w osoczu, uzyskuje się wartość klirensu  $Kt$ . Składowe  $Kt$  odpowiadające resztkowej funkcji nerek liczy się na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu. Celem uzyskania całkowitego  $Kt/V$  obie wartości cząstkowe  $Kt$  dodaje się do siebie i normalizuje wobec wskaźnika  $V$ , określającego całkowitą wodę w ustroju..

- wykonywano pomiary transportu otrzewnowego za pomocą testu równoważenia otrzewnej PET (peritoneal equilibration test). Wyliczano współczynnik  $D/P$  dla kreatyniny (stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do jej stężenia w osoczu).

#### **4.6. Ocena BMI (ryc 5)**

Wartość BMI wyliczano w oparciu o masę ciała i wzrost chorego.

#### **4.7. Badania laboratoryjne**

U wszystkich chorych oznaczano w surowicy stężenie następujących parametrów:

CRP óznaczano metodą kinetyczną

Ferrytyny óznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną

Natywnego parathormonu (PTH) óznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną

fetuiny A óznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA

leptyny óznaczano metodą oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA

interleukiny-6 óznaczano metodą oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA

czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) óznaczano metodą oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA

metaloproteinazy MMP-9 i TIMP óznaczano metodą oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA

st enie cholesterolu, trójglicerydów, ferrytyny, fosforanów, wapnia, białka całkowitego, albumin, hemoglobiny oznaczano rutynowymi metodami laboratoryjnymi.

#### **4.8. Grupa kontrolna**

Grup kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w wieku  $55 \pm 23.8$  lat (30 kobiet i 10 mężczyzn), u których wykonywano badania laboratoryjne, badanie echokardiograficzne, badanie USG tętnic szyjnych. Uzyskane w ciągu doby wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego odnoszono do przyjętych zakresów wartości prawidłowych.

#### **4.9. Analiza statystyczna**

Statystyka opisowa obejmowała oznaczenie średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Za pomocą testu Shapiro-Wilka oceniano normalność rozkładu zmiennych. Analizę statystyczną dla zmiennych nieporównywalnych przeprowadzono przy użyciu testu t-Studenta. W przypadku braku normalności rozkładu stosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya. Dla oceny korelacji oznaczano współczynniki korelacji liniowej r Pearsona lub nieparametrycznej R Spearmana. Przyjęto poziom istotności  $p < 0.05$ . Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Statistica for Windows wersja 5.1 (Stat Soft, Inc, USA), 2005.



## 5. KRYTYKA METODY

Badaniami objęto chorych leczonych dializ otrzewnow w dwóch różnych systemach : ciągłe ambulatoryjne dializ otrzewnow (CADO) i automatyczne dializ otrzewnow (ADO). Schemat prowadzenia zabiegów jest odmienny, do danego rodzaju zabiegu jest stosowana różna kwalifikacja chorych co może mieć wpływ na końcowe efekty leczenia. Ze względu na małą liczebność chorych (8) leczonych metod ADO nie zastosowaliśmy podziału na grup chorych leczonych metod ADO i CADO przy przedstawieniu i omawianiu uzyskanych wyników.

Badania echokardiograficzne wykonywano przez tego samego echokardiografistę. U chorych leczonych metod CADO badanie było wykonywane u wszystkich chorych po II wymianie dziennej a u chorych leczonych metod ADO po zakończeniu wymiany nocnej.

Przerost lewej komory serca występował u 50 chorych. Ze względu na małą liczebność grupy chorych (6) bez przerostu lewej komory wyniki przedstawiono łącznie dla całej grupy badanej.

Nie wykonywano 24-godzinnej pomiaru ciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywano 4 razy w ciągu doby: u chorych CADO po każdej wymianie, u chorych ADO przed i po wymianie nocnej i dwa razy w ciągu dnia w odstępach 4 godzinnych. W 44 chorych występował nadciśnienie tętnicze. Ze względu na małą liczebność grupy chorych bez nadciśnienia tętniczego wyniki przedstawiono łącznie dla całej grupy badanej.

Do badań wprowadzono jedną grupę kontrolną : zdrowych ochotników, u których wykonywano badania laboratoryjne, badanie echokardiograficzne, badanie USG tętnic szyjnych. Uzyskane w ciągu doby wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego odnoszono do przyjętych zakresów wartości prawidłowych.

## 6. WYNIKI

### 6.1. Wyniki badania echokardiograficznego (Tab I)

Przerost lewej komory serca wyst. powa. 50 chorych (89 %). U 44 chorych był to przerost koncentryczny a u 6 chorych przerost ekscentryczny lewej komory serca. U 6 chorych (11 %) nie stwierdzano cech przerostu, funkcja skurczowo-rozkurczowa lewej komory serca była prawidłowa.

U 56 badanych chorych masa lewej komory wynosiła  $234.2 \pm 70.4$  g i była istotnie statystycznie wyższa od wartości grupy kontrolnej ( $135.7 \pm 31.3$ g), wskaźnik RWT (grubościany /promienia) wynosił  $0.54 \pm 0.16$  i był istotnie statystycznie wyższy od wartości grupy kontrolnej ( $0.41 \pm 0.06$ ). Grubość przegrody mi. dzykomorowej wynosiła  $1.34 \pm 2.9$  cm i była istotnie statystycznie wyższa od wartości grupy kontrolnej ( $0.94 \pm 0.13$  cm). Grubość tylnej ściany lewej komory wynosiła  $12.90 \pm 2.9$  cm i była istotnie statystycznie wyższa od wartości grupy kontrolnej ( $0.99 \pm 0.16$  cm).

Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosiła  $62.2 \pm 8.4$  i nie różniła się istotnie statystycznie od wartości grupy kontrolnej ( $62.2 \pm 6.8$  %)), wartość procentowego skracania w ścianach okr. nych (LVFS) wynosiła  $36.48 \pm 9.96$  i nie różniła się istotnie statystycznie od wartości grupy kontrolnej ( $33.8 \pm 4.9$  %). Obj. to. kowo-skurczowa (LVESV) wynosiła  $37.6 \pm 13.9$  ml/m<sup>2</sup> i była istotnie statystycznie niższa ( $p < 0.05$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $26.39 \pm 11.66$  ml/m<sup>2</sup>), obj. to. kowo-rozkurczowa (LVEDV) wynosiła  $98.6 \pm 27.9$  ml/m<sup>2</sup> i była istotnie statystycznie niższa ( $p < 0.05$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $54.03 \pm 15.68$  ml/m<sup>2</sup>).

Prędkość fali E wynosiła  $84.2 \pm 31.5$  cm/s i była istotnie statystycznie krótsza ( $p < 0.05$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $88.5 \pm 13.9$  cm/s), prędkość fali A wynosiła  $83.6 \pm 24.8$  i była istotnie statystycznie dłuższa ( $p < 0.05$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $73.4 \pm 10.5$  cm/s). Stosunek fali E/A wynosił  $1.05 \pm 0.49$  i był nieistotnie statystycznie niższy od wartości grupy kontrolnej ( $1.24 \pm 0.28$ ). Czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) wynosił  $92.0 \pm 16.0$  ms i był nieistotnie statystycznie dłuższy od wartości grupy kontrolnej ( $88.9 \pm 13.9$  ms).

Analizując parametry funkcji rozkurczowej lewej komory serca, spośród badanej grupy 56 chorych wyodrębniono podgrupę 30 chorych (średnia wieku 59 +/- 14.48 lat), u których prędkość fali E wynosiła 71.1 +/- 18.98 cm/s i była istotnie statystycznie krótsza od (p<0.05) od wartości grupy kontrolnej (88.5 +/- 13.9 cm/s) i istotnie statystycznie (p<0.05) krótsza od prędkości fali E u 56 chorych. Prędkość fali A wynosiła 98.13 +/- 19.65 cm/s i była istotnie statystycznie (p<0.05) dłuższa od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej (73.4 +/- 10.5 cm/s) i od wartości uzyskanych u 56 badanych chorych (83.6 +/- 24.8 cm/s). Stosunek fali E/A wynosił 0.72 +/- 0.28 i był istotnie statystycznie (p<0.05) niższy od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej (1.24 +/- 0.28) i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie 56 chorych (1.05 +/- 0.49). Czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) wynosił 98.15 +/- 18.0 ms i był istotnie statystycznie dłuższy od wartości grupy kontrolnej (88.9 +/- 13.9 ms) i od wartości uzyskanej w grupie 56 chorych (92.0 +/- 16 ms). Czas deceleracji fali E (DT) wynosił 262.12 +/- 77.86 ms i był istotnie statystycznie (p<0.05) dłuższy od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej (200.11 +/- 10.15 ms) i istotnie statystycznie dłuższy od wartości u 56 chorych (228.12 +/- 65.30 ms).

U 20 chorych (35%) stwierdzano nieprawidłowości zastawek serca. Półki zastawek mitralnej jak i aortalnej były pogrubiałe i zwapniałe. U 6 chorych (11%) stwierdzano hipokinezję a u 3 chorych (5%) akinezję ścian lewej komory.

## **6.2. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego (Tab II)**

Nadciśnienie tętnicze występowało u 44 chorych (78.5%), u pozostałych 12 chorych (21.5%) wartości ciśnienia tętniczego były zbliżone do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej.

U 56 badanych chorych średnia wartość dobowego ciśnienia skurczowego wynosiła 134.3 +/- 24.9 mmHg, średnia wartość dobowego ciśnienia rozkurczowego 86.9 +/- 10.0 mmHg. Uzyskane wartości były istotnie wyższe (p<0.05) od wartości grupy

kontrolnej (126.5 +/- 7.7 mmHg, 79.2 +/- 5.2 mmHg). Rednie ci nienie t tnicze MAP wynosi 96.0 +/- 10.1 mmHg i by istotnie statystycznie ( $p < 0.05$ ) wy sze od warto ci grupy kontrolnej (84.90 +/- 11.31 mmHg).

### **6.3. Wyniki pomiaru kompleksu śintima mediaö (Tab III)**

Badanie USG t tnic szyjnych wspólnych, wewn trznych i zewn trznych w odcinku zewn trzczaszkowym wykaza redni warto KIM (kompleks intima media) 1.4 +/- 1.2 mm. Warto ta by istotnie statystycznie wy sza ( $p < 0.05$ ) w stosunku do warto ci grupy kontrolnej (0.51 +/- 0.10).

### **6.5. Wyniki parametrów adekwatno ci dializy i transportu przez otrzewnowego (Ryc 4)**

rednia warto Kt/V wynosi 2.8 +/- 0.8. rednia warto D/P wynosi 0.60 +/- 0.1. Transport redniowolny D/P 0.50-0.64 wyst powa 24 chorych, transport rednioszybki D/P 0.65-0.80 wyst powa 16 chorych, transport szybki D/P 0.81-1.03 wyst powa 14 chorych.

### **6.4. Wyniki BMI (Ryc 5)**

BMI u badanych chorych wynosi 25.95 +/- 5.39 i by istotnie statystycznie wy sze ( $p < 0.05$ ) od warto ci grupy kontrolnej 22.5 +/- 4.31. 3 chorych mia niedowag BMI <18.5, 25 chorych przedstawia warto ci prawidłowe BMI 18.5-24.9, u 21 wyst powa nadwaga BMI 25-29.9, u 7 I stopie oty ci BMI 30-34.9, u 3 II stopie oty ci BMI 35-39.9.

### **6.6. Wyniki bada laboratoryjnych (Tab IV, V)**

1. St enie w surowicy białka CRP u wszystkich chorych wynosi 17.87 +/- 15.23 mg/l i by istotnie statystycznie podwy szone ( $p < 0.001$ ) w stosunku do warto ci grupy kontrolnej (3.21 +/- 1.2 mg/l).

2. Stężenie w surowicy ferrytyny u wszystkich chorych wynosi  $412.22 \pm 350.90$  ng/ml i było istotnie statystycznie podwyższone ( $p < 0.05$ ) w stosunku do wartości grupy kontrolnej ( $113.2 \pm 10.1$  ng/ml).
3. Stężenie w surowicy fetuiny A u wszystkich chorych wynosi  $0.70 \pm 0.08$  g/l i nie różniło się istotnie statystycznie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $0.63 \pm 0.01$  g/l).
4. Stężenie w surowicy PTH u wszystkich chorych wynosi  $316.50 \pm 299.90$  pg/ml i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.05$ ) od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $45.1 \pm 1.2$  pg/ml).
5. Stężenie w surowicy wapnia całkowitego u wszystkich chorych wynosi  $8.8 \pm 0.85$  mg% i było istotnie statystycznie niższe ( $p < 0.05$ ) od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $11.1 \pm 2.3$  mg%).
6. Stężenie w surowicy fosforanów u wszystkich chorych wynosi  $5.30 \pm 1.50$  mg% i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.05$ ) od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $3.8 \pm 1.1$  mg%).
7. Wartość CaxP u wszystkich chorych wynosi  $60.64 \pm 10.92$  i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.05$ ) od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $40.1 \pm 12.1$ ).
8. Stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego u wszystkich chorych wynosi  $186.10 \pm 49.50$  mg% i nie różniło się istotnie statystycznie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $160.1 \pm 34.5$  mg%).
9. Stężenie w surowicy trójglicerydów u wszystkich chorych wynosi  $139.70 \pm 71.40$  mg% i nie różniło się istotnie statystycznie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $135.9 \pm 25.6$  mg%).
10. Stężenie w surowicy Hb u wszystkich chorych wynosi  $11.60 \pm 2.9$  g% i było istotnie statystycznie niższe ( $p < 0.05$ ) od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $14.8 \pm 2.8$  g%).
11. Stężenie w surowicy białka całkowitego u wszystkich chorych wynosi  $6.40 \pm 0.90$  g/l i nie różniło się od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $7.4 \pm 4.2$  g/l).

