

Małgorzata Ostrowska

Czynniki wpływające na przeżywalność
pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy,
hemodializowanych z powodu schyłkowej,
przewlekłej niewydolności nerek, w obserwacji
pięcioletniej.

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Edyta Sutkowska

Drugi promotor : dr hab. n. med. Katarzyna Madziarska

WROCLAW 2021

*Pani doktor hab. Edycie Sutkowskiej,
promotorowi niniejszej pracy,
dziękuję za cierpliwość, inspirację do zgłębiania zagadnień naukowych,
opiekę promotorską i ogromne wsparcie w tworzeniu pracy.*

*Pani doktor hab. Katarzynie Madziarskiej,
drugiemu promotorowi niniejszej pracy,
dziękuję za serdeczność, motywację, wszystkie cenne uwagi i poświęcony czas.*

*Najbliższej rodzinie (Mężowi, Dzieciom i Rodzicom)
dziękuję za wyrozumiałość, cierpliwość i nieustanne wsparcie.*

*Przyjaciółom,
dziękuję za wiarę, wsparcie i nieocenioną pomoc.*

Spis treści

Spis treści	1
Wykaz skrótów.....	3
1. Wstęp.....	5
1.1.Przewlekła choroba nerek.....	6
1.2. Leczenie nerkozastępcze - hemodializa (ang. hemodialysis –HD)	8
1.3. Problemy kliniczne podczas hemodializoterapii	10
1.4. Cukrzycowa choroba nerek	16
1.5. Problemy kliniczne u chorych z cukrzycową chorobą nerek poddawanych zabiegom hemodializy	17
2. Cel pracy	19
3. Materiał i metody	19
3.1. Materiał.....	19
3.1.1. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania, punkty końcowe:	19
3.2. Metoda badania.....	22
3.3. Analiza statystyczna	25
4. Wyniki.....	26
4.1. Wyjściowa charakterystyka grup badanych	26
4.2. Zmiany wybranych zmiennych, charakteryzujących grupy badane, w czasie.....	31
4.2.1. Analiza przyjmowanych dawek poszczególnych preparatów EPO.....	31
4.2.2 Ocena masy ciała	31
4.2.3 Ocena ilościowa adekwatności hemodializy (Kt/V).....	33
4.2.4 Wartości morfotyczne krwi.....	35
4.2.5 Wybrane parametry gospodarki żelaza	41
4.2.6. Stężenie albumin w surowicy krwi	45
4.2.7 Ocena gospodarki węglowodanowej	47
4.2.8. Gospodarka hormonalna	50
4.2.9. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi	51
4.2.10. Ocena gospodarki elektrolitowej	53
4.2.11 Stężenie białka C-reaktywnego (CRP)	59
4.2.12 Ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej.....	60
4.3 Analiza przeżywalności w grupach badanych.....	64
4.3.1 Analiza przeżycia całkowitego	64

4.3.2 Analiza zmiennych wpływających na ryzyko zgonu.....	67
5. Dyskusja	70
6. Wnioski	83
7. Streszczenie.....	84
8. Abstract	86
Piśmiennictwo	88
Spis tabel	105
Spis rysunków	107
Spis równań	109

Wykaz skrótów

ACEI	- ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors; inhibitory konwertazy angiotensyny
ADPKD	- ang. autosomal dominant polycystic kidney disease; autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek
ARB	- ang. angiotensin receptor blockers; blokery receptora angiotensyny II
BMI	- ang. body mass index; wskaźnik masy ciała
CChN	- cukrzycowa choroba nerek
CKD-EPI	- ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	- ang. C-reactive protein; białko C-reaktywne
DM	- ang. diabetes mellitus; cukrzyca
DO	- dializa otrzewnowa
EBPG	- ang. European Best Practice Guidelines
eGFR	- ang. estimated glomerular filtration rate; szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
ESA	- ang. erythropoiesis-stimulating agent; czynnik stymulujący erytropoezę
EPO	- ang. erythropoietin; erytropoetyna
ESH	- ang. European Society of Hypertension; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ESC	- ang. European Society of Cardiology; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
GFR	- ang. glomerular filtration rate; wskaźnik filtracji kłębuszkowej
Hb	- hemoglobina
HbA1C	- hemoglobina glikowana
HCT	- hematokryt
HD	- hemodializa
HDCz	- heparyna drobnocząsteczkowa
iPTH	- ang. intact parathyroid hormone
KDOQI	- ang. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	- ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Kt/V	- uniwersalna miara dostarczonej dawki dializy (K-klirens, czyli zdolność dializatora do oczyszczania krwi z mocznika; t-czas trwania leczenia; V-objętość wody w organizmie pacjenta)
MIAS	- ang. malnutrition-inflammation-atherosclerosis; zespół niedożywienie-miażdżyca-zapalenie
MIC	- ang. malnutrition inflammation complex syndrome; zespół niedożywienie-zapalenie
MDRD	- ang. Modification of Diet in Renal Disease
N	- liczba osób obserwowanych
NIH	- ang. National Institute of Health
NK	- ang. Natural Killer
NN	- niewydolność nerek
OZW	- ostry zespół wieńcowy
PChN	- przewlekła choroba nerek
PKZN	- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek
PLT	- ang. platelets; płytki krwi
przetoka A-V	- (ang. arterio-venous); przetoka tętniczo-żylna
PTH	- parathormon
SCD	- ang. sudden cardiac death; zespół nagłej śmierci sercowej –
TG	- trójglicerydy
TIBC	- całkowita zdolność wiązania żelaza
TSAT	- ang. transferin saturation; saturacja transferyny
USRDS	- United States Renal Data System
WBC	- ang. white blood cells; leukocyty
WHO	- ang. World Health Organization; Światowa Organizacja Zdrowia

1. Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN), jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych XXI wieku i stanowi obecnie nie tylko istotny problem zdrowotny, ale również ekonomiczny i społeczny. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowań, który według światowych statystyk sięga do 5-8% rocznie [1]. Stopniowo wzrasta również ilość pacjentów chorujących na cukrzycę (DM-diabetes mellitus), szczególnie typu 2 (DM t.2). Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) podaje, że w Polsce na cukrzycę choruje około 3 miliony osób, około 1 milion nie jest świadomych swojej choroby, a co druga osoba z cukrzycą umiera z powodu jej powikłań przed 60. rokiem życia [2]. Prognozuje się, że na świecie do 2035 roku będzie ponad 592 miliony chorych na cukrzycę [2].

Dane z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2017”, opublikowane w 2018 roku pokazują, że leczenie nerkozastępcze hemodializą powtarzaną (HD) i dializą otrzewnową (DO) rozpoczęło w 2017 roku 6550 pacjentów, co stanowi 170,5 pacjentów/mln mieszkańców, a na koniec 2017 roku dializowano łącznie 19578 pacjentów (w tym 1452 metodą hemodializy i 1126 metodą dializy otrzewnowej). Trzydzieści osiem procent pacjentów rozpoczynających HD stanowiły osoby z przewlekłą cukrzycową chorobą nerek, która absolutnie dominuje wśród przyczyn schyłkowej niewydolności nerek [3].

Współistnienie cukrzycy i PChN stanowi istotny czynnik ryzyka zwiększonej zachorowalności i śmiertelności przede wszystkim z przyczyn sercowo naczyniowych [4].

Wskaźnik śmiertelności chorych dializowanych jest zróżnicowany w zależności od kraju i ośrodka prowadzącego leczenie [5]. W roku 2017 w Polsce zmarło 3885 osób spośród osób poddawanych HD, co stanowiło 15,9% tej grupy.

Istotny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia chorych przewlekłe dializowanych ma zarówno postęp w diagnozowaniu jak i w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Na śmiertelność chorych dializowanych może wpływać wiele czynników m.in.: wiek, płeć, stany zapalne, stan odżywienia, adekwatność dializy, stężenie hemoglobiny, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i wapniowo-fosforanowej, czas trwania dializoterapii, zaburzenia gospodarki lipidowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, schorzenia współistniejące (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, choroby psychiczne) [6]. Niestety niewiele jest doniesień interpretujących wyniki badań markerów antropometrycznych, biochemicznych i immunologicznych w aspekcie ryzyka powikłań oraz zgonu wśród pacjentów hemodializowanych.

Współczesne leczenie nerkozastępcze nie tylko pozwala wydłużyć czas przeżycia chorego ze schyłkową niewydolnością nerek, ale daje także szansę na lepszą tolerancję zabiegu, co poprawia jakość życia chorego. Natomiast niewątpliwie czas przeżycia chorego jest najlepszym wykładnikiem skuteczności powtarzanych zabiegów HD.

1.1.Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek wg definicji amerykańskiej grupy roboczej *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) to wieloobjawowy zespół chorobowy o złożonej etiologii powstały w wyniku zmniejszenia liczby lub trwałego uszkodzenia czynnych nefronów przez procesy toczące się w mięszu nerki [7, 8].

Zgodnie z zaproponowanymi kryteriami przewlekłą chorobę nerek rozpoznaje się gdy [8,9]:

1. wielkość filtracji kłębuszkowej nerek (GFR-ang. *glomerular filtration rate*) jest poniżej 60 ml/min/1,73m² i utrzymuje się co najmniej 3 miesiące (z uszkodzeniem nerek lub bez ich jawnego uszkodzenia)
2. stwierdza się uszkodzenie nerek utrzymujące się co najmniej 3 miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości tego narządu, z prawidłowym lub zmniejszonym poziomem GFR, co objawia się: nieprawidłowościami morfologicznymi i/lub obecnością wskaźników/markerów uszkodzenia nerek.

W zależności od stopnia wydolności nerek mierzonego za pomocą stopnia szacowanego przesączania kłębuszkowego (eGFR – ang. *estimated glomerular filtration rate*) przewlekłą chorobę nerek podzielono na 5 stadiów:

1 stadium - uszkodzenia nerek -	GFR > 90 ml/min/1,73m ²
2 stadium -uszkodzenia nerek	GFR 60-89 ml/min/1,73m ²
3 stadium A- uszkodzenia nerek	GFR 45-59 ml/min/1,73m ²
3 stadium B- uszkodzenia nerek	GFR 30-44 ml/min/1,73m ²
4 stadium uszkodzenia nerek	GFR 15-29 ml/min/1,73m ²
5 stadium uszkodzenia nerek	GFR < 15 ml/min/1,73m ² leczenie nerkozastępcze

Wartość filtracji kłębuszkowej u dorosłych najczęściej wyliczana jest ze wzorów: Cockrofta-Gaulta (C-G), skróconego MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) lub CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). W codziennej praktyce klinicznej wystarcza używanie eGFR (estimated GFR, szacowany GFR) obliczanego na podstawie

stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą skróconego wzoru MDRD, zalecanego przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne [10, 11], który podano poniżej:

$$eGFR = 186 \times [P_{kr} : 88,4]^{-1,154} \times wiek^{-0,203}$$

U kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,742.

U osób rasy czarnej wynik należy pomnożyć przez 1,210.

Równanie 1. Wzór MDRD [10,11].

Główną zaletą tego równania jest prostota i brak uwzględnienia pomiarów antropometrycznych (wagi ciała), natomiast wadą jest niedoszacowanie dla wyższych wartości GFR. Wzór Cockcrofta-Gaulta wiarygodnie szacuje poziom GFR w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek. Stwierdzono jednakże, że zawyża on wynik klirensu kreatyniny u młodszych pacjentów, a zaniża w starszych grupach wiekowych (powyżej 70. roku życia) [12] i u osób otyłych [13]. Z tego powodu opracowano wzór CKD-EPI [14]. U pacjentów z wartością GFR > 60 ml/min/1,73m² zastosowanie tego wzoru do obliczenia wartości szacowanego GFR wiąże się z mniejszym błędem systematycznym [15].

$$GFR = 141 \times \min\left(\frac{S_{cr}}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{S_{cr}}{1}\right)^{-1,209} \times 0,993^{Wiek} \times \\ \times 1,018 \text{ (jeśli kobieta)} \times 1,159 \text{ (jeśli rasa czarna)}$$

Równanie 2. Wzór CKD-EPI [15].

Jednakże w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego brak jest wskazań odnośnie podawania eGFR, wyliczonego przy użyciu wzoru CKD – EPI.

PChN przez długi czas może pozostawać schorzeniem bezobjawowym. W miarę spadku filtracji kłębuszkowej dochodzi do upośledzenia funkcji wydalniczych, a następnie także hormonalnych nerek, czego następstwem są wtórne uszkodzenia wielu narządów. Z czasem rozwija się schyłkowa niewydolność nerek, wymagająca przewlekłego leczenia nerkozastępczego [16].

Wśród chorób, które mogą być przyczyną PChN prowadząc do ich całkowitej niewydolności wymienia się: cukrzycę, pierwotne i wtórne glomerulopatie, nadciśnienie tętnicze, nefropatie cewkowo-śródmiąższowe, zwyrodnienie wielotorbielowate nerek. Rzadziej

do uszkodzenia nerek dochodzi w przebiegu niedokrwienia, nefropatii zaporowej, czy układowych chorób tkanki łącznej [17].

W cukrzycowej chorobie nerek konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego pojawia się najczęściej po ok. 20-25 latach trwania schorzenia. Natomiast odpowiednio wcześniej wdrożona profilaktyka oraz właściwe postępowanie terapeutyczne mogą spowolnić progresję choroby [18].

Pacjenci w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek prezentują zaburzenia w zakresie parametrów morfologii krwi, gospodarki wapniowo-fosforanowej, stanu odżywienia, gospodarki lipidowej, stanu zapalnego. Zaburzenia te wpływają na funkcjonowanie poszczególnych narządów, ogólny stan zdrowia i rokowanie chorych.

1.2. Leczenie nerkozastępcze - hemodializa (ang. hemodialysis –HD)

W okresie zaawansowanej niewydolności nerek (stadium 5 PChN) chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego. Ma ono na celu przedłużenie choremu życia oraz poprawę jego jakości [19]. Takie leczenie może być realizowane za pomocą dializoterapii lub poprzez transplantację nerek. Najbardziej optymalnym sposobem leczenia jest przeszczep nerki, jednak dializoterapia stwarza możliwość przeżycia chorego w oczekiwaniu na transplantację. Każdy pacjent z nieodwracalną niewydolnością nerek, jeżeli wyrazi zgodę i nie ma przeciwwskazań, powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Dwie podstawowe metody dializoterapii to hemodializa (czyli dializa pozaustrojowa) oraz dializa otrzewnowa (czyli wewnątrzustrojowa). Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej w optymalnym czasie ma istotny wpływ na dalsze losy chorego.

Pierwszy zabieg hemodializy w Polsce został wykonany przez zespół Prof. Jana Roguskiego w Poznaniu, w listopadzie 1958 roku [20].

O rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego decydują zarówno wskazania kliniczne jak i biochemiczne. Bezpośrednim wskazaniem do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej wg zaleceń EBPG (ang. *European Best Practice Guidelines*) jest poziom GFR < 10 ml/min/1,73m², natomiast według zaleceń KDOQI, hemodializoterapię należy rozważyć przy wartościach GFR < 15 ml/min/1,73 m², a w przypadku chorych na cukrzycę przy GFR < 20 ml/min/1,73m² [7, 21]. Do wskazań klinicznych należą m.in.: oporne na leczenie farmakologiczne przewodnienie, uporczywe wymioty, encefalopatia lub neuropatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna, mocznicowe zapalenie osierdzia, oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze,

hiperkaliemia niereagująca na farmakoterapię, wysoka hiperfosfatemia i ciężka kwasica metaboliczna [22].

Hemodializa opiera się na wykorzystaniu podstawowych zjawisk fizycznych: dyfuzji, osmozy (ultrafiltracja) i konwekcji. Proces dyfuzji usuwa toksyny mocznicowe, które przenikają przez błonę dializatora zgodnie z gradientem stężeń z krwi chorego do płynu dializacyjnego, ultrafiltracja odpowiada za usuwanie nadmiaru wody zgodnie z gradientem ciśnienia hydrostatycznego, natomiast konwekcja usuwa substancje rozpuszczone w wodzie [23, 24].

Procesy te pozwalają na wyrównanie zaburzeń metabolicznych oraz gospodarki wodno-elektrolitowej. Prawidłowe monitorowanie poszczególnych parametrów (m.in. waga ciała, ciśnienie tętnicze krwi) przed, w trakcie i po hemodializie wpływa na prawidłowy przebieg zabiegu, co istotnie poprawia jakość życia pacjentów przewlekle hemodializowanych oraz korzystnie wpływa na przeżycie. Skuteczny zabieg hemodializy powinien trwać odpowiednio długo. Przeciętny czas trwania zabiegu wynosi 4–5 godzin i wykonywany jest najczęściej 3 razy w tygodniu, co umożliwia uzyskanie optymalnych parametrów adekwatności dawki dializy. Oblicza się ją na podstawie wyliczenia wielkości klirensu mocznika:

$$\frac{K_T}{V} = \frac{\text{oczyszczony klirens (K) w określonym czasie (t)}}{\text{ułamek objętości (V)}}$$

Równanie 3. Wzór na wskaźnik Kt/V [25].

K - klirens dializatora dla mocznika we krwi podany w l/godz.

t - długość sesji dializacyjnej w godzinach

V - objętość dystrybucji mocznika w płynach ustrojowych wyrażona w litrach [25].

Według zaleceń K/DOQI za optymalną dawkę dializy uważa się wartość wskaźnika Kt/V od 1,2 do 1,4 [26]; koreluje ona z lepszą jakością życia chorych dializowanych [27].

