

**UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
w POZNANIU**

Małgorzata Janków

**Wpływ terapeutycznych zmian stylu życia
na wskaźnik insulinooporności u chorych leczonych
powtarzaną hemodializą**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

**Prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych**

Poznań 2018

**Serdeczne podziękowania dla
Pani Prof. dr hab. n. med. Alicji E. Grzegorzewskiej
za nieustającą motywację, wielką pomoc i zaangażowanie
na każdym etapie powstawania tej pracy,
ale także za zawodową inspirację.**

SPIS TREŚCI

1	SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW	6
2	WSTĘP	9
2.1	Definicja i podział insulinooporności	9
2.2	Zjawisko insulinooporności w przewlekłej chorobie nerek.....	12
2.3	Czynniki wpływające na insulinooporność wynikające z przewlekłej choroby nerek	14
2.4	Metaboliczne konsekwencje insulinooporności.....	19
2.5	Metody rozpoznawania insulinooporności	22
2.6	Fruktozoamina.....	24
2.7	Oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości i ich autoprzeciwiactwa.....	26
2.8	Dyslipidemia u chorych z PChN.....	27
2.8.1	Cele leczenia pacjentów z dyslipidemią i PChN	32
2.9	Lecnicze zmiany stylu życia (TLC) w korygowaniu dyslipidemii	32
2.10	Rola statyn w leczeniu dyslipidemii chorych leczonych powtarzaną hemodializą ...	34
3	CELE PRACY	37
4	MATERIAŁ I METODYKA.....	39
4.1	Badani chorzy.....	39
4.2	Grupa kontrolna	41
4.3	Protokół badania.....	41
4.3.1	Badanie przekrojowe	43
4.3.2	Badanie prospektywne.....	43
4.4	Zakres badań	46
4.4.1	Oceniane wskaźniki demograficzne	46
4.4.2	Oceniane wskaźniki kliniczne	46
4.4.3	Oceniane wskaźniki laboratoryjne.....	47
4.5	Metodyka badań laboratoryjnych.....	47

4.5.1	Metodyka oznaczania insuliny	48
4.5.2	Metodyka oznaczania fruktozoaminy.....	48
4.5.3	Metodyka oznaczania MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL i pozostałych badań laboratoryjnych.....	49
4.5.4	Parametry wyliczane.....	50
4.6	Sposób analizy wyników badanych chorych	52
4.7	Analiza statystyczna wyników	53
4.8	Przesłanki etyczne.....	54
4.9	Inne informacje dotyczące badania.....	54
5	WYNIKI	56
5.1	Wyniki badania przekrojowego	56
5.1.1	Porównanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów z dyslipidemią leczonych IHD oraz osób zdrowych.....	56
5.1.2	Korelacje insuliny, HOMA-IR i fruktozoaminy ze wskaźnikami demograficznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi chorych leczonych IHD	69
5.2	Wyniki badania prospektywnego.....	81
5.2.1	Zmiany w profilu lipidów w całej grupie pacjentów podczas badania prospektywnego.....	81
5.2.2	Porównanie skuteczności TLC i ATO w odniesieniu do profilu lipidów w całej grupie pacjentów.....	82
5.2.3	Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z DM i bez DM	86
5.2.4	Porównanie wpływu TLC na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z DM i bez DM	91
5.2.5	Porównanie wpływu leczenia ATO na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z DM i bez DM.....	101
5.2.6	Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów leczonych IHD z ZM i bez ZM.....	111
5.2.7	Porównanie wpływu TLC na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z ZM i bez ZM.....	117

5.2.8	Porównanie wpływu leczenia ATO na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z ZM i bez ZM	127
5.3	Analiza przyczyn zgonów hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią.....	134
5.3.1	Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych w odniesieniu do wybranych parametrów	135
5.3.1.1	Śmiertelność całkowita	135
5.3.1.2	Zgony z powodu chorób serca	143
5.3.1.3	Zgony z powodu udaru mózgu	147
5.3.1.4	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	151
6	DYSKUSJA	156
7	WNIOSKI.....	169
8	STRESZCZENIE.....	171
9	ABSTRACT.....	174
10	PIŚMIENNICTWO	178
11	SPIS TABEL.....	191
12	SPIS RYCIN	193

1 SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AlbF	fruktozoamina korygowana albuminami (ang. <i>Albumin-Corrected Fructosamine</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
anty-OxLDL	autoprzeciwciała przeciwko oksydowanym lipoproteinom o niskiej gęstości (ang. <i>Autoantibodies against Oxidised Low Density Lipoproteins</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Asparate Aminotransferase</i>)
ATO	atorwastatyna (ang. <i>Atorvastatin</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CMIA	metoda immunochemiluminescencyjna (ang. <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
CRP	białko C - reaktywne (ang. <i>C - Reactive Protein</i>)
CV	współczynnik zmienności (ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
DBW	sucha masa ciała (ang. <i>Dry Body Weight</i>)
DM	cukrzyca (ang. <i>Diabetes Mellitus</i>)
DO	dializa otrzewnowa
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
eKt/V	skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (ang. <i>Equilibrated Kt/V</i>)
EPO	erytropoetyna (ang. <i>Erythropoietin</i>)
ESA	czynniki stymulujące erytropoezę (ang. <i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i>)
FPG	glikemia na czczo (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GGT	gamma - glutamylotransferaza (ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>)
GLM	ogólne modele liniowe (ang. <i>General Linear Models</i>)
HbA_{1C}	hemoglobina glikowana (ang. <i>Glycated Hemoglobin</i>)
HDL-Ch	frakcja cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (ang. <i>High - Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
He	wzrost (ang. <i>height</i>)
Hi	obwód bioder (ang. <i>hip circumference</i>)

HOMA-IR	wskaźnik insulinooporności HOMA (ang. <i>Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IgG	immunoglobulina G (ang. <i>Immunoglobulin G</i>)
IHD	powtarzana hemodializa (ang. <i>Intermittent Hemodialysis</i>)
Il-6	interleukina 6 (ang. <i>Interleukin 6</i>)
IR	insulinooporność (ang. <i>Insulin Resistance</i>)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL-Ch	frakcja cholesterolu związanego z lipoproteinami o małej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
MAP	wartość średniego ciśnienia tętniczego (ang. <i>Mean Arterial Pressure</i>)
MDA-OxLDL	modyfikowane malondialdehydem oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>Modified Oxidised Low Density Lipoproteins</i>)
MUAC	obwód mierzony w połowie ramienia (ang. <i>Mid - Upper Arm Circumference</i>)
nie-HDL-Ch	frakcja cholesterolu pochodzącego z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (ang. <i>Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
NBT	błękit nitrotetrazolowy (ang. <i>Nitro Blue Tetrazolium Chloride</i>)
NO	tlenek azotu (ang. <i>Nitric Oxide</i>)
OxLDL	oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>Oxidised Low Density Lipoproteins</i>)
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. <i>Inhibitor Activator Plasminogen 1</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
PTH	parathormon (ang. <i>Parathyroid Hormone</i>)
ROC	ROC (ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
RRrozk	wartość ciśnienia rozkurczowego
RRsk	wartość ciśnienia skurczowego
SCr	stężenie kreatyniny w surowicy (ang. <i>Serum Creatinine</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
TCh	cholesterol całkowity (ang. <i>Total Cholesterol</i>)

TG	triglicerydy (ang. <i>Triglycerides</i>)
TLC	lecnicze zmiany stylu życia (ang. <i>Therapeutic Lifestyle Changes</i>)
WC	obwód pasa (ang. <i>Waist Circumference</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WHeR	wskaźnik talia - wzrost (ang. <i>Waist to Height ratio</i>)
WHiR	wskaźnik talia - biodra (ang. <i>Waist to Hip Ratio</i>)
WKT	wolne kwasy tłuszczowe
VLDL-Ch	cholesterol związany z lipoproteinami o bardzo małej gęstości (ang. <i>Very Low - Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
ZM	zespół metaboliczny

2 WSTĘP

2.1 Definicja i podział insulinooporności

Insulinooporność (ang. *Insulin Resistance*, IR) oznacza zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy. IR określa się także, jako stan niedostatecznej odpowiedzi na prawidłowe stężenie insuliny i wynikającą z tego hiperinsulinemię [1-2].

Rozróżniamy trzy rodzaje mechanizmów prowadzących do powstania oporności na działanie insuliny: przedreceptorowy, receptorowy i poreceptorowy.

Klasycznym przykładem IR przedreceptorowej jest tzw. „zespół zmutowanej insuliny”, z obecnością genetycznie uwarunkowanej, nieprawidłowej budowy endogennej cząsteczki insuliny. W zespole tym obserwujemy występowanie prawidłowej reakcji na insulinę egzogenną i oporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny [1].

IR może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń, liczby, czynności lub struktury receptora insulinowego. Gen receptora insulinowego zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu 19. Receptory insulinowe obecne są na powierzchni wszystkich komórek ustroju, ale w największej liczbie zlokalizowane są na powierzchni adipocytów i hepatocytów (a tylko nieliczne na erytrocytach). Receptor insulinowy jest glikoproteiną, zbudowaną z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β [3]. Za mechanizm oporności receptorowej odpowiedzialne jest zmniejszenie liczby receptorów insulinowych (zjawisko „down - regulation”), zmniejszenie powinowactwa receptorów do insuliny, a także zaburzenia czynności lub struktury samego receptora. W zjawisku „down - regulation” hiperinsulinemia towarzyszy redukcji liczby receptorów insulinowych [4]. Zmiany czynnościowo-morfologiczne w receptorach mogą być też spowodowane przez liczne mutacje receptora insulinowego. Mutacje te mogą prowadzić do upośledzonego wiązania insuliny z receptorem, zmniejszenia aktywności kinazy tyrozynowej związanej z podjednostką B receptora, zaburzeń procesu transportu receptora do błony komórkowej lub zakłóconej syntezy cząsteczki receptora insulinowego [1]. W poreceptorowym mechanizmie IR wyróżniamy m.in. zaburzenia procesów sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego oraz zaburzenia struktury i funkcji transporterów glukozy do wnętrza komórki [1, 3].

Insulinooporność może przyjmować dwie postaci: obwodową i wątrobową. Postać obwodowa, rozwijająca się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej, powoduje upośledzenie wychwytu i utylizacji glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasilenie lipolizy w tkance tłuszczowej, czego następstwem jest zwiększone uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Postać wątrobowa dotyczy hepatocytów, powoduje niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzanie frakcji cholesterolu związanego z lipoproteinami o bardzo małej gęstości (ang. *Very Low - Density Lipoprotein Cholesterol*, VLDL-Ch) i triglicerydów (ang. *Triglycerides*, TG) [1].

Zjawisko IR stanowi ciągle „gorący” temat kliniczno - diagnostyczny. IR jest obecnie nie tylko przedmiotem wielu prowadzonych badań naukowych, ale także z uwagi na swoje znaczenie kliniczne staje się nowym, potencjalnie istotnym celem działań terapeutycznych. Nadal jednak niewiele wiemy na temat znaczenia klinicznego IR u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i chorych leczonych nerkozastępczo, w tym leczonych powtarzaną hemodializą (ang. *Intermittent Hemodialysis*, IHD). Dane zebrane w oparciu o dostępne piśmiennictwo wskazują, że przewlekłe leczenie nerkozastępcze może sprzyjać rozwojowi IR.

Zwiększający się z roku na rok odsetek otyłych pacjentów z PChN będzie prawdopodobnie jeszcze podnosił rangę zjawiska oporności tkanek na insulinę u chorych z zaawansowaną PChN [5]. Światowa epidemia otyłości, a w następstwie tego dalszy wzrost populacji chorych na cukrzycę (ang. *Diabetes Mellitus*, DM) typu 2 i rosnący w tej grupie odsetek chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających w perspektywie terapii nerkozastępczej, zarysowują skalę problemu, z którym będą musieli się zmierzyć w niedalekiej przyszłości lekarze wielu specjalności, w tym nefrolodzy. Przypomnijmy, że w Polsce w 2010 r. główną przyczyną inicjowania terapii nerkozastępczej wśród nowo kwalifikowanych chorych była cukrzycowa choroba nerek i stanowiła ona 24,0% włączonych do leczenia [6]. IR nie musi być związana jedynie z cukrzycą, która jest obecnie najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i dializoterapii, ale podwyższone wskaźniki IR obserwuje się również w populacji chorych z niewydolnością nerek, której przyczyną wyjściową nie jest cukrzyca [7].

Oporność tkanek na insulinę odgrywa główną rolę w zespole metabolicznym (ZM) i jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PChN wśród pacjentów bez rozpoznanej DM [8-10]. ZM i jego składowe są związane z albuminurią i jawnym białkomoczem [8, 11-12]. Wykazano też, że istnieje silna zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (ang. *High - Density Lipoprotein Cholesterol*,

HDL-Ch), wykładnikami stanu zapalnego i IR w grupie nieotyłych, hemodializowanych chorych bez DM. Dodatkowo stwierdzono, iż stężenie HDL-Ch w surowicy jest dobrym parametrem, który można wykorzystać w celu wyodrębnienia pacjentów wysokiego ryzyka [8, 13]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że otyłość centralna poprzedza rozwój IR i pozostałych elementów ZM, a następnie jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych i DM typu 2 [14-16]. Pojawiają się jednak coraz liczniejsze przesłanki naukowe, przemawiające za tym, że podłożem wszystkich zmian zaliczanych do ZM jest najprawdopodobniej trzewna tkanka tłuszczowa i jej aktywność prozapalna [14, 17]. Obecnie podkreśla się istnienie silnego związku pomiędzy otyłością brzuszną a IR. Przeprowadzone obserwacje wskazują jednak, że IR i inne zaburzenia metaboliczne mogą występować również u pacjentów o prawidłowej masie ciała [14, 18-19]. Nie ma w tym sprzeczności, ponieważ wykazano, że pacjenci z IR, mimo prawidłowej masy ciała, charakteryzują się nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej i przewagą tkanki tłuszczowej zgromadzonej w górnej części ciała, której ilość jest ściśle związana z IR [14, 19]. W ostatnich latach odkryto, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym metabolicznie narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym. Odgrywa ona bardzo ważną rolę w dystrybucji i magazynowaniu kwasów tłuszczowych, reguluje homeostazę i metabolizm energetyczny, kontroluje apetyt, a także działanie insuliny i aktywność prozapalną. Uważa się, że substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, zwane adipokinami, zaangażowane w proces utrzymania równowagi energetycznej organizmu, stanowią ogniwo łączące nadmierną masę ciała, oporność na działanie insuliny, miażdżycę i DM typu 2. Adipokiny stanowią bardzo liczną grupę różnych cząsteczek białkowych (enzymy, cytokiny, czynniki wzrostu, hormony), które są zarówno swoiście wydzielane przez adipocyty, jak również przez inne komórki i tkanki w organizmie, takie jak śródbłonek naczyniowy, czy komórki krwi. Do adipokin należą m.in. leptyna, adiponektyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworów α (ang. *Tumor Necrosis Factor α* , TNF- α), interleukina (ang. *Interleukin*) 6, inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. *Inhibitor Activator Plasminogen 1*, PAI-1), angiotensynogen (białko uczestniczące w regulacji ciśnienia krwi), białko przenoszące estry cholesterolu (ang. *Cholesterol Ester Transfer Protein*, CETP), białko stymulujące acylację, adiposyna identyczna z czynnikiem D dopełniacza, białko chemotaksji monocytów - 1 (ang. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1), enzymy biorące udział w biosyntezie steroidów i wiele innych [14, 20-22]. Do długoterminowych skutków zwiększonej IR należą: rozwój cukrzycy typu 2, zaburzenia naczyniowe i nowotwory.

2.2 Zjawisko insulinooporności w przewlekłej chorobie nerek

Insulinooporność rozwija się w PChN wraz ze zmniejszającą się szacunkową wielkością filtracji kłębuszkowej (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) już we wczesnych etapach choroby nerek, najczęściej przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m² p. c. Zaburzenie wrażliwości tkanek na insulinę obserwowane we wczesnych stadiach PChN, bez względu na przyczynę choroby nerek, wykazali już Fliser i wsp. [23]. Stwierdzili oni, że IR mierzona za pomocą metody dożylnego testu tolerancji glukozy (ang. *Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test*, FSIVGTT) była obecna już we wczesnym okresie PChN, nawet wtedy gdy GFR pozostawał jeszcze w granicach normy. Co ciekawe, wartość IR nie korelowała z wartością GFR uczestników badania. Pierwsze dane na temat oporności tkanek na insulinę u pacjentów z PChN pojawiły się w piśmiennictwie pod koniec lat siedemdziesiątych XX wieku. Następnie De Fronzo i wsp. [24] w 1981 r. wykazali, że u chorych z PChN kategorii G5, głównym miejscem powstawania oporności na insulinę są tkanki obwodowe. Równocześnie nie stwierdzili oni upośledzenia stymulowanego insuliną wychwytu glukozy przez wątrobę ani zahamowania wątrobowej syntezy glukozy [24]. Kolejne badania prowadzone przez tę grupę badaczy, opublikowane w 1982 r., wykazały, że głównym czynnikiem decydującym o IR u chorych z niewydolnością nerek jest zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę, przy czym zaburzone są głównie poreceptorowe szlaki przekazywania sygnału [1, 25]. Opublikowane w 2002 r. przez Shinohara i wsp. [26] badanie prospektywne wykazało po raz pierwszy, że IR jest niezależnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN kategorii G5 bez współistniejącej DM leczonych IHD. Stwierdzono, że wpływ IR na ryzyko sercowo-naczyniowe był niezależny od wieku, wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI), współistniejącego nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii oraz stężenia białka C - reaktywnego (ang. *C - Reactive Protein*, CRP) a także obecności wcześniejszych powikłań naczyniowych. Nie zaobserwowano istotnej korelacji pomiędzy IR a śmiertelnością z przyczyn niesercowych [26-27]. Jak już wspomniano, IR u hemodializowanych pacjentów bez DM jest niezależnym, silnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Schyłkowej PChN towarzyszy wiele czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, a choroby układu sercowo-naczyniowego (tj. niewydolność sercowo-naczyniowa, ostry zespół wieńcowy, nagła śmierć sercowa, ostra niewydolność serca) są ciągle główną przyczyną zgonów pacjentów hemodializowanych i stanowią około 56% całkowitej liczby zgonów tych

chorych [6]. Szacuje się, że ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia jest w tej populacji ponad 10 - krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [28], a roczna śmiertelność pacjentów w schyłkowym stadium PChN wynosi od 15 - 25% [29]. Wzrost śmiertelności w grupie chorych z PChN jest związany nie tylko z występowaniem tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, DM, hipercholesterolemia, czy rodzinny wywiad w kierunku choroby wieńcowej, ale jest również pochodną zaburzeń związanych ze środowiskiem mocznicowym: przewlekłym stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym, opornością na środki stymulujące erytropoezę (ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*, ESA) i niedokrwistością, wtórną nadczynnością przytarczyc i niedoborem witaminy D, kwasicy nieoddechową oraz zwiększonym uwapnieniem ścian tętnic [8, 30]. Istotne znaczenie przypisuje się funkcji, jaką pełni tkanka tłuszczowa, w szczególności trzewna, która odgrywa bardzo ważną rolę w sekrecji wielu adipocytokin, których stężenie w PChN znacznie wzrasta. Nie można pominąć roli, jaką w rozwoju IR w PChN odgrywają czynniki genetyczne, brak aktywności fizycznej równoważny z siedzącym trybem życia, wysokokaloryczna dieta, stosowane leki i proces starzenia. Wszystkie te dane wskazują, że przyczyna IR towarzyszącej PChN wydaje się być wieloczynnikowa i bardzo skomplikowana.

Do rozwoju chorób układu krążenia szczególnie przyczyniają się dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, stres oksydacyjny i aktywacja układu renina - angiotensyna-aldosteron. Badania kliniczne dowodzą istnienia „zespołu sercowo-nerkowego”, w którym istnieje ścisła współzależność pomiędzy uszkodzeniem nerek i niewydolnością serca. Każda składowa zespołu może nasilać progresję niewydolności obu narządów, np. PChN może sprzyjać lub pogarszać przebieg niewydolności serca i odwrotnie.

Insulinooporność, jako niezależny predyktor śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie chorych z zaawansowaną PChN [26] jest uznawana za nietradycyjny czynnik ryzyka [31-32]. Współistnienie IR i ZM u dializowanych chorych stanowi szczególnie niekorzystne połączenie [33]. IR w tej grupie chorych związana jest z większą zachorowalnością i śmiertelnością, ponieważ bierze udział w etiopatogenezie wyniszczenia białkowo-energetycznego (niezależnego czynnika zmniejszającego przeżycie tych chorych), miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych [5]. Metaboliczne, dotyczące stanu odżywienia i sercowo-naczyniowe powikłania PChN w konsekwencji mogą powodować nieprawidłowości w działaniu insuliny [34]. Zatem IR może stanowić bardzo ważny cel terapeutyczny, który

pośrednio może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN.

Od dawna sugerowano, że rozpoczęcie terapii nerkozastępczej w postaci dializ u pacjentów z nieodwracalną niewydolnością nerek ma korzystny wpływ na zmniejszenie IR. Kobayashi i wsp. [27, 35] w 2000 r. wykazali zmniejszenie się wykładników IR u tych chorych niezależnie od rodzaju rozpoczętej terapii nerkozastępczej: IHD lub dializy otrzewnowej (DO).

U pacjentów z PChN kategorii G5 bez rozpoznanej DM, IR manifestuje się łagodną hiperglikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy, co potwierdzają przeprowadzone badania po doustnym lub dożylnym obciążeniu glukozą. Chorzy mogą rozwijać hiperglikemię lub utrzymywać normoglikemię kosztem hiperinsulinemii [24, 36]. Zmiany te są często maskowane poprzez obniżenie metabolizmu i klirensu insuliny, co jest obserwowane, gdy eGFR obniża się do poziomu 15 - 20 ml/min/1,73 m² p. c. Gdy eGFR utrzymuje się w przedziale pomiędzy 20 a 40 ml/min/1,73 m² p. c., okołocewkowy wychwyty insuliny zwiększa się w celu utrzymania klirensu nerkowego insuliny [37]. W PChN degradacja insuliny w tkankach innych niż nerki takich, jak wątroba i mięśnie, jest osłabiona, również czas półtrwania samej insuliny jest wydłużony. Przypuszcza się, że akumulacja toksyn mocznicowych, mająca miejsce w okresie PChN kategorii G4-G5, może hamować degradację insuliny, zwłaszcza w wątrobie. Pomimo, iż wątroba jest odpowiedzialna za usuwanie około 50% insuliny drogą krążenia wrotnego [38], głównym miejscem powstawania IR są tkanki obwodowe. To tkanka tłuszczowa jest najważniejszym miejscem powstawania IR u chorych w schyłkowym okresie PChN, ponieważ jest odpowiedzialna za wykorzystanie mniej niż 2% glukozy.

2.3 Czynniki wpływające na insulinooporność wynikające z przewlekłej choroby nerek

Czynniki wpływającymi na rozwój IR wynikającymi z uwarunkowań obecnych w PChN są: przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny, adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową, niedokrwistość, wtórna nadczynność przytarczyc, niedobór witaminy D oraz kwasica nieoddechowa.

Ważnym czynnikiem patogenetycznym IR u pacjentów z PChN, korelującym dodatnio z nasileniem oporności na insulinę, jest przewlekły stan zapalny i towarzyszący mu stres oksydacyjny [7, 39]. Etiologia stanu zapalnego w PChN jest złożona i wieloczynnikowa.

Przyczynia się do niej obniżony klirens cytokin zapalnych przy jednoczesnym istnieniu warunków do ich wzmożonej produkcji, do których należy kontakt krwi z błoną dializacyjną (zwłaszcza w przypadku błon bioniezgodnych), przedostawanie się do krwi endotoksyn z płynu dializacyjnego oraz obecność sztucznych materiałów z dostępu naczyniowego. Stan zapalny jest również związany z akumulacją toksyn mocznicowych [tzw. średnich cząsteczek, m.in. parathormonu (ang. *Parathyroid Hormone*, PTH)], podwyższonym stężeniem wydzielanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin o właściwościach prozapalnych, a także częstym współistnieniem u pacjentów z PChN chorób, pierwotnie już związanych z toczącym się procesem zapalnym (DM, miażdżyca, przewlekłe infekcje, niewydolność serca) [7, 39]. Podobnie, jak w innych chorobach przewlekłych, chorzy z PChN prezentują miernie nasilony, ogólnoustrojowy stan zapalny, którego wyznacznikiem są podwyższone stężenia CRP, IL-6, TNF- α i IL-1 β [8, 40].

W ostatnich latach zainteresowanie wielu badaczy skupia czynność endokrynną tkanki tłuszczowej. Wydziela ona wiele hormonów, czyli adipokin, nazywanych również adipocytokinami, dla podkreślenia ich podobieństwa z cytokinami i właściwości prozapalnych. Do najważniejszych adipokin należą: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, a także TNF- α i IL-6. Adipokiny są produkowane zarówno przez adipocyty, jak i przez makrofagi obecne w tkance tłuszczowej. Stężenie adipokin w osoczu u pacjentów z PChN jest znacznie podwyższone, głównie z uwagi na zmniejszone ich wydalanie. W tej grupie pacjentów są one uznawane za czynnik przyczyniający się do wielu zaburzeń metabolicznych, w tym głównie podkreśla się ich udział w rozwoju niedożywienia, wyniszczenia, miażdżycy, w nasilaniu stanu zapalnego, a także zwraca się uwagę na ich możliwą rolę w etiopatogenezie IR [7]. Przeprowadzone już wcześniej badania wykazały, że pochodzące z tkanki tłuszczowej cytokiny prozapalne wywierają bezpośrednie działanie hamujące na sygnalizację insuliny w mięśniach, co stanowi ścisły związek pomiędzy IR a ogólnoustrojowym stanem zapalnym [41]. Otyłość lub brzuszna akumulacja tkanki tłuszczowej jest związana ze stresem oksydacyjnym i upośledzonym działaniem insuliny u chorych z PChN. Axelsson i wsp. [42] w 2004 r. zaobserwowali dodatnią zależność pomiędzy rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej i stanem zapalnym u chorych z PChN kategorii G5 oraz silną korelację pomiędzy wykładnikami stanu zapalnego i aterogennym profilem lipidowym. Utrata masy ciała może zmniejszać stan zapalny i stres oksydacyjny oraz obniżać ryzyko sercowo-naczyniowe w tej populacji [43].

Pierwszą odkrytą i do tej pory już dość dobrze poznaną adipokina jest leptyna. W znacznym stopniu zaburza ona chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych i może powodować uszkodzenia naczyń poprzez działanie proaterogenne i prozapalne [8, 44]. Podwyższone stężenie leptyny obserwuje się zarówno u chorych leczonych IHD, jak i u leczonych DO, przy czym chorzy leczeni DO mają z reguły wyższe stężenia leptyny, co jest związane z większą ilością trzewnej tkanki tłuszczowej, będącą konsekwencją obciążenia glukozą obecną w płynach stosowanych do DO [7, 45-46]. Wykazano również, że znacznie zwiększone stężenie leptyny u pacjentów z zaawansowaną PChN koreluje z podwyższonym stężeniem insuliny w osoczu [47]. Wskazuje to, że IR i hiperinsulinemia mogą przyczyniać się do wysokich stężeń leptyny w PChN. Obserwacje te sugerują również, że wydzielanie insuliny przez trzustkę może być zmniejszone u pacjentów z hiperleptynemią, a w związku z tym bardzo wysokie stężenia leptyny mogą odgrywać rolę w zmniejszaniu stymulowanego glukozą wydzielania insuliny przez trzustkę i powodować nietolerancję glukozy u pacjentów z PChN [47]. W związku z tym podwyższone stężenie leptyny wiąże się z większą IR mierzoną za pomocą wskaźnika insulinooporności HOMA (ang. *Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance*, HOMA-IR) [48]. Wykazano również, że leptyna może stymulować oksydację kwasów tłuszczowych i wychwyt glukozy przez komórki, zwiększając aktywność kinazy zależnej od 5' - adenosinomonofosforanu (ang. *5' - adenosine monophosphate - activated kinase*, AMPK) i wywierać w ten sposób podobne do adiponektyny działanie uwrażliwiające na insulinę [7, 49]. Wysokie stężenie leptyny, związane z IR i ZM, niezależnie od BMI, zależy od masy tkanki tłuszczowej i otyłości centralnej [48]. Jednak to, czy usunięcie podwyższonego stężenia leptyny poprzez dializę może przełożyć się na potencjalną poprawę apetytu, stanu odżywienia, chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych i innych klinicznych korzyści u pacjentów z PChN, wymaga jeszcze dalszych badań [50].

Adiponektyna posiada właściwości antyaterogenne, przeciwzapalne, a także uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny [51]. Połączenie się adiponektyny z receptorem (AdipoR) doprowadza do aktywacji AMPK, co prowadzi do zwiększenia oksydacji kwasów tłuszczowych w komórkach mięśni szkieletowych, nasilenia metabolizmu glukozy, a w hepatocytach do hamowania glukoneogenezy [7, 52]. Te uwrażliwiające na insulinę skutki działania adiponektyny są dodatkowo wzmagane nasileniem ekspresji i transportu do błony komórkowej przenośników glukozy, a także stymulującym wpływem na postreceptotrowe szlaki przekazywania sygnału insuliny w mięśniach szkieletowych [7].

U osób otyłych obserwuje się znacznie niższe stężenia adiponektyny, w przeciwieństwie do innych adipokin, których stężenie zwiększa się wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej i dodatnio koreluje z BMI. Obniżone stężenie adiponektyny uważa się za czynnik zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [7, 53]. Stężenia adiponektyny u chorych z PChN, w tym u chorych dializowanych, są nawet kilkukrotnie wyższe niż u osób zdrowych. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w stężeniu adiponektyny u pacjentów leczonych IHD lub DO [52]. Jak wykazało badanie przeprowadzone przez Zoccali i wsp. [52], w grupie pacjentów leczonych IHD stężenie adiponektyny było odwrotnie proporcjonalne do wartości BMI, stężenia insuliny i wartości HOMA-IR [52]. Nie wyjaśniono jednoznacznie, dlaczego mimo wyższych stężeń adiponektyny chorzy z PChN, w tym pacjenci leczeni IHD, częściej zapadają na choroby sercowo-naczyniowe i mają wyższą IR. Niewykluczone, że ten paradoksalnie niekorzystny wpływ wysokiego stężenia adiponektyny u pacjentów leczonych IHD jest konsekwencją jednocześnie toczącego się procesu wyniszczenia, retencji sodu i przeciążenia objętościowego [8].

Kolejną adipokiną jest rezystyna wydzielana przez makrofagi rezydujące w tkance tłuszczowej. Rezystyna może zaburzać odpowiedź immunologiczną i przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju miażdżycy poprzez modulowanie aktywności śródbłonna [8, 54]. Stężenie rezystyny w krążeniu jest silnie związane z GFR i markerami zapalenia w PChN, natomiast nie łączy się z IR [8, 55-56].

Biologiczna rola wisfatyny, która należy do grupy adipokin, nie jest jeszcze w pełni poznana mimo przeprowadzenia wielu badań. Jest ona wydzielana przez adipocyty tkanki tłuszczowej i naciekające ją makrofagi, obecna jest także w hepatocytach, komórkach mięśni szkieletowych, szpiku, makrofagach i niektórych nowotworach. Adipokinę tę na początku zidentyfikowano jako czynnik wzrostu dla wczesnych komórek B (ang. *Pre-B-cell colony enhancing factor*). Wisfatyna wykazuje właściwości insulinomimetyczne i wiąże się bezpośrednio z receptorem dla insuliny (w innym miejscu niż insulina), wyzwała jego fosforylację, co prowadzi do zwiększonego wychwytywania glukozy *in vitro* i *in vivo*. Wykazuje również wpływ hipoglikemiczny, wzmagając wychwyt glukozy przez komórki insulinowrażliwe, tj. adipocyty i miocyty, a także hamuje glukoneogenezę wątrobową. Zwiększa magazynowanie TG w preadipocytach i stymuluje adipogenezę. Stężenie wisfatyny silnie koreluje z masą tkanki tłuszczowej trzewnej, a słabo z masą tkanki tłuszczowej podskórnej. Ważnych danych dostarczyła metaanaliza Changa i wsp. [57], w której ocenie poddano korelacje między stężeniem wisfatyny a otyłością/nadwagą, DM typu 2, IR, ZM oraz

chorobą sercowo-naczyniową. Badacze wykazali, że stężenie wisfatyny było wyższe u osób z otyłością/nadwagą, DM typu 2, ZM i chorobą sercowo-naczyniową. Stężenie wisfatyny korelowało także dodatnio z IR. Wisfatyna prawdopodobnie odgrywa także rolę w patogenezie miażdżycy poprzez indukowanie dysfunkcji śródbłonna i zwiększanie stężenia białek adhezyjnych i zapalnych [czynnika adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1), rozpuszczalnej cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych 1 (VCAM-1), selektyny, IL-6 i IL-8].

U pacjentów z PChN stężenie wisfatyny ulega znacznemu zwiększeniu, co jest związane z postępującą utratą funkcji filtracyjnej nerek. Badania Axelssona i wsp. [58] wykazały, że stężenia wisfatyny były wyższe u pacjentów z PChN kategorii G5 w porównaniu do osób z grupy kontrolnej i chorych z PChN kategorii G3-G4. Nie odnotowano również znaczących różnic pomiędzy pacjentami z DM i bez DM. Stężenie wisfatyny korelowało ujemnie z eGFR, dodatnio z IL-6, CRP i VCAM-1, kluczowym markerem uszkodzenia śródbłonna. Wysokie stężenie wisfatyny w osoczu było predyktorem zwiększonej umieralności chorych z PChN [58].

Istnieją dowody na to, że witamina D i PTH odgrywają ważną rolę w patogenezie nietolerancji glukozy i IR u pacjentów z PChN. IR obserwowana już we wczesnym okresie PChN koreluje odwrotnie ze stężeniem 25 - hydroksy witaminy D [25(OH)D] [8, 59]. Metabolizm witaminy D jest istotnie zaburzony w PChN, a zaburzenia te powstają już we wczesnych etapach choroby i postępują wraz z obniżaniem się GFR [8, 60]. Jak wykazano, stężenie 25(OH)D w osoczu koreluje z tolerancją glukozy, funkcją komórek beta trzustki oraz IR mierzoną przy pomocy testów: doustnego obciążenia glukozą i metodą klamry hiperglikemicznej [8, 61]. Istotny niedobór witaminy D może stanowić czynnik ryzyka rozwoju IR i ZM [8, 62]. Mechanizmy poprzez które PTH osłabia wrażliwość na insulinę są jeszcze mało poznane. Dostępne dane wskazują na to, że leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z PChN poprzez korekcję retencji fosforanów poprawia tolerancję glukozy i zwiększa wydzielanie insuliny [8, 63]. Podawanie kalcytriolu pacjentom z wtórną nadczynnością przytarczyc leczonym IHD jest związane ze zwiększeniem wydzielania insuliny w odpowiedzi na wahania stężenia glukozy, a zmiana ta wynika ze zmniejszenia stężenia wewnątrzkomórkowego wolnego wapnia [8, 64].

Kwasica nieoddechowa, związana z zaburzeniami funkcji nerek, odgrywa również istotną rolę w powstawaniu IR w PChN. Niezależnie od pierwotnej choroby nerek, spadek GFR jest związany z wyrównawczym wzrostem produkcji amoniaku w pozostałej czynnej

tkance nerki. Ten mechanizm adaptacyjny ma na celu utrzymanie dostatecznej eliminacji kwasów pomimo uszkodzenia nerki. Zwiększone wytwarzanie amoniaku jednocześnie staje się istotnym bodźcem do aktywacji dopełniacza poprzez szlak alternatywny i stanowi jeden z czynników aktywujących proces zapalny, powodujący włóknienie śródmiąższowe, co nieuchronnie prowadzi do dalszego obniżania się GFR. Kwasica nieoddechowa powoduje kilka poważnych działań niepożądanych w organizmie: stymuluje resorpcję i hamuje tworzenie się kości, hamuje wytwarzanie witaminy D, powoduje wzrost katabolizmu mięśniowego i zmniejszone wytwarzanie albuminy, niekorzystnie wpływa na metabolizm glukozy i powoduje wzrost IR, zmniejsza produkcję hormonów tarczycy i zwiększa akumulację β_2 -mikroglobuliny [65].

Pacjenci z PChN kategorii G5 mają zazwyczaj niską tolerancję wysiłku, co może przyczyniać się do narastania IR i innych zaburzeń metabolicznych [66]. Wdrożenie umiarkowanego programu treningu wytrzymałościowego może poprawić niektóre zaburzenia metaboliczne i wrażliwość na insulinę. Korekcja niedokrwistości za pomocą terapii ESA u pacjentów leczonych IHD prawdopodobnie też przyczynia się do poprawy tolerancji wysiłku. Znaczną poprawę tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę stwierdzono u pacjentów leczonych IHD po 6 lub 9 miesiącach leczenia niedokrwistości za pomocą erytropoetyny (ang. *Erythropoietin*, EPO) [67]. Obserwowana poprawa tolerancji wysiłku po leczeniu EPO może być ważnym czynnikiem poprawy metabolizmu glukozy u pacjentów z PChN.

2.4 Metaboliczne konsekwencje insulinooporności

Do chwili obecnej najlepiej poznano i przeanalizowano następstwa metaboliczne IR w grupie chorych bez PChN. Obejmują one zaburzenia gospodarki węglowodanowej i gospodarki lipidowej, zaburzenia funkcji śródbłonna i koagulologiczne, aktywację stanu zapalnego oraz hiperurykemię.

Chorzy z potwierdzoną IR w obserwacjach klinicznych najczęściej prezentują prawidłowe stężenia glukozy we krwi na czczo, jednak pomimo to, częściej rozwija się u nich nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy w porównaniu z grupą chorych z zachowaną IR. Insulinooporność powoduje zarówno zmniejszenie tkankowego zużycia, jak i wzrost wątrobowego wytwarzania glukozy, co łącznie prowadzi do rozwoju hiperglikemii. Zaburzenia te są w początkowym okresie kompensowane poprzez zwiększenie wydzielania insuliny, głównie poprzez wydłużenie późnej fazy wydzielania insuliny.

Zwrócono również uwagę na fakt, że zaburzeniu ulega stosunek insulina/proinsulina, na korzyść aterogenicnej proinsuliny. Z biegiem czasu zaburzenia prowadzą do stopniowego pogorszenia funkcji komórek β i do ujawnienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w postaci DM [68].

Rozwijająca się IR nieuchronnie prowadzi do powstania zaburzeń gospodarki lipidowej. Powstająca dyslipidemia o profilu aterogennym charakteryzuje się występowaniem tzw. *triady lipidowej*, czyli podwyższonego stężenia TG w osoczu, obniżonego stężenia frakcji HDL-Ch oraz obecnością w osoczu nieprawidłowych pod względem wielkości i składu cząsteczek LDL, tzw. *małych, gęstych LDL* (ang. *Small Dense Low - Density Lipoproteins* - sdLDL). Stężenie frakcji cholesterolu związanego z lipoproteinami o małej gęstości (ang. *Low - Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-Ch) jest najczęściej umiarkowanie zwiększone. Aterogenność tej dyslipidemii związana jest z niskim stężeniem HDL-Ch oraz z obecnością we krwi sdLDL. Charakteryzują się one mniejszym powinowactwem do fizjologicznego receptora dla LDL w porównaniu do zwykłych cząsteczek LDL, co powoduje, że dłużej utrzymują się w krążeniu. Mniejsze rozmiary warunkują łatwiejsze ich przenikanie pod śródbłonek, gdzie wiążą się z proteoglikanami ściany naczyniowej [69]. Mniejsza zawartość cholesterolu, z którą wiąże się również mniejsza zawartość rozpuszczalnych w tłuszczach antyoksydantów, powoduje, że sdLDL łatwiej ulegają oksydacji. Rezultatem tego jest niekontrolowany napływ utlenionych cząsteczek małych, gęstych LDL do makrofagów w ścianach tętnic, przekształcanie ich w komórki piankowate, co inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej. Właściwości te warunkują duży potencjał aterogenny sdLDL. Obecność sdLDL u pacjentów z ZM powoduje, że faktyczne ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich wyższe niż wynikałoby to ze stężenia LDL-Ch, które może być prawidłowe. Uważa się, że ilość cząsteczek LDL-Ch, mierzona przy pomocy stężenia apolipoproteiny B (ang. *Apolipoprotein B*, Apo B) może być lepszym wskaźnikiem ryzyka wieńcowego niż rutynowe oznaczanie stężenia LDL-Ch, ponieważ około 90% Apo B w surowicy jest związane z cząsteczkami LDL-Ch, zawierającymi po jednej cząsteczce Apo B [69]. Oznaczanie stężenia Apo B u pacjentów z wyjściowo prawidłowymi stężeniami LDL-Ch wydaje się być przydatne do oceny skuteczności leczenia aterogenicnej dyslipidemii (np. przy zastosowaniu statyn). Równoważną metodą wykorzystywaną do oceny ryzyka wieńcowego u pacjentów z ZM może być oznaczanie stężenia cholesterolu innego niż HDL-Ch (ang. *Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*, nie-HDL-Ch), którego stężenie koreluje ze stężeniem Apo B [70].

Niskie stężenie HDL-Ch uważane jest za czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wynika to z roli, jaką pełni HDL-Ch w ochronie przed rozwojem miażdżycy. Korzystne znaczenie przypisuje się zwrotnemu transportowi cholesterolu, który polega na zabieraniu przez cząsteczki HDL-Ch wolnego cholesterolu z makrofagów ściany tętnicy i przenoszeniu go do wątroby [70].

Pacjenci z IR wykazują defekt w zależnym od insuliny zużyciu glukozy przez komórki mięśniowe i zahamowanie procesu lipolizy w adipocytach. W stanie insulinooporności w komórkach wątrobowych dochodzi do wzrostu wydzielania VLDL-Ch, wzrasta również podaż TG w wątrobie i jednocześnie zanika hamujące działanie insuliny na syntezę VLDL-Ch. Rezultatem tego jest zwiększone wytwarzanie VLDL-Ch przez wątrobę. W warunkach fizjologicznych proces ten jest hamowany przez insulinę w mechanizmie hamowania mobilizacji WKT z tkanek obwodowych, głównie z trzewnej tkanki tłuszczowej [69].

W utrzymaniu homeostazy naczyniowej bardzo ważną rolę odgrywa śródbłonek naczyniowy, który reguluje napięcie naczyń, wpływa na proces krzepnięcia i fibrylizy, a także na produkcję cytokin i molekuł adhezyjnych, regulujących proces odpowiedzi zapalnej. Najważniejszymi substancjami produkowanymi przez śródbłonek i mającymi właściwości rozszerzania bądź kurczenia naczyń są: tlenek azotu (ang. *Nitric Oxide*, NO), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (ang. *Endothelium - Derived Relaxing Factor*, EDRF), prostaglandyny, angiotensyna II i endotelina. Do czynników generowanych przez śródbłonek i regulujących procesy krzepnięcia i fibrylizy należą m.in: NO, tkankowy aktywator plazminogenu, heparyna, PAI-1 oraz czynnik tkankowy. Proces migracji leukocytów do ściany naczyń i poza łożysko naczyniowe jest kontrolowany przez molekuły adhezyjne, m.in. VCAM-1 i ICAM-1. Zaburzenie funkcjonowania jednej z wymienionych składowych lub najczęściej ich kombinacja powoduje proces dysfunkcji śródbłonka. Proces ten najczęściej przybiera postać przewlekłego zapalenia i zapoczątkowują go czynniki antagonizujące homeostazę, prowadząc do zwiększenia skurczu naczyń, nasilenia procesów krzepnięcia i migracji leukocytów do ścian tętnic. Do czynników tych należą: IR, hiperglikemia, hipercholesterolemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu, które są równocześnie czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [70]. Zaobserwowano, że u zdrowych pacjentów insulina zwiększa rozkurcz tętnic zależny od śródbłonka naczyniowego, natomiast w grupie osób z rozpoznaną IR zmniejszona jest synteza NO, prowadząc do upośledzenia funkcji rozkurczowej śródbłonka. Ważnym markerem

wskazującym na uszkodzenie śródbłonna naczyniowego jest zwiększone wydalanie albuminy z moczem, które stanowi zarazem czynnik ryzyka chorób serca i naczyń [68, 71]. Innym wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna korelującym z albuminurią jest podwyższone stężenie czynnika von Willebranda. W grupie chorych z IR obserwuje się również podwyższone stężenie PAI-1 oraz fibrynogenu [68, 72]. Jednocześnie wykazano też zależność pomiędzy wydzielaniem prekursora insuliny - proinsuliny oraz produktów jej konwersji i stężeniem oraz aktywnością PAI-1. Dowiedziono, że podwyższone stężenie insuliny i proinsuliny jest związane ze zwiększeniem stężenia fibrynogenu i PAI-1 już w okresie przedcukrzycowym [68, 73].

Grupa chorych z potwierdzoną IR wykazuje również podwyższone stężenia IL-6 i CRP, co jest odbiciem toczącego się u tych chorych przewlekłego procesu zapalnego. Zgodnie z doniesieniami CRP może być również traktowane, jako predyktor oporności na insulinę. Badania epidemiologiczne wykazały istotną korelację pomiędzy stężeniem CRP a BMI, obwodem talii, skurczowym ciśnieniem tętniczym, stężeniem glukozy i insuliny na czczo oraz IR [68].

Insulinooporność powoduje również zwiększoną aktywność mediatora procesu zapalnego - endoteliny-1, która zwiększa napięcie ściany mięśniowej naczyń, pobudza układ renina - angiotensyna oraz wpływa stymulująco na przerost mięśniówki gładkiej naczyń. IR powoduje nasilenie procesu zapalnego i przez to pośrednio bierze udział w rozwoju miażdżycy, ale stwierdzono również odwrotną korelację, która wskazuje, że to przewlekły proces zapalny, toczący się w tkance tłuszczowej odgrywa istotną rolę w rozwoju IR związanej z otyłością [68].

Zaobserwowano również, że wraz z rozwojem IR dochodzi do zmniejszenia nerkowego klirensu kwasu moczowego. Jest to związane ze wzmożoną reabsorpcją sodu, czego następstwem jest zwiększone wchłanianie innych związków m.in: kwasu moczowego. Badania, które przeprowadzono w grupie zdrowych osób wskazują na związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy i wrażliwością tkanek na insulinę. Można przypuszczać, że hiperinsulinemia jest czynnikiem powodującym hiperurykemię [68].

2.5 Metody rozpoznawania insulinooporności

Jak już wcześniej wspomniano, IR określamy, jako zmniejszenie wrażliwości narządów docelowych na biologiczne efekty działania insuliny. Główne biologiczne działania insuliny to m.in: stymulacja wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe, hamowanie

wytwarzania glukozy w wątrobie oraz lipolizy w tkance tłuszczowej. Istnieje wiele metod wykorzystywanych do pomiarów oporności na insulinę. Każda z metod ma swoje zalety, wady oraz inny poziom trudności, co więcej różne metody służą do oceny różnych aspektów metabolizmu glukozy i insuliny. Niektóre metody oceniają IR w stanie dynamicznym w przeciwieństwie do stanu statycznego. Testy dynamiczne oceniają IR wtedy, kiedy w organizmie dochodzi do wydzielania glukozy lub insuliny. W tym przypadku glukoza jest głównie usuwana przez mięśnie szkieletowe, a wyniki testów oceniają głównie obwodową oporność na insulinę. Testy statyczne oceniają wrażliwość na insulinę na czczo, w tej sytuacji wrażliwość na insulinę jest głównie wyrażona przez zdolność insuliny do regulacji produkcji glukozy przez wątrobę, co jest odzwierciedleniem głównie wątrobowej oporności na insulinę [74]. Do testów dynamicznych należy m.in: metoda euglikemicznej klamry metabolicznej opracowana przez De Fronzo i wsp. [75], uznawana za złoty standard pomiaru wrażliwości na insulinę. Metoda ta polega na pomiarze ilości glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w warunkach doświadczalnie uzyskanej hiperinsulinemii (w granicach fizjologicznych stężeń poposiłkowych). Test ten obejmuje zmienny, dożylny wlew 20% glukozy z równoczesnym stałym dożylnym wlewem insuliny, pomiary glikemii dokonywane są w odstępach, co 5 minut w arterializowanej krwi żyłnej, oceniana jest również zmienność w dawkowaniu glukozy potrzebnej do uzyskania glikemii na stałym poziomie w stosunku do stałych ilości podawanej insuliny. Uzyskiwana wartość M (mg/kg/min lub mmol/kg/min) odzwierciedla wielkość wychwytu glukozy przez komórki w jednostce czasu. Inną stosowaną metodą dynamiczną jest FSIVGTT, opracowany przez Bergmana i wsp. [76], a także doustny test tolerancji glukozy (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT). Pomiary wykonywane za pomocą testów dynamicznych są złożone, pracochłonne, kosztowne i obciążające chorego, dlatego w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywany jest matematyczny model oceny insulinooporności - *Homeostatic Model Assessment* (HOMA). Wskaźnik HOMA-IR (HOMA1) został opracowany w 1985 r. przez Matthews'a i wsp. [77].

Wartość tego współczynnika obliczamy ze wzoru:

$$\text{HOMA-IR (mmol/l x } \mu\text{U/ml)} =$$

$$\text{stężenie glukozy na czczo (mmol/l) x stężenie insuliny na czczo (} \mu\text{U/ml) / 22,5}$$

lub

$$\text{HOMA-IR (mg/dl x } \mu\text{U/ml)} =$$

stężenie glukozy na czczo (mg/dl) x stężenie insuliny na czczo (μ U/ml) / 405.

Wartości HOMA-IR przewyższające 1,0 przemawiają za insulinoopornością [77-78].

HOMA 2 - wskaźnik zmodyfikowany przez Levy i wsp. w 1996 r. można wyliczyć przy pomocy oprogramowania komputerowego dostępnego na www.ocdem.ox.ac.uk.

HOMA-IR obrazuje pętlę sprzężenia zwrotnego pomiędzy wątrobą, komórkami β trzustki i stężeniem glukozy regulowanym wątrobową produkcją glukozy zależną od insuliny, podczas gdy stężenie insuliny zależy od odpowiedzi komórek β trzustki na stężenia glukozy. Obniżone wydzielanie insuliny pod wpływem stymulacji glukozą odzwierciedla deficyt funkcji komórek β trzustki. Podobnie IR odzwierciedla obniżoną wątrobową produkcję glukozy pod wpływem hamującego efektu insuliny [78]. Badania, m.in. Bonora i wsp. [79] oraz Strączkowskiego i wsp. [80], wykazały doskonałą korelację pomiędzy euglikemiczną kłamrą i HOMA-IR u pacjentów z różnym stopniem tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę. Shoji i wsp. [14, 81] wykazali, że HOMA-IR może być alternatywną techniką oceny oporności na insulinę u pacjentów z lub bez niewydolności nerek.

2.6 Fruktozoamina

Fruktozoaminą lub *izoglukozaminą* nazywamy białka osocza krwi, głównie albuminy, które uległy procesowi glikacji. Oznaczanie fruktozoaminy jest dostępne w diagnostyce laboratoryjnej od lat osiemdziesiątych XX wieku. Stężenie fruktozoaminy koreluje ze stopniem wyrównania glikemii w przebiegu cukrzycy i jest podobnie jak HbA_{1c} wykorzystywane do monitorowania efektów leczenia, ponieważ retrospektywnie ocenia stężenia glukozy we krwi. Z uwagi na okres półtrwania albuminy, który wynosi 14 - 20 dni (średnio 17 dni), stężenie fruktozoaminy najczęściej świadczy o wyrównaniu cukrzycy w okresie 2 - 3 tygodni od oznaczenia. Podwyższone stężenie fruktozoaminy oznacza, że w ciągu 2 - 3 tygodni poprzedzających oznaczenie fruktozoaminy stężenia glukozy były podwyższone: im wyższe stężenie fruktozoaminy, tym wyższe były średnie stężenia glukozy. Tendencja do zmiany stężeń fruktozoaminy z prawidłowych na podwyższone może wskazywać na niewystarczające wyrównanie cukrzycy, którego przyczyną może być nadmierne spożywanie węglowodanów przez pacjenta, zbyt mała dawka leków hipoglikemicznych albo mniejsza skuteczność dotychczasowego leczenia. Przejściowy wzrost stężenia glukozy we krwi mogą powodować nagłe zachorowania lub silny stres. Osoby

zdrowe mają stężenia fruktozoaminy poniżej 285 $\mu\text{mol/l}$, stężenia 286 - 350 $\mu\text{mol/l}$ wskazują na wyrównaną metabolicznie cukrzycę, natomiast stężenia powyżej 350 $\mu\text{mol/l}$ odpowiadają cukrzycy niewyrównanej. Kryteria te zostały przyjęte dla pacjentów z prawidłową czynnością filtracyjną nerek [82]. Do tej pory nie są znane kryteria, które powinny zostać zastosowane w ocenie pacjentów z PChN.

Oznaczanie HbA_{1C} jest powszechniej wykorzystywane, dostępnejsze i tańsze niż oznaczanie fruktozoaminy. Ponadto, przewlekłe podwyższone stężenie HbA_{1C} jest uznanym predyktorem rozwoju powikłań cukrzycowych - retinopatii, nefropatii i neuropatii [83], natomiast wyniki badań, oceniających wpływ stężenia fruktozoaminy na rozwój powikłań cukrzycowych, są nadal nieliczne i niejednoznaczne [84-85]. Istnieją jednak sytuacje i stany kliniczne, w których może być zalecany pomiar fruktozoaminy zamiast HbA_{1C} [86-87].

Do stanów takich należą:

1. Potrzeba szybkiej oceny skuteczności zmiany farmakologicznego sposobu leczenia cukrzycy, zmiany diety lub aktywności fizycznej.
2. Cukrzyca ciężarnych. Cukrzyca w ciąży wymaga uzyskania u matki prawidłowych stężeń glukozy i bardzo dobrego wyrównania profilu glikemii w krótkim czasie, stąd w monitorowaniu leczenia insuliną stosuje się samokontrolę glikemii i preferuje systematyczne oznaczanie fruktozaminy.
3. Ostra lub układowa choroba, w której wprowadzone zmiany w leczeniu, np. dołączenie kortykosteroidoterapii systemowej, mogą zmienić zapotrzebowanie na glukozę i insulinę u osoby chorej na cukrzycę.
4. Choroby mające wpływ na czas przeżycia erytrocytów (choroby wątroby, niewydolność nerek, anemia hemolityczna, anemia z niedoboru żelaza, anemia aplastyczna), a także choroby, w przebiegu których dochodzi do nieprawidłowości krwinek czerwonych (talasemie lub hemoglobinopatie).
5. Cukrzyca u chorych, u których istnieją rozbieżności pomiędzy pomiarami glikemii w samokontroli a wartością HbA_{1C}.

Wyniki oznaczeń fruktozoaminy należy rozpatrywać i oceniać w łączności z ogólnym stanem pacjenta i wynikami innych badań. Stężenie fruktozoaminy może być fałszywie zaniżone u pacjentów z obniżonym stężeniem białka i/lub albumin lub w sytuacjach

związanych z nadmierną utratą białek z moczem, nieprawidłowym wchłanianiem w przewodzie pokarmowym lub zmianami w organizmie skutkującymi obniżeniem syntezy białek. Wysokie stężenie witaminy C, nadczynność tarczycy i hemoliza mogą zaburzać oznaczanie fruktozoaminy [87].

Stężenie fruktozoaminy u pacjentów z PChN ściśle koreluje ze średnim stężeniem glukozy we krwi, odpowiada także zawartości białek we krwi, głównie albuminy, stąd zaleca się interpretowanie wyników oznaczeń po uwzględnieniu stężenia albuminy, gdyż hipalbuminemia, która często towarzyszy PChN, może powodować zmniejszenie stężenia fruktozoaminy. Zaleca się wyliczanie stężenia fruktozoaminy korygowanego albuminami (ang. *Albumin - Corrected Fructosamine*, AlbF):

$$\text{AlbF} = \text{Fruktozoamina (mmol/l)} / \text{albumina w surowicy (g/l)} [86].$$

Badania Chen i wsp. [88] wykazały przydatność oznaczania HbA_{1C} i fruktozoaminy do oceny kontroli profilu glikemii u pacjentów z DM typu 2 z PChN kategorii G3-G4. Wykazano jednak, że średnia glikemia oszacowana na podstawie odsetka HbA_{1C} była zaniżona średnio o 21,9 mg/dl, natomiast w oparciu o stężenie fruktozoaminy średnio o 15,5 mg/dl. Średnią glikemię można było prawidłowo oszacować za pomocą stężenia AlbF. Badania Mittmana i wsp. [89], przeprowadzone w grupie chorych z DM typu 2 leczonych IHD, potwierdziły, że stężenia HbA_{1C} i AlbF są wysoce skorelowane i oba są znacząco związane ze średnimi stężeniami glukozy, ale AlbF silniej niż HbA_{1C} korelowała ze średnimi wartościami glukozy. To AlbF, a nie HbA_{1C}, była użytecznym predyktorem zachorowalności, w tym predyktorem hospitalizacji. Ponadto, u pacjentów dializowanych przy wykorzystaniu dostępu naczyniowego w postaci przetoki tętniczo - żyłnej AlbF była istotnym predyktorem zakażeń.