12. Stężenie w surowicy albumin u wszystkich chorych wynosi  $3.40 \pm 0.70$  g/l i nie różni się istotnie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $4.3 \pm 2.1$  g/l).
13. Stężenie w surowicy interleukiny-6 (IL-6) wynosi  $40.70 \pm 37.44$  pg/ml, i było istotnie statystycznie ( $p < 0.05$ ) wyższe od wartości grupy kontrolnej ( $2.17 \pm 4.35$  pg/ml).
14. Stężenie w surowicy leptyny wynosi  $44.90 \pm 13.00$  ng/ml, i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.001$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $5.5 \pm 2.5$  ng/ml).
15. Stężenie w surowicy TNF-alfa wynosi  $12.80 \pm 3.42$  pg/ml, i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.05$ ) od wartości grupy kontrolnej ( $6.6 \pm 2.09$  g/ml).
16. Stężenie w surowicy MMP-9 wynosi  $698 \pm 318.8$  ng/ml i było istotnie statystycznie niższe ( $p < 0.05$ ) w stosunku do wartości grupy kontrolnej ( $796.90 \pm 215.44$  ng/ml).
17. Stężenie w surowicy TIMP wynosi  $427.0 \pm 148.2$  ng/ml i było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0.05$ ) w stosunku do wartości grupy kontrolnej ( $162.36 \pm 65.71$  ng/ml).

### **6.7. Wykazane korelacje**

Uzyskano następujące korelacje:

- pomiędzy wiekiem chorych a prędkością fali A  $r = 0.33$  ( $p < 0.03$ ),
- pomiędzy czasem trwania dializ a masę lewej komory serca  $r = 0.508$  ( $p < 0.02$ ),
- pomiędzy czasem trwania dializ a wartością Kt/v  $r = -0.415$  ( $p < 0.003$ ),
- pomiędzy czasem trwania dializ a wielkością diurezy dobowej  $r = -9.272$  ( $p < 0.03$ ),
- pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego a grubością przegrody międzukomorowej  $r = 0.322$  ( $p < 0.001$ ),
- pomiędzy wartością MAP a grubością przegrody międzukomorowej  $r = 0.274$  ( $p < 0.04$ ),
- pomiędzy BMI a prędkością fali A  $r = 0.360$  ( $p < 0.007$ ),

- pomiędzy stężeniem PTH a grubości tylnej ściany lewej komory  $r=-0.295$  ( $p<0.02$ ),
- pomiędzy stężeniem albumina a wartością  $Kt/v$   $r=0.323$  ( $p<0.02$ ),
- pomiędzy stężeniem albumina a wielkością dobowej diurezy  $r=0.411$  ( $p<0.001$ ),
- pomiędzy stężeniem ferrytyny a wartością  $D/P$   $r=0.460$  ( $p<0.03$ ),
- pomiędzy stężeniem ferrytyny a wartością  $EF$   $r=-0.279$  ( $p<0.04$ ),
- pomiędzy stężeniem ferrytyny a wartością  $Kt/v$   $r=-0.460$  ( $p<0.002$ ),
- pomiędzy stężeniem ferrytyny a wielkością dobowej diurezy  $r=-0.359$  ( $p<0.008$ ),
- pomiędzy stężeniem TNF alfa a stosunkiem  $E/A$   $r=0.472$  ( $p<0.007$ ),
- pomiędzy stężeniem leptyny a wartością  $EF$   $r=-0.486$  ( $p<0.09$ ),
- pomiędzy stężeniem ferrytyny A a stosunkiem  $E/A$   $r=0.439$  ( $p<0.01$ ),
- pomiędzy wartością  $Kt/v$  a masą lewej komory  $r=-0.565$  ( $p<0.03$ ),
- pomiędzy wartością  $Kt/v$  a wielkością diurezy dobowej  $r=0.615$  ( $p<0.0001$ ).

## 7. OMÓWIENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są odpowiedzialne za co najmniej 50% zgonów wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. Liczne badania dowodzą, iż obniżenie GFR poniżej 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> predysponuje już do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (2). W porównaniu z populacją ogólną ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych dializowanych byłych w tym samym wieku i tej samej płci jest 2-100-krotnie wyższe, a zależność ta jest wyraźnie nasiloną u ludzi młodszych (2).

Wyniki badań własnych potwierdzają te dane, mianowicie bowiem w badanej grupie chorych leczonych dializą otrzewnową wynosiła 41% na przestrzeni 33 miesięcznej obserwacji.

Przyczyną tak wysokiej śmiertelności u chorych leczonych nerko zastępczo jest cały cykl niekorzystnych zdarzeń, a więc przyspieszony rozwój miażdżycy i wieksza częstość choroby niedokrwiennej serca, przerost lewej komory serca co usposabia do wystąpienia zaburzeń rytmu serca co z kolei częściej prowadzi do niewydolności serca i nagłego zatrzymania krążenia. Bardzo ważnym czynnikiem, który może pomóc w prognozowaniu i rokowaniu co do dalszego przebiegu chorych leczonych nerko zastępczo jest dokładna ocena stanu układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem dializoterapii (85).

W badaniach własnych na podstawie badania echokardiograficznego wykazaliśmy obecność przerostu lewej komory serca u 50 wśród 56 badanych chorych. Analizując geometrię przerostu, u 44 (88%) chorych było przerost koncentryczny a u 6 (12%) chorych przerost ekscentryczny lewej komory serca. U 50 badanych chorych występowała również dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca, która manifestowała się wydłużonym czasem trwania rozkurczu izowolumetrycznego, zwiększonym współczynnikiem napływu do lewej komory serca, zwiększeniem objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej lewej komory serca, oraz wydłużonym czasem deceleracji fali E (DT). Spośród tych chorych wyodrębniono podgrupę 30 badanych, u których występowała upośledzona relaksacja lewej komory serca. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego i



Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i doniesieniami innych autorów (86, 87,) charakteryzowała się ona zmniejszoną prędkością fali E z kompensacyjnym wzrostem prędkości fali A i wydłużonym czasem deceleracji fali E. W ocenie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca podstawą jest ocena spektrum napływu mitralnego i parametry doplera tkankowego (TDI). W badaniu TDI wykonuje się pomiar maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego, który uśredniony służy do obliczenia stosunku z prędkością fali E. Parametr ten jest ważny w ocenie czynności napełniania lewej komory serca i jest istotnie podwyższony w zaawansowanych stadiach dysfunkcji rozkurczowej. W badaniach własnych nie oceniano parametrów doplera tkankowego, oceniano jedynie parametry napływu mitralnego w projekcji koniuszkowej, z wykorzystaniem opcji doplera pulsacyjnego. Jednym z kryteriów rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej serca jest prawidłowa lub nieznacznie upośledzona funkcja skurczowa lewej komory. Termin niewydolności serca określa się mianem niewydolności serca z prawidłową funkcją skurczową, która stanowi obecnie ponad 50% wszystkich przypadków niewydolności serca.

U badanych chorych czynność skurczowa lewej komory po 33 miesiącach leczenia była nadal prawidłowa. Spostrzeżenie to potwierdza obserwacje innych autorów, którzy podkreślają, że u chorych z przewlekłymi chorobami nerek jak i u chorych bez choroby nerek, dysfunkcja lewej komory serca jest pierwszym, charakterystycznym objawem stwierdzanym na podstawie badania echokardiograficznego (88, 89, 90, 91, 92). Na upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory serca wpływa szereg czynników między innymi; niedokrwistość, przewodnienie, zaburzenia gospodarki energetycznej mięśnia sercowego, przewlekły stan zapalny, wtórna nadciśnienie przytarczyc jak również wiek chorych. Uzyskane w moich badaniach korelacje pomiędzy wiekiem chorych, wartością BMI a prędkością fali A, pomiędzy wartością PTH a grubością tylnej ściany lewej komory serca, pomiędzy stężeniem TNF alfa, fetuiny a współczynnikiem napływu do lewej komory (E/A) po średnio mogły potwierdzić tę hipotezę.

W swojej pracy nie wykonywałem u chorych koronarografii natomiast w przeprowadzonym badaniu echokardiograficznym możliwa była ocena wpływu

zwężenie naczyń wieńcowych na pracę serca. W diagnostyce choroby wieńcowej uwaga badaczy koncentruje się na ocenie skurczowej lewej komory serca. Badanie echokardiograficzne oceniając funkcję lewej komory serca umożliwia rozpoznanie odcinkowych zwężeń, zaburzeń kurczliwości, co pozwala na ostrojsze prognozowanie rokowania w zależności od rozległości uszkodzenia i upośledzenia funkcji lewej komory serca. Wśród badanych chorych u 6 (11%) występowała hipokineza przegrody międzykomorowej, ściany dolnej i koniuszka a w 3 (5%) przypadkach akineza przedniej ściany lewej komory i koniuszka. W chorobie niedokrwiennej serca zaburzenia napływu mitralnego o charakterze upośledzonej relaksacji są typowe co znalazło odzwierciedlenie w wynikach badanych przez mnie chorych.

Uzyskane w mojej pracy korelacje pomiędzy parametrami przerostu lewej komory serca a wartościami ciśnienia tętniczego potwierdzają wyniki badań innych autorów (85, 93), którzy podkreślają znaczenie nadciśnienia tętniczego w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i incydentów naczyniowo-mózgowych szczególnie w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

W moich badaniach nadciśnienie tętnicze występowało u 44 (78.5%) chorych. U chorych, u których dializoterapia była prowadzona powyżej 3 lat w związku ze zmniejszeniem się diurezy resztkowej obserwowano stopniowo podwyższanie się wartości ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za to zjawisko był przewodnienie chorych wynikające z pogarszającej się ultrafiltracji i retencji sodu. Potwierdzeniem tej obserwacji jest szereg doniesień piśmiennictwa, które nie potwierdzają korzystnego wpływu dializy otrzewnowej, prowadzonej powyżej 3 lat, w leczeniu chorych z niewydolnością nerek z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi (94). Ci badacze uważają, że lepsza kontrola wolemii i tym samym ciśnienia tętniczego można uzyskać stosując hemodializę (95). Zgodnie z obserwacjami wielu autorów, chorzy leczeni dializą otrzewnową z nadciśnieniem tętniczym po dłuższym okresie prowadzenia dializy wymagali większych dawek leków hipotensyjnych w porównaniu do chorych hemodializowanych (96). Zdaniem przytoczonych autorów zabiegi powtarzanych hemodializ zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i

mimo utraty resztkowej diurezy rzadziej prowadzi do rozwoju przewodnienia (97, 98).

Wyniki badań Grzegorzewskiej (4) wykazują, iż chorzy z szybkim transportem otrzewnowym gorzej się odwadniają w porównaniu do chorych z wolnym transportem. Dane z badania CANUSA (100) wykazały, iż u chorych z wolnym transportem otrzewnowym ryzyko zgonu było 2-krotnie niższe w porównaniu do tzw. szybkich transporterów. Wynika to m.in. z faktu znacznie częstszego przerostu lewej komory serca i obecności nadciśnienia tętniczego związanego z przewodnieniem chorych. Wyniki badań wieloodrodkowych jak i wyniki badań samodzielnych badaczy potwierdzają występowanie wielu korzyści u chorych z wolnym transportem takich jak: mniejsza utrata do dializatu białka i albumin w związku z tym rzadziej spotykane cechy zespołu MIA, rzadsze występowanie nadciśnienia tętniczego oraz krótsze i rzadsze hospitalizacje (101, 102, 103). W moich badaniach w oparciu o badanie PET nie wykazałem związku pomiędzy rodzajem transportu otrzewnowego a wykładnikami funkcji lewej komory serca, wartościami ciśnienia tętniczego i wielkością diurezy dobowej. Analizując rodzaj transportu otrzewnowego wykazałem, iż u 22 chorych występował transport średniowolny, u 16 średnioszybki a u 14 chorych szybki transport otrzewnowy.

Wyniki analizy przedstawionej przez Stack i wsp. (104) potwierdzają obserwacje wielu innych autorów, wskazujące iż u chorych z niewydolnością nerek i obecnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego korzyści ze stosowania dializy otrzewnowej występują w okresie pierwszych 12 miesięcy kiedy utrzymuje się resztkowa diureza zapewniająca lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i wolemii.

Dodatkowym czynnikiem mającym istotne znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest sztywnośc ścian dużych naczyń będąca wynikiem przyspieszonej miażdżycy jak również zmian w obrębie błony rodkowej naczyń określanych mianem *arteriosclerosis*. Na podstawie pomiaru fali tętna między innymi Szyjnik i udowukowska-Szczechowska i wsp. (105) oceniali sztywnośc naczyń u chorych w okresie przeddializacyjnym, u chorych dializowanych otrzewnowo, u chorych hemodializowanych i u chorych po przeszczepie nerki. Okazało się, iż

sztywno naczy była mniejsza u chorych po przeszczepie nerki w porównaniu do chorych leczonych nerko zastępczo jak i w okresie przeddializacyjnym. U chorych leczonych dializ otrzewnową, u których elastyczność naczy była obniżona nie wykazano związku z wartościami ciśnienia tętniczego, parametrami demograficznymi, klinicznymi jak i biochemicznymi. W literaturze dyskutowane są sugestie dotyczące predyspozycji genetycznej u chorych ze schorzeniami układu sercowego, u których obserwowano zwiększoną sztywność naczy.

W badaniach w których oceniano grubość kompleksu błony wewnętrznej-błony rdzowej tętnicy szyjnej wewnętrznej i zewnętrznej w odcinku wewnętrznoczaszkowym, która była istotnie większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobnie jak wspomniani autorzy nie uzyskali żadnych zależności pomiędzy grubością kompleksu błony wewnętrznej-błony rdzowej tętnicy szyjnej a wartościami ciśnienia tętniczego, wyznacznikami stanu zapalnego, parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, parametrami demograficznymi i klinicznymi. Kato i wsp. (106) podobnie jak w moich badaniach, wykazali, że u chorych dializowanych stężenie IL-6 jest znacznie podwyższone, co więcej wykazuje korelację z grubością kompleksu błony wewnętrznej-błony rdzowej tętnicy szyjnej. Korzyść jak niesie obecność resztkowej diurezy podczas leczenia dializ otrzewnową jest przedmiotem dyskusji w wielu doniesieniach (107, 108). Autorzy zgodnie uważają, że zachowanie resztkowej diurezy wiąże się z szeregiem pozytywnych zdarzeń: dłuższym przeżyciem chorych (110, 111, 112, 113), niższymi wartościami ciśnienia tętniczego (114) i regresją przerostu lewej komory serca (115, 116) co wynika z poprawy bilansu wodnego dzięki zwiększonemu usuwaniu sodu (117, 118). Zachowanie resztkowej diurezy ma korzystny wpływ na stan odżywienia chorych, obniża wskaźniki stanu zapalnego co częściowo odpowiada za wyższe wartości hemoglobiny u chorych dializowanych otrzewnowo (119, 120). Wyniki badań wieloośrodkowych CANUSA (100, 121), NECOSAD (122), ADEMEX (123) potwierdziły dodatni wpływ zachowanej resztkowej diurezy na przeżycie chorych. Analiza badania CANUSA wykazała, że na dłuższe przeżycie chorych miała wpływ nie dostarczona dawka dializy lecz zachowana diureza i

ultrafiltracja. W badaniu NECOSAD potwierdzono 12% redukcję ryzyka zgonu i 10% niepowodzenia metody na każde 10L/1.73m<sup>2</sup>/tydzień wzrostu GFR. Ponadto potwierdzono brak wpływu dawki dializy na wyniki leczenia.