W badaniu przeprowadzonym w latach 1978-1981 *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS), uznano wartość wskaźnika Kt/V za czynnik prognostyczny (warunkujący dobre odległe rokowanie u chorych poddawanych hemodializie 3 razy w tygodniu). Wartość Kt/V 0,8 przyjęto za minimalną dawkę dializy, poniżej której znacznie wzrasta ryzyko niedodializowania i niepowodzenia terapii nerkozastępczej [28].

1.3. Problemy kliniczne podczas hemodializoterapii

Niedokrwistość jest jednym z najwcześniej występujących powikłań PCHN, które stwierdza się u ok. 90% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek; pojawia się, gdy wartość filtracji kłębuszkowej maleje poniżej 70 ml/min u mężczyzn i poniżej 50 ml/min u kobiet (stadia 2 i 3 PChN) [30]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [31] i KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) [32], niedokrwistość rozpoznajemy u osób dorosłych i dzieci powyżej 15. roku życia gdy stężenie hemoglobiny (Hb) we krwi wynosi < 13 g/dl u mężczyzn i < 12 g/dl u kobiet.

Adekwatność dializy jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na stopień nasilenia niedokrwistości i odpowiedzi na zastosowaną w jej leczeniu erytropoetynę [29].

Dodatkowo do powstania niedokrwistości mogą przyczyniać się jawne krwawienia (np. z przewodu pokarmowego), niedobory żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12.

U chorych poddawanych dializoterapii zalecane jest utrzymanie stężenia Hb w granicach 11-12 g/dl [33]. Wykazano, że zarówno niższe jak i wyższe wartości mogą przyczyniać się do zwiększenia chorobowości i umieralności głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych [34]. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie korygowanie niedokrwistości ma istotne znaczenie w procesie diagnostyczno – leczniczym.

Przy stężeniu Hb poniżej 10 mg/dl (oraz wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości -jak wtórna nadczynność przytarczyc, utrata krwi podczas zabiegów HD i utrzymujące się przewlekłe stany zapalne) wskazane jest wdrożenie leków stymulujących erythropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) oraz uzupełnianie niedoborów żelaza [35]. Chory dializowany traci rocznie w trakcie zabiegów ok 300-750 ml krwi i ok. 2 g żelaza [36]. W związku z tym konieczne jest comiesięczne monitorowanie parametrów morfologii krwi obwodowej i regularne monitorowanie gospodarki żelaza (stężenie żelaza, jego całkowita zdolność wiązania (TIBC), stężenie ferrytyny, saturacja transferyny (TSAT-ang. *transferin saturation*), celem wdrożenia odpowiedniej suplementacji.

Optymalne parametry gospodarki żelaza to stężenie ferrytyny w surowicy pomiędzy 200-500 $\mu\text{g/l}$, TSAT – 30-40% [38]. Oznaczenie tych parametrów ma istotne znaczenie w celu optymalizacji terapii niedokrwistości i poprawy jakości życia chorych.

Ferrytyna jest wskaźnikiem określającym zapas żelaza w organizmie i białkiem ostrej fazy. Przy jej stężeniu < 20 $\mu\text{g/l}$ rozpoznajemy bezwzględny niedobór żelaza, ale ze względu na towarzyszący PChN stan zapalny, jej stężenie w surowicy będzie wzrastać niezależnie od zapasów żelaza. Dlatego u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek rozpoznajemy

bezwzględny niedobór żelaza przy stężeniu ferrytyny $<100 \mu\text{g/l}$. Ponadto wartość saturacji transferyny TSAT (obliczana według wzoru: stężenie żelaza w surowicy podzielone przez całkowitą zdolność wiązania żelaza wyrażone w procentach) poniżej 20% również wskazuje na bezwzględny niedobór żelaza [37].

W schyłkowej niewydolności nerek występuje stały względny niedobór syntetyzowanej przez nerki erytropoetyny (EPO, *erythropoietin*) [39]. Ma to duże znaczenie przy planowaniu odpowiedniej terapii. Ze względu na różną farmakokinetykę preparatów ESA, pacjenci są narażeni na okresową zmienność poziomu Hb. Im większa fluktuacja poziomu Hb tym większe występuje ryzyko powikłań i konieczności hospitalizacji w tej grupie chorych [40]. Aktualne wytyczne sugerują stosowanie w leczeniu anemii nerkopochodnej preparatu o większej stabilności działania (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) [41], który powoduje stopniowy wzrost stężenia hemoglobiny i hematokrytu, co pozwala niejednokrotnie uniknąć substytucji preparatów krwi. Do oceny skuteczności leczenia służy wzrost stężenia hematokrytu i hemoglobiny [42]. W Polsce dostępne są cztery preparaty: ludzkie rekombinowane erytropoetyny: epoetyna alfa i epoetyna beta, darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta. Mogą być one podawane dożylnie i podskórnym. U osób hemodializowanych, z uwagi na wygodę, rekomenduje się drogę podawania ESA dożylną. Wielkość dawki i preparat dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta i wynosi ok.:

- NeoRecormon (epoetyna beta): $20\text{--}50 \text{ j.m./kg mc.}$ 3 razy w tygodniu
- Aranesp (darbepoetyna alfa): $0,45 \mu\text{g/kg mc.}$ 1 raz w tygodniu lub $0,75 \mu\text{g/kg mc.}$ 1 raz na 2 tygodnie
- Mircera (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta): $50\text{--}100 \mu\text{g}$ 1 raz w miesiącu (początkowo $0,6 \mu\text{g/kg mc.}$ 1–2 razy w miesiącu)

Nadciśnienie tętnicze dotyczy ok. 80-90% chorych hemodializowanych, a jego skuteczna kontrola jest często niezadowalająca [47]. Nierzadko jest to główne wskazanie do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Jednym z największych problemów klinicznych u chorych przewlekle dializowanych jest ustalenie optymalnego ciśnienia tętniczego krwi. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowy, ale podstawowe znaczenie ma międzydializacyjna retencja wody. Kalantar-Zadeh z zespołem udowodnili, że zwiększona śmiertelność ogólna i z przyczyn sercowo naczyniowych wiąże się z większym przyrostem masy ciała pomiędzy kolejnymi zabiegami hemodializy [48].

Istnieje korelacja między wartością ciśnienia tętniczego a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób poddawanych przewlekłej hemodializie. Zarówno wysokie, jak i niskie ciśnienie tętnicze ma wpływ na śmiertelność tych chorych.

Raport *The Eighth Joint National Committee* (JNC 8) oraz wytyczne KDIGO, Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nie określają jednoznacznie zaleceń co do optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych nerkozastępczo [49]. Według zaleceń *The National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/KDOQI) z 2005 roku prawidłowe ciśnienie tętnicze w tej grupie chorych powinno wynosić przed zabiegiem HD < 140/90 mmHg, a po zabiegu < 130/80 mmHg. [50]. Nie ustalono jednak do jakich najniższych wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku obecności kardiomiopatii niskie ciśnienie tętnicze związane jest z gorszym rokowaniem [51] i wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowych dostępu naczyniowego [52].

Leczenie hemodializami wymaga wytworzenia dostępu naczyniowego. Zgodnie z zaleceniami *European Best Practice Guidelines* (EBPG) najlepszym i najbezpieczniejszym rozwiązaniem dla chorego jest wczesne wytworzenie przetoki tętniczo-żylniej [53]. Rozpoczynanie zabiegów hemodializy przy użyciu cewnika permanentnego zwiększa ryzyko chorobowości (m.in. infekcje) i śmiertelności o 30% [54]. Może również przyczyniać się do zwężenia naczyń żylnych, a w konsekwencji utrudnić wykonanie przetoki tętniczo-żylniej [55].

Czynniki ryzyka powikłań i śmiertelności u chorych dializowanych związane są zarówno z chorobą podstawową, chorobowością współistniejącą, jak i z samym leczeniem dializacyjnym. Przedłużanie życia pacjentów terapią nerkozastępczą, niestety zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań.

Według *USRDS* (*United States Renal Data System*) średni czas przeżycia od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego wynosi ok. 8 lat dla pacjentów w wieku 40-44 lata i 4,5 roku dla pacjentów w wieku 60-64 lat [43]. Główną przyczyną wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (szczególnie chorych z cukrzycą) leczonych dializami są powikłania sercowo-naczyniowe [44]. Wystąpieniu powikłań w układzie krążenia sprzyjają czynniki ryzyka zarówno niemodyfikowalne (płeć męska, starszy wiek, genetyczne predyspozycje, choroby współtowarzyszące) jak i modyfikowalne (zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu). Dodatkowo istotny wpływ na przeżycie mają czynniki związane z leczeniem dializacyjnym: przewlekłe stany zapalne, spadek dobowej diurezy, przewodnienia (które wraz z zaburzeniami poziomu potasu mogą prowadzić do nagłej śmierci sercowej – SCD / *ang. sudden cardiac death*), obecność przetoki tętniczo-żylniej powodującej krążenie hiperkinetyczne, stres oksydacyjny, niedokrwistość, niedożywienie białkowo-kaloryczne, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i sodowo-potasowej, śróddializacyjne spadki

ciśnienia tętniczego krwi, odczyny gorączkowe [45]. Większe ryzyko śmierci związane z płcią męską jest szczególnie widoczne w młodszym wieku. Mężczyźni leczeni hemodializą < 65 roku życia mają o 29% ($p = 0,02$) większe ryzyko śmierci niż kobiety [46].

Częstą przyczyną zgonu wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek są powikłania infekcyjne, związane z dysfunkcją układu odpornościowego. Wynikają one z zaburzeń funkcji granulocytów, makrofagów, dysfunkcji limfocytów T i B oraz komórek NK (*Natural Killer*) [56]. Ostatnio zwraca się uwagę na rolę tzw. przeładowania żelazem, chociaż brak jest aktualnie jednoznacznej definicji tego zjawiska [57]. W schyłkowej niewydolności nerek utrzymuje się przewlekły subkliniczny stan zapalny. Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein, CRP) jest markerem stanu zapalnego nie tylko w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, ale także w populacji ogólnej. Jego wysokie stężenie zwiększa 5-krotnie prawdopodobieństwo zawału serca i nagłego zgonu [58]. W wyniku wiązania się CRP z kompleksem dopełniacza i cząsteczkami LDL, poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego dochodzi do indukcji procesów odpowiedzialnych za rozwój miażdżycy [59]. Podwyższony poziom tego białka wiąże się z niepomyślnym rokowaniem (zarówno we wczesnej fazie niewydolności nerek jak i w okresie ich schyłkowej niewydolności [60]) oraz większą ogólną śmiertelnością [61].

Innym markerem oceny stanu zapalnego (a także niedożywienia) u chorych poddawanych hemodializie jest poziom stężenia albumin w surowicy. Obniżone stężenie albumin u chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze lub trakcie leczenia może być negatywnym czynnikiem rokowniczym dla częstości hospitalizacji i śmiertelności [62]. Większą śmiertelność obserwuje się przy albuminemii w przedziale 3,0–3,4 g/dl [63], a spadek stężenia albumin o 1,0 g/l okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności krążenia i choroby niedokrwiennej serca [64]. Kalantar-Zadeh i wsp. w dwuletniej obserwacji wykazali, że w grupie chorych dializowanych niższe stężenie albumin w surowicy (< 3,8 g/dl) wiązało się z niższą masą ciała ($72,4 \pm 20$ kg) i niższym wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) - ($25,9 \pm 6,5$ kg/m²) [65]. Natomiast Beddhu i wsp. wykazali liniową zależność pomiędzy spadkiem stężenia albumin nawet w zakresie jej stężeń prawidłowych, a wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [66].

Przewlekły proces zapalny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, jest m.in. konsekwencją zarówno działania toksyn mocznicowych jak i kontaktu krwi z błonami dializacyjnymi w trakcie zabiegu hemodializy [70]. W efekcie dochodzi do spadku apetytu i nasilenia proteolizy mięśni doprowadzając do obniżenia w surowicy poziomu albumin, pre-albumin, transferyny, frakcji lipidów, zmiany struktury śródbłonna powodując nasilenie

aterogenezy [71]. Zarówno niedożywienie białkowo-kaloryczne jak i przewlekłe zapalenie wchodzi w skład tzw. zespołu niedożywienie-zapalenie (MIC, *malnutrition-inflammation complex syndrome*), a gdy towarzyszy temu miażdżycy można rozpoznać zespół niedożywienie-zapalenie-miażdżycy (MIA, *malnutrition-inflammation-atherosclerosis*) [72]. Zespół ten szczególnie często występuje w grupie chorych z towarzyszącą cukrzycą [73]. Wszystkie wspomniane elementy są czynnikami niezależnie zwiększającymi śmiertelność u chorych przewlekle dializowanych.

Pomimo problemu jaki stanowi otyłość w społeczeństwie, w grupie chorych hemodializowanych dominuje problem niedożywienia, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność tych pacjentów. Do oceny stanu odżywienia używa się m.in. BMI (obliczanego na podstawie wzrostu i masy ciała).

$$BMI = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{\text{wzrost (m)}^2}$$

Równanie 4. Wzór BMI [67].

Definicja WHO i NIH (*National Institute of Health*) ustaliły zakres prawidłowy BMI dla wartości 18,5-24,9 kg/m², określając jednocześnie BMI w zakresie 25-29,9 kg/m² jako nadwagę, a wartość powyżej 30 kg/m² jako otyłość [67].

W grupie chorych dializowanych obserwuje się zjawisko tzw. odwróconej epidemiologii, czyli odwrotnego niż w innych populacjach chorych oraz osób zdrowych związku między tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a śmiertelnością [68]. Paradoksalnie gorsze przeżycie obserwowano u pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała oraz z niskimi: ciśnieniem tętniczym, stężeniem cholesterolu i kreatyniny [69].

Procesy zapalne, które sprzyjają powstaniu zwapnień i miażdżycy w naczyniach tętniczych, to nie jedyne czynniki ryzyka zwiększonej śmiertelności chorych dializowanych [74]. Ryzyko zgonu w tej populacji chorych powodują również zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Szczególnie wzrost wartości fosforanów powyżej 4,5 mg/dl jest jednym z najważniejszych i uznanym czynnikiem ryzyka zgonów z powodów sercowo-naczyniowych [75]. Block i wsp. wykazali, że chorzy hemodializowani, u których stężenie fosforu w osoczu przekracza 6,5 mg% (2,1 mmol/l) mają o 27% wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do chorych z normofosfatemią [76]. Tendencja do retencji fosforanów

występuje od wczesnych okresów PChN i towarzyszy większości chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Hiperfosfatemia, wzrost iloczynu wapniowo-fosforanowego (Ca_xP), wtórna nadczynność przytarczyc oraz adynamiczna choroba kości, powodują wytrącanie się fosforanu wapnia generując metastatyczne zwapnienia w naczyniach, tkankach miękkich, zastawkach serca, stawach i skórze [77]. Zgodnie z zaleceniami KDIGO dąży się do osiągnięcia wartości poziomu fosforu w surowicy u chorych poddawanych HD < 1,8 mmol/l, co pomimo stosowania odpowiednich działań jest bardzo trudne. W praktyce klinicznej zapobieganie wtórnej nadczynności przytarczyc polega na ograniczeniu wchłaniania fosforu z przewodu pokarmowego (leki wiążące fosforany, wydłużenie czasu trwania HD, stosowanie odpowiednich płynów dializacyjnych).

Według *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) aż 52% chorych nie osiąga adekwatnej kontroli fosfatemii [78].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej prowadzą wtórnie do podwyższenia stężenia parathormonu (PTH), który jest klasyczną toksyną mocznicową, znacząco zwiększając umieralność z przyczyn sercowo naczyniowych w omawianej grupie chorych [79]. Bezpośrednio na wzrost stężenia PTH wpływa hipokalcemia, wtórna do hiperfosfatemii oraz niedobór aktywnej formy witaminy D [80]. Wraz ze wzrostem stężenia PTH o każde 100 pg/ml powyżej normy, o 1% rośnie całkowite ryzyko zgonu oraz o 2% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [81]. Zoptymalizowanie wykładników gospodarki wapniowo-fosforanowej i poziomu PTH zgodnie z zaleceniami K/DOQI [82] istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia [83].

Rola parathormonu (PTH) w procesie kalcyfikacji zwłaszcza ściany tętnic nie jest do końca wyjaśniona. U chorych bez nadczynności przytarczyc może występować kalcyfikacja naczyń, natomiast obecne w adynamicznej chorobie kości niskie stężenie PTH uniemożliwia aktywne wykorzystanie wapnia i fosforu w tkance kostnej, co odpowiada za wzrost ich stężenia w surowicy. Ma to związek z brakiem kostnych mechanizmów buforujących nadmiar wapnia, czemu sprzyja obecności hiperfosfatemii i hiperkalcemii [84]. Dodatkowo towarzysząca temu zjawisku oporność kości na PTH, powoduje, że do stymulacji obrotu kostnego konieczne jest większe stężenie tego hormonu niż w warunkach fizjologii. Podczas obniżania PTH do tzw. do normy, wzrasta z kolei ryzyko hiperkalcemii [85] i śmiertelność [86]. Wykazano, iż stężenie iPTH (iPTH, *intact parathyroid hormone*) < 50 pg/ml koreluje z większą śmiertelnością u pacjentów hemodializowanych [87].