2.7 Oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości i ich autoprzeciwiactwa

Peroksydacja lipidów jest jednym z ważniejszych procesów biologicznych. Produktem kluczowym powstającym w czasie peroksydacji komponentu lipidowego błon komórkowych i jednocześnie coraz częściej stosowanym wskaźnikiem oksydacyjnych uszkodzeń lipidów jest dialdehyd malonowy (ang. *Malondialdehyde*, MDA) [90-91]. Lipoproteiny o niskiej gęstości (frakcja LDL-Ch) są w szczególności wrażliwe na powstawanie oksydacyjnych uszkodzeń. Liczne dowody naukowe wskazują na to, że proces oksydacyjnej modyfikacji LDL zachodzący podczas przechodzenia lipoprotein przez barierę śródbłonkową jest jednym

z głównych mechanizmów biorących udział w patogenezie miażdżycy. Proces ten uwarunkowany jest i zależy od wysokiego stężenia LDL-Ch w osoczu [90, 92]. Istnieją również dane, przemawiające za tym, że wyższe wartości glikemii w osoczu mogą znacząco wpływać na podwyższenie stopnia utlenowania LDL-Ch [90, 93]. Efektem oksydatywnej modyfikacji LDL-Ch jest zmiana składowej białkowej, lipidowej i antyoksydacyjnej cząsteczki LDL-Ch, wskutek czego makrofagi łatwiej wychwytyują zmodyfikowane LDL-Ch za pomocą receptora CD36, co prowadzi do tworzenia komórek piankowatych [90]. Oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *Oxidised Low Density Lipoproteins*, OxLDL) uzyskują nową aktywność, między innymi mogą regulować ekspresję genów prozapalnych w makrofagach. Mają również silne działanie immunogenne. Wskazuje na to obecność autoprzeciwciał przeciwko OxLDL (ang. *Autoantibodies against Oxidised Low Density Lipoproteins*, anty-OxLDL), stwierdzana zarówno u osób zdrowych, jak i chorych [90, 94].

Itabe i wsp. [95] wykazali, że stężenie OxLDL w osoczu pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi jest znacznie wyższe niż ich stężenie u osób zdrowych. Odnotowano wzrost stężenia OxLDL u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [96-97], udarem mózgu [98] i leczonych IHD [99]. Obserwacje wskazują wyraźnie, że cyrkulacja OxLDL jest związana z występowaniem miażdżycy tętnic i rozwojem choroby niedokrwiennej serca, także u osób poniżej 60 roku życia [97, 100-101]. Badania Holvoeta i wsp. [102] dowiodły, że stężenie krążących OxLDL wiąże się z hipercholesterolemią, BMI, występowaniem DM typu 2, wiekiem i dyslipidemią. Badanie to wykazało silną zależność pomiędzy OxLDL i większością tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badania dają podstawę sądzić, że wzrost stężenia OxLDL w osoczu może być uważany za biomarker rozwoju wczesnej miażdżycy [103].

2.8 Dyslipidemia u chorych z PChN

Aterogenna dyslipidemia, zdefiniowana w 2001 r. przez Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III/NCEP-ATP III*) [104] jako, grupa współwystępujących nieprawidłowości (podwyższone stężenie TG i małych, gęstych cząsteczek LDL-Ch oraz obniżone stężenie HDL-Ch), stanowi bardzo ważny czynnik ściśle związany ze śmiertelnością chorych z PChN. Dyslipidemia, występująca w PChN, jest związana ze zmniejszającą się czynnością filtracyjną nerek, co

powoduje stopniową zmianę profilu lipidowego. Początkowo ulega zmniejszeniu stężenie frakcji HDL-Ch, co jest następstwem zmniejszającego się w osoczu stężenia apolipoproteiny A-I (ang. *Apolipoprotein A-I*, ApoA-I) i apolipoproteiny A-II (ang. *Apolipoprotein A-II*, ApoA-II) - pierwotnych białek tworzących lipoproteiny HDL, zwiększonego stężenia apolipoproteiny B (ang. *Apolipoprotein B*, Apo-B) i niedoboru enzymu acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (ang. *Lecithin Cholesterol Acyltransferase*, LCAT). Wraz z obniżaniem się przesączania kłębuszkowego dochodzi także do wzrostu stężenia TG w surowicy [105]. LCAT jest enzymem syntetyzowanym w wątrobie w postaci nieaktywnej i dalej uwalnianym do krążenia z ApoA-I. Odgrywa on bardzo ważną rolę w metabolizmie HDL-Ch oraz w transporcie zwrotnym cholesterolu. Pod wpływem tego enzymu dochodzi do dalszego przekształcania się cząsteczek HDL-Ch i tworzenia sferycznych, dojrzałych i bardziej efektywnych w usuwaniu cholesterolu cząsteczek HDL-Ch₂ [106].

Charakterystykę dyslipidemii w różnych sytuacjach klinicznych PChN przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Warianty dyslipidemii u pacjentów z PChN zmodyfikowane według Scarpioni [105]

Parametr	PChN bez zespołu nerczycowego	Zespół nerczycowy	IHD	DO	Po transplantacji nerki
TCh	(-) lub ↑	↑↑	(-) lub ↓	↑↑	↑↑
HDL-Ch	↓	↓	↓	↓	(-)
LDL-Ch	(-) lub ↑	↑↑↑	(-) lub ↓	↑	↑↑
TG	↑	↑↑	↑	↑↑↑	(-) lub ↑

Objaśnienia skrótów: DO - dializa otrzewnowa (*Peritoneal Dialysis*), HDL-Ch - frakcja cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), LDL-Ch - frakcja cholesterolu związanego z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), PChN - przewlekła choroba nerek, TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*)

Rozwój aterogennej profilu lipidów w PChN ma także związek z wyraźnym osłabieniem właściwości przeciwutleniających HDL-Ch, co sprzyja nasilonemu rozwojowi miażdżycy [107]. HDL-Ch w populacji ogólnej pełni również nie lipidową rolę ochronną,

wykazując działanie antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne oraz przeciwzapalne. Przewlekły stan zapalny występujący u pacjentów z PChN powoduje, że HDL-Ch może zawierać cząsteczki amyloidu A, tracąc w ten sposób działanie ochronne i paradoksalnie może wykazywać działanie pro-aterogenne [108].

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych znacząco wzrasta u pacjentów z PChN, stąd PChN może być uważana za czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Zgodnie z wytycznymi ATP III [104, 109] do tej kategorii ryzyka zalicza się pacjentów z rozpoznaną już chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, pacjentów z cukrzycą oraz chorych z wyliczonym 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu chorób krążenia SCORE > 20%. Ta ostatnia grupa pacjentów stanowi najwyższą grupę ryzyka, wymaga szczególnej uwagi i podejmowania konsekwentnych decyzji terapeutycznych.

Wytyczne postępowania w dyslipidemii u chorych z PChN, zawarte w raporcie KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) z 2003 roku [109], zalecały rozpoczęcie leczenia dyslipidemii u pacjentów z PChN kategorii G5, gdy badania laboratoryjne wykazywały w surowicy na czczo:

1. stężenie triglicerydów ≥ 500 mg/dl,
2. stężenie LDL-Ch ≥ 100 mg/dl,
3. stężenie LDL-Ch < 100 mg/dl, ale stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/dl i stężenie nie - HDL-Ch ≥ 130 mg/dl.

Nowe spojrzenie na leczenie dyslipidemii u pacjentów z PChN wniosły wydane w 2013 roku zalecenia KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) [110]. W zaleceniach tych przy wyborze interwencji wzięto pod uwagę wiek pacjentów oraz stopień utraty filtracji kłębuszkowej zgodnie z nową nomenklaturą PChN wprowadzoną przez KDIGO w 2012 r. (Tabela 2).

Tabela 2. Rokowanie w PChN w zależności od stopnia upośledzenia eGFR i nasilenia albuminurii wg KDIGO 2012 [110]

				Kategorie albuminurii		
				A1	A2	A3
				prawidłowa lub łagodny wzrost	umiarkowany wzrost	znaczny wzrost
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie eGFR (ml/min/1,73m ²)	G1	prawidłowy lub wyższy	≥ 90			
	G2	łagodne obniżenie	60 - 89			
	G3a	łagodne - umiarkowane obniżenie	45 - 59			
	G3b	umiarkowane - znaczne obniżenie	30 - 44			
	G4	znaczne obniżenie	15 - 29			
	G5	niewydolność nerek	<15			

Objaśnienia skrótów: eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*Estimated Glomerular Filtration Rate*), KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), PChN - przewlekła choroba nerek

Kolor zielony - niskie ryzyko rozwoju PChN, kolor żółty - umiarkowane ryzyko rozwoju PChN, kolor pomarańczowy - wysokie ryzyko rozwoju PChN, kolor czerwony - bardzo wysokie ryzyko rozwoju PChN

Zalecenia ekspertów KDIGO można ująć w postaci następujących wniosków:

1. rekomenduje się leczenie statyną lub połączeniem statyna/ezetimib dorosłych w wieku ≥ 50 lat z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (kategoria GFR G3a-G5) z dyslipidemią nie leczonych przewlekle dializą i nie będących po przeszczepieniu nerki (1A),
2. statyny zalecane są w leczeniu dyslipidemii u pacjentów w wieku ≥ 50 lat z PChN i eGFR ≥ 60 ml/min./1,73m² (kategoria GFR G1-G2) [1B],
3. statyny zalecane są w leczeniu dyslipidemii u pacjentów w wieku 18-49 lat z PChN, nie leczonych przewlekle dializą lub nie będących po przeszczepieniu nerki,

posiadających jedno lub więcej obciążeń: rozpoznana choroba niedokrwienna serca (przebyty zawał serca lub rewaskularyzacja naczyń wieńcowych); cukrzyca; wcześniejszy udar niedokrwienny mózgu; szacowane 10-letnie ryzyko śmierci sercowej lub zawału mięśnia serca niezakończonego zgonem > 10% (2A),

4. pacjentom z PChN leczonych przewlekłe dializami nie zaleca się włączania terapii statyną lub terapii łączonej statyna/ezetimib (2A); jeżeli taka terapia jest już stosowana w momencie rozpoczęcia leczenia dializami, zaleca się jej utrzymanie (2C),
5. pacjentom z dyslipidemią po przeszczepieniu nerki zaleca się leczenie statyną (2B).

Aktualnie obowiązujące w Polsce zalecenia ESC/EAS z 2016 r. dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych nie wprowadziły istotnych zmian w dotychczasowym postępowaniu. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z PChN ujęto w poniższych wnioskach [111]:

1. pacjentów z PChN kategorii G3-G5 zaliczono do grupy dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (1A),
2. pacjentom z PChN, którzy nie wymagają dializ, zaleca się stosowanie statyn lub kombinacji statyny i ezetimibu (1A),
3. u pacjentów z PChN, którzy wymagają dializ i nie występuje u nich choroba układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej nie zaleca się rozpoczynania leczenia statynami (III A),
4. u pacjentów, którzy w momencie rozpoczynania leczenia dializami otrzymywali już statynę lub ezetinib lub kombinację statyny i ezetimibu należy kontynuować podawanie tych leków, zwłaszcza u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (IIaC),
5. u pacjentów z dyslipidemią po przeszczepieniu nerki można rozważyć leczenie statyną (IIbC).

Leczenie statynami należy rozpoczynać od małej dawki leku, szczególnie u osób starszych z uwagi na działania niepożądane statyn, do których należą głównie działania

dotyczące mięśni, np. bóle mięśniowe bez wzrostu aktywności CK (kinaza kreatynowa, ang. *Creatine kinase*), miopatia ze wzrostem aktywności CK lub rzadko występująca rabdomioliza [111]. Skuteczność pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym udokumentowano m.in. dla atorwastatyny w dawce 20 mg, fluwastatyny w dawce 80 mg, rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz kombinacji 20 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu. U pacjentów z PChN preferowane powinny być statyny, które są eliminowane głównie drogą metabolizmu wątrobowego (fluwastatyna, atorwastatyna) [69].

2.8.1 Cele leczenia pacjentów z dyslipidemią i PChN

W dokumencie „Europejskich wytycznych na temat prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej”, opublikowanym w 2012 r. przez ESC (*European Society of Cardiology*) i inne towarzystwa [112], chorych na DM lub PChN zakwalifikowano do dwóch różnych kategorii ryzyka w zależności od dodatkowych czynników ryzyka lub zaawansowania chorób.

- Grupę bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią pacjenci z DM typu 1 lub 2 z ≥ 1 czynnikiem ryzyka i/lub uszkodzeniem narządowym (np. albuminuria 30-300 mg/24h) oraz pacjenci z ciężką PChN (GFR < 30 ml/min/1,73m²). W tej grupie pacjentów zaleca się uzyskanie docelowego stężenia LDL-Ch $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) lub redukcję wyjściowego stężenia LDL-Ch o $\geq 50\%$, gdy stężenie docelowe LDL-Ch nie może zostać osiągnięte.
- Grupę dużego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią pacjenci z DM obu typów, ale bez czynników ryzyka i bez uszkodzeń narządowych oraz pacjenci z umiarkowaną PChN (GFR 30-59 ml/min/1,73m²). W tej grupie chorych zaleca się osiągnięcie docelowego stężenia LDL-Ch $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl).

2.9 Lecnicze zmiany stylu życia (TLC) w korygowaniu dyslipidemii

Według KDOQI [109], KDIGO [110] i ATP III [104] pierwszym krokiem w korygowaniu dyslipidemii powinno być podjęcie tzw. leczniczych zmian stylu życia (ang. *Therapeutic Lifestyle Changes*, TLC). Pod tym pojęciem kryją się wielokierunkowe

działania: odpowiednia, ubogolipidowa dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożywania alkoholu. Według wytycznych KDOQI z 2003 r. [109] celem zaplanowanego postępowania dietetycznego jest stopniowa redukcja masy ciała u osób z otyłością brzuszną. Cel ten powinien być uzyskiwany zarówno przy pomocy obniżenia spożycia energii, jak i zwiększenia zużycia energii, czyli wysiłku fizycznego. Oba te działania mają prowadzić do zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej w organizmie, obniżenia insulinooporności oraz korzystnej modyfikacji profilu lipidowego i redukcji ciśnienia tętniczego. Założeniem wstępnym jest uzyskanie około 10% redukcji masy ciała w ciągu 12 miesięcy od wprowadzenia zaleceń. Zasadą jest dostosowanie ogólnej ilości spożywanych kalorii (energii) do ogólnych potrzeb energetycznych organizmu. Odpowiednio dobrana dieta pozwala dobrze kontrolować glikemię, poprawia profil lipidowy ze szczególnym naciskiem na obniżenie podwyższonego stężenia TG, a dołączenie regularnego wysiłku fizycznego sprzyja podwyższeniu stężenia HDL-Ch i obniżeniu ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie masy ciała stanowi najskuteczniejszą drogę do redukcji stężenia TG. W łączności z wprowadzoną regularną aktywnością fizyczną można ten efekt jeszcze nasilić i uzyskać również wzrost stężenia HDL-Ch. Zalecane działania mają na celu osiągnięcie lub utrzymanie zalecanych standardów: prawidłowej, należytej masy ciała (BMI 25-28 kg/m²) oraz prawidłowych wartości wskaźników: obwodu pasa (WC, mężczyźni <102 cm, kobiety < 88 cm) i talia-biodro (WHiR, mężczyźni < 1,0; kobiety < 0,8).

Zalecenia dietetyczne dla pacjentów powinny być przygotowywane przez dietetyków mających doświadczenie z PChN. Dieta powinna zawierać zredukowaną ilość tłuszczów nasyconych (poniżej 7% z ogólnej liczby dziennego spożycia kalorii). Jednonienasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić do 20% całkowitego dziennego spożycia kalorii. Wielonienasycone kwasy omega - 6 i wielonienasycone kwasy omega - 3 powinny stanowić do 10% dziennego spożycia kalorii. Łącznie spożywane tłuszcze powinny stanowić 25 - 35% dziennego spożycia kalorii, a dzienne spożycie cholesterolu powinno być mniejsze niż 200 mg. W diecie zgodnej z zasadami prawidłowego żywienia głównym źródłem energii powinny być węglowodany złożone, które powinny dostarczać średnio 50 - 60% dziennej energii. Jest to jednoznaczne z tym, że każdy prawidłowo zestawiony posiłek musi opierać się na produktach skrobiowych, czyli pieczywie z grubego przemiału, razowym, kaszach, makaronach (al dente), ziemniakach i roślinach strączkowych. Węglowodany złożone to źródło energii, dostarczające błonnika pokarmowego, witamin i składników mineralnych. Przygotowana dieta winna zawierać również błonnik pokarmowy w ilości 20 - 30 g na dobę,

w tym 5 - 10 g błonnika rozpuszczalnego i 2 g stanoli/steroli pochodzenia roślinnego. W celu urozmaicenia diety konieczne jest dołączenie niskokalorycznych warzyw i owoców, jako źródła witamin antyoksydacyjnych (beta - karotenu i witaminy C) oraz flawonoidów [110].

Wprowadzanym zaleceniom dietetycznym powinna towarzyszyć zaplanowana aktywność fizyczna, ponieważ wysiłek fizyczny korzystnie wpływa na profil lipidowy. Na aktywność fizyczną dializowanych pacjentów powinna się składać aktywność związana z osiągnięciem określonego celu, jakim jest stopniowy rozwój masy mięśniowej oraz redukcja tkanki tłuszczowej w organizmie. Najczęściej zalecaną formą aktywności fizycznej jest trening wytrzymałościowy (tlenowy, aerobowy), którego podstawę stanowią wysiłki dynamiczne, wykonywane najlepiej codziennie na stałym dystansie. Może to być marsz przy użyciu krokomierza na dystansie 10 000 kroków na dobę, mogą to być zaplanowane 3-4 razy w tygodniu, trwające około 20 - 30 minut sesje aktywności fizycznej, np. marsz, pływanie, jazda rowerem. Trening wytrzymałościowy można uzupełnić treningiem oporowym, np. ćwiczeniami z hantlami lub gumami oporowymi [110].

2.10 Rola statyn w leczeniu dyslipidemii chorych leczonych powtarzaną hemodializą

Ryzyko sercowo-naczyniowe w PChN ulega zwiększeniu wraz z postępem choroby i spadkiem przesączania kłębuszkowego. Jest ono najwyższe w grupie chorych leczonych IHD, co skutkuje tym, iż w tej grupie chorych obserwujemy najwyższą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obecnie uznaje się, że stopień obniżenia GFR jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [113]. Przyjmuje się, że spadek GFR o 10 ml/min/1,73m² jest związany ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego o 5% [114].

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu a (ang. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase*, HMG-CoA). Pod wpływem ich działania dochodzi do zmniejszenia syntezy cholesterolu w wątrobie i jednocześnie do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, co powoduje zmniejszenie stężenia LDL-Ch i innych lipoprotein zawierających apoB we krwi [115]. Leczenie statynami powoduje istotną redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych, udarów mózgu i miażdżycy tętnic obwodowych. Przeprowadzone duże badania kliniczne udowodniły skuteczność statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia [116].

Podsumowaniem badań klinicznych dotyczących działania statyn była metaanaliza CTT (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) [117], w której udowodniono zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 10%, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20% przy redukcji LDL-Ch o każdy 1 mmol/l (40 mg/dl), co potwierdziło regułę „im niżej tym lepiej”. Redukcja ryzyka nie zależała jednak od wyjściowego stężenia LDL-Ch.

W grupie chorych długotrwale leczonych IHD nie dysponujemy licznymi wynikami badań, potwierdzającymi zasadność leczenia statynami. Jednym z badań było opublikowane w 2005 r. badanie 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Study*) przeprowadzone w grupie 1255 pacjentów z DM typu 2 leczonych nerkozastępczo, którym zastosowano atorwastatynę w dawce 20 mg/dobę lub placebo. Pomimo, że u chorych, którzy przyjmowali atorwastatynę, stężenie LDL-Ch zmniejszyło się aż o 42% w pierwszych 4 tygodniach badania, nie uzyskano statystycznie istotnego zmniejszenia częstości występowania zgonu z przyczyn sercowych, zawału serca lub udaru mózgu [118]. Wyniki kolejnego badania, oceniającego zastosowanie statyn u pacjentów w 5 stadium PChN pod nazwą AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events*), zostały opublikowane w 2009 r. W badaniu tym udział wzięło 2776 pacjentów w wieku 50-80 lat, którzy przyjmowali rosuvastatynę w dawce 10 mg/dobę lub placebo. Pomimo, że po 3 miesiącach zaobserwowano obniżenie się stężenia LDL-Ch u 42% pacjentów, również i w tym badaniu nie zaobserwowano istotnego wpływu rosuvastatyny na założone punkty końcowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu [119-120]. Badania 4D i AURORA pokazały, że nadzieje związane z leczeniem statynami, jako lekami zmniejszającymi ryzyko sercowo-naczyniowe w tej szczególnej grupie chorych nie zostały spełnione. Dopiero w analizie *post-hoc* badania 4D *High-LDL-Study*, przedstawionej w 2011 r., wykazano zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych przez atorwastatynę u pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-Ch powyżej 145 mg/dl [121]. Możliwe, że nie należy zbyt pochopnie rezygnować z leczenia statynami, a jedynie zmodyfikować wskazania do ich stosowania. Kolejne pozytywne dane przyniosło badanie SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), opublikowane w 2011 r. [122]. W badaniu tym udział wzięło 9270 pacjentów z PChN, w tym 3023 leczonych IHD. Otrzymywali oni łącznie simwastatynę w dawce 20 mg/dobę i ezetimib w dawce 10 mg dziennie w porównaniu do placebo.

Stopień redukcji LDL-Ch jest zależny od rodzaju oraz dawki zastosowanej statyny. Najsilniej działającą statyną jest rosuvastatyna, a następnie atorwastatyna. Statyny poza

obniżaniem stężenia LDL-Ch wykazują również działanie plejotropowe, poprawiają funkcję śródbłonna naczyniowego, stabilizują blaszkę miażdżycową, działają przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie. Farmakokinetyka i farmakodynamika poszczególnych statyn jest zdecydowanie odmienna. Różnice dotyczą biodostępności, wchłaniania, wiązania z białkami oraz sposobu wydalania. U pacjentów z PChN kategorii G3-G5 lekami z wyboru powinny być statyny z minimalnym wydalaniem nerkowym (atorwastatyna, fluwastatyna). Wydaje się, że u pacjentów z $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ obligatoryjnym postępowaniem powinno być stosowanie małej dawki statyny charakteryzującej się ograniczonym wydalaniem nerkowym [115].

Scarpioni i wsp. [123] pomimo niepewności dotychczasowych badań klinicznych, mając na uwadze wysokie ryzyko śmierci sercowej i profil bezpieczeństwa u pacjentów z PChN, wyszczególnili sytuacje kliniczne, które w opinii tych autorów wymagają zastosowania w leczeniu statyn:

- wczesne stadia PChN z uwagi na wysokie ryzyko rozwoju choroby naczyń wieńcowych i naczyń obwodowych,
- zespół nerczycowy w celu wyrównania stwierdzanych zaburzeń lipidowych,
- pacjenci dializowani z wcześniejszym wywiadem choroby naczyń wieńcowych i obwodowych i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od stopnia PChN,
- pacjenci dializowani uprzednio już leczeni statynami w związku z korzystnym wpływem na powikłania miażdżycy.

3 CELE PRACY

Jak już wcześniej wspomniano, częstość występowania PChN gwałtownie wzrasta na całym świecie. Ten rosnący trend wynika ze starzenia się populacji, rosnącej liczby pacjentów z DM typu 2, poprawy przeżycia pacjentów onkologicznych i chorych z wywiadem dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia serca, zabiegi angiochirurgiczne). Wskaźnik umieralności w grupie chorych z PChN, a w szczególności w jej zaawansowanych stadiach, jest bardzo wysoki. Zmniejszenie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych pozostaje nadal nadrzędnym celem leczenia pacjentów z PChN, których około 50% umiera z przyczyn sercowo-naczyniowych jeszcze przed osiągnięciem potrzeby leczenia nerkozastępczego. Celem strategicznym pozostaje poszukiwanie sposobów mogących korygować zarówno tradycyjne, jak i nietradycyjne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym dyslipidemię i IR.

Nadal brakuje jednoznacznych celów farmakologicznego leczenia dyslipidemii u chorych z PChN, a w szczególności pacjentów leczonych IHD. Brak jest konkretnych i rozstrzygających badań z randomizacją, oceniających korzyści leczenia statynami pacjentów z PChN kategorii G5. Nie oceniono również jednoznacznie skuteczności różnych zalecanych wariantów dietetycznych, mających na celu obniżenie stężenia LDL-Ch i TG. Nie dysponujemy też randomizowanymi badaniami, oceniającymi wpływ leczenia statynami na inne poza profilem lipidowym aspekty metaboliczne oraz na bezpieczeństwo przewlekłego stosowania zalecanej diety niskotłuszczowej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

W prezentowanej pracy podjęto próbę oceny działań leczniczych zastosowanych w celu zmniejszenia nasilenia dyslipidemii u pacjentów leczonych IHD. Analizowane zagadnienia wyszczególniono poniżej:

CEL GŁÓWNY:

Ocena skuteczności zastosowanych działań leczniczych u hemodializowanych pacjentów, podjętych w celu zmniejszenia nasilenia dyslipidemii (definiowanej według kryteriów KDOQI), ze szczególnym uwzględnieniem wpływu interwencji na wskaźnik insulinooporności HOMA-IR.

CELE SZCZEGÓŁOWE:

1. Charakterystyka grupy hemodializowanych chorych z dyslipidemią oraz analiza porównawcza wybranych parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych w odniesieniu do osób zdrowych dobranych względem płci i wieku.
2. Ustalenie, czy HOMA-IR i stężenie fruktozoaminy korelują ze wskaźnikami demograficznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi badanych chorych przed wprowadzeniem działań leczniczych.
3. Ocena skuteczności leczniczych zmian stylu życia (zastosowanie diety obniżającej stężenie lipidów i regularnej aktywności fizycznej) w całej grupie hemodializowanych chorych z dyslipidemią w odniesieniu do wartości HOMA-IR, fruktozoaminy i innych badanych parametrów.
4. W razie stwierdzenia nieskuteczności nefarmakologicznych zmian stylu życia zastosowanie u chorych z utrzymującą się dyslipidemią atorwastatyny (w dawce do 20 mg/dobę) z oceną wpływu leczenia w odniesieniu do wartości HOMA-IR, fruktozoaminy i innych badanych parametrów.
5. Porównanie wpływu obu zastosowanych działań leczniczych na HOMA-IR, stężenie fruktozoaminy i inne badane parametry u hemodializowanych chorych z dyslipidemią, podzielonych na grupy w zależności od stwierdzenia u nich cukrzycy typu 2 lub zespołu metabolicznego.
6. Przeprowadzenie analizy przeżycia hemodializowanych chorych z dyslipidemią w odniesieniu do wartości HOMA-IR, fruktozoaminy i innych badanych parametrów oraz występowania u nich cukrzycy typu 2 lub zespołu metabolicznego.

4 MATERIAŁ i METODYKA

4.1 Badani chorzy

Kryteria włączenia do badania hemodializowanych pacjentów obejmowały:

1. Ukończony 18 r.ż.,
2. IHD trwająca conajmniej 3 miesiące,
3. Rozpoznanie dyslipidemii w oparciu o kryteria ekspertów KDOQI: stężenie LDL-Ch ≥ 100 mg/dl lub stężenie LDL-Ch < 100 mg/dl, ale stężenie TG ≥ 200 mg/dl i nie-HDL-Ch ≥ 130 mg/dl [109],
4. Uzyskana zgoda na uczestnictwo w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły:

1. Aktywne metabolicznie choroby tarczycy lub prowadzone leczenie tyreostatyczne,
2. Trwające leczenie kortykosteroidami, preparatami immunosupresyjnymi i hormonami,
3. Leczenie statynami lub fibratami w ciągu 6-ciu miesięcy przed rozpoczęciem badania,
4. Genetycznie uwarunkowana dyslipidemia,
5. Aktywna choroba nowotworowa,
6. Przebyty ostry incydent wieńcowy i/lub udar mózgu w ciągu 6-ciu miesięcy przed rozpoczęciem badania,
7. Przebyte zabiegi operacyjne w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania,
8. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ang. *Alanine Aminotransferase*, ALT) i asparaginianowej (ang. *Asparate Aminotransferase*, AST) w surowicy (3 - krotny ponad górną granicę normy),
9. Niewyrównana cukrzyca ($HbA1c \geq 7,5\%$),

10. Leczenie długodziałającymi analogami insuliny ludzkiej (np. *insulinum glargine*, *insulinum detemirum*) z uwagi na zaplanowane oznaczenia insulinemii na czczo,
11. Zła współpraca chorego w przebiegu dotychczasowego leczenia.

Przy naborze chorych zwracano uwagę, aby do badania nie zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy w celach diagnostycznych lub terapeutycznych pobierali lub pobierają preparaty mysich przeciwciał monoklonalnych, a także pacjenci, u których rozpoznano autoimmunologiczny zespół insulinowy lub rodzinną hiperproinsulinemię, co może powodować zniżenie oznaczanej wartości insuliny. Zgodnie z zaleceniami producenta odczynnika wykluczono także pacjentów wykazujących rutynowe narażenie na kontakt ze zwierzętami lub produktami wytworzonymi na bazie surowic zwierzęcych, ponieważ u tych pacjentów mogą występować ludzkie przeciwciała heterofilne, które mogą wchodzić w reakcje z immunoglobulinami zawartymi w odczynnikach i zakłócać przebieg testów immunochemicznych [125].

Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili zgodę na udział w badaniu (wykonanie zaplanowanych oznaczeń laboratoryjnych, pomiarów antropometrycznych oraz udostępnienie danych demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych).

Zaplanowane badanie zostało przeprowadzone w Stacji Dializ NZOZ Avitum w Nowym Tomyślu (woj. wielkopolskie).

Przebieg naboru pacjentów do badania i ich losy w czasie prowadzenia badania prospektywnego przedstawiono na ryc. 1. Do badania zakwalifikowano 49 chorych rasy kaukaskiej, spełniających wyżej podane kryteria włączenia, w tym 28 mężczyzn i 21 kobiet. Wszyscy włączeni pacjenci byli leczeni niskoprzepływową hemodializą z użyciem polisulfonowych błon dializacyjnych (dializacyjny przepływ krwi wynosił 298 ± 53 ml/min, przepływ dializatu 558 ± 51 ml/min). Płyn dializacyjny zawierał glukozę w stężeniu 100 mg/dl. W trakcie zabiegów IHD w celu antykoagulacji używano heparyny drobnocząsteczkowej. Pacjenci otrzymywali ESA [Darbepoetyna alfa (Aranesp, AMGEN, Breda, Holandia) 1 x tygodniowo i.v.] w dawce dobranej indywidualnie. Grupa obejmowała 15 pacjentów z rozpoznaną chorobą naczyń wieńcowych, w tym 10 pacjentów, którzy w wywiadzie mieli przebyty zawał serca. Cukrzyca była zdiagnozowana u 17 pacjentów, u wszystkich występował typ 2 DM. Pacjenci z DM byli leczeni insuliną i mieli dobrze kontrolowaną glikemię (HbA_{1C} $6,42 \pm 0,69\%$). W trakcie wprowadzania TLC wszyscy pacjenci byli stabilni klinicznie.

4.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną utworzono w celu oceny nasilenia nieprawidłowości metabolicznych u hemodializowanych chorych w porównaniu do osób zdrowych dobranych względem płci i wieku.

Kryteria włączenia ochotników do grupy kontrolnej stanowiły:

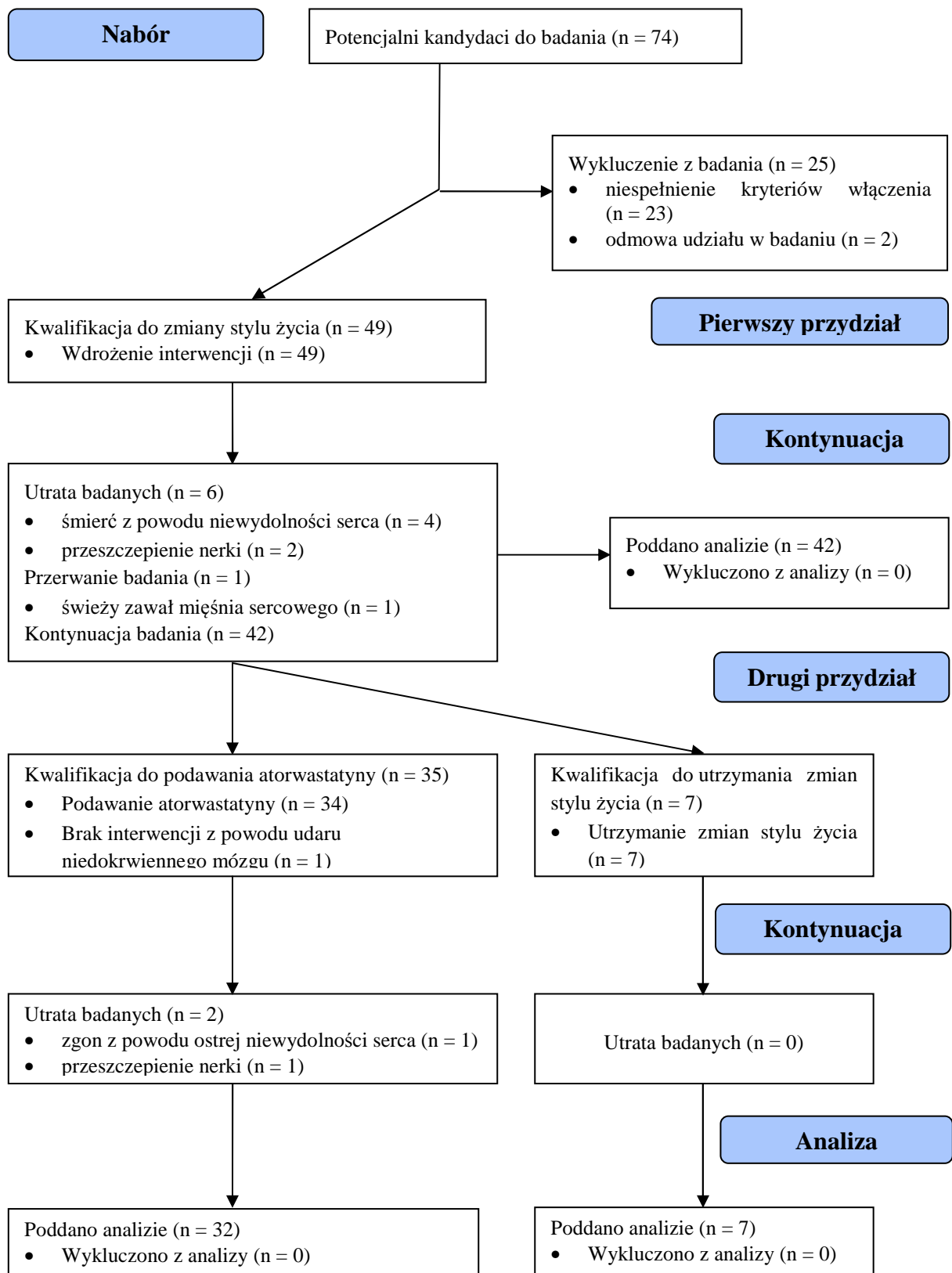
1. Ukończony 18 r.ż.,
2. Dobry stan zdrowia i dobre samopoczucie,
3. Brak znaczących zmian w wywiadzie medycznym oraz odchyłeń w badaniu fizykalnym,
4. Nie przyjmowanie nigdy leków antylipemicznych,
5. Nie przyjmowanie innych leków w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
6. Podpisanie zgody na uczestnictwo w badaniu.

Przy tworzeniu grupy kontrolnej zwracano uwagę, aby wiek i dystrybucja płci w grupie ochotników była zgodna z wiekiem i dystrybucją płci w grupie chorych leczonych IHD. Utworzona z ochotników grupa kontrolna liczyła 43 osoby, w tym 28 mężczyzn.

U wszystkich ochotników, zakwalifikowanych do grupy kontrolnej, przeprowadzono jednorazowo, w godzinach porannych (7:30 - 8:30) ocenę wskaźników demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych. Jednorazowo pobierano na czczo próbkę (10 ml) krwi żyłnej do badań laboratoryjnych.

4.3 Protokół badania

Przeprowadzone badanie miało charakter badania przekrojowego oraz prospektywnego.

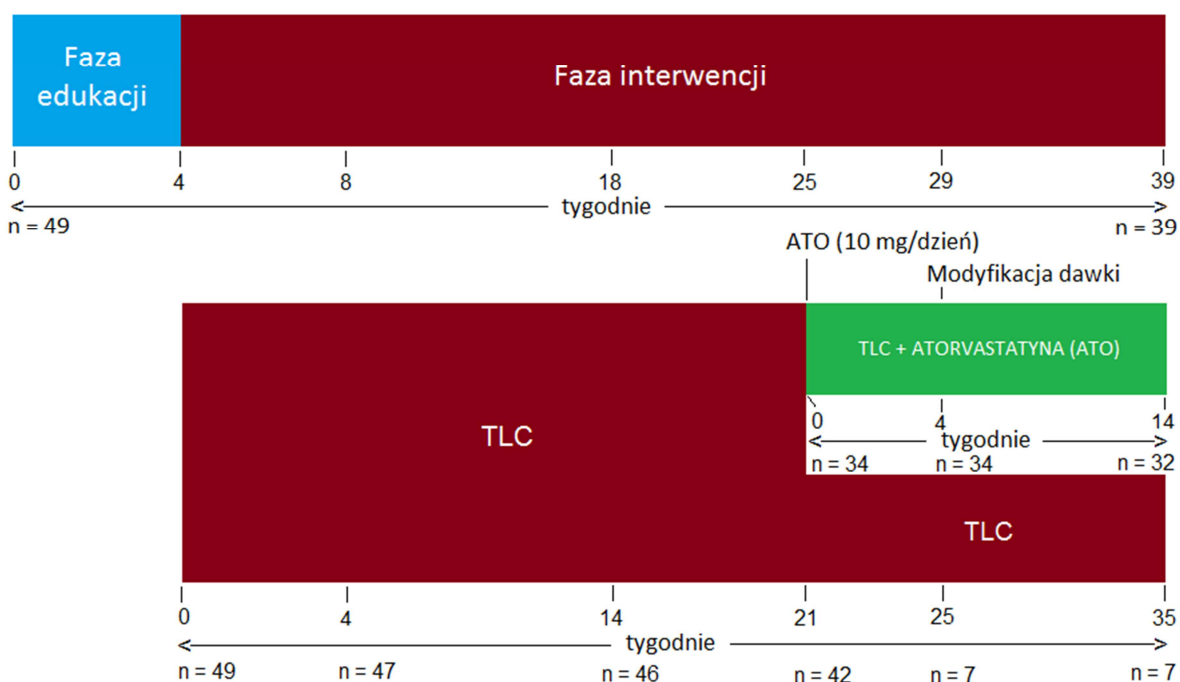


Ryc. 1. Schemat badania prospektywnego z udziałem pacjentów hemodializowanych

4.3.1 Badanie przekrojowe

Badanie przekrojowe przeprowadzono u 49 chorych z dyslipidemią leczonych IHD, przed włączeniem interwencji terapeutycznych. Porównano wyniki badań demograficznych (rasa, płeć, wiek metrykalny), klinicznych (wskaźniki antropometryczne, wielkość diurezy, ciśnienie tętnicze) i laboratoryjnych (morfologia, stężenie hs-CRP, aktywność aminotransferaz, parametry gospodarki wapniowo - fosforanowej, stężenie insuliny i fruktozoaminy) chorych z dostępnymi wynikami 43 osób grupy kontrolnej. Porównano również wyniki badań demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych grupy 17 chorych z DM typu 2 z wynikami 32 chorych bez DM. Zbadano korelacje między wskaźnikiem HOMA-IR, stężeniem insuliny i fruktozoaminy w osoczu a pozostałymi badanymi parametrami.

4.3.2 Badanie prospektywne



Ryc. 2. Przebieg badania prospektywnego

Objaśnienia skrótów: n - liczba chorych w grupie, TLC - lecznicze zmiany stylu życia (*Therapeutic Lifestyle Changes*), ATO - atorwastatyna (*Atorvastatin*)

Przeprowadzone badanie prospektywne składało się z wprowadzającej fazy edukacyjnej, trwającej 4 tygodnie, oraz z fazy interwencji, trwającej 35 tygodni. Przebieg badania prospektywnego przedstawiono na ryc. 2.

W fazie edukacyjnej systematycznie i intensywnie przeprowadzano indywidualne szkolenie pacjentów, dotyczące TLC. Fazę interwencji rozpoczęto wykonaniem badania kliniczno - laboratoryjnego (ocena I), którego wyniki posłużyły także do przeprowadzenia analiz w badaniu przekrojowym. Następnie wszyscy chorzy rozpoczęli jednocześnie, w jednym ośrodku dializacyjnym, realizowanie wyuczonych zmian stylu życia, które obejmowały stosowanie diety ubogolipidowej wraz z systematyczną aktywnością fizyczną. Kolejne oceny kliniczno - laboratoryjne zaplanowano i wykonano po 4 (ocena II), 14 (ocena III) i 21 (ocena IV) tygodniach od początku interwencji. Stosowanie TLC, jako jedynej metody leczenia dyslipidemii postanowiono zakończyć, gdy zaplanowane oceny kliniczno - laboratoryjne całej grupy chorych ujawnią brak ciągłej poprawy profilu lipidowego surowicy lub jego pogorszenie. Ocena IV wykonana po 21 tygodniach od początku interwencji ujawniła pogorszenie profilu lipidowego całej grupy (n = 42) w stosunku do wyników oceny III, przeprowadzonej w 14 tygodniu interwencji. Po 21 tygodniach TLC 35 chorych nadal wykazywało dyslipidemię. Tylko siedmiu chorych nie spełniało kryteriów rozpoznawania dyslipidemii według KDOQI [109].

Trzydziestu pięciu pacjentów z dyslipidemią zakwalifikowano do leczenia atorwastatyną (ang. *Atorvastatin*, ATO), ale badanie zaczęło 34 pacjentów. Kontynuując TLC, włączono ATO (Atoris, Krka, Polska), którą każdy z badanych przyjmował codziennie wieczorem w dawce 10 mg/dobę. Po 4 tygodniach leczenia (ocena V odpowiadająca czasowo ocenie II podczas TLC) początkową dawkę ATO zwiększono do 20 mg/dobę u tych pacjentów, u których nadal występowała dyslipidemia. Leczenie ATO kontynuowano przez następne 10 tygodni, po których wykonano ocenę VI (ocena odpowiadająca czasowo ocenie III podczas TLC). Fazę interwencji z zastosowaniem ATO ukończyło 32 pacjentów.

Siedmiu pacjentom bez dyslipidemii utrzymano kwalifikację do kontynuowania zmian stylu życia. Badani ci kontynuowali TLC bez ATO przez dalszych 14 tygodni. Wszyscy ci chorzy ukończyli badanie.

Skuteczność interwencji oceniano poprzez analizę różnic w profilu lipidowym w całej grupie pacjentów.

Zmiany stylu życia określone, jako lecznicze (TLC) opracowano i przeprowadzono zgodnie z zaleceniami ekspertów KDOQI [109].

Charakterystyka diety obniżającej stężenie lipidów we krwi była następująca:

1. Całkowita liczba spożywanego kalorii: około 2000/ dobę,
2. Tłuszcz całkowity: 25% - 35% całkowitych kalorii,
3. Tłuszcze nasycone: około 7% kalorii, tłuszcze wielonienasycone: do 10% kalorii, a tłuszcze jednonienasycone: do 20% kalorii,
4. Zawartość węglowodanów złożonych w diecie: 50% - 60% całkowitych kalorii,
5. Zawartość włókien w diecie: 20 - 30 g/dobę,
6. Zawartość cholesterolu w diecie: < 200 mg/dobę.

Pacjenci spożywali tylko produkty pochodzenia naturalnego, spożywanie suplementów diety było zabronione.

Indywidualnie planowana zwiększona aktywność fizyczna obejmowała:

1. Marsz w liczbie około 10 000 kroków na dobę (dystans odmierzano przy pomocy krokomierza)
lub
2. Wykonywanie ćwiczeń fizycznych trwające 20 - 30 minut (3 - 4 x w tygodniu)
lub
3. Stosowanie obu zalecanych metod wymiennie.

Nie mniej niż dwa razy w tygodniu pielęgniarka z doświadczeniem w żywieniu i nefrolog rozmawiali z pacjentami na temat przestrzegania zalecanej diety i aktywności fizycznej. Odczytywano wskazania krokomierza. Podczas każdego wywiadu pacjenci byli motywowani do utrzymywania zmian stylu życia.

Oceny kliniczno - laboratoryjne w poszczególnych etapach badania przeprowadzono w godzinach porannych (7:30 - 8:30), w środkowym dniu tygodnia (środa, czwartek) przed planowaną sesją IHD. Podczas każdej oceny, u każdego pacjenta uczestniczącego w badaniu przeprowadzano badanie podmiotowe i przedmiotowe wraz z pomiarem ciśnienia tętniczego i pomiarami antropometrycznymi. W badaniu podmiotowym szczególną uwagę zwracano na fakt przystąpienia do badania na czczo, a u pacjentów z DM - przed podaniem porannej dawki

insuliny. Następnie pobierano od pacjentów, będących na czczo, 10 ml krwi żyłnej, przeznaczonej do przeprowadzenia zaplanowanych testów laboratoryjnych. Próbkę krwi każdorazowo pobierano z dostępu naczyniowego tuż przed rozpoczęciem sesji IHD. Sesje IHD przeprowadzano według schematu wcześniej zaplanowanego indywidualnie dla każdego z pacjentów. Rutynowe badania laboratoryjne były wykonywane w ramach badań okresowych stacji dializ. Materiał biologiczny, niezbędny do wykonania niestandardowych oznaczeń, przechowywany był w temperaturze -70 °C do momentu wykonania oznaczeń.

4.4 Zakres badań

4.4.1 Oceniane wskaźniki demograficzne

Oceniane wskaźniki demograficzne obejmowały rasę, płeć i wiek metrykalny.

4.4.2 Oceniane wskaźniki kliniczne

U każdego chorego przeprowadzano badanie podmiotowe (w tym ocena objętości moczu oddawanego w ciągu doby) oraz badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych [masa ciała (ang. *Body Weight*, BW kg), wzrost (ang. *Height*, He-cm), obwód talii (ang. *Waist Circumference*, W-cm), obwód bioder (ang. *Hip Circumference*, Hi-cm), grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym (ang. *Triceps Skinfold*, TSF-mm) i obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (ang. *Mid-Upper Arm Circumference*, MUAC-cm)].

Pomiaru wzrostu dokonywano z dokładnością do 0,5 cm. Pomiaru masy ciała dokonywano przy użyciu certyfikowanej wagi elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Pomiaru obwodu bioder dokonywano na wysokości krętarzy większych z dokładnością do 0,1 cm. Pomiar obwodu talii wykonywano na wysokości punktu znajdującego się w połowie odcinka łączącego dolną krawędź łuku żebrowego z górną krawędzią talerza biodrowego z dokładnością do 0,1 cm. Pomiarów grubości fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym i obwodu ramienia dokonywano z dokładnością do 0,1 cm.

Suchą masę ciała (ang. *Dry Body Weight*, DBW) pacjentów uczestniczących w badaniu ustalono zgodnie z definicją Kouwa i wsp. [124], jako masę ciała na końcu sesji IHD, poniżej której pacjent najczęściej rozwijał objawy hipotonii. DBW ustalał doświadczony nefrolog w oparciu o szczegółową ocenę kliniczną, na którą składało się badanie podmiotowe z uwzględnieniem w wywiadzie duszności i tolerancji wysiłku oraz

badanie przedmiotowe, które oceniało obecność obrzęków, stopień nawodnienia oraz obecność zmian osłuchowych nad płucami, świadczących o zastoju w krążeniu małym. Po zakończeniu każdej sesji IHD masa ciała pacjentów była sprawdzana i porównywana z suchą masą ciała. Założono, że pacjent osiągnął zaplanowaną wcześniej DBW, jeśli masa ciała po zabiegu IHD wynosiła ustaloną suchą masę $\pm 1\%$.

Pomiar skurczowego (RR_{sk}) i rozkurczowego (RR_{rozk}) ciśnienia tętniczego przeprowadzono za pomocą sfigomanometru metodą Korotkowa w pozycji siedzącej po 10 - minutowym odpoczynku.

4.4.3 Oceniane wskaźniki laboratoryjne

W surowicy oznaczano stężenie mocznika, kreatyniny, CRP, wapnia, fosforu, PTH, cholesterolu całkowitego (ang. *Total Cholesterol*, TCh), HDL-Ch i TG oraz aktywność aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST).

W osoczu oznaczano stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting Plasma Glucose*, FPG), insuliny, fruktozoaminy, modyfikowanych malondialdehydem oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *Modified Oxidised Low Density Lipoproteins*, MDA-OxLDL) i IgG anty-OxLDL.

Z krwi pełnej oznaczano morfologię.

4.5 Metodyka badań laboratoryjnych

Oznaczenia insuliny i fruktozoaminy wykonano w Laboratorium DIAGNOSTYKA Sp. z o.o., Oddział Poznań Laboratorium Centralne w Poznaniu, ul. Aleje Solidarności 36 (Kierownik: mgr Irena Fafara).

MDA-OxLDL i IgG anty-OxLDL oznaczono w Pracowni Endokrynologii Molekularnej Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49 (Kierownik: Prof. UMP dr hab. n. med. Katarzyna Ziemnicka).

Pozostałe oznaczenia laboratoryjne wykonano w ALAB Laboratoria w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 194 (Kierownik: dr n. chem. Janina Grodzka).

4.5.1 Metodyka oznaczania insuliny

Oznaczenia insuliny wykonano za pomocą metody immunochemiluminescencji (ang. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*, CMIA, ARCHITECT Insulin, Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA oraz ABBOTT Wiesbaden, Niemcy).

Procedura oznaczenia polega na wymieszaniu badanej próbki z paramagnetycznymi mikrocząstkami, opłaszczonymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko insulinie, oraz z koniugatem, który zawiera przeciwciała przeciwko insulinie, znakowane akrydyną. Insulina obecna w badanej próbce zostaje związana z przeciwciałami przeciwko insulinie, opłaszczonymi na mikrocząsteczkach, oraz z przeciwciałami przeciwko insulinie znakowanymi akrydyną, zawartymi w koniugacie.

Chemiluminescencja powstała w wyniku reakcji jest mierzona we względnych jednostkach świecenia (RLU). Oznaczona ilość insuliny w badanej próbce jest wprost proporcjonalna do wartości RLU, wykrytej przez układ optyczny analizatora ARCHITECT i* System. Jednostką stosowaną w teście są $\mu\text{U/ml}$. Alternatywną jednostkę mogą stanowić pmol/l , po zastosowaniu współczynnika przeliczeniowego 7,175.

Zakres pomiarowy zastosowanego testu ARCHITECT Insulin wynosi od $1,0 \mu\text{U/ml}$ do $300,0 \mu\text{U/ml}$. Precyzję testu ARCHITECT Insulin określono zgodnie z opisem zawartym w protokole EP5-A2 Narodowego Komitetu ds. Klinicznych Standardów Laboratoryjnych [125]. Wyrażona jest ona wartością całkowitego współczynnika zmienności (ang. *Coefficient of Variattion*, CV) i wynosi $\leq 7\%$.

4.5.2 Metodyka oznaczania fruktozoaminy

Fruktozoaminę oznaczano przy pomocy metody kolorymetrycznej z użyciem błękitu nitrotetrazolowego (ang. *Nitro Blue Tetrazolium Chloride*, NBT) /formazanu (MULTIGENT Fructosamine, ABBOTT Wiesbaden, Germany). Zastosowany test MULTIGENT Fructosamine jest przeznaczony do kinetycznego oznaczania fruktozoaminy metodą kolorymetryczną w osoczu (lub surowicy) przy użyciu analizatorów ARCHITECT c System.

Zasada metody pomiarowej polega na redukowaniu formy ketoaminowej fruktozoaminy do formazanu w środowisku alkalicznym NBT. Szybkość reakcji, mierzona metodą fotometryczną przy długości fali wynoszącej 548 nm, jest wprost proporcjonalna do stężenia fruktozoaminy w badanej próbce.

Zakres referencyjny oznaczeń fruktozoaminy w osoczu wynosił dla mężczyzn 118 - 282 $\mu\text{mol/l}$, a dla kobiet 161 - 351 $\mu\text{mol/l}$.

Wartość całkowitego CV wynosi dla testu MULTIGENT Fructosamine $\leq 5\%$, a precyzja testu została określona zgodnie z protokołem Instytutu ds. Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*) o nazwie NCCLS EP5-A [126].

4.5.3 Metodyka oznaczania MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL i pozostałych badań laboratoryjnych

Malonyldialdehyd (ang. *Malondialdehyde, MDA*) został zidentyfikowany, jako jeden z głównych produktów peroksydacji LDL-Ch. Pod wpływem stresu oksydacyjnego powstają wolne rodniki i dochodzi do peroksydacji ApoB. Do oznaczania zmodyfikowanego MDA ApoB użyto testu immunoenzymatycznego (ang. *Enzyme Immunoassay for the Quantitative Determination of MDA-Oxidised LDL, MDA-OxLDL ELISA, BIOMEDICA Wiedeń, Austria*). W teście użyto metody „Sandwich” ELISA z wykorzystaniem peroksydazy chrzanowej (ang. *Horseradish Peroxidase, HRP*) i tetrametylobenzydyny (ang. *Tetramethylbenzidine, TMB*). Szybkość reakcji była mierzona metodą fotometryczną przy długości fali wynoszącej 450 nm. Zakres referencyjny oznaczeń MDA-OxLDL wynosił 0 - 10 $\mu\text{g/ml}$. Wartość całkowitego CV dla testu MDA-OxLDL BIOMEDICA wynosiła 0,2 - 13,5% w zależności od oznaczanego stężenia (10,0 - 0,625 $\mu\text{g/ml}$) [127].

Do oznaczania ludzkich IgG anty-OxLDL użyto enzymatycznego testu immunologicznego (ang. *Enzyme Immunoassay for the Quantitative Determination of Human IgG Autoantibodies against Oxidised Low Density Lipoprotein, OxLDL OLAB IgG ELISA, BIOMEDICA, Wiedeń, Austria*). W teście tym wykorzystano metodę „antigen coated strips” ELISA z zastosowaniem HRP/TMB. Szybkość reakcji była mierzona metodą fotometryczną przy długości fali wynoszącej 450 nm. Zakres referencyjny oznaczeń OLAB IgG OxLDL wynosił 3 - 1,200 mU/ml, natomiast wartość całkowitego CV dla tego testu wynosiła pomiędzy 4 - 8,2% w zależności od oznaczanego stężenia (544 - 139 mU/ml) [128].

Oznaczenia pozostałych wskaźników laboratoryjnych wykonano przy zastosowaniu rutynowych testów laboratoryjnych.

Morfologię krwi oznaczano metodą cytometrii przepływowej za pomocą analizatora hematologicznego (Sysmex, Kobe, Japonia), uzyskując jednocześnie 25 parametrów,

z których analizowano stężenie hemoglobiny (Hb), liczbę krwinek czerwonych, liczbę krwinek białych i liczbę płytek krwi (PLT).

Parametry biochemiczne zostały oznaczone przy użyciu certyfikowanego aparatu Cobas Integra 400 (Roche, Szwajcaria).

Aktywność AST i ALT oceniano metodą spektrofotometryczną z użyciem fosforanu pirydoksalu. Zakres normy wynosił dla ALT od 15 do 45 U/L, dla AST od 15 do 35 U/L.

Stężenie hs-CRP w surowicy oznaczano metodą wysokiej czułości przy użyciu immunonefelometrii ze wzmocnieniem lateksem, opartej na reakcji antygen–przeciwciała. Norma oznaczania wynosi < 3 mg/l.

Stężenie TCh, HDL-Ch i TG oceniano przy wykorzystaniu metody enzymatyczno-kolorymetrycznej. Wartości prawidłowe wynosiły: TCh od 150 do 200 mg/dl; HDL-Ch dla mężczyzn od 35 do 70 mg/dl, dla kobiet od 40 do 80 mg/dl; TG od 50 do 200 mg/dl.

Wapń całkowity (Ca całkow.) oznaczano metodą kolorymetryczną wg Schwarzenbacha z o-krezoloftaleiną. Norma oznaczania wynosi od 8,5 do 10,1 mg/dl.

Stężenie fosforu nieorganicznego (P) obliczano przy wykorzystaniu metody punktu końcowego z próbą ślepą z użyciem fosfomolibdenianu amonu, którego stężenie jest proporcjonalne do stężenia P nieorganicznego mierzonego fotometrycznie. Norma oznaczenia wynosi od 2,5 do 4,9 mg/dl.

Glukozę w osoczu oznaczano metodą enzymatyczną z heksozaminą, prawidłowe wartości oznaczenia wynoszą od 60 do 99 mg/dl.

Stężenie kreatyniny w surowicy (ang. *Serum Creatinine*, SCr) oznaczano przy użyciu metody kinetycznej z alkalicznym pikrynianem. Zakres normy wynosił od 0,6 do 1,1 mg/dl.

Mocznik w surowicy oznaczano metodą kinetyczną z użyciem ureazy i dehydrogenazy glutaminianowej (prawidłowe stężenie w surowicy wynosiło od 15 do 39 mg/dl).

Stężenie PTH oznaczano przy wykorzystaniu elektrochemiluminiscencji z zastosowaniem paramagnetycznych cząstek opłaszczonych streptowidyną. Zakres normy dla PTH wynosi 10 - 60 pg/ml.