Uzyskana korelacja w wynikach badań wślednich pomiędzy wartością Kt/v a wielkością diurezy dobowej częściowo potwierdza powyższe obserwacje.

W początkowym okresie dializoterapii otrzewnowej resztkowa diureza jest zachowana, w miarę upływu czasu wielkość diurezy wśledniej obniża się co skutkuje zniżeniem wolemii, wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i przerostem lewej komory serca (110, 115, 117). Zdaniem autorów istotny spadek diurezy wśledniej u chorych dializowanych otrzewnowo obserwuje się po upływie około 2 lat.

Uzyskana w wynikach badań wślednich ujemna korelacja pomiędzy czasem trwania dializoterapii a wielkością dobowej diurezy potwierdza te obserwacje. Średnia dobowa diureza u badanych chorych wynosiła 1350 ml, u 38 chorych (68%) diureza wynosiła 1500 ml, u 2 pacjentów (3.5%) 3000-3500 ml, u 12 (21.5%) 500 ml, a u 4 chorych (7%) poniżej 500 ml.

Wykazane w badaniach wślednich korelacje pomiędzy czasem trwania dializoterapii a masą lewej komory serca, i wartością Kt/v potwierdzają obserwacje autorów, którzy postulują, iż w miarę wydłużania czasu dializoterapii wskutek zmniejszenia się resztkowej diurezy nasilają powikłania sercowo-naczyniowe i obniżeniu ulega adekwatność dializy zwiększając ryzyko zgonu. Nie darmo więc analiza Reportu Andaluzijskiego pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wynikami badań wieloośrodkowych wskazujących na korzystny wpływ resztkowej diurezy na przeżycia chorych jak i na dłuższe przeżycie metody. Uznano ponadto, iż wielkość resztkowej diurezy jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu niezależnie od występowania innych czynników mających wpływ na przeżycie jak: cukrzyca, wiek, czy obecność chorób sercowo-naczyniowych (124).

Przewlekły stan zapalny oraz niedożywienie to kolejne czynniki, które przyczyniają się do wzrostu incydentów sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych dializą otrzewnową. Występuje także wskutek absorpcji glukozy z płynu dializacyjnego, zaburzenia metaboliczne w postaci zwiększonej insulinooporności,

nietolerancji glukozy, hipertrójglicydemii, akumulacji adipokin oraz aktywacji układu współzależnego uznano za czynniki rozwoju cukrzycy i powikła sercowo-naczyniowych. Chen i wsp. (125) w swoich badaniach obejmujących 104 chorych leczonych dializ otrzewnowo udowodnili, i występujący zespół metaboliczny może wiązać się ze wzrostem powikła sercowo-naczyniowych związanych między innymi z dysfunkcją rdzenia naczyniowego.

Wśród chorych leczonych dializ otrzewnowo akcentują się dwa problemy – niedożywienie i otyłość, przy czym otyłość nie wyklucza rozpoznania niedożywienia. Przewlekły stan zapalny, zmiany w stężeniu adipokin, niskie stężenie albuminy i prealbuminy oraz utrata beztęlniczej masy ciała mogą towarzyszyć obu wymienionym stanom klinicznym. Czynniki przyczyniające się do rozwoju niedożywienia u chorych dializowanych otrzewnowo wynikają zarówno z choroby podstawowej jak i ze sposobu leczenia. Podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego – CRP, TNF alfa, interleukiny-6, niedobór tlenu azotu, wzrost stężenia glukagonu, insuliny, leptyny to niektóre z czynników powodujących anoreksję. Scholze A. i wsp. (126) sugerują, i niskie stężenie leptyny w surowicy chorych dializowanych otrzewnowo jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leptyna zaliczana jest do grupy cytokin przyspieszających progresję miażdżycy. Wiadomo, że jej receptory znajdują się na powierzchni komórek rdzenia i komórek mięśni gładkich naczyń jednak mechanizm naczyniowego działania leptyny nie jest do końca wyjaśniony. Franek i wsp. (127) i inni (128) wykazali znamienne zależności pomiędzy leptynami a aktywnością reninową osocza sugerując współdziałanie tych dwóch czynników w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wysokie stężenie leptyny może przyspieszać wapnienie naczyń oraz indukować stres oksydacyjny poprzez upośledzenie aktywności syntazy tlenu azotu i w konsekwencji zmniejszenie jego wytwarzania przez komórki rdzenia.

W badaniach włośnych stężenie leptyny było istotnie podwyższone. Wykazane korelacje pomiędzy  $V_{max}$  (szybkość maksymalna),  $T_{mitral}$  (czas napływu mitralnego) i wartością EF (frakcja wyrzutowa lewej komory) a stężeniem leptyny

wskazuje po rednio na udzia€ tej cytokiny w patogenezie powik€ sercowo-naczyniowych w ród chorych ze schy€ow niewydolno ci nerek leczonych dializ otrzewnow .

W badaniach w€snych markery stanu zapalnego: CRP, TNF-alfa, interleukina-6, ferrytyna by€ istotnie podwy szone. Uzyskane korelacje pomi dzy st eniem TNF-alfa a stosunkiem E/A oraz pomi dzy st eniem ferrytyny a mas lewej komory serca i warto ci EF mog sugerowa udzia€ stanu zapalnego w patogenezie powik€ sercowo-naczyniowych u badanych chorych. Uzyskane natomiast zale no ci pomi dzy st eniem ferrytyny, albuminy w surowicy a warto ci Kt/v i wielko ci diurezy mog potwierdza fakt, i spadek resztkowej diurezy w powi zaniu ze stanem zapalnym mo e przyczynia si do nasilenia niedo ywienia. Podobne obserwacje poczynili w swoich badaniach Aguilera i wsp. (129) . Przytoczeni autorzy wykazali, i u 17 chorych leczonych dializ otrzewnow z cechami przewlek€go stanu zapalnego obserwowany brak resztkowej diurezy powodowa€trat apetytu, nasilenie wska ników stanu zapalnego, pogorszenie stanu od ywienia i podwy szenie wska ników dysfunkcji ród b€nka.

Liczne ju dzi badania kliniczne i populacyjne wskazuj , i podwy szone st enie bia€k zwi zanych z procesem zapalnym takich jak interleukina-6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), bia€o C-reaktywne (CRP) czy obecno molekule€ adhezyjnych VCAM i ICAM wi e si ze zwi kszonym ryzykiem wyst pienia powik€ sercowo-naczyniowych (130). U chorych z przewlek€ chorob nerek zarówno przed rozpocz cciem dializoterapii jak i u chorych dializowanych st enie w osoczu cytokin prozapalnych: Il-1, Il-4, Il-6 i TNF-alfa by€ wielokrotnie wy sze w porównaniu do osób zdrowych (131). Zjawisko to t€maczy mo na zmniejszonym nerkowym klirensie cytokin, obecno ci subklinicznych przewlek€ch stanów zapalnych, obecno ci nadci nienia t tniczego, niewydolno ci serca oraz czynnikami zwi zanymi z sama dializoterapi .

Podobnie jak Wang wsp. (132) jak i inni autorzy (133, 134) wykaza€m w swoich badaniach, i u chorych leczonych dializ otrzewnow st enie w osoczu cytokin prozapalnych takich jak IL-6 i TNF-alfa jest znacz co podwy szone w

porównaniu do grupy zdrowych osobników. Przytoczeni autorzy wykazali istotnie podwyższone wartości CRP w surowicy chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, jak również istnienie zależności pomiędzy stężeniem TNF-alfa, IL-6 a stężeniem CRP. Wyniki moich badań nie potwierdziły powyższych obserwacji, mimo, iż u badanych przeze mnie chorych stężenie CRP, TNF alfa i stężenie IL-6 było istotnie podwyższone w stosunku do wartości grupy kontrolnej. W świetle obecnej wiedzy cytokinom o działaniu prozapalnym przypisuje się istotne znaczenie w rozwoju miażdżycy naczyń uznanej obecnie za proces zapalny. Cytokiny mogą powodować uszkodzenie mięśnia serca na drodze bezpośredniego toksycznego działania na miocyty jak i pośrednio wywołując zmiany zapalne i degeneracyjne prowadzące do zwłóknienia mięśnia serca. Levine i wsp. (135) jako pierwsi autorzy już w 1990 r. wykazali podwyższone stężenie TNF-alfa u chorych z niewydolnością serca. Badania kolejnych lat dostarczyły nowych informacji na temat roli TNF-alfa w dysfunkcji lewej komory. Uznano, iż TNF-alfa przyczynia się do rozwoju rozstrzeni i remodelingu lewej komory poprzez toksyczny wpływ na metabolizm kardiomiocytów polegający na zaburzeniu funkcjonowania w mitochondriach układu receptor beta-adrenergiczny a cykloazy adenylozowej. Inni badacze udowodnili, że u chorych z niewydolnością serca stężenie TNF-alfa rośnie w miarę zaostrzania objawów chorobowych a poprawia się pod wpływem aktywnej terapii. W badaniu SOLVD oceniane stężenie TNF-alfa i stężenie IL-6 było istotnie wyższe u chorych z niewydolnością serca i wzrastało w miarę przejścia z klasy NYHA I do NYHA III (136).

W badaniach włośnych wykazana korelacja pomiędzy stężeniem TNF-alfa a wartościami E/A mogłoby częściowo potwierdzać obserwacje autorów sugerujące depresyjny wpływ TNF alfa na funkcję rozkurczową lewej komory. Na uwagę zasługuje również hipoteza zakładająca, iż przez przewlekle niedokrwione komórki miocardium następuje stała sekrecja TNF alfa. Doniesienia na temat zmian w niedokrwionym miocardium uzasadniają te obserwacje, wskazując na indukcję kaskady cytokinowej w warunkach niedokrwienia (137).

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi, a zwłaszcza cholesterolu frakcji



lipoprotein o niskiej gsto ci (LDL) stanowi dobrze poznany czynnik ryzyka rozwoju mia d ycy naczy krwiono nych. Wyniki bada przeprowadzonych w populacji chorych bez choroby nerek dostarczyły przekonuj cych danych, które dowodz , i zaburzenia lipidowe stanowi jedn z istotnych przyczyn rozwoju mia d ycy naczy wie cowych (138). W grupie chorych z PChN nie przeprowadzono dotychczas badania oceniaj cego zale no pomi dzy chorob naczy na tle mia d ycowym a zaburzeniami lipidowymi. Badania retrospektywne prowadzone u chorych z przewlekłymi chorobami nerek wykazywały zwi zek pomi dzy niskim st eniem cholesterolu we krwi a zwi kszon miertelno ci chorych hemodializowanych (139). Zwi zek ten wyja niany był niedo ywieniem i obecno ci stanu zapalnego, które wtórnie wiod do zmniejszenia st enia cholesterolu (140). Po dokonaniu korekty uzyskanych wyników w stosunku do warto ci albumin w surowicy zale no pomi dzy st eniem cholesterolu a miertelno ci był silniejsza (140). Iskei i wsp. (141) wykazali w swoich badaniach, e u chorych bez cech niedo ywienia wysokie st enie cholesterolu we krwi było czynnikiem predykcyjnym wy szej miertelno ci. Wyniki bada wielu autorów podkre laj , e hiperlipidemia a szczególnie wysokie st enie cholesterolu frakcji LDL wpływa na progresj kalcyfikacji naczy wie cowych (142, 143). W badaniach eksperymentalnych u myszy pozbawionych genu ApoE zaobserwowano, i zwapnienia b łny wewn trznej naczy t tniczych zachodz w tych samych miejscach, w których gromadzone s złogi cholesterolu (144). Co wi cej, zgromadzone depozyty wapnia wokółmi ni g łdkich naczy maj rdze lipidowy (145). Dzi ki wieloletnim badaniom biochemicznym, mechanizm, poprzez który lipidy bior udziałw kalcyfikacji naczy został aktualnie poznany. Udowodniono, i komórki mi ni g łdkich naczy wykazuj ekspresj receptorów dla lipoprotein, a cholesterol LDL nasilaj c proces peroksydacji lipidów powoduje zwapnienie komórek mi ni g łdkich naczy . W obr bie blaszek mia d ycowych u ludzi wykryto komórki charakteryzuj ce si ekspresj genów bior cych udziałw osteogenezie jak równie wykazano, e same komórki mi ni g łdkich naczy mog przyjmowa fenotyp kalcyfikacyjny (145, 146).

Obecnie uwa a si , e kalcyfikacja naczy wie cowych rozwija si na

podkreśla zmiany miażdżycowe, co potwierdzają badania histologiczne wskazujące, iż blaszka miażdżycowa w 20% składa się z soli wapnia a 80% to zmiany typowo miażdżycowe z rdzeniem lipidowym (145, 146).

W świetle tych doniesień uznano, iż stężenie cholesterolu LDL we krwi jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zwapnień w tętnicach wieńcowych i stanowi pośredni wskaźnik rozwoju miażdżycy (145, 146).

W badaniach własnych stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego i trójglicerydów było nieistotnie statystycznie podwyższone w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Uzyskane natomiast korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy trójglicerydów a wielkością lewej komory i wartością RWT pośrednio mogą potwierdzać udział zaburzeń gospodarki lipidowej w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych u badanych chorych.