U osób zdrowych regulacja gospodarki wodno–elektrolitowej odbywa się w sposób ciągły, natomiast u pacjentów poddawanych HD w sposób przerywany, co prowadzi do jej

zaburzeń [88]. Nadmierny wzrost stężenia potasu w osoczu w okresie przerwy międzydializacyjnej lub gwałtowny spadek stężenia potasu w czasie zabiegu HD niesie ze sobą niebezpieczeństwo nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór [89]. Poziom potasu powyżej 5,6 mmol/l wiąże się z większą umieralnością i znacznym pogorszeniem jakości życia chorych dializowanych [90]. Wysokie stężenie potasu może być spowodowane przez różne czynniki takie jak: nieprawidłowa dieta, stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-i), antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB), blokerów receptora aldosteronowego i nie-selektywnych β -blokerów [91]. Stężenie poziomu potasu w surowicy zależy od jego nagromadzenia w dwóch przestrzeniach - pozakomórkowej i przede wszystkim wewnątrzkomórkowej. Fizjologicznie wymiana potasu między przestrzenią wewnątrz i zewnątrzkomórkową następuje powoli, natomiast w trakcie zabiegu HD potas zgromadzony w przestrzeni zewnątrzkomórkowej może ulegać szybkiej wymianie [92]. Zaburzenie równowagi wymiany jest częstym efektem powstawania niebezpiecznych wahań poziomów potasu [91]. W związku z tym istotne znaczenie ma zarówno zapobieganie jak i leczenie tego zjawiska, które zależy nie tylko od czasu trwania hemodializy, ale również od stosowanych koncentratów i odpowiednich dializatorów [93].

1.4. Cukrzycowa choroba nerek

Zarówno w populacji ogólnoswiatowej jak i polskiej co roku wzrasta liczba osób chorych na cukrzycę typu 2 powikłaną przewlekłą chorobą nerek, co w istotny sposób wpływa na życie pacjentów, ich rodzin, a także na sferę ekonomiczną systemu opieki zdrowotnej kraju. Cukrzycowa choroba nerek (CChN), która rozwija się zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 1 jak i typu 2, jest na świecie główną przyczyną rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u osób dorosłych. Pacjenci z tym powikłaniem stanowią od 20 do 40% osób leczonych nerkozastępczo [94].

W CChN zaburzenia powstają na poziomie nefronu i polegają na pogrubieniu błony podstawnej włóscinek kłębuszków nerkowych oraz w wyniku nagromadzenia macierzy pozakomórkowej, na powiększeniu obszaru mezangium. Te zmiany doprowadzają do przerostu kłębuszków oraz hipertrofii nerek powodując zaburzenia procesów hemodynamicznych i wzrost wydalania albumin z moczem. W trakcie dalszego postępu choroby dochodzi do rozlanego lub ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych i zmian cewkowo śródmiąższowych co prowadzi do progresji niewydolności nerek [95].

Zgodnie z zaleceniami KDIGO leczenie nerkozastępcze u chorego z CChN powinno się rozpoczynać wcześniej, niż w innych nefropatiach - już przy poziomie GFR < 20 ml/min. Wystąpienie objawów mocznicy w tej grupie chorych, wcześniej niż w innych grupach, pogarsza stan ogólny powodując problemy z wyrównaniem poziomów glikemii, ciśnienia tętniczego krwi, a także nasila objawy innych przewlekłych powikłań cukrzycy (m.in. polineuropatii) [96].

Aktualnie coraz więcej chorych z cukrzycą jest włączanych do programu przewlekłych hemodializ. Ma to związek ze wzrostem zachorowań na cukrzycę typu 2, złym wyrównaniem metabolicznym schorzenia, późnym rozpoznawaniem przewlekłych powikłań cukrzycy, współchorobowością wpływającą dodatkowo niekorzystnie na wydolność nerek [97] oraz lepszymi możliwościami zarówno diagnostycznymi jak i terapeutycznymi, które redukują śmiertelność u chorych z cukrzycą [98]. Sam zabieg hemodializy wpływa korzystnie na gospodarkę węglowodanową, poprzez zwiększenie insulino-wrażliwości tkanek obwodowych, wychwyty glukozy oraz sekrecji endogennej insuliny [99].

1.5. Problemy kliniczne u chorych z cukrzycową chorobą nerek poddawanych zabiegom hemodializy

CChN jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności bez względu na sposób dializowania [99]. Chorzy z cukrzycą leczeni w programie przewlekłych hemodializ mają większe ryzyko śmierci niż chorzy hemodializowani z niecukrzycową etiologią schorzenia [99]. Wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo z powodu CChN przeżywalność roczna wynosi od 28,1% do 42%, podczas gdy w grupie bez cukrzycy od 44,6% do 70% [6]. Oprócz wyższej śmiertelności gorsza w tej grupie chorych jest również jakość ich życia. Ma to związek z większą liczbą powikłań z powodu choroby podstawowej, mniejszymi szansami na kwalifikację do transplantacji nerki (dlatego główną metodą leczenia nadal pozostaje hemodializa) oraz powikłaniami w trakcie zabiegów HD [100]. Chorzy ci mogą doświadczać zarówno typowych dla tego rodzaju zabiegów powikłań: spadków ciśnienia tętniczego krwi śród- i poddializacyjnego, zaburzeń rytmu serca, dializacyjnego zespołu niewyrównania [101], jak i niebezpiecznych dla życia zmienności poziomów glikemii. Jung i wsp. wykazali, iż u chorych z cukrzycą dochodzi częściej do hipoglikemii (szczególnie w trakcie wykonywania zabiegu HD), niż w grupie chorych nie wymagających leczenia nerkozastępczego [102]. Podczas jednego zabiegu HD utrata glukozy wynosi ok. 25 g, co może powodować epizody hipoglikemii [103]. Dodatkowo niewystarczająca biozgodność błon dializacyjnych w stosunku

do glukozy z wtórną aktywacją układu dopełniacza [104] również przyczynia się do obniżenia poziomu glukozy w trakcie zabiegu, stąd konieczność częstszego monitorowania poziomów glikemii szczególnie w trakcie zabiegów oraz modyfikacji leczenia hipoglikemizującego [105].

Powszechnie do oceny retrospektywnej średniego stężenia glukozy w ciągu ostatnich trzech miesięcy u osób chorujących na cukrzycę służy pomiar hemoglobiny glikowanej (HbA1c). U osób poddawanych hemodializie wartość HbA1c podlega jednak wielu czynnikom modyfikującym jak: skrócenie życia erytrocytów spowodowane niedokrwistością hemolityczną lub mocznicą, obecność innych hemoglobinopatii [106], hipoalbuminemia, substytucja preparatów krwiopochodnych, wpływ leków w tym ESA [107]. Mimo to, HbA1C, z powodu braku innych obiektywnych wskaźników, nadal pozostaje podstawowym biomarkerem w ocenie średniego wyrównania poziomów glikemii [108].

U chorych z cukrzycą i schyłkową niewydolnością nerek z jednej strony zmniejsza się wrażliwość tkanek na działanie insuliny, z drugiej strony maleje tempo jej utylizacji, co wydłuża czas działania tego hormonu. Ponadto upośledzona resynteza glukozy w nerkach przysparza dodatkowych trudności w dobraniu dawek leków p/cukrzycowych. Podstawą leczenia hipoglikemizującego nadal pozostaje zastosowanie odpowiedniej diety, jednak równie istotnym sposobem leczenia jest indywidualnie ustalana insulinoterapia [109].

2. Cel pracy

Wobec sugerowanych w literaturze różnic w śmiertelności między osobami z DM i bez tej choroby, którzy poddawani są hemodializoterapii z powodu PChN celem pracy była:

- Ocena śmiertelności pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy poddanych hemodializoterapii w obserwacji pięcioletniej
- Ocena czynników wpływających na przeżycie pacjentów w grupie obciążonej cukrzycą i w grupie bez cukrzycy poddanych hemodializie w okresie pięcioletniej obserwacji

3. Materiał i metody

3.1. Materiał

Analizie retrospektywnej poddano dane zgromadzone w historii chorób pacjentów pozostających w opiece autorki pracy i leczonych w programie przewlekłych hemodializ w latach 2013-2018 w Stacji Dializ w Zielonej Górze, którzy spełnili kryterium włączenia i dla których nie odnotowano kryteriów wyłączenia.

Pacjentów podzielono na dwie grupy:

- grupa nr 1 - pacjenci hemodializowani bez cukrzycy
- grupa nr 2 - pacjenci hemodializowani z cukrzycą, potwierdzoną w dowolnym okresie przed rozpoczęciem zabiegów hemodializy.

Protokół badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr 207/2019.

3.1.1. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania, punkty końcowe:

- Kryteria włączenia:
- hemodializoterapia w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium schyłkowym (PChN stadium 5, wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR) < 15ml/min/1,73m²)
- wiek ≥ 18 roku życia

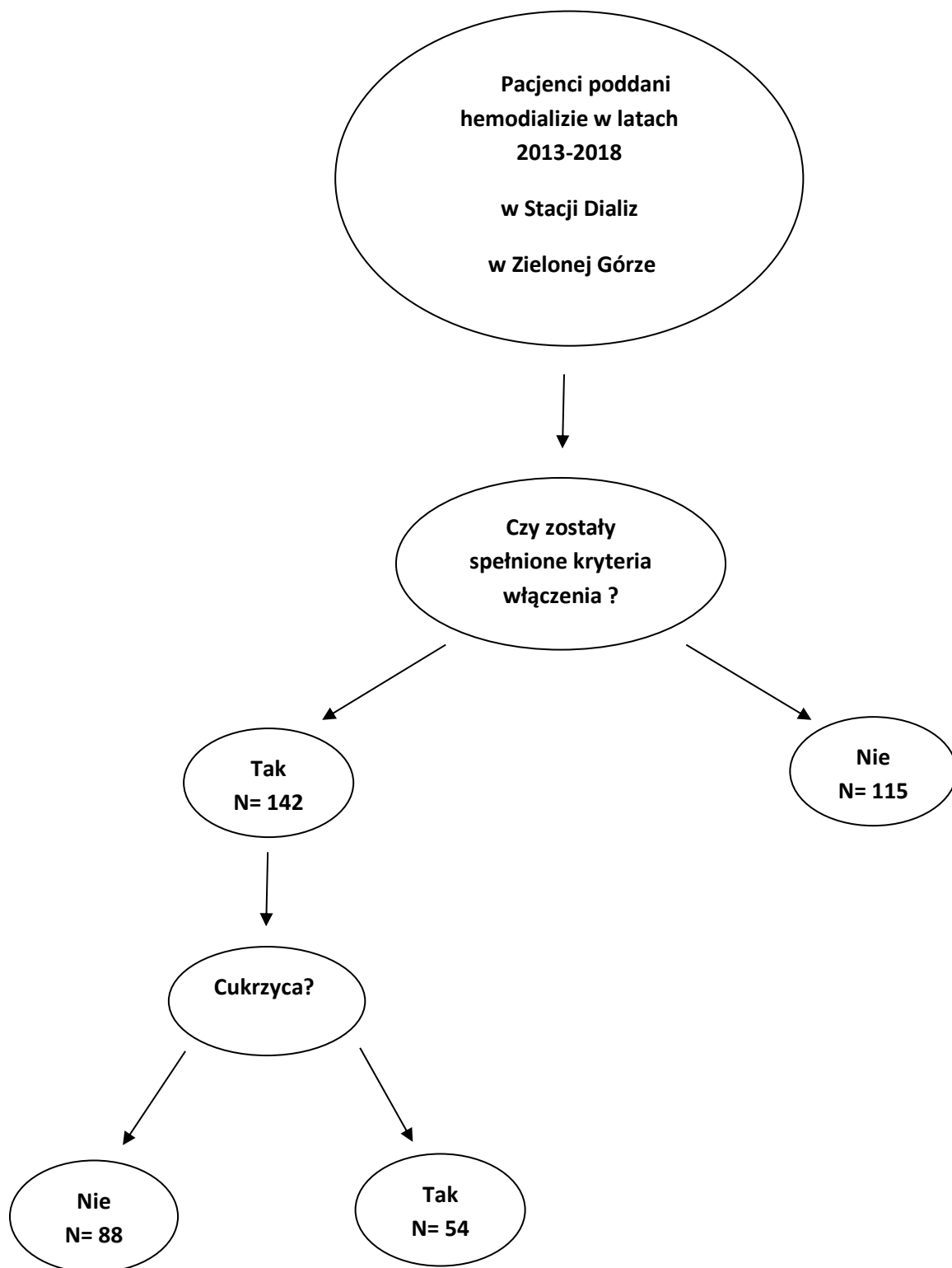
- dostępne kompletne (wymienione w rozdziale: „Metoda Badania”) wyniki badań
- dla grupy nr 2 dodatkowo rozpoznanie cukrzycy (oparte na wywiadzie lub informacjach dostępnych w wypisach ze szpitala lub informacjach od lekarza prowadzącego)
- osiągnięcie jednego z punktów końcowych

- Punkty końcowe odnotowywane z historii choroby:

- upływanie 5 lat obserwacji
- zgon pacjenta
- wdrożenie dializy otrzewnowej
- wykonanie przeszczepu nerki
- przekazanie chorego do innej stacji dializ

- Kryteria wyłączenia:

- dializoterapia z powodu ostrej niewydolności nerek
- aktywna choroba nowotworowa
- wiek poniżej 18 roku życia
- brak pełnej dokumentacji z leczenia podczas hemodializ uniemożliwiający uzyskanie wyników niezbędnych do analizy w badaniu
- dodatkowo dla grupy nr 1: podejrzenie zaburzenia gospodarki węglowodanowej przed rozpoczęciem dializoterapii (niejasny wywiad lub dokumentacja pacjenta) lub adnotacja w historii choroby o pojawieniu się takich zaburzeń w okresie objętym analizą.



3.2. Metoda badania

W celu zwiększenia liczebności grupy ustalono następujący schemat włączania pacjentów do analizy:

- u pacjentów, u których hemodializoterapię wdrożono przed rokiem 2013, ale którzy w tym roku pozostawali pod opieką Stacji Dializ, koniecznym do spełnienia był warunek aby zabieg ten był rozpoczęty we wcześniejszym okresie obejmującym lata: 2008-2012, tak aby dostępna była pięcioletnia obserwacja. Ten zabieg mógł pozbawić autorkę analizy danych od chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy inny niż upływanie 5 lat obserwacji np. rozpoczęli hemodializę w 2008 roku, ale zmarli w 2009 roku (brak dostępu do tych historii chorób) i potencjalnie faworyzować włączanie do analizy jedynie tych pacjentów, którzy żyli dłużej maskując tym samym np. przyczyny zgonu u chorych, którzy rozpoczęli hemodializoterapię w tym samym czasie.
- w celu wyrównania szans, do analizy postanowiono włączyć także pacjentów, którzy rozpoczęli hemodializoterapię po 2013 roku (2014, 2015, 2016, 2017, 2018). Takie osoby nie mogły z kolei osiągnąć punktu końcowego zdefiniowanego jako „5 lat obserwacji”, ale mogły osiągnąć inne, zdefiniowane i odnotowane punkty końcowe.

W pierwszej kolejności oceniono śmiertelność w obu grupach.

Następnie analizowano wpływ wybranych czynników ryzyka na przeżywalność badanych.

Niezbędne dane, których dostępność warunkowała włączenie historii choroby pacjenta do badania, obejmowały:

- dane demograficzne i antropometryczne :

- wiek
- płeć
- wzrost
- masę ciała
- BMI

- czas trwania hemodializy licząc od pierwszego zabiegu do zakończenia obserwacji

- standardowe wskaźniki opieki dializacyjnej:

- obecność lub brak diurezy resztkowej w momencie rozpoczęcia hemodializ
- dostęp naczyniowy w momencie rozpoczęcia hemodializ

- masa ciała chorych, którą oceniano przy rozpoczęciu pierwszego zabiegu hemodializy po zabiegu hemodializy i w kolejnych pięciu latach obserwacji w sesji środkowej tygodnia - środa/czwartek
- wyrównanie ciśnienia tętniczego krwi przy rozpoczynaniu hemodializ oraz w kolejnych pięciu latach obserwacji (na podstawie średniej z 12 miesięcy w roku, pomiary po HD w sesji środkowej HD) – za kryterium wyrównania przyjęto zalecenia K/DOQI (*clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients*) $\geq 130/80$ mmHg
- wskaźnik adekwatności hemodializy - Kt/V przy rozpoczynaniu zabiegów hemodializ oraz w kolejnych pięciu latach obserwacji

- badania laboratoryjne:

- parametry morfologii krwi obwodowej: hemoglobina (zakres wartości referencyjnych: 11,5-16,0 g/dl), leukocyty (zakres wartości referencyjnych: 4,0-10,20 tys./ul), płytki krwi (zakres wartości referencyjnych: 140,0-420,0 tys./ul)
- wybrane parametry gospodarki żelaza: poziom żelaza w surowicy (zakres wartości referencyjnych: 37-145 μ g/dl), poziom ferrytyny (zakres wartości referencyjnych: 4,63-204 ng/ml) oraz stopień wysycenia transferyny (zakres wartości referencyjnych: 18-50%)
- poziom albumin w surowicy (zakres wartości referencyjnych: 3,80-5,00 g/dl)
- stężenie glukozy przygodnej w surowicy (mg/dl) - dla wszystkich pacjentów hemodializowanych
- % wartość HbA1c (tylko w grupie nr 2)
- stężenie parathormonu (zakres wartości referencyjnych: 15,00-65,00 pg/ml)
- stężenie kreatyniny (zakres wartości referencyjnych: 0,40-1,20 mg/dl) oraz GFR (ml/min.)
- parametry gospodarki elektrolitowej w surowicy : sód (zakres wartości referencyjnych: 135-145 mmol/l), potas (zakres wartości referencyjnych: 3,50-5,10 mmol/l), wapń (zakres wartości referencyjnych: 4,3-5,2 mEq/l), fosfor (zakres wartości referencyjnych: 2,70-4,50 mg/dl)
- wybrane markery stanu zapalnego: poziom białka C- reaktywnego (CRP) w surowicy (zakres wartości referencyjnych: 0,0-5,0 mg/l)
- wybrane parametry gospodarki lipidowej: stężenie cholesterolu całkowitego (zakres wartości referencyjnych: 130-200 mg/dl), trójglicerydów (zakres wartości referencyjnych: 65-150 mg/dl)

W celu oceny wpływu tych parametrów na przeżycie chorych w obu grupach analizowane dane laboratoryjne oceniano w chwili przystąpienia do hemodializy, jak i w kolejnych latach pięcioletniej obserwacji. Wszystkie badania były oznaczane u chorych przed sesją hemodializy, w środku tygodnia (środa/czwartek):

- obecność schorzeń współistniejących i przewlekła farmakoterapia.