4.5.4 Parametry wyliczane

Wyników pomiarów antropometrycznych użyto do wyliczenia następujących parametrów:

1. Wskaźnik talia - biodro (ang. *Waist to hip ratio*, WHiR) stanowi iloraz obwodu talii do obwodu bioder:

$$\text{WHiR} = \text{obwód talii (cm)} / \text{obwód bioder (cm)}$$

2. Wskaźnik talia - wzrost (ang. *Waist to height ratio*, WHeR) stanowi iloraz obwodu talii do wzrostu:

$$\text{WHeR} = \text{obwód talii (cm)} / \text{wzrostu (cm)}$$

3. Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI):

$$\text{BMI} = \text{DBW (kg)} / \text{wzrost (m}^2\text{)}$$

4. Obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (ang. *Mid-Upper-Arm, Muscle Circumference*, MUAMC) wyliczano z wzoru [129]:

$$\text{MUAMC (mm)} = \text{MUAC (mm)} - [\pi \times \text{TSF (mm)}].$$

Wyliczano również wartości ciśnienia tętna (ang. *Pulse Pressure*, PP) oraz średniego ciśnienia tętniczego (ang. *Mean Arterial Pressure*, MAP).

1. PP wyliczano, jako różnicę skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego:

$$\text{PP} = \text{RR}_{\text{sk}} - \text{RR}_{\text{rozk}}$$

2. MAP obliczano ze wzoru:

$$\text{MAP} = \text{RR}_{\text{rozk}} + 1/3 (\text{RR}_{\text{sk}} + \text{RR}_{\text{rozk}})$$

Korzystając z uzyskanych wyników laboratoryjnych, wyliczano stężenie:

1. LDL-Ch za pomocą wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL-Ch (mg/dl)} = \text{TCh (mg/dl)} - \text{HDL-Ch (mg/dl)} - \text{TG (mg/dl)} / 5 \text{ [130].}$$

2. Nie-HDL-Ch, jako różnicę stężeń TCh i HDL-Ch.

$$\text{Nie-HDL-Ch (mg/dl)} = \text{TCh (mg/dl)} - \text{HDL-Ch (mg/dl)}$$

3. Wskaźnik HOMA-IR:

$$\text{HOMA-IR (mmol/l} \times \mu\text{U/ml)} =$$

stężenie glukozy na czczo (mmol/l) x stężenie insuliny na czczo ($\mu\text{U/ml}$) / 22,5 [131].

4.6 Sposób analizy wyników badanych chorych

Uzyskane wyniki oceniano:

1. W całej grupie chorych,
2. U chorych na DM typu 2 i chorych niewykazujących cech tej choroby,
3. U chorych na DM typu 2, niespełniających kryteriów rozpoznania ZM (chorzy tylko z DM),
4. U chorych na DM typu 2 i współistniejącym ZM (chorzy z DM i z ZM),
5. U chorych spełniających kryteria rozpoznania ZM bez współistniejącej DM (chorzy tylko z ZM),
6. U chorych niewykazujących cech ZM i DM (chorzy bez DM i bez ZM).

ZM rozpoznawano zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. *International Diabetes Federation*, IDF) z 2005 r. dla populacji europejskiej [132]. Kryteria rozpoznania ZM wg IDF obejmują:

1. Obecność otyłości typu brzusznej definiowanej jako obwód pasa u mężczyzn ≥ 94 cm, a u kobiet ≥ 80 cm,
2. oraz współwystępowanie przynajmniej dwóch z dodatkowych kryteriów:
3. Stężenie TG w surowicy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l); stężenie HDL-Ch < 40 mg/dl ($< 1,03$ mmol/l) u mężczyzn lub < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l) u kobiet; lub leczenie dyslipidemii;
4. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi ($\text{RR}_{\text{sk}} \geq 130$ mmHg, $\text{RR}_{\text{roz}} \geq 85$ mmHg) lub leczenie nadciśnienia tętniczego;
5. FPG ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) lub zdiagnozowana DM typu 2 [109].

U chorych leczonych IHD rozpoznanie ZM oparto na takich samych kryteriach, jakie stosuje się w populacji europejskiej [9].

4.7 Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna wyników została dokonana za pomocą programu komputerowego STATISTICA PL 8.0. (StatSoft).

Normalność rozkładu zmiennych oceniano za pomocą testu Shapiro - Wilka. Wyniki statystyki opisowej zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średnich i jednego odchylenia standardowego (ang. *Standard Deviation*, SD) przy normalnym rozkładzie zmiennych lub mediany i zakresu dla zmiennych, gdy rozkład był inny niż normalny. Wyniki zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetka całości zmiennych.

Porównania wyników pacjentów i osób grupy kontrolnej dokonano przy użyciu testu t - Studenta dla zmiennych niepowiązanych, jeśli rozkład zmiennych był normalny, lub za pomocą testu Mann - Whitney'a dla danych o rozkładzie innym niż normalny. Różnice w rozpowszechnieniu zmiennych dychotomicznych oceniano testem Chi - kwadrat, testem Chi - kwadrat z korektą Yatesa, dokładnym testem Fishera lub testem Cochran - Coxa, zależnie od wskazań statystycznych.

Skutki stosowania każdej z obu interwencji terapeutycznych oceniono u chorych, którzy ukończyli badanie prospektywne z zastosowaniem TLC (n = 42) oraz badanie prospektywne z podawaniem ATO (n = 32). Testu Friedmana używano w celu porównania 3 - 4 zestawów wyników każdej fazy badania prospektywnego. Testy *post - hoc* przeprowadzono dla tych różnic, które osiągnęły poziom istotności $p < 0,05$. Testów Wilcoxon lub t - Studenta dla prób powiązanych używano do analizy dwóch zestawów wyników badania prospektywnego w zależności od wskazań statystycznych.

Ogólne modele liniowe (ang. *General Linear Models*, GLM) dla wielokierunkowo powtarzanych pomiarów z korektami do porównań wielokrotnych wykorzystano dla ustalenia istotności różnic pomiędzy wpływem obu interwencji (TLC, ATO) na wybrane parametry (lipidogram, MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL, insulina, HOMA-IR, fruktozoamina), jak również pomiędzy odpowiedzią podgrup na zastosowaną interwencję. Przy porównywaniu skuteczności obu interwencji terapeutycznych korzystano z wyników chorych, którzy ukończyli obie interwencje (n = 32). Porównywano wyniki ocen I - III interwencji z użyciem TLC i odpowiadających im ocen IV - VI interwencji z zastosowaniem ATO.

Model wielozmiennej regresji adaptacyjnej z użyciem funkcji sklejonych (ang. *Multivariate Adaptive Regression Splines*, MARSplines) z określeniem błędu uogólnionego sprawdzanego krzyżowo (ang. *Generalized Cross Validation*, GCV) wykorzystano, aby pokazać parametry, które mogły być użyte w przewidywaniu skuteczności interwencji u pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Korelacje w zależności od rozkładu zmiennych badano metodą Pearsona lub Spearmana.

Analizę przeżycia badanej grupy hemodializowanych pacjentów przeprowadzono po zakończeniu obserwacji trwającej od 12.10.2011 do 20.02.2018 r. Oceniono wpływ HOMA-IR, stężenia insuliny i fruktozoaminy w osoczu oraz współistnienia DM typu 2 i ZM na przeżycie hemodializowanych chorych z dyslipidemią. Przy porównywaniu wpływu zmiennych ciągłych na przeżycie używano wartości poniżej mediany i \geq mediany, jako różnicujących oceniane grupy. Prawdopodobieństwo przeżycia wyrażono za pomocą estymatora Kaplana-Meiera. Do porównania istotności różnic między krzywymi przeżycia w badanych grupach użyto testu logarytmicznego rang (*test log - rank*).

Wartość $p < 0,05$ przyjęto, jako znamiennej statystycznie we wszystkich analizach.

4.8 Przesłanki etyczne

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1109/12 z dnia 6 grudnia 2012 r.).

4.9 Inne informacje dotyczące badania

Przeprowadzone badanie wchodziło w skład badania prowadzonego wśród chorych leczonych IHD według zarejestrowanego projektu ClinicalTrials.gov ID NCT 01448174, w którym uczestniczyli: prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska - Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP); dr n. med. Leszek Niepolski - Stacja Dializ B.Braun Avitum w Nowym Tomyślu; lek. Małgorzata Janków - Międzynarodowe Centra Dializ, Stacja Dializ w Rawiczu; prof. dr hab. n. med. Jan Sikora - Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UMP; prof. dr hab. Paweł P. Jagodziński - Katedra i Zakład

Biochemii i Biologii Molekularnej UMP; dr inż. Anna Sowińska-Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki UMP.

Część wyników pracy została opublikowana w doniesieniu p.t. „*Effect of lifestyle changes and atorvastatin administration on dyslipidemia in hemodialysis patients: a prospective study*”, Pol. Arch. Med. Wewn. 2014; 124(9): 443 - 451.

Streszczenia częściowych wyników prezentowanej pracy zostały przedstawione na zjazdach polskich i zagranicznych:

1. Wpływ terapeutycznych zmian stylu życia (TLC) na parametry metaboliczne chorych leczonych powtarzaną hemodializą (IHD) - prezentacja ustna podczas XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego we Wrocławiu, 20 - 22.06.2013.
2. The impact of therapeutic lifestyle changes (TLC) on metabolic control in patients on intermittent hemodialysis (HD) - prezentacja ustna podczas XXXX European Society for Artificial Organs (ESAO) Congress, Glasgow, 1-14.09.2013.

5 WYNIKI

5.1 Wyniki badania przekrojowego

5.1.1 Porównanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów z dyslipidemią leczonych IHD oraz osób zdrowych

Badanie przekrojowe przeprowadzono u 49 chorych z dyslipidemią leczonych IHD, przed włączeniem interwencji terapeutycznych. Charakterystykę parametrów klinicznych i laboratoryjnych badanych chorych przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4. W grupie badanych pacjentów z dyslipidemią znalazło się 15 chorych z rozpoznaną chorobą niedokrwioną serca (30,6%), w tym 10 pacjentów przebyło w przeszłości zawał mięśnia serca (20,4%), DM typu 2 rozpoznano u 17 pacjentów (34,7%), a udar mózgu przebyło 9 pacjentów (18,4%).

Grupę kontrolną stanowiło 43 zdrowych ochotników, w tym 21 mężczyzn, dobranych pod względem płci i wieku do grupy badanych chorych leczonych IHD. Ochotnicy nie byli leczeni w przeszłości oraz aktualnie lekami antylipemicznymi. W grupie kontrolnej u 6 osób (13,9%) odnotowano przypadki wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u rodziców i rodzeństwa. Tylko 6 badanych osób z grupy kontrolnej (13,9% całości badanych) nie miało dyslipidemii definiowanej według kryteriów KDOQI zastosowanych u chorych leczonych IHD.

Profil lipidowy surowicy hemodializowanych chorych i nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej różnił się istotnie: u chorych stężenie TG było około 40% wyższe w porównaniu do stężenia TG u osób w grupie kontrolnej. Stężenia IgG anti-OxLDL i HDL-Ch w grupie chorych były prawie dwukrotnie niższe niż u osób z grupy kontrolnej, natomiast stężenia LDL-Ch, MDA-OxLDL i nie-HDL-Ch w obu grupach były podobne (Tabela 4). Porównanie parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów oraz nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej wykazało znamienne wyższe wartości stężeń insuliny i fruktozoaminy w surowicy oraz prawie dwukrotnie wyższe wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie pacjentów leczonych IHD. Pacjenci leczeni IHD wykazywali też czterokrotnie wyższe stężenia hs-CRP w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (Tabela 4).

Profil lipidowy surowicy hemodializowanych chorych wykazujących dyslipidemię i nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej wykazujących

dyslipidemię ujawnił znamienne wyższe stężenia TG u chorych leczonych IHD w porównaniu z osobami w grupie kontrolnej. Pacjenci leczeni IHD wykazywali prawie dwukrotnie niższe stężenia HDL-Ch i IgG anty-OxLDL niż osoby z grupy kontrolnej wykazujące dyslipidemię (Tabela 7). W grupie pacjentów leczonych IHD oznaczone stężenie insuliny w surowicy oraz wartość HOMA-IR były prawie dwukrotnie wyższe niż u osób z grupy kontrolnej wykazujących dyslipidemię (Tabela 6).

Analiza porównawcza parametrów antropometrycznych hemodializowanych pacjentów oraz nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej z dyslipidemią wykazała, że pacjenci leczeni IHD charakteryzowali się większymi pomiarami obwodu pasa, MUAC, MUAMC, WHiR i WHeR (Tabela 5).

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią oraz osób stanowiących grupę kontrolną

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD N = 49	Grupa kontrolna N = 43	p
Rasa kaukaska (n, %)	49 (100)	37 (100)	-
Płeć męska (n, %)	28 (57,1)	21 (42,9)	0,635
Wiek (lata)	64,2 ± 10,7	62,0 ± 9,9	0,319
Nefropatia cukrzycowa (n, %)	15 (44,1)	-	-
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, %)	18 (58,1)	-	-
Nefropatia nadciśnieniowa (n, %)	5 (11,4)	-	-
Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n, %)	6 (14)	-	-
Torbielowatość nerek (n, %)	5 (11,4)	-	-
Palenie papierosów > 5 paczek / rok (n, %)	6 (12,2)	10 (23,3)	0,265
Spożycie alkoholu > 30 g / dobę (n, %)	0 (0)	1 (2,3)	0,467
Przyjmowanie statyn i/lub fibratów w przeszłości (n,%)	38 (77,6)	-	-
Przyjmowanie β-blokerów (n, %)	22 (44,9)	1 (2,7)	<0,0001
Przyjmowanie ACEI (n, %)	15 (30,6)	1 (2,7)	0,001
Przyjmowanie AT1 (n, %)	2 (4,1)	0 (0)	0,504
Choroba niedokrwienna serca (n, %)	15 (30,6)	-	-
- zawał mięśnia serca (n, %)	10 (20,4)	-	-
Udar mózgu (n,%)	9 (18,4)	-	-
Zawał mięśnia serca lub udar mózgu u rodziców lub rodzeństwa (n, %)	7 (16,7)	6 (13,9)	0,799
Cukrzyca typu 2 (n,%)	17 (34,7)	-	-

Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	144 (90 - 180)	130 (100 - 160)	0,174
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	80 (60 - 90)	80 (60 - 95)	0,804
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)	97 ± 10	96 ± 8	0,177
Ciśnienie tętna (mmHg)	56 ± 14	49 ± 12	0,059
Długość RRT (lata)	2,61 (0,22 - 10,40)	-	-
Czas trwania dializy (godziny/tydzień)	12 (9,0 - 13,5)	-	-
Przepływ krwi (ml/min)	320 (200 - 350)	-	-
eKt/V	1,21 (0,29 - 1,66)	-	-
Podawanie ESA (jednostki/kg/tydzień)	37,9 (0 - 106,5)	-	-
Objętość moczu (ml/24 godziny)	800 (0 - 3000)	Nie analizowano	-
BMI (kg/m ²)	30,4 (20,2 - 51,2)	29,7 (20,5 - 39,6)	0,616
Sucha masa ciała u pacjentów leczonych IHD / aktualna masa ciała w grupie kontrolnej (kg)	79,9 ± 19,4	80,1 ± 12,7	0,541
- BMI (kg/m ²)	30,6 ± 6,7	29,4 ± 4,7	0,583
Wzrost (cm)	163,4 ± 8,4	165,3 ± 9,4	0,344
Obwód pasa (cm)	105,4 ± 16,3	98,6 ± 11,4	0,035
Obwód bioder (cm)	107,8 ± 14,6	107,2 ± 9,0	0,822
MUAC (cm)	33,4 ± 4,5	31,1 ± 2,9	0,004
MUAMC (cm)	29,6 ± 3,7	26,3 ± 3,7	0,00005
TSF (cm)	1,0 (0,2 - 3,2)	1,1 (0,3 - 4,0)	0,169
WHiR	0,98 ± 0,07	0,92 ± 0,08	0,0005
WHeR	0,65 ± 0,10	0,60 ± 0,07	0,017
Dodatni HBsAg (n, %)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
Dodatnie anty-HBc (n, %)	7 (14,3)	Nie analizowano	-
Dodatnie anty-HCV (n, %)	1 (2,1)	0 (0)	1,000

Dodatni HCV RNA (n, %)	1 (2,1)	Nie analizowano	-
Dodatnie anty-HIV (n, %)	0 (0)	Nie analizowano	-

Objaśnienia: anty-HBc - przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*Antibodies against hepatitis B core antigen*), anty-HCV - przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*Antibodies to hepatitis C virus*), anty-HIV - przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (*Antibodies to Human Immunodeficiency Virus*), BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agent*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*Hepatitis B Surface Antigen*), HCV RNA - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C (*Genetic material of RNA of Hepatitis C Virus*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), RRT - leczenie nerkozastępcze (*Renal Replacement Therapy*), TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*).

Wyniki wyrażono w postaci liczby pacjentów w całej grupie (n), procentu liczby pacjentów w całej grupie (n%), średniej \pm SD lub mediany i zakresu wartości (minimum - maksimum).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l x 0,25; kreatynina z mg/dl na $\mu\text{mol/l}$ x 88,4; glukoza z mg/dl na mmol/l x 0,0555; insulina z $\mu\text{IU/ml}$ na pmol/l x 6,945; P z mg/l na mmol/l x 0,323; płytki krwi z $10^3/\text{l} = 10^9/\text{l}$; krwinki czerwone z $10^6/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l x 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l x 0,01129; mocznik z mg/dl na mmol/l x 0,1665; krwinki białe z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$

Tabela 4. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpozną dyslipidemią oraz osób stanowiących grupę kontrolną

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD N = 49	Grupa kontrolna N = 43	P
hs-CRP (mg/l)	8,0 (4,0 - 143,0)	1,80 (0,10 - 9,30)	<0,0001
WBC (10 ³ /μl)	6,5 (2,8 - 13,9)	6,2 (3,3 - 13,5)	0,523
Hb (g/l)	117 (72 - 155)	147 (119 - 185)	<0,0001
RBC (10 ⁶ /μl)	3,86 (2,20 - 4,70)	4,74 (3,90 - 5,80)	<0,0001
PLT (10 ³ /μl)	199 (92 - 631)	235 (94 - 312)	0,041
ALT (U/L)	14 (5 - 44)	21 (8 - 79)	0,0003
AST (U/L)	14 (5 - 34)	20 (10 - 61)	<0,0001
Ca całkowity (mg/dl)	8,86 ± 0,81	Nie analizowano	-
P (mg/dl)	5,2 (3,3 - 10,9)	Nie analizowano	-
Parathormon (ng/l)	503 (5 - 1900)	Nie analizowano	-
Mocznik (mg/dl)	114 ± 38	30,4 ± 7,4	<0,0001
Kreatynina (mg/dl)	7,4 (2,4 - 13,1)	0,7 (0,5 - 1,2)	<0,0001
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	112 (58 - 240)	99 (85 - 126)	0,199
Insulina (μIU/ml)	11,5 (1,4 - 70,8)	7,9 (3,1 - 20,1)	0,021
HOMA – IR	3,52 (0,35 - 37,00)	1,70 (0,30 - 5,55)	0,013
Fruktozoamina (μmol/l)	256 (168 - 459)	227 (172 - 348)	0,030
Cholesterol całkowity (mg/dl)	199 (155 - 316)	229 (147 - 323)	0,005
LDL-Ch (mg/dl)	130 (84 - 369)	136 (60 - 208)	0,501
MDA-OxLDL (μg/ml)	0,76 (0,05 - 11,00)	0,72 (0,05 - 13,10)	0,341
IgG anty-OxLDL (mU/ml)	103 (38 - 1300)	207 (58 - 1730)	0,004
HDL-Ch (mg/dl)	37 (24 - 68)	62 (31 - 109)	<0,0001
Nie-HDL-Ch (mg/dl)	165 (123 - 279)	165 (77 - 256)	0,863
Triglicerydy (mg/dl)	162 (93 - 466)	113 (45 - 342)	0,00002

Objaśnienia - patrz str. 62

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), IgG anty-OxLDL - autoprzeciwciała przeciwko oksydowanym lipoproteinom o niskiej gęstości (*Autoantibodies to Oxidized Low Density Lipoproteins*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca całkowity- wapń całkowity (*Total Calcium*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - Reactive Protein*), E - erytrocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), MDA-OxLDL - modyfikowane malondialdehydem oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (*Malondialdehyde Oxidized Low Density Lipoproteins*), Nie-HDL-Ch - frakcja cholesterolu pochodzącego z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), RBC - krwinki czerwone (*Red Blood Cells*), RRT - leczenie nerkozastępcze (*Renal Replacement Therapy*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*)

Wyniki wyrażono w postaci średniej \pm SD lub mediany i zakresu wartości (minimum - maksimum).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l x 0,25; kreatynina z mg/dl na $\mu\text{mol/l}$ x 88,4; glukoza z mg/l na mmol/l x 0,0555; insulina z $\mu\text{IU/ml}$ na pmol/l x 6,945; P z mg/dl na mmol/l x 0,323; płytki krwi z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; krwinki czerwone z $10^6/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l x 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l x 0,01129; mocznik z mg/dl na mmol/l x 0,1665; krwinki białe z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią i osób z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD N = 49	Grupa kontrolna N = 37	p
Rasa kaukaska (n, %)	49 (100)	37 (100)	-
Płeć męska (n, %)	28 (57,1)	19 (51,4)	0,664
Wiek (lata)	65,0 ± 10,1	61,5 ± 9,9	0,112
Cukrzyca typu 2 (n, %)	17 (34,7)	-	-
Nefropatia cukrzycowa (n, %)	15 (44,1)	-	-
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, %)	18 (58,1)	-	-
Nefropatia nadciśnieniowa (n,%)	5 (11,4)	-	-
Przewlekłe cewkowo - śródmiaższowe zapalenie nerek (n, %)	6 (14)	-	-
Torbielowatość nerek (n, %)	5 (11,4)	-	-
Palenie papierosów > 5 paczek/ rok (n, %)	6 (12,2)	9 (24,3)	0,146
Spożycie alkoholu > 30 g/dzień (n, %)	0 (0)	1 (2,7)	0,430
Choroba niedokrwienna serca (n, %)	15 (30,6)	-	-
- zawał mięśnia serca (n, %)	10 (20,4)	-	-
Zawał mięśnia serca lub udar mózgu u rodziców lub rodzeństwa (n, %)	7 (16,7)	6 (16,2)	0,806
Przyjmowanie β-blokerów (n,%)	22 (44,9)	1 (2,7)	<0,0001
Przyjmowanie ACEI (n, %)	15 (30,6)	1 (2,7)	0,001
Przyjmowanie AT1 (n, %)	2 (4,1)	0 (0)	0,504
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	134 ± 18	129 ± 13	0,092
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	78 ± 8	79 ± 6	0,695

(mmHg)			
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)	97 ± 10	96 ± 8	0,177
Ciśnienie tętna (mmHg)	56 ± 14	49 ± 12	0,059
Udar mózgu (n, %)	9 (18,4)	-	-
Przeszczep nerki w przeszłości (miesiące)	47,1 ± 31,5	-	-
Czas trwania dializy (godziny/tydzień)	12,1 ± 0,6	-	-
BQ (ml/min)	298 ± 53	-	-
Wyliczany eKt/V	1,21 ± 0,23	-	-
Objętość moczu (ml/24godziny)	888 ± 766	Nie analizowano	-
Masa ciała przed dializą (kg)	82,0 ± 20,4	-	-
Sucha masa ciała u pacjentów leczonych IHD / aktualna masa ciała u osób z grupy kontrolnej (kg)	79,9 ± 19,4	80,1 ± 12,7	0,541
- BMI (kg/m ²)	30,6 ± 6,7	29,4 ± 4,7	0,583
Przyjmowanie ESA (jednostki/kg/tydzień)	45,2 ± 27,7	-	-
Wzrost (cm)	163,4 ± 8,4	165,3 ± 9,4	0,344
Obwód pasa (cm)	105,4 ± 16,3	98,6 ± 11,4	0,035
Obwód bioder (cm)	107,8 ± 14,6	107,2 ± 9,0	0,822
MUAC (cm)	33,4 ± 4,5	30,9 ± 2,9	0,003
MUAMC (cm)	29,6 ± 3,7	26,4 ± 3,9	0,0002
TSF (cm)	1,23 ± 0,71	1,46 ± 0,91	0,353
WHiR	0,98 ± 0,07	0,92 ± 0,08	0,0005
WHeR	0,65 ± 0,10	0,60 ± 0,07	0,017

Objaśnienia do Tabeli 5 - patrz strona 65

Objaśnienia: ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (*Angiotensin - Converting-Enzyme Inhibitor*), AT1 - antagoniści receptora angiotensyny II (*Angiotensin Receptor Blockers*), BQ - dializacyjny przepływ krwi, BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agents*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*).

Wyniki wyrażono w postaci liczby pacjentów w całej grupie (n), procentu liczby pacjentów w całej grupie (n%), średniej \pm SD (dla rozkładu normalnego).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l \times 0,25; kreatynina z mg/dl na μ mol/l \times 88,4; glukoza z mg/dl na mmol/l \times 0,0555; insulina z μ IU/ml na pmol/l \times 6,945; P z mg/dl na mmol/l \times 0,323; płytki krwi z $10^3/\mu$ l = $10^9/l$; krwinki czerwone z $10^6/\mu$ l = $10^9/l$; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l \times 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l \times 0,01129; mocznik z mg/dl na mmol/l \times 0,1665; krwinki białe z $10^3/\mu$ l = $10^9/l$.

Tabela 6. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią i osób z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD N = 49	Grupa kontrolna N = 37	P
WBC (10 ³ /μl)	7,00 ± 2,44	6,30 ± 1,77	0,241
Hb (g/l)	115 ± 16	144 ± 10	<0,0001
E (10 ⁶ /μl)	3,81 ± 0,47	4,74 ± 0,38	<0,0001
PLT (10 ³ /μl)	219 ± 91	231 ± 47	0,030
ALT (U/L)	16,4 ± 8,6	26,2 ± 14,2	0,0001
AST (U/L)	15,0 ± 5,3	21,0 ± 5,8	<0,0001
hs-CRP (mg/l)	8,0 (4,0 - 143,0)	1,7 (0,1 - 9,3)	<0,0001
Dodatni HBsAg (n, %)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
Dodatnie anty-HCV (n, %)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
Mocznik (mg/dl)	114 ± 38	30,4 ± 6,4	<0,0001
Kreatynina (mg/dl)	7,49 ± 2,32	0,72 ± 0,12	<0,0001
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	125 ± 50	101 ± 10	0,182
Insulina (μIU/ml)	15,2 ± 13,2	8,8 ± 4,6	0,021
HOMA-IR	3,52 (0,35 - 37,00)	1,93 (0,66 - 5,55)	0,013
Fruktozoamina (μmol/l)	262 ± 63	233 ± 32	0,030

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), anty-HCV - przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*Antibodies to hepatitis C virus*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - Reactive Protein*), E - erytrocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa B zapalenia wątroby (*Hepatitis B Surface Antigen*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), RBC - krwinki czerwone (*Red Blood Cells*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*)

Wyniki wyrażono w postaci liczby pacjentów w całej grupie (n), procentu liczby pacjentów w całej grupie (n%), średniej ± SD (dla rozkładu normalnego) lub mediany i zakresu wartości (dla rozkładu innego niż normalny).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l x 0,25; kreatynina z mg/dl na $\mu\text{mol/l}$ x 88,4; glukoza z mg/dl na mmol/l x 0,0555; insulina z $\mu\text{U/ml}$ na pmol/l x 6,945; P z mg/dl na mmol/l x 0,323; płytki krwi z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; krwinki czerwone z $10^6/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l x 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l x 0,01129; mocznik z mg/dl na mmol/l x 0,1665; krwinki białe z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$.

Tabela 7. Wyjściowe parametry gospodarki lipidowej hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią oraz pacjentów z grupy kontrolnej, u których rozpoznano dyslipidemię

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IDH N = 49	Grupa kontrolna N = 37	p	Korekta względem płci, wieku, palenia papierosów, PP, BMI i MUAMC P	Korekta względem płci, wieku, palenia papierosów, PP i BMI p
TCh (mg/dl)	205 ± 31	238 ± 37	0,00002	0,001	0,00008
LDL-Ch (mg/dl)	143 ± 60	146 ± 31	0,051	0,633	0,927
MDA-OxLDL (µg/ml)	0,60 (0,05 - 9,20)	0,72 (0,05 - 13,09)	0,120	0,888	0,827
IgG anty-OxLDL (mU/ml)	103 (38 - 1300)	205 (58 - 1730)	0,178	0,064	0,098
HDL-Ch (mg/dl)	38,4 ± 10,5	64,1 ± 16,4	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Nie-HDL-Ch (mg/dl)	167 ± 31	174 ± 34	0,279	0,243	0,342
TG (mg/dl)	187 ± 80	136 ± 71	0,0001	0,043	0,003

Objaśnienia: BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), IgG anty-OxLDL - ludzkie IgG przeciwciała przeciwko oksydowanym lipoproteinom o niskiej gęstości (*Human IgG Autoantibodies against oxidised Low Density Lipoprotein*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), MDA-OxLDL - modyfikowane malondialdehydem oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (*Modified Oxidatively Low Density Lipoproteins*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), PP - ciśnienie tętna (*Pulse Pressure*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*)

Wyniki wyrażono w postaci średniej ± SD (dla rozkładu normalnego) lub mediany i zakresu wartości (dla rozkładu innego niż normalny).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

5.1.2 Korelacje insuliny, HOMA-IR i fruktozoaminy ze wskaźnikami demograficznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi chorych leczonych IHD

Stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów korelowało istotnie dodatnio z masą ciała, DBW, BMI, obwodem pasa i bioder, WHiR i WHeR (Tabela 8). Istotną dodatnią korelację wykazano także pomiędzy stężeniem insuliny w surowicy oraz stężeniem glukozy i TG (Tabela 9).

Tabela 8. Korelacja porządku rang Spearmana dla insuliny i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z insuliną	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość p
Wiek (lata)	0,153	0,293
Wzrost (cm)	0,160	0,273
Masa ciała (kg)	0,390	0,006
DBW (kg)	0,403	0,004
Obwód pasa (cm)	0,417	0,003
Obwód bioder (cm)	0,293	0,041
MUAC (cm)	0,200	0,168
TFS (mm)	0,184	0,207
MUAMC (mm)	0,180	0,215
BMI (kg/m ²)	0,356	0,012
WHiR	0,403	0,004
WHeR	0,378	0,007
RR _{sk} (mmHg)	- 0,071	0,628
RR _{rozk} (mmHg)	- 0,063	0,669

PP (mmHg)	- 0,074	0,612
MAP (mmHg)	- 0,077	0,599
Czasookres IHD (miesiące)	0,017	0,910
Tygodniowa dawka IHD (godz)	0,147	0,312
Przepływ krwi (ml/min)	0,158	0,279
Diureza resztkowa (ml/dobę)	0,231	0,11 0
ESA (jednostki/kg/tydzień)	- 0,264	0,067
eKt/V	- 0,112	0,442

Objaśnienia: BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), DBW - sucha masa ciała (*Dry Body Weight*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agents*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), MAP - średnie ciśnienie tętnicze (*Mean Arterial Pressure*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), PP - ciśnienie tętna (*Pulse Pressure*), RR sk - ciśnienie skurczowe, RR rozk - ciśnienie rozkurczowe, TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*).

Grubą czcionką wyróżniono korelacje istotne statystycznie.

Tabela 9. Korelacja porządku rang Spearmana dla insuliny i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z insuliną	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość p
Glukoza (mg/dl)	0,408	0,004
Hb (g/l)	0,049	0,736
E (10 ⁶ /μL)	- 0,058	0,694
WBC (10 ³ /μL)	0,081	0,582
PLT (10 ³ /μL)	0,056	0,702
hs-CRP (mg/l)	- 0,014	0,925
Mocznik (mg/dl)	0,003	0,985
Kreatynina (mg/dl)	- 0,133	0,364
Ca całkowity (mg/dl)	0,098	0,505
P (mg/dl)	- 0,122	0,404
PTH (pg/ml)	0,228	0,115
AST (U/L)	- 0,030	0,836
ALT (U/L)	0,140	0,336
TCh (mg/dl)	0,044	0,764
HDL-Ch (mg/dl)	- 0,206	0,155
LDL-Ch (mg/dl)	- 0,153	0,292
TG (mg/dl)	0,539	< 0,0001
Nie-HDL-Ch	0,131	0,368

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca - wapń całkowity (*Total Calcium*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C-reactive Protein*), E - erytrocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), PTH - parathormon (*Parathyroid Hormone*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*).

Grubą czcionką wyróżniono korelacje istotne statystycznie.

Tabela 10. Korelacja porządku rang Spearmana dla wskaźnika HOMA-IR i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z HOMA-IR	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość P
Wiek (lata)	0,177	0,224
Wzrost (cm)	0,287	0,045
Masa ciała (kg)	0,347	0,014
DBW (kg)	0,357	0,012
Obwód pasa (cm)	0,328	0,021
Obwód bioder (cm)	0,154	0,290
MUAC (cm)	0,155	0,287
TSF (mm)	0,031	0,833
MUAMC (mm)	0,209	0,149
BMI (kg/m ²)	0,257	0,074
WHiR	0,469	0,001
WHeR	0,253	0,080
RR _{sk} (mmHg)	- 0,044	0,766
RR _{roz} (mmHg)	- 0,062	0,672
PP (mmHg)	- 0,022	0,879
MAP (mmHg)	- 0,060	0,684
Czasokres IHD (miesiące)	0,012	0,933
Tygodniowa dawka IHD (godz)	0,191	0,188

Przepływ krwi (ml/min)	0,240	0,097
Diureza resztkowa (ml/dobę)	0,200	0,168
ESA (jednostki/kg/tydzień)	- 0,233	0,107
eKt/V	- 0,149	0,306

Objaśnienia: BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), DBW - sucha masa ciała (*Dry Body Weight*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agents*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), MAP - średnie ciśnienie tętnicze (*Mean Arterial Pressure*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), PP - ciśnienie tętna (*Pulse Pressure*), RR_{sk} - ciśnienie skurczowe, RR_{rozk} - ciśnienie rozkurczowe, TG - triglicerydy (*Triglycerides*), TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*).

Grubą czcionką wyróżniono korelacje istotne statystycznie.

Tabela 11. Korelacja porządku rang Spearmana dla wskaźnika HOMA-IR i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z HOMA-IR	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość P
Glukoza (mg/dl)	0,686	<0,0001
Insulina (μIU/ml)	0,927	< 0,0001
Fruktozoamina (μmol/l)	0,336	0,018
Hb (g/l)	0,003	0,985
E (106/μL)	- 0,116	0,429
WBC (103/μL)	0,093	0,525
PLT (103/μL)	- 0,001	0,996
hs-CRP (mg/l)	0,018	0,902
Mocznik (mg/dl)	- 0,068	0,641
Kreatynina (mg/dl)	- 0,181	0,213
Ca całkowity (mg/dl)	0,136	0,352
P (mg/dl)	- 0,192	0,185
PTH (pg/ml)	0,207	0,154
AST (U/L)	- 0,058	0,690
ALT (U/L)	0,090	0,537
TCh (mg/dl)	0,021	0,885
HDL-Ch (mg/dl)	- 0,247	0,087
LDL-Ch (mg/dl)	- 0,161	0,270
TG (mg/dl)	0,473	0,001

Nie-HDL-Ch	0,091	0,534
------------	-------	-------

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca - wapń całkowity (*Total Calcium*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - reactive Protein*), E - eryocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), PTH - parathormon (*Parathyroid Hormone*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*).

Grubą czcionką wyróżniono korelacje istotne statystycznie.

Wykazano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy wskaźnikiem HOMA-IR a wskaźnikami antropometrycznymi: masą ciała, DBW, wzrostem, obwodem talii i WHiR (Tabela 10). Spośród parametrów laboratoryjnych HOMA-IR korelował dodatnio (poza stężeniem glukozy i insuliny) ze stężeniem TG i fruktozoaminy w surowicy (Tabela 11).

Tabela 12. Korelacja porządku rang Spearmana dla fruktozoaminy i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z fruktozoaminą	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość p
Wiek (lata)	- 0,170	0,243
Wzrost (cm)	0,002	0,989
Masa ciała (kg)	0,001	0,994
DBW (kg)	0,002	0,988
Obwód pasa (cm)	- 0,058	0,691
Obwód bioder (cm)	- 0,086	0,557
MUAC (cm)	0,047	0,749
TSF (mm)	0,075	0,610
MUAMC (mm)	0,070	0,631
BMI (kg/m ²)	- 0,048	0,745
WHiR	0,172	0,238
WHeR	- 0,005	0,973
RR _{sk} (mmHg)	0,021	0,885
RR _{rozk} (mmHg)	0,077	0,599
PP (mmHg)	0,012	0,935
MAP (mmHg)	- 0,014	0,926
Czasokres IHD (miesiące)	0,119	0,417
Tygodniowa dawka IHD (godz)	- 0,192	0,187

Przepływ krwi (ml/min)	0,194	0,182
Diureza resztkowa (ml/dobę)	- 0,002	0,989
ESA (jednostki./kg/tydzień)	- 0,200	0,169
eKt/V	0,164	0,261

Objaśnienia: BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), DBW - sucha masa ciała (*Dry Body Weight*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), ESA - czynnik stymulujący erythropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agents*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), MAP - średnie ciśnienie tętnicze (*Mean Arterial Pressure*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), PP - ciśnienie tętna (*Pulse Pressure*), RR sk - ciśnienie skurczowe, RR rozk - ciśnienie rozkurczowe, TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps skinfold thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*)

Tabela 13. Korelacja porządku rang Spearmana dla fruktozoaminy i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49)

Parametr korelowany z fruktozoaminą	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość p
Glukoza (mg/dl)	0,395	0,005
Insulina (μIU/ml)	0,257	0,074
Hb (g/l)	0,399	0,004
E (10 ⁶ /μL)	0,176	0,227
WBC (10 ³ /μL)	0,017	0,906
PLT (10 ³ /μL)	- 0,270	0,061
hs-CRP (mg/l)	- 0,337	0,018
Mocznik (mg/dl)	0,140	0,336
Kreatynina (mg/dl)	0,029	0,844
Ca całkowity (mg/dl)	0,207	0,154
P (mg/dl)	0,010	0,946
PTH (pg/ml)	- 0,058	0,690
AST (U/L)	0,041	0,779
ALT (U/L)	0,109	0,457
TCh (mg/dl)	0,068	0,643
HDL-Ch (mg/dl)	0,081	0,581
LDL-Ch (mg/dl)	- 0,067	0,646
TG (mg/dl)	0,129	0,377
Nie-HDL-Ch	0,072	0,625

Objaśnienia do Tabeli 13 - p. str. 80

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca - wapń całkowity (*Total Calcium*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - reactive Protein*), E - erytrocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), PTH - parathormon (*Parathyroid Hormone*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*).

Grubą czcionką wyróżniono korelacje istotne statystycznie.

Stężenie fruktozoaminy nie korelowało istotnie z żadnym z ocenianych parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (Tabela 12). Stężenie fruktozoaminy korelowało dodatnio ze stężeniem glukozy oraz stężeniem Hb. Wykazano również istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem fruktozoaminy a stężeniem hs-CRP (Tabela 13).

5.2 Wyniki badania prospektywnego

5.2.1 Zmiany w profilu lipidów w całej grupie pacjentów podczas badania prospektywnego

Fazę interwencji, TLC, trwającą 21 tygodni, ukończyło 42 badanych (wiek $64,8 \pm 10,9$ lat, 18 kobiet, czas RRT 3,18; 0,67 - 10,9 lat). Fazę interwencji TLC + ATO, trwającą 14 tygodni, ukończyło 32 pacjentów (wiek $65,8 \pm 10,3$ lat, 15 kobiet, czas RRT 3,19; 1,02 - 11,2 lat). W czasie trwania fazy TLC + ATO siedmiu pacjentów kontynuowało TLC bez ATO (wiek $62,4 \pm 12,7$ lat, 3 kobiety, czas RRT 4,14; 1,42 - 8,2 lat). Przyczyny utraty chorych z badania przedstawiono na ryc. 1.

Największą poprawę profilu lipidów surowicy (najniższe stężenie LDL-Ch równocześnie ze znamienne wyższym stężeniem HDL-Ch) wykazano po 14 tygodniach od rozpoczęcia TLC. W tym czasie 7 z 46 pacjentów (15,2%) przestało spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii zgodnie z wytycznymi KDOQI [109]. Obserwowanej poprawie profilu lipidowego surowicy towarzyszył wzrost stężenia MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL i fruktozoaminy. Podczas następnych 7 tygodni trwania interwencji stężenie LDL-Ch zwiększyło się, towarzyszyły temu przesunięcia wspomnianych wyżej parametrów w kierunku wartości wyjściowych (Tabela 14). Podczas fazy interwencji TLC trwającej 21 tygodni 7 z 42 pacjentów (16,7%) przestało spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii zgodnie z wytycznymi KDOQI [109].

Największą poprawę profilu lipidów surowicy po zastosowaniu TLC + ATO (najniższe stężenie TCh, LDL-Ch i TG) stwierdzono po zakończeniu badania (ocena VI). Poprawie profilu lipidów w surowicy towarzyszył spadek stężenia fruktozoaminy w surowicy. Dane te przedstawiono w Tabeli 15. Po zakończeniu fazy interwencji TLC + ATO, 19 z 32 pacjentów (59,4%) przestało spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii zgodnie z wytycznymi KDOQI [109].

Po zakończeniu fazy interwencji TLC, 3 z 7 pacjentów nie spełniało kryteriów rozpoznania dyslipidemii zgodnie z wytycznymi KDOQI [109]. Z powodu małej liczby tych pacjentów nie przeprowadzono analizy statystycznej ich danych kliniczno - laboratoryjnych. Podsumowując, tylko u 3 z 39 pacjentów (7,7%), którzy ukończyli całe, trwające 35 tygodni badanie, uzyskano ustąpienie dyslipidemii jedynie po wprowadzeniu TLC.

5.2.2 Porównanie skuteczności TLC i ATO w odniesieniu do profilu lipidów w całej grupie pacjentów

Leczenie ATO skuteczniej przyczyniało się do ustępowania dyslipidemii niż TLC (59,4% vs 16,7%, $p = 0,0001$, test Chi - kwadrat). Jeszcze bardziej wyraźną różnicę pomiędzy zastosowanymi interwencjami wykazano, gdy wzięto do oceny wyniki modelu MARSplines, ukazującego predyktory odpowiedzi na każdą z interwencji u chorych, których utracono z badania, i u tych, którzy nie wymagali leczenia ATO (61,2% vs 14,3%, $p < 0,0001$, test Chi-kwadrat).

Jedynie TLC wywoływały istotne zwiększenie stężenia HDL-Ch, ale jednocześnie obserwowano wzrost stężenia MDA-OxLDL w osoczu. Jedynie leczenie ATO powodowało istotne obniżenie stężenia nie-HDL-Ch i TG. Obie interwencje (TLC, ATO) wykazały efekt obniżający stężenie LDL-Ch i zwiększający stężenie IgG anty-OxLDL. Przeciwny wpływ obu interwencji wykazano dla fruktozamininy. Żadna z interwencji nie wpłynęła istotnie na wskaźnik HOMA-IR (Tabele 14 i 15).

Tabela 14. Zmiany badanych parametrów w kolejnych etapach badania prospektywnego u pacjentów, którzy ukończyli fazę interwencji TLC (n = 42)

Parametr	Tydzień od wprowadzenia zmian stylu życia				Wartość p					
	0	4	14	21	0 - 4	0 - 14	0 - 21	4 - 14	4 - 21	14 - 21
TCh (mg/dl)	198 (155 - 316)	201 (134 - 288)	199 (128 - 289)	204 (120 - 290)	0,778					
HDL-Ch (mg/dl)	37 (24 - 68)	42,5 (31 - 68)	41,5 (29 - 69)	38 (27 - 71)	<0,0001					
					<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
LDL-Ch (mg/dl)	128 (84 - 369)	123 (54 - 350)	114 (54 - 162)	128 (54 - 168)	0,008					
					>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Nie-HDL-Ch (mg/dl)	162 (123 - 279)	158,5 (89 - 250)	155,5 (93 - 249)	164 (93 - 247)	0,323					
MDA-OxLDL (µg/ml)	0,72 (0,05 - 11,0)	0,65 (0,05 - 9,20)	1,02 (0,05 - 14,3)	0,40 (0,05 - 10,0)	0,00005					
					>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
IgG anty-OxLDL (mU/ml)	102,5 (43 - 1300)	149 (68 - 1000)	143 (43 - 1400)	171 (11 - 1200)	<0,0001					
					<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
TG (mg/dl)	161,5 (93 - 466)	183 (86 - 486)	183 (83 - 438)	170,5 (65 - 432)	0,050					
Insulina (µIU/ml)	11,1 (1,4 - 70,80)	11,4 (3,2 - 61,4)	11,9 (1,4 - 65,2)	11,7 (2,2 - 56,5)	0,742					
HOMA-IR	3,7 (0,50 - 37,0)	3,2 (0,62 - 35,3)	3,0 (0,29 - 32,7)	3,1 (0,44 - 24,2)	0,999					
Fruktozoamina (µmol/l)	251 (167 - 458)	Bd	310 (194 - 716)	284 (156 - 417)	<0,0001					
					bd	<0,05	<0,05	bd	bd	>0,05

Objaśnienia: bd - brak danych, HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), IgG anty-OxLDL - ludzkie przeciwciała IgG przeciwko oksydowanym LDL (*Human IgG Autoantibodies against Oxidised Low Density Lipoprotein*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), MDA-OxLDL - modyfikowane malondialdehydem oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (*Modified Oxidised Low Density Lipoproteins*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*).

Znaczące różnice wykazano za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 15. Zmiany badanych parametrów w trakcie leczenia atorwastatyną pacjentów, którzy ukończyli całe badanie prospektywne (n = 32)

Parametr	Tydzień od rozpoczęcia leczenia atorwastatyną			Wartość p			
	0	4	14	0 - 4 - 14	0 - 4	0 - 14	4 - 14
TCh (mg/dl)	214,5 (158 - 290)	163 (124 - 251)	159,5 (108 - 226)	<0,0001	<0,05	<0,05	<0,05
HDL-Ch (mg/dl)	37 (29 - 69)	39,5 (23 - 72)	40 (25 - 75)	0,198			
LDL-Ch (mg/dl)	135 (90 - 168)	90 (60 - 162)	87,5 (43 - 182)	<0,0001	<0,05	<0,05	>0,05
Nie-HDL-Ch (mg/dl)	179,5 (122 - 247)	119 (84 - 211)	121,5 (62 - 174)	<0,0001	<0,05	<0,05	>0,05
MDA-OxLDL (µg/ml)	0,50 (0,05 - 9,20)	0,81 (0,05 - 11,0)	0,05 (0,05 - 11,0)	0,166			
IgG anty-OxLDL (mU/ml)	153 (68 - 1000)	178 (65 - 1300)	157,5 (48 - 1300)	0,002	<0,05	>0,05	>0,05
TG (mg/dl)	178 (65 - 432)	154 (70 - 313)	147,5 (59 - 310)	0,033	>0,05	<0,05	>0,05
Insulina (µIU/ml)	9,8 (2,2 - 56,5)	bd	9,8 (2,6 - 61,5)	-	-	0,254	-
HOMA-IR	2,8 (0,44 - 24,2)	bd	2,0 (0,54 - 26,2)	-	-	0,340	-
Fruktozoamina (µmol/l)	288 ± 58	bd	267 ± 54	-	-	0,025	-

Objaśnienia: bd - brak danych, HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High - Density Lipoprotein Cholesterol*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), IgG anty-OxLDL - ludzkie przeciwciała IgG przeciwko oksydowanemu LDL (*Human IgG Autoantibodies against Oxidised Low Density Lipoprotein*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), MDA-OxLDL-modyfikowane malondialdehydem oksydowane lipoproteiny o niskiej gęstości (*Modified Oxidised Low Density Lipoproteins*), Nie-HDL-Ch - cholesterol pochodzący z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), TCh - cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), TG - triglicerydy (*Triglycerides*)

Znaczące różnice wykazano za pomocą pogrubionej czcionki.

Wyniki wyrażono w postaci średniej \pm SD (dla rozkładu normalnego) lub mediany i zakresu wartości (dla rozkładu innego niż normalny).

Przeliczniki jednostek dla Tabeli 14 i 15: insulina z μ IU/ml na pmol/l, x 6,945; cholesterol z mg/dl na mmol/l, x 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l, x 0,01129

5.2.3 Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z DM i bez DM

Różnice między wyjściowymi (ocena I) parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi hemodializowanych chorych z DM i bez DM przedstawiono w Tabelach (16 i 17).

Tabela 16. Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych hemodializowanych pacjentów z rozpozną dyslipidemią (grupa z DM i bez DM)

Oceniane parametry	Pacjenci z DM N = 17	Pacjenci bez DM N = 32	P	Korekta względem płci, wieku, PP i BMI P
Rasa kaukaska (n, %)	17 (100)	32 (100)	-	-
Płeć męska (n, %)	14 (82,3)	14 (43,7)	0,010	-
Wiek (lata)	67,5 ± 8,6	64,1 ± 11,1	0,308	-
Cukrzyca typu 2 (n, %)	13 (100)	-	-	-
Cukrzycowa choroba nerek (n,%)	11 (84,6)	-	-	-
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, %)	1 (7,7)	17 (58,6)	0,002	-
Nefropatia nadciśnieniowa (n, %)	1 (7,7)	4 (13,8)	0,961	-
Przewlekłe cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek (n,%)	0 (0)	6 (20,7)	0,153	-
Torbielowatość nerek (n, %)	0 (0)	5 (17,2)	0,302	-
Palenie tytoniu > 5/paczek/rok (n, %)	1 (5,9)	5 (15,6)	0,594	-
Spożycie alkoholu > 30 g/dzień (n, %)	1 (5,9)	0 (0)	0,347	-

Choroba niedokrwienna serca (n, %)	9 (52,9)	6 (18,7)	0,014	-
- zawał mięśnia serca (n, %)	7 (41,2)	3 (9,4)	0,024	0,013
Zawał serca lub udar mózgu u rodziców lub rodzeństwa (n, %)	6 (35,3)	1 (3,1)	0,008	0,005
Przyjmowanie β -blokerów (n, %)	8 (47,0)	14 (43,7)	0,826	0,417
Przyjmowanie ACEI (n, %)	10 (58,8)	5 (15,6)	0,002	0,020
Przyjmowanie AT1 (n, %)	1 (5,9)	1 (3,1)	0,769	0,365
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	137 \pm 17	132 \pm 18	0,273	0,188
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	79 \pm 6	77 \pm 9	0,479	0,188
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)	99 \pm 9	95 \pm 11	0,241	0,188
Ciśnienie tętna (mmHg)	58 \pm 12	54 \pm 14	0,110	-
Udar mózgu (n, %)	6 (35,3)	3 (9,4)	0,065	0,196
Przeszczep nerki w przeszłości (miesiące)	52,7 \pm 32,7	54,8 \pm 31,4	0,629	0,535
Czas trwania dializy (godziny/tydzień)	12,2 \pm 0,4	12,0 \pm 0,6	0,327	0,857
BQ (ml/min)	303 \pm 54	294 \pm 53	0,202	0,346
eKt/V	1,14 \pm 0,26	1,24 \pm 0,20	0,151	0,450
Objętość moczu (ml/24 godziny)	1229 \pm 812	706 \pm 686	0,032	0,078
Masa ciała przed dializą (kg)	89,7 \pm 22,5	77,9 \pm 18,3	0,044	0,911

Sucha masa ciała u pacjentów leczonych IHD / aktualna masa ciała u pacjentów z grupy kontrolnej (kg)	87,3 ± 21,1	76,0 ± 17,5	0,045	0,727
- BMI (kg/m ²)	32,1 ± 6,9	29,8 ± 6,5	0,250	-
Przyjmowanie ESA (jednostki/kg/tydzień)	35,6 ± 20,6	50,3 ± 29,8	0,077	0,090
Wzrost (cm)	166,8 ± 7,5	161,7 ± 8,4	0,041	0,974
Obwód pasa (cm)	110,6 ± 17,6	102,6 ± 15,1	0,100	0,822
Obwód bioder (cm)	109,4 ± 15,4	106,9 ± 14,3	0,578	0,436
MUAC (cm)	33,8 ± 4,0	33,2 ± 4,8	0,645	0,811
MUAMC (cm)	30,6 ± 3,8	29,1 ± 3,5	0,159	0,900
TSF (cm)	1,03 ± 0,50	1,34 ± 0,78	0,201	0,508
WHiR	1,01 ± 0,06	0,96 ± 0,06	0,011	0,610
WHeR	0,66 ± 0,10	0,64 ± 0,10	0,371	0,725

Objaśnienia: ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*), AT1 - antagoniści receptora angiotensyny II (*Angiotensin Receptor Blockers*), BQ - dializacyjny przepływ krwi, BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoietin Stimulating Agent*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniami trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip Ratio*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height Ratio*).

Wyniki wyrażono, jako liczbę pacjentów w całej grupie (n), procent liczby pacjentów w całej grupie oraz średnie ± SD (dla rozkładu normalnego).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Analiza porównawcza hemodializowanych pacjentów z DM i bez DM wykazała istotnie częstsze występowanie choroby niedokrwiennej serca, w tym zawału mięśnia serca, w grupie pacjentów z rozpoznaną DM typu 2. Częstość wystąpienia udaru mózgu w grupie pacjentów z DM typu 2 była dwukrotnie wyższa w porównaniu z grupą badanych bez DM, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Obserwowano też prawie sześciokrotnie wyższą częstość wystąpienia zawału mięśnia serca lub udaru mózgu u rodziców lub rodzeństwa pacjentów z DM (Tabela 16).

Tabela 17. Porównanie wyjściowych parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią (grupa z DM i bez DM)

Oceniane parametry	Pacjenci z DM N = 17	Pacjenci bez DM N = 32	p	Korekta względem płci, wieku, PP i BMI p
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	6,85 ± 1,94	7,08 ± 2,70	0,908	0,285
Hb (g/l)	114 ± 18	116 ± 14	0,661	0,637
E ($10^6/\mu\text{l}$)	3,71 ± 0,60	3,86 ± 0,38	0,283	0,141
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	202 ± 64	227 ± 103	0,425	0,159
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	176 ± 41	97 ± 27	<0,0001	0,001
hs-CRP (mg/l)	8,0 (4,0 – 28,0)	10,0 (4,0 – 143,0)	0,610	0,076
ALT (U/L)	16,8 ± 8,8	16,2 ± 8,7	0,776	0,998
AST (U/L)	15,71 ± 6,40	14,70 ± 4,70	0,949	0,480
Ca całkowity (mg/dl)	8,82 ± 0,59	8,88 ± 0,91	0,932	0,681
P (mg/dl)	4,80 ± 0,76	5,79 ± 1,96	0,138	0,071
Parathormon (pg/ml)	494 ± 197	701 ± 573	0,549	0,079
Mocznik (mg/dl)	102 ± 30	120 ± 41	0,137	0,072
Kreatynina (mg/dl)	6,59 ± 1,70	7,96 ± 2,48	0,048	0,041
Dodatni HBsAg (n, %)	1 (7,7)	0 (0)	0,309	-
Dodatnie anty-HBc (n, %)	2 (15,4)	5 (17,2)	0,765	-
Dodatnie anty-HCV (n, %)	0 (0)	1 (3,4)	1,000	-
Dodatni HCV RNA (n, %)	0 (0)	1 (3,4)	1,000	-
Dodatnie anty-HIV (n, %)	0 (0)	0 (0)	-	-

Objaśnienia do tabeli 17 - patrz str. 90

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), anti-HBc - przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*Antibodies against hepatitis B core antigen*), anti-HCV - przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*Antibodies to hepatitis C Virus*), anti-HIV - przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (*Antibodies to Human Immunodeficiency Virus*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca całkowity-wapń całkowity (*Total Calcium*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - reactive Protein*), DM - cukrzyca (*Diabetes Mellitus*), E - erytrocyty (*Erythrocytes*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*Hepatitis B Surface Antigen*), HCV RNA - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C (*Genetic Material of RNA of Hepatitis C Virus*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), WBC -krwinki białe (*White Blood Cells*).