U chorych z przewlekłą chorobą nerek, a zwłaszcza u chorych dializowanych, zwapnienia w tętnicach wieńcowych występują często (147, 148, 149). Etiopatogeneza zwapnień w naczyniach wieńcowych u chorych z niewydolnością nerek jest różna i różni się zasadniczo od zmian występujących w populacji ogólnej. Zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej związane z wtórną nadciśnieniem przytarczyc, przewlekłym stanem zapalnym, hiperlipidemią, niskim stężeniem białka kłotho, niedobór czynników hamujących kalcyfikację to główne czynniki odpowiedzialne za zwapnienia tkanek miękkich jak i za kalcyfikację naczyń. Zwapnienia w układzie sercowo-naczyniowym występują wielokrotnie częściej u chorych z niewydolnością nerek, dotyczy chorych w młodszych wiekach i charakteryzują się szybką progresją (150, 151). U chorych z niewydolnością nerek wielkość blaszki miażdżycowej nie jest zwiększona, jest ona bardziej uwapniona a grubość błony rodkowej naczyń jest większa w porównaniu do chorych bez przewlekłej choroby nerek (150, 151).

Ryzyko zwapnień u chorych z przewlekłą chorobą nerek rośnie w miarę rozwoju hiperkalcemii, hiperfosfatemii, wtórnej nadciśnieniem przytarczyc, stosowania leków zawierających wapń w celu wiązania fosforanów w przewodzie pokarmowym. W badaniach własnych stężenie w surowicy fosforanów i

parahormonu był istotnie statystycznie podwyższony w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. W badaniu echokardiograficznym wykazano u 20 chorych zwapnienia w obrębie zastawki mitralnej i zastawki aorty. Uzyskane korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy parahormonu a grubością tylnej ściany lewej komory, pomiędzy stężeniem w surowicy fosforanów a wielkością prawej komory, pomiędzy stężeniem wapnia w surowicy a wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory serca potwierdzają obserwacje badaczy uznających zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej za jeden z głównych czynników powodujących kalcyfikację naczyń i wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (152). Czł. badaczy (152, 153) odnotowały związek pomiędzy wapnieniem a stężeniem parathormonu, obrazem morfologicznym przytarczyc i tkanki kostnej. Bezpośredni wpływ parathormonu na proces kalcyfikacji jest przedmiotem dyskusji ponieważ u chorych z dynamicznymi chorobami kości może występować również zwiększone ryzyko kalcyfikacji (154, 155). W cz. badań udowodniono związek kalcyfikacji z zespołem MIA (156, 157). Cytowani autorzy wykazali, iż występujące zaburzenia lipidowe u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek nasilają kalcyfikację zastawek serca i naczyń wieńcowych.

Czynnikiem hamującym kalcyfikację jest fetuina, której stężenie w surowicy u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest obniżone (148, 158). W badaniach eksperymentalnych wykazano, iż u myszy pozbawionych genu dla ekspresji fetuiny, tkanki miokardium ulegały masywnym zwapnieniom. Inni badacze (159) wykazali, że u myszy pozbawionych genu dla fetuiny kalcyfikacja tkanek miokardium wzrastała w czasie stosowania diety bogatej w wapń. Zdaniem przytoczonych badaczy obserwacja ta może sugerować fakt, iż fetuina hamuje kalcyfikację systemowo. Istnieją również dowody potwierdzające przeciwzapalną rolę fetuiny. I tak, Wang i wsp. (160) wykazali zależność pomiędzy stężeniem w surowicy CRP, Il-6i fetuiny a zwapnieniem zastawek serca w grupie chorych dializowanych otrzewnowo. Podobną zależność wykazali Steinvinkel i wsp. (148) u chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. Autorzy wykazali, iż chorzy ze stanem zapalnym i z cechami niedożywienia mieli istotnie obniżone stężenie fetuiny w stosunku do

chorych bez stanu zapalnego. Zdaniem autorów niskie stężenie fetuiny w surowicy wiąże się ze zwikszoną śmiertelnością zarówno jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wyniki badań w dużych częściowo potwierdziły obserwacje wspomnianych autorów. Stężenie fetuiny w surowicy nie odbiega istotnie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Wobec uznanego faktu, że niskie stężenie fetuiny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym umiarkowanie z przyczyn sercowo-naczyniowych, uzyskana korelacja pomiędzy stężeniem fetuiny a wartością E/A może po prostu potwierdzać to stwierdzenie.

U chorych leczonych nerkozastępczo ze stwierdzonym przewlekłym stanem zapalnym i chorobami w obrębie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych stwierdzono zwiększone stężenie metaloproteinaz (161, 162). U chorych leczonych nerkozastępczo Ebihara i wsp. (163) wykazali w monocytach krwi obwodowej zwiększoną ekspresję mRNA dla MMP-9. W zależności od typu metaloproteinaz zdolność do ich syntezy mają zarówno komórki różniczki naczyniowej, komórki mięśni gładkich, monocyty, makrofagi i komórki piankowate. Synteza metaloproteinaz stymulują takie czynniki jak: TNF alfa, hipercholesterolemia, IL-1, stres oksydacyjny oraz zaburzenia przepływu krwi w naczyniu. Za inaktywację metaloproteinaz odpowiadają swoiste inhibitory TIMP-1-2. W przypadku patologicznej przebudowy ściany naczynia np. w miażdżycy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy syntezą i inaktywacją metaloproteinaz. Analiza stężenia MMP-9 i TIMP-1 u chorych hemodializowanych przeprowadzona przez Pawlaka i wsp. (164), wykazała, że u chorych ze stwierdzonymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi stosunek TIMP-1 do MMP-9 był istotnie podwyższony w stosunku do wartości grupy kontrolnej. Autorzy uzyskali również korelacje pomiędzy wartością TIMP-1/MMP-9 a czasem leczenia nerkozastępczego i parametrami stresu oksydacyjnego co potwierdza istnienie wzajemnej interakcji pomiędzy aktywnością cytokin, nasileniem stresu oksydacyjnego i aktywnością metaloproteinaz u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W zaburzeniach relaksacji lewej komory wskutek zwiększonej ilości kolagenu w tkance śródmięśniowej obserwuje się

wi kszy i brak podatności mięśnia sercowego. Inny jest też metabolizm w kardiomiocytach. Obserwowane zaburzenia stężenia metaloproteinaz i ich inhibitorów powoduje nasilenie przebudowy tkanek i utrwalenia przerostu serca. Wyrazem tego jest zmniejszenie aktywności metaloproteinaz z jednoczesnym zwiększeniem aktywności ich inhibitorów. Wyniki badań własnych potwierdzają te spostrzeżenia, stężenie MMP-9 było bowiem istotnie niższe a stężenie TIMP-1 było istotnie podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej. Nie uzyskaliśmy korelacji pomiędzy badanymi parametrami a wyznacznikami stanu zapalnego i czasem dializoterapii. Należy zauważyć, że aktywność procesu miażdżycowego zależy od wzajemnych korelacji pomiędzy MMP-9 i stężeniem TIMP-1. Stabilizacja blaszki miażdżycowej oznacza uzyskanie przewagi hamowania procesu zapalnego, czego wynikiem jest obniżenie stężenia MMP-9, w odpowiedzi na wzrost stężenia TIMP-1.

Powikłania sercowo-naczyniowe w postaci przerostu lewej komory serca, zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory, obecności nadciśnienia tętniczego występują bardzo często u chorych leczonych dializ otrzewnową i są przyczyną wysokiej śmiertelności w tej grupie chorych. Przewlekły stan zapalny i lepowoźniany z niedożywieniem chorych wynika zarówno z choroby podstawowej jak i ze stosowanego leczenia nerkozastępczego. Występujące dodatkowo zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej i wtórna nadciśnienie przytarczyc nasilają istniejące już zaburzenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego. W obecnej sytuacji wydaje się sensowne wdrożenie wszelkich metod, które zapobiegają i/lub zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Rozważa się również stosowanie percywnów dializacyjnych o lepszej biogodności, stosowanie odpowiedniej diety indywidualnie dostosowanej do chorego, dążenie do zachowania jak najdłuższej resztkowej diurezy oraz zapobieganie i leczenie subklinicznych stanów zapalnych.

## 8. WNIOSKI

1. U chorych leczonych dializ otrzewnow wyst powa€przerost lewej komory serca oraz €godne upo ledzenie relaksacji lewej komory serca przy prawid€wo zachowanej jej funkcji skurczowej.

2. Korelacje pomi dzy parametrami przerostu lewej komory serca a warto ciami ci nienia t tniczego mog po rednio potwierdza udzia€nadci nienia t tniczego w rozwoju powik€ sercowo-naczyniowych w badanej grupie chorych.

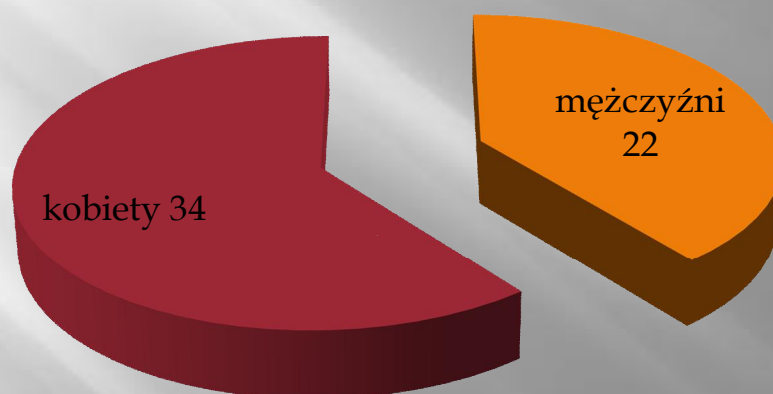
3. Uzyskane korelacje pomi dzy czasem trwania dializoterapii a wielko ci dobowej diurezy, mas lewej komory serca i warto ci Kt/v sugeruj , i w miar wyd€ ania dializoterapii w wyniku zmniejszenia resztkowej diurezy wzrasta ryzyko powik€ sercowo-naczyniowych.

4. Wykazane zale no ci pomi dzy st eniem leptyny, ferrytyny, CRP, TNF alfa, interleukin 6 a mas lewej komory serca i parametrami jej funkcji skurczowo-rozkurczowej wskazuj po rednio na udzia€stanu zapalnego w rozwoju powik€ sercowo-naczyniowych w badanej grupie chorych.

5. Podwy szone st enie w surowicy PTH, fosforanów i wapnia ca€owitego wykazuj ce zale no pomi dzy mas lewej komory serca i jej funkcj skurczow oraz zale no pomi dzy st eniem fetuiny A a funkcj rozkurczow lewej komory serca potwierdzaj po rednio udzia€zaburze gospodarki fosforanowo-wapniowej w rozwoju powik€ sercowo-naczyniowych u chorych z PChN leczonych dializ otrzewnow .

## **9. RYCINY I TABELE**

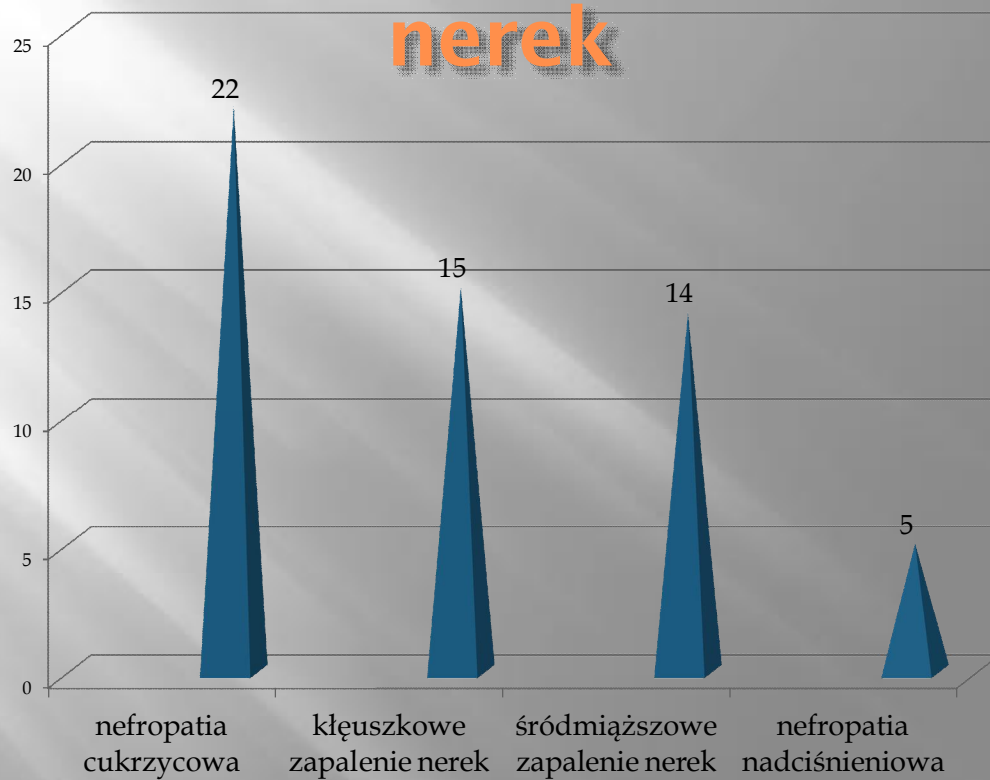
## Podział Pacjentów ze względu na płeć



Ryc.1

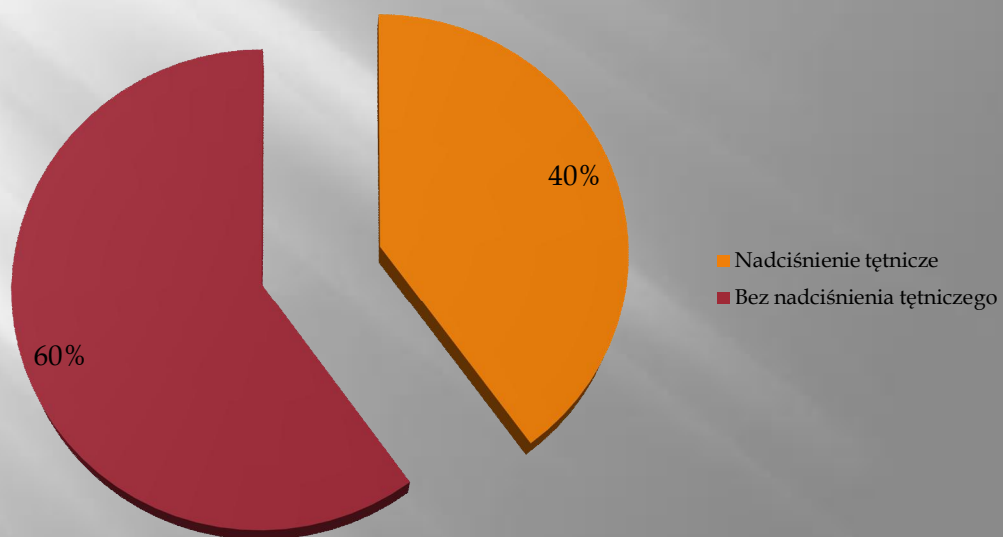


# Przyczyny niewydolno ci nerek



Ryc 2

# Występowanie nadciśnienia tętniczego



Ryc 3

# Parametry ciśnienia tętniczego

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	istotność
Średnie ciśnienie skurczowe	132.3 +/- 24.9 mmHg	116.5 +/- 7.7 mmHg	p<0.05
Średnie ciśnienie rozkurczowe	76.9 +/- 10.0 mmHg	69.2 +/- 5.2 mmHg	p<0.05
Ciężnienie tętna	45.0 +/- 1.1 mmHg	47.3 +/- 23.45mmHg	NS
Średnie ciśnienie tętnicze	96.0 +/- 10.1 mmHg	84.90 +/- 11.31 mmHg	p<0.05