Odnotowano występowanie u pacjentów następujących schorzeń współtowarzyszących niewydolności nerek, w chwili przystąpienia do pierwszego zabiegu hemodializy:

- nadciśnienie tętnicze krwi
- choroby sercowo-naczyniowe (przewlekła choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, migotanie przedsionków, udar mózgu)
- choroby układowe (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów)
- przebycie zabiegu operacyjnego
- nadczynność przytarczyc
- przebycie istotnego krwawienia, które było przyczyną hospitalizacji pacjenta

Ponadto odnotowano stosowanie przez pacjentów leków z następujących grup:

- leki hipotensyjne (ACE-I, Ca- inhibitory, leki moczopędne)
- leki hipolipemizujące
- leki przeciwkrzepliwe (HDCz - heparyna drobnocząsteczkowa)
- steroidoterapia ogólnoustrojowa
- u chorych z cukrzycą (grupa nr 2) – terapia hipoglikemizująca (insulina, leki doustne)
- w obu grupach odnotowano stosowanie erytropoetyny (z uwzględnieniem jej preparatów).

3.3. Analiza statystyczna

W pracy badawczej zastosowano nowoczesne statystyczne techniki obliczeniowe, stosowane w tzw. medycynie opartej na faktach (ang. *evidence-based medicine*). Niniejsza analiza statystyczna została sporządzona w trakcie konsultacji naukowych, które przeprowadziłam w latach 2019–2020 w Katedrze Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Analiza statystyczna danych została wykonana w oparciu o program R wersja 3.6.0, natomiast część wykresów i tabel została przygotowana w programie Microsoft Office Excel 2016.

Zmienne kategoryjne przedstawiono jako ilość obserwacji wraz z wartością procentową. Zmienne ilościowe opisano za pomocą mediany wraz z zakresem (minimum – maksimum). Do analizy zależności zmiennych jakościowych wykorzystywano test χ^2 -Pearsona. Zmienne ciągle o rozkładzie innym niż normalny porównywano za pomocą testu Manna–Whitneya. W modelowaniu wielopoziomym wykorzystano regresję nawarstwioną oraz modelowanie z uwzględnieniem interakcji parametrów. Przeżycie porównywano między grupami z użyciem testu log-rank, natomiast czynniki ryzyka zgonu pacjentów wyznaczano stosując jednoczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa.

W analizach przyjęto graniczny poziom istotności $\alpha = 0,05$.

4. Wyniki

Ocenie retrospektywnej poddano 142 historie chorób pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia. Pacjentów podzielono następnie na dwie grupy zgodnie z projektem badania, uzyskując w grupie nr 1: 88 chorych bez cukrzycy (62%) i w grupie nr 2: 54 chorych z cukrzycą (38%).

4.1. Wyjściowa charakterystyka grup badanych

Obie grupy były równoważne pod względem większości ocenianych parametrów, poza: BMI i masą ciała (większa wartość w grupie osób z cukrzycą); ilością PLT uzyskanej z morfologii krwi, stężeniem glukozy przygodnej i trójglicerydów (wyższe dla grupy z cukrzycą) oraz stężeniem kreatyniny (niższa wartość w grupie pacjentów z cukrzycą). Parametry charakterystyki podstawowej przedstawiono w Tabeli 1 A i 1 B.

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka grup badanych – parametry demograficzne i kliniczne.

Zmienna	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1] N=88	Pacjenci z cukrzycą [grupa 2] N=54	p
Wiek (mediana)	69	74	0,080
<i>min- max</i>	29-93	37-93	
Płeć (%)			0,268
mężczyźni	54 (61)	28 (52)	
kobiety	34 (39)	26 (48)	
Masa ciała (mediana) kg	69	82	<0,001
<i>min-max</i>	43-127	49-153	
BMI w momencie rozpoczęcia zabiegów HD, (mediana), kg/m²	24,5	29,1	<0,001
<i>min- max</i>	16,8-37,1	19,3-45,5	
Przyczyna PChN (%)			
cukrzycowa choroba nerek	0 (0)	54 (100)	
ADPKD	13 (15)	0 (0)	
PKZN	24 (27)	0 (0)	0,099
Nadciśnienie tętnicze i miażdżycy	36 (41)	43 (80)	
Inne (śródmiąższowe zapalenie nerek; choroby układowe)	15 (17)	5 (10)	
Dostęp naczyniowy (%)			
cewnik ostry	42 (48)	23 (43)	
cewnik permanentny	17 (19)	10 (19)	0,481
przetoka A-V	29 (33)	21 (39)	
Zachowana diureza przy włączeniu do HD (%)	74 (84)	50 (93)	0,142

N - liczba osób obserwowanych; **BMI** - (ang. Body Mass Index) indeks masy ciała; **HD** – hemodializa; **PChN** – przewlekła choroba nerek; **ADPKD** - (ang. autosomal dominant polycystic kidney disease) - autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek; **PKZN** - przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek; przetoka **A-V** - (ang. arterio-venous) przetoka tętniczo-żylna

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka grup badanych – parametry biochemiczne.

Zmienna	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1] N=88	Pacjenci z cukrzycą [grupa 2] N=54	p
Kreatynina (<i>mediana</i>) mg/dl	6,0	5,4	<0,001
<i>min- max</i>	2,7-24,6	1,3-14,9	
eGFR w momencie rozpoczęcia zabiegów HD, (<i>mediana</i>) ml/min/1,73m ²	9,0	9,8	0,074
<i>min- max</i>	1,3-15,0	2,5-20,0	
Adekwatność HD – Kt/V (<i>mediana</i>)	1,1	1,0	0,617
<i>min- max</i>	0,4-2,6	0,3-1,8	
Hb (<i>mediana</i>), g/dl	9,7	9,9	0,904
<i>min-max</i>	4,9-15,7	5,0-13,4	
HCT (<i>mediana</i>), %	29,0	30,0	0,665
<i>min-max</i>	14,0-45,0	14,0-41,0	
WBC (<i>mediana</i>), tys./ μ l	6,6	7,2	0,457
<i>min- max</i>	1,6-52,0	2,7-24,0	
PLT (<i>mediana</i>), tys./ μ l	194,0	207,0	0,044
<i>min-max</i>	20,0-587,0	82,0-527,0	
Żelazo (<i>mediana</i>), μ g/dl	48,0	42,0	0,258
<i>min-max</i>	9,0-246,0	9,0-200,0	
Ferrytyna (<i>mediana</i>), ng/ml	249,0	224,0	0,175
<i>min-max</i>	19,0-2000,0	31,0-2000,0	
TSAT - % wysycenia transferyny (<i>mediana</i>)	22,0	18,0	0,114
<i>min- max</i>	5,0-92,0	7,0-80,0	
Albuminy (<i>mediana</i>), g/dl	3,6	3,4	0,293
<i>min- max</i>	1,4-6,0	1,3-7,4	
Glukoza przygodna (<i>mediana</i>), mg/dl	102,0	124,0	<0,001
<i>min-max</i>	52,0-224,0	61,0-455,0	
HbA1c (<i>mediana</i>), %	[-]	6,6	[-]
<i>min- max</i>		4,9-13,2	
PTH (<i>mediana</i>), pg/ml	210,0	233,0	0,807
<i>min-max</i>	17,0-2410,0	29,0-1344,0	
Wapń (<i>mediana</i>), mEq/l	4,1	4,1	0,138
<i>min- max</i>	2,1-6,0	3,0-8,2	
Fosfor (<i>mediana</i>), mg/dl	4,8	4,5	0,051
<i>min- max</i>	1,1-9,5	1,6-11,0	
Sód (<i>mediana</i>), mmol/l	139,0	139,0	0,859
<i>min- max</i>	119,0-164,0	124,0-160,0	
Potas (<i>mediana</i>), mmol/l	4,8	4,7	0,271
<i>min- max</i>	3,3-7,1	3,1-7,0	
CRP (<i>mediana</i>), mg/dl	9,0	14,0	0,276
<i>min- max</i>	0,0-399,0	0,0-375,0	
Cholesterol całkowity (<i>mediana</i>), mg/dl	164,0	149,0	0,909
<i>min-max</i>	75,0-273,0	67,0-419,0	
Trójglicerydy (<i>mediana</i>), mg/dl	110,0	125,0	0,049
<i>min-max</i>	41,0-413,0	56,0-321,0	

N - liczba osób obserwowanych; eGFR - (ang. Estimated glomerular filtration rate); HD – hemodializa; Kt/V - uniwersalna miara dostarczanej dawki dializy (K-klirens, czyli zdolność dializatora do oczyszczania krwi z mocznika; t-czas trwania leczenia; V-objętość wody w organizmie pacjenta); Hb – hemoglobina; HCT - hematokryt; WBC- (ang. white blood cells)

leukocyty; **PLT** - (ang. platelets) płytki krwi; **TSAT** - % wysycenia transferyny; **HbA1c** - hemoglobina glikowana; **PTH** – parathormon; **CRP** - (ang. C Reactive Protein) – białko C reaktywne

Przeanalizowano także występowanie chorób współtowarzyszących u pacjentów w chwili rozpoczęcia obserwacji.

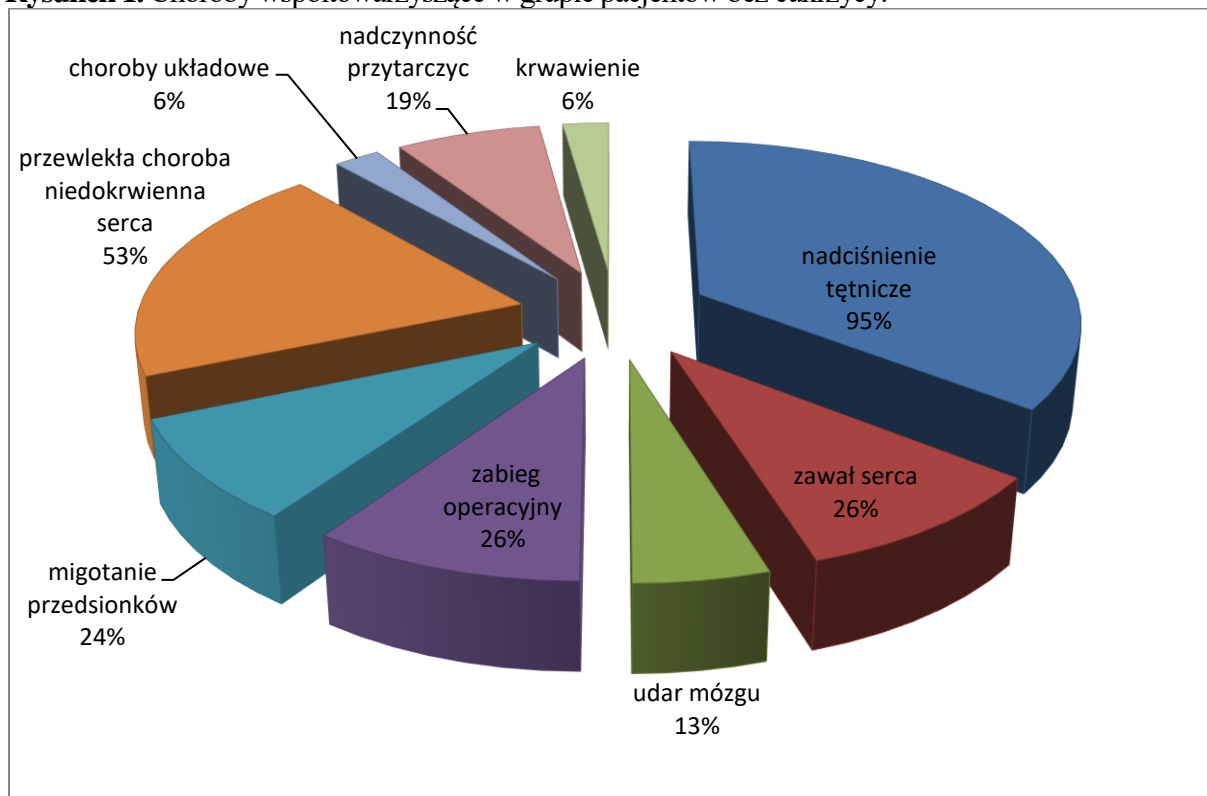
Nie wykazano istotnych różnic między grupami dla częstości występowania: nadciśnienia tętniczego, przebycia zawału mięśnia serca, udaru mózgu, zabiegu operacyjnego, tzw. chorób układowych, wtórnej nadczynności przytarczyc czy wystąpienia epizodu istotnego klinicznie krwawienia wymagającego hospitalizacji. Osoby z cukrzycą istotnie częściej miały zaburzenia rytmu serca - migotanie przedsionków, które występowało u nich prawie 2 razy częściej w porównaniu do osób bez cukrzycy [Tabela 2].

Tabela 3. Choroby współtowarzyszące w obu grupach badanych.

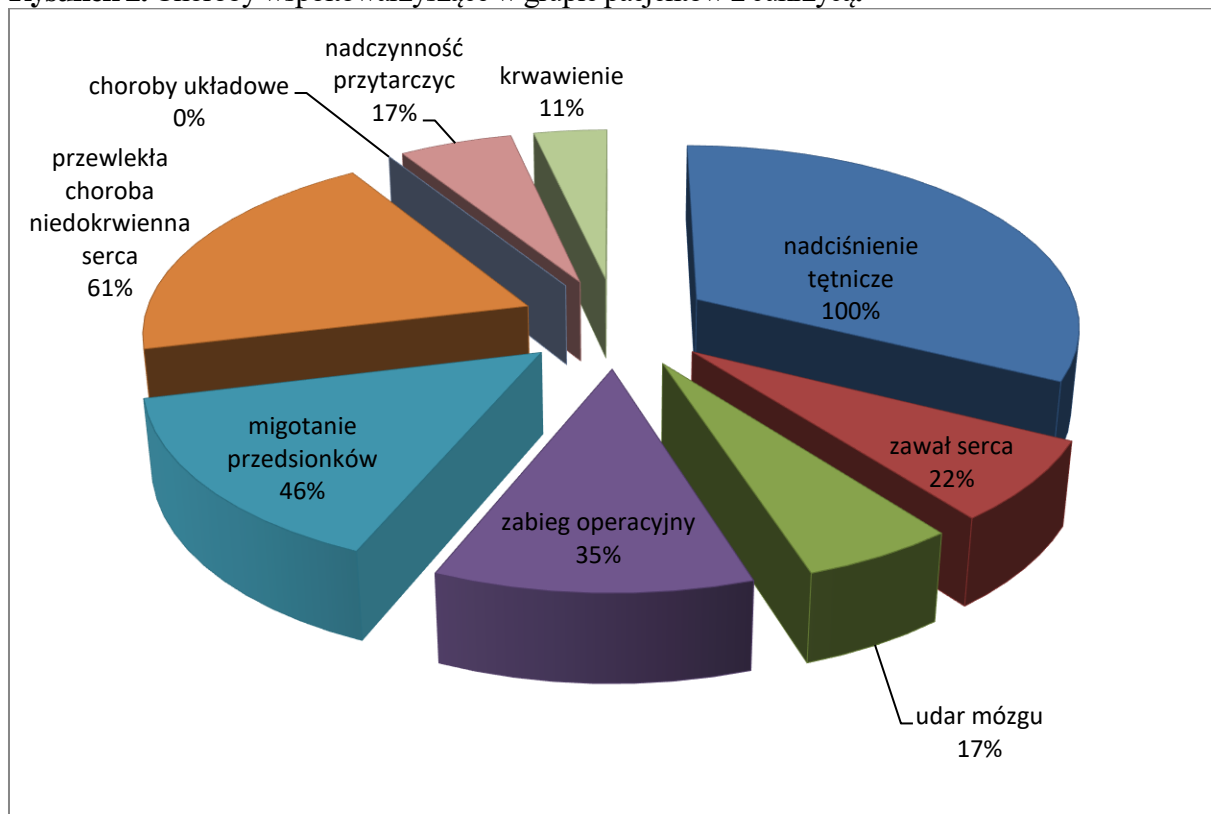
Zmienna	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1] N=88	Pacjenci z cukrzycą [grupa 2] N=54	P
Choroba nadciśnieniowa	84	54	0,115
Zawał mięśnia serca	23	12	0,603
Udar mózgu	11	9	0,492
Zabieg operacyjny	23	19	0,254
Migotanie przedsionków	21	25	0,006
Przewlekła choroba niedokrwienności serca	47	33	0,372
Choroby układowe	5	0	0,077
Nadczynność przytarczyc	17	9	0,695
Krwawienie z przewodu pokarmowego	5	6	0,243

Zestawienie chorób współtowarzyszących w obu grupach przedstawiono na **Rysunkach 1 i 2.**

Rysunek 1. Choroby współtowarzyszące w grupie pacjentów bez cukrzycy.



Rysunek 2. Choroby współtowarzyszące w grupie pacjentów z cukrzycą.