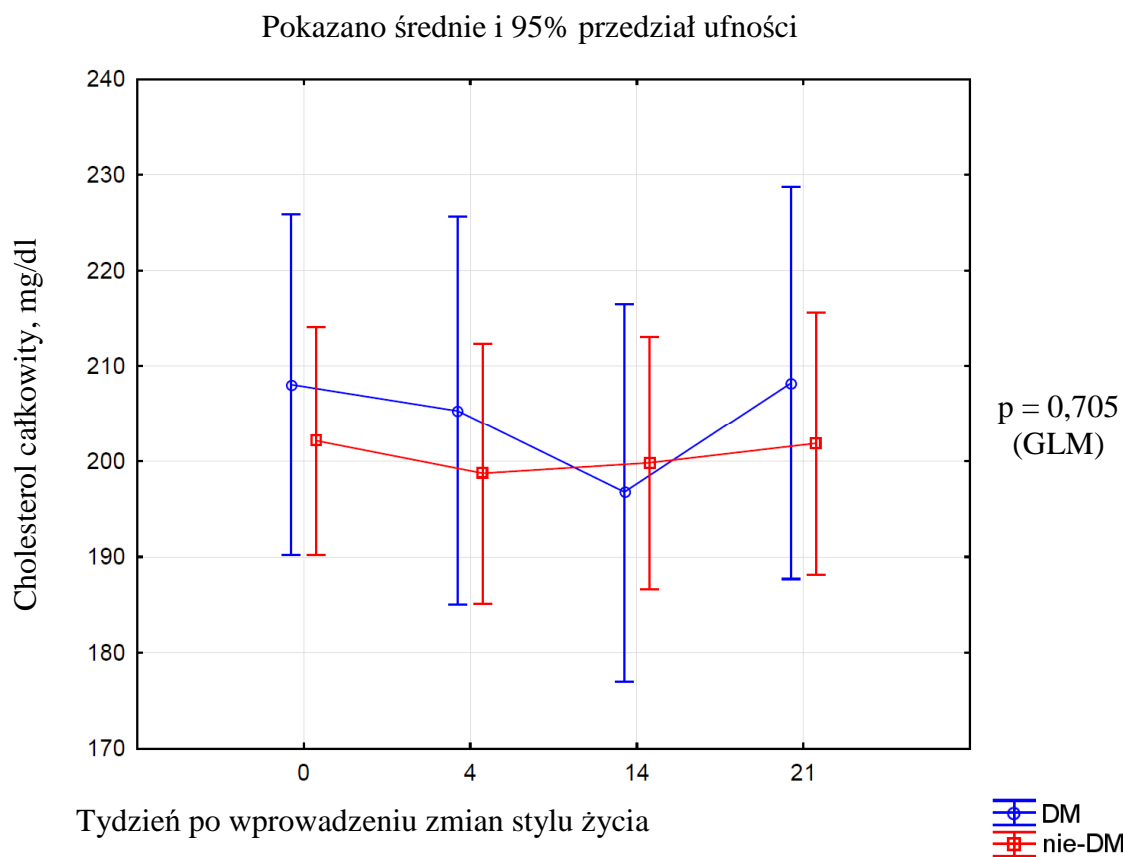
Wyniki wyrażono, jako liczbę pacjentów w całej grupie (n), procent liczby pacjentów w całej grupie, średnie \pm SD (dla rozkładu normalnego), lub medianę i zakres (dla rozkładu innego niż normalny).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l $\times 0,25$; kreatynina z mg/dl na $\mu\text{mol/l} \times 88,4$; glukoza z mg/dl na mmol/l $\times 0,0555$; insulina z $\mu\text{IU/ml}$ na pmol/l $\times 6,945$; P z mg/dl na mmol/l $\times 0,323$; płytki krwi z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; krwinki czerwone z $10^6/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l $\times 0,02586$; triglicerydy z mg/dl na mmol/l $\times 0,01129$; mocznik z mg/dl na mmol/l $\times 0,1665$; krwinki białe z $10^3/\mu\text{l} = 10^9/\text{l}$.

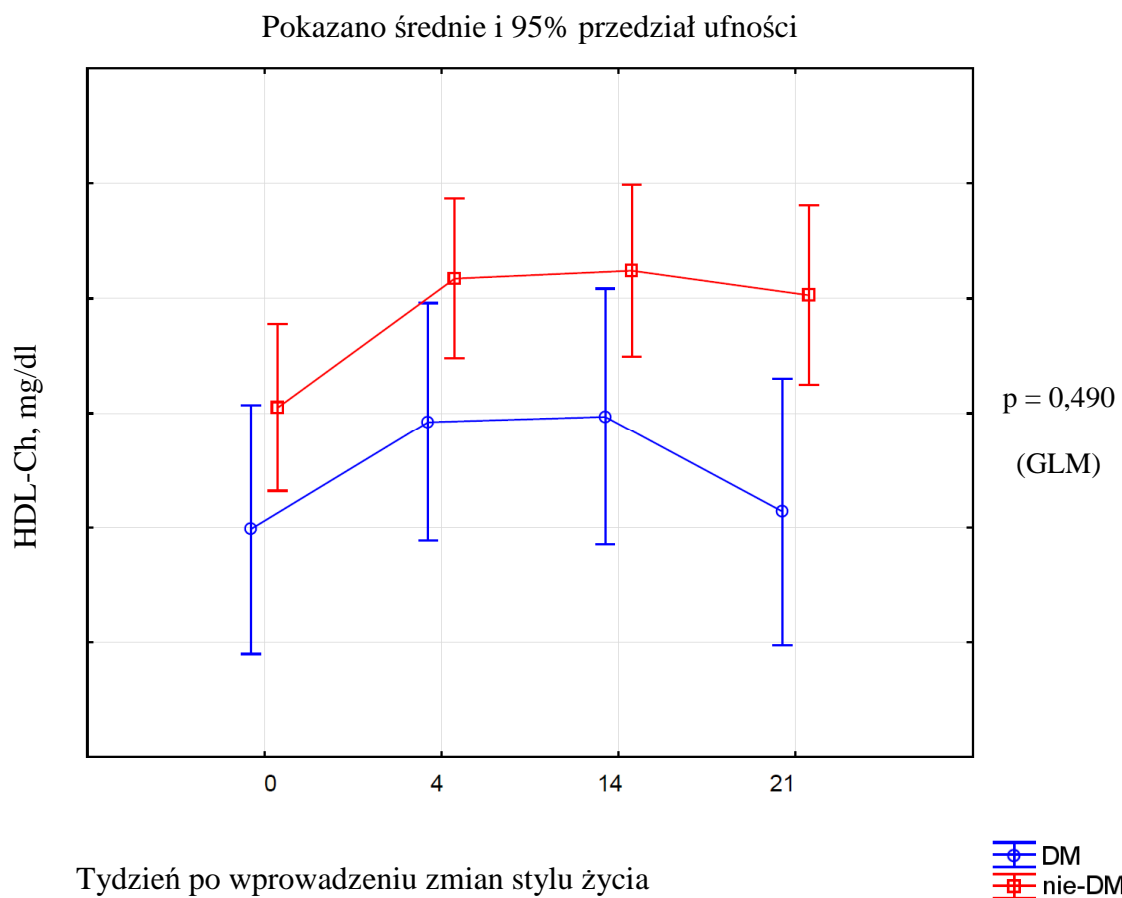
Analiza porównawcza wyjściowych parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów w grupie z DM i w grupie bez DM wykazała dwukrotnie wyższe stężenie glukozy na czczo w grupie pacjentów z DM. Wyższe stężenie kreatyniny w surowicy stwierdzono pacjentów bez DM (Tabela 17).

5.2.4 Porównanie wpływu TLC na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z DM i bez DM



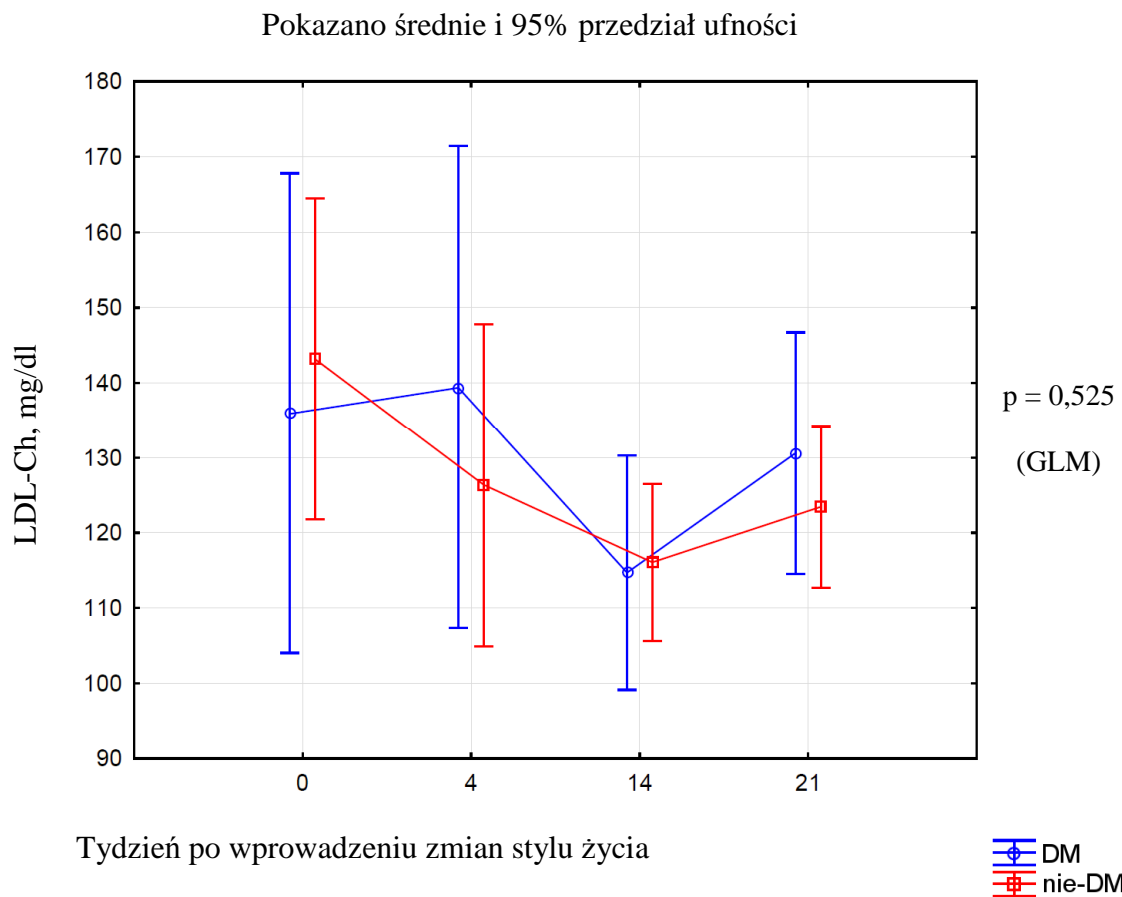
Ryc. 3. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie TCh w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



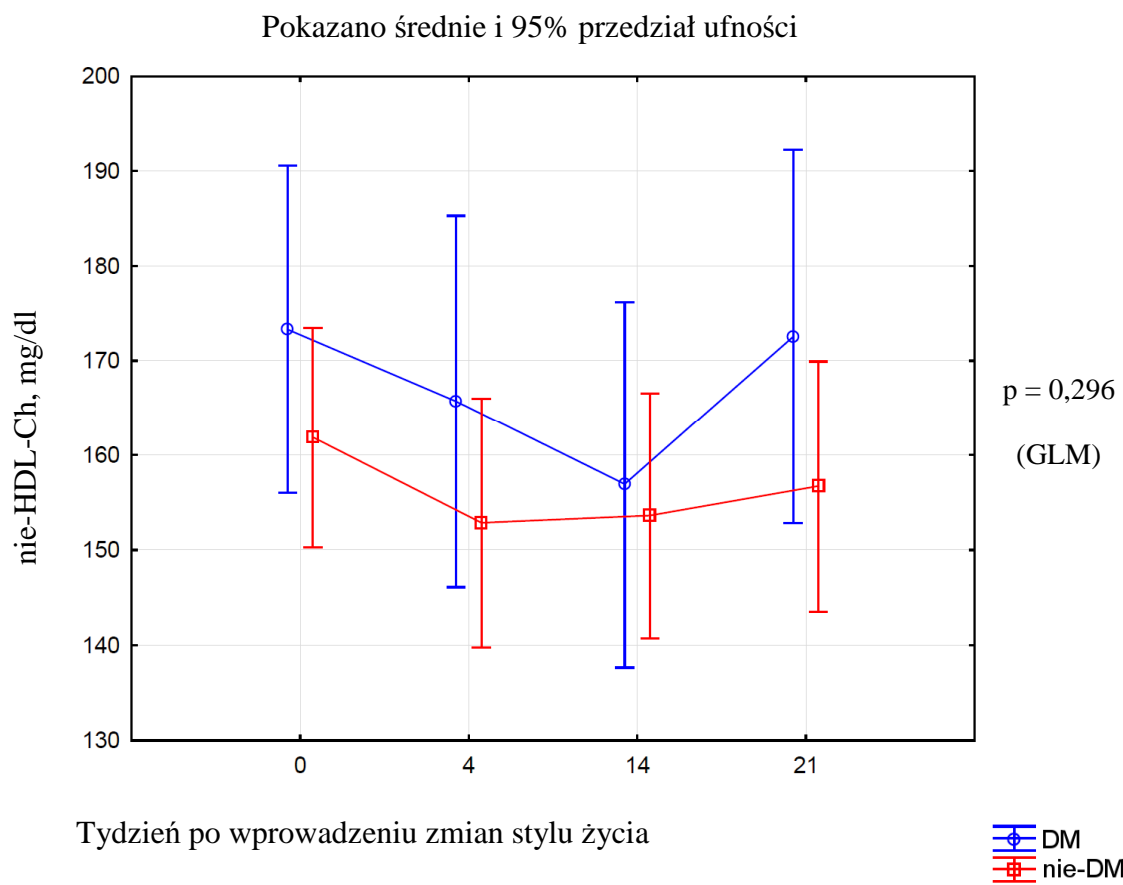
Ryc. 4. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



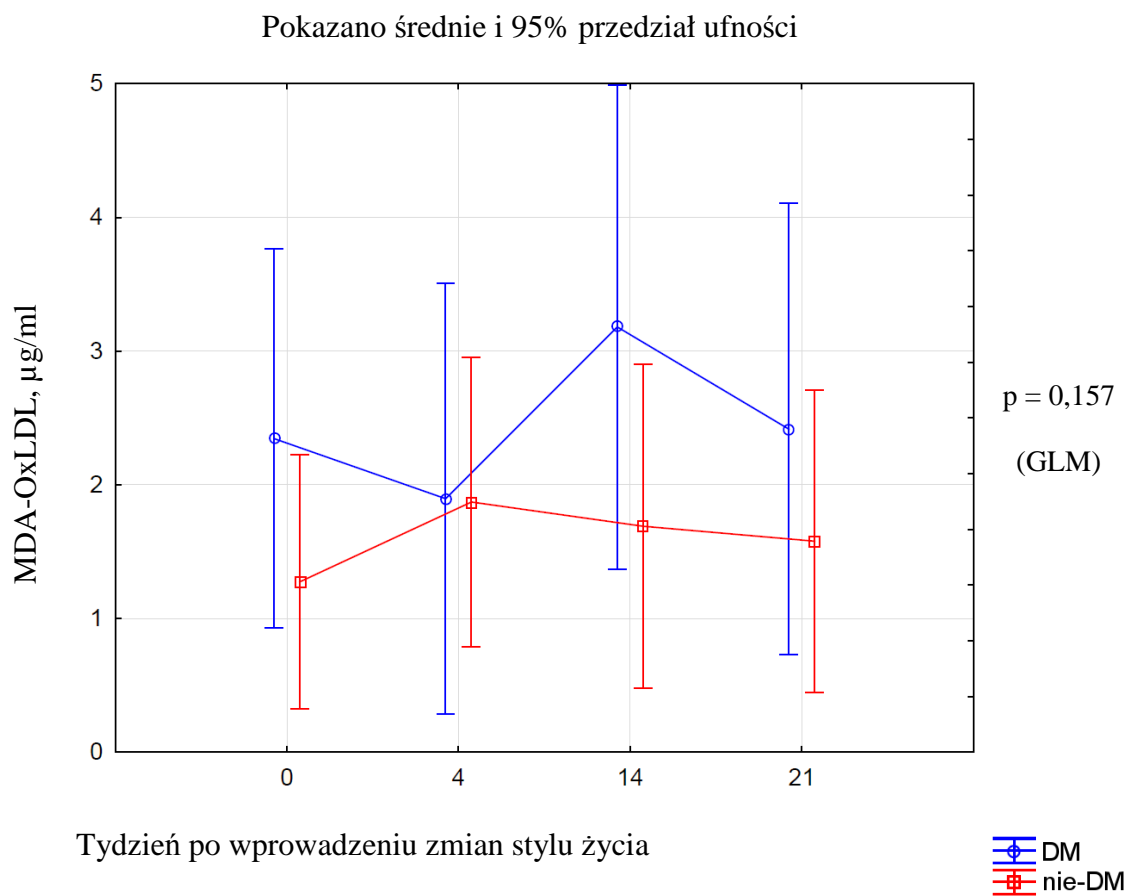
Ryc. 5. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie LDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



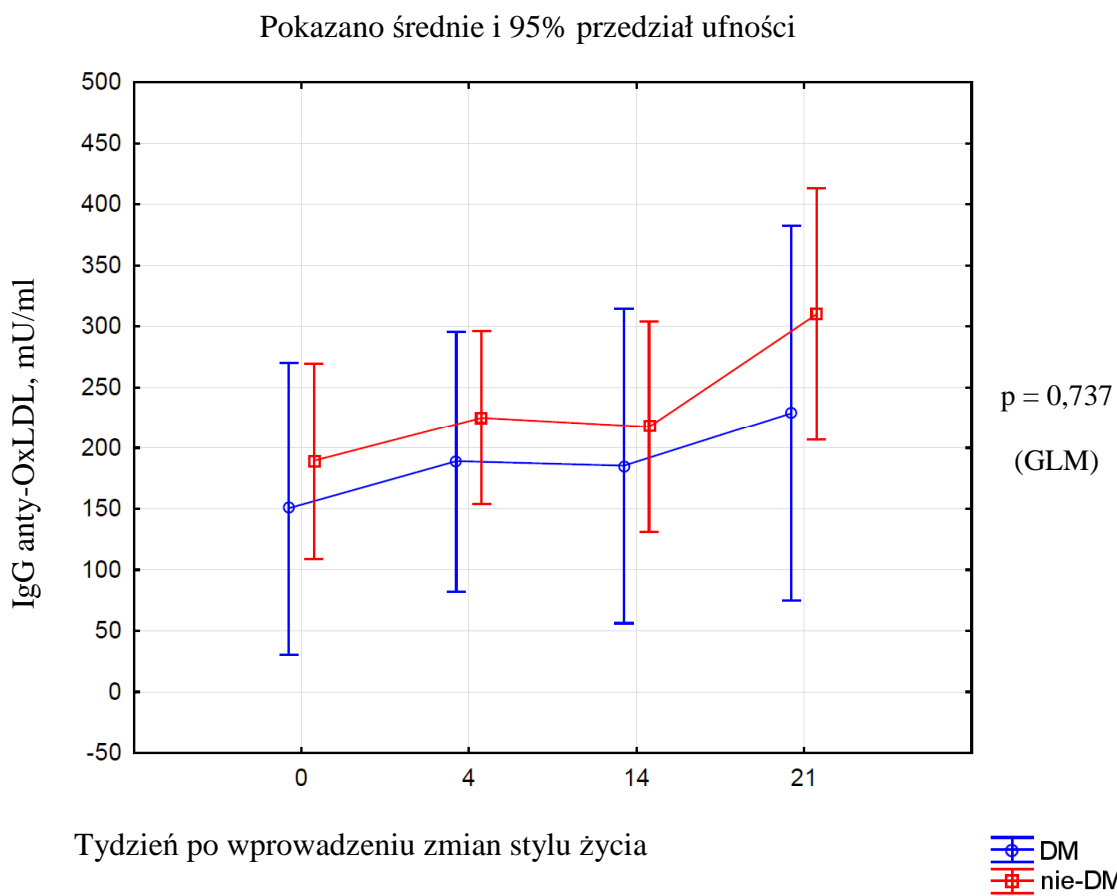
Ryc. 6. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



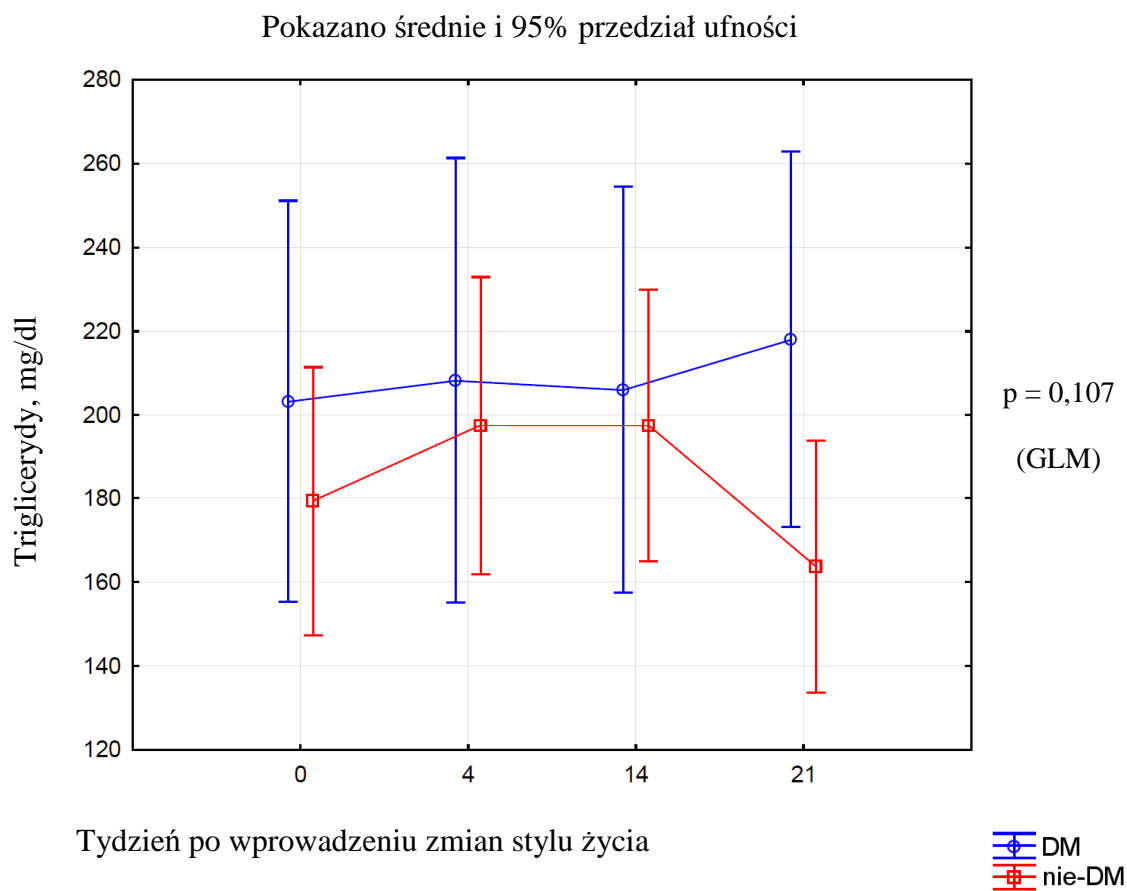
Ryc. 7. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie MDA-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



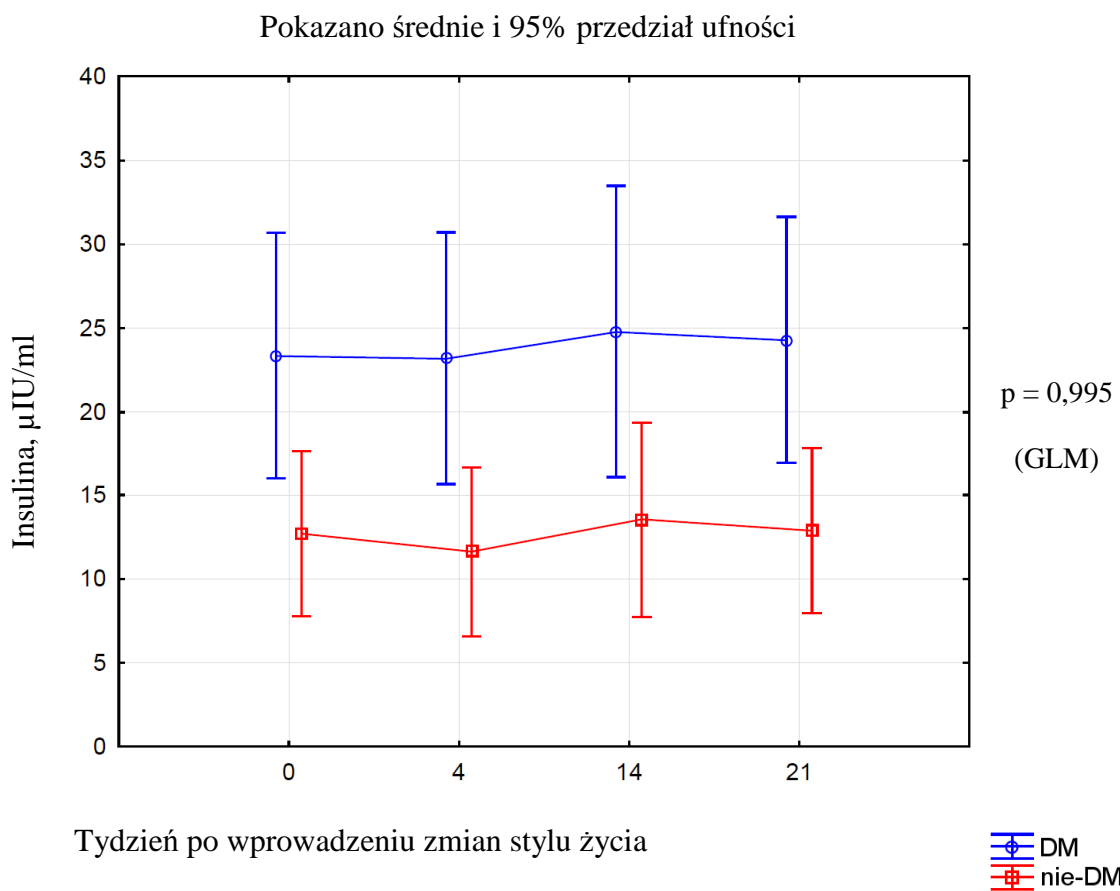
Ryc. 8. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie IgG anti-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie IgG anti-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



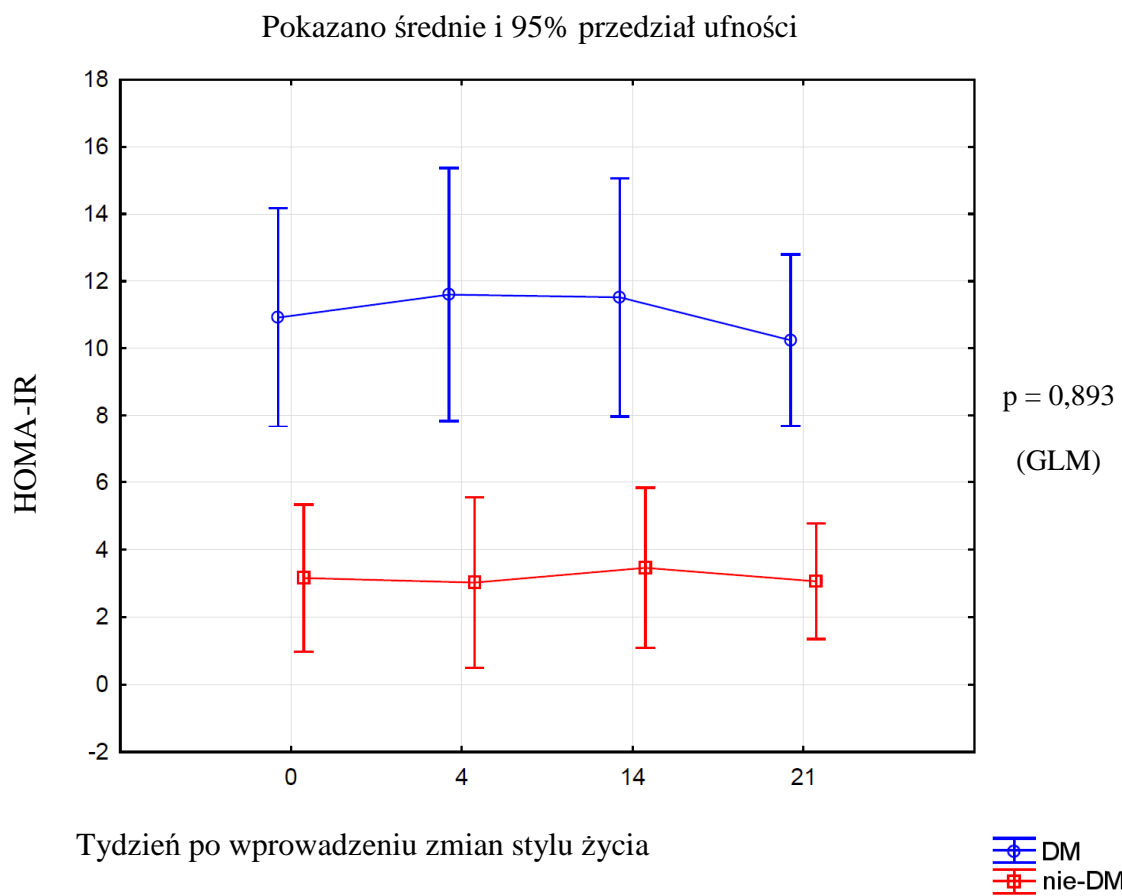
Ryc. 9. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie TG w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



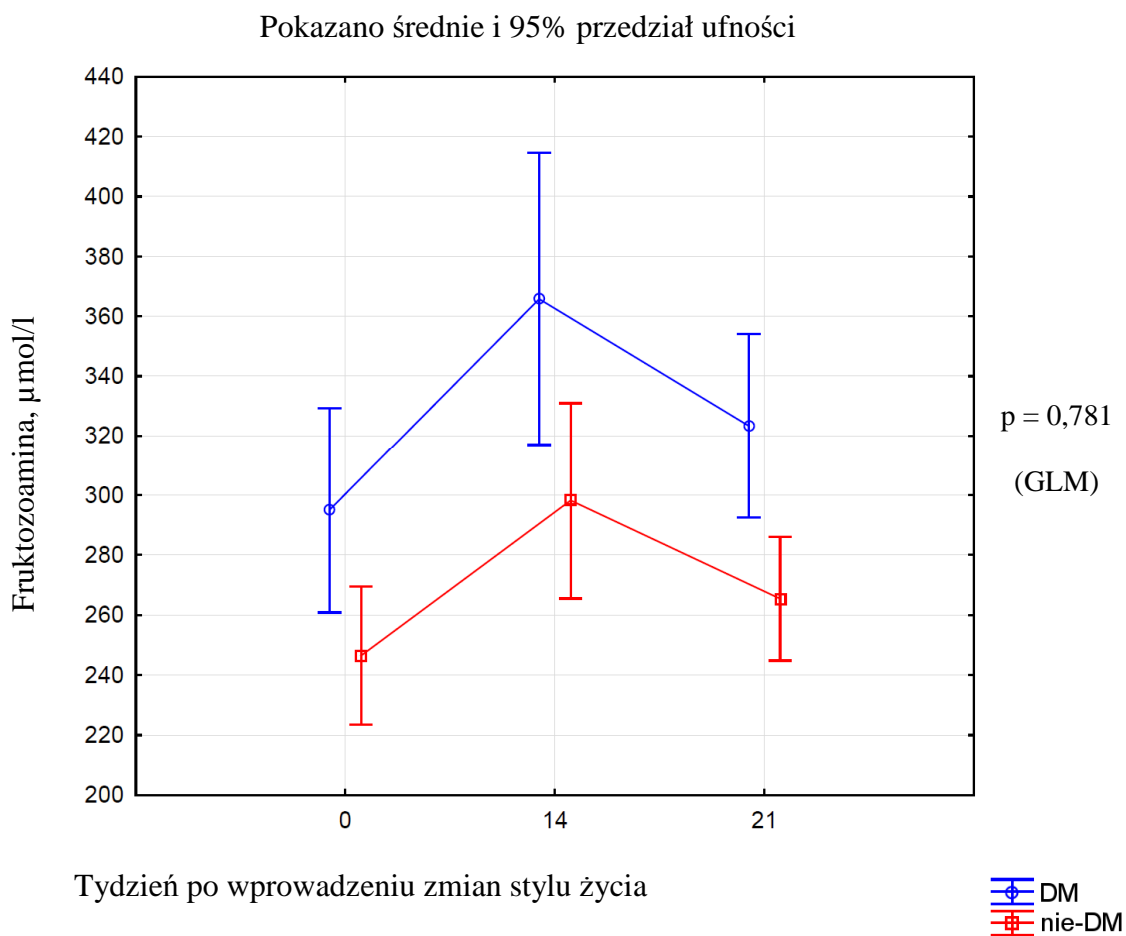
Ryc. 10. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, $n = 13$) i bez cukrzycy (nie-DM, $n = 29$)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie insuliny w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



Ryc. 11. Porównanie wpływu zmian stylu życia na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na wskaźnik HOMA-IR między grupami pacjentów z DM i bez DM.

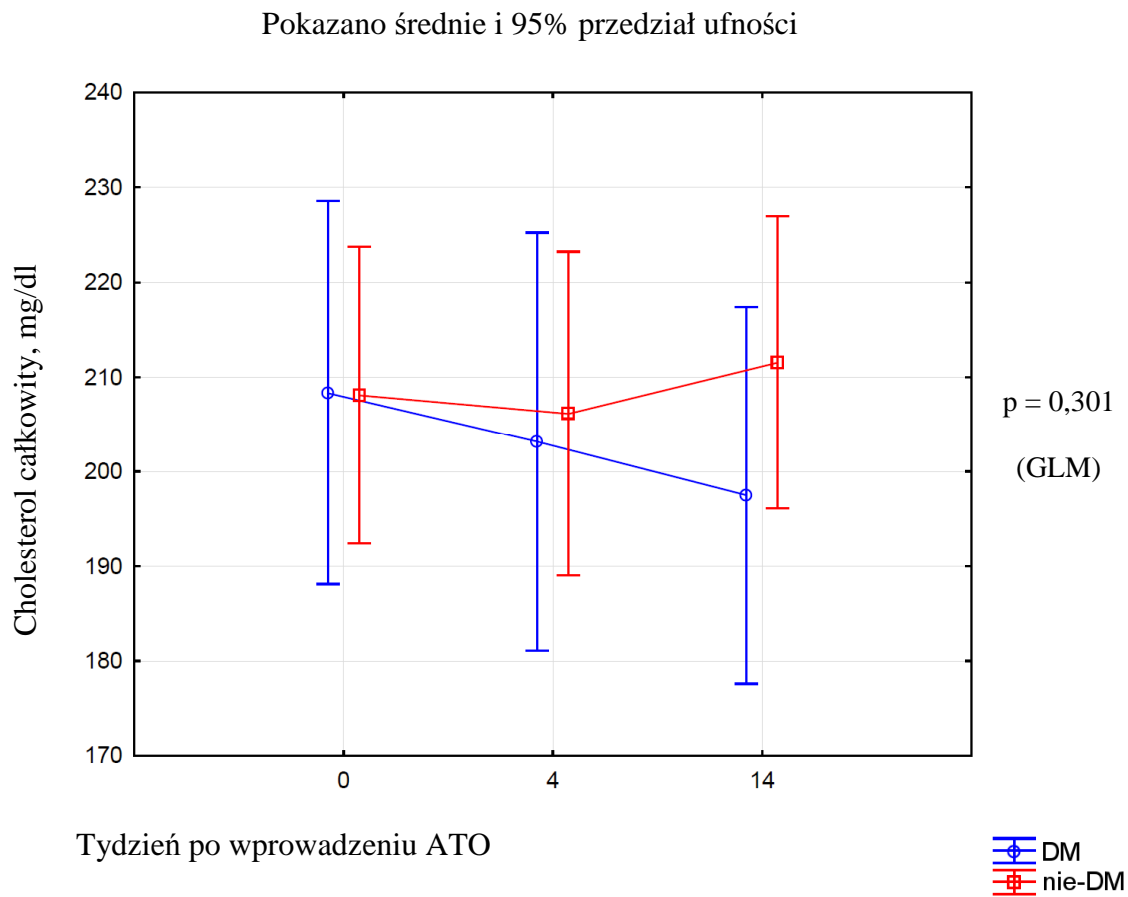


Ryc. 12. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie fruktozoaminy w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.

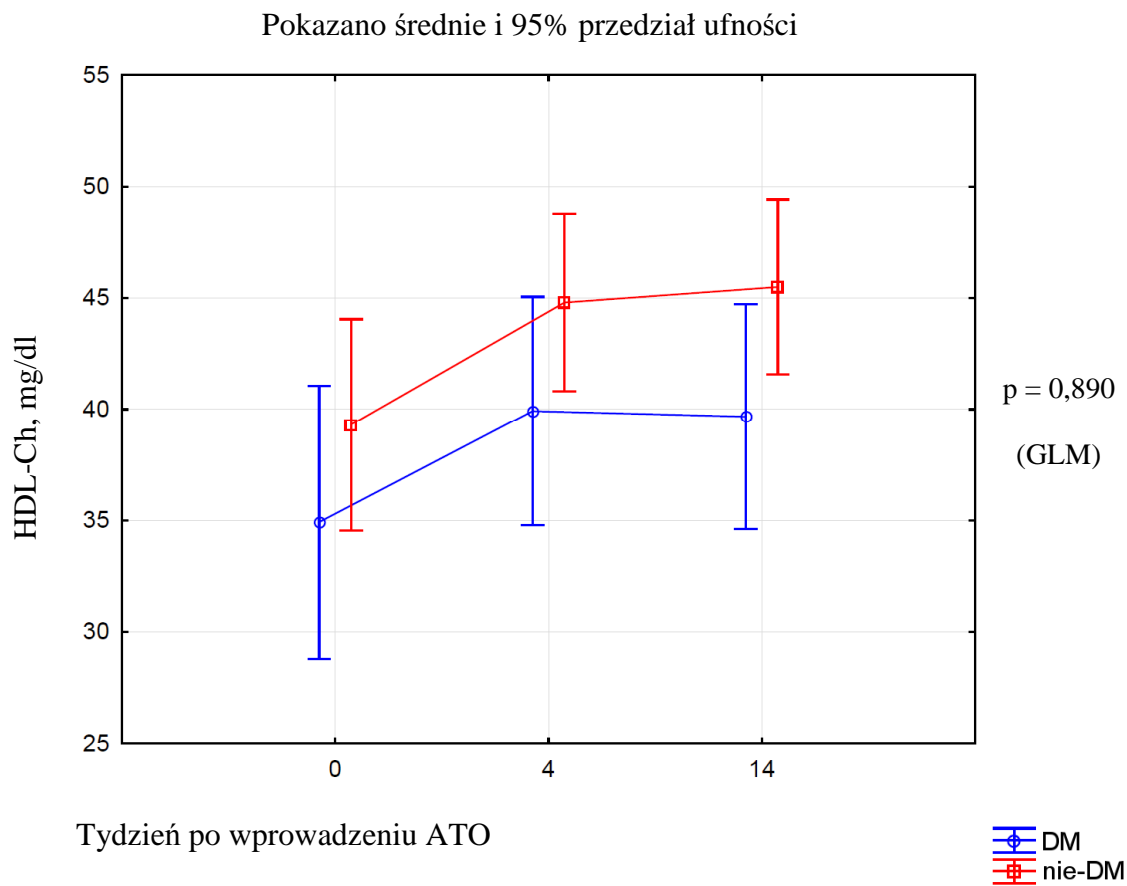
Podsumowując, wprowadzenie TLC spowodowało porównywalne zmiany analizowanych parametrów metabolicznych u pacjentów z DM i bez DM (ryc. 3 - 12).

5.2.5 Porównanie wpływu leczenia ATO na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z DM i bez DM



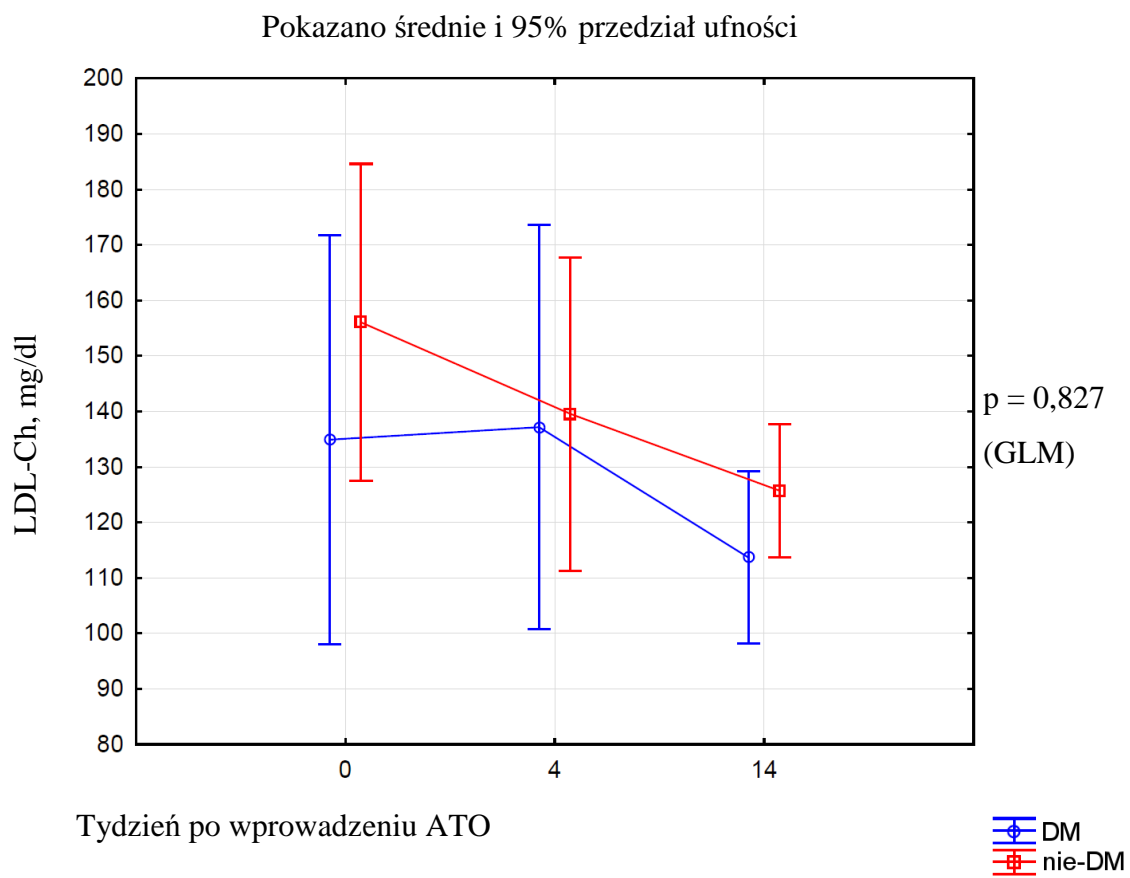
Ryc. 13. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie TCh w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



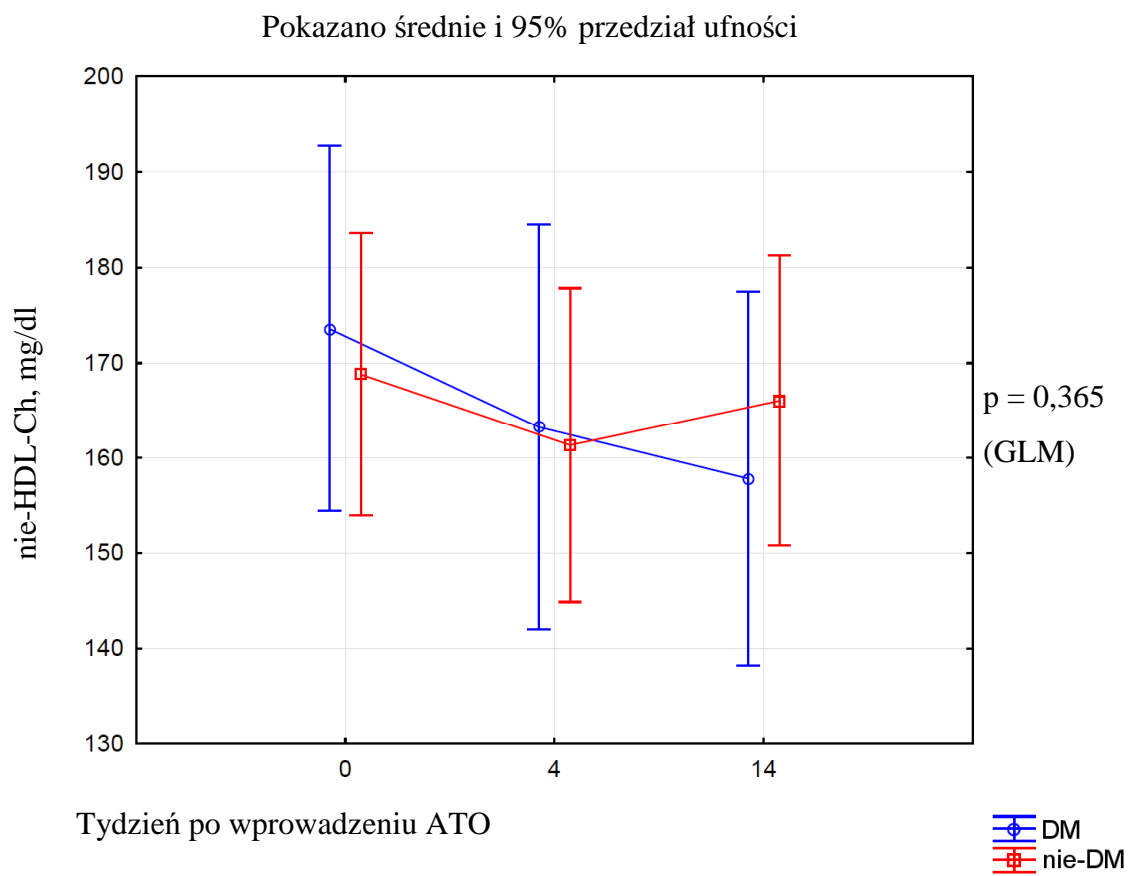
Ryc. 14. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



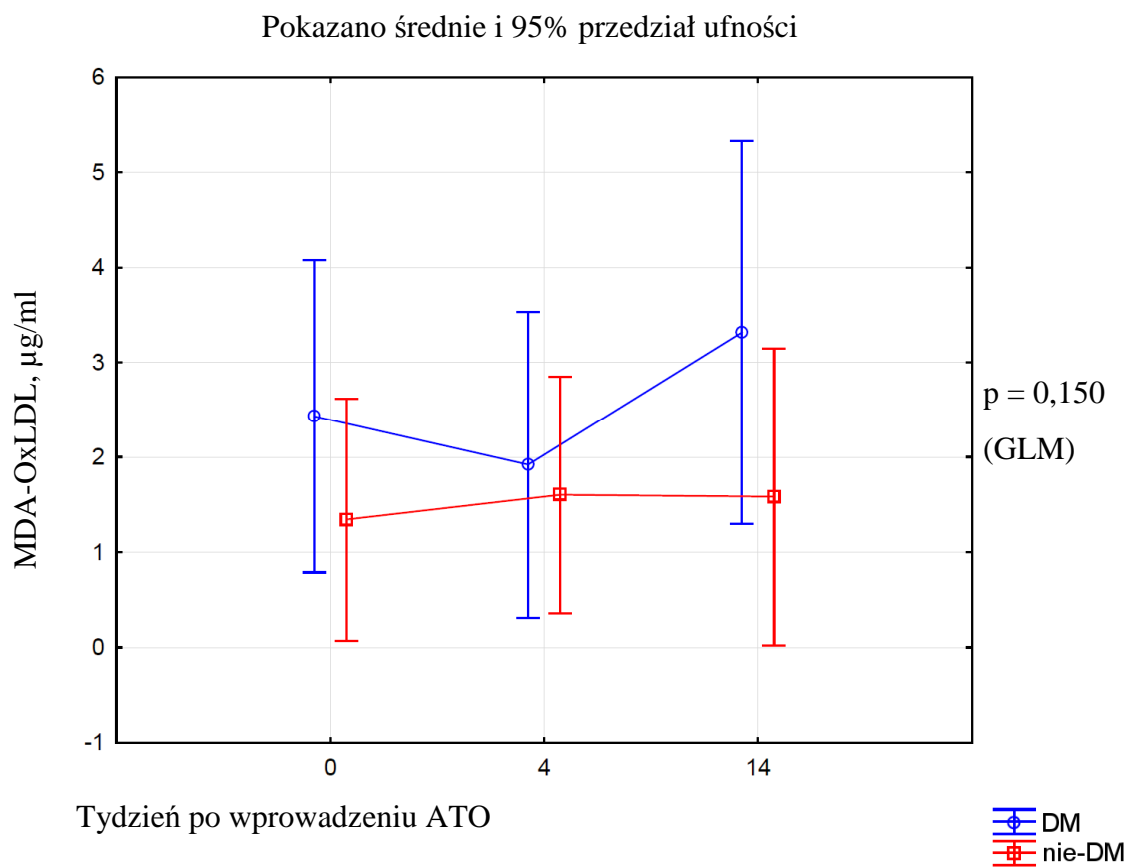
Ryc. 15. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



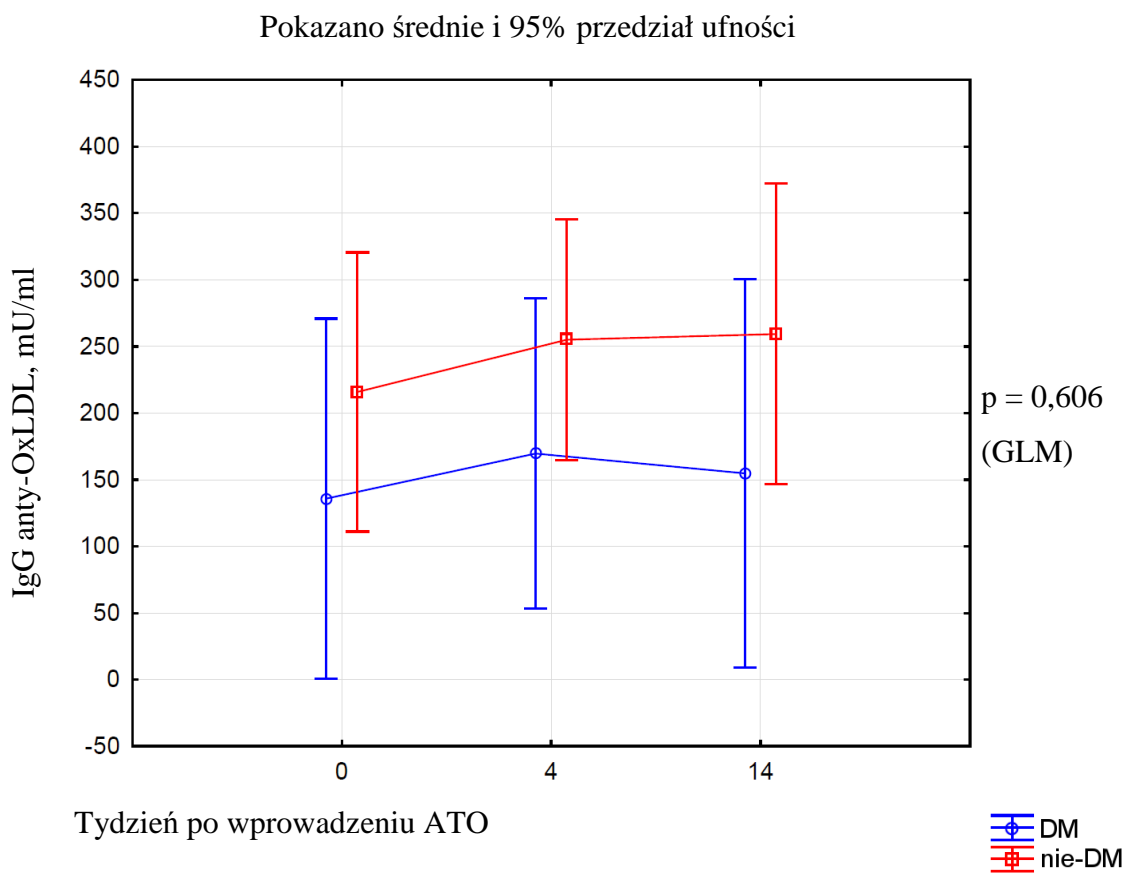
Ryc. 16. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



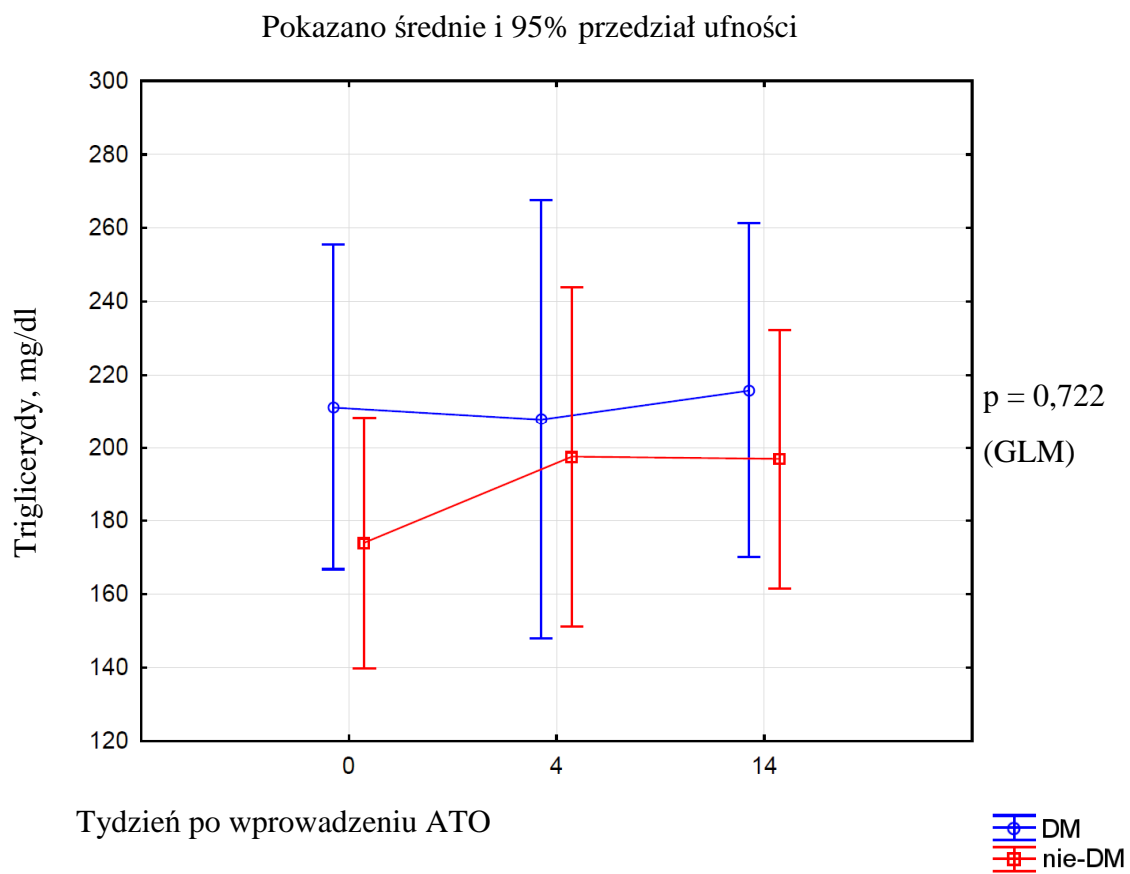
Ryc. 17. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie MDA-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



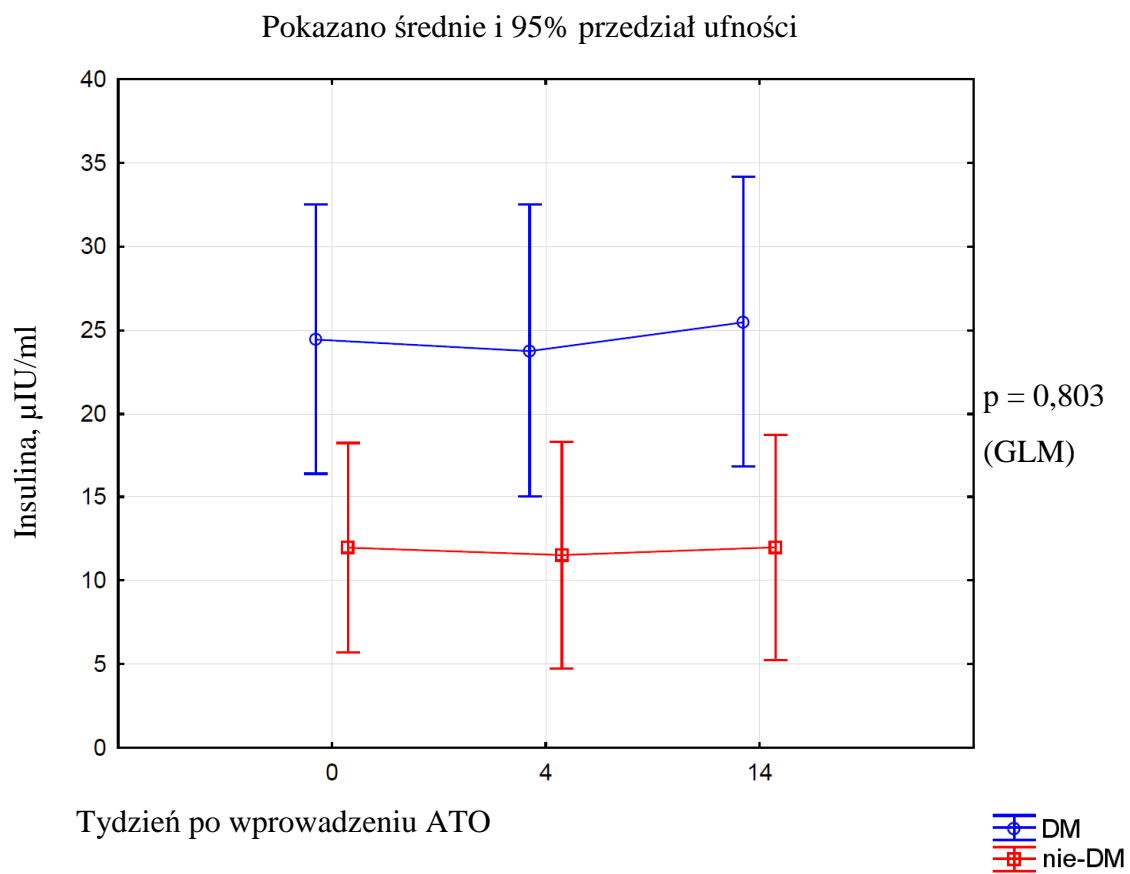
Ryc. 18. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie IgG anti-OxLDL hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie IgG anti-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



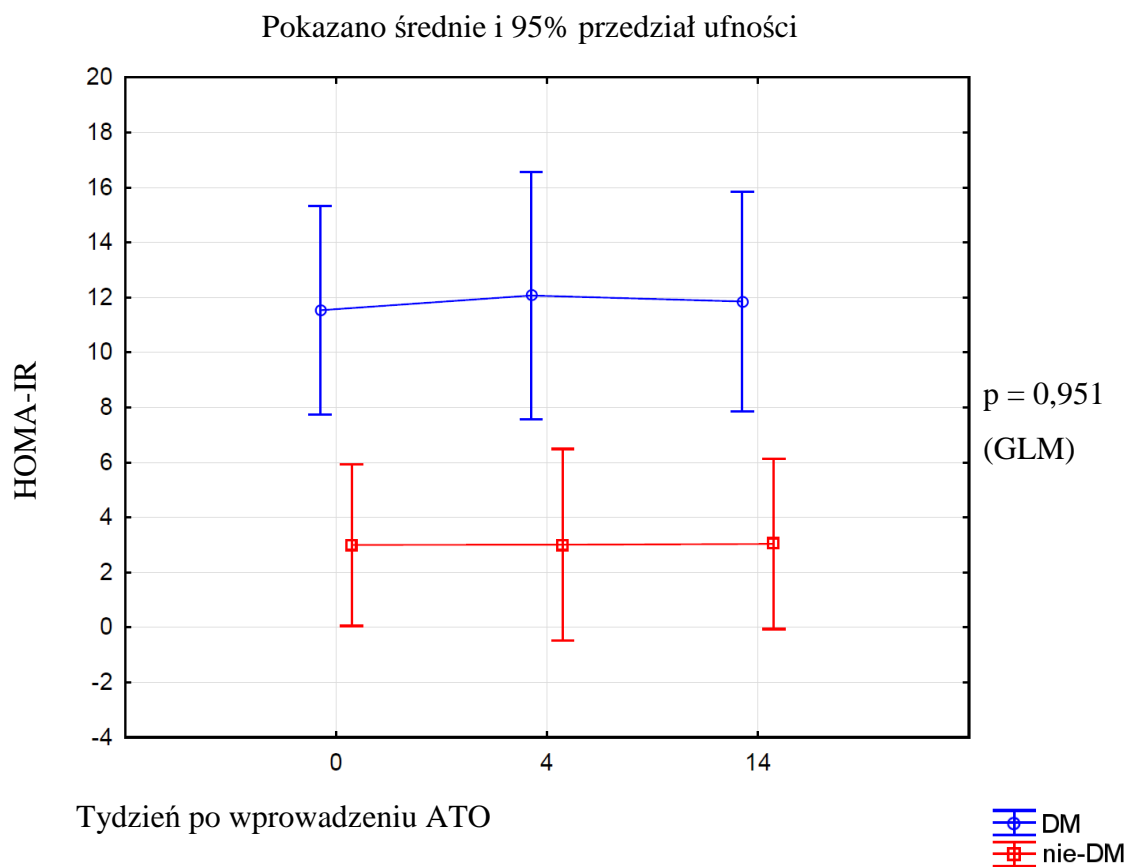
Ryc. 19. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie TG w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



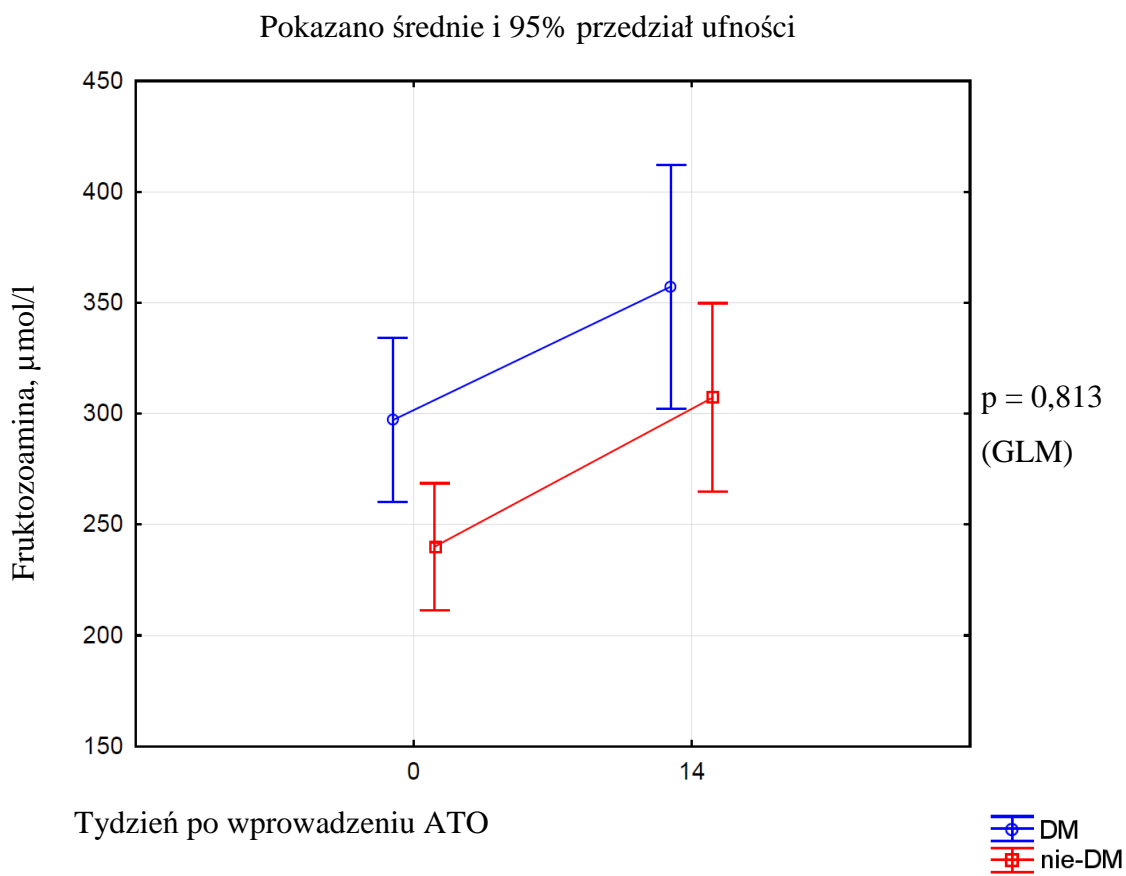
Ryc. 20. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.