Tab 1

## Badanie echokardiograficzne

parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Istotność
Masa lewej komory	234.2 +/- 70.4 g	135.7 +/- 31.3g	P<0.05
Wskaźnik RWT	0.54 +/- 0.16	0.41 +/- 0.06	P<0.05
IVS	1.34 +/- 2.9 cm	0.94 +/- 0.13 cm	P<0.05
LVPW	12.90 +/- 2.9 cm	0.99 +/- 0.16 cm	P<0.05
Frakcja wyrzutowa	62.2 +/- 8.4%	62.2 +/- 6.8 %	ns
Frakcja skracania	36.48 +/- 9.96%	33.8 +/- 4.9 %	ns
LVESV	37.6 +/- 13.9 ml/m <sup>2</sup>	26.39 +/- 11.66 ml/m <sup>2</sup>	P<0.05
LVEDV	98.6 +/- 27.9 ml/m <sup>2</sup>	54.03 +/- 15.68 ml/m <sup>2</sup>	P<0.05
E	84.2 +/- 31.5 cm/s	88.5 +/- 13.9 cm/s	P<0.05
A	83.6 +/- 24.8cm/s	73.4 +/- 10.5 cm/s	P<0.05
E/A	1.05 +/- 0.49	1.24 +/- 0.28	ns
IVRT	92.0 +/- 16.0 ms	88.9 +/- 13.9 ms	ns

Tab 2

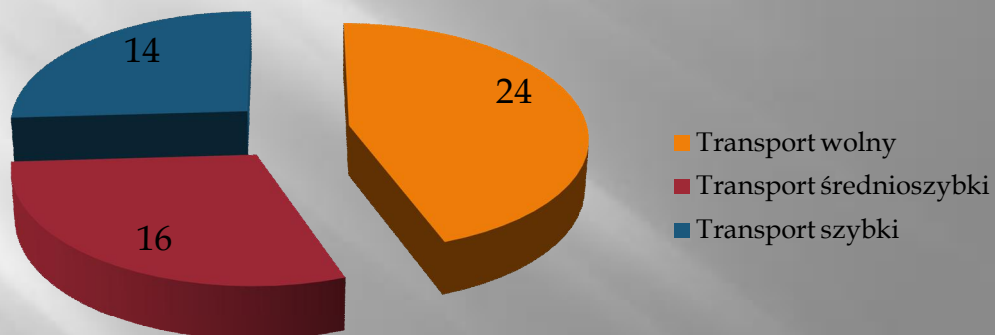
# Wyniki badania kompleksu intima-media

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	istotność
KIM	1.4 +/- 1.2 mm.	0.51 +/- 0.10mm	p<0.05

Tab 3

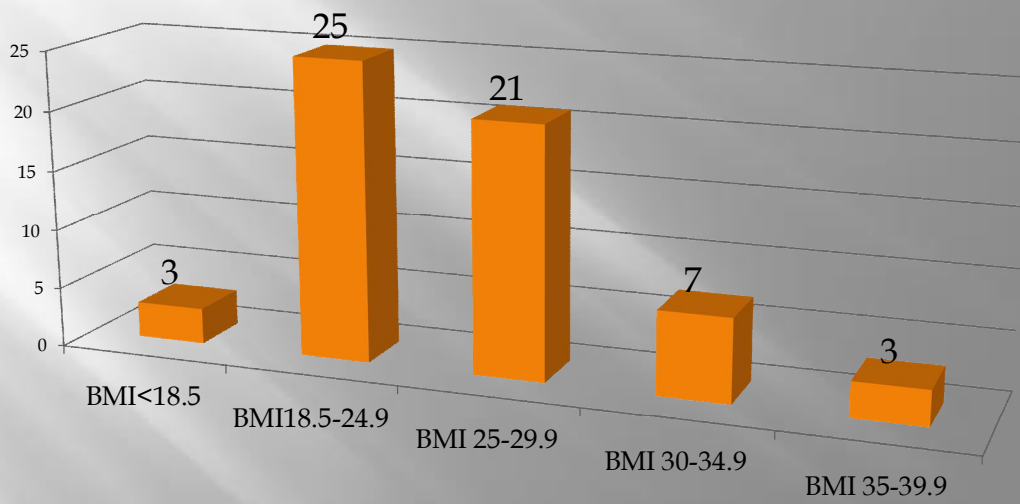
## Wyniki parametrów adekwatności dializy i transportu przezotrzewnowego

Średnia wartość Kt/V wynosiła  $2.8 \pm 0.8$ . Średnia wartość D/P wynosiła  $0.60 \pm 0.1$



Ryc 4

# Wyniki BMI



Ryc 5

# Badania laboratoryjne

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	istotność
CRP	17.87 +/- 15.23 mg/l	3.21 +/- 1.2 mg/l	p<0.001
Ferrytyna	412.22 +/- 350.90 ng/ml	113.2 +/- 10.1ng/ml	p<0.05
Fetaina A	0.70 +/- 0.08 g/l	0.63 +/- 0.01 g/l	NS
PTH	316.50 +/- 299.90 pg/ml	115.1 +/- 10.2 pg/ml	p<0.05
Wapń całkowity	8.8 +/- 0.85 mg%	11.1 +/- 2.3 mg%	p<0.05
Fosforany	5.30 +/- 1.50 mg%	3.8 +/- 1.1 mg%	p<0.05
Ca x P	60.64 +/- 10.92	40.1 +/- 12.1	p<0.05
Cholesterol całkowity	186.10 +/- 49.50 mg%	160.1 +/- 34.5 mg%	NS

Tab 4



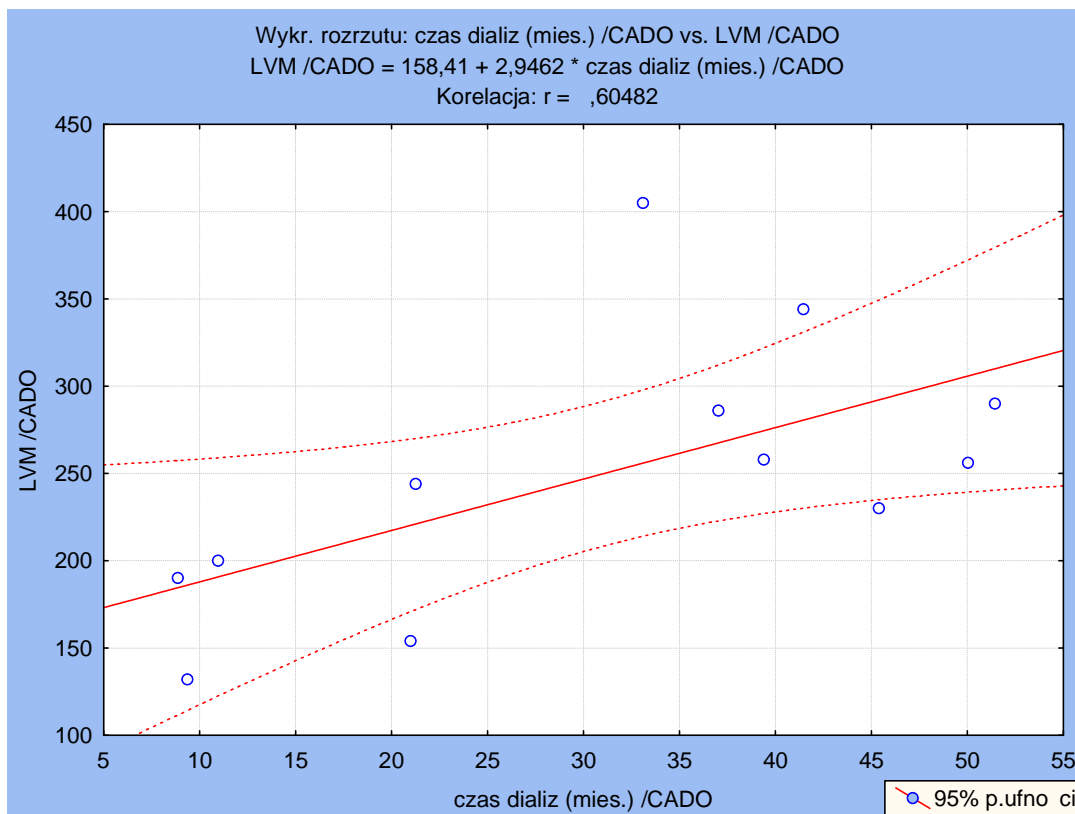
# Badania Laboratoryjne

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	istotność
Trójglicerydy	139.70 +/- 71.40 mg%	135.9 +/- 25.6 mg%	NS
Hemoglobina	11.60 +/- 2.9 g%	14.8 +/- 2.8 g%	p<0.05
CD 146	351.1 +/- 93.7 ng/ml	300.30 +/- 85.43 ng/ml	p<0.05
Białko całkowite	6.40 +/- 0.90 g/l	7.4 +/- 4.2 g/l	NS
Albuminy	3.40 +/- 0.70 g/l	4.3 +/- 2.1 g/l	NS
Interleukina-6	40.70 +/- 37.44 pg/ml	2.17 +/- 4.35 pg/ml	p<0.05
Leptyna	44.90 +/- 13.00 ng/ml	5.5 +/- 2.5 ng/ml	p<0.001
TNF-alfa	12.80 +/- 3.42 pg/ml	6.6 +/- 2.09 g/ml	p<0.05
MMP9	698 +/- 318.8 ng/ml	796.90 +/- 215.44 ng/ml	p<0.05
TIMP	427.0 +/- 148.2 ng/ml	162.36 +/- 65.71 ng/ml	p<0.05

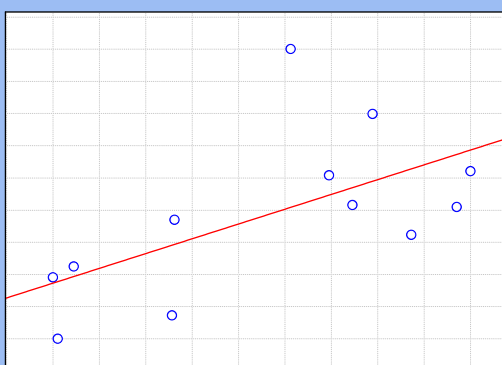
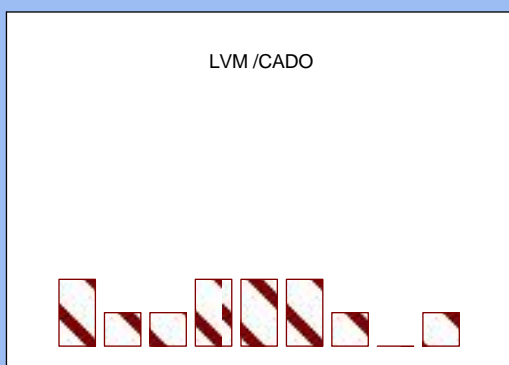
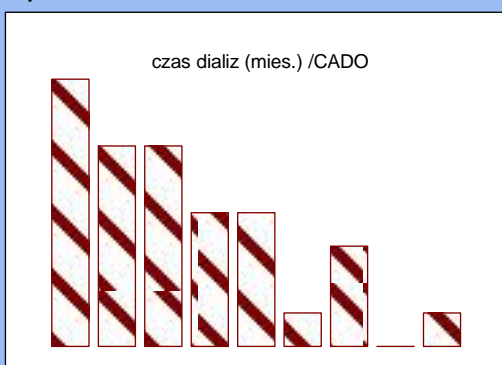
Tab 5