Stosowane leczenie farmakologiczne w obu grupach przedstawiono w Tabeli 3. Lekiem p/krzepliwym stosowanym w obu grupach badanych była HDCz; w leczeniu hipolipemizującym pacjenci stosowali statyny.

Wykazano istotność między grupami w zakresie leczenia hipolipemizującego: w grupie 2 było 1,3 razy więcej pacjentów otrzymujących to leczenie.

Pacjenci z cukrzycą otrzymywali terapie hipoglikemizujące: 47 osób (87%) stosowało insulinę, 7 osób (13%) przyjmowało pochodne sulfonylomocznika lub pozostawało tylko na diecie cukrzycowej.

Tabela 4. Leczenie przewlekłe w obu grupach badanych.

Zmienna	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]	Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]	p
Leki hipotensyjne	84 (95%)	54 (100%)	0,115
Leki p/krzepliwe	38 (43%)	24 (44%)	0,885
Leki hipolipemizujące	55 (63%)	43 (80%)	0,033
Leki hipoglikemizujące	0	47 (87%)	<0,001

Przeanalizowano stosowanie preparatów erytropoetyny – dane zawarte są w Tabeli 4.

W obu grupach chorych stosowano trzy preparaty EPO: glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta, darbepoetynę alfa oraz epoetynę beta.

W momencie rozpoczęcia zabiegów HD wdrożenia EPO wymagało łącznie 102 pacjentów (72%). W momencie rozpoczynania zabiegów HD, wdrożono leczenie EPO w grupie 1 - u 66 osób (75%), a w grupie 2 - u 36 osób (67%). Różnica nie była istotna statystycznie (p=0,711). Najczęściej stosowanym preparatem była epoetyna beta .

Tabela 5. Preparaty erytropoetyny stosowane u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy w momencie rozpoczęcia zabiegów HD.

Pacjenci leczeni EPO podczas pierwszej wizyty N=102	Glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta	Darbepoetyna alfa	Epoetyna beta
Pacjenci bez cukrzycy (%) [grupa1] N=66	5 (6)	9 (10)	52 (59)
Pacjenci z cukrzycą (%) [grupa 2] N=36	2 (4)	7 (13)	27 (50)

4.2. Zmiany wybranych zmiennych, charakteryzujących grupy badane, w czasie.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami: 43 (30 %) ze 142 pacjentów ukończyło pełny - 60 miesięczny okres obserwacji. Było to wśród pacjentów bez cukrzycy (wyjściowe N= 88) 30 osób (34 %), a wśród pacjentów z cukrzycą (wyjściowe N=54) 13 chorych (24 %).

4.2.1. Analiza przyjmowanych dawek poszczególnych preparatów EPO

Przeprowadzono analizę dawek stosowanych preparatów erytropoetyny w kolejnych latach obserwacji, nie stwierdzając istotnych różnic w wielkości dawki dla poszczególnych preparatów w obu grupach badanych, dlatego przeprowadzono analizę statystyczną w czasie dla obu grup jednocześnie [Tabela 5], wykazując istotną statystycznie zmianę wielkości dawkowania leków ($p < 0,001$) w poszczególnych latach obserwacji.

Tabela 6. Wartości dawek poszczególnych preparatów erytropoetyny stosowanych w poszczególnych latach obserwacji.

Rodzaj EPO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta ($\mu\text{g}/\text{miesiąc}/\text{osobę}$)	x	98	185	146	95	90	71	85	77	109	70
Darbepoetyna alfa ($\mu\text{g}/\text{miesiąc}/\text{osobę}$)	75	83	128	101	78	84	96	102	103	95	90
Epoetyna beta ($\text{j.m}/\text{miesiąc}/\text{osobę}$)	14500	12300	12600	11300	14800	10700	10000	10600	9000	9300	13900

4.2.2 Ocena masy ciała

Ze względu na specyfikę schorzenia, w którym obserwowane są częste zmiany masy ciała (co wynika z retencji wody w okresach między dializami, szczególnie u pacjentów z anurią), zmienną tę poddano odrębnej analizie.

Ocena ilościowa masy ciała analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Wykazano także różnicę w wartości tego parametru między grupami w ciągu pięcioletniej

obserwacji, ale z różną istotnością statystyczną w poszczególnych latach obserwacji [Tabela 6]. Istotnie statystycznie różnice w masie ciała wykazano między grupami na początku leczenia [Tabela 1], po pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku hemodializy. W piątym roku obserwacji wartość p była graniczna [Tabela 6].

W grupie chorych bez cukrzycy w trakcie okresu obserwacji mediana masy ciała była stabilna i wahała się jedynie w granicach 68-69 kg. Maksymalna odnotowana wartość tej zmiennej u jednego chorego wyniosła 127 kg na początku okresu obserwacji, najniższą masę ciała (40 kg) odnotowano u jednego pacjenta w piątym roku obserwacji.

W grupie chorych z cukrzycą mediana masy ciała miała tendencję malejącą - od 82 kg na początku obserwacji do 76 kg w ostatnim roku obserwacji. Maksymalną masę ciała (153 kg) u jednego chorego w tej grupie odnotowano po pierwszym roku obserwacji; minimalną (47 kg) stwierdzono u jednego pacjenta po drugim roku obserwacji.

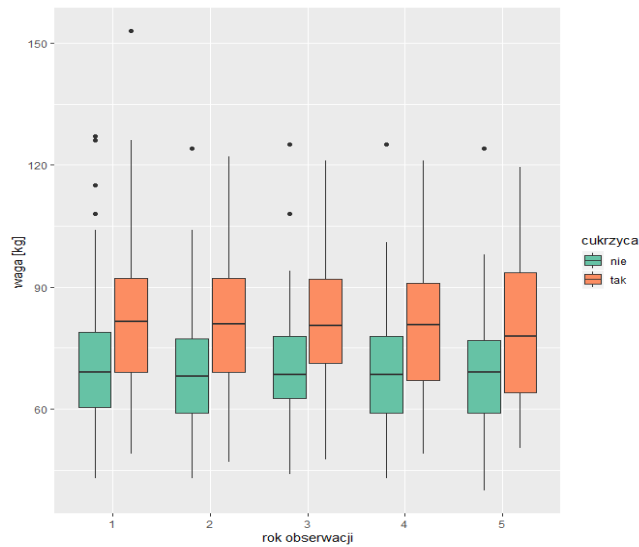
Pomimo, że pacjenci z cukrzycą poddawani HD na początku obserwacji mieli średnio większą masę ciała od chorych bez cukrzycy, to redukcja ich masy ciała przebiegała dwukrotnie bardziej dynamicznie w czasie (1,5 kg na rok).

Tabela 7. Różnice w odnotowanej masie ciała pacjentów obu grupach w różnych latach obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana kg (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana kg (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	69 (43-147)	72 (82)	82 (49-153)	43 (80)	<0,001
Po 2 latach	68 (43-124)	57 (65)	81 (41-111)	35 (65)	0,002
Po 3 latach	69 (44-125)	47 (53)	80 (48-121)	29 (54)	0,008
Po 4 latach	68 (43-125)	41 (47)	80 (49-113)	21 (39)	0,022
Po 5 latach	69 (40-124)	30 (34)	76 (51-113)	13 (24)	0,056
p	<0,001				

Wartości mediany (linia pozioma) dla masy ciała pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji, z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 3. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 3. Zmiany masy ciała pacjentów bez cukrzycy i z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.



4.2.3 Ocena ilościowa adekwatności hemodializy (Kt/V)

Ocena ilościowa adekwatności hemodializy (Kt/V) analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 7].

W obu grupach wykazano wzrost mediany od 1,1 do 1,6 (w grupie 1) oraz od 1,0 do 1,6 (w grupie 2) [Tabela 7].

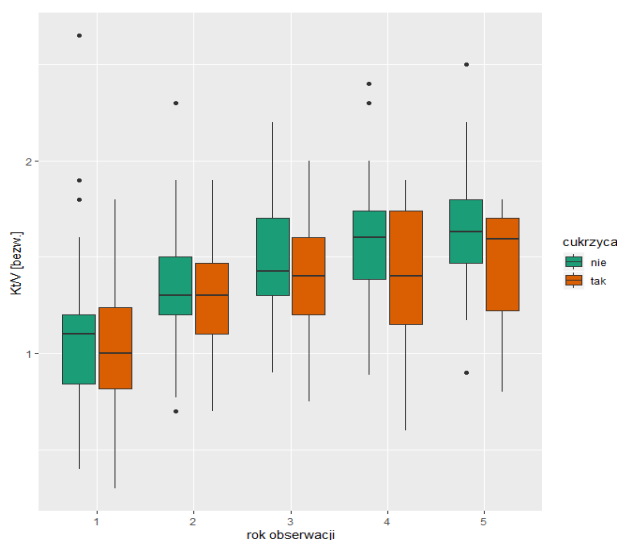
W grupie chorych bez cukrzycy najwyższą maksymalną i minimalną wartość odnotowano po pierwszym roku obserwacji; wynosiła odpowiednio: 2,6 i 0,4. W grupie chorych z cukrzycą w trakcie pięcioletniej obserwacji najniższą wartość Kt/V (0,3) odnotowano na koniec pierwszego roku obserwacji; maksymalną (2,0) stwierdzono w trzecim roku obserwacji.

Tabela 8. Różnice w Kt/V pacjentów obu grup w różnych latach obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	1,1 (0,4-2,6)	72 (82)	1,0 (0,3-1,8)	43 (80)	0,616
Po 2 latach	1,3 (0,7-2,3)	57 (65)	1,3 (0,7-1,9)	35 (65)	0,326
Po 3 latach	1,4 (0,9-2,2)	47 (53)	1,4 (0,7-2,0)	29 (54)	0,226
Po 4 latach	1,6 (0,8-2,4)	41 (47)	1,5 (0,6-1,9)	21 (39)	0,186
Po 5 latach	1,6 (0,9-2,5)	30 (34)	1,6 (0,8-1,8)	13 (24)	0,084
p					0,080

Wartości mediany (linia pozioma) dla wartości Kt/V pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji, z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 4. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 4. Zmiany adekwatności hemodializy (Kt/V) dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.4 Wartości morfotyczne krwi

Ocenie poddano szereg wartości morfotycznych krwi w obu grupach chorych.

Stężenie hemoglobiny

Ocena ilościowa stężenia hemoglobiny analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 8].

Mediana stężenia Hb wynosiła w grupie 1: 9,7 g/dl-11,1 g/dl , a w grupie 2: 9,9-10,8 g/dl.

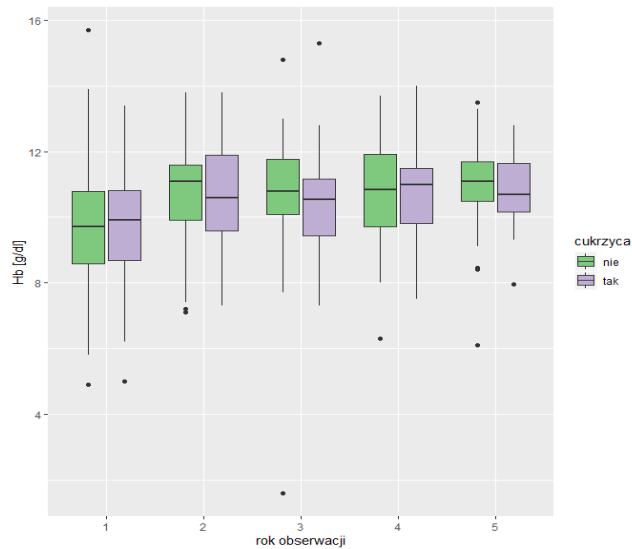
W grupie chorych bez cukrzycy zarówno najwyższe jak i najniższe stężenie Hb opisano po pierwszym roku obserwacji i wynosiły ono odpowiednio: 15,7 g/dl i 4,9 g/dl. Najwyższą maksymalną wartość stężenia Hb w grupie chorych z cukrzycą wykazano po trzecim roku obserwacji (15,3 g/dl), najniższą (5,0 g/dl) po pierwszym roku obserwacji.

Tabela 9. Różnice w stężeniu hemoglobiny dla pacjentów obu grup w kolejnych latach obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana g/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana g/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	9,7 (4,9-15,7)	72 (82)	9,9 (5-13,4)	43 (80)	0,904
Po 2 latach	11,1 (7,1-13,8)	57 (65)	10,6 (7,3-13,8)	35 (65)	0,544
Po 3 latach	10,8 (1,6-14,8)	47 (53)	10,4 (7,3-15,3)	29 (54)	0,171
Po 4 latach	10,9 (6,3-13,7)	41 (47)	10,8 (7,5-14,0)	21 (39)	0,804
Po 5 latach	11,1 (6,1-13,5)	30 (34)	10,4 (8-12,7)	13 (24)	0,415
p	0,611				

Wartości mediany (linia pozioma) dla stężenia Hb u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy), przedstawiono na Rysunku 5. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 5. Zmiany stężenia hemoglobiny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Wartość hematokrytu

Ocena ilościowa wartości hematokrytu analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 9].

Dla pacjentów z obu grup najniższą wartość mediany HCT odnotowano po 1 roku obserwacji w grupie 1 (29%), która w ciągu pięciu lat wzrosła o 4%; w grupie 2 odpowiednio 30% ze wzrostem o 3%. Minimalne i maksymalne wartości HCT w obu grupach były podobne.

Najniższą wartość wykazano w obu grupach po pierwszym roku obserwacji: 14%.

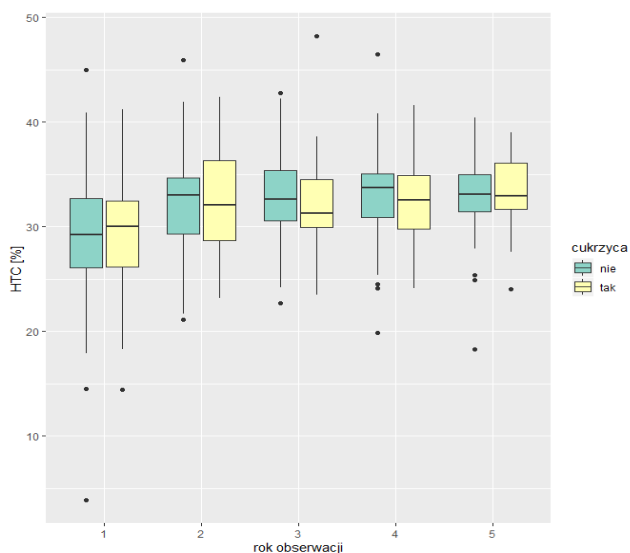
Najwyższą wartość u chorych z grupy 1 stwierdzono w czwartym roku obserwacji (47%), z grupy 2 w trzecim roku obserwacji (48%).

Tabela 10. Zmiany wartości hematokrytu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana % (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana % (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	29 (14-45)	72 (82)	30 (14-41)	43 (80)	0,665
Po 2 latach	33 (21-46)	57 (65)	32 (23-42)	35 (65)	0,764
Po 3 latach	33 (23-43)	47 (53)	31 (24-48)	29 (54)	0,411
Po 4 latach	34 (20-47)	41 (47)	32 (24-42)	21 (39)	0,326
Po 5 latach	33 (18-40)	30 (34)	33 (24-39)	13 (24)	0,919
p	0,761				

Wartości mediany (linia pozioma) dla HTC u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 6. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 6 Zmiany wartości hematokrytu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Ilość płytek krwi

Ocena ilościowa wartości płytek krwi, analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,014$). Wykazano także różnicę istotną statystycznie w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji, ale z różną istotnością w poszczególnych latach. Po pierwszym roku obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę zmiany tego parametru między grupami [Tabela 10]. W pozostałych latach nie obserwowano zmienności statystycznej.

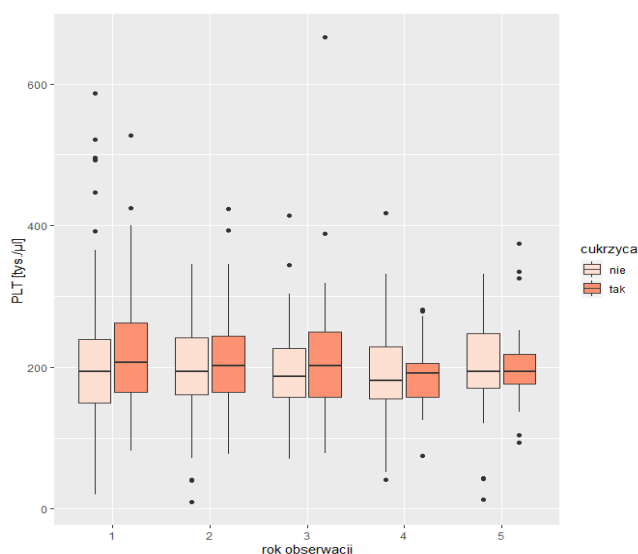
Dla obu grup wartość mediany PLT była stabilna i wahała się dla grupy 1 w zakresach: 182 - 194 tys./ μ l i dla grupy 2: 191 - 207 tys./ μ l. W grupie 1 zanotowano istotnie niższą w stosunku do grupy 2 minimalną wartość PLT, która w drugim roku obserwacji wynosiła 10 tys./ μ l. Maksymalną wartość PLT w grupie 1 zanotowano po pierwszym roku HD: 587 tys./ μ l. Adekwatnie dla grupy 2 wartości te wynosiły: 75 tys./ μ l i 666 tys./ μ l.