Ryc. 21. Porównanie wpływu podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR między grupami pacjentów z DM i bez DM.



Ryc. 22. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie fruktozoaminy w surowicy między grupami pacjentów z DM i bez DM.

Podsumowując, zastosowanie ATO spowodowało porównywalne zmiany analizowanych parametrów metabolicznych u pacjentów z DM i bez DM (ryc. 13 - 22).

5.2.6 Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów leczonych IHD z ZM i bez ZM

Badanie przekrojowe przeprowadzono u 31 chorych leczonych IHD spełniających kryteria rozpoznania ZM przed włączeniem interwencji terapeutycznych. Grupę kontrolną stanowiło 11 pacjentów leczonych IHD, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania ZM. Charakterystykę parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych badanych chorych przedstawiono odpowiednio w Tabelach 18 i 19 oraz 20.

Analiza porównawcza parametrów antropometrycznych hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM wykazała, że pacjenci z ZM charakteryzowali się znamienne wyższą suchą masą ciała, co przekładało się na istotną różnicę BMI. Pacjenci z ZM mieli istotnie większy obwód pasa i bioder, co przekładało się na wyższą wartość wskaźnika WHeR. Ta grupa chorych miała również dwukrotnie wyższe wartości stężenia insuliny na czczo i prawie dwukrotnie wyższy HOMA-IR, pomimo porównywalnego w obu grupach stężenia glukozy na czczo. Warto podkreślić, że w grupie chorych leczonych IHD spełniających kryteria rozpoznania ZM u 13 pacjentów (stanowiło to 41,9% grupy) rozpoznano DM typu 2. Wartości HOMA-IR w grupie pacjentów leczonych IHD z ZM wskazywały na współistniejącą insulinooporność.

Profil lipidowy surowicy chorych z ZM w porównaniu do chorych bez ZM różnił się o około 30% wyższym stężeniem triglicerydów. Pozostałe wartości składowych profilu lipidowego (TCh, HDL-Ch i LDL-Ch) były porównywalne w obu grupach.

Tabela 18. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną (zmiennie ciągłe)

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD z ZM N = 31	Pacjenci leczenia IHD bez ZM N = 11	p
Wiek (lata)	68,59 (44,26 - 83,45)	66,40 (48,14 - 84,08)	0,933
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	140 (90 - 170)	120 (90 - 180)	0,191
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	80 (60 - 90)	80 (60 - 95)	0,201
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)	100 (70 - 116,70)	93,33 (70 - 113,33)	0,201
Ciśnienie tętna (mmHg)	60 (30 - 80)	50 (30 - 100)	0,396
Czas trwania dializy (godziny/tydzień)	12,0 (9,0 - 13,5)	12,0 (12,0 - 12,5)	0,322
Czasokres IHD (miesiące)	86 (55 - 176)	69 (54 - 140)	0,535
Przepływ krwi (ml/min)	320 (200 - 350)	320 (200 - 350)	0,498
eKt/V	1,21 (0,29 - 1,65)	1,25 (0,90 - 1,66)	0,498
Podawanie ESA (jednostki/kg/tydzień)	37,95 (0 - 91,39)	66,32 (0 - 106,50)	0,181
Objętość moczu (ml/24 godziny)	1000 (0 - 3000)	200 (0 - 1800)	0,092
BMI (kg/m ²)	32,16 ± 6,74	26,77 ± 5,62	0,023
Sucha masa ciała (kg)	84,3 (51,3 - 147,0)	72,5 (54,0 - 83,0)	0,028
Wzrost (cm)	162,55 ± 7,93	165,50 ± 10,03	0,328
Obwód pasa (cm)	109,56 ± 15,65	95,96 ± 15,54	0,017
Obwód bioder (cm)	111,89 ± 12,85	98,61 ± 15,77	0,008
MUAC (cm)	34,34 ± 4,52	31,41 ± 4,05	0,066
MUAMC (cm)	30,28 ± 4,05	28,51 ± 2,90	0,193
TSF (cm)	1,32 ± 0,63	0,93 ± 0,65	0,083
WHiR	0,98 ± 0,07	0,97 ± 0,07	0,870

WHeR	0,67 ± 0,08	0,58 ± 0,12	0,009
------	-------------	-------------	--------------

Objaśnienia: BMI - wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*), ESA - czynnik stymulujący erytropoezę (*Erythropoetin Stimulating Agent*), eKt/V - skorygowany wskaźnik dostarczonej dawki hemodializy (*Equilibrated Kt/V*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*), MUAC - obwód ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Circumference*), MUAMC - obwód mięśni ramienia mierzony w połowie jego długości (*Mid - Upper Arm Muscle Circumference*), TSF - grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Triceps Skinfold Thickness*), WHeR - wskaźnik talia - wzrost (*Waist to Height*), WHiR - wskaźnik talia - biodro (*Waist to Hip*).

Wyniki wyrażono w postaci średniej ± SD lub mediany i zakresu wartości (minimum - maksimum).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 19. Charakterystyka hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną (zmienne dichotomiczne)

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD z ZM N = 31	Pacjenci leczenia IHD bez ZM N = 11	p
Płeć żeńska (n, %)	15 (48,4)	3 (27,3)	0,389
Palenie papierosów > 5 paczek/rok (n, %)	2 (6,5)	3 (27,3)	0,197
Spożycie alkoholu > 30 g/dobę (n, %)	0 (0)	0 (0)	-
Cukrzyca typu 2 (n, %)	13 (41,9)	0 (0)	0,027
Choroba niedokrwienności serca (n, %)	9 (29,0)	1 (9,1)	0,356
Zawał mięśnia serca (n, %)	4 (12,9)	1 (9,1)	0,836
Udar mózgu (n, %)	6 (19,4)	2 (18,2)	0,718
Zawał mięśnia serca lub udar mózgu u rodziców i rodzeństwa (n, %)	4 (12,9)	0 (0)	0,513
Przyjmowanie β -blokerów (n, %)	12 (38,7)	5 (45,5)	0,973
Przyjmowanie ACEI (n, %)	9 (29)	3 (27,3)	0,781
Przyjmowanie AT1 (n, %)	2 (6,5)	0 (0)	0,969

Objaśnienia: ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*), AT1 - antagoniści receptora angiotensyny II (*Angiotensin Receptor Blockers*), IHD - powtarzana hemodializa (*Intermittent Hemodialysis*)

Wyniki wyrażono, jako liczbę pacjentów w całej grupie (n), procent liczby pacjentów w całej grupie.

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 20. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną

Oceniane parametry	Pacjenci leczenia IHD z ZM N = 31	Pacjenci leczenia IHD bez ZM N = 11	p
hs-CRP (mg/l)	9 (4 - 43)	7 (4 - 143)	0,822
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	6,46 (2,81 - 13,87)	6,61 (3,78 - 13,59)	0,592
Hb (g/l)	116,71 \pm 11,10	116,45 \pm 22,59	0,955
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	3,87 \pm 0,33	3,87 \pm 0,57	0,987
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	199 (121 - 410)	223 (92 - 631)	0,778
ALT (U/L)	14 (6 - 44)	11 (5 - 44)	0,396
AST (U/L)	15 (8 - 34)	14 (7 - 25)	0,822
Ca całkowity (mg/dl)	8,93 \pm 0,78	8,91 \pm 0,94	0,945
P (mg/dl)	5,3 (3,3 - 10,9)	4,8 (3,6 - 8,1)	0,672
Parathormon (pg/ml)	533 (5 - 1725)	384 (74 - 1900)	0,350
Mocznik (mg/dl)	111 (55 - 234)	102 (55 - 218)	0,612
Kreatynina (mg/dl)	7,19 \pm 2,50	8,06 \pm 2,04	0,303
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	112 (58 - 240)	110 (69 - 185)	0,592
Stężenie glukozy na czczo (mmol/l)	6,27 (3,25 - 13,44)	6,16 (3,86 - 10,36)	0,592
Insulina ($\mu\text{IU/ml}$)	12,2 (3,5 - 70,8)	6,0 (1,4 - 19,8)	0,006
HOMA – IR	3,86 (0,78 - 37,00)	1,76 (0,50 - 5,76)	0,020
Fruktozoamina ($\mu\text{mol/l}$)	255,6 (171,9 - 458,3)	233,6 (167,5 - 365,8)	0,295
Cholesterol całkowity (mg/dl)	199 (155 - 316)	189 (156 - 230)	0,110
LDL-Ch (mg/dl)	130 (84 - 369)	122 (102 - 216)	0,553
HDL-Ch/LDL-Ch x 100%	25,95 (7,01 - 56,31)	29,81 (17,50 - 57,14)	0,429
HDL-Ch (mg/dl)	37 (25 - 62)	40 (24 - 68)	0,516
HDL-Ch/TCh x 100%	17,21 (11,71 - 30,05)	19,87 (12,63 - 32,23)	0,076

Wskaźnik LDL-Ch/HDL-Ch	3,85 (1,78 - 14,19)	3,35 (1,75 - 5,71)	0,429
Wskaźnik TG/HDL-Ch	5,17 (1,66 - 14,07)	3,42 (1,72 - 5,92)	0,020
Wskaźnik TCh/HDL-Ch	5,73 ± 1,26	5,00 ± 1,38	0,113
Nie-HDL-Ch (mg/dl)	165 (123 - 279)	143 (124 - 194)	0,058
Triglicerydy (mg/dl)	187 (93 - 466)	119 (106 - 214)	0,007

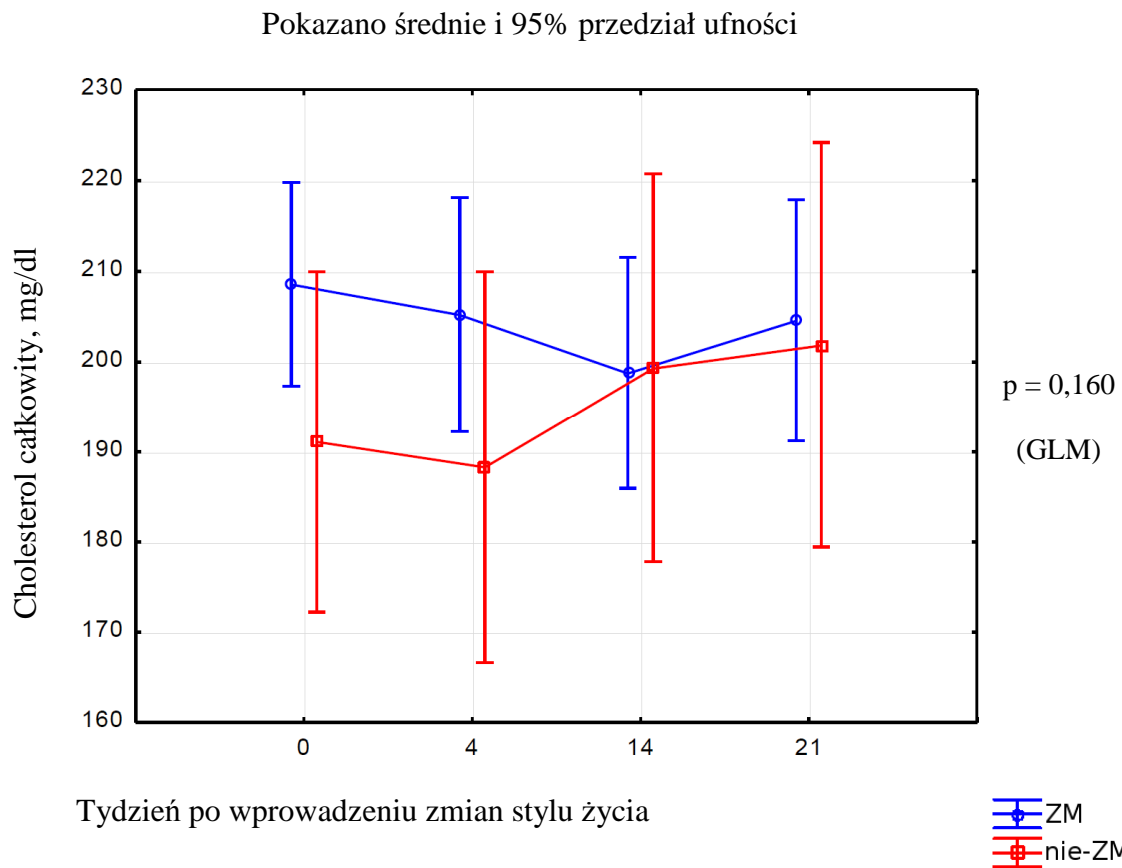
Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa (*Alanine Aminotransferase*), AST - aminotransferaza asparaginowa (*Aspartate Aminotransferase*), Ca całkowity - wapń całkowity (*Total Calcium*), Hb - hemoglobina (*Hemoglobin*), HDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*High Density Lipoprotein Cholesterol*), HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności HOMA (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (*high - sensitivity C - Reactive Protein*), LDL-Ch - cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości (*Low - Density Lipoprotein Cholesterol*), Nie-HDL-Ch - frakcja cholesterolu pochodzącego z lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (*Non - High - Density Lipoprotein Cholesterol*), P - fosfor nieorganiczny (*Inorganic Phosphorus*), PLT - płytki krwi (*Platelets*), RBC - krwinki czerwone (*Red Blood Cells*), WBC - krwinki białe (*White Blood Cells*)

Wyniki wyrażono w postaci średniej ± SD lub mediany i zakresu wartości (minimum - maksimum).

Grubą czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

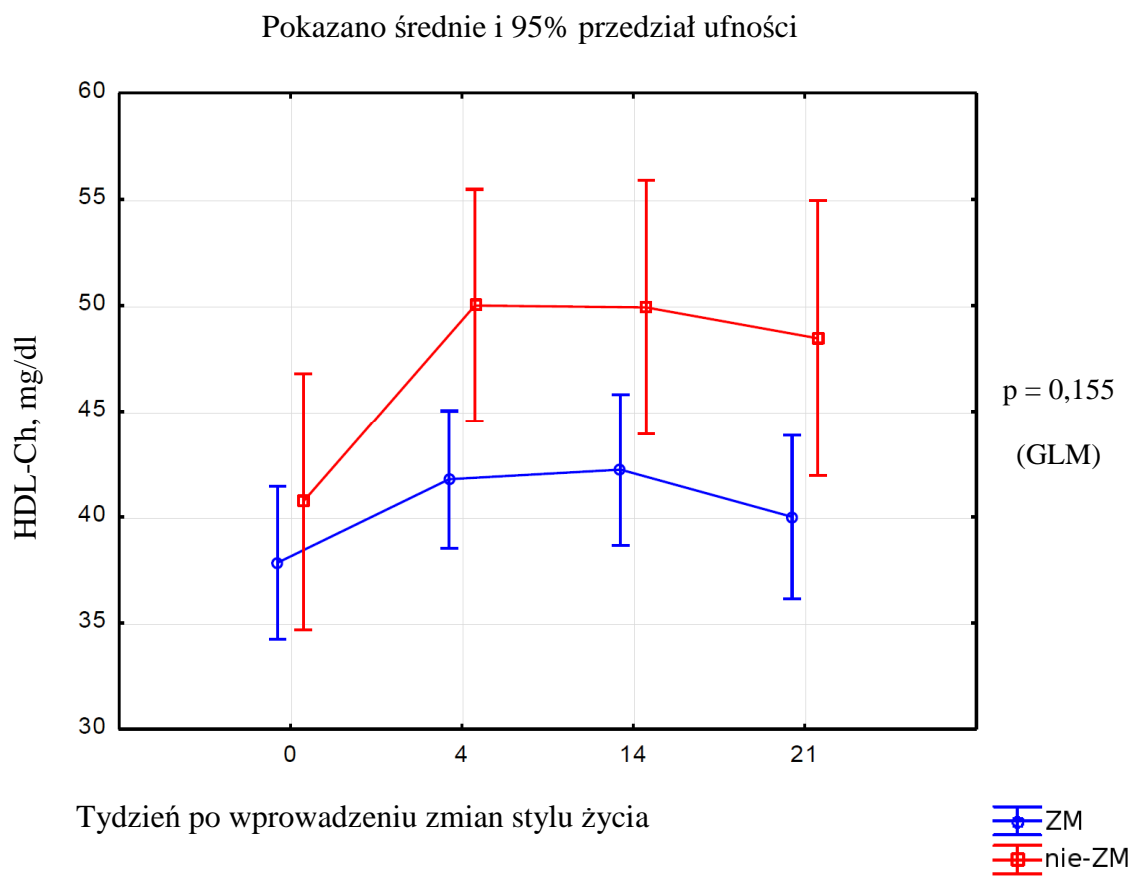
Przeliczniki jednostek: Ca z mg/dl na mmol/l x 0,25; kreatynina z mg/dl na μmol/l x 88,4; glukoza z mg/l na mmol/l x 0,0555; insulina z μIU/ml na pmol/l x 6,945; P z mg/dl na mmol/l x 0,323; płytki krwi z 10³/μl = 10⁹/l; krwinki czerwone z 10⁶/μl = 10⁹/l; stężenie cholesterolu z mg/dl na mmol/l x 0,02586; triglicerydy z mg/dl na mmol/l x 0,01129; mocznik z mg/dl na mmol/l x 0,1665; krwinki białe z 10³/μl = 10⁹/l.

5.2.7 Porównanie wpływu TLC na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z ZM i bez ZM



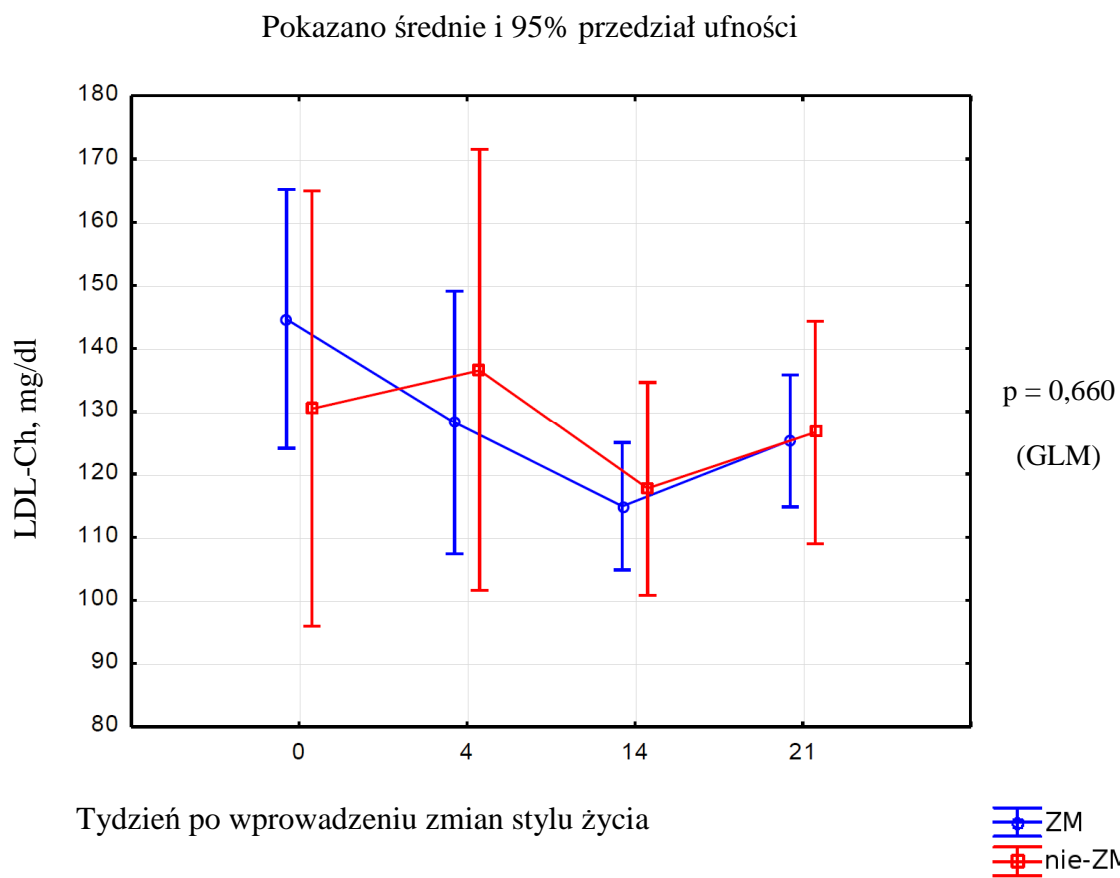
Ryc 23. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



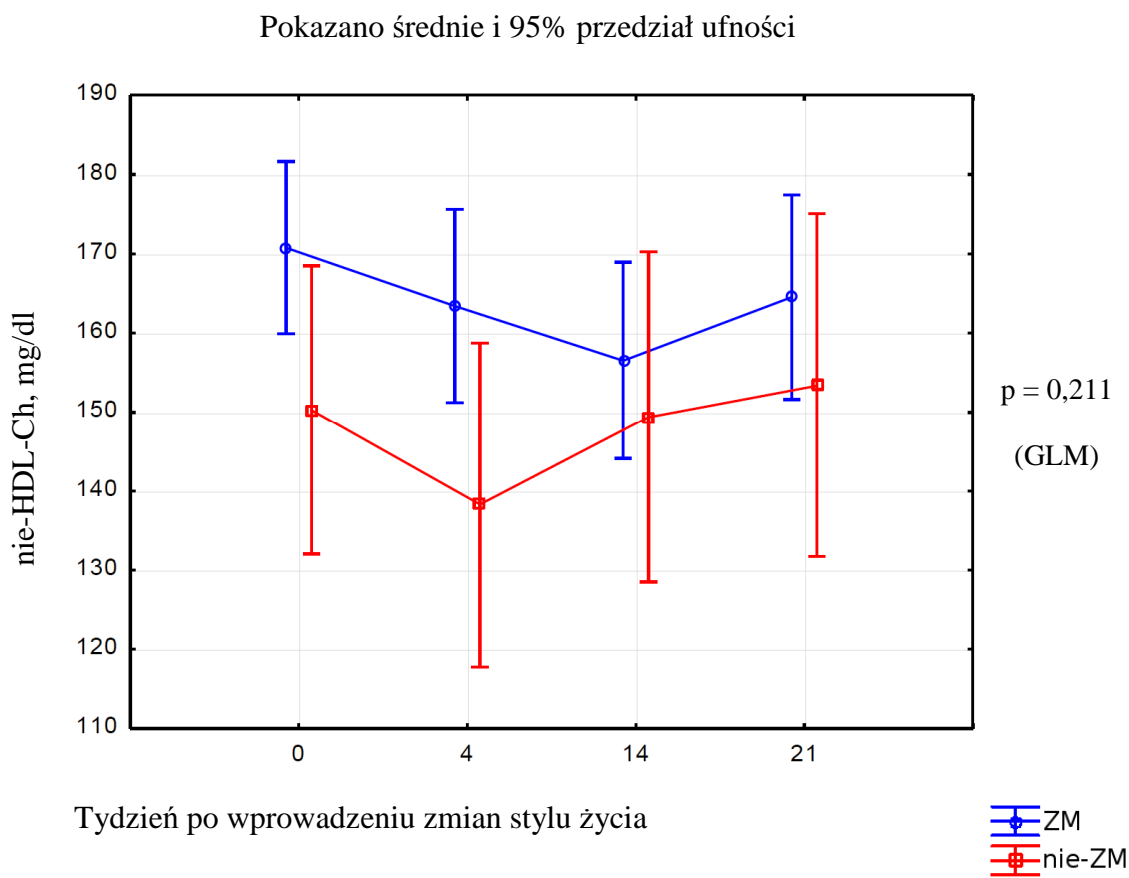
Ryc 24. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



Ryc 25. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

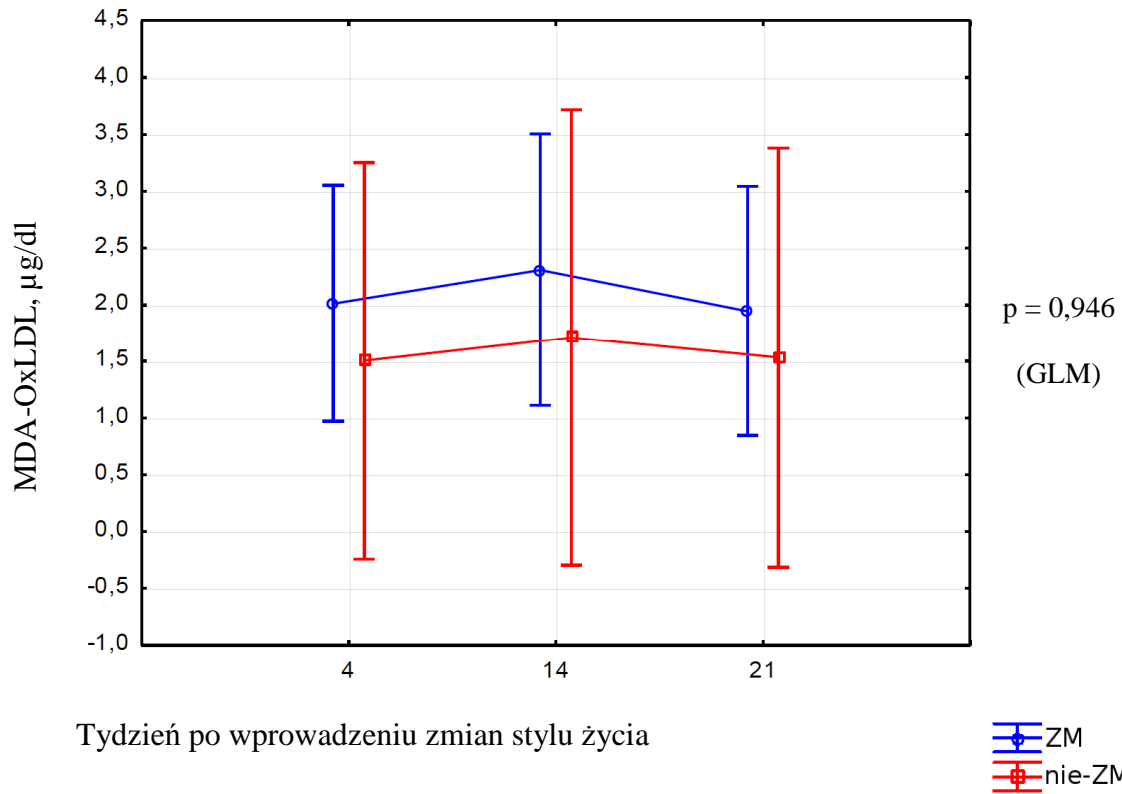
Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie LDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



Ryc 26. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

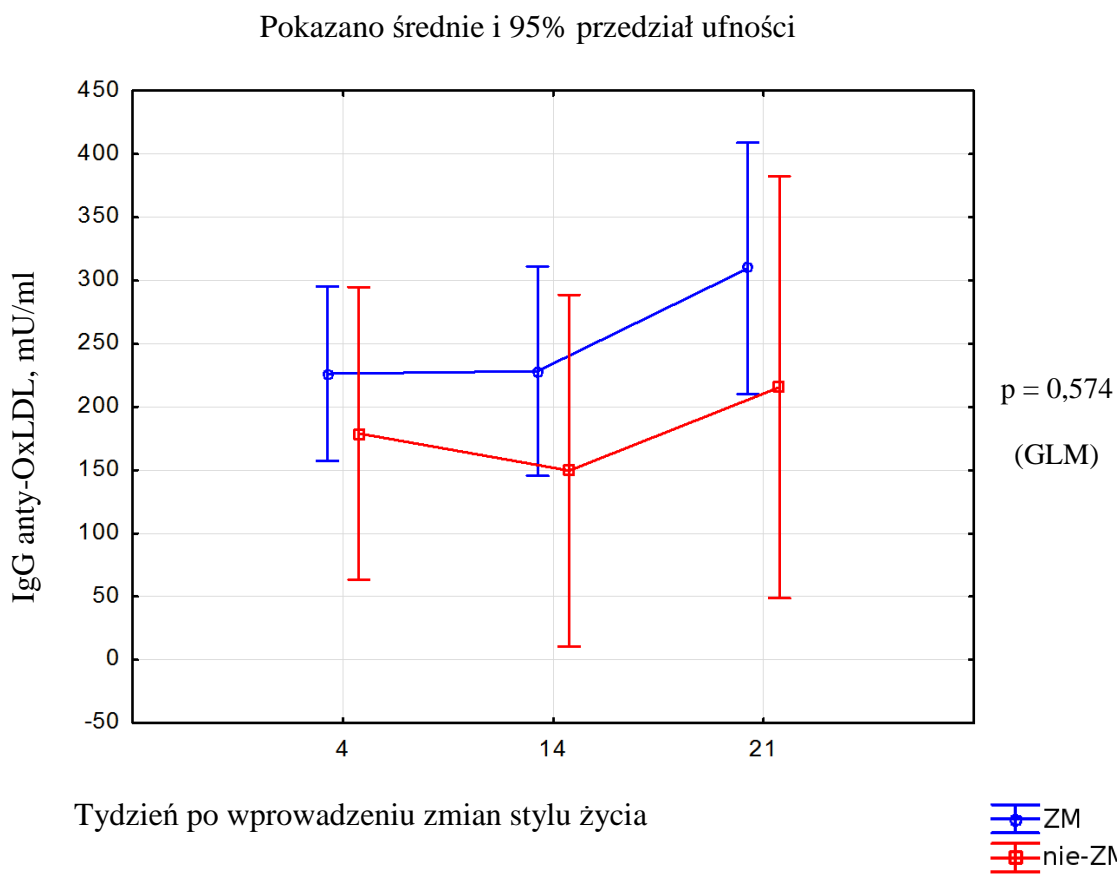
Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.

Pokazano średnie i 95% przedział ufności



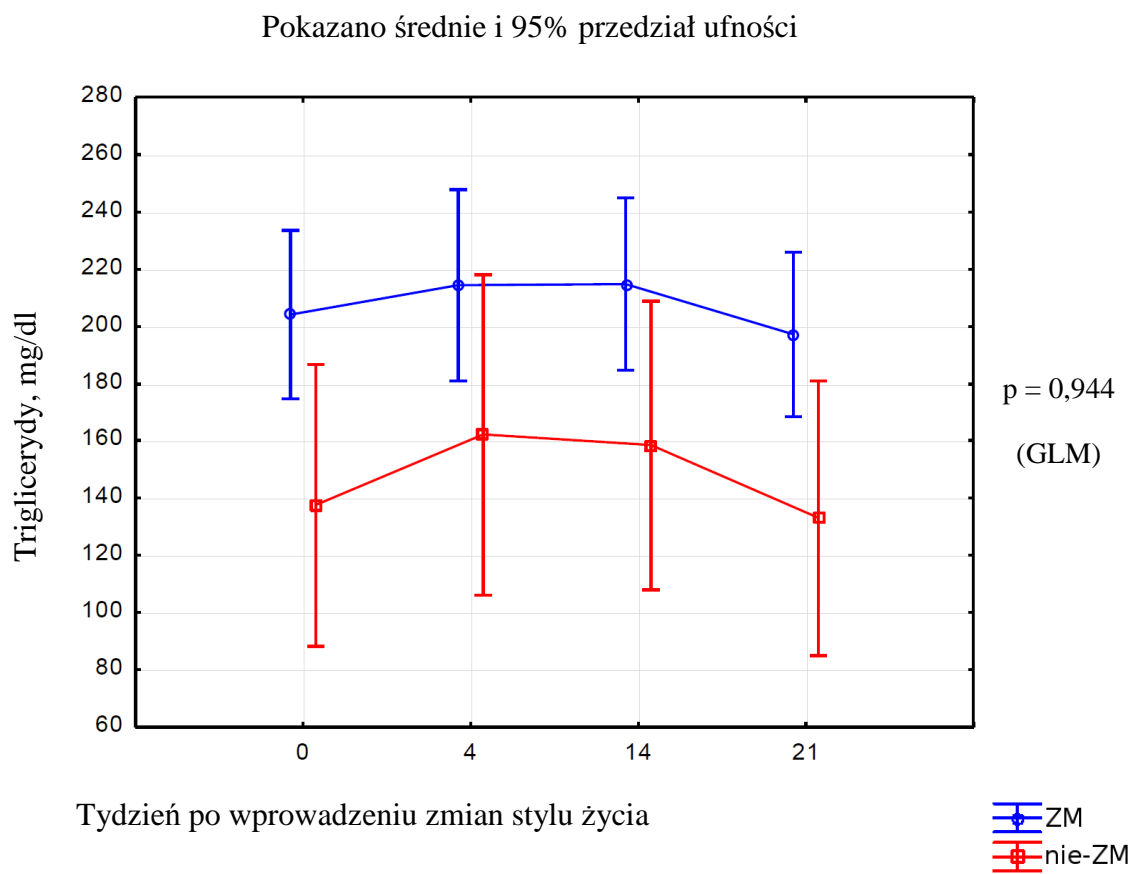
Ryc 27. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie MDA-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



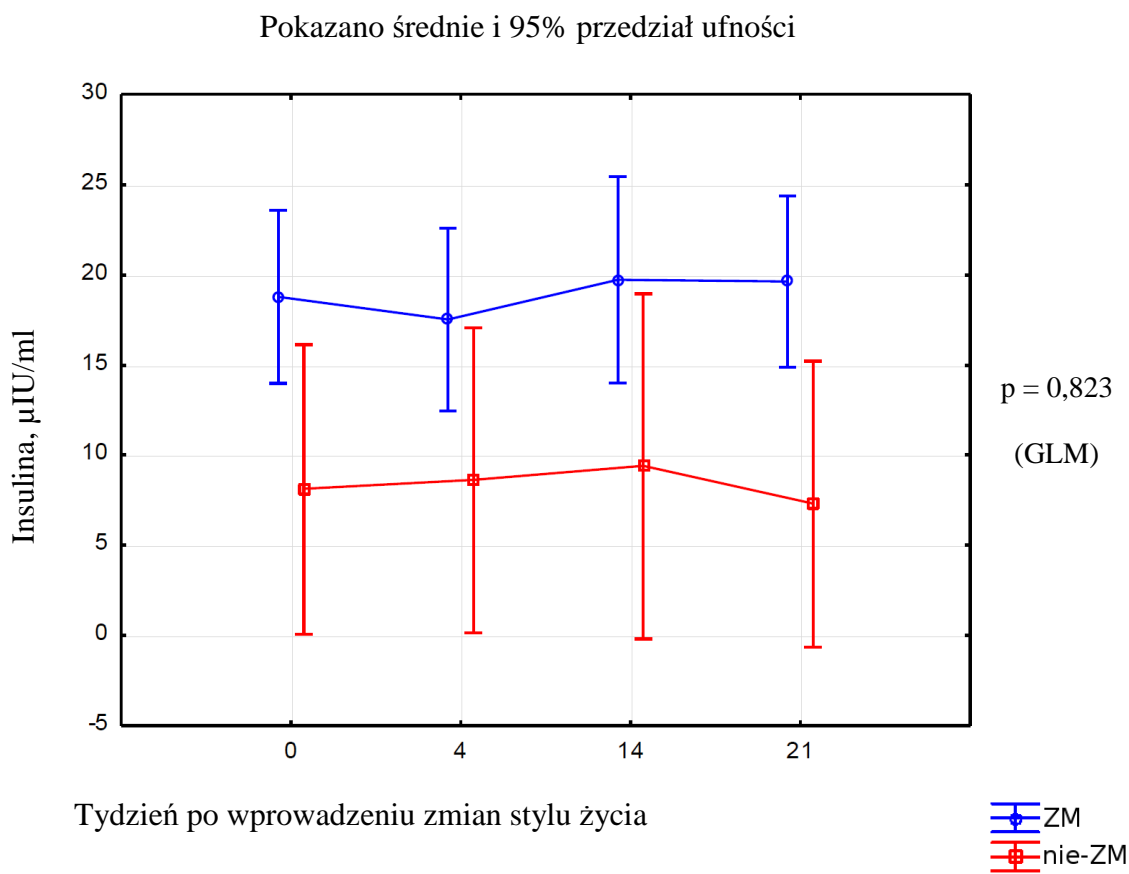
Ryc 28. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie IgG anti-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie IgG anti-OxLDL w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



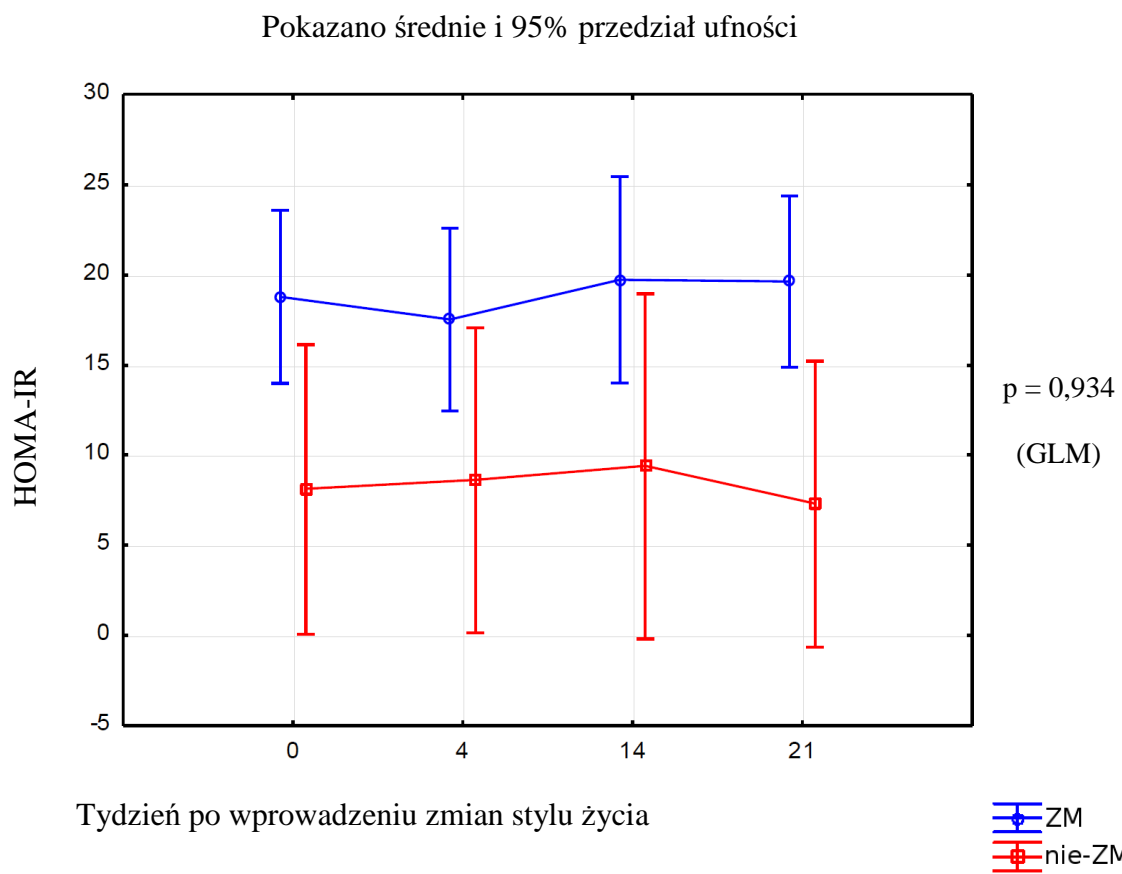
Ryc 29. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie TG w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



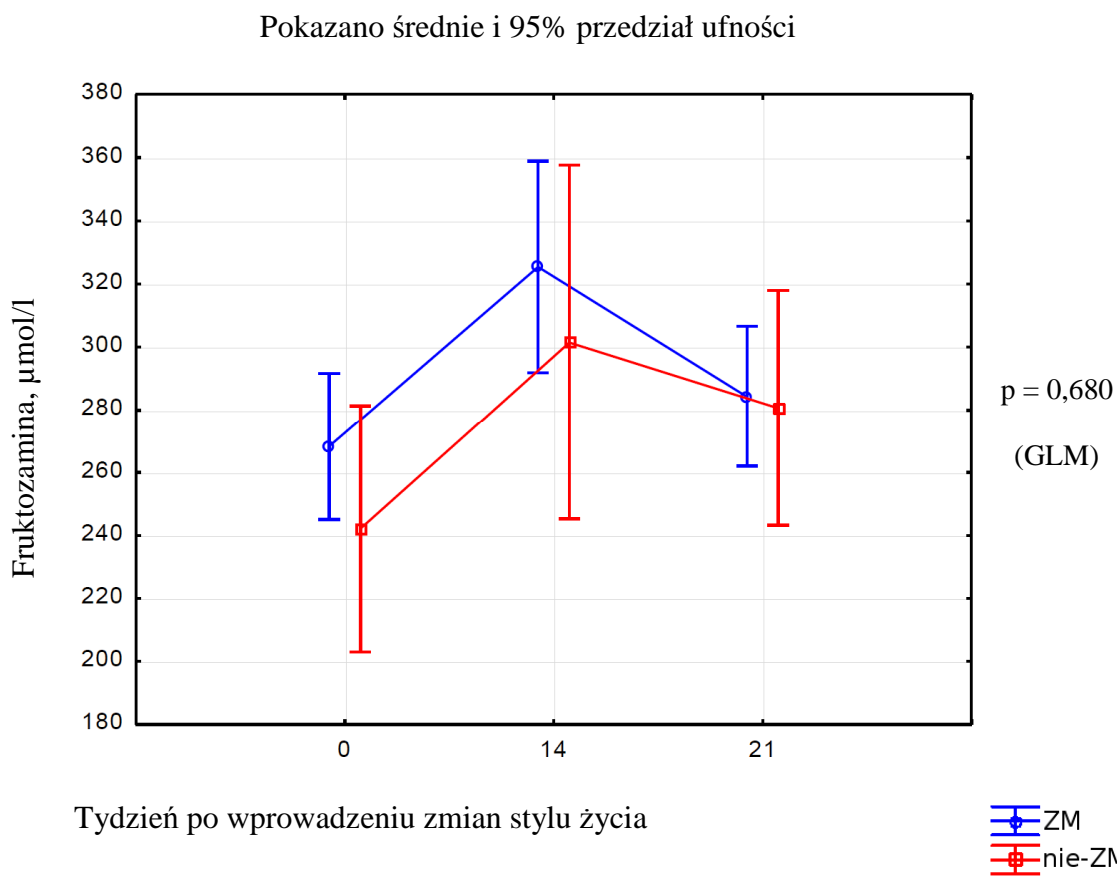
Ryc 30. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, $n = 31$) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, $n = 11$)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie insuliny w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



Ryc 31. Porównanie wpływu zmian stylu życia na wskaźnik HOMA-IR w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na wskaźnik HOMA-IR w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.

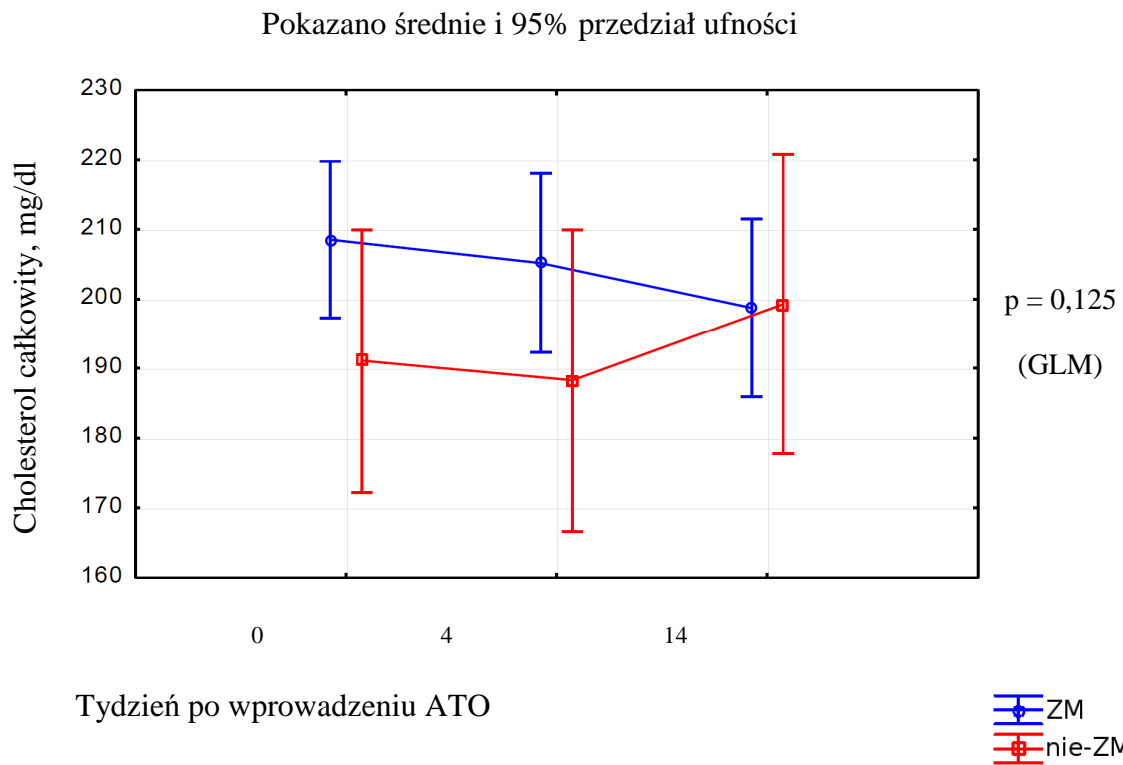


Ryc 32. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie TLC na stężenie fruktozoaminy w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.

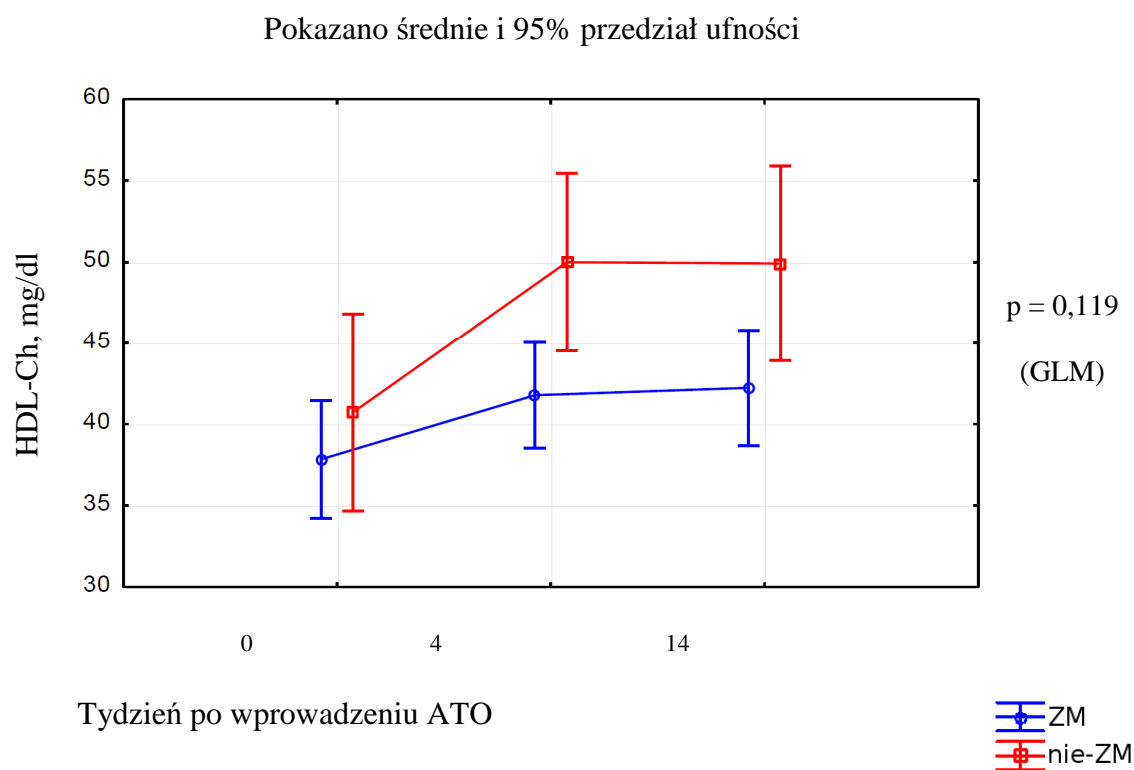
Podsumowując, wprowadzenie TLC spowodowało porównywalne zmiany analizowanych parametrów metabolicznych u pacjentów z ZM i bez ZM (ryc. 23 - 33).