# Wykresy korelacji

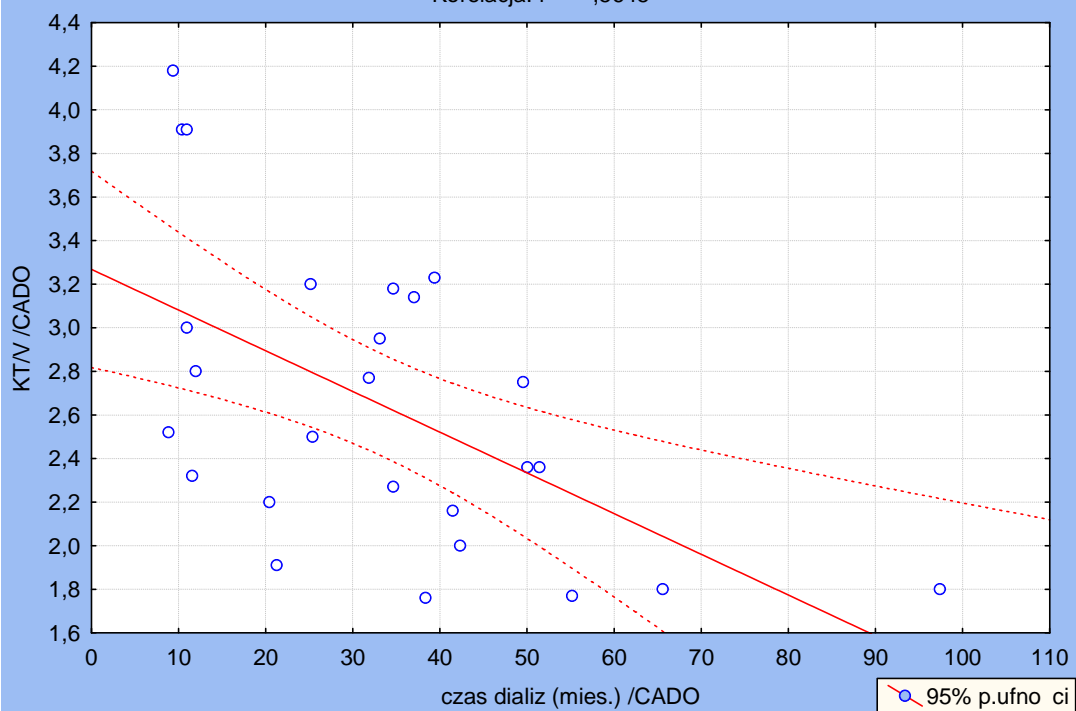
## CADO



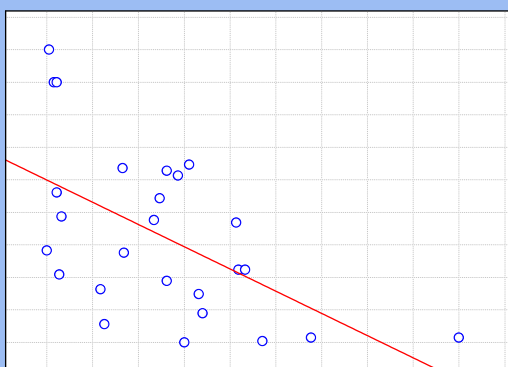
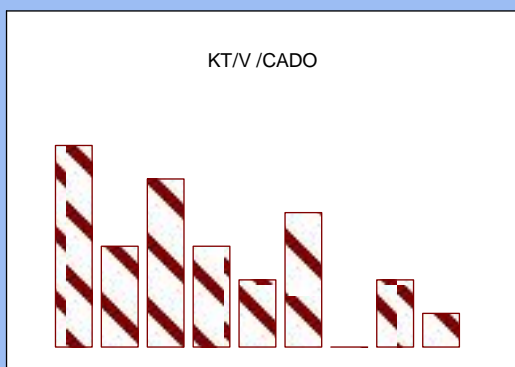
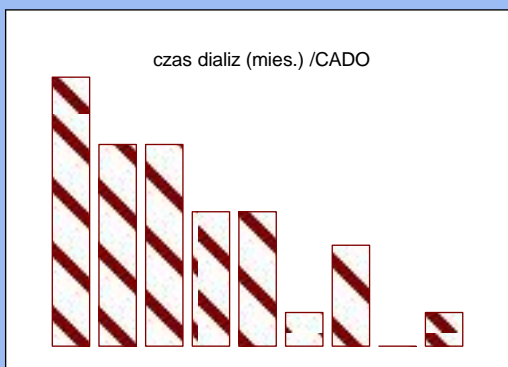
### Korelacje



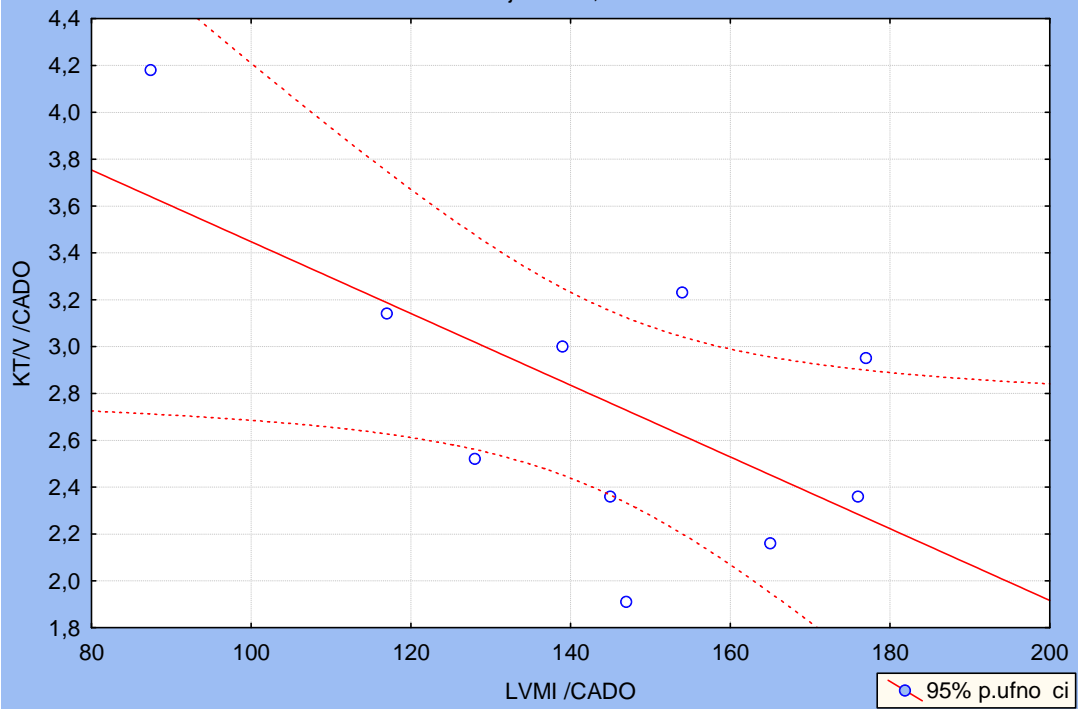
Wykr. rozrzutu: czas dializ (mies.) /CADO vs. KT/V /CADO  
 $KT/V /CADO = 3,2682 - ,0187 * \text{czas dializ (mies.) /CADO}$   
 Korelacja:  $r = -,5645$



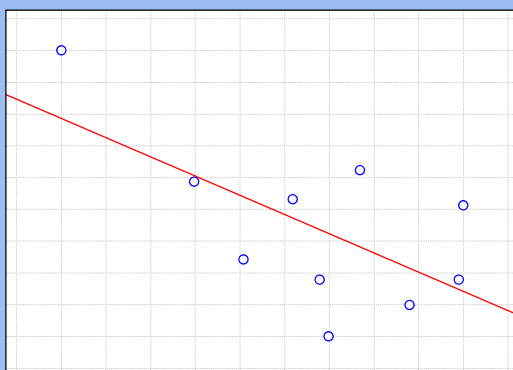
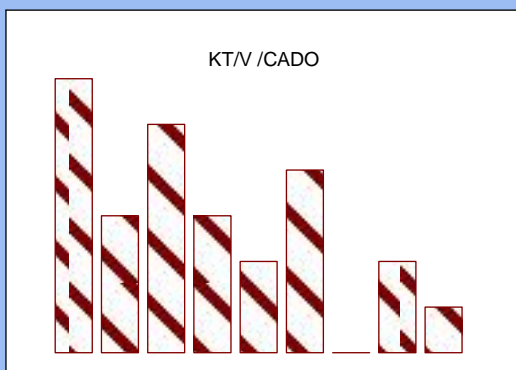
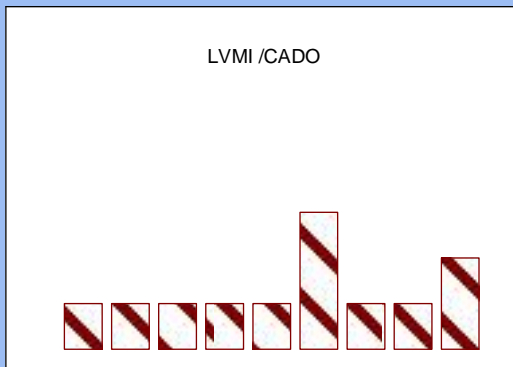
Korelacje



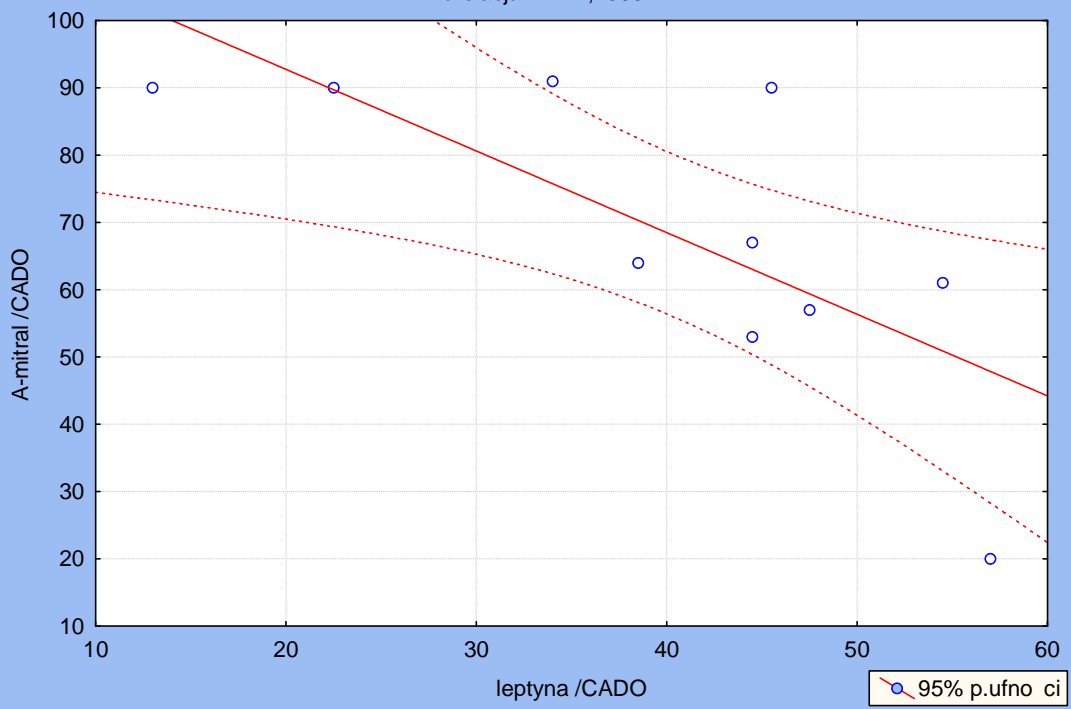
Wykr. rozrzutu: LVMI /CADO vs. KT/V /CADO  
 $KT/V /CADO = 4,9789 - ,0153 * LVMI /CADO$   
 Korelacja:  $r = -,6404$



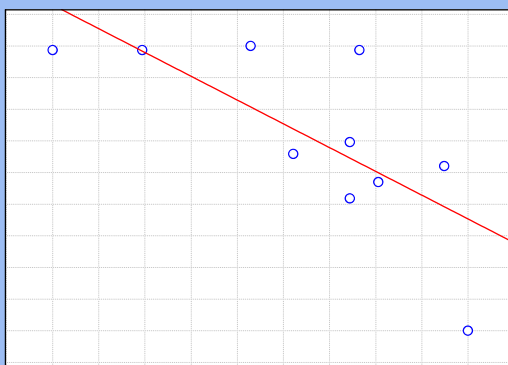
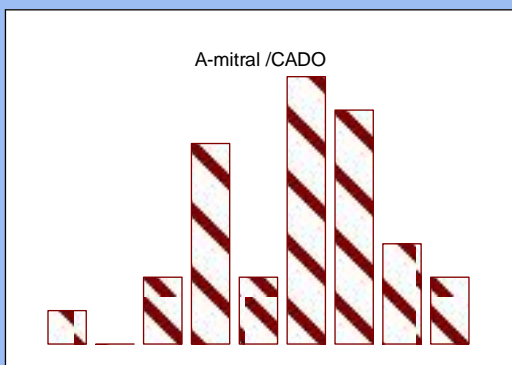
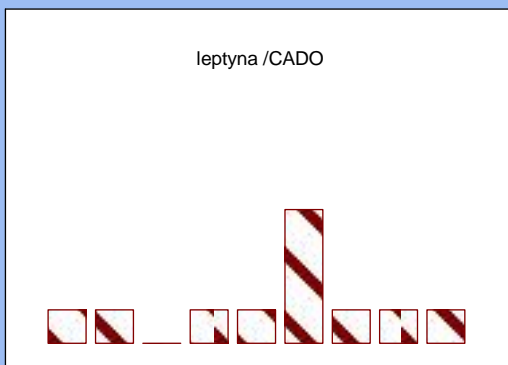
Korelacje



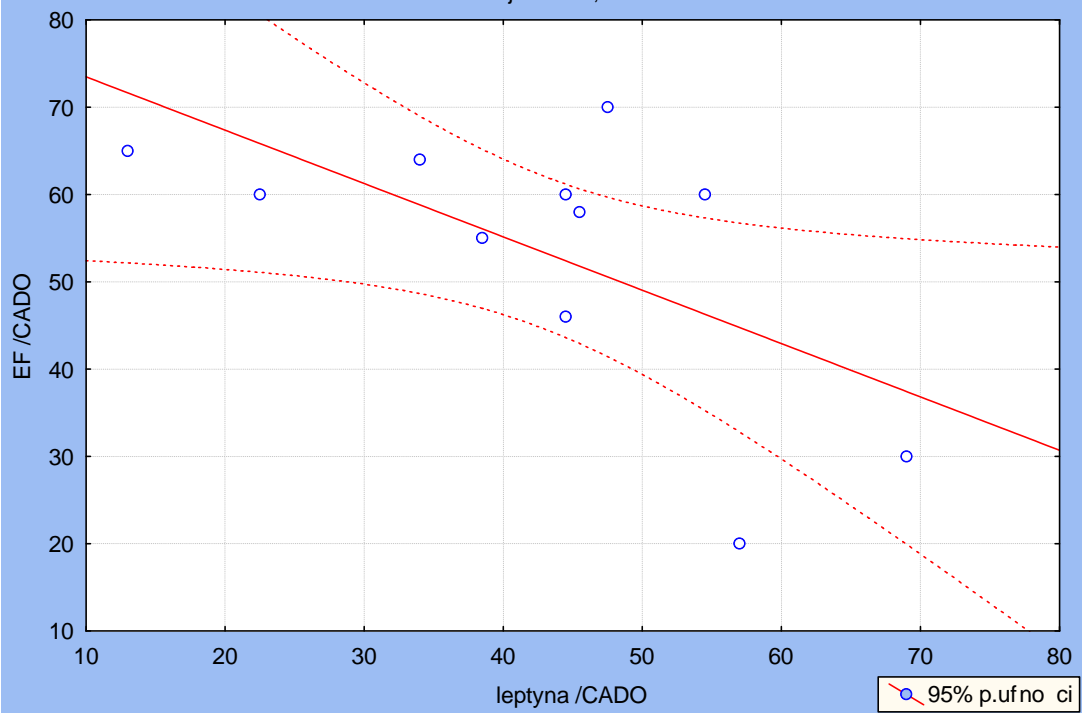
Wykr. rozrzutu: leptyna /CADO vs. A-mitral /CADO  
 $A\text{-mitral /CADO} = 117,02 - 1,214 * leptyna /CADO$   
 Korelacja:  $r = -0,7300$