Tabela 11. Zmiany ilości płytek krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana tys./ μ l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana tys./ μ l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	194 (20-587)	72 (82)	207 (82-527)	43 (80)	0,044
Po 2 latach	194 (10-346)	57 (65)	199 (77-423)	35 (65)	0,187
Po 3 latach	187 (70-414)	47 (53)	207 (79-666)	29 (54)	0,280
Po 4 latach	182 (41-418)	41 (47)	192 (75-281)	21 (39)	0,605
Po 5 latach	194 (13-332)	30 (34)	191 (94-375)	13 (24)	0,789
p	0,044				

Wartości mediany (linia pozioma) ilości PLT u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 7. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 7 Zmiany ilości płytek krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Ilość leukocytów

Ocena ilościowa leukocytów analizowana łącznie dla obu grup nie wykazała istotnej statystycznie zmienności tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,494$). Nie wykazano także różnic w zmianie jego wartości między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 11].

W grupie nr 1 najniższą wartość mediany odnotowano po drugim roku obserwacji: 6,4 tys./ μl , a w grupie nr 2, po czwartym roku obserwacji: 6,0 tys./ μl . Adekwatnie najwyższą wartość w grupie 1 opisano w dwóch ostatnich latach obserwacji: 6,8 tys./ μl ., a grupie 1 po pierwszym roku obserwacji: 7,2 tys./ μl .

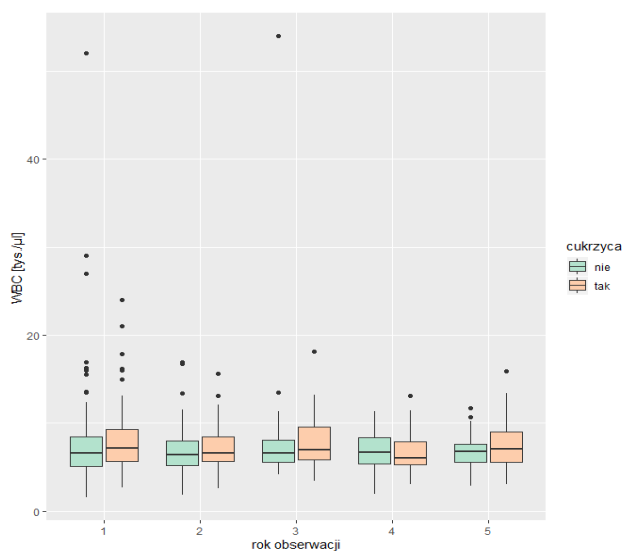
Chorzy bez cukrzycy mieli prawie dwukrotnie niższą minimalną wartość białych krwinek w porównaniu do chorych z grupy 2 i odnotowano ją po pierwszym roku obserwacji: 1,6 tys./ μl vs 2,7 tys./ μl . Natomiast ponad dwukrotnie wyższą maksymalną ilość WBC odnotowano w grupie 1 w trzecim roku obserwacji (54,0 tys./ μl) w stosunku do grupy 2, gdzie po pierwszym roku obserwacji wynosiła 24,0 tys./ μl .

Tabela 12. Zmiana ilości białych krwinek dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana tys./ μ l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana tys./ μ l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	6,6 (1,6-52,0)	72 (82)	7,2 (2,7-24,0)	43 (80)	0,457
Po 2 latach	6,4 (1,8-16,9)	57 (65)	6,8 (2,6-15,6)	35 (65)	0,489
Po 3 latach	6,6 (4,2-54,0)	47 (53)	7,0 (3,4-18,1)	29 (54)	0,692
Po 4 latach	6,8 (1,9-9,7)	41 (47)	6,0 (3,1-13,1)	21 (39)	0,883
Po 5 latach	6,8 (2,9-11,7)	30 (34)	7,0 (3,1-15,9)	13 (24)	0,388
p	0,455				

Wartości mediany (linia pozioma) ilości WBC u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 8. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 8. Zmiana ilości białych krwinek dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.5 Wybrane parametry gospodarki żelaza

Stężenie żelaza

Ocena ilościowa wartości stężenia żelaza analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano natomiast różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych latach jej trwania [Tabela 12].

Najniższą medianę stężenia żelaza odnotowano po pierwszym roku obserwacji w obu grupach (odpowiednio: w 1 grupie: 48 $\mu\text{g/dl}$, w grupie nr 2: 42 $\mu\text{g/dl}$). W kolejnych latach obserwacji wartość ta wzrastała.

Najwyższa mediana była opisana w 4. roku obserwacji zarówno u osób z cukrzycą jak i bez cukrzycy (odpowiednio 57 $\mu\text{g/dl}$ i 60 $\mu\text{g/dl}$).

Najniższe minimalne stężenie żelaza było obserwowane po pierwszym roku HD i w obu grupach wynosiło 9 $\mu\text{g/dl}$. U chorych z cukrzycą stopniowo wzrastało do wartości 33 $\mu\text{g/dl}$ w piątym roku obserwacji, natomiast w grupie bez cukrzycy najniższą minimalną wartość opisano po czwartym roku HD (34 $\mu\text{g/dl}$).

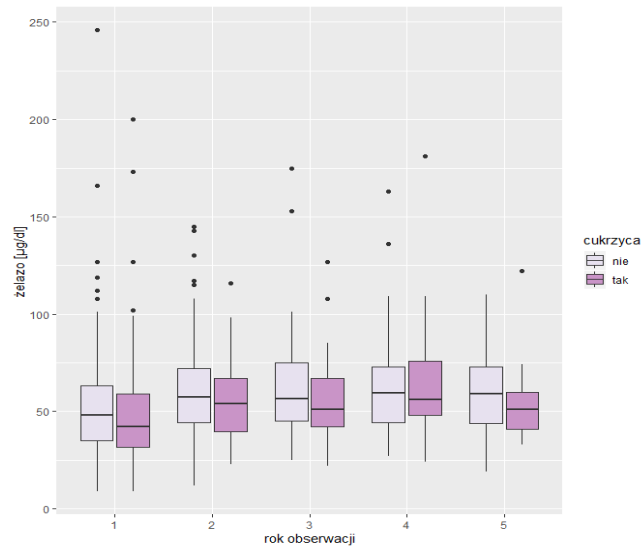
Najwyższe maksymalne stężenie żelaza obie grupy osiągnęły po pierwszym roku obserwacji: 246 $\mu\text{g/dl}$ (grupa 1) i 200 $\mu\text{g/dl}$ (grupa 2).

Tabela 13. Zmiany stężenia żelaza we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana $\mu\text{g/dl}$ (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana $\mu\text{g/dl}$ (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	48 (9-246)	72 (82)	42 (9-200)	43 (80)	0,257
Po 2 latach	58 (12-145)	57 (65)	54 (23-116)	35 (65)	0,282
Po 3 latach	57 (25-175)	47 (53)	53 (22-127)	29 (54)	0,296
Po 4 latach	60 (34-163)	41 (47)	57 (24-181)	21 (39)	0,763
Po 5 latach	59 (19-100)	30 (34)	50 (33-122)	13 (24)	0,172
p	0,127				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia żelaza u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 9. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 9. Zmiany stężenia żelaza we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie ferrytyny

Ocena ilościowa stężenia ferrytyny analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie w zmianie tego parametru ani między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji ani w poszczególnych jej latach [Tabela 13].

Po pierwszym roku obserwacji mediana stężenia ferrytyny była najniższa w obu grupach: w grupie nr 1: 249 $\mu\text{g}/\text{dl}$ i w grupie nr 2: 224 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Podobnie obie grupy po pierwszym roku HD zanotowały najniższą minimalną wartość ferrytyny (grupa 1: 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$, grupa 2: 31 $\mu\text{g}/\text{dl}$).

Najwyższą medianę w grupie 1 odnotowano po 2. roku obserwacji, a dla grupy 2 po czwartym roku HD.

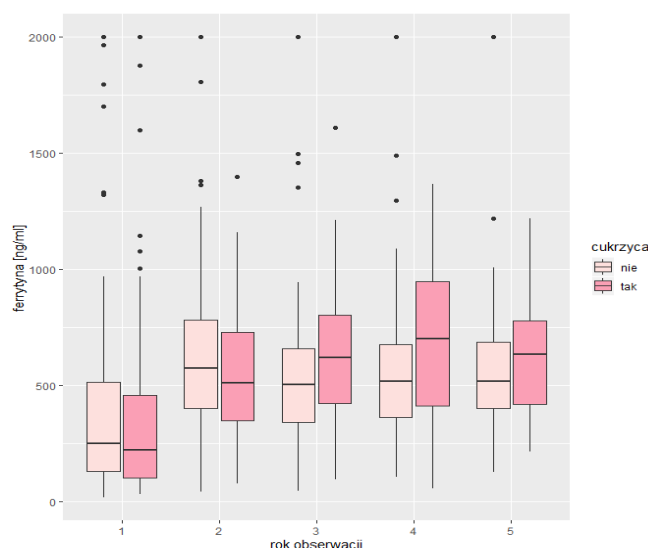
Dla pacjentów z cukrzycą najwyższą maksymalną wartość odnotowano tylko po pierwszym roku obserwacji: 2000 $\mu\text{g}/\text{dl}$, dla chorych bez cukrzycy najwyższa maksymalna wartość stężenia ferrytyny utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła 2000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ w każdym roku obserwacji.

Tabela 14. Zmiany stężenia ferrytyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana $\mu\text{g/dl}$ (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana $\mu\text{g/dl}$ (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	249 (19-2000)	72 (82)	224 (31-2000)	43 (80)	0,175
Po 2 latach	575 (44-2000)	57 (65)	512 (78-1399)	35 (65)	0,209
Po 3 latach	504 (46-2000)	47 (53)	612 (97-1610)	29 (54)	0,294
Po 4 latach	521 (108-2000)	41 (47)	668 (57-1366)	21 (39)	0,239
Po 5 latach	518 (129-2000)	30 (34)	667 (215-1133)	13 (24)	0,840
p					0,338

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia ferrytyny u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 10. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 10. Zmiany stężenia ferrytyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stopień wysycenia transferyny - TSAT

Ocena ilościowa zmiany odsetka wartości transferyny analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji, ale z różną istotnością statystyczną w poszczególnych latach. Różnicę dla tego parametru wykazano w piątym roku obserwacji [Tabela 14].

Obie grupy odnotowały najniższą wartość mediany wysycenia transferyny po pierwszym roku HD. Dla grupy 1 wynosił on: 22% i dla grupy 2: 18%. W obu grupach parametr ten wzrastał w czasie.

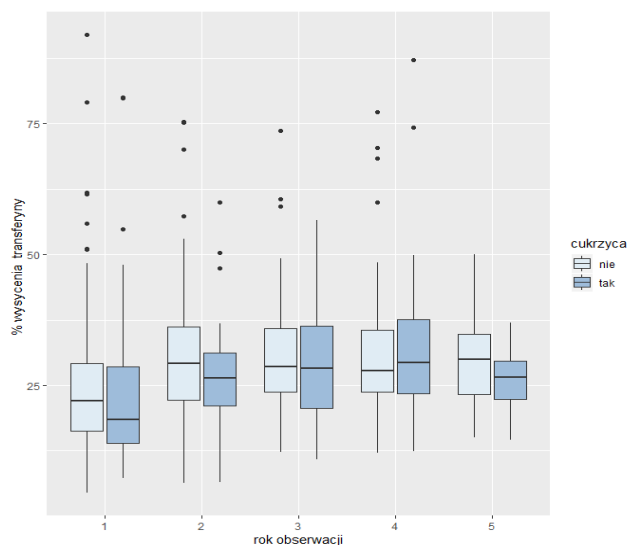
Najniższą minimalną wartość transferyny w obu grupach obserwowano po 1 roku hemodializy i wynosiła ona w grupie chorych bez cukrzycy : 5%, z cukrzycą 7%. Najwyższą maksymalną wartość stężenia transferyny w grupie 1 obserwowano po pierwszym roku HD: 92%, a w grupie 2 po czwartym roku (87%).

Tabela 15. Zmiany odsetka wysycenia transferyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana % (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana % (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	22 (5-92)	72 (82)	18 (7-80)	43 (80)	0,114
Po 2 latach	29 (6-75)	57 (65)	27 (13-60)	35 (65)	0,112
Po 3 latach	29 (12-74)	47 (53)	28 (11-57)	29 (54)	0,553
Po 4 latach	28 (12-77)	41 (47)	29 (12-87)	21 (39)	0,699
Po 5 latach	30 (15-50)	30 (34)	26 (15-37)	13 (24)	0,015
p	0,041				

Wartości mediany (linia pozioma) % wysycenia transferyny u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 11. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 11. Zmiany odsetka wysycenia transferyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.6. Stężenie albumin w surowicy krwi

Ocena ilościowa stężenia albumin w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w zmianie tego parametru między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji, ale z różną istotnością w poszczególnych latach obserwacji. W trzecim roku obserwacji zmiana stężenia albumin miała wartość istotną statystycznie [Tabela 15].

W tym roku osoby z cukrzycą odnotowały niższą medianę stężenia albuminy w porównaniu do osób bez cukrzycy (odpowiednio 3,6 g/dl oraz 3,9 g/dl) .

W obu grupach najniższą wartość mediany dla stężenia albuminy odnotowano po 1 roku HD: w grupie 1: 3,6 g/dl, w grupie 2: 3,4 g/dl.

W obu grupach obserwowano wzrost wartości mediany dla tego parametru: w grupie 1 w ostatnim roku obserwacji stężenie albuminy wynosiło: 4,0 g/dl, w grupie 2: 4,1 g/dl.

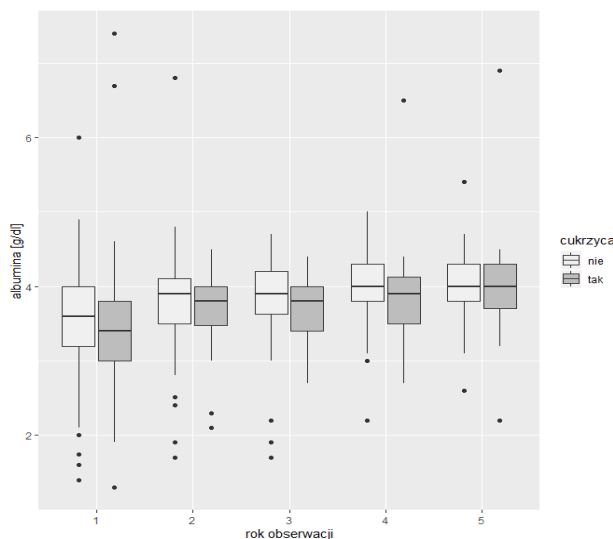
Podobnie zarówno najniższe minimalne jak i najwyższe maksymalne stężenie albuminy odnotowano dla obu grup po pierwszym roku obserwacji i wynosiło odpowiednio w grupie 1: 1,4 g/dl i 6,0 g/dl, w grupie 2: 1,3 g/dl i 7,4 g/dl.

Tabela 16. Zmiany stężenia albuminy we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana g/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana g/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	3,6 (1,4-6,0)	72 (82)	3,4 (1,3-7,4)	43 (80)	0,292
Po 2 latach	3,9 (1,7-6,8)	57 (65)	3,8 (2,1-4,3)	35 (65)	0,489
Po 3 latach	3,9 (1,7-4,7)	47 (53)	3,6 (2,7-4,3)	29 (54)	0,042
Po 4 latach	4,0 (2,2-5,0)	41 (47)	4,0 (2,7-6,5)	21 (39)	0,529
Po 5 latach	4,0 (2,6-5,4)	30 (34)	4,1 (2,2-6,9)	13 (24)	0,946
p	0,107				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia albuminy u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 12. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 12. Zmiany stężenia albuminy we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.7 Ocena gospodarki węglowodanowej

Przygodne stężenie glukozy w surowicy krwi

Ocena ilościowa przygodnego stężenia glukozy w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup nie wykazała istotnej statystycznie zmienności tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,907$). Natomiast wykazano różnicę istotną statystycznie w zmianie tego parametru między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji oraz w pierwszych czterech latach obserwacji [Tabela 16].

W ciągu pierwszych czterech lat obserwacji mediana stężenia glukozy w surowicy utrzymywała się w grupie chorych bez cukrzycy: między 97 a 104 mg/dl, a w grupie chorych z cukrzycą w zakresie: 124-133mg/dl. W piątym roku obserwacji była to wartość 103 mg/dl vs 125 mg/dl.

W grupie 1 zarówno najniższą minimalną jak i najwyższą maksymalną wartość glikemii opisano po pierwszym roku obserwacji (47 mg/dl i 224 mg/dl).

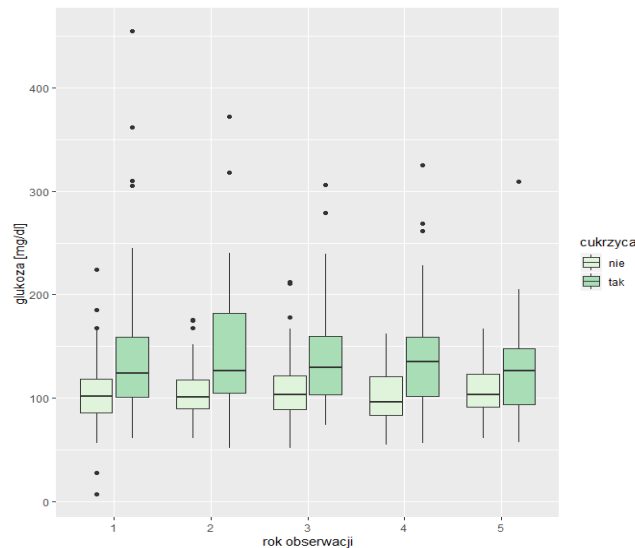
W grupie 2 najniższą minimalną wartość stężenia glukozy odnotowano u jednego chorego w drugim roku obserwacji (52 mg/dl), najwyższe stężenie glukozy obserwowano u jednego pacjenta po pierwszym roku HD (455 mg/dl).