5.2.8 Porównanie wpływu leczenia ATO na analizowane parametry metaboliczne pacjentów z ZM i bez ZM



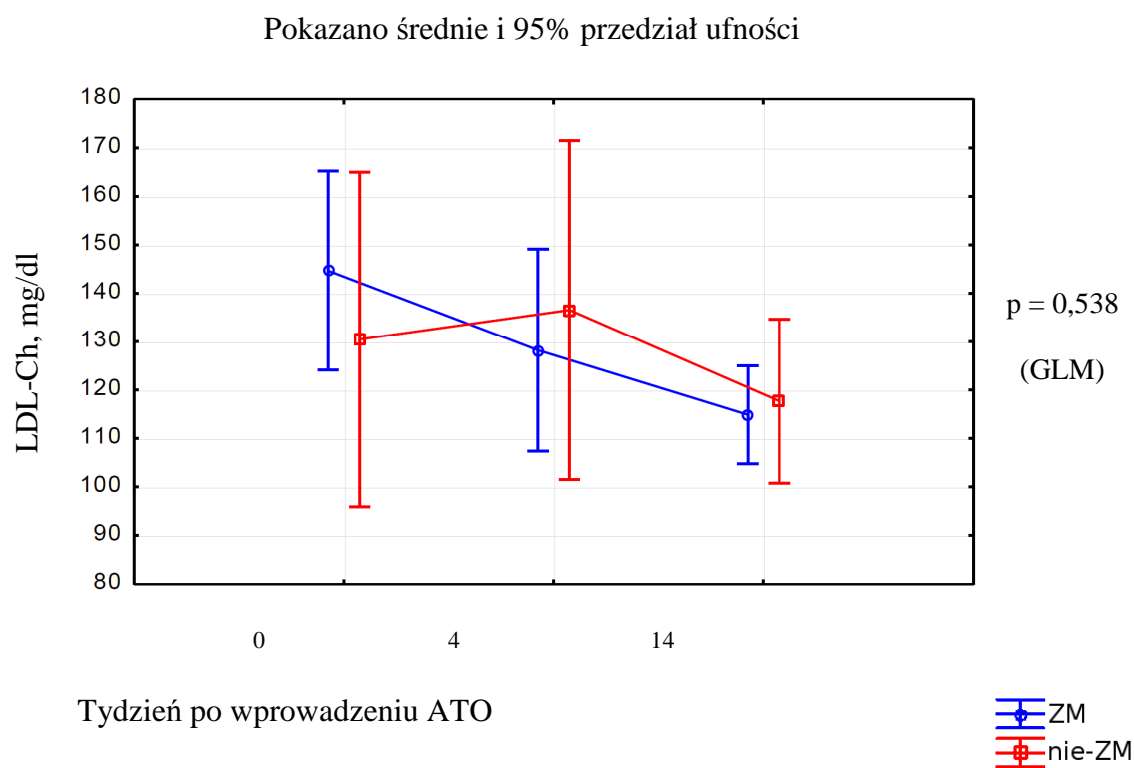
Ryc. 33. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



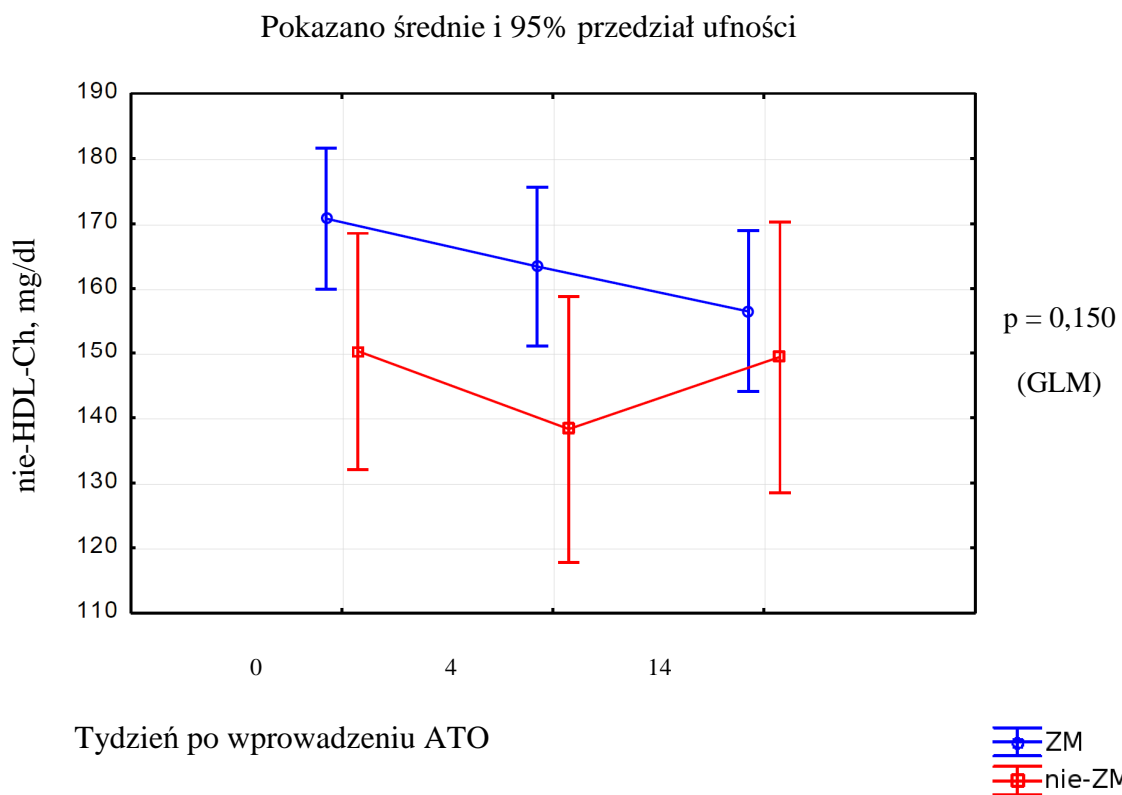
Ryc. 34. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



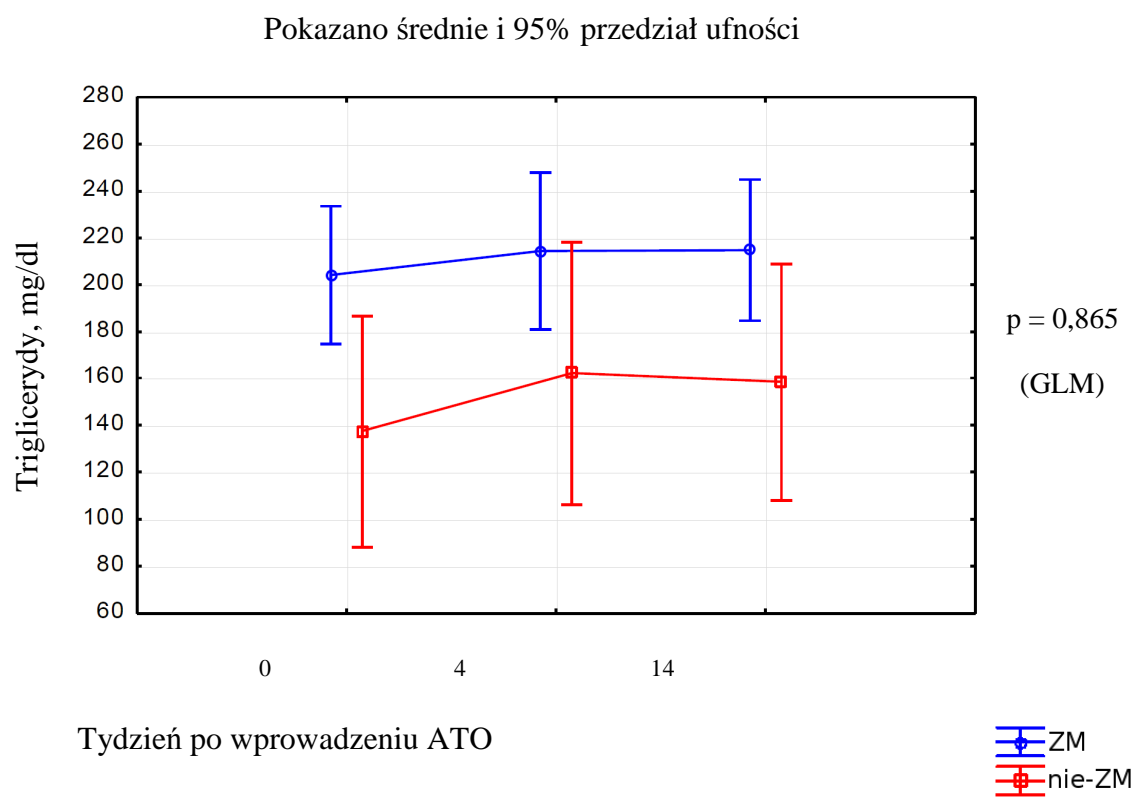
Rys. 35. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



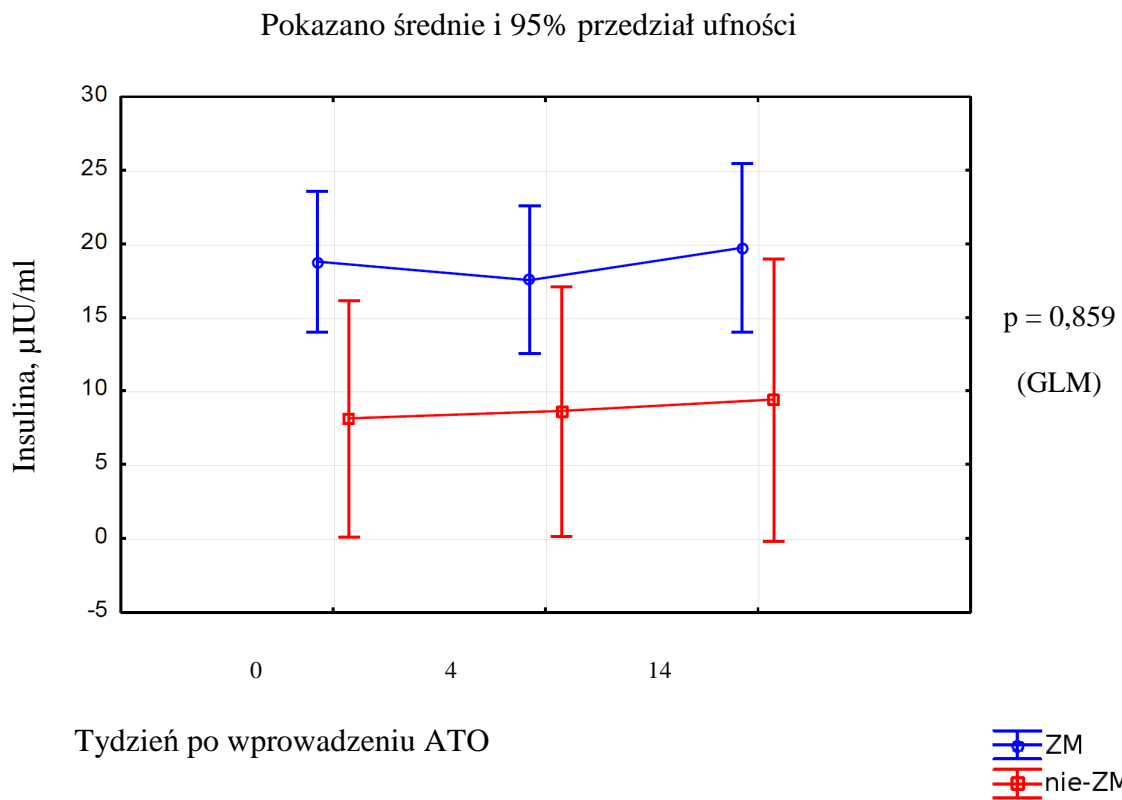
Ryc. 36. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



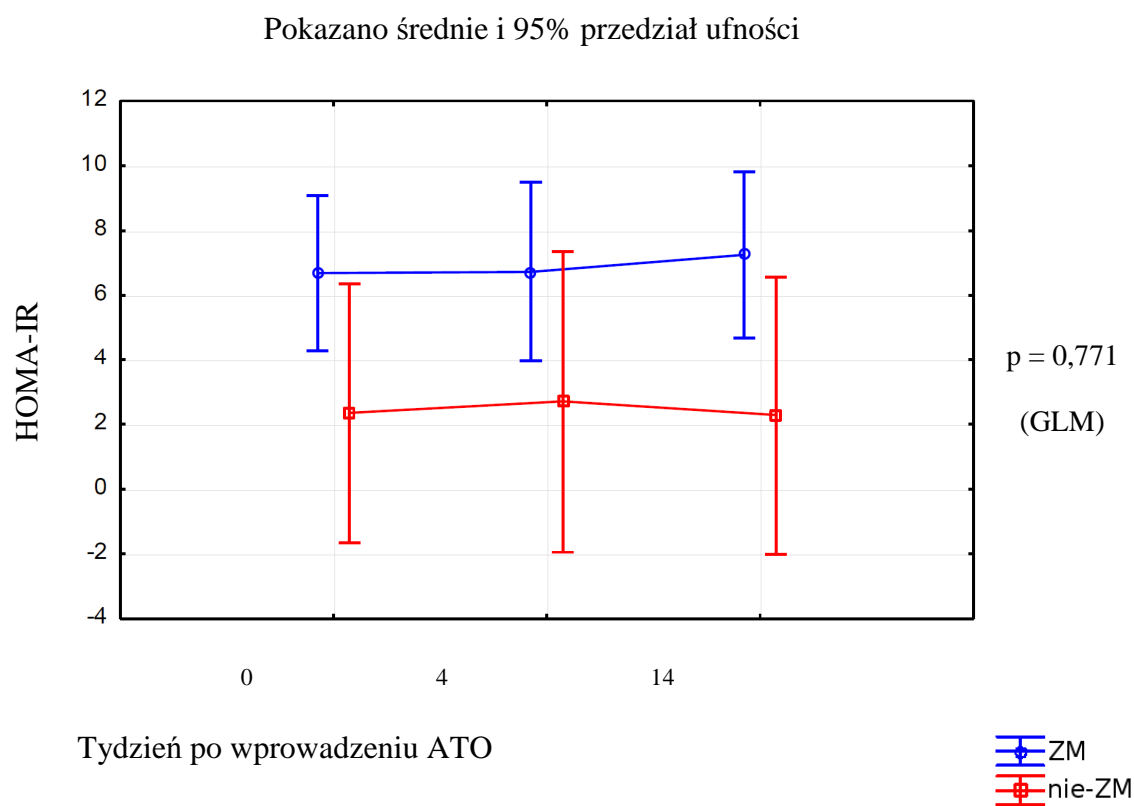
Ryc. 37. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie TG w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



Ryc. 38. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, $n = 31$) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, $n = 11$)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.



Ryc. 39. Porównanie wpływu podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)

Analiza GLM nie wykazała istotnej różnicy we wpływie podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR między grupami pacjentów z ZM i bez ZM.

Podsumowując, wprowadzenie podawania ATO spowodowało porównywalne zmiany analizowanych parametrów metabolicznych u pacjentów z ZM i bez ZM.

5.3 Analiza przyczyn zgonów hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią

Przyczyny zgonów pacjentów leczonych IHD analizowano po zakończeniu obserwacji trwającej 76 miesięcy (od 12.10.2011 do 20.02.2018). W tym czasie zmarło 34 chorych. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły 91,2% ogólnej liczby zgonów (Tabela 21).

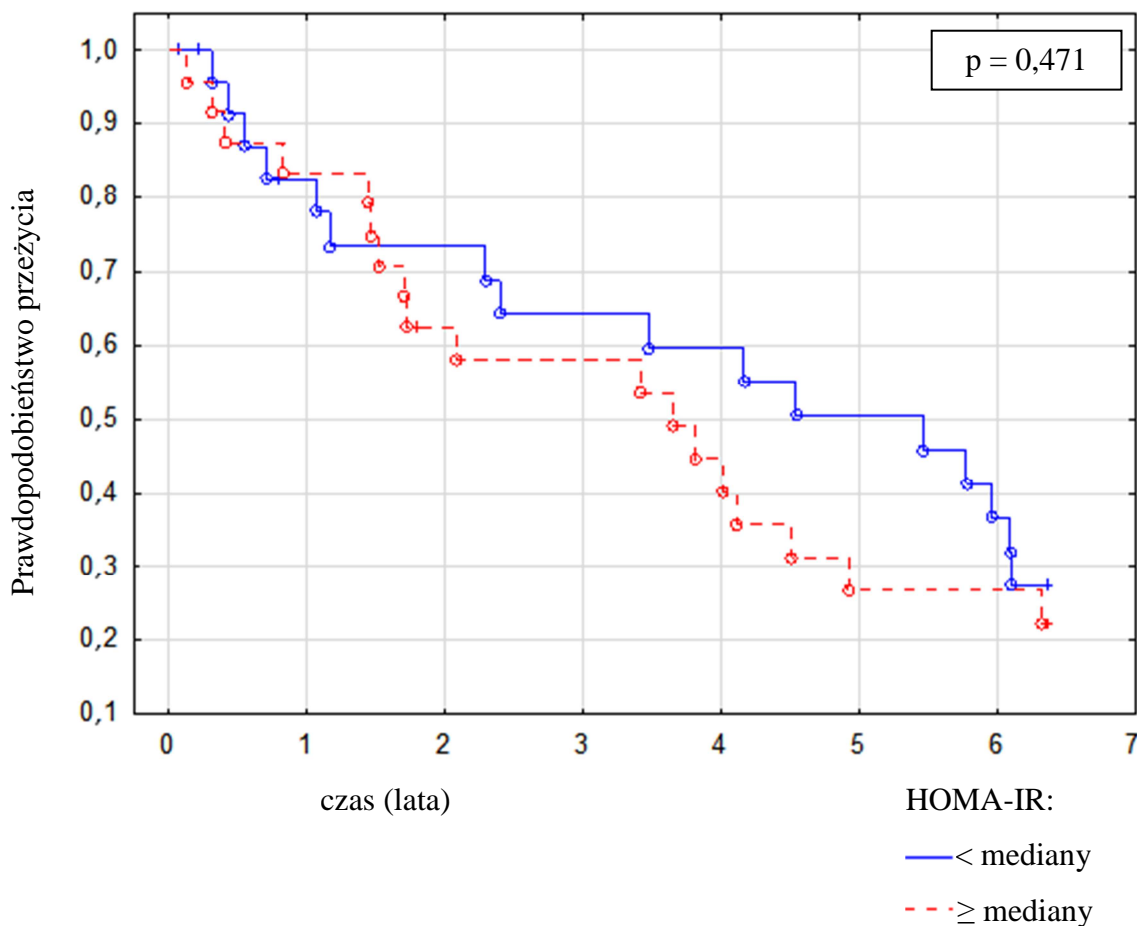
Tabela 21. Analiza przyczyn zgonów hemodializowanych pacjentów biorących udział w badaniu

Przyczyna zgonu	Liczba pacjentów	% ogółu zmarłych
Udar mózgu	15	44,1
Niewydolność serca	10	29,4
Zawał mięśnia serca	4	11,8
Nagłe zatrzymanie krążenia	1	2,9
Guz mózgu	1	2,9
Krwawienie do przewodu pokarmowego	1	2,9
Zator płucny po amputacji kończyny	1	2,9
Ropień otrzewnowy	1	2,9
Ogółem	34	100

5.3.1 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych w odniesieniu do wybranych parametrów

5.3.1.1 Śmiertelność całkowita

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

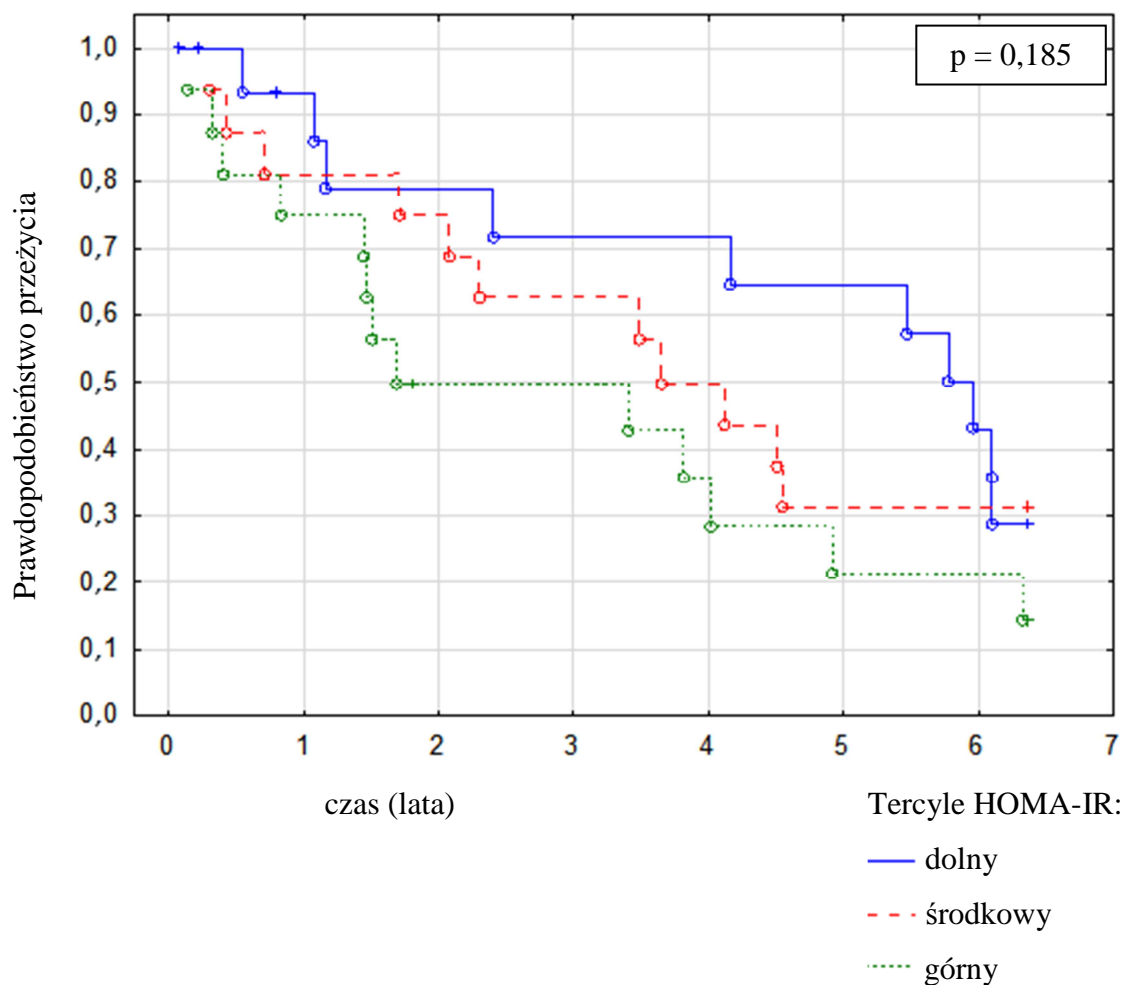


Ryc. 40. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,025	0,023	1,250	0,264	0,019	0,070	1,026	0,981	1,072

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

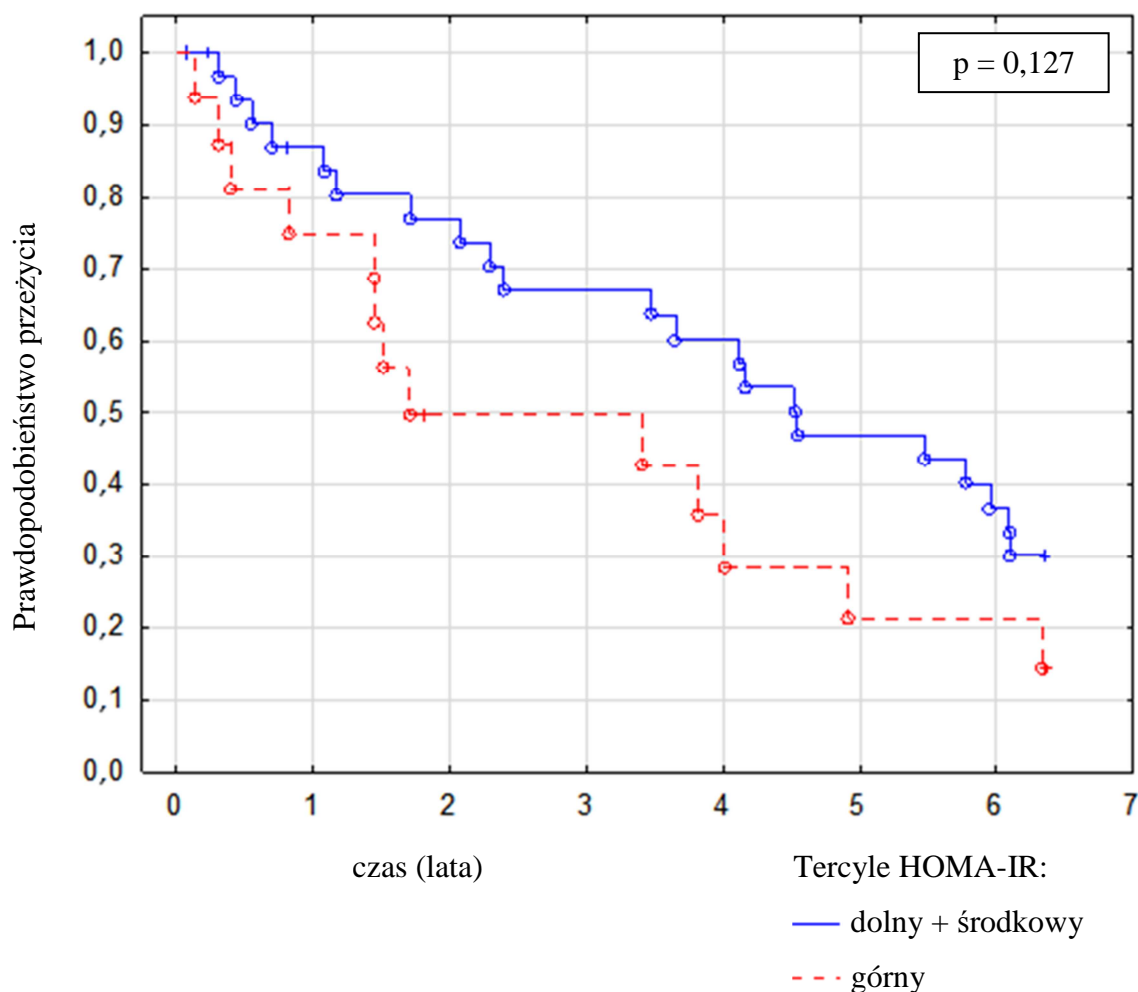


Ryc. 41. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w grupie hemodializowanych chorych według tercyli HOMA-IR

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR					
N	Mediana	Minimum	Maksimum	Percentyl 33.33300	Percentyl 66.66600
49	3,519	0,355	37,005	1,911	5,065

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

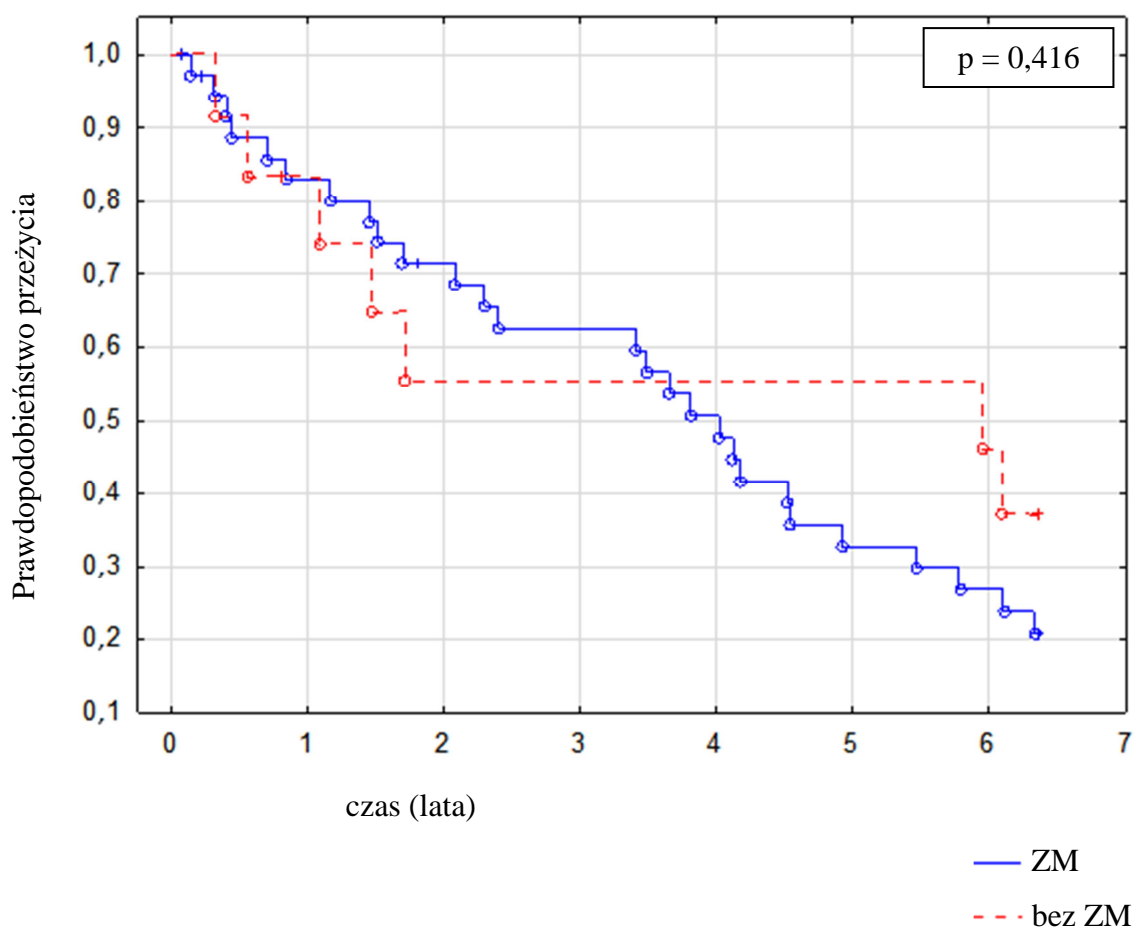


Ryc. 42. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w grupie hemodializowanych chorych według tercyli HOMA-IR

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR (dolny + środkowy vs górny)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
-0,286	0,178	2,579	0,108	-0,635	0,063	0,565	0,281	1,134

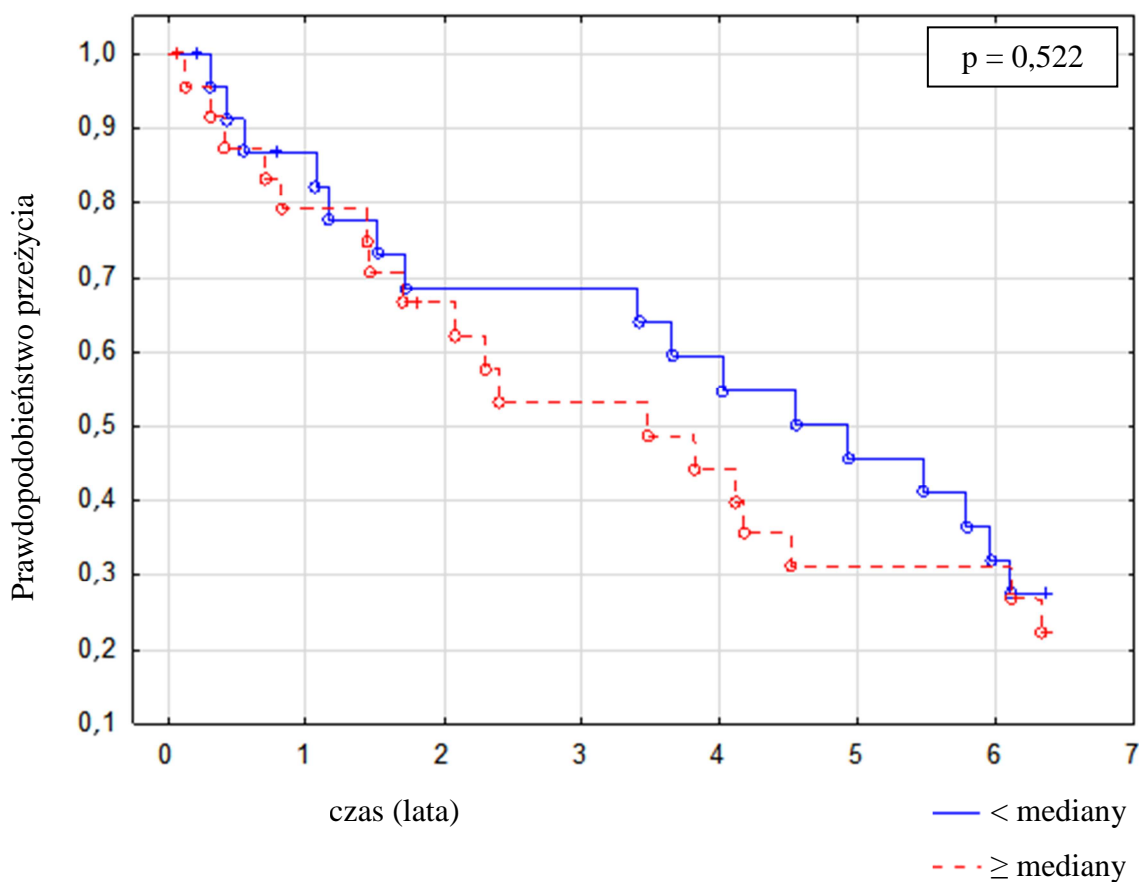
Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera



Ryc. 43. Porównanie wpływu ZM na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych

Zespół metaboliczny								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,168	0,213	0,618	0,432	- 0,250	0,586	1,398	0,606	3,227

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

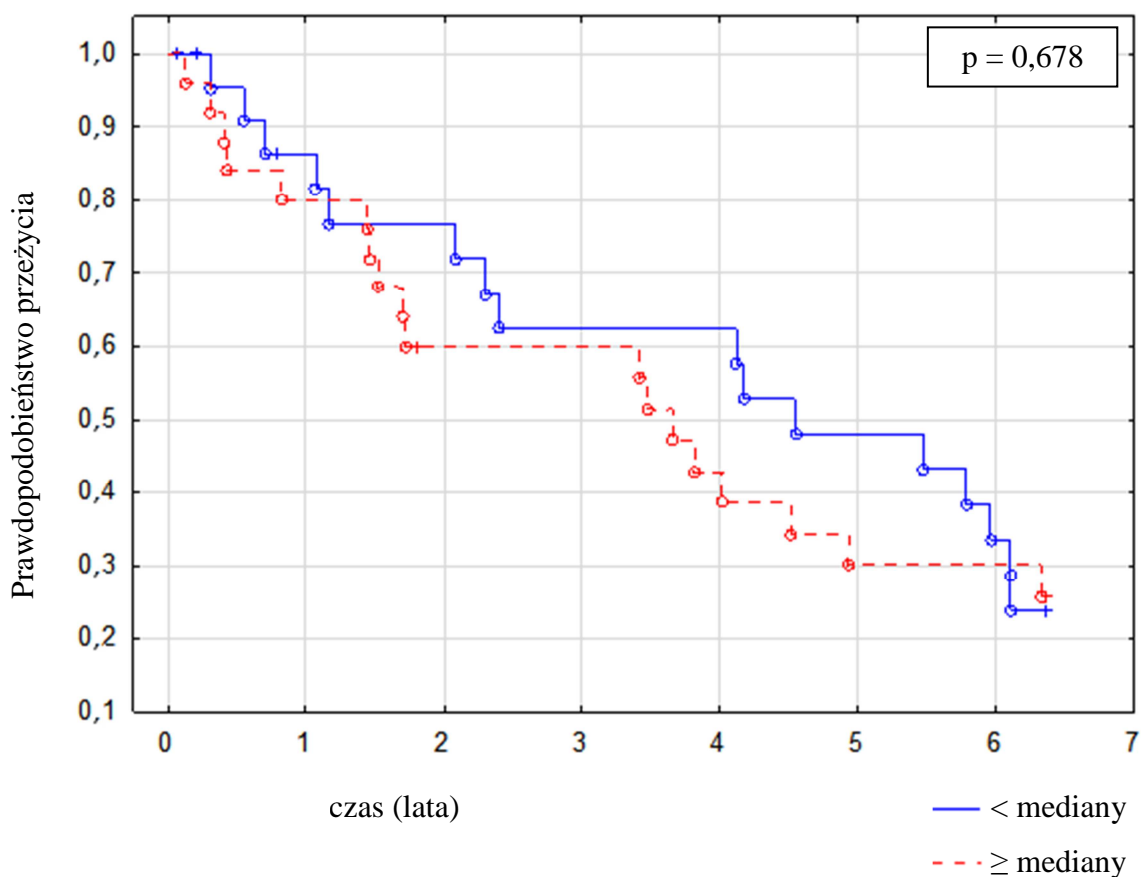


Ryc. 44. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia fruktozoaminy w osoczu - 255,6 $\mu\text{mol/l}$

Stężenie fruktozoaminy w osoczu (norma 205,0 - 285,0 $\mu\text{mol/l}$)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,001	0,003	0,175	0,675	- 0,004	0,006	1,001	0,996	1,006

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

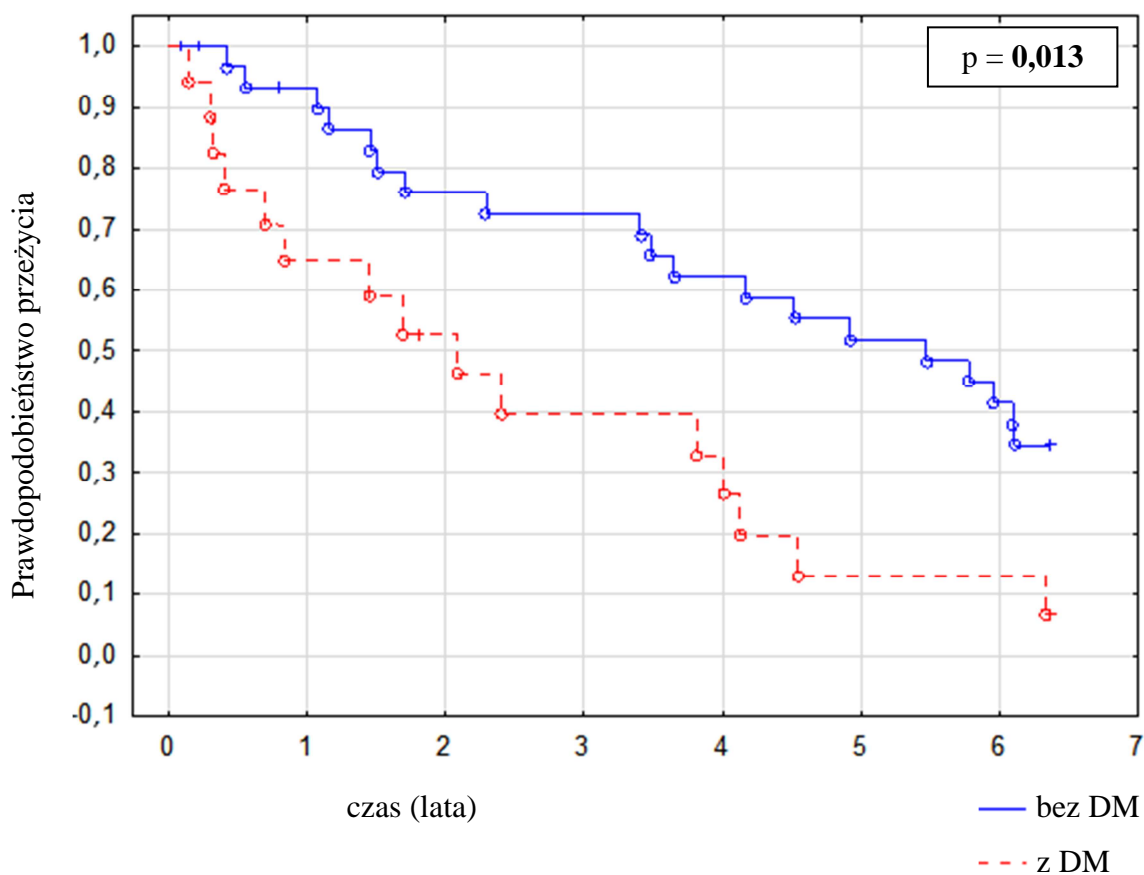


Ryc. 45. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia insuliny w osoczu - 11,5 μ IU/ml

Stężenie insuliny w osoczu (norma 2,0 - 25,0 μ IU/ml)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,006	0,013	0,232	0,630	-0,019	0,032	1,006	0,981	1,032

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera



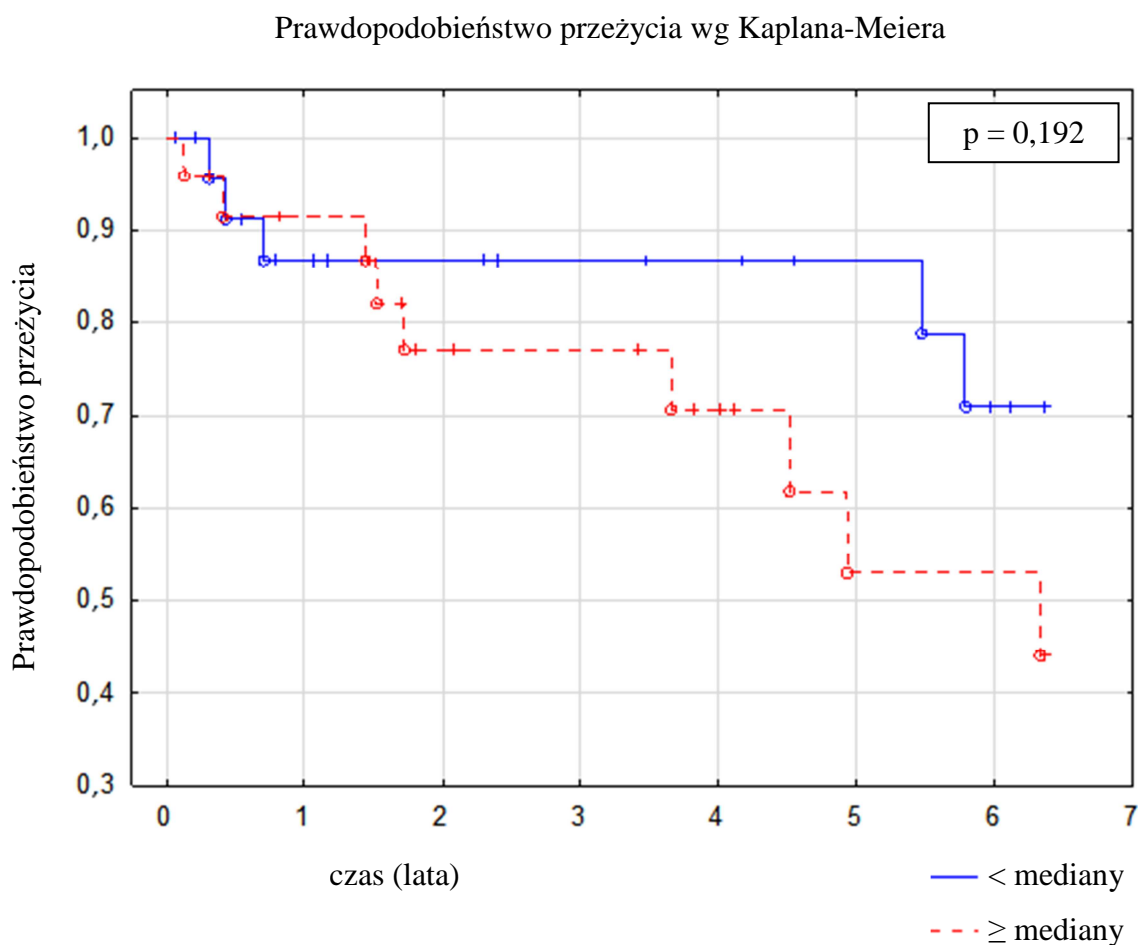
Ryc. 46. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych

Cukrzyca typu 2								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,477	0,177	7,300	0,007	0,131	0,824	2,598	1,299	5,193

Grubą czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeprowadzona analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych wyrażona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów (HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktozaminy w surowicy, występowanie ZM) na śmiertelność całkowitą. Jedynie występowanie DM typu 2 miało istotny wpływ na śmiertelność całkowitą ($p = 0,007$) i pogarszało rokowanie hemodializowanych chorych.

5.3.1.2 Zgony z powodu chorób serca

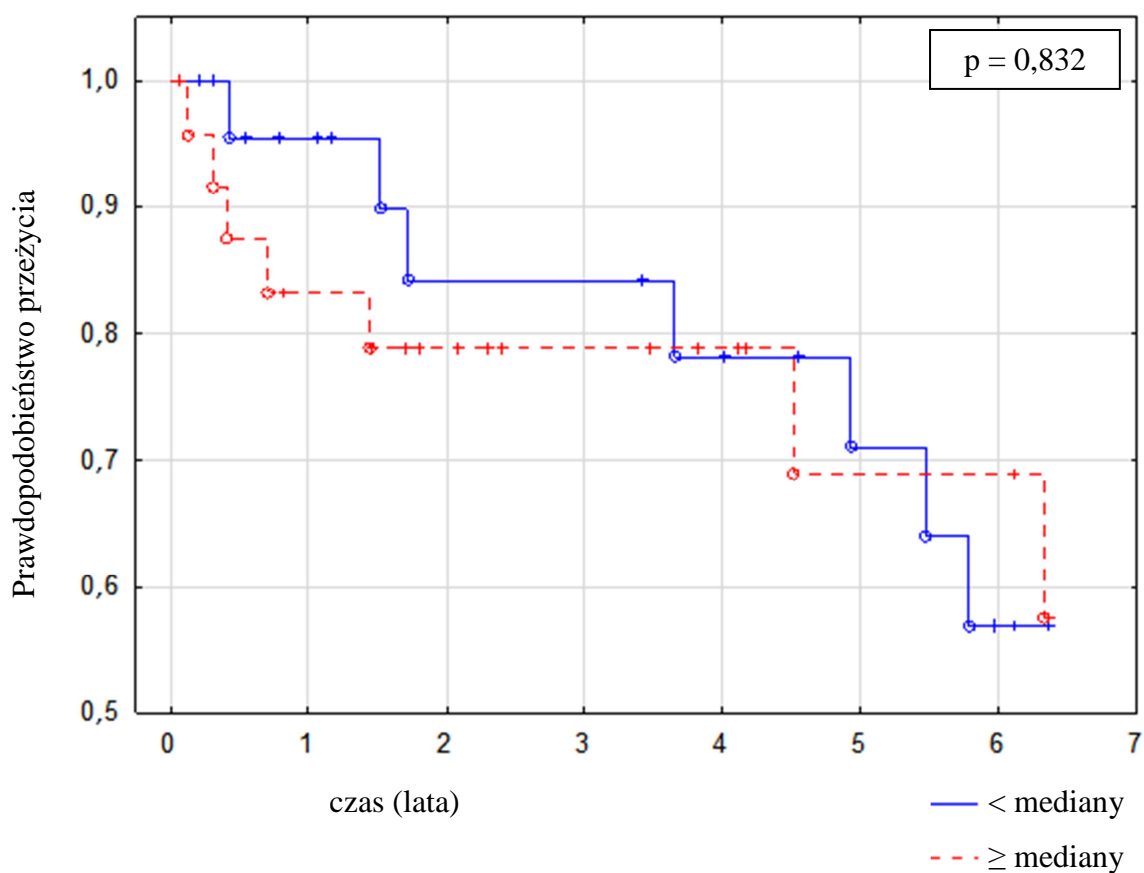


Ryc. 47. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,027	0,035	0,572	0,450	- 0,043	0,096	1,027	0,958	1,101

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

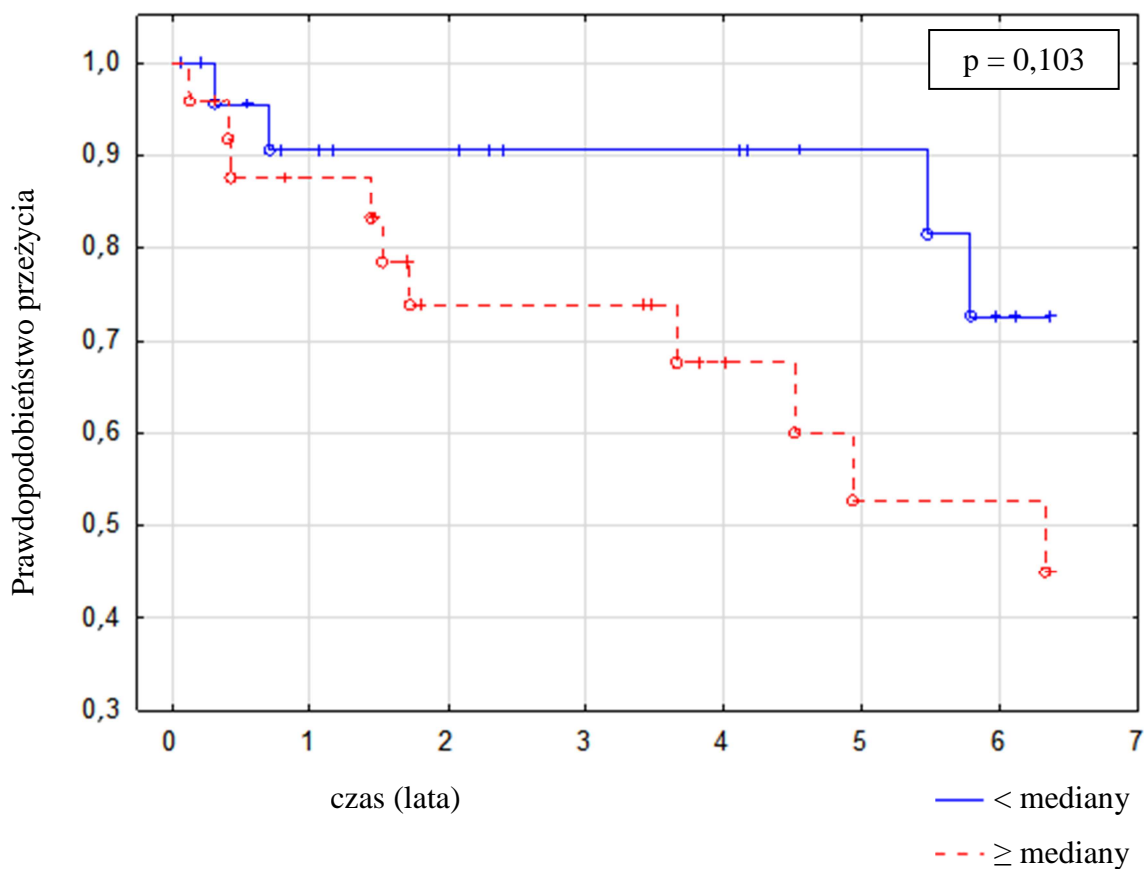


Ryc. 48. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia fruktozoaminy w osoczu - 255,6 $\mu\text{mol/l}$

Stężenie fruktozoaminy w osoczu (norma 205,0 - 285,0 $\mu\text{mol/l}$)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,001	0,004	0,043	0,835	- 0,007	0,009	1,001	0,993	1,009

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

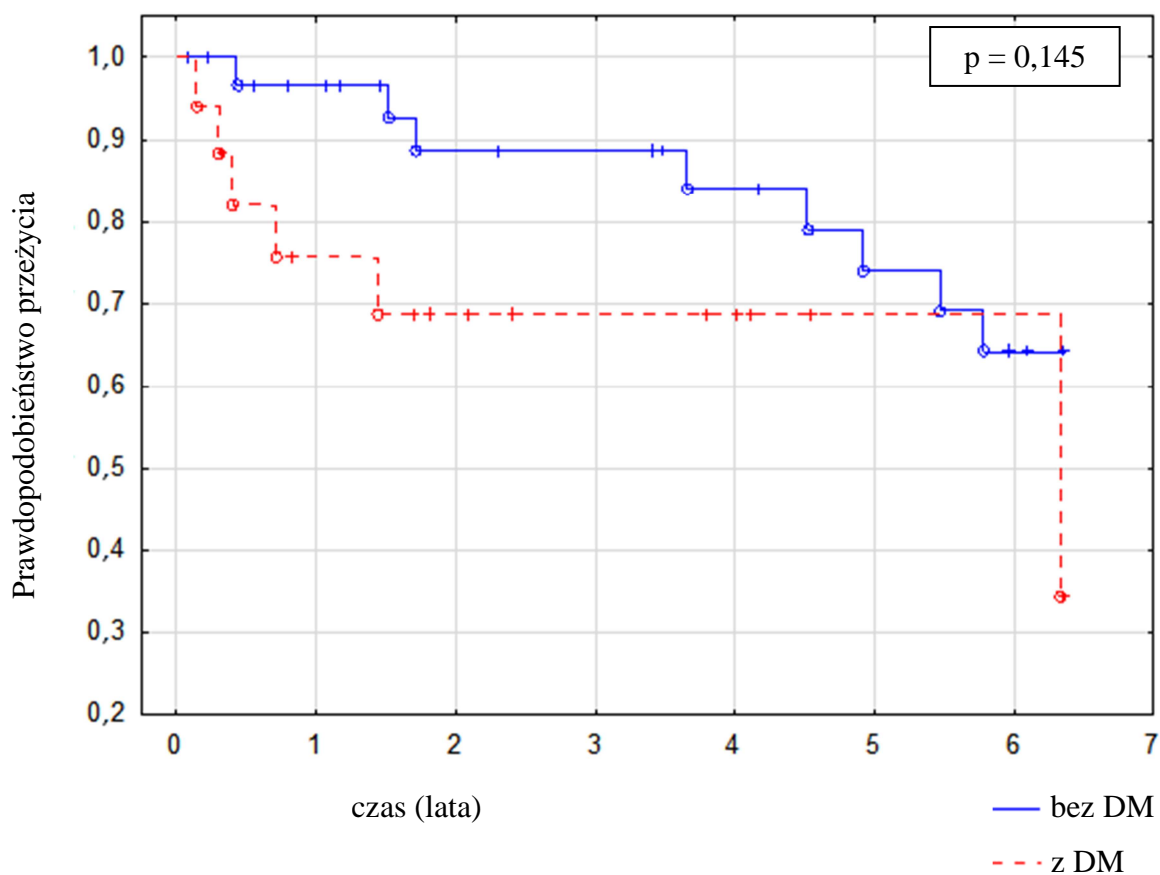


Ryc. 49. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia insuliny w osoczu - 11,5 μ IU/ml

Stężenie insuliny w osoczu (norma 2,0 - 25,0 μ IU/ml)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,018	0,018	1,049	0,306	- 0,017	0,053	1,018	0,984	1,054

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

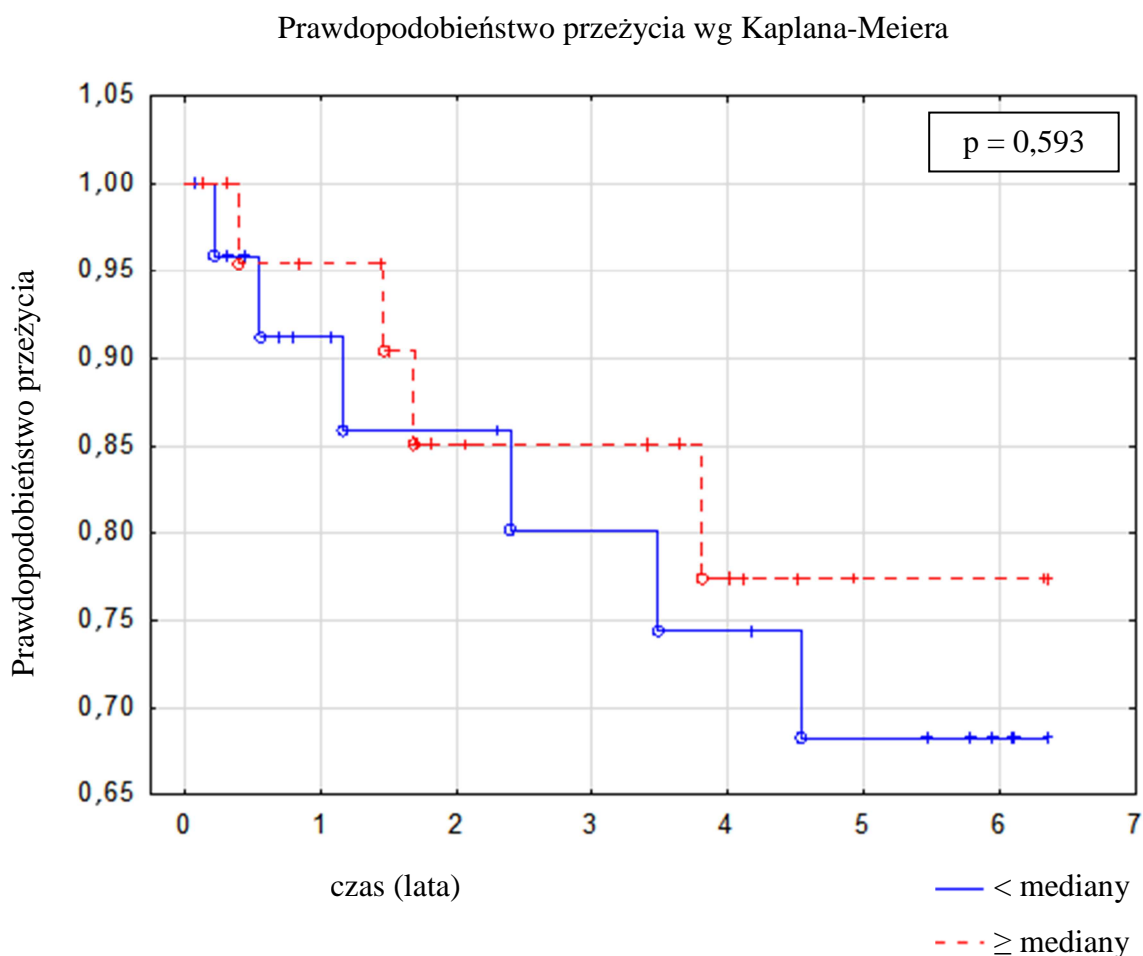


Ryc. 50. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych

Cukrzyca typu 2								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,442	0,279	2,511	0,113	- 0,105	0,988	2,419	0,811	7,215

Przeprowadzona analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych wyrażona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów (HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktoaminy, występowanie DM typu 2) na śmiertelność z powodu chorób serca.