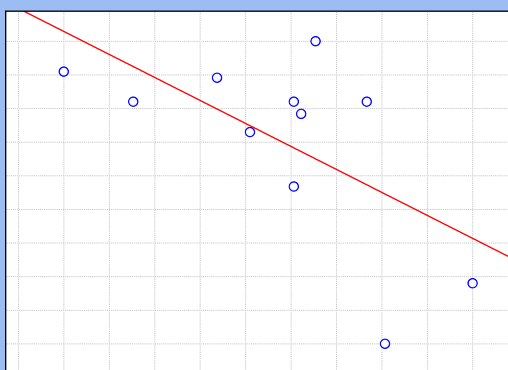
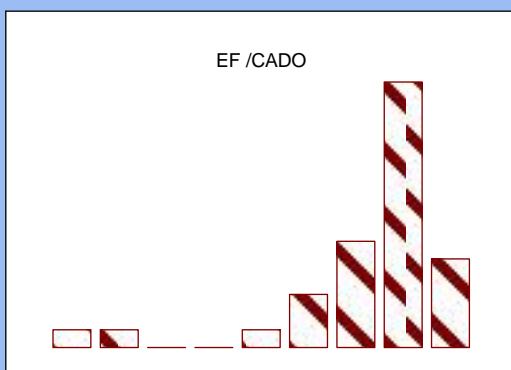
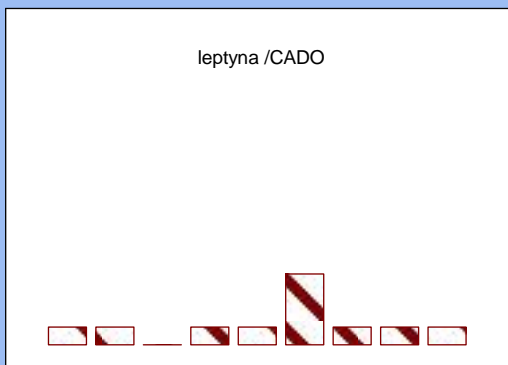
Korelacje



Wykr. rozrzutu: leptyna /CADO vs. EF /CADO  
 $EF /CADO = 79,591 - ,6111 * leptyna /CADO$   
 Korelacja:  $r = -,6188$



Korelacje



## 10. STRESZCZENIE

U chorych leczonych dializ otrzewnową występuje powstanie zaburzeń w układzie krążenia wiążących się zarówno z chorobami podstawowymi jak i leczeniem dializacyjnym, które wdrażane jest wielokrotnie u chorych w podeszłym wieku z obciążonym już wywiadem kardiologicznym.

Celem pracy było ustalenie związku pomiędzy zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej i przewlekłym stanem zapalnym a wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych ambulatoryjnie dializ otrzewnową. Celem dodatkowym była próba odpowiedzi na pytanie:

- czy występowanie u chorych nadciśnienia tętniczego wiąże się z wystąpieniem przerostu lewej komory serca i upośledzeniem jej funkcji skurczowo-rozkurczowej
- czy spadek resztkowej diurezy oraz pogorszenie adekwatności dializy w czasie trwania dializoterapii ma wpływ na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych.

Badania wykonywano w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski. Badaniami objęto 56 chorych (22 mężczyzn, 34 kobiety), średnia wieku wynosiła 57.8 +/- 17.6 lat, średni czas leczenia metodami dializy otrzewnowej 33.6 +/- 25.2 miesięcy. U 48 chorych stosowano metodami ciągłej ambulatoryjnej metody dializy otrzewnowej (CADO) a u 8 chorych metodami automatycznej dializy otrzewnowej (ADO). Ze względu na małą liczebność grupy chorych leczonych metodami ADO nie stosowano rozdzielania na grupy chorych leczonych CADO i ADO.

U 22 chorych rozpoznano nefropatię cukrzycową, u 15 chorób kłębuszkowe zapalenie nerek, u 14 chorób różniące zapalenie nerek i u 5 chorych nefropatię nadciśnieniową.

U chorych wykonano następujące badania:

- echokardiografię
- ocenę grubości kompleksu KIM tętnic szyjnych przy pomocy badania USG
- 4-krotny pomiar ciśnienia tętniczego w ciągu doby

- w surowicy oznaczono stężenie następujących parametrów: morfologii krwi, mocznika, kreatyniny, białka całkowitego, albumin, cholesterolu, trójglicerydów, natywnego parathormonu, wapnia całkowitego, fosforanów nieorganicznych, fetuiny-A, leptyny, CRP, czynnika martwicy nowotworów alfa, interleukiny 6, TIMP i metaloproteiny 9.

- oceniano adekwatność dawki dializy na podstawie wyliczonego wielkości klirensu mocznika  $Kt/V$ . - wykonywano pomiary transportu otrzewnowego za pomocą testu równowagi otrzewnej PET (peritoneal equilibration test). Wyliczano współczynnik D/P dla kreatyniny (stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do jej stężenia w osoczu).

- wykonywano pomiary transportu otrzewnowego za pomocą testu równowagi otrzewnej PET (peritoneal equilibration test). Wyliczano współczynnik D/P dla kreatyniny (stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do jej stężenia w osoczu).

W badaniu echokardiograficznym u 50 chorych wykazano przerost lewej komory serca oraz istotne upośledzenie jej funkcji rozkurczowej. U 44 chorych występowała nadciśnienie tętnicze. Wartość kompleksu śródprętnia media było istotnie wyższe w porównaniu do wartości grupy kontrolnej. Podwyższone stężenie badanych parametrów stanu zapalnego: CRP, TNF alfa, ferrytyny, IL-6, leptyny wykazywało istotną zależność pomiędzy masą lewej komory serca i parametrami jej funkcji skurczowo-rozkurczowej co pośrednio może wskazywać na udział stanu zapalnego w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych dializą otrzewnową. Uzyskane korelacje pomiędzy badanymi parametrami gospodarki fosforanowo-wapniowej a masą lewej komory serca i jej funkcją skurczowo-rozkurczową potwierdzają udział zaburzeń fosforanowo-wapniowych w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u osób chorych dializowanych otrzewnowo. Wielkość dobowej diurezy, czas trwania dializoterapii wykazywało zależność z masą lewej komory i wartością  $Kt/v$  co sugeruje, iż w miarę wydłużania dializoterapii wskutek zmniejszania resztkowej diurezy wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w badanej grupie chorych.



## 11. PI MIENNICTWO

1. Parfrey P.S., Harnett J.D., Foley R.N.: Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1995, 4, 105.
2. Rutkowski B. i wsp. Zespół Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii: Raport o stanie leczenia nerkozastpczego w Polsce ó 2006 r. Drukonsul, Gda sk, 2008.
3. Parfrey P.S.: Cardiac disease in dialysis patients, diagnostics, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, (suppl. 4), 39.
4. Grzegorzewska A.E.: Sposób dializowania a choroba serca w przewlekłej niewydolno ci nerek. *Pol. Merk. Lekarski*, 2006, 20, 453.
5. Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R. et al.: Traditional cardiovascular disease risk factors n dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study . *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, 1918.
6. Kobus G., Maćszko J., My liwiec M.: Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2004, 6, 1425.
7. Fenton S.S.A., Schaubel D.E., Desmeules D.E. et al.: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of and adjusted mortality ratek. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, 30, 334.
8. Takane H., Hakamoto H., Arima H. et al.: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis is effective for patients with severe congestive heart failure. *Adv. Perit. Dial.*, 2006, 22, 141.
9. Rottembourg J.B.: Which dialytic therapy is best for the patient with an unstable cardiovascular system? CAPD is more advantageous than hemodialysis. *Semin. Dial.*, 1992, 5, 212.
10. Kim D., Khanna R., Wu G. et al.: Successful use of continuous ambulatory peritoneal dialysis in refractory hart failure. *Perit. Dial. Bull.*, 1985, 5, 127

11. Rubin J., Ball R.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis as treatment of severe congestive heart failure in the face of chronic renal failure. Report of eight cases. *Arch. Intern. Med.*, 1986, 146, 1533.
12. Hebert M.J., Falardeau M., Pichette V. Et al. : Continuous peritoneal dialysis for patients with severe left ventricular systolic dysfunction and end-stage renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995, 25, 761.
13. Segal L., Covic A.: Cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis arguments pro hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 59.
14. Bianchi G.: Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15 (suppl. 5), 105.
15. Gunal A.I., Ilkay E., Kirciman E. et al.: Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in long-term CAPD and hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Perit. Dial. Int.*, 2003, 23, 563.
16. Canziani M.E., Cendoroglo Neto M., Saragoca M.A. et al.: Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif. Organs*, 1995, 19, 241.
17. Enia G., mallamaci F., Benedetto F.A. et al: Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16, 1459.
18. Takeda K., Nakamoto M., Bada M. et al.: Echocardiographic evaluation In long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis compared with the hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1998, 49, 308.
19. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M. et al: Long- term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.*, 1998, 54, 1720.
20. Hiramatsu T., Furuta S., Kakuta H.: Impact of dialysis modality on ultrasonographic cardiovascular parameters In elderly patients. *Adv. Perit. Dial.*, 2007, 23, 94.

21. Blacher J., Demuth K., Guerin A.P. et al.: Influence of biochemical alternations on arterial stiffness in patients with end-renal disease. *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*, 1998, 18, 535.
22. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. et al.: Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int.*, 1998, 54, 210.
23. Wasilewska A., Taranta-ajanusz K., Zoch-Zwierz W. et al.: Rola metaloproteinaz (MMP) i ich tkankowych inhibitorów (TIMP) w nefrologii. *Przeg. Lek.*, 2009, 9, 485.
24. Hrabec E., Naduk J., Strk M. et al.: Kolagenozyty typu IV (MMP-2 i MMP-9) i ich substraty óbia macierzy pozakomórkowej, hormony, cytokiny, hemokiny i ich receptory. *Post. Biochem.*, 2007, 53, 37.
25. Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinazy MMP, struktura i funkcja. *Postepy Hig. Med. Do wiad.*, 2008, 62, 328.
26. Visse R., Nagase H.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ. Res.*, 2003, 92, 827.
27. Guedez L., Courtemanch L., Stetler-Stevenson M.: Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 induces differentiation and an antiapoptotic phenotype in germinal center B cells. *Blood*, 1998, 92, 1342.
28. Dalboni M. A., Sardenberg C., Andreoli M.C. et al.: Soluble Fas: a novel marker of inflammation in uremia. *Int. Soc. Artif. Organs*, 2003, 27 (8), 687.
29. Hebert M.I., Masse M., Vigneault N. et al.: Soluble Fas is a marker of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Am. J. kidney Dis.*, 2001, 38, 1271.
30. Górcza M., Niemczyk S., Pczek L.: Kliniczne następstwa zwiększonej produkcji cytokin u chorych przewlekle dializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2003, 7, 118.
31. Cecha J., Drabek G., Muc-Wierzego M., et al.: Rola cytokin w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002, 2, 797.

32. Wanner C., Zimmermann J., Shelder R.S., Metzger T.: Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int., Suppl.*, 2002, , 80, 99.
33. Pecoits-Filho R., Baranay P., Lindholm B et al.: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1684.
34. Steinvinkel P., Heimbürger O, Wang T et al.: High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34, 1083.
35. Lagrand W.K., Visser C.A., Hermens W.T.: C-reactive protein as a cardiovascular risk: more than an epiphenomenon? *Circulation*, 1999, 100, 96.
36. Ortega O., Rodriguez I., Gallar P.: Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1105.
37. Ridker P., Cushman M., Stampfer M.: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl. J. Med.*, 1999, 337, 113.
38. Ducloux D., Bresson-Vautrin C., Kribbs M. Et al. : C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.*, 2002, 62, 1417.
39. Lindhal B., Toss H., Siegbahn A. et al.: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *New. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1148.
40. Kalantar-Zadeh K., Kople J.D., Humphreys M.H., Block G.: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial., Transplant.*, 2004, 19, 1507.
41. Zoccali C., Enia G., Tripepi G. et al.: Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 2005, (suppl. 3), s84.

42. Wang A.Y., Wang Woo J., Lan C.V. et al.: Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, 159.
43. Steinvinkel P., Lindholm B., heimburger M., Heimburger O.: Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in predialysis patients: association with malnutrition, inflammation and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, 1624.
44. Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D., Vinas AT al.: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 3003, 18, 113.
45. Aram M.M., Goldwasser P., Erroa M. et al.: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994, 23, 91.
46. Steinvinkel P., Heimburger O., Paultre F.: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1999, 55, 1899.
47. Macdonald C., Rush D., Bertein K. et al.: Production of necrosis tumoral alpha in hemodialysis. *Nephron*, 1993, 65, 273.
48. Augilera A., Codoceo R., Seglas R. Et al.: Anorexigen (TNF-alfa, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters.. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, 1476.
49. Breese E.J., Michie C.A., Nicholls S.W. et al.: Tumor necrosis factor alpha producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1455.
50. Much S.H., Walker Smith J.A.: Medical management of chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin. Gastroenterol.*, 1994, 8, 133.