Tabela 17. Zmiany stężenia glukozy w surowicy krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl/mmol/l (min-max mg/dl)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl/mmol/l (min-max mg/dl)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	102/5,7 (47-224)	72 (82)	124/6,9 (61-455)	43 (80)	<0,001
Po 2 latach	101/5,6 (61-176)	57 (65)	126/7,0 (52-372)	35 (65)	<0,001
Po 3 latach	104/5,8 (52-212)	47 (53)	131/7,3 (74-279)	29 (54)	0,001
Po 4 latach	97/5,4 (55-162)	41 (47)	133/7,4 (56-325)	21 (39)	0,011
Po 5 latach	103/5,7 (61-167)	30 (34)	125/6,9 (57-309)	13 (24)	0,124
p	<0,001				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia glukozy przygodnej u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 13. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 13. Zmiany stężenia glukozy w surowicy krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie HbA1c

Odsetek hemoglobiny glikowanej oceniano jedynie w grupie osób z cukrzycą, wykazując istotną statystyczną zmianę w czasie trwania obserwacji ($p=0,012$) [Tabela 17].

W trakcie pięcioletniej obserwacji mediana HbA1c uległa obniżeniu: z wartości wyjściowej 6,6% do 6,2% po zakończeniu obserwacji.

Najwyższą wartość HbA1c opisano w pierwszym roku obserwacji (13,2%), natomiast dla chorych w piątym roku obserwacji wartość najwyższa wynosiła 8,9%.

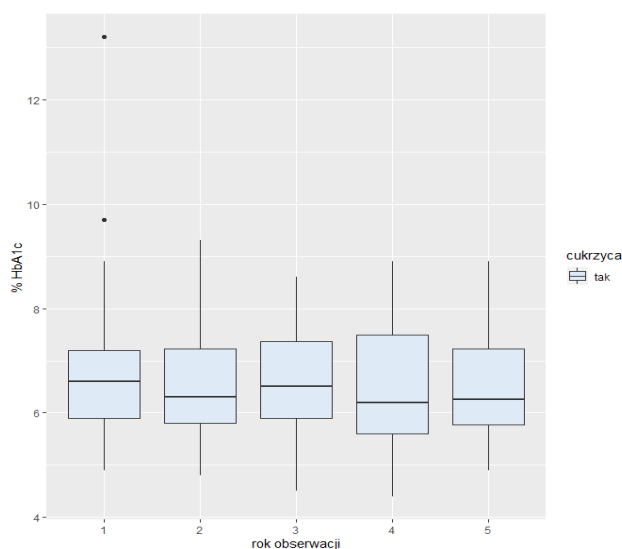
Najniższy odsetek HbA1c opisano po czwartym roku obserwacji (4,4%).

Tabela 18. Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej dla grupy pacjentów z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 1]		p
	Mediana % / mmol/mol (min-max/%)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana % / mmol/mol (min-max/%)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	-	72 (82)	6,6/49 (4,9-13,2)	43 (80)	0,012
Po 2 latach	-	57 (65)	6,2/44 (4,8-8,7)	35 (65)	0,012
Po 3 latach	-	47 (53)	6,5/48 (4,5-8,4)	29 (54)	0,012
Po 4 latach	-	41 (47)	6,2/44 (4,4-8,9)	21 (39)	0,012
Po 5 latach	-	30 (34)	6,2/44 (4,9-8,9)	13 (24)	0,012
p	-				

Wartości mediany (linia pozioma) HbA1c u pacjentów z cukrzycą z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 14. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 14. Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej dla grupy pacjentów z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.



4.2.8. Gospodarka hormonalna

Stężenie parathormonu

Stężenie parathormonu (PTH) analizowane łącznie dla obu grup w trakcie 5-letniej obserwacji wykazało istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych latach [Tabela 18].

W pięcioletniej obserwacji w obu grupach wartość mediany stężenia PTH była rosnąca. W grupie 1 mediana PTH wzrastała od wartości od 210 po pierwszym roku HD do 311 pg/ml w ostatnim roku obserwacji; w grupie 2 adekwatnie od 233 do 287 pg/ml.

Najwyższą maksymalną wartość stężenia PTH opisano w grupie chorych bez cukrzycy po drugim roku obserwacji : 2566 pg/ml, w grupie z cukrzycą po czwartym roku obserwacji (3504 pg/ml).

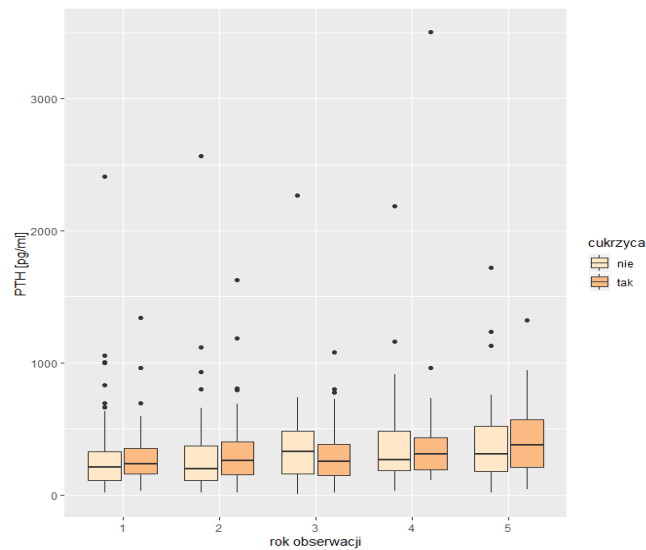
Najniższe minimalne stężenie tego hormonu było w obu grupach po 3 trzecim roku obserwacji i wynosiło odpowiednio dla chorych z grupy 1 i 2: 7 pg/ml i 15 pg/ml.

Tabela 19. Zmiany stężenia parathormonu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana pg/ml (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana pg/ml (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	210 (17-2410)	72 (82)	233 (29-1344)	43 (80)	0,807
Po 2 latach	199 (20-2566)	57 (65)	264 (21-1627)	35 (65)	0,356
Po 3 latach	327 (7-2270)	47 (53)	258 (15-1083)	29 (54)	0,628
Po 4 latach	270 (228-2186)	41 (47)	299 (109-3504)	21 (39)	0,627
Po 5 latach	311 (20-1720)	30 (34)	287 (43-1320)	13 (24)	0,773
p	0,739				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia PTH u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 15. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 15. Zmiany stężenia parathormonu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.9. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi

Ocena ilościowa stężenia kreatyniny analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Wykazano różnicę w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji, ale z różną istotnością statystyczną w poszczególnych latach obserwacji. Zmianę istotną statystycznie między grupami wykazano po pierwszym i drugim roku obserwacji [Tabela 19].

Chorzy z grupy 1 zanotowali wyższą wartość mediany kreatyniny: 6,0 mg/dl w porównaniu niż z pacjentami z grupy 2: 5,4 mg/dl. Po drugim roku obserwacji utrzymywała się podobna tendencja.

W obu grupach mediana w obserwacji 5 letniej wzrosła do końcowej wartości: u chorych z cukrzycą do 8,1 mg/dl, u chorych bez cukrzycy do : 8,4 mg/dl.

Najwyższe maksymalne stężenie kreatyniny obserwowano w obu grupach po 1 roku HD i wynosiło w grupie 1: 24,6 mg/dl, w grupie 2: 14,9 mg/dl.

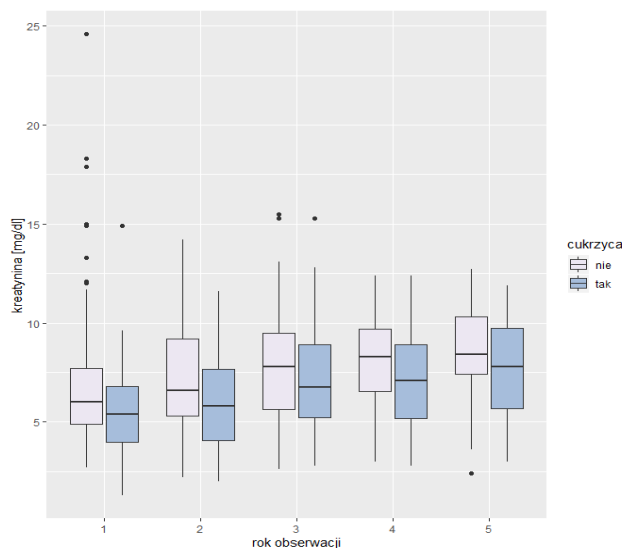
Najniższe minimalne wartości odnotowano dla grupy 1 po drugim roku obserwacji: 2,2 mg/dl, dla grupy 2 po 1 roku HD: 1,3 mg/dl.

Tabela 20. Zmiany stężenia kreatyniny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	6,0 (2,7-24,6)	72 (82)	5,4 (1,3-14,9)	43 (80)	<0,001
Po 2 latach	6,6 (2,2-14,2)	57 (65)	5,8 (2-11,2,0)	35 (65)	0,011
Po 3 latach	7,8 (2,6-15,5)	47 (53)	6,7 (2,8-15,3)	29 (54)	0,189
Po 4 latach	8,6 (3,0-12,4)	41 (47)	7,0 (2,8-12,4)	21 (39)	0,064
Po 5 latach	8,4 (2,4-12,7)	30 (34)	8,1 (3,0-11,9)	13 (24)	0,221
p	0,002				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia kreatyniny u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 16. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 16. Zmiany stężenia kreatyniny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.10. Ocena gospodarki elektrolitowej

Stężenie potasu w surowicy krwi

Ocena wartości stężenia potasu w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 20].

Mediana stężenia potasu w surowicy krwi w obu grupach miała tendencję wzrastającą w trakcie pięcioletniej obserwacji. W grupie 1 wzrosła: od 4,8 mmol/l do 5,1 mmol/l, w grupie 2: od 4,7 mmol/l do 5,3 mmol/l.

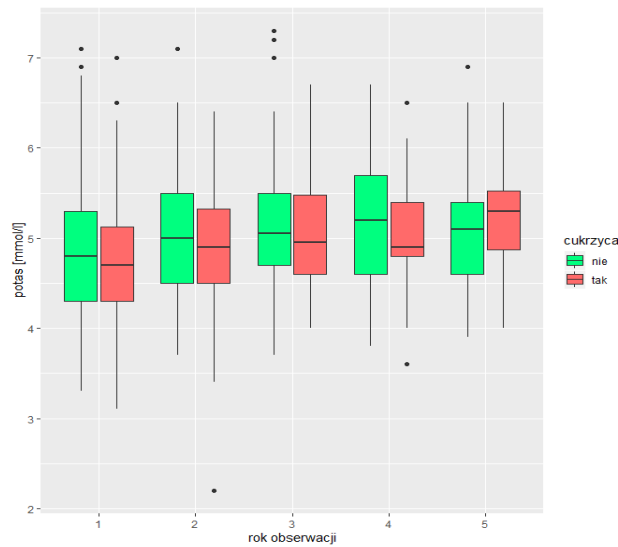
W grupie 1 najniższą wartość stężenia tego elektrolitu opisano po pierwszym roku obserwacji: 3,3 mmol/l, najwyższą: 7,3 mmol/l w trzecim roku. Adekwatnie w grupie 2 wartości te wynosiły: 2,2 mmol/l po drugim roku obserwacji i 7,0 mmol/l po pierwszym roku.

Tabela 21. Zmiany stężenia potasu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mmol/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mmol/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	4,8 (3,3-7,1)	72 (82)	4,7 (3,1-7,0)	43 (80)	0,271
Po 2 latach	5,0 (3,7-7,1)	57 (65)	4,9 (2,2-6,4)	35 (65)	0,113
Po 3 latach	5,1 (3,7-7,3)	47 (53)	5,0 (4,0-6,7)	29 (54)	0,728
Po 4 latach	5,3 (3,9-6,7)	41 (47)	4,9 (4,0-6,1)	21 (39)	0,123
Po 5 latach	5,1 (3,9-6,9)	30 (34)	5,3 (4,0-6,5)	13 (24)	0,231
p					0,162

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia potasu u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 17. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 17. Zmiany stężenia potasu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie sodu w surowicy krwi

Ocena ilościowa stężenia sodu w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,026$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych latach [Tabela 21].

Mediana wartości stężenia sodu w pięcioletniej obserwacji była porównywalna w obu grupach i wahała się w grupie chorych bez cukrzycy między 139 a 140 mmol/l, natomiast w grupie z cukrzycą między 139 a 141 mmol/l.

Najwyższą wartość stężenia sodu w grupie 1 opisano w drugim roku obserwacji (178 mmol/l), w grupie 2 w czwartym roku obserwacji (165 mmol/l).

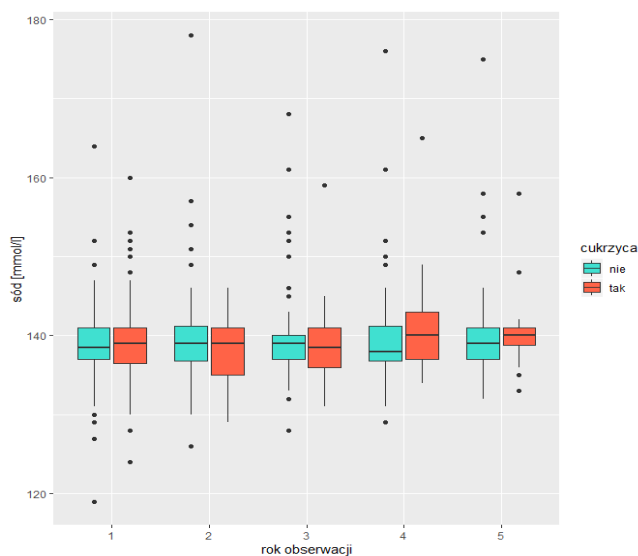
Obie grupy najniższe stężenie sodu zanotowały po pierwszym roku obserwacji – odpowiednio: 119 mmol/l (grupa 1) i 124 mmol/l (grupa 2).

Tabela 22. Zmiany stężenia sodu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mmol/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mmol/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	139 (119-164)	72 (82)	139 (124-160)	43 (80)	0,859
Po 2 latach	139 (126-178)	57 (65)	139 (129-146)	35 (65)	0,219
Po 3 latach	139 (128-168)	47 (53)	139 (131-159)	29 (54)	0,723
Po 4 latach	138 (129-176)	41 (47)	141 (134-165)	21 (39)	0,374
Po 5 latach	139 (132-175)	30 (34)	140 (133-158)	13 (24)	0,859
p	0,630				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia sodu u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 18. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 18. Zmiany stężenia sodu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi

Poddane ocenie stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi analizowane łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Nie wykazano różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 22].

Mediana stężenia wapnia w obu grupach chorych była stabilna we wszystkich latach obserwacji i wahała się w zakresie: 4,1-4,3 mEq/l. W grupie 1 najniższe stężenia wapnia całkowitego opisano w czwartym roku obserwacji (1,9 mEq/l), a najwyższe w drugim roku (6,5 mEq/l).

W grupie 2, zarówno najniższe, jak i najwyższe stężenie wapnia stwierdzono po pierwszym roku obserwacji.

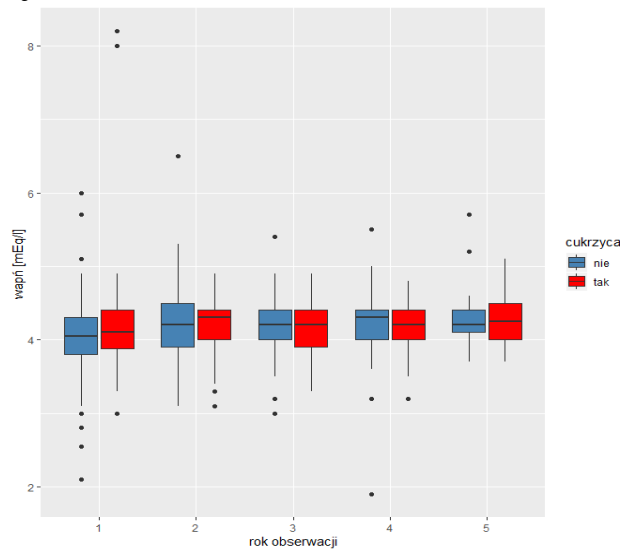
Najniższa wartość stężenia tego pierwiastka wynosiła 3,0 mEq/l i stopniowo wzrastała w każdym roku obserwacji do wartości 3,7 mEq/l, maksymalna wartość wynosiła 8,2 mEq/l.

Tabela 23. Zmiany stężenia wapnia całkowitego we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		P
	Mediana mEq/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mEq/l (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	4,1 (2,1-6,0)	72 (82)	4,1 (3,0-8,2)	43 (80)	0,137
Po 2 latach	4,2 (3,1-6,5)	57 (65)	4,3 (3,1-4,9)	35 (65)	0,319
Po 3 latach	4,2 (3,0-5,4)	47 (53)	4,2 (3,3-4,9)	29 (54)	0,666
Po 4 latach	4,3 (1,9-5,5)	41 (47)	4,3 (3,2-4,8)	21 (39)	0,464
Po 5 latach	4,2 (3,7-5,7)	30 (34)	4,3 (3,7-5,1)	13 (24)	0,552
p	0,944				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia wapnia u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75(IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 19. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 19. Zmiany stężenia wapnia całkowitego we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie fosforu nieorganicznego w surowicy krwi

Ocena ilościowa stężenia fosforu w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup nie wykazała istotnej statystycznie zmienności tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,164$). Nie wykazano także różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach [Tabela 23]. Po pierwszym roku obserwacji wartość ta była graniczna.