5.3.1.3 Zgony z powodu udaru mózgu

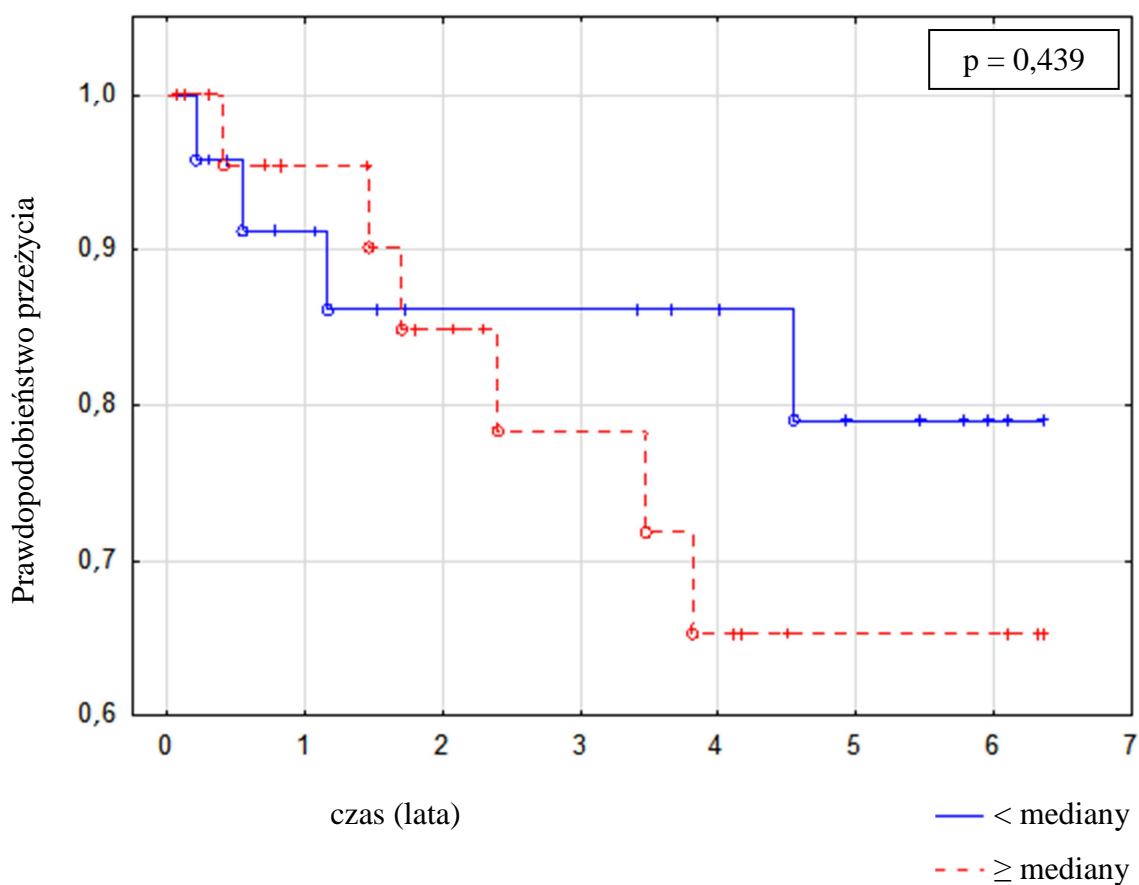


Ryc. 51. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,041	0,031	1,701	0,192	- 0,020	0,102	1,041	0,980	1,107

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

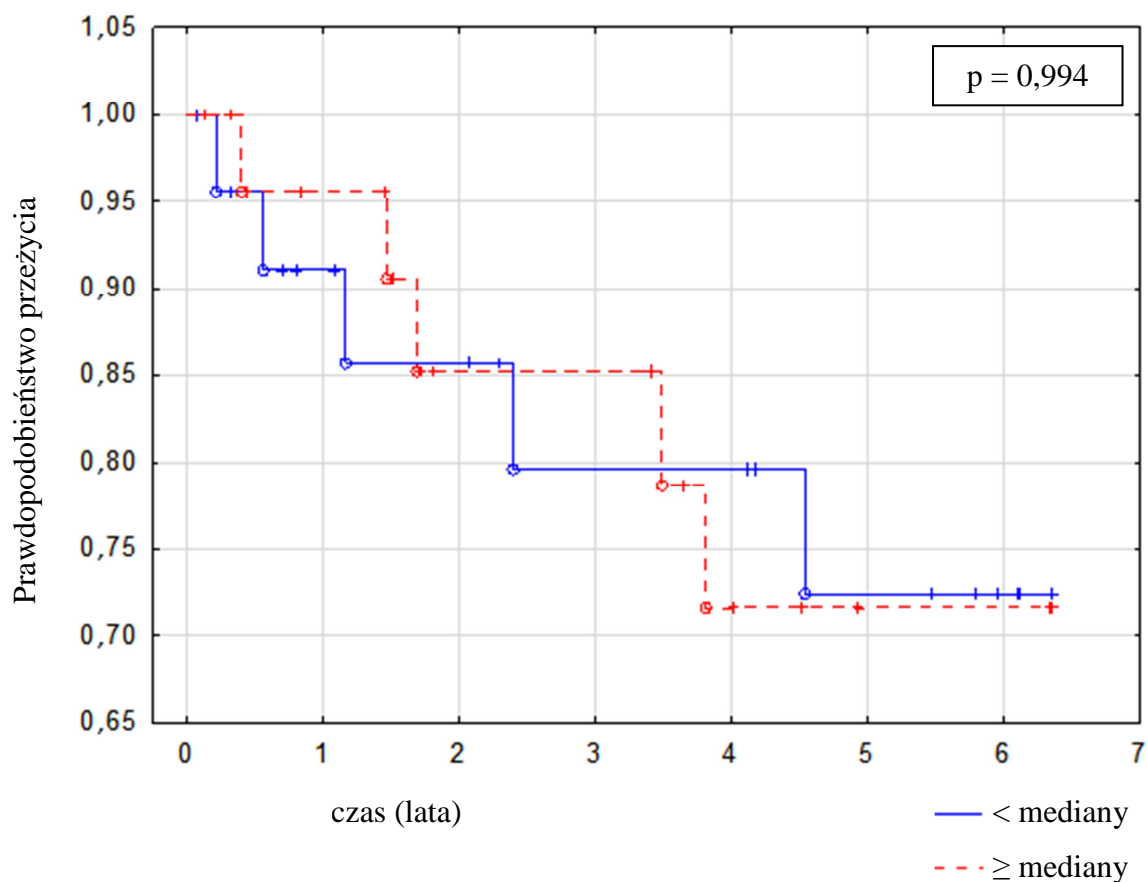


Ryc. 52. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia fruktozoaminy w osoczu - 255,6 $\mu\text{mol/l}$

Stężenie fruktozoaminy w osoczu (norma 205,0 - 285,0 $\mu\text{mol/l}$)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,002	0,005	0,225	0,636	- 0,007	0,011	1,002	0,993	1,011

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

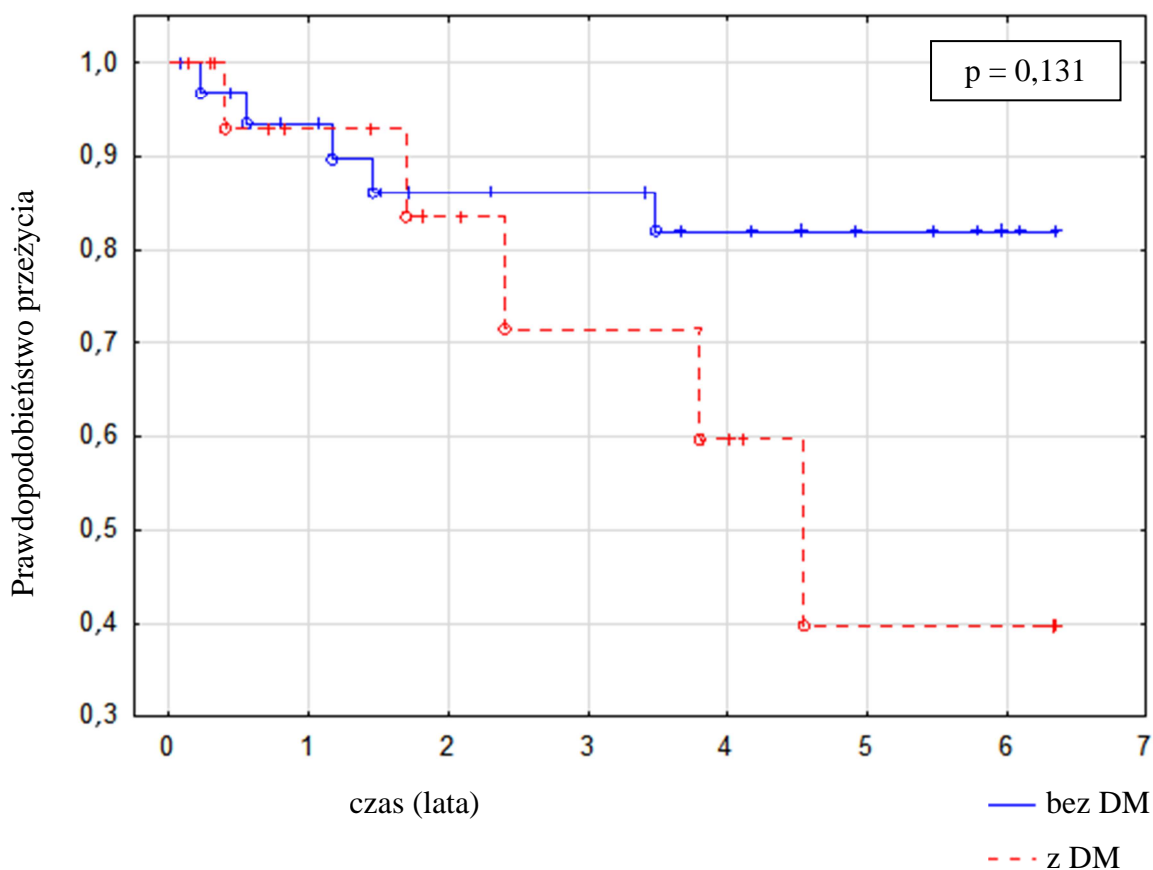


Ryc. 53. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia insuliny w osoczu - 11,5 μ IU/ml

Stężenie insuliny w osoczu (norma 2,0 - 25,0 μ IU/ml)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,014	0,019	0,517	0,472	-0,024	0,052	1,014	0,976	1,053

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera



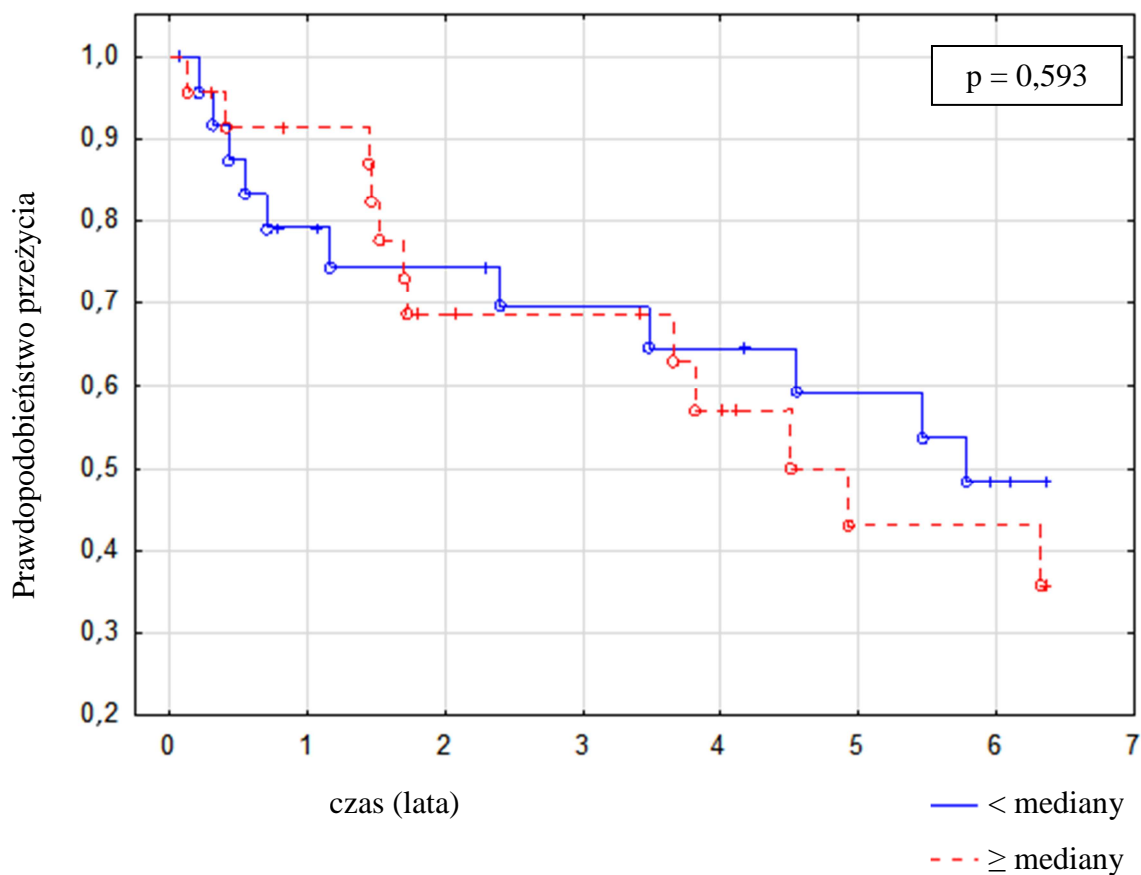
Ryc. 54. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu u hemodializowanych chorych

Cukrzyca typu 2								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,494	0,319	2,399	0,121	- 0,131	1,120	2,688	0,769	9,394

Przeprowadzona analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych wyrażona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów (HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktoaminy w surowicy, występowanie DM typu 2) na śmiertelność z powodu udaru mózgu.

5.3.1.4 Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

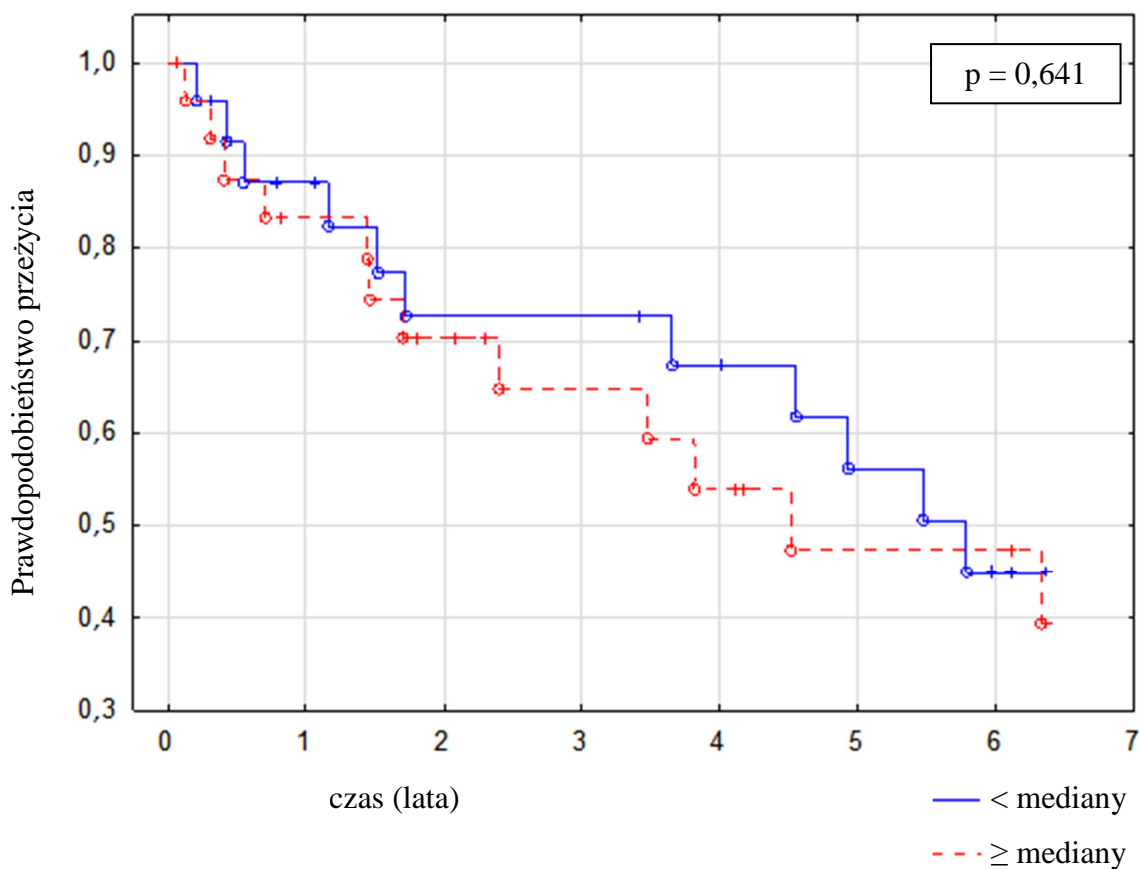


Ryc. 55. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych

MEDIANA HOMA-IR - 3,519

HOMA-IR								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,033	0,024	1,823	0,177	- 0,015	0,081	1,033	0,985	1,084

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

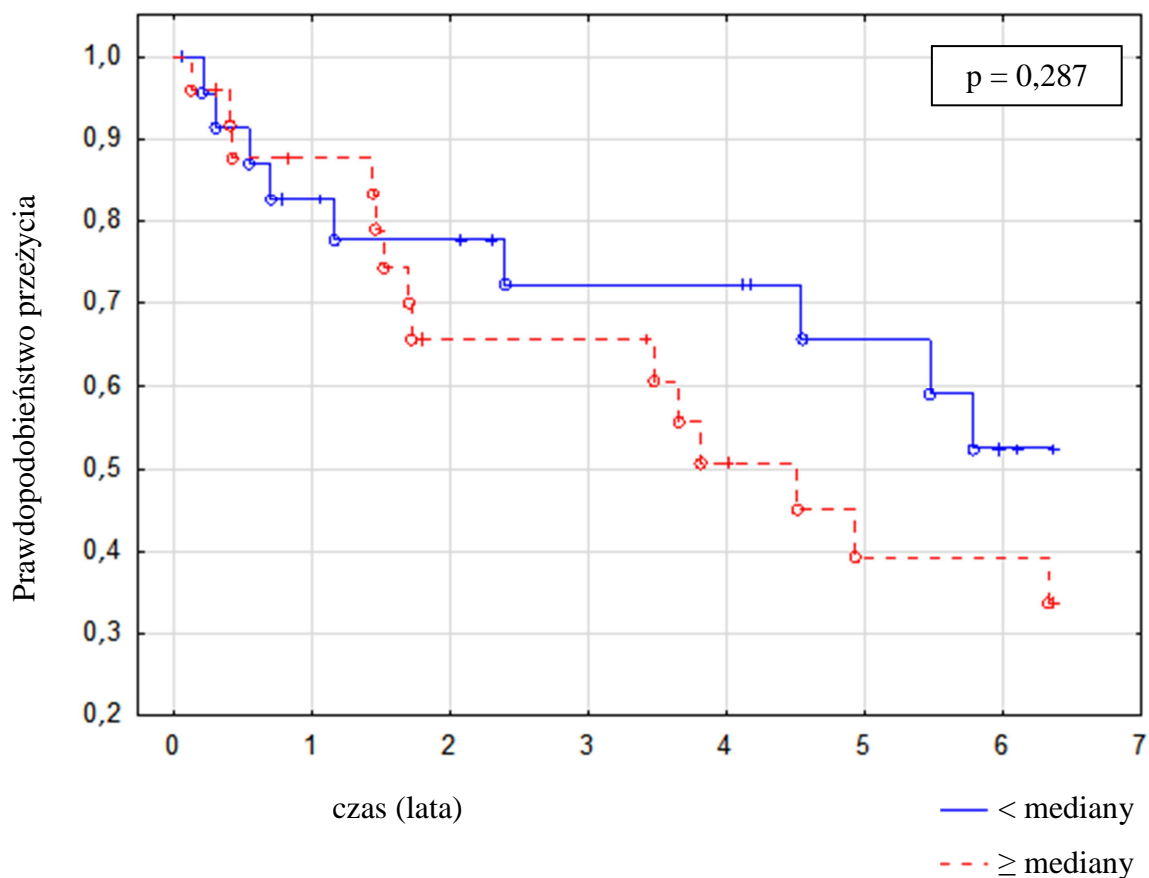


Ryc. 56. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia fruktozoaminy w osoczu - 255,6 $\mu\text{mol/l}$

Stężenie fruktozoaminy w osoczu (norma 205,0 - 285,0 $\mu\text{mol/l}$)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,001	0,003	0,094	0,825	0,006	0,007	0,001	0,994	1,011

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera

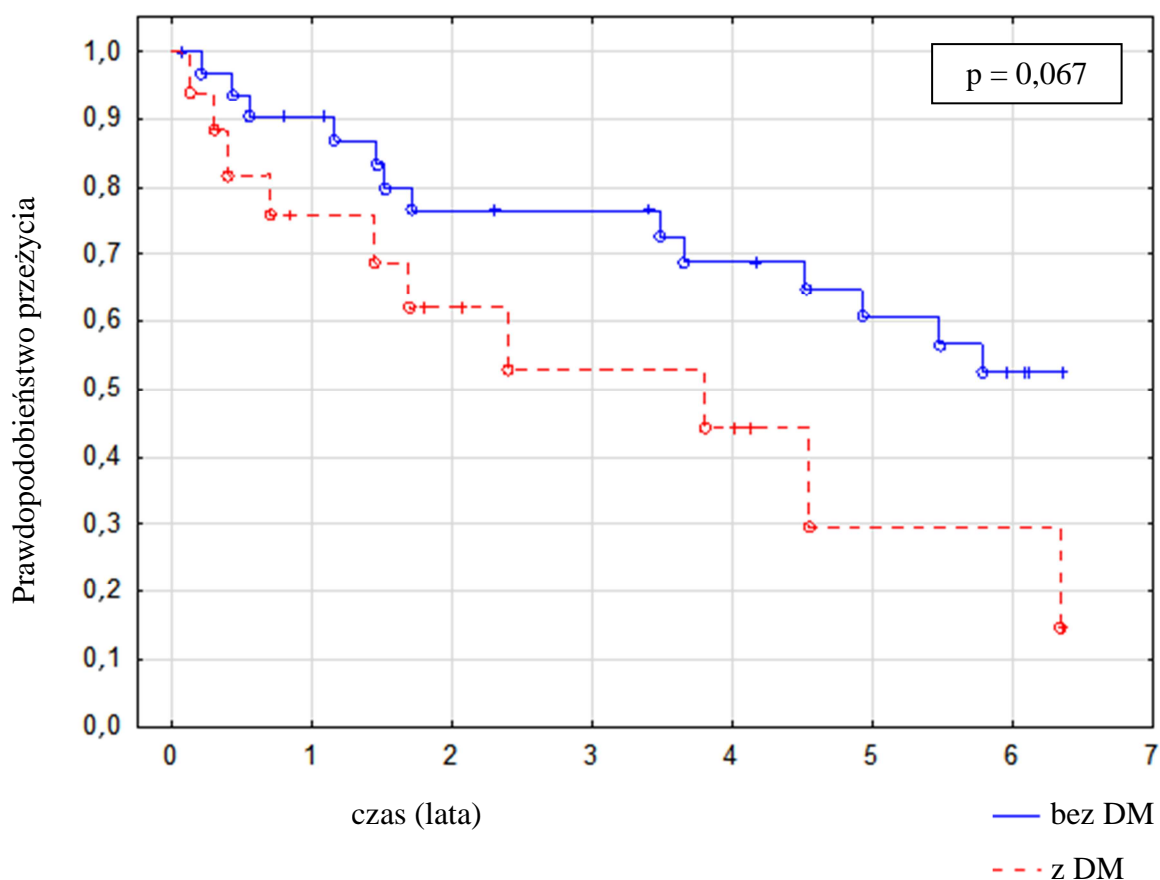


Ryc. 57. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych

MEDIANA stężenia insuliny w osoczu - 11,5 μ IU/ml

Stężenie insuliny w osoczu (norma 2,0 - 25,0 μ IU/ml)								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,016	0,013	1,482	0,223	- 0,009	0,042	1,016	0,990	1,043

Prawdopodobieństwo przeżycia wg Kaplana-Meiera



Ryc. 58. Porównanie wpływu współistnienia cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych

Cukrzyca typu 2								
Ocena parametru	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	p	95% PU dolna	95% PU górna	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
0,422	0,215	3,847	0,050	0,0002	0,844	2,327	1,001	5,410

Przeprowadzona analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia hemodializowanych chorych wyrażona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów (HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktozoaminy w surowicy, występowanie DM typu 2) na śmiertelność z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów na śmiertelność całkowitą hemodializowanych chorych z dyslipidemią, za wyjątkiem DM typu 2, która pogarszała przeżycie tych chorych. Występowanie ZM nie wpływało istotnie na śmiertelność całkowitą hemodializowanych chorych z dyslipidemią.

Analizowane parametry (HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktozoaminy w surowicy, występowanie DM typu 2) nie wpływały na śmiertelność z powodu chorób serca i udaru mózgu oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych łącznie u hemodializowanych chorych z dyslipidemią.

6 DYSKUSJA

Badania populacyjne wykazują stały wzrost liczby pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, w tym terapii IHD. Główną przyczyną zgonów pacjentów dializowanych są choroby sercowo-naczyniowe, w tym nagłe zgony sercowe [133-134]. Odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych przewyższa 50% [135, 136-139]. Na śmiertelność z tych przyczyn wpływają liczne, tradycyjne i nietradycyjne czynniki ryzyka, w tym IR [140-141] i dyslipidemia [142-143]. Fakt ten skłania do poszukiwania możliwości wielokierunkowych działań terapeutycznych, które w sposób znamieny modyfikowałyby wpływ licznych i nie do końca poznanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Działania te są szczególnie ważne w odniesieniu do potencjalnie dających się modyfikować czynników ryzyka, do których należą m.in. IR i dyslipidemia. Celem powinno być zarówno poszukiwanie metod terapii, mających modyfikujący wpływ na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak i poszukiwanie metod, mogących posłużyć identyfikacji pacjentów o najwyższym ryzyku sercowo-naczyniowym w celu podjęcia działań profilaktycznych i terapeutycznych.

Insulinooporność należy do nietradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [140-141]. Etiologia IR w niewydolności nerek jest wieloczynnikowa. Podłożem IR mogą być zaburzenia wynikające z samego środowiska mocznicowego [8, 30] w tym mała aktywność fizyczna, przewlekły proces zapalny, stres oksydacyjny, niedobór witaminy D, kwasica metaboliczna, niedokrwistość, zaburzenia działania adipokin oraz nieprawidłowy mikrobiom jelita. IR jest zaburzeniem metabolicznym obserwowanym już na bardzo wczesnym etapie PChN wtedy, gdy eGFR pozostaje jeszcze prawidłowy [144]. Jest ona zjawiskiem bardzo częstym u pacjentów z PChN kategorii G3-G4 i powszechnym u chorych z kategorią G5, co może wiązać się z narastaniem IR w miarę postępującej utraty eGFR, ale nie wszystkie badania potwierdziły tę hipotezę. Trirogoff i wsp. [145] nie znaleźli istotnych różnic podczas oceny IR wyrażonej za pomocą HOMA-IR u pacjentów z PChN kategorii G3-G4 w stosunku do grupy kontrolnej. Wnioski z innych badań także sugerują, że nie zawsze występują znaczące różnice w IR pomiędzy kolejnymi stadiami PChN [146-147].

W PChN dominuje głównie obwodowa postać IR, a głównym miejscem jej powstawania są mięśnie szkieletowe, w których dochodzi do zmniejszonego zużycia glukozy oraz tkanka tłuszczowa. Istotną rolę w rozwoju IR przypisuje się funkcji endokrynej tkanki

tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej [141,148]. Sugeruje się, że jedną z przyczyn IR u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek mogą być podwyższone stężenia adipocytokin prozapalnych, które mogą powodować „IR bez otyłości” [141, 148-150]. Podwyższone stężenia adipocytokin produkowanych przez trzewną tkankę tłuszczową są związane głównie z upośledzoną ich eliminacją, przyczyniają się też dodatkowo do stopniowego rozwoju niedożywienia, wyniszczenia, szybkiej progresji miażdżycy i nasilenia stanu zapalnego, jak również odgrywają rolę w patogenezie IR [151]. Wykazano, że w populacji pacjentów z PChN kategori G3-G5 stężenie leptyny korelowało z nasileniem IR wyrażonej przy pomocy HOMA-IR [152]. Czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wraz ze środowiskiem mocznicowym przeważają protekcyjne działanie podwyższonego stężenia adiponektyny w surowicy u tych pacjentów [153]. Wykazano również, że stężenie rezystyny w surowicy u pacjentów z PChN, po uwzględnieniu aktualnego eGFR, może dodatnio korelować z markerami procesu zapalnego, ale nie odzwierciedla IR [154]. Kabayashi i wsp.[155] wykazali, że rozpoczęcie dializoterapii (IHD lub DO) ma zdecydowany wpływ na zmniejszenie IR u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [155], ale i tak IR jest ciągle wyższa w obu grupach dializowanych chorych (IHD i DO) w porównaniu do niedializowanych pacjentów bez DM z PChN kategorii G5. Nie odnotowano natomiast znamienych różnic w IR pomiędzy grupami leczonymi IHD i DO [156].

Zdecydowana większość pacjentów leczona przewlekłe IHD jest nieaktywna fizycznie [144, 157], a zjawisko to przebiega równoległe z zaburzeniami sprawności fizycznej [158]. Masa mięśniowa jest jednym z parametrów reprezentujących stan odżywienia, a postępujący zanik mięśni stanowi jeden z głównych elementów niedożywienia białkowo-energetycznego obserwowanego u pacjentów z PChN [173]. Stężenie albumin w surowicy jest uznanym parametrem wykorzystywanym w celu oceny stanu odżywienia dializowanych pacjentów [160]. Związek pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy a poziomem aktywności fizycznej jest szczególnie silny i był obecny nawet po uwzględnieniu wieku i BMI pacjentów [157]. BMI nie różnicuje masy tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej, choć są one głównymi czynnikami wpływającymi na BMI [161-162]. Badania kliniczne potwierdziły, że IR istotnie przyczynia się do zwiększenia rozpadu białek mięśniowych, a wyższy HOMA-IR i większa masa tkanki tłuszczowej związane są z niższą beztłuszczową masą ciała u pacjentów z PChN bez cukrzycy [163-164]. Naciekanie mięśni szkieletowych tkanką tłuszczową może być zaangażowane w patogenezę insulinooporności [165], a zwiększone nagromadzenie śródmięśniowej tkanki tłuszczowej może wywoływać zmiany w metabolizmie mięśni

i wrażliwości na insulinę poprzez miejscowe wydzielanie adipokin zapalnych z komórek tkanki tłuszczowej otaczającej włókna mięśniowe lub poprzez zaburzenia funkcji mitochondriów w mięśniach [166-167]. Wang i wsp. [168] wysunęli wniosek, że zwiększone nagromadzenie śródmięśniowej tkanki tłuszczowej może być decydującym czynnikiem wpływającym na IR i zanik mięśni, ale to wymaga dalszych badań.

Zazwyczaj otyłość centralna poprzedza rozwój IR i pozostałych elementów ZM, a następnie jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych i DM typu 2 [14-16].

Jednym z celów przeprowadzonej pracy była analiza porównawcza parametrów klinicznych i laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów w stosunku do nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej deklarujących dobry stan zdrowia. Przeprowadzona analiza parametrów antropometrycznych hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią w porównaniu z grupą kontrolną, wykazującą w 86% przypadków dyslipidemię definiowaną przy zastosowaniu kryteriów KDOQI, wykazała, że pacjenci leczeni IHD charakteryzowali się znamienne większymi pomiarami obwodu pasa, MUAC, MUAMC, WHiR, WHeR. Przeprowadzone jednocześnie pomiary wzrostu, obwodu bioder, a także masy ciała i BMI były porównywalne w obu grupach. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, iż w grupie hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią rozmieszczenie tkanki tłuszczowej na brzuchu i w okolicy pasa jest bardziej nasilone w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, którzy wykazywali dyslipidemię. W konsekwencji grupa badanych chorych leczonych IHD w większości prezentowała centralny typ otyłości. Analiza parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów oraz nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią wykazała znamienne wyższe stężenia insuliny i fruktozoaminy w surowicy na czczo w grupie leczonej IHD. Wskaźnik HOMA-IR był prawie dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych IHD. Podobne wyniki uzyskali Satirapoj i wsp. [169] wykazując, że IR wyrażona za pomocą HOMA-IR oraz stężenie insuliny na czczo były znamienne wyższe w grupie pacjentów z PChN kategorii G5 leczonych IHD i DO (bez znamienych różnic pomiędzy grupami w zależności od metody dializy) w porównaniu do niedializowanych pacjentów z PChN kategorii G5, pomimo iż stężenie glukozy na czczo u chorych leczonych IHD było znamienne niższe niż u chorych leczonych DO i nieleczonych dializą. Prezentowane badanie wykazało wyższe stężenia glukozy na czczo w grupie pacjentów leczonych IHD w porównaniu do całej grupy kontrolnej, jak i do grupy pacjentów z grupy kontrolnej wykazujących dyslipidemię. Prawdopodobnie mogło to być związane z obecnością w grupie

leczonych IHD chorych z DM typu 2 (34,7% badanej grupy), ale nie można wykluczyć także występowania u tych pacjentów wczesnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo, będących konsekwencją nadwagi lub otyłości centralnej. Uzyskane dane potwierdzają, że insulinooporność wyrażona za pomocą wskaźnika HOMA-IR u hemodializowanych pacjentów jest znamienne większa w porównaniu z wynikami badań w grupie kontrolnej z dyslipidemią. Ochotnicy z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią także wykazywali insulinooporność z wartością HOMA-IR > 1 [77-78], ale była ona mniejsza niż u hemodializowanych chorych. Warto zaznaczyć, że nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie pomiarów wzrostu, obwodu bioder, masy ciała, BMI oraz pomiarów RR między grupą chorych leczonych IHD a grupą kontrolną z dyslipidemią. Badania Sit i wsp. [170] wykazały wyższą IR w grupie nie otyłych pacjentów z PChN kategorii G3-G4 bez DM w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Podobne wyniki uzyskali Akalin i wsp. [171], potwierdzając wyższą IR u chorych z PChN bez DM będących w okresie pre-dializy i leczonych IHD w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Niemczyk i wsp. [172] nie wykazali natomiast różnic w oporności na insulinę mierzonej za pomocą HOMA-IR u hemodializowanych pacjentów bez cukrzycy w porównaniu do zdrowych ochotników. Autorzy wysunęli jednak sugestię, że wskaźnik HOMA-IR może być przydatny w rozpoznawaniu i interpretacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów leczonych IHD, ponieważ jest metodą stosunkowo łatwą i dostępną w celu oceny funkcji komórek beta trzustki [172]. Podobnie Giers i wsp. [149] nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w IR i w stężeniu insuliny u hemodializowanych pacjentów bez DM w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej bez rozpoznanej niewydolności nerek dobranych pod względem wieku, płci i BMI. Wyniki uzyskane przez Giers i wsp. [149] nie potwierdziły również założenia, że u pacjentów leczonych IHD IR jest wyższa niż w populacji ogólnej [149]. Może to wskazywać i potwierdzać, że rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, w tym IHD, korzystnie wpływa na zmniejszenie IR poprzez korekcję zaburzeń metabolicznych związanych z zaawansowaną niewydolnością nerek, co jest zgodne z wcześniej opublikowaną pracą Kobayashi i wsp. [155]. Cechy otyłości centralnej bardziej nasilone u hemodializowanych chorych niż u dobranych względem płci i wieku osób z grupy kontrolnej wynikają nie tylko z mniejszego odsetka dyslipidemii u osób z grupy kontrolnej, ale także z różnic w profilu lipidowym obu grup. Profil lipidowy surowicy ujawnił znamienne wyższe (około 40%) stężenia TG u chorych leczonych IHD w porównaniu z całą grupą kontrolną. Porównanie stężenia TG hemodializowanych chorych i nieróżniących się od

nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej wykazujących dyslipidemię, definiowaną według kryteriów KDOQI (po wykluczeniu z grupy osób zdrowych z prawidłowym profilem lipidowym) wykazało mniej znamiennej, ale nadal istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Pacjenci leczeni IHD wykazywali również prawie dwukrotnie niższe stężenia HDL-Ch i IgG anty-OxLDL niż osoby z całej grupy kontrolnej i grupy kontrolnej wykazujące dyslipidemię. Niektórzy autorzy sugerują, iż hipertriglicerydemia na czczo może być uznawana za potencjalny marker zwiększonej IR w tej grupie chorych [173-178]. Wynika ona z zaburzonej odpowiedzi mięśni i tkanki tłuszczowej na insulinę prowadzącej do podwyższonego stężenia insuliny i WKT w surowicy, co zwiększa wątrobową sekrecję VLDL-TG [173-175, 179-180]. Stężenie małych, aterogennych cząsteczek LDL jest ściśle związane ze stężeniem TG na czczo i jest zwiększone, gdy stężenie TG osiąga wartości 150 mg/dl [181], dodatkowo zaburzeniom tym często towarzyszy obniżone stężenie HDL-Ch [182-184]. Powoduje to typowy układ aterogennego lipidogramu, charakterystycznego dla ZM. Za silnie predykcyjny dla IR uznaje się również stosunek TG do HDL-Ch, a wyliczona wartość tego wskaźnika $\geq 3-3,5$ przemawia za występowaniem IR [185]. Niektórzy badacze sugerują, że silnym, pośrednim markerem IR jest współwystępowanie zwiększonego obwodu talii z wysokim stężeniem TG (wskazujące na otyłość trzewną) i jednocześnie uważają, że pomiar stężenia TG na czczo wraz z interpretacją obwodu talii może stanowić niedrogie narzędzie używane w celu identyfikacji pacjentów wykazujących miażdżycogenną triadę metaboliczną (hiperinsulinemia, podwyższone apo B, podwyższone, małe, gęste LDL) i charakteryzujących się wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Reaven i wsp. [186] wykazali, że im wyższe BMI, tym większe zaburzenia lipidogramu w zakresie HDL-Ch i TG. Stwierdzili również, że osoby z potwierdzoną IR charakteryzują się wyższym stężeniem TG i niższym HDL-Ch niezależnie od BMI, w porównaniu z osobami bez potwierdzonej IR, ale podobnym BMI. Należy wnioskować, że zaburzenia lipidowe są konsekwencją IR [174], ale nie koniecznie otyłości. Zaburzenia lipidowe (\downarrow HDL-Ch i \uparrow TG) mogą być markerem IR, nawet bez współistniejącej otyłości [173].

W prezentowanym badaniu identyfikowano także hemodializowanych pacjentów, którzy wykazywali znaczną IR, nie zawsze przekładającą się na wysokie BMI. Badania innych autorów pokazały również, że znaczna część osób, u których potwierdzono nasiloną IR, nie ma podwyższonego stężenia glukozy na czczo [176], a zależność między tymi parametrami jest niewielka i uwarunkowana głównie stopniem otyłości. Poranna hiperglikemia jest odchyleniem typowym dla zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym

DM typu 2, ponieważ wskazuje na moment, kiedy wysokie stężenia insuliny nie utrzymują już normoglikemii mimo niedostarczania pokarmu. Wydaje się, że pojawienie się hiperglikemii na czczo wskazuje na zaawansowaną formę insulinooporności. W ocenie potencjalnej insulinooporności należy uwzględniać nie tylko jeden parametr, ale całość obrazu klinicznego w oparciu o dokonane pomiary antropometryczne (BMI, WC) oraz parametry laboratoryjne (stężenie glukozy i insuliny na czczo, HOMA-IR, HDL-Ch i TG, hs-CRP).

Uważa się, że przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny mogą stymulować rozwój IR poprzez indukcję cytokin prozapalnych [187-189]. Istnieją doniesienia, że IR jest związana nie tylko z komponentami ZM, jakimi są DM typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość centralna i mikroalbuminuria, ale także może być związana z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego, hiperleptynemią, dysfunkcją śródbłonna, stanem zapalnym, trombofilią, stresem oksydacyjnym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NASH) [176, 190-194]. Badania wskazują, że CRP wytwarzane w wątrobie w odpowiedzi na IL-6 może być uważane za marker procesu zapalnego i silny predyktor zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości [196]. U osób ze stabilną chorobą wieńcową wyższe stężenie CRP może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a u chorych z dławicą niestabilną i zawałem serca oznacza gorsze rokowanie i większe ryzyko powikłań [196]. Uważa się, że statyny (atorwastatyna, prawastatyna, czy rozuwastatyna) zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, obniżając stężenie cholesterolu LDL i CRP o 20-30%. Szczególnie ciekawe są wyniki badania PROVE-IT TIMI 22 [197]. W badaniu tym udowodniono, że CRP jest ważnym i niezależnym od stężenia LDL-Ch predyktorem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie to dodatkowo potwierdziło skuteczność ATO w obniżaniu nie tylko stężenia LDL-Ch, ale i stężenia CRP [197]. Badania przeprowadzone w grupie dializowanych pacjentów wykazały dodatnią korelację pomiędzy HOMA-IR a stanem zapalnym wyrażonym wartością stężenia CRP, fibrynogenu, TNF- α i IL-6 [187-189]. Borazan i wsp. [188] udowodnili, że stężenie fibrynogenu i CRP w surowicy było istotnie wyższe w grupie pacjentów leczonych IHD, u których potwierdzono IR wyrażoną wskaźnikiem HOMA-IR. Stężenie CRP i fibrynogenu w surowicy korelowało dodatnio z HOMA-IR, co klinicznie może się przekładać na zwiększone ryzyko choroby wieńcowej w grupie pacjentów z podwyższonym HOMA-IR [188]. Stres oksydacyjny może być związany również z angiotensyną II i może odgrywać rolę w powstawianiu IR u pacjentów z PChN kategorii G3 i G4 bez rozpoznanej DM. Zastosowanie u tych pacjentów blokerów receptora angiotensyny

(ARB) spowodowało istotne obniżenie się stężenia glukozy, HbA1C, insuliny i IR wyrażonej za pomocą HOMA-IR. Wykazano także istotne obniżenie się stężenia CRP i fibrynogenu w surowicy, ale nie obserwowano istotnego wpływu wdrożonego postępowania na stężenie adiponektyny [195]. W prezentowanej pracy nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartością stężenia hs-CRP a HOMA-IR, jedynie analiza porównawcza hemodializowanych pacjentów w stosunku do nieróżniących się od nich płcią i wiekiem osób z grupy kontrolnej z dyslipidemią wykazała znamienne wyższe wartości hs-CRP w grupie chorych leczonych IHD. Stężenie hs-CRP korelowało ujemnie ze stężeniem fruktozaminy. Mogło to być związane z ujemną korelacją stężenia CRP i albuminy w stanie zapalnym, który towarzyszy schyłkowej niewydolności nerek i dializoterapii.

W prezentowanej pracy wykazano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy wskaźnikiem HOMA-IR a wskaźnikami antropometrycznymi: masą ciała, DBW, wzrostem, WC i WHiR, ale nie stwierdzono istotnej korelacji z BMI. Wyniki pracy Giers i wsp. [149] również nie potwierdziły związku pomiędzy IR a BMI w grupie pacjentów leczonych IHD. Stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów korelowało dodatnio z masą ciała, DBW, BMI, WC, obwodem bioder, WHiR i WHeR. Korelacje te przemawiały za znaczeniem otyłości wisceralnej w rozwoju IR. Choć wydawałoby się, że stopień otyłości brzusznej w łączności ze stłuszczeniem wątroby powinien dodatnio korelować z nasileniem IR, nie jest to jednak zjawisko oczywiste. Badanie, przeprowadzone przez Chen i wsp. [168] w grupie pacjentów bez cukrzycy leczonych IHD, nie potwierdziło tego związku. Wykazano, że stłuszczenie wątroby najprawdopodobniej koreluje z IR, natomiast otyłość brzuszna mierzona za pomocą WC nie koreluje z IR w tej grupie pacjentów, niezależnie od jej nasilenia [168]. U badanych chorych stężenie insuliny i HOMA-IR dodatnio korelowały również ze stężeniem glukozy oraz TG. HOMA-IR korelował dodatnio ze stężeniem fruktozaminy, a fruktozamina z Hb.

Korzystne efekty leczenia nerkozastępczego, mającego pozytywny wpływ na zmniejszenie IR, potwierdziła praca Mingueza i wsp. [198], którzy wykazali, że HOMA-IR u pacjentów leczonych IHD ujemnie koreluje z eKt/V, jako wykładnikiem adekwatności IHD.

Występowanie dyslipidemii sprzyja insulinoporności [140]. W prezentowanej pracy wskaźnik HOMA-IR i stężenie insuliny korelowały dodatnio ze stężeniem TG w surowicy. Niskie stężenie HDL-Ch u pacjentów z cukrzycą było jedynym czynnikiem prognostycznym wyższego HOMA-IR [199]. Pacjenci z PChN prezentują zarówno jakościowe, jak i ilościowe zaburzenia lipemii. Zaburzenia te nasilają się wraz ze stopniem upośledzenia filtracji

kłębuszkowej [200]. Najczęściej prezentują się one w postaci dyslipidemii, która charakteryzuje się triglicerydemią i niskim stężeniem HDL-Ch. HDL-Ch, powszechnie uważany za „dobry” cholesterol, u osób zdrowych ogrywa rolę przeciwzapalną i antyoksydacyjną oraz bierze udział w odwróconym transporcie cholesterolu. U pacjentów z PChN właściwości HDL-Ch pod wpływem różnych czynników ulegają zaburzeniu [201]. Właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne HDL-Ch ulegają zmianie z powodu zmniejszonej aktywności peroksydazy glutationowej i paraoksonazy [201-202]. Dodatkowo stres oksydacyjny może powodować dysfunkcję HDL-Ch poprzez swój wpływ prozapalny [203]. Badania pacjentów hemodializowanych wykazały, że dysfunkcja HDL-Ch jest związana z wieloma chorobami współistniejącymi [204], ale także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zwiększoną śmiertelnością z powodu tych chorób [205]. Dodatkowo u hemodializowanych pacjentów obserwujemy niższe aktywności lipaz lipoproteinowej i wątrobowej oraz defekt receptorów dla VLDL i LDL-Ch. Prowadzi to do nagromadzenia VLDL, lipoprotein o średniej gęstości i remnantów chylomikronów, które ulegają oksydacji, a ich utlenione produkty mają szczególnie aterogenny potencjał i również odgrywają bardzo ważną rolę w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych w tej populacji chorych [201].

Terapeutyczne zmiany stylu życia (dieta obniżająca stężenie lipidów i regularna aktywność fizyczna) są rekomendowane i zalecane zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDIGO [206], jako pierwszy krok w leczeniu dyslipidemii u dializowanych pacjentów [209]. Zaleca się je także u pacjentów leczonych IHD, u których stwierdza się hipertriglicerydemię. Badanie prospektywne przeprowadzone w ramach prezentowanej pracy miało na celu ocenę skuteczności TLC (realizacja wyuczonych zmian stylu życia obejmujących stosowanie diety ubogolipidowej wraz z systematyczną aktywnością fizyczną) podczas zaplanowanych kolejnych ocen kliniczno-laboratoryjnych po 4, 14 i 21 tygodniach od początku interwencji.

Przeprowadzona w 14 tygodniu badania ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych wykazała, iż pierwsze 14 tygodni były najbardziej skutecznym okresem w przeprowadzonej interwencji. W tym okresie badania obserwowano najbardziej efektywną poprawę profilu lipidów w surowicy (wykazano najniższe podczas trwania fazy interwencji TLC stężenia LDL-Ch z równocześnie najwyższym uzyskanym stężeniem HDL-Ch). Poprawie profilu lipidowego w surowicy towarzyszył wzrost MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL oraz stężenia fruktozoaminy. Stężenie TG pozostawało niezmiennie podwyższone.

MDA jest naturalnym produktem peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [207-208]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowiły do 10% spożytych kalorii. Wykazano, że dieta niskotłuszczowa zmniejsza całkowity potencjał antyoksydacyjny u pacjentów leczonych przewlekłą IHD [209]. Spożycie antyutleniaczy i zmniejszona podaż antyoksydantów mogą być wiarygodnym wytłumaczeniem zwiększenia stężenia MDA-OxLDL. Wzrost stężenia przeciwciał IgG anti-OxLDL zaobserwowano podczas fazy interwencji, jako odpowiedź na zmiany stężenia badanych parametrów metabolicznych w surowicy (↑ stężenia HDL-Ch, MDA-OxLDL i fruktozoaminy, ↓ stężenia LDL-Ch).

Podczas kontynuowania TLC przez kolejne 7 tygodni obserwowano ponowny, stopniowy wzrost stężenia LDL-Ch, któremu towarzyszyło przesunięcie wspomnianych parametrów w kierunku ich wartości początkowych (↓ stężenia HDL-Ch, MDA-OxLDL i fruktozoaminy oraz ↑ stężenia LDL-Ch). Po zakończeniu trwania TLC tylko 7 pacjentów (16,7% badanych) przestało wykazywać dyslipidemię definiowaną wg kryteriów KDOQI. Należy podkreślić, że obecne badania wskazują [210], iż dysponujemy „wątpliwie skutecznymi” metodami leczenia działającymi korzystnie i dającymi w efekcie stosowania wzrost stężenia HDL-Ch u pacjentów z PChN. Hemodializowani pacjenci, którzy nadal wykazywali dyslipidemię pomimo wprowadzonych TLC, w celu dalszego poprawienia profilu lipidowego zostali zakwalifikowani do leczenia ATO przez kolejne 14 tygodni. Prawie 60% pacjentów leczonych ATO przestało wykazywać dyslipidemię definiowaną wg kryteriów KDOQI na stosunkowo niskiej dawce ATO (10-20 mg/dobę). Najbardziej widoczną poprawę profilu lipidowego surowicy obserwowano po 14 tygodniach podawania ATO (najniższe stężenie TCh, LDL-Ch i TG).

Obserwowane wyższe stężenia fruktozoaminy (w trakcie i po zakończeniu fazy TLC), która jest alternatywnym do HbA1C krótkoterminowym markerem kontroli glikemii u hemodializowanych pacjentów [211], były odzwierciedleniem wzmożonej glikacji białek podczas stosowania diety o obniżonej zawartości lipidów, ale z zawartością węglowodanów złożonych na poziomie 50-60% dziennego zapotrzebowania kalorycznego. Jednocześnie nie zaobserwowano zwiększenia stężenia glukozy w surowicy na czczo u badanych chorych. HOMA-IR nie podlegał istotnym statystycznie wpływom diety niskotłuszczowej i leczeniu ATO, chociaż jego wartość podczas trwania obu interwencji TLC + ATO stopniowo się obniżała i była najniższa po 35 tygodniach trwania całej interwencji.

Podczas stosowania ATO nie obserwowano wzrostu stężenia fruktozoaminy w surowicy, co zauważono wcześniej analizując stężenia fruktozoaminy w trakcie wprowadzania TLC.

Niniejsza praca pokazała, że wprowadzone zmiany w stylu życia mają selektywną i krótkoterminową skuteczność w leczeniu dyslipidemii u pacjentów leczonych IHD. Wykonywaną regularną aktywność fizyczną weryfikowano na podstawie odczytu wskazań krokomierza, jakkolwiek przestrzeganie zaleceń dietetycznych podlegało jedynie ocenie subiektywnej.

W prezentowanej pracy poddano również analizie porównawczej dane kliniczne pacjentów hemodializowanych z DM typu 2 i bez DM oraz z ZM i bez ZM. Nie wykazaliśmy istotnych statystycznie różnic w ocenie parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych pacjentów z DM typu 2 w porównaniu do pacjentów bez DM. U pacjentów leczonych IHD z DM typu 2 istotnie statystycznie częściej rozpoznawano chorobę niedokrwienną serca, częstość występowania zawału serca była prawie dwukrotnie większa w tej grupie. Sześciokrotnie częściej w grupie pacjentów hemodializowanych z DM typu 2 występowały zawały mięśnia serca lub udary mózgu u rodziców lub rodzeństwa. Częstość wystąpienia udaru mózgu była prawie dwukrotnie większa w porównaniu z grupą badanych bez DM typu 2, ale nie uzyskano istotności statystycznej dla tego parametru.

Hemodializowani pacjenci wykazujący cechy ZM definiowanego wg kryteriów IDF z 2005 r., charakteryzowali się znamienne wyższą suchą masą ciała w porównaniu do pacjentów bez ZM, co przekładało się również na istotną różnicę w BMI. Wykazano też wyższe wartości wskaźnika WHeR u pacjentów wykazujących cechy ZM. Jest to spowodowane istotnie większymi pomiarami obwodu pasa i bioder w tej grupie, co wskazywało na to, iż u większości pacjentów występowała otyłość centralna. Hemodializowani pacjenci spełniający kryteria rozpoznania ZM mieli dwukrotnie wyższe wartości stężenia insuliny na czczo i charakteryzowali się większym HOMA-IR, pomimo porównywalnego w obu grupach stężenia glukozy na czczo. Wartości HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z ZM wskazywały na występującą u nich IR.

Przeprowadzona ocena prospektywna wykazała, że zarówno cukrzyca typu 2 lub ZM nie wpływały istotnie ani na odpowiedź na leczenie TLC ani na leczenie atorwastatyną. W obu badanych grupach pacjentów z DM typ 2 i bez DM oraz ZM i bez ZM obserwowano podobny wpływ stosowania TLC i leczenia ATO na analizowane parametry

antropometryczne i laboratoryjne (m.in. HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktozoaminy, a także profil lipidowy surowicy).

Wiele czynników ma istotny wpływ na powstawanie zmian o podłożu miażdżycowym, ale nadal niewystarczająco wiemy, jaki wpływ na mediatory procesu miażdżycowego powoduje zmiana stylu życia. Modyfikacja stylu życia (nisko tłuszczowa dieta i codzienna aktywność fizyczna) pośrednio poprzez utratę masy ciała zmniejsza uszkodzenia wynikające z wpływu stresu oksydacyjnego i długotrwałego procesu zapalnego u pacjentów z PChN. Wprowadzone interwencje powodują również znaczącą redukcję stężenia lipidów i insuliny w surowicy w grupie chorych z PChN [212-213]. Codzienny, regularny trening aerobowy wydaje się być obiecującą terapią mającą na celu redukcję częstości i nasilenia uszkodzeń spowodowanych stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym. Roberts i wsp. [213] w 2006 r. w swoim badaniu wykazali korzystny wpływ krótkoterminowej modyfikacji stylu życia (nisko tłuszczowa dieta i intensywne ćwiczenia fizyczne) w grupie mężczyzn z ZM. Przeprowadzona interwencja spowodowała istotne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie, pomimo iż uzyskano tylko minimalną utratę masy ciała. Interesujący był fakt, że zmiany wybranych zmiennych związanych z DM (stężenie glukozy i insuliny w surowicy na czczo oraz HOMA-IR), wydawały się być korzystniejsze od zmian odnotowanych podczas leczenia metforminą [215], co wspiera pogląd, że odpowiedni styl życia może stanowić alternatywę dla tradycyjnego leczenia farmakologicznego. Wnioski z tego badania dostarczyły również dowodów, że u mężczyzn z ZM modyfikacja stylu życia powoduje poprawę profilu lipidowego i metabolicznego, zmniejsza stres oksydacyjny i nasilenie stanu zapalnego, zwiększa produkcję NO, zmniejsza aktywność komórek śródbłonna i aktywację płytek, a także zmniejsza wytwarzanie MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), markera destabilizacji blaszki miażdżycowej [213]. Pomimo tak zachęcających wyników przedstawionych prac w dalszym ciągu nie dysponujemy jednoznacznymi wynikami badań oceniających przedstawione zagadnienia w grupie pacjentów z PChN kategorii G5 leczonych IHD lub DO. Znaczenie tego problemu nasuwa konieczność kontynuowania tego kierunku badań. Próbę taką podjęli Isnard-Rouchon i wsp. [214], ocenili oni potencjalny wpływ trwającego 24 miesiące programu ćwiczeń aerobowych na układ sercowo-naczyniowy i wybrane parametry metaboliczne prowadzonego w grupie dializowanych pacjentów. Efektem przeprowadzonej interwencji była obserwowana u chorych z PChN kategorii G5 poprawa profilu lipidowego surowicy (\downarrow TCh, \downarrow TG), zmniejszenie się zapotrzebowania na leki hipotensyjne oraz spadek

częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie trwania interwencji w stosunku do grupy kontrolnej.

Do chwili obecnej posiadamy jedynie pojedyncze badania oceniające wpływ IR wyrażonej za pomocą wskaźnika HOMA-IR na śmiertelność sercowo-naczyniową chorych z PChN kategorii G5. Pierwszym badaniem w którym użyto HOMA-IR do oceny IR, aby przewidzieć śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów leczonych IHD było badanie przeprowadzone przez Shinohara i wsp. w 2002 r. [150]. W tym prospektywnym badaniu obserwacyjnym grupy 183 hemodializowanych pacjentów bez cukrzycy, Shinohara i wsp. stwierdzili, że wpływ HOMA-IR na śmiertelność sercowo-naczyniową był niezależny od wieku, stężenia CRP, BMI, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii [150]. Wyniki badania Shinohara i wsp. [150] potwierdziły opublikowane w 2013 r. wyniki Yun Li i wsp. [219], którzy przeprowadzili badanie na 66 pacjentach bez cukrzycy leczonych DO. Chińscy badacze wykazali, że HOMA-IR jest niezależnym predyktorem śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów bez cukrzycy leczonych DO. Założyli oni, że związek pomiędzy HOMA-IR i śmiertelnością sercowo-naczyniową w tej populacji jest zależny, podobnie jak w populacji ogólnej od czynników ryzyka takich, jak hiperglikemia, dyslipidemia, otyłość i stan zapalny. Pomimo, że pacjenci z wyższym HOMA-IR mieli wyższe BMI, bardziej nasilone zaburzenia lipidowe i bardziej nasilony stan zapalny, HOMA-IR był niezależnym predyktorem śmiertelności sercowo-naczyniowej po uwzględnieniu tych wszystkich czynników w badanej grupie pacjentów. Wpływ HOMA-IR na śmiertelność sercowo-naczyniową był niezależny od BMI i od stężenia CRP [219]. Wniosek ten jest tym bardziej ważny, ponieważ badania dotyczące przeżycia chorych leczonych IHD sugerują, że wysoki wskaźnik BMI jest związany z poprawą przeżycia tych pacjentów [216-218]. Badania Yun Li i wsp. [219] wykazały, że IR wyrażona przy pomocy HOMA-IR była niezależnym predyktorem śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie pacjentów z PChN bez cukrzycy. Zagadnienie to ma bardzo duże znaczenie kliniczne, ponieważ poprzez wpływ na zmniejszenie IR, jako modyfikowalnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, potencjalnie moglibyśmy obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe, a tym samym poprawić przeżycie w grupie pacjentów z PChN kategorii G5. IR wyrażona podwyższonym HOMA-IR, mogłaby być czynnikiem prognostycznym zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych IHD, co wykazali Takenaka i wsp. [220].

Jednym z celów przeprowadzonego badania była analiza przeżycia hemodializowanych chorych z dyslipidemią w odniesieniu do analizowanych parametrów

(HOMA-IR, stężenia fruktozoaminy i insuliny w surowicy oraz występowania DM typu 2 lub ZM). Analiza przeżycia wyrażona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera nie wykazała statystycznie istotnego wpływu analizowanych parametrów na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu chorób serca, śmiertelność z powodu udaru mózgu i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych łącznie. Jedynie występowanie DM typu 2 miało istotny wpływ na śmiertelność całkowitą i pograszało rokowanie hemodializowanych chorych. Przyczyny zgonów pacjentów leczonych IHD biorących udział w badaniu analizowano po zakończeniu trwającej 76 miesięcy obserwacji. W czasie badania zmarło 34 chorych. Analiza przyczyn zgonów hemodializowanych pacjentów wykazała, że zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (udar mózgu, niewydolność serca, zawał mięśnia serca, nagły zgon sercowy) stanowiły 91,2% ogólnej liczby zgonów.