- 51.Noach L.A., Bosma N.B., Jansen J. et al.: Mucosal tumor necrosis factor-alfa, interleukin-1B, interleukin-8 production in apteints with helicobacter pylori infection. Scand. J. Gastroenterol., 1994, 29, 245.
- 52.Mahony S.M., Tislale M.J.: Induction of weight loss and metabolic alternations by human recombinant tumoral factor necrosis. Br. J. Cancer, 1988, 58, 345.
53. Brenner D., Buck M., Feitelberg S. et al.: Tumor necrosis factor alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cahexia. J. Clin. Invest., 1990, 85, 248.
54. Walls J.: Metabolic acidosis and uremia. Perit. Dial. Int., 1995, 15, ,S36.
55. Fantino M., Wieteska L.: Evidence for a direct central anorectic effect of tumor necrosis alpha in the rat. Physiol. Behav., 1993, 33, 477.
- 56.Steinvinkel P., Lindholm B., Loonquist F. et al.: Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. J. Am. Soc. Nephrol., 2000, 11, 1303.
- 57.Landt M., Parvin C., Dagogo-Jack S. Et al.: Laptin elimination in hiperleptinemic peritoneal dialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant., 1999, 14, 732.
- 58.Kagan A., Haran N., Leschinsky L. et al.: Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. Nephrol. Dial. Transplant., 1999, 14, 400.
- 59.Grunfeld C., Zhao C., Fuller J. et al.: Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. J. Clin. Invest., 1996, 97, 2152.
- 60.Sarraf P., Frederich R.C., Turner E.M.: Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. J. Exp. Med., 1997, 185, 171.
- 61.Perez-Fontan M., Cordido F., Carmona A.R. et al.: Plasma ghrelin levels in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. Nephrol. Dial. Transplant., 2004, 19, 2095.

62. Janicka L., Czekajska-Chebab E., Duma D. et al.: Badanie niektórych czynników ryzyka kalcyfikacji naczyń wieńcowych u pacjentów leczonych dializ otrzewnową. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2006, 4, 314.
63. Wang A.Y., Wang Woo J., Lam C.V. et al.: Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, 159.
64. Stompór T., Pasowicz M., Sućwicz W. et al.: An association between coronary artery calcification score, lipid profile and selected marker of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41(1), 203.
65. Relterowa M., Moe S.M.: Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41(SUPPL. 1), 1.
66. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al.: Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup> (Ca<sub>v</sub>R) receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 1993, 366, 57.
67. Ketteler M., Brandenburg V., Jahnke-Dechent W. et al.: Do not be misguided by guidelines: the calcium-phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 4, 673.
68. Cannata-Andia J., Rodriguez-Garcia M.: Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, (suppl. 11), 16.
69. Ribeiro S., Ramos A., Brandao A. et al.: Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, 2037.
70. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl. J. med.*, 2000, 342, 1478.
71. Braun J., Oldendorf M., Moshage W. et al.: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996, 27, 394.

72. Aman K., Toring J., Kugel B. et al.: Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.*, 2003, 63, 1296.
73. Marchais S.J., Metivier F., Guerin A.P. et al.: Association of hyperphosphatemia with hemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, 2178.
74. Miyamoto K., Ito M., Segawa H. et al.: Molecular targets of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18 (suppl. 3), iii79.
75. Kido S., Miyamoto K., Mizobuchi H. et al.: Identification of regulatory sequences and binding protein in the type II sodium/phosphate cotransporter NPT2 gene responsive to dietary phosphate. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 28256.
76. Nowicka G., Naruszewicz M.: Nadciśnienie tętnicze a wybrane czynniki ryzyka miażdżycy. *Terapia*, 7, 2003, 74.
77. Callister T.Q., Raggi P., Cooil B. et al.: Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1972.
78. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H. et al.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.*, 2003, 63, 793.
79. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D. et al.: Diffuse calcification in human coronary arteries-association of osteopontin with atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 1597.
80. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H. et al.: Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2003, 170 (2), 333..
81. Jersmann H.P., Dransfield I., Hart S.P.: Fetuin-alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin. Sci*, 2003, 105, 273.



82. Schafer C., Heiss A., Schwarz A. et al.: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 357.
83. Wang A.Y.M., Woo J., Lam C.W.K. et al.: Association of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 8, 1676.
84. Hermans M.M. H., Brandenburg V., Ketteler M. et al.: Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006, 5, 1293.
85. ukowska-Szczechowska E., Gosek K.: Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych z nefropati cukrzycow leczonych metod dializy otrzewnowej. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2008, 12, 4, 230.
86. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al.: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2009, 10, 165.
87. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.: American Society of Echocardiography Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Society of Cardiology: Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2006, 7, 79.
88. Paulus W.J., Handoko M.L.: Nowe stanowisko European Society of Cardiology dotycz ce rozpoznawania rozkurczowej niewydolno ci serca ó jakie s gówne przesłania? *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2007, 118, 3, 1.
89. Braksator W., Chybowska B.: Praktyczne podej cie do oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. *Kardiologia na co Dzie* , 2009, 4, 2, 70.
90. Rozentryt P., Nowak J.: Skurczowa i rozkurczowa niewydolno serca. W czym ró ne w czym podobne? *Kardiologia*, 2010, 3

91. Kasprzak J.: Ocena funkcji rozkurczowej lewej komory serca. *Folia Cardiol*, 2001, 8, C5.
92. Ohasi H., Oda H., Ohno M.: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of left ventricular hypertrophy and diabetic nephropathy. *Adv. Perit. Dial.*, 1999, 15, 87.
93. Kobus G., Maćszko J., Mysliwiec M., Bachórzewska-Gajewska H.: Nadcinienie tętnicze u chorych leczonych nerkozastępczo. *Nadcinienie Tętnicze*, 2009, 13, 2, 114.
94. Faller B., Lameire N.: Evolution of clinical parameters and peritoneal function in cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 9, 267.
95. Takeda K., Nakamoto N., Hirakata H. et al.: Disadvantage of long-term CAPD for preserving cardiac performance: an echocardiographic study. *Am.J.Kidney Dis.*, 1998, 32, 482.
96. Cannata J.B., Isles C.G., Brigges J.D. et al.: Comparison of blood pressure control during hemodialysis and CAPD. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 1986, 15, 675.
97. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al.: Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 1998, 9, 267.
98. Hiramatsu T., Furuta S., Kakuta H.: Impact of dialysis modality on ultrasonographic cardiovascular parameters in elderly patients. *Adv. Perit. Dial.*, 2007, 23, 94.
99. Krishnan A., Oreopoulos D.G.: Peritoneal dialysis in congestive heart failure. *Adv.Perit.Dial.*, 2007, 23, 82.
100. Churchill D.N., Thorpe P.E., Nolph K.D. et al.: Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 1998, 9, 1285.
101. Margetts P.J., McMullin J.P., Rabbata C.G., Churchill D.N.: Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia: cause or effect? *Perit.Dial.Int.*, 2000, 20, 14.

102. Steinvinkel P., Chung S.H., Heimbürger O., Lindholm B.: Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit.Dial.Int.*, 2001, 21 (supl.3), s157.
103. Stack A.G., Bloembergen W.E.: A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am.J.Kidney Dis.*, 2001, 38, 992.
104. Stack A.G., Molony D.A., Rahman N.S. et al.: Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int.*, 2003, 64, 1071.
105. ukowska-Szczechowska E., Wystrychowski G., Gosek M., Augustyn M.: Ocena elastyczności naczyń u chorych leczonych nerkozastępczo i po transplantacji nerki. *Problemy lekarskie*, 2006, 45, 3, 211.
106. Kato A., Odamaki M., Takita T. et al.: Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2002, 61, 3, 1143.
107. Wang A.Y., Lai K.N.: The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.*, 2006, 69, 1726.
108. Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al.: Inflammation, residual kidney function and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 2004, 15, 2186.
109. Wang A.Y., Lam C.W., Wang M. et al.: Circulating soluble vascular cell adhesion molecule 1: relationships with residual renal function, cardiac hypertrophy and outcome of peritoneal dialysis patients. *Am.J.Kidney Dis.*, 2005, 45, 715.
110. Shemin D., Bostom A.G., Laliberty P. et al.: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney. Dis.*, 2001, 38.
111. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N.: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis; a reanalysis of the CANUSA study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, , 2001, 12, 2158.
112. Rocco M.V., Frankenfield D.L., Prowant B. et al.: Risk factors for early

mortality in US peritoneal dialysis patients: impact of residual renal function. *Perit. Dial. Int.*, 2002, 22, 371.

113. Wang A.Y., Woo J., Wang M. et al.: Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, 396.

114. Menon M.K., Naimark D.M., Bargman J.M., et al.: Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16, 2207.

115. Wang, A.Y., Wang M., Woo J. et al.: A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.*, 2002, 62, 639.

116. Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al.: Inflammation, residual kidney function and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 2004, 15, 2186.

117. Ates. K., Nergizoglu G., Keven K. et al.: Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.*, 2001, 60, 767.

118. Konings C.J.A.M., Kooman J.P., Schonck P. et al.: Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18, 797.

119. Szeto C.C., Lai K.N., Wong T.Y. et al.: Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am.J.Kidney Dis.*, 1999,34, 1056.

120. Pecoits-Fiho R., Heimbürger O., Barany P. et al;.: Association between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am.J. Kidney Dis.*, 2003, 41, 1212.

121. Churchill D.N., Taylor D.W., Keshaviah P.R.: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J.Am. Soc.nephrol.*, 1996, 7, 198.

122. Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W. et al.: The relative importance

- of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am.J.Kidney Dis.*, 2003, 41, 1293.
123. Paniagua R., Amato D., Vonesh E. et al.: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 2002, 13, 1307.
124. Chung S.H., Heimbürger O., Stenvinkel P.: Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 16, 59.
125. Chen H.Y., Kao T.W., Huang J.W.: Correlation of metabolic syndrome with residual renal function, solute transport rate and peritoneal solute clearance in chronic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.*, 2008, 26, (2), 138.
126. Scholze A., Tepel M.: Role of leptin in reverse epidemiology in chronic kidney disease. *Semin. Dial.*, 2007, 20, (6), 534.
127. Franek E., Niemiec A., Kokot F.: Aspekty patogenetyczne nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Rola leptyny, neuropeptydu Y i erytropoetyny. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002, 4, 403.
128. Adamczak M.: Leptyna óczy jest hipertensynogenna ?. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002, 4, 399.
129. Aguilera A., Velasques E., Bajo M.A.: Systemic inflammation induces endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Vasc.Dis.Prevent.*, 2007, 4, 3, 217.
130. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Dytfeld J., Miczke A., et al.: Ocena wybranych wskaźników stanu zapalnego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznymi cechami zespołu metabolicznego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2005, 9, 3, 194.
131. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G.G. et al.: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidatin and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16, 1189.
132. Wang A.Y., Woo J., Lam C.W.: Is a single time point C-reactive protein

- predictive of outcome in peritoneal dialysis patients ? *J. Am.Soc.nephrol.*, 2003, 14, 1871.
133. Stenvinkel P., Lindholm B.: C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it ? *Blood Purif.*, 2005, 23, 72.
134. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J.: Il-10, Il-6 and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia ó the good , the bad, and the ugly. *Kidney Int.*, 2005, 67, 1216.
135. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M.: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe heart failure. *M. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 236.
136. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., et al.: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 1201.
137. Cecha J., Drabek G., Muc-Wierzgo M., Romanowski W., et al.: Rola cytokin a patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002, 2, 8, 797.
138. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486.
139. National Kidney Foundation :K/DOQI Clinical Practice Guidelines for managing Dislipidemia in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.*,2003, 41, (suppl. 3), s1.
140. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A.: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. Role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 2004, 291, 451.
141. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M.: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2002, 61, 1887.
142. Hoeg J.M., Feurstein I.M., Tucker E.E.: Detection and quantitation of

- calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb., 1994, 14, 1066.*
143. Proudfoot D., Davis J.D., Skepper J.N.: Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation, 2002, 106, 3044.*
144. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J.: Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc., Biol., 1997, 17, 680.*
145. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A.: Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J.Am. Coll.Cardiol., 1998, 31, 126.*
146. Taylor A.J., Burke A.P., O'Leary P.G.: A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation, 2000, 101, 1243.*
147. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R et al.: Association of low fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis : a cross-sectional study. *Lancet, 2003, 361, 827.*
148. Stenvinkel P., Wang K., Quereshi A.R.: Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int., 2005, 67, 2383.*
149. Wang A.Y., Woo J., Lam C.W.: Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant., 2005, 20, 1676.*
150. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and

- cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 695.
151. Gruppen M.P., Groothoff J.W., Prins M.: Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: A Dutch cohort study. *Kidney Int.*, 2003, 63, 1058.
  152. Wang A.Y., Wang M., Woo J.: Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, 159.
  153. Taylor A.J., Feuerstein I., Wong H.: Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am. Heart J.*, 2001, 141, 463.
  154. Ahmed S., O'Neill K.D., Hood A.F.: Calciphylaxis is associated with hiperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001, 37, 1267.
  155. Canavese C., Cesarani F., Stratta C.: Dramatic worsening of vascular calcifications after kidney transplantation in spite of early parathyroidectomy. *Clin. Nephrol.*, 2000, 54, 487.
  156. Stompor T., Pasowicz M., Sućwicz W.: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected marker of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41, 2003.
  157. Bonifacio D.L., Malineni K., Kadakia R.A.: Coronary calcification and cardiac events after percutaneous intervention in dialysis patients. 2001, 8, 133.
  158. Reynolds J.L., Skepper J.N., Mc Nair R. et al.: Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005., 16, 2920.
  159. Miyamoto K., Ito M., Segawa H. et al.: Molecular targets of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18, (suppl. 3), 79.



160. Wang A.Y., Lam C.W., Chan I.H, Wang M et al.: Long-term mortality and cardiovascular risk stratification of peritoneal dialysis patients using a combination of inflammation and calcification markers. *Nephrol. Dial Transplant.*, 2009, 24, 3826.
161. Papadopoulos D.P., Moysakis I., Makris T.k., we al.: Clinical significance of matrix metalloproteinases activity in acute myocardial infarction. *Eur. Cytokin Netw.*, 2005, 16, 2, 152.
162. Papalambros E., Sigala F., Georgopoulos S. Et al.: Vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9 expression in human carotid atherosclerotic plaques: relationship with plaque desrabilization via neovascularization. *Cerebrovasc. Dis.*, 2004, 18, 2, 160.
163. Ebihara I., Nakamura T., Tomino Y., et al.: Metalloproteinase-9 mRNA expression in monocytes from patients with chronic renal failure. *Am. J.Nephrol.*, 1998, 18, 4, 305.
164. Pawlak K., Pawlak D., Mysliwiec M.: Circulating beta-chemokines and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system in hemodialyzed patients ó role of oxidative stress. *Cytokine*, 2005, 31, 1, 18.