Uzyskane dane, potwierdzają, że hemodializowani pacjenci należą do grupy chorych o najwyższym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych, stąd wydaje się konieczne i niezmiernie ważne poszukiwanie poddających się modyfikacji czynników ryzyka, a następnie wprowadzenie działań nastawionych na zmianę ich oddziaływania na pacjentów.

Pomimo, iż wprowadzona w badaniu interwencja TLC okazała się tylko przejściowo skuteczna i powodowała ustąpienie dyslipidemii u niewielkiego odsetka pacjentów, to wprowadzenie u wybranych hemodializowanych chorych regularnego, kontrolowanego treningu aerobowego w okresach między dializami, wydaje się bardzo korzystne i mogłoby w odpowiednio długim okresie czasu poprawić nie tylko samopoczucie, jakość życia, kondycję i sprawność ogólną pacjentów, ale poprzez wpływ na zwiększenie beztłuszczowej masy ciała i przyrost tkanki mięśniowej, przełożyć się na stopniową poprawę insulinowrażliwości wyrażonej HOMA-IR. Prawdopodobnie trening aerobowy w połączeniu z terapią farmakologiczną statyną (u pacjentów spełniających kryteria włączenia tego leku) mogłyby być uznane za działania profilaktyczne i zostać skierowane do stosunkowo młodych, jeszcze sprawnych fizycznie hemodializowanych chorych z cukrzycą typu 2, jako działania mające na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego.

7 WNIOSKI

WNIOSEK GŁÓWNY:

Lecnicze zmiany w stylu życia (TLC - stosowanie diety obniżającej stężenie lipidów i regularna aktywność fizyczna) mają selektywną i krótkoterminową skuteczność w leczeniu dyslipidemii (definiowanej wg kryteriów KDOQI, 2003) u pacjentów leczonych IHD. Dopiero zastosowanie atorwastatyny (w dawce do 20 mg/dobę) skuteczniej eliminuje dyslipidemię u chorych, którzy nie zareagowali na zmiany stylu życia. Wskaźnik HOMA-IR nie podlega istotnemu wpływowi ani TLC, ani leczenia atorwastatyną.

WNIOSKI SZCZEGÓŁOWE:

1. Kryteria KDOQI, dotyczące rozpoznawania dyslipidemii u hemodializowanych chorych, wskazują na jej występowanie u ponad 80% osób z populacji, wybranych jako zdrowa grupa kontrolna, dobrana względem płci i wieku do chorych leczonych IHD. Hemodializowani pacjenci z dyslipidemią charakteryzują się bardziej aterogennym profilem lipidów niż osoby z grupy kontrolnej.
2. Wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych chorych z dyslipidemią, niepoddawanych interwencjom korygującym stężenie lipidów we krwi, koreluje dodatnio z masą ciała, obwodem talii, WHiR, stężeniem TG i fruktozoaminy w surowicy. HOMA-IR nie koreluje z BMI i stężeniem hs-CRP chorych leczonych IHD.
3. Po 21 tygodniach stosowania TLC dyslipidemia ustępuje u około 17% pacjentów leczonych IHD, ale tylko u około 8% pacjentów nie stwierdza się dyslipidemii także po 35 tygodniach TLC. Objawem ubocznym TLC jest wzrost stężenia fruktozoaminy w surowicy.
4. Stosowanie atorwastatyny (w dawce do 20 mg/dobę) eliminuje dyslipidemię u prawie 60% hemodializowanych chorych, którzy nie zareagowali na zmiany stylu życia, a także obniża stężenie fruktozoaminy, podwyższone w związku ze stosowaną dietą niskotłuszczową.

5. Wśród hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią, chorzy na cukrzycę typu 2 lub pacjenci z zespołem metabolicznym wykazują podobną odpowiedź na TLC i leczenie atorwastatyną jak hemodializowani chorzy z dyslipidemią, niewykazujący wymienianych zaburzeń.

6. Podczas ponad 6-letniej obserwacji zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią ponad 90% ogólnej liczby zgonów hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią. Analizowane parametry metaboliczne, w tym HOMA-IR i fruktozoamina, nie wykazują istotnego wpływu na przeżycie chorych. Istotnym predyktorem skróconego przeżycia hemodializowanych pacjentów z dyslipidemią jest współwystępowanie cukrzycy typu 2.

8 STRESZCZENIE

WSTĘP:

Aterogenna dyslipidemia przyspiesza rozwój miażdżycy i wtórnych do niej powikłań sercowo-naczyniowych, co przyczynia się do zwiększonej śmiertelności chorych leczonych powtarzaną hemodializą (IHD). Insulinooporność wyrażona za pomocą HOMA-IR i aterogenna dyslipidemia towarzyszące PChN są potencjalnie dającymi się modyfikować czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych. U pacjentów z PChN wykazujących dyslipidemię, wliczając w tę grupę pacjentów leczonych IHD, terapeutyczne zmiany stylu życia (TLC) i terapia farmakologiczna mogą wpływać na stężenie frakcji LDL cholesterolu (LDL-Ch) i HDL cholesterolu (HDL-Ch), a także nie-HDL cholesterolu (nie-HDL-Ch) i triglicerydów (TG).

CELE:

Celem prezentowanej pracy była ocena działań terapeutycznych (TLC lub leczenie atorwastatyną - ATO) zastosowanych w celu zmniejszenia nasilenia dyslipidemii u pacjentów leczonych IHD. Oceniano wskaźnik insulinooporności HOMA-IR i stężenie fruktozoaminy oraz analizowano ich korelacje z wskaźnikami demograficznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi badanych chorych, podzielonych na grupy w zależności od stwierdzenia u nich cukrzycy (DM) typu 2 lub zespołu metabolicznego (ZM).

METODYKA:

Badanie miało charakter badania przekrojowego oraz prospektywnego. Badanie przekrojowe przeprowadzono u 49 chorych z dyslipidemią leczonych IHD, przed włączeniem interwencji terapeutycznych. Porównano wyniki badań demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych badanych chorych z wynikami 43 osób z grupy kontrolnej oraz wyniki hemodializowanych chorych podzielonych w zależności od współwystępowania DM typu 2 i ZM.

Badanie prospektywne składało się z wprowadzającej fazy edukacyjnej (omówienie zasad diety obniżającej stężenie lipidów we krwi oraz indywidualnie zaplanowanej zwiększonej aktywności fizycznej) trwającej 4 tygodnie oraz z fazy interwencji, trwającej 35 tygodni. Fazę interwencji rozpoczęto przeprowadzeniem badania kliniczno-

laboratoryjnego (ocena I), którego wyniki zostały wykorzystane w badaniu przekrojowym. Kolejne oceny kliniczno-laboratoryjne wykonano po 4 (ocena II), 14 (ocena III) i 21 (ocena IV) tygodniach od początku interwencji. Po 21 tygodniach od początku interwencji zakończono stosowanie TLC ze względu na ujawnienie pogorszenia się profilu lipidowego w porównaniu do wyników oceny III przeprowadzonej w 14 tygodniu interwencji. U 34 pacjentów nadal wykazujących dyslipidemię oprócz kontynuowania TLC zastosowano leczenie ATO początkowo w dawce 10 mg/dobę, trwające kolejne 14 tygodni. Po 4 tygodniach (ocena V) u pacjentów nadal wykazujących dyslipidemię początkowa dawka ATO została zwiększona do 20 mg/dobę. Leczenie ATO ukończyło 32 pacjentów, u których przeprowadzono VI ocenę kliniczno-laboratoryjną. Siedmiu pacjentom, którzy po zakończeniu fazy TLC przestali spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii, utrzymano kwalifikację do TLC przez okres całego badania.

Analizę przeżycia badanej grupy hemodializowanych pacjentów przeprowadzono po zakończeniu 6-letniej obserwacji. Oceniono wpływ HOMA-IR, stężenia insuliny i fruktozoaminy w osoczu oraz współistnienia DM i ZM na przeżycie hemodializowanych chorych z dyslipidemią. Prawdopodobieństwo przeżycia wyrażono za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

WYNIKI:

Badanie przekrojowe wykazało, iż chorzy leczeni IHD mieli wyższe stężenie TG (187 vs 136 mg/dl; $p = 0,0001$) oraz niższe stężenie HDL-Ch (38,4 vs 64,1 mg/dl; $p < 0,0001$) w porównaniu do grupy kontrolnej z dyslipidemią. Stężenia LDL-Ch, MDA-OxLDL, IgG anty-OxLDL i nie-HDL-Ch w obu grupach były porównywalne. Analiza porównawcza parametrów antropometrycznych hemodializowanych pacjentów oraz grupy kontrolnej z dyslipidemią wykazała, że pacjenci leczeni IHD charakteryzowali się większymi pomiarami obwodu pasa ($105,4 \pm 16,3$ vs $98,6 \pm 11,4$ cm; $p = 0,035$), MAUC ($33,4 \pm 4,5$ vs $30,9 \pm 2,9$ cm; $p = 0,003$), MUAMC ($29,6 \pm 3,7$ vs $26,4 \pm 3,9$ cm; $p = 0,0002$), WHiR ($0,98 \pm 0,07$ vs $0,92 \pm 0,08$; $p = 0,0005$) i WHeR ($0,65 \pm 0,10$ vs $0,60 \pm 0,07$; $p = 0,017$), co wskazywało na częstsze występowanie otyłości centralnej w tej grupie. Wartości HOMA-IR (3,52 vs 1,93; $p = 0,013$) oraz stężenie insuliny w surowicy na czczo ($15,2$ vs $8,8$ μ IU/ml; $p = 0,021$) było prawie dwukrotnie wyższe w grupie badanych niż u osób z grupy kontrolnej.

Wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów korelował z parametrami antropometrycznymi, m.in. masą ciała ($r = 0,347$; $p = 0,014$), DBW ($r = 0,357$; $p = 0,012$),

obwodem talii ($r = 0,328$; $p = 0,021$) i WHiR ($r = 0,469$; $p = 0,001$), a także ze stężeniem TG ($r = 0,473$; $p = 0,001$) i fruktozoaminy ($r = 0,336$; $p = 0,018$) w surowicy.

Najbardziej widoczny efekt po wprowadzeniu TLC zaobserwowano po 14 tygodniach od rozpoczęcia interwencji. Odnotowano wtedy najniższe stężenie LDL-Ch (114 vs 128 mg/dl; $p < 0,05$) równocześnie z wyższym stężeniem HDL-Ch (41,5 vs 37,9 mg/dl; $p < 0,05$). Obserwowanej poprawie profilu lipidowego surowicy towarzyszył wzrost stężenia fruktozoaminy (251 vs 310 mmol/l; $p < 0,05$). Tylko 7 pacjentów (16,7%) przestało spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii po 21 tygodniach prowadzenia TLC. Największą poprawę profilu lipidów po zastosowaniu TLC + ATO u pacjentów nadal wykazujących dyslipidemię stwierdzono po zakończeniu badania. Odnotowano wtedy najniższe stężenia cholesterolu całkowitego (159,5 vs 214,5 mg/dl, $p < 0,05$), LDL-Ch (87,5 vs 135,0 mg/dl; $p < 0,05$) i TG (147,5 vs 178,0 mg/dl; $p < 0,05$). Poprawie profilu lipidów w surowicy towarzyszył spadek stężenia fruktozoaminy (267 vs 288 mmol/l; $p = 0,025$). Leczenie ATO spowodowało, że 59,4% pacjentów przestało spełniać kryteria rozpoznania dyslipidemii.

Wprowadzenie TLC i zastosowanie ATO spowodowało porównywalne zmiany analizowanych parametrów metabolicznych u pacjentów z DM i bez DM oraz z ZM i bez ZM. Przeprowadzona po zakończeniu badania prospektywnego 6-letnia obserwacja wykazała, że zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły 91,2% ogólnej liczby zgonów w grupie hemodializowanych chorych z dyslipidemią. HOMA-IR, stężenie insuliny i fruktozoaminy nie wpłynęły na śmiertelność hemodializowanych chorych. Śmiertelność całkowita zależała od współistnienia DM typu 2 ($p = 0,007$).

WNIOSKI:

Terapeutyczne zmiany stylu życia mają korzystny wpływ na profil lipidowy hemodializowanych chorych, ale powodują ustępowanie dyslipidemii u niewielkiej grupy pacjentów. Dieta obniżająca stężenie lipidów w surowicy na skutek spożywania większej ilości węglowodanów wywołuje wzrost stężenia fruktozoaminy, niezależnie od współwystępowania DM typu 2. Zastosowanie ATO w połączeniu z TLC może skutecznie eliminować dyslipidemię u ponad połowy chorych, którzy nie zareagowali na zmiany stylu życia, a także obniża podwyższone stężenie fruktozoaminy. Ani TLC, ani leczenie ATO nie wpływają na wartość HOMA-IR. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią około 90% ogólnej liczby zgonów hemodializowanych chorych z dyslipidemią, a współistnienie DM typu 2 jest istotnym predyktorem skróconego przeżycia chorych.

9 ABSTRACT

INTRODUCTION

Atherogenic dyslipidemia speeds up the development of atherosclerosis which results in cardiovascular complications, which in turn lead to an increased number of deaths of patients who had been undergoing intermittent hemodialysis (IHD). Insulin resistance expressed as HOMA-IR and atherogenic dyslipidemia together with chronic kidney disease (CKD) are potentially modifiable risk factors that would trigger cardiovascular disease in patients who are undergoing hemodialysis. In CKD patients who show dyslipidemia, including a patient group which is treated with IHD, therapeutic lifestyle changes (TLC) and pharmacotherapy could potentially influence the concentration of LDL cholesterol (LDL-C) and HDL cholesterol (HDL-C), as well as non-HDL cholesterol (non-HDL-C) and triglycerides (TG).

AIM

The aim of this study was to examine the efficacy of therapies (TLC or atorvastatin therapy - ATO) that had been used in order to minimize the severity of dyslipidemia in patients who had been treated with IHD. The insulin-resistance HOMA-IR factor and the concentration of fructosamine had been examined; additionally the correlation between these two components and the demographic, clinical and laboratory test, data of the treated patients, who had been categorized as either being diagnosed with diabetes (DM) type 2 or as having been diagnosed with the metabolic syndrome (MS), were also assessed.

METHODS

This research combined cross-sectional and prospective studies. The cross-sectional study had been carried out based on the participation of 49 patients with dyslipidemia who had been undergoing IHD before any therapeutic interventions had been applied. The results from the demographic, clinical and laboratory data of the patients had been compared with the results of the 43 patients from the control group, as well as with the results of the patients who had undergone hemodialysis, and who had been divided according to whether they had been diagnosed, at the same time, with DM type 2 and MS.

The prospective study consisted of 1) the initial education phase (all patients had been briefed about ways of lowering cholesterol as well as presented with an individual plan of increased physical activity) that lasted 4 weeks, and 2) the intervention phase that lasted 35 weeks. At the start of the intervention phase, clinical and laboratory tests had been carried out (grade I), the results of which had been the basis of the cross-sectional study. The following clinical and laboratory grades had been carried out after 4 (grade II), 14 (grade III) and 21 (grade IV) weeks since the intervention phase had started. After 21 weeks since in the intervention phase had started TLC had been stopped as the lipid profile had worsened in comparison to the results from the grade III which had been carried out at 14 weeks of the intervention phase. Thirty-four patients who still had dyslipidemia TLC had been continued but ATO had also been introduced, initially at 10 mg/day which had lasted the next 14 weeks. After 4 weeks (grade V) patients with dyslipidemia still present, the initial dosage of ATO had been increased to 20 mg/day. ATO therapy had been completed by 32 patients who had been examined (grade VI) clinically and in a laboratory. Seven patients, who had completed the TLC phase and had no longer qualified for the diagnosis of dyslipidemia, remained on the TLC treatment throughout the entire study.

Survival analysis of the group of the patients undergoing hemodialysis had been carried out after the six-year observation had been concluded. The impact of HOM-IR, insulin, and fructosamine concentration in plasma had been examined as well as the coexistence of DM and MS, on the survival of patients with dyslipidemia undergoing hemodialysis. The probability of survival had been expressed using the Kaplan-Meier estimator.

RESULTS

The cross-sectional study showed that the patients treated with IHD had higher concentration of TG (187 vs 136 mg/dl; $p = 0.0001$) as well as reduced concentration of HDL-C (38.4 vs 64.1 mg/dl; $p < 0.0001$) in comparison to the control group with dyslipidemia. The concentration of LDL-C, MDA-OxLDL, IgG anti-OxLDL and non-HDL-C, in both groups had been comparable. The comparison analysis of the anthropometric parameters of the patients undergoing hemodialysis as well as the control group with dyslipidemia indicated that patients undergoing the IHD treatment had been noted to have a bigger waist measurements (105.4 ± 16.3 vs 98.6 ± 11.4 cm; $p = 0.035$), MAUC (33.4 ± 4.5 vs 30.9 ± 2.9 cm; $p = 0.003$), MUAMC (29.6 ± 3.7 vs 26.4 ± 3.9 cm; $p = 0.0002$), WHiR

(0.98 ± 0.07 vs 0.92 ± 0.08 ; $p = 0.0005$) and WHeR (0.65 ± 0.10 vs 0.60 ± 0.07 ; $p = 0.017$) which had indicated that central obesity was more prevalent in this group. HOMA-IR markers (3.52 vs 1.93 ; $p = 0.013$) as well as insulin concentration in the fasting serum (15.2 vs 8.8 $\mu\text{IU/ml}$; $p = 0.021$) were almost twice as high in the studied group than in the control group.

HOMA-IR of the patients undergoing hemodialysis correlated with anthropometric parameters, body mass ($r = 0.347$; $p = 0.014$), DWB ($r = 0.357$; $p = 0.012$), waist circumference ($r = 0.328$; $p = 0.021$) and WHiR ($r = 0.469$; $p = 0.001$) as well as TG ($r = 0.473$; $p = 0.001$) and fructosamine concentrations in serum ($r = 0.336$; $p = 0.018$).

The most visible effect, after the introduction of TLC, had been observed after 14 weeks from the beginning of the intervention. At this time, the lowest concentration of LDL-C (114 vs 128 mg/dl ; $p < 0.05$) had been noted together with a higher concentration of HDL-C (41.5 vs 37.9 mg/dl ; $p < 0.05$). The observable improvement of a lipid profile had been accompanied by an increase of fructosamine concentration (251 vs 310 mmol/l ; $p < 0.05$). After 21 weeks of TLC, only 7 patients (16.7%) had stopped matching the diagnostic criteria for dyslipidemia. The greatest improvement in a lipid profile after TLC + ATO in patients still diagnosed with dyslipidemia had been found after the study had ended, it is at this point when the lowest concentration of total cholesterol (159.5 vs 214.5 mg/dl ; $p < 0.05$), LDL-C (87.5 vs 135.0 mg/dl ; $p < 0.05$) and TG (147.5 vs 178.0 mg/dl ; $p < 0.05$), an improvement of lipid profile in blood serum had been accompanied by a decrease of fructosamine concentration (267 vs 288 mmol/l ; $p = 0.025$). ATO treatment had resulted in that 59.4% of patients had not met the diagnostic criteria for dyslipidemia.

The introduction of TLC and ATO therapy had resulted in a comparable change to the analyzed metabolic parameters in patients with DM and without DM as well as with MS and without MS. The six-year observation carried out after the prospective study had been concluded, indicated that deaths due to cardiovascular problems accounted for 91.2% of the total number of deaths in the patients diagnosed with dyslipidemia who had undergone hemodialysis. HOMA-IR, the concentration on insulin and fructosamine had not affected the mortality of patients treated with hemodialysis. The impact of DM type 2 on total mortality had been established ($p = 0.007$).

CONCLUSIONS

Although therapeutic lifestyle changes have a positive impact on the lipid profile of the patients undergoing hemodialysis, they lead to a decrease in dyslipidemia in only a small number of patients. A diet that decreases the serum concentration of lipids as a result of an increased intake of carbohydrates had led to an increase of fructosamine concentration, independently of the coexistence of DM type 2. ATO therapy together with TLC could lead to an effective elimination of dyslipidemia in over half of patients who had not been receptive to lifestyle changes as well as lower the concentration of fructosamine. Neither TLC nor ATO treatment affects the level of HOMA-IR. Deaths due to cardiovascular problems amounted to about 90% of the total number of deaths of patients diagnosed with dyslipidemia, and a coexistence of DM type 2 is another important predictor of a shortened life-span.

10 PIŚMIENNICTWO

1. Wesołowski P., Wańkiewicz Z.: *Insulinooporność - metody rozpoznawania i następstwa kliniczne*. Nefrol Dial Pol. 2011; 15: 243 - 246.
2. Moller D.E., Flier J.S.: *Insulin resistance - mechanisms, syndromes and implications*. N Engl J Med. 1991; 325: 938 - 948.
3. Backer A.B., Roth R.A.: *Insulin receptor structure and function in normal and pathological conditions*. Annu Rev Med. 1990; 41: 99 - 115.
4. Sygitowicz G., Sitkiewicz D.: *Zespół metaboliczny w aspekcie zaburzeń związanych z insulinoopornością*. In Vitro Expl. 2010; 1: 3 - 8.
5. Guarnieri G., Zanetti M., Vinici P., Cattin M.R. et al.: *Insulin resistance in chronic uremia*. J Ren Nutr. 2009; 19: 4 - 20.
6. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S. et al.: *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2010*. Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Gdańsk 2013.
7. Giers K., Niemczyk S.: *Insulinooporność w przewlekłej chorobie nerek*. Nefrol Dial Pol. 2009; 13: 254 - 258.
8. Liao M.T., Sung C.C., Hung K.C., Wu C.C. et al.: *Insulin resistance in patients with chronic kidney disease*. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012: 691369.
9. Kurella M., Lo J.C., Chertow G. M.: *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults*. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 2134 - 2140.
10. Ryu S., Chang Y., Woo H.Y., Lee K.B. et al.: *Time - dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes*. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 59 - 69.
11. Chen J., Gu D., Chen C.S., Wu X. et al.: *Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults*. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 1100 - 1106.
12. Thomas G., Sehgal A.R., Kashyap S.R., Srinivas T.R. et al.: *Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 2364 - 2373.
13. Peng Y.S., Chiu Y.L., Chen H.Y., Yang J.Y. et al.: *Decreased high - density lipoprotein cholesterol is associated with inflammation and insulin resistance in non - diabetic haemodialysis patients*. Nephrology (Carlton). 2010; 15: 692 - 699.
14. Shoi T., Emoto M., Nishizawa Y.: *HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients*. Nephron. 2001; 89: 348 - 349.
15. Giugliano D., Ceriello A., Esposito K.: *The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 677 - 685.
16. Palaniappan L., Carnethon M.R., Wang Y., Hanley A.J. et al.: *Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes Care. 2004; 27: 788 - 793.
17. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: *Inflammation and insulin resistance*. J Clin Invest. 2006; 116: 1793 - 1801.
18. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: *The metabolic syndrome*. Lancet. 2005; 365: 1415 - 1428.

19. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A. et al.: *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation. 2005; 112: 2735 - 2752.
20. Kahn B.B., Flier J.S.: *Obesity and insulin resistance*. J Clin Invest. 2000; 106: 473 - 481.
21. Kershaw E.E., Flier J.S.: *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2548 - 2556.
22. Perry C., Sattar N., Petrie J.: *Adipose tissue: passive sump or active pump?* Br J Diabetes Vasc Dis. 2001; 1: 110 - 114.
23. Fliser D., Kielstein J.T., Menne J.: *Insulin resistance and renal disease*. Contrib Nephrol. 2006; 151: 203 - 211.
24. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D., Hendler R. et al.: *Insulin resistance in uremia*. J Clin Invest. 1981; 67: 563 - 568.
25. Smith D., DeFronzo R.A.: *Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects*. Kidney Int. 1982; 22: 54 - 62.
26. Shinohara K., Shoji T., Emoto M., Tahara H. et al.: *Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end - stage renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 1894 - 1900.
27. Wesołowski P., Saracyn M., Nowak Z., Wańkowicz Z.: *Insulinooporność jako nowy cel terapeutyczny u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializoterapii*. Pol Arch Med Wewn. 2010; 120: 54 - 57.
28. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.: *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis. 1998; 5: 112 - 119.
29. Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W., Van Manen J.G. et al.: *Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis*. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 2851 - 2860.
30. Muntner P., He J., Hamm L., Loria C. et al.: *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 745 - 753.
31. Becker B.N., Himmelfarb J., Henrich W.L, Hakim R.M.: *Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non - traditional cardiac risk factors*. J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 475 - 486.
32. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., Dwyer J.T. et al.: *Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients*. Kidney Int. 2000; 58: 353 - 362.
33. Grzegorzewska A.E.: *Zespół metaboliczny u dializowanych chorych. Diagnostyka i insulinooporność*. Pol Merk Lek. 2010; 28: 162 - 165.
34. Mak R.H., DeFronzo R.A.: *Glucose and insulin metabolism in uremia*. Nephron. 1992; 61: 377 - 382.
35. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T., Nagase M.: *Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end - stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 65 - 70.
36. Bailey J.L.: *Insulin resistance and muscle metabolism in chronic kidney disease*. Endocrinol. 2013; 329606, 1 - 14.

37. Rabkin R., Simon N.M., Steiner S., Colwell J.A.: *Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man.* N Engl J Med. 1970; 282: 182 - 187.
38. Mondon C.E., Dolkas C.B., Reaven G.M.: *Effect of acute uremia on insulin removal by the isolated perfused rat liver and muscle.* Metabolism. 1978; 27: 133 - 142.
39. Stenvinkel P.: *Inflammation in end - stage renal disease - a fire that burns within.* Contrib Nephrol. 2005; 149: 185 - 199.
40. Ikizler T.A.: *Nutrition, inflammation and chronic kidney disease.* Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008; 17: 162 - 167.
41. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: *Inflammation and insulin resistance.* J Clin Invest. 2006; 116: 1793 - 1801.
42. Axelsson J., Rashid Qureshi A., Suliman M.E., Honda H. et al.: *Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end - stage renal disease.* Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1222 - 1229.
43. Ramos L.F., Shintani A., Ikizler T.A., Himmelfarb J.: *Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD.* J A Soc Nephrol. 2008; 19: 593 - 599.
44. Zhao W., Swanson S.A., Ye J., Li X. et al.: *Reactive oxygen species impair sympathetic vasoregulation in skeletal muscle in angiotensin II - dependent hypertension.* Hypertension. 2006; 48: 637 - 643.
45. Díez J.J., Iglesias P., Fernández-Reyes M.J., Aguilera A. et al.: *Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end - stage renal disease.* Clin Endocrinol. (Oxf). 2005; 62: 242 - 249.
46. Stenvinkel P.: *Leptin and its clinical implications in chronic renal failure.* Miner Electrolyte Metab. 1999; 25: 298 - 302.
47. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lönnqvist F.: *Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 1321 - 1325.
48. Esteghamati A., Khalilzadeh O., Anvari M., Rashidi A. et al.: *Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment - estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity.* Metab Syndr Relat Disord. 2009; 7: 447 - 452.
49. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., Fryer L.G. et al.: *Leptin stimulates fatty - acid oxidation by activating AMP - activated protein kinase.* Nature. 2002; 415: 339 - 343.
50. Teta D.: *Adipokines as uremic toxins.* J Ren Nutr. 2012; 22: 81 - 85.
51. Kadowaki T., Yamauchi T.: *Adiponectin and adiponectin receptors.* Endocr Rev. 2005; 26: 439 - 451.
52. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Benedetto F.A. et al.: *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end - stage renal disease.* J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 134-141.
53. Iwashima Y., Horio T., Kumada M., Suzuki Y. et al.: *Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease.* Am J Cardiol. 2006; 98: 1603 - 1608.
54. Cohen G., Hörl W.H.: *Resistin as a cardiovascular and atherosclerotic risk factor and uremic toxin.* Semin Dial. 2009; 22: 373 - 377.

55. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R., Heimbürger O. et al.: *Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance.* *Kidney Int.* 2006; 69: 596 - 604.
56. Kielstein J.T., Becker B., Graf S., Brabant G. et al.: *Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease.* *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 62 - 66.
57. Chang Y.H., Chang D.M., Lin K.C., Shin S.J. et al.: *Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review.* *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 515 - 527.
58. Axelsson J., Witasp A., Carrero J.J., Qureshi A.R. et al.: *Circulating levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD.* *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 237 - 244.
59. Chonchol M., Scragg R.: *25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Kidney Int.* 2007; 71: 134 - 139.
60. Levin A., Bakris G.L., Molitch M., Smulders M. et al.: *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease.* *Kidney Int.* 2007; 71: 31 - 38.
61. Baynes K.C., Boucher B.J., Feskens E.J., Kromhout D.: *Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men.* *Diabetologia.* 1997; 40: 344 - 347.
62. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F.: *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.* *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820 - 825
63. Mak R.H., Turner C., Haycock G.B., Chantler C.: *Secondary hyperparathyroidism and glucose intolerance in children with uremia.* *Kidney Int Suppl.* 1983; 16: 128 - 133.
64. Lu K.C., Shieh S.D., Lin S.H., Chyr S.H. et al.: *Hyperparathyroidism, glucose tolerance and platelet intracellular free calcium in chronic renal failure.* *Q J Med.* 1994; 87: 359 - 365.
65. Klaboch J., Opatrná S., Matoušovic K., Schück O.: *End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis.* *Vnitr Lek.* 2012; 58: 519 - 524.
66. Goldberg A.P., Hagberg J.M., Delmez J.A., Haynes M.E.: *Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients.* *Kidney Int.* 1980; 18: 754 - 761.
67. Mak R.H.: *Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia.* *J Pediatr.* 1996; 129: 97 - 104.
68. Wesołowski P., Saracyn M., Nowak Z., Wańkiewicz Z.: *Dializoterapia otrzewnowa a insulinooporność u chorych z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu nefropatii niecukrzycowej.* *Pol Merk Lek.* 2008; 24, 359 - 363.
69. Czyżewska M., Wolska A., Cwiklińska A., Kortas-Stempak B. et al.: *Zaburzenia metabolizmu lipoprotein w zespole metabolicznym.* *Postepy Hig Med Dosw.*, 2010; 64: 1 - 10.
70. Mamcarz A.: *Zespół metaboliczny.* Warszawa 2008; 65 - 69, 145 - 152.
71. El-Atat F.A., Stas S.N., McFarlane S.I., Sowers J.R.: *The Relationship between hiperinsulinemia, hypertension and progressiv renal disease.* *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2816 - 2827.
72. Raynaud E., Pérez-Martin A., Brun J., Aïssa-Benhaddad A. et al.: *Relationships between fibrinogen resistance and insulin.* *Atherosclerosis.* 2000; 150: 365 - 370.
73. Grant P.J.: *Diabetes mellitus as a prothrombotic condition.* *J Intern Med.* 2007; 262: 157 - 172.

74. Pham H., Utzschneider K.M., de Boer I.H.: *Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20: 640 - 646.
75. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. *Am J Physiol*. 1979; 237: 214 - 223.
76. Bergman R.N.: *Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal - model approach*. *Diabetes*. 1989; 38: 1512 - 1527.
77. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A. et al.: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta - cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia*. 1985; 28: 412 - 419.
78. Patarrão R.S., Lutt W.W., Macedo M.P.: *Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity*. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 9: 65 - 73.
79. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C. et al.: *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57 - 63.
80. Strączkowski M., Stępień A., Kowalska I., Kinałska I.: *Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique*. *Med Sci Monit*. 2004; 10: 480 - 484.
81. Bastürk T., Unsal A.: *Is Insulin Resistance a Risk Factor for the Progression of Chronic Kidney Disease?* *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34: 111 - 115.
82. Medycyna.nauk.net/121-1-22-Fruktozamina 2015.12.06
83. Bozdog S., Oguz S.S., Gokmen T., Tunay Z. et al.: *Serum fructosamine and retinopathy of prematurity*. *Indian J Pediatr*. 2011; 78: 1503 - 1509.
84. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. *Diabetes*. 1995; 44: 968 - 983.
85. Selvin E., Rawlings A.M., Grams M., Klein R. et al.: *Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 279 - 288.
86. Youssef D., El Abbassi A., Jordan R.M., Peiris A.N.: *Fructosamine - an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review*. *Tenn Med*. 2008; 101: 31 - 33.
87. www.labtestsonline.pl 2015.12.06.
88. Chen H.S., Wu T.E., Lin H.D., Jap T.S. et al.: *Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4*. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 867 - 874.
89. Mittman N., Desiraju B., Fazil I., Kapupara H. et al.: *Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients*. *Kidney Int Suppl*. 2010; 117: 41 - 45.
90. Karolkiewicz J.: *Wpływ stresu oksydacyjnego na strukturę i funkcję komórek oraz konsekwencje wynikające z uszkodzeń wolnorodnikowych - związek z procesami starzenia*. *Gerontol Pol*. 2011; 19: 59 - 67.
91. Voss P., Siems W.: *Clinical oxidation parameters of aging*. *Free Radic Res*. 2006; 40: 1339 - 1349.

92. Siennicka A., Zapolska-Downar D.: *Modyfikacja lipoprotein niskiej gęstości i ich wpływ na rozwój blaszki miażdżycowej*. Czynniki Ryzyka. 2003; 4: 30 - 39.
93. Krauss R.M.: *Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2004; 27: 1496 - 1504.
94. Alving C.R., Wassef N.M.: *Naturally occurring antibodies to cholesterol: a new theory of LDL cholesterol metabolism*. Immunol Today. 1999; 20: 362 - 366.
95. Itabe H., Obama T., Kato R.: *The Dynamics of Oxidized LDL during Atherogenesis*. J Lipids. 2011; 418313, 1 - 9.
96. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K. et al.: *Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes*. Circulation. 2001; 103: 1955 - 1960.
97. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S., Van de Werf F. et al.: *Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease*. Circulation. 1998; 98: 1487 - 1494.
98. Guldiken B., Guldiken S., Turgut B., Turgut N. et al.: *The roles of oxidized low - density lipoprotein and interleukin - 6 levels in acute atherothrombotic and lacunar ischemic stroke*. Angiology. 2008; 59: 224 - 229.
99. Lee Y.K., Lee D.H., Kim J.K., Park M.J. et al.: *Lysophosphatidylcholine, oxidized low - density lipoprotein and cardiovascular disease in Korean hemodialysis patients: analysis at 5 years of follow - up*. J Korean Med Sci. 2013; 28: 268 - 73.
100. Tsimikas S., Brilakis E.S., Miller E.R., McConnell J.P. et al.: *Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease*. The New England Journal of Medicine. 2005; 352: 46 - 57.
101. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S., Van de Werf F. et al.: *Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease*. Circulation. 1998; 98: 1487 - 1494.
102. Holvoet P., Mertens A., Verhamme P., Bogaerts K. et al.: *Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 844 - 848.
103. Suzuki T., Kohno H., Hasegawa A., Toshima S. et al.: *Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease*. Clin Biochem. 2002; 35: 347 - 353.
104. Expert Panel on Detection: *Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA. 2001; 285: 2486 - 2497.
105. Scarpioni R., Ricardi M., Albertazzi V., Melfa L.: *Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins*. World J Nephrol. 2012; 1: 184 - 194.
106. Kuliszkievicz-Janus M., Mohamed A.S., Abod N.: *Biologia lipoproteiny HDL i jej przeciwmiażdżycowe działanie*. Postepy Hig Med Dosw. 2006; 60: 307 - 315.
107. Moradi H., Pahl M.V., Elahimehr R., Vaziri N.D.: *Impaired antioxidant activity of high - density lipoprotein in chronic kidney disease*. Transl Res. 2009; 153: 77 - 85.
108. Ritz E., Wanner C.: *Lipid abnormalities and cardiovascular risk in renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 1065 - 1070.

109. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease*. American Journal of Kidney Diseases. 2003; 4: 3 - 93.
110. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements. International Society of Nephrology. 2013; 3: 164.
111. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O. et al.: *Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych*. Kardiologia Polska. 2016; 74, 11: 1234 - 1318.
112. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I. et al.: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. Eur Heart J. 2012; 33: 1635 - 1701.
113. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J. et al.: *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension. 2003; 42: 1050 - 1065.
114. Jaroszynski A.J., Książek A.: *Nerki a układ krążenia*. Książek A., Rutkowski B. Nefrologia. Wyd. Czelej, Lublin 2004; 446 - 464.
115. Wozakowska-Kaplon B., Barylski M., Salwa P., Filipiak K.J. et al.: *Zalecenia postępowania w dyslipidemii - propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych*. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6: 261 - 282.
116. Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A.: *The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta - analysis of randomized trials*. CMAJ. 2008; 178: 576 - 584.
117. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E. et al.: *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta - analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet. 2010; 13: 1670 - 1681.
118. Wanner C., Krane V., März W., Olschewski M. et al.: *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med. 2005; 353: 238 - 248.
119. Rydzewska-Rosolowska A., Rydzewski A.: *Statyny w chorobach nerek*. Choroby Serca i Naczyń 2010; 4: 193 - 200.
120. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H. et al. (AURORA Study Group): *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med. 2010; 362: 1450.
121. März W., Genser B., Drechsler C., Krane V. et al.: *German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low - density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1316 - 1325.
122. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J. et al. (SHARP Investigators): *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo - controlled trial*. Lancet. 2011; 377: 2181 - 2192.
123. Scarpioni R., Ricardi M., Albertazzi V., Melfa L.: *Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins*. World J Nephrol. 2012; 1: 184 - 194.
124. Kouw P.M., Olthof C.G., Wee P.M.I., Oe P.L. et al.: *Assessment of post - dialysis dry weight: An application of the conductivity measurement method*. Kidney Int. 1992; 41: 440 - 444.

125. CCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
126. Kennedy J.W., Carey R.N., Coolen R.B. et al.: *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (EP9-A)*. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.
127. Instrukcja BIOMEDICA/ MDA-OxLDL-ELISA. BIOMEDICA Medizinproducte GmbH& Co KG, grudzień 2011.
128. Instrukcja BIOMEDICA/ OLAB IgG OxLDL – ELISA. BIOMEDICA Medizinproducte GmbH&Co KG, styczeń 2013.
129. Jelliffe D.B.: *The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world)*. Monogr Ser World Health Organ. 1966; 53: 77.
130. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: *Estimation of the concentration of low - density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem. 1972; 18: 499 - 502.
131. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A.: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta - cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia. 1985; 28: 412 - 419.
132. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: *The metabolic syndrome - a new worldwide definition*. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Lancet. 2005; 366: 1059 - 1062.
133. Vázquez E., Sánchez-Perales C., García-García F., García-Cortés M.J. et al.: *Sudden death in incident dialysis patients*. Am J Nephrol. 2014; 39: 331 - 336.
134. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D. et al.: *Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Am J Kidney Dis. 2014; 63: A7.
135. Zhe X.W., Zeng J., Tian X.K., Chen W. et al.: *Pulse Wave Velocity is associated with metabolic syndrome components in CAPD patients*. Am J Nephrol. 2008; 28: 641 - 646.
136. Floege J., Gillespie I.A., Kronenberg F., Anker S.D. et al.: *Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort*. Kidney Int. 2015; 87: 996 - 1008.
137. Mailloux L., Henrich W.L.: *Patient survival and maintenance dialysis*. www.uptodate.com 2017; 10.
138. *Dialysis patient mortality rates fall more than 20% in five years*. www.healio.com 2015; 11.
139. Kitty J.J., Lindholm B., Goldsmith D., Fliser D. et al.: *Cardiovascular and non - cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link?* Kidney International Supplements 2011; 1: 21 - 23.
140. Nishizawa Y., Shoji T., Emoto M., Koyama H. et al.: *Roles of metabolic and endocrinological alterations in atherosclerosis and cardiovascular disease in renal failure: another form of metabolic syndrome*. Semin Nephrol. 2004, 24, 423 - 425.
141. Smith D., DeFronzo R.A.: *Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects*. Kidney Int. 1982; 22: 54 - 62.
142. Phukan R.R., Goswami R.K.: *Unusual Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Diseases*. J Clin Diagn Res. 2017; 11: BC01 - BC04.

143. Moradi H., Streja E., Kashyap M.L., Vaziri N.D. et al.: *Elevated high - density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1554 - 1562.
144. Spoto B., Pisano A., Zoccali C.: *Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review.* Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 311: F1087 - F1108.
145. Tririgoff M.L., Shintani A., Himmelfarb J., Ikizler T.A.: *Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3 - 4 chronic kidney disease patients.* Am J Clin Nutr. 2007; 86: 1642 - 1648.
146. Fliser D., Pacini G., Engelleiter R., Kautzky-Willer A. et al.: *Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease.* Kidney Int. 1998; 53: 1343 - 1347.
147. Becker B., Kronenberg F., Kielstein J.T., Haller H. et al.: *Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study.* J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1091 - 1098.
148. Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P., Cattin M.R. et al.: *Insulin resistance in chronic uremia.* J Ren Nutr. 2009; 19: 20 - 24.
149. Giers K., Niemczyk S., Szamotulska K., Romejko-Ciepielewska K. et al.: *Visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in hemodialyzed patients.* Med. Sci Monit. 2015; 20: 557 - 562.
150. Shinohara K., Shoji T., Emoto M., Tahara H. et al.: *Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end - stage renal disease.* J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 1894 - 1900.
151. Axelsson J., Heimbürger O., Lindholm B., Stenvinkel P.: *Adipose tissue and its relations to inflammation: the role of adipokines.* J Ren Nutr. 2005; 15: 131 - 136.
152. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lönnqvist F.: *Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 1321 - 1325.
153. Beige J., Heipmann K., Stumvoll M., Körner A. et al.: *Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology.* Expert Opin Ther Targets. 2009; 13: 163 - 173.
154. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R., Heimbürger O. et al.: *Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance.* Kidney Int. 2006; 69: 596 - 604.
155. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T., Nagase M.: *Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end - stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis.* Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 65 - 70.
156. Chirakarnjanakorn S., Navaneethan S.D., Francis G.S., Tang W.H.: *Insulin resistance in dialysis versus one dialysis end stage renal disease patients without diabetes.* Int J Cardiol. 2017; 232: 12 - 23.
157. Johansen K.L., Chertow G.M., Ng A.V., Mulligan K. et al.: *Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls.* Kidney Int. 2000; 57: 2564 - 2570.
158. Leikis M.J., McKenna M.J., Petersen A.C., Kent A.B. et al.: *Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration.* Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 488 - 495.

159. McIntyre C.W., Selby N.M., Sigrist M., Pearce L.E. et al.: *Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease.* Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2210 - 2216.
160. Quero A., Fernández C., Fernández G., Gomez J.: *Study of serum albumin and BMI as nutritional markers in hemodialysis patients.* Nutr Hosp. 2014; 31: 1317 - 1322.
161. Noori N., Kovesdy C.P., Bross R., Lee M. et al.: *Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis. 2011; 57: 130 - 139.
162. Arkouche W.: *Body composition in maintenance dialysis patients.* Nephrol Ther. 2009; 5: 309 - 312.
163. Siew E.D., Pupim L.B., Majchrzak K.M., Shintani A. et al.: *Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non - diabetic chronic hemodialysis patients.* Kidney Int. 2007; 71: 146 - 152.
164. Ohkawa S., Odamaki M., Ikegaya N., Hibi I. et al.: *Association of age with muscle mass, fat mass and fat distribution in non - diabetic hemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 945 - 951.
165. Boettcher M., Machann J., Stefan N., Thamer C. et al.: *Intermuscular adipose tissue (IMAT): association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity.* J Magn Reson Imaging. 2009; 29: 1340 - 1345.
166. Miljkovic I., Kuipers A.L., Kammerer C.M., Wang X. et al.: *Markers of inflammation are heritable and associated with subcutaneous and ectopic skeletal muscle adiposity in African ancestry families.* Metab Syndr Relat Disord. 2011; 9: 319 - 326.
167. Schrauwen P.: *High - fat diet, muscular lipotoxicity and insulin resistance.* Proc Nutr Soc. 2007; 66: 33 - 41.
168. Chen H.Y., Lin C.C., Chiu Y.L., Hsu S.P. et al.: *Liver fat contents, abdominal adiposity and insulin resistance in non - diabetic prevalent hemodialysis patients.* Blood Purif. 2014; 38: 55 - 61.
169. Satirapoj B., Supasynth O., Phantana-Angkul P., Ruangkanchanasetr P. et al.: *Insulin resistance in dialysis versus non dialysis end stage renal disease patients without diabetes.* J Med Assoc Thai. 2011; 94: S8 - S93.
170. Sit D., Kadiroglu A.K., Kayabasi H., Yilmaz M.E.: *The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease.* Adv Ther. 2006; 23: 988 - 998.
171. Akalin N., Koroglu M., Harmankaya O., Akay H. et al.: *Comparison of insulin resistance in the various stages of chronic kidney disease and inflammation.* Ren Fail. 2015; 37: 237 - 240.
172. Niemczyk S., Szamotulska K., Giers K., Jasik M. et al.: *Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients.* Med Sci Monit. 2013; 19: 592 - 598.
173. Reaven G.M., Lerner R.L., Stern M.P., Farquhar J.W.: *Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.* J Clin Invest. 1967; 46: 1756 - 1767.
174. Olefsky J.M., Farquhar J.W., Reaven G.M.: *Reappraisal of the role of insulin in hypertiglyceridemia.* Am J Med. 1974; 57: 551 - 560.
175. Tobey T.A., Greenfield M., Kraemer F., Reaven G.M.: *Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics, and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man.* Metabolism. 1981; 30: 165 - 171.

176. Reaven G.M.: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes. 1988; 37: 1595 - 1607.
177. Jeppesen J., Hollenbeck C.B., Zhou M.Y., Coulston A.M. et al.: *Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia.* Arterioscler Throm Vasc Biol. 1995; 15: 320 - 324.
178. Kim H.S., Abbasi F., Lamendola C., McLaughlin T. et al.: *Effect of insulinresistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women.* Am J Clin Nutr. 2001; 74: 592 - 595.
179. Reaven G.M., Greenfield M.S.: *Diabetic hypertriglyceridemia: evidence for three clinical syndromes.* Diabetes 1981; 30: 66 - 75.
180. Lewis G.F.: *Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production.* Curr Opin Lipidol. 1997; 8: 146 - 153.
181. Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens Ch., Buring J.E. et al.: *Low - density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction.* JAMA. 1988; 260: 1917 - 1921.
182. Laws A., Reaven G.M.: *Evidence for an independent relationship between insulin resistance and casting plasma HDL - cholesterol, triglyceride and insulin concentrations.* J Intern Med. 1992; 231: 25 - 30.
183. Swenson T.L.: *The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism.* Diabetes Metab Rev. 1991; 7: 139 - 153.
184. Brinton E.A., Eisenberg S., Breslow J.L.: *Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution.* Arterioscler Thromb. 1994; 14: 707 - 720.
185. McLaughlin T., Reaven G.M., Abbasi F., Lamendola C. et al.: *Is there a simple way to identify insulin - resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?* Am J Cardiol. 2005; 96: 399 - 404.
186. Reaven GM.: *Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease.* Panminerva Med. 2005; 47: 201 - 210.
187. Kurşat S., Colak H.B., Toraman A., Tekçe H. et al.: *Relationship of insulin resistance in chronic hemodialysis patients with inflammatory indicators, malnutrition, echocardiographic parameters and 24 hour ambulatory blood pressure monitoring.* Scand J Urol Nephrol. 2010, 44, 257 - 264.
188. Borazan A., Binici D.N.: *Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients.* Ren Fail. 2010, 32, 198 - 202.
189. Martins C., Mazza do Nascimento M., Pecoits-Filho R., Leinig C. et al.: *Insulin resistance is associated with circulating fibrinogen levels in nondiabetic patients receiving peritoneal dialysis.* J Ren Nutr. 2007; 17: 132 - 137.
190. Garber A.J.: *The metabolic syndrome.* Med Clin North Am. 2004; 88: 837 - 846.
191. Meigs J.B.: *Epidemiology of the insulin resistance syndrome.* Curr Diab Rep. 2003; 3: 737 - 739.
192. Festa A., D'Agostino R. Jr, Howard G., Mykkanen L. et al.: *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS).* Circulation. 2000; 102: 42 - 47.

193. Lee K.U.: *Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome*. Diabetes Res Clin Pract. 2001; 54: S29 - S33.
194. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. Tomassetti S. et al.: *Nonalcoholic fatty liver disease: A future of the metabolic syndrome*. Diabetes. 2001; 50: 1844 - 1850.
195. De Vinuesa S.G., Goicoechea M., Kanter J., Puerta M. et al.: *Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade*. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: S206 - S212.
196. Lloyd-Johns D.M., Liu K., Tian L., Greenland P.: *Narrative review: assessment of C - reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease*. Ann. Intern.Med. 2006; 145: 35 - 42.
197. Cannon Ch. P.: *PROVE-IT TIMI 22 Study.Potential effects on critical pathways for acute coronary syndrome*. Crit Pathways in Cardiol. 2003; 2: 188 - 196.
198. Mínguez C., López-Suarez A., Soto M.J., Ceballos M. et al.: *Renal failure and insulin resistance: effect of the dialysis dose*. Rev Clin Esp. 2007; 207: 440 - 444.
199. Bodlaj G., Berg J., Pichler R., Biesenbach G.: *Prevalence, severity and predictors of HOMA - estimated insulin resistance in diabetic and nondiabetic patients with end - stage renal disease*. J Nephrol. 2006; 19: 607 - 612.
200. Keane W.F., Tomassini J.E., Neff D.R.: *Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis*. J Atheroscler Thromb. 2013; 20: 123 - 133.
201. Epstein M., Vaziri N.D.: *Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease*. Nat Rev Nephrol. 2012; 8: 214 - 223.
202. Moradi H., Vaziri N.D., Kashyap M.L., Said H.M. et al.: *Role of HDL dysfunction in end - stage renal disease: a double - edged sword*. J Ren Nutr. 2013; 23: 203 - 206.
203. Navab M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Anantharamaiah G.M. et al.: *The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis*. J Lipid Res. 2009; 50: 145 - 149.
204. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Kamranpour N., Fogelman A.M. et al.: *HDL - inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients*. Kidney Int. 2007; 72: 1149 - 1156.
205. Honda H., Ueda M., Kojima S., Mashiba S. et al.: *Oxidized high - density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients*. Atherosclerosis. 2012; 220: 493 - 501.
206. Wanner C., Tonelli M., Cass A., Garg A.X. et al.: *KDIGO Clinical Practise Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient*. Kidney Int. 2014; 85: 1303 - 1309.
207. Janero D.R.: *Malondialdehyde and Thiobarbituric acid - reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury*. Free Radic Biol Med. 1990; 9: 515 - 540.
208. Halliwell B., Chirico S.: *Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance*. Am J Clin Nutr. 1993; 57: 715 - 725.
209. Mastalerz-Migas A., Reksa D., Pokorski M., Steciwko A. et al.: *Comparsion of a statin vs. hypolipemic diet on the oxidant status in hemodialyzed patients with chronic renal failure*. J Physiol Pharmacol. 2007; 58: 36 - 370.
210. Speer T., Zewinger S., Fliser D.: *Uraemic dyslipidemia revisited: role of high - density lipoprotein*. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 2456 - 2463.

211. Mittman N., Desiraju B., Fazil I., Kapupara H. et al.: *Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients*. *Kidney Int Suppl.* 2010; 117: 41 - 45.
212. Tucker P.S., Scanlan A.T., Dalbo V.J.: *Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease*. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 806358.
213. Roberts C.K., Won D., Pruthi S., Kurtovic S. et al.: *Effect of a short - term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors*. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 1657 - 1665.
214. Isnard-Rouchon M., Coutard C.: *Exercise as a protective cardiovascular and metabolic factor in end stage renal disease patients*. *Nephrol Ther.* 2017; 3: 544 - 549.
215. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E.: *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393 - 403.
216. Fleischmann E., Teal N., Dudley J., May W. et al.: *Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients*. *Kidney Int.* 1999; 55: 1560 - 1567.
217. Glanton C.W., Hypolite I.O., Hshieh P.B., Agodoa L.Y. et al.: *Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients*. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 136 - 143.
218. Johansen K.L., Young B., Kaysen G.A., Chertow G.M.: *Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis*. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 324 - 332.
219. Li Y., Zhang L., Gu Y., Hao C. et al.: *Insulin Resistance as a predictor of cardiovascular disease in patients on peritoneal dialysis*. *Perit Dial Int.* 2013; 33: 411 - 418.
220. Takenaka T., Kanno Y., Ohno Y., Suzuki H.: *Key role of insulin resistance in vascular injury among hemodialysis patients*. *Metabolism.* 2007; 56: 153 - 159.

11 SPIS TABEL

Tabela 1. Warianty dyslipidemii u pacjentów z PChN zmodyfikowane według Scarpioni	28
Tabela 2. Rokowanie w PChN w zależności od stopnia upośledzenia eGFR i nasilenia albuminurii wg KDIGO 2012	30
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią oraz osób stanowiących grupę kontrolną	58
Tabela 4. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią oraz osób stanowiących grupę kontrolną	61
Tabela 5. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią i osób z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią	63
Tabela 6. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią i osób z grupy kontrolnej z rozpoznaną dyslipidemią	66
Tabela 7. Wyjściowe parametry gospodarki lipidowej hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią oraz pacjentów z grupy kontrolnej, u których rozpoznano dyslipidemię	68
Tabela 8. Korelacja porządku rang Spearmana dla insuliny i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	69
Tabela 9. Korelacja porządku rang Spearmana dla insuliny i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	71
Tabela 10. Korelacja porządku rang Spearmana dla wskaźnika HOMA-IR i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	73
Tabela 11. Korelacja porządku rang Spearmana dla wskaźnika HOMA-IR i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	75
Tabela 12. Korelacja porządku rang Spearmana dla fruktozoaminy i parametrów demograficznych i klinicznych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	77
Tabela 13. Korelacja porządku rang Spearmana dla fruktozoaminy i parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów wykazujących dyslipidemię (n = 49).....	79
Tabela 14. Zmiany badanych parametrów w kolejnych etapach badania prospektywnego u pacjentów, którzy ukończyli fazę interwencji TLC (n = 42)	83
Tabela 15. Zmiany badanych parametrów w trakcie leczenia atorwastatyną pacjentów, którzy ukończyli całe badanie prospektywne (n = 32)	84
Tabela 16. Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią (grupa z DM i bez DM).....	86
Tabela 17. Porównanie wyjściowych parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią (grupa z DM i bez DM).....	89
Tabela 18. Charakterystyka kliniczna hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną (zmienne ciągłe)	112
Tabela 19. Charakterystyka hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną (zmienne dychotomiczne).....	114

Tabela 20. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych hemodializowanych pacjentów z ZM i bez ZM stanowiących grupę kontrolną	115
Tabela 21. Analiza przyczyn zgonów hemodializowanych pacjentów biorących udział w badaniu	134

12 SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat badania prospektywnego z udziałem pacjentów hemodializowanych	42
Ryc. 2. Przebieg badania prospektywnego.....	43
Ryc. 3. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	91
Ryc. 4. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)	92
Ryc. 5. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)	93
Ryc. 6. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	94
Ryc. 7. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	95
Ryc. 8. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie IgG anty-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	96
Ryc. 9. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	97
Ryc. 10. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)	98
Ryc. 11. Porównanie wpływu zmian stylu życia na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29)	99
Ryc. 12. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 13) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 29).....	100
Ryc. 13. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20).....	101
Ryc. 14. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	102
Ryc. 15. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	103
Ryc. 16. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	104
Ryc. 17. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20).....	105
Ryc. 18. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie IgG anty-OxLDL hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	106
Ryc. 19. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20).....	107

Ryc. 20. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	108
Ryc. 21. Porównanie wpływu podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20)	109
Ryc. 22. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z cukrzycą (DM, n = 12) i bez cukrzycy (nie-DM, n = 20).....	110
Ryc. 23. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	117
Ryc. 24. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).	118
Ryc. 25. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	119
Ryc. 26. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	120
Ryc. 27. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie MDA-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	121
Ryc. 28. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie IgG anty-OxLDL w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	122
Ryc. 29. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	123
Ryc. 30. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	124
Ryc. 31. Porównanie wpływu zmian stylu życia na wskaźnik HOMA-IR w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	125
Ryc. 32. Porównanie wpływu zmian stylu życia na stężenie fruktozoaminy w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	126
Ryc. 33. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	127
Ryc. 34. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	128
Rys. 35. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie LDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	129
Ryc. 36. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie nie-HDL-Ch w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	130
Ryc. 37. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie triglicerydów w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11).....	131
Ryc. 38. Porównanie wpływu podawania ATO na stężenie insuliny w surowicy hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	132

Ryc. 39. Porównanie wpływu podawania ATO na wskaźnik HOMA-IR hemodializowanych pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM, n = 31) i bez zespołu metabolicznego (nie-ZM, n = 11)	133
Ryc. 40. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych	135
Ryc. 41. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w grupie hemodializowanych chorych według tercyl HOMA-IR	136
Ryc. 42. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo przeżycia w grupie hemodializowanych chorych według tercyl HOMA-IR	137
Ryc. 43. Porównanie wpływu ZM na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych	138
Ryc. 44. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych	139
Ryc. 45. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych	140
Ryc. 46. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie hemodializowanych chorych	141
Ryc. 47. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych	143
Ryc. 48. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych	144
Ryc. 49. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych	145
Ryc. 50. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca hemodializowanych chorych	146
Ryc. 51. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych	147
Ryc. 52. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych	148
Ryc. 53. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu hemodializowanych chorych	149
Ryc. 54. Porównanie wpływu występowania cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru mózgu u hemodializowanych chorych	150
Ryc. 55. Porównanie wpływu wskaźnika HOMA-IR na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych	151
Ryc. 56. Porównanie wpływu stężenia fruktozoaminy w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych	152
Ryc. 57. Porównanie wpływu stężenia insuliny w osoczu na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych	153
Ryc. 58. Porównanie wpływu współistnienia cukrzycy typu 2 na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych	154