Mediana stężenia fosforu w pięcioletniej obserwacji była wyższa w grupie chorych bez cukrzycy i wahała się w granicach: 4,8-5,5 mg/dl (adekwatnie u chorych z cukrzycą: 4,2-4,9 mg/dl).

Porównywane grupy miały najniższe stężenie fosforu po pierwszym roku obserwacji : grupa 1: 1,1 mg/dl, grupa 2: 1,6 mg/dl.

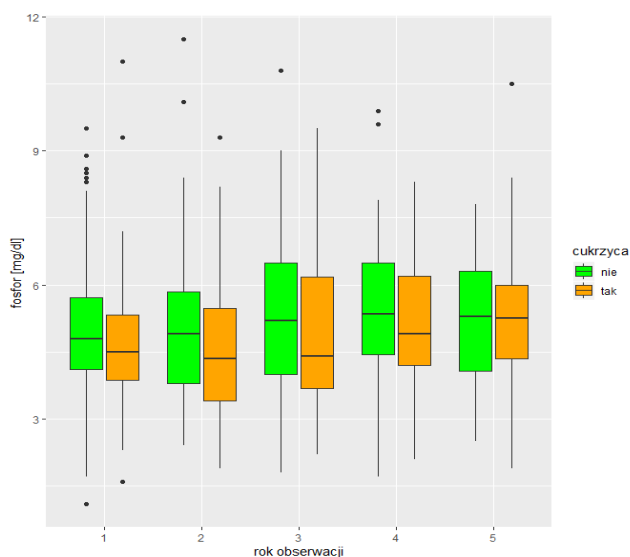
Najwyższe stężenie fosforu pacjenci z grupy 2 mieli po pierwszym roku obserwacji : 11,0 mg/dl, chorzy z grupy 1 po roku drugim: 11,5 mg/dl.

Tabela 24. Zmiany stężenia fosforu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	4,8 (1,1-9,5)	72 (82)	4,5 (1,6-11,0)	43 (80)	0,051
Po 2 latach	4,9 (2,4-11,5)	57 (65)	4,2 (1,9-9,3)	35 (65)	0,069
Po 3 latach	5,2 (1,8-10,8)	47 (53)	4,4 (2,2-9,5)	29 (54)	0,221
Po 4 latach	5,5 (1,7-9,9)	41 (47)	4,9 (2,1-8,3)	21 (39)	0,260
Po 5 latach	5,3 (2,5-7,8)	30 (34)	4,9 (1,9-10,5)	13 (24)	0,862
p	0,051				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia fosforu u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 20. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 20. Zmiany stężenia fosforu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.11 Stężenie białka C-reaktywnego (CRP)

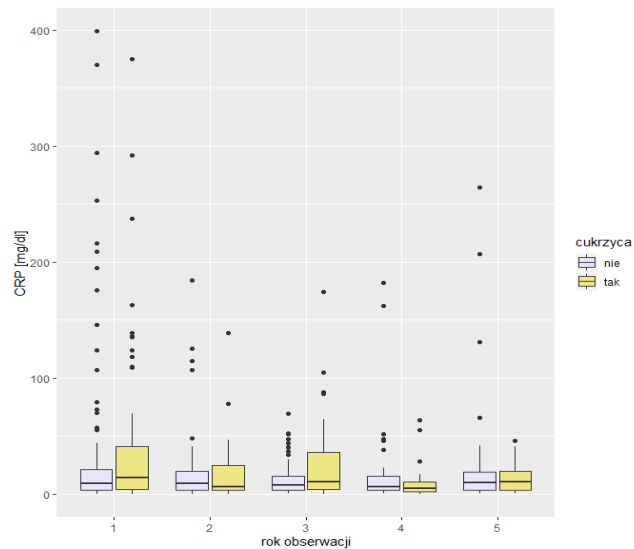
Ocena ilościowa wartości stężenia białka C –reaktywnego w czasie analizowana łącznie dla obu grup nie wykazała istotnej statystycznie zmienności tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,072$). Nie wykazano także różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji z różną istotnością statystyczną w poszczególnych latach obserwacji. Po pierwszym roku HD wykazano różnicę istotną statystycznie między grupami [Tabela 24]. U chorych z grupy 1 mediana wartości CRP była najwyższa po piątym roku badania (10 mg/dl), natomiast w grupie 2, po pierwszym roku obserwacji (14 mg/dl). Obie grupy miały najniższe stężenie CRP w pierwszych dwóch latach obserwacji (0 mg/dl). Najwyższe wartości zanotowały po pierwszym roku HD : grupa 1:399 mg/dl, grupa 2: 375 mg/dl.

Tabela 25. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	9 (0-399)	72 (82)	14 (0-375)	43 (80)	0,044
Po 2 latach	9 (0-184)	57 (65)	9 (0-139)	35 (65)	0,187
Po 3 latach	8 (1-69)	47 (53)	11 (0-174)	29 (54)	0,280
Po 4 latach	6 (1-182)	41 (47)	4 (0-64)	21 (39)	0,605
Po 5 latach	10 (1-264)	30 (34)	13 (1-46)	13 (24)	0,789
p	0,430				

Wartości mediany (linia pozioma) dla wartości CRP u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 21. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 21. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



4.2.12 Ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej

Stężenie cholesterolu całkowitego

Ocena ilościowa wartości stężenia cholesterolu całkowitego we krwi analizowana łącznie dla obu grup wykazała istotną statystycznie zmienność tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p < 0,001$). Wykazano także różnicę w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji jak i w poszczególnych jej latach. Istotną różnicę statystyczną między grupami opisano od drugiego do piątego roku obserwacji [Tabela 25].

Pacjenci z grupy 1 po pierwszym roku HD mieli wyższą medianą stężenia cholesterolu: 164 mg/dl niż chorzy z grupy 2: 149 mg/dl.

W pierwszych czterech latach obserwacji w grupie 2 obserwowano stopniowy spadek mediany stężenia cholesterolu całkowitego do wartości 134 mg/dl, natomiast w grupie 1 w pierwszych trzech latach obserwacji wykazano wzrost mediany stężenia cholesterolu do 182 mg/dl.

Przez cały okres obserwacji wartość mediany cholesterolu pozostawała niższa w grupie chorych z cukrzycą.

W obu porównywanych grupach najniższą minimalną wartość stężenia cholesterolu osiągnięto w grupie chorych bez cukrzycy w drugim i trzecim roku obserwacji (52 mg/dl); w grupie chorych z cukrzycą opisano po pierwszym roku obserwacji (67 mg/dl).

W grupie 2 najwyższe maksymalne stężenie cholesterolu całkowitego było również po pierwszym roku obserwacji (419 mg/dl) i wykazywało przez wszystkie lata obserwacji

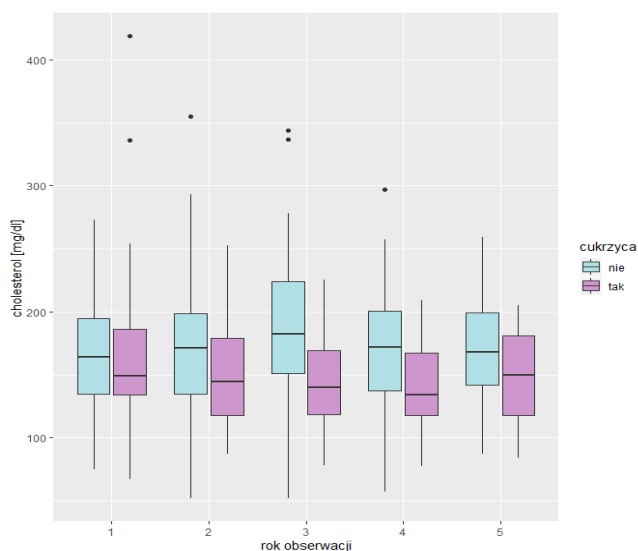
tendencję malejącą. W grupie 1 najwyższe maksymalne stężenie cholesterolu całkowitego opisano po drugim roku obserwacji (355mg/dl), ale nie wykazano liniowego spadku wartości tego parametru.

Tabela 26. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	164 (75-273)	72 (82)	149 (67-419)	43 (80)	0,909
Po 2 latach	171 (52-355)	57 (65)	143 (87-228)	35 (65)	0,007
Po 3 latach	182 (52-344)	47 (53)	138 (78-225)	29 (54)	<0,001
Po 4 latach	171 (57-257)	41 (47)	134 (77-207)	21 (39)	0,006
Po 5 latach	168 (87-259)	30 (34)	148 (84-205)	13 (24)	0,011
p	0,025				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia cholesterolu u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 22. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 22. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.



Stężenie trójglicerydów

Ocena ilościowa stężenia trójglicerydów w surowicy krwi analizowana łącznie dla obu grup nie wykazała istotnej statystycznie zmienności tego parametru w czasie pięcioletniej obserwacji ($p=0,051$). Nie wykazano także różnic w jego zmianie między grupami w ciągu pięcioletniej obserwacji. Natomiast po pierwszym roku obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę między obu grupami, której nie obserwowano w pozostałych latach [Tabela 26].

W pierwszym roku obserwacji mediana stężenia trójglicerydów w grupie 1 była niższa w porównaniu z grupą 2 i wynosiła adekwatnie: 110 mg/dl i 125 mg/dl. Dla obu badanych grup najniższą minimalną wartość trójglicerydów wykazano w piątym roku obserwacji (dla grupy 1: 37 mg/dl, dla grupy 2: 41 mg/dl).

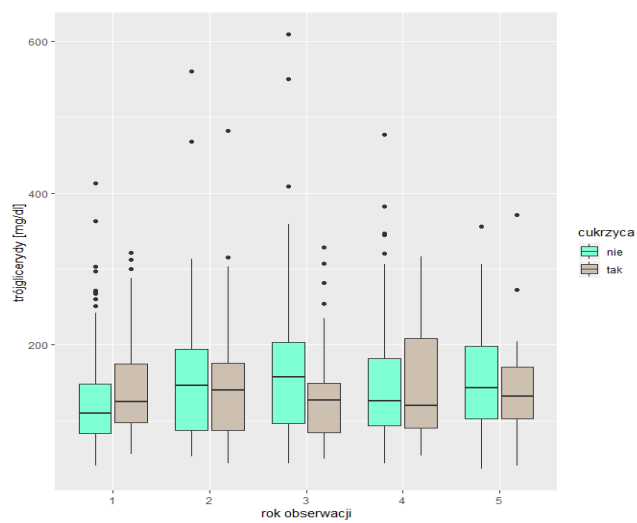
Najwyższe stężenie trójglicerydów u chorych bez cukrzycy opisano w trzecim roku obserwacji - 609 mg/dl, u pacjentów z cukrzycą w drugim roku obserwacji - 482 mg/dl.

Tabela 27. Zmiany stężenia trójglicerydów dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

Rok hemodializy	Pacjenci bez cukrzycy [grupa 1]		Pacjenci z cukrzycą [grupa 2]		p
	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	Mediana mg/dl (min-max)	Liczba chorych hemodializowanych (%)	
Po 1 roku	110 (41-413)	72 (82)	125 (56-321)	43 (80)	0,049
Po 2 latach	147 (53-560)	57 (65)	143 (44-482)	35 (65)	0,713
Po 3 latach	158 (44-609)	47 (53)	131 (50-328)	29 (54)	0,118
Po 4 latach	125 (44-477)	41 (47)	121 (54-298)	21 (39)	0,696
Po 5 latach	144 (37-356)	30 (34)	125 (41-371)	13 (24)	0,572
p	0,815				

Wartości mediany (linia pozioma) stężenia trójglicerydów u pacjentów w obu grupach w pięcioletniej obserwacji z odstępem międzykwartylowym 25-75% (IQR) oraz zakresem obserwacji nieodstających (wąsy) przedstawiono na Rysunku 23. Punkty przedstawiają obserwacje odstające.

Rysunek 23. Zmiany stężenia trójglicerydów dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.

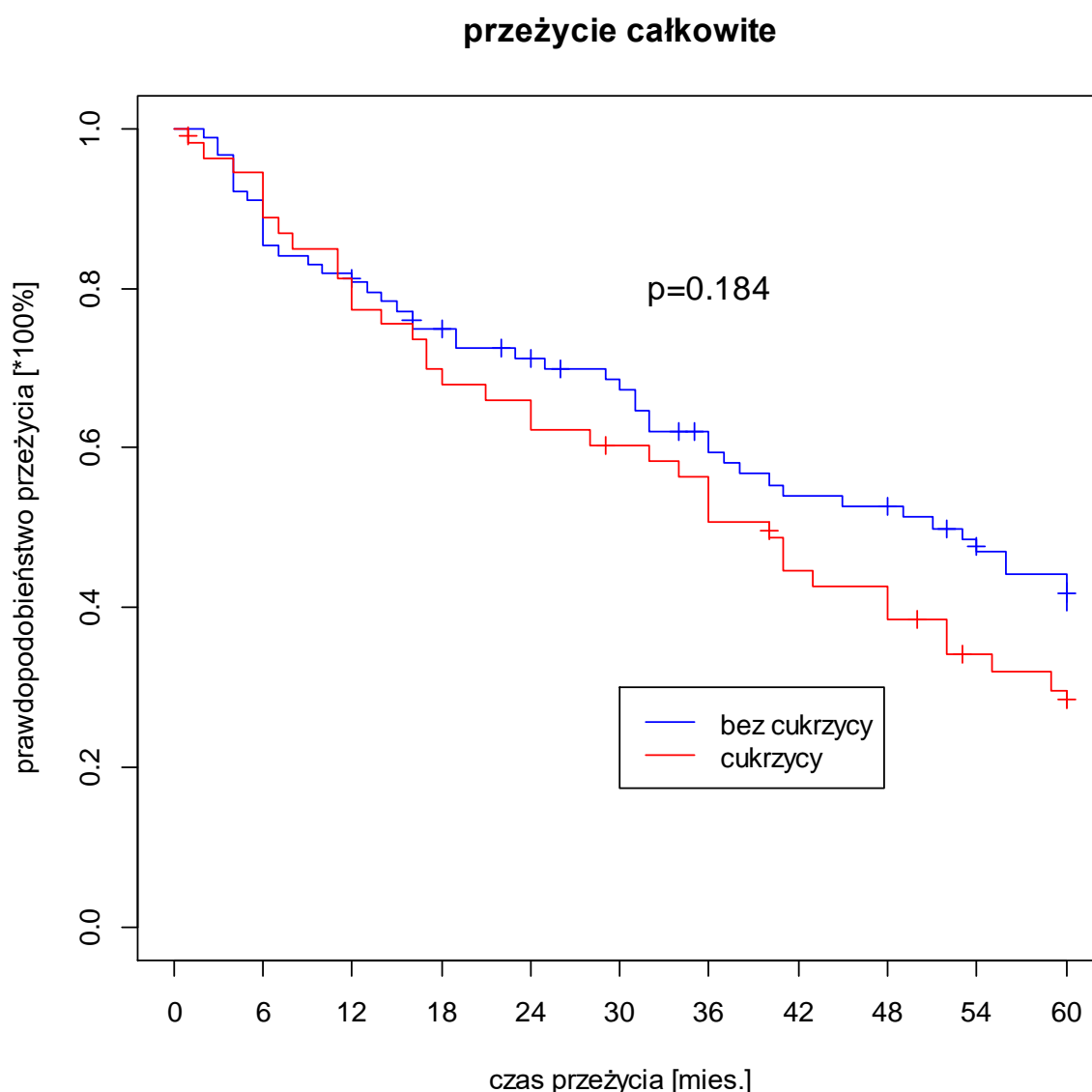


4.3 Analiza przeżywalności w grupach badanych

4.3.1 Analiza przeżycia całkowitego

W 5-letniej obserwacji analiza przeżycia przy pomocy krzywej Kaplana - Meiera nie wykazała istotnie statystycznej różnicy między obserwowanymi grupami ($p= 0,184$) [Rysunek 24].

Rysunek 24. Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie pięcioletnim chorych z cukrzycą i bez cukrzycy.



Liczbę osób kontynuujących HD oraz tych, które z różnych powodów nie ukończyły 5-letniej obserwacji zestawiono dla grup w Tabeli nr 27.

Tabela 28. Analiza liczebności pacjentów w grupie 1 i 2 w ciągu pięcioletniej obserwacji.

Rok hemodializy	Liczba chorych kontynuujących HD		Liczba chorych ze zdarzeniem niepożądanym zgon		Liczba chorych którzy ukończyli obserwację z powodu innego niż zgon	
	Bez cukrzycy [grupa 1] N=88 (%)	Z cukrzycą [grupa 2] N=54 (%)	Bez cukrzycy [grupa 1] N=88 (%)	Z cukrzycą [grupa 2] N=54 (%)	Bez cukrzycy [grupa 1] N=88 (%)	Z cukrzycą [grupa 2] N=54 (%)
Po 1 roku	72 (82)	43 (80)	16 (18)	11 (20)	-	-
Po 2 roku	57 (65)	35 (65)	8 (9)	8 (15)	7 (8)	-
Po 3 roku	47 (53)	29 (54)	8 (9)	5 (9)	2 (2)	1 (2)
Po 4 roku	41 (47)	21 (39)	5 (6)	6 (11)	1 (1)	2 (4)
Po 5 roku	30 (34)	13 (24)	11 (13)	7 (13)	-	1 (2)

Zgodnie z przyjętymi kryteriami badania 43 pacjentów ukończyło pełny - 60 miesięczny okres obserwacji, kontynuując hemodializoterapię (30 chorych z cukrzycą, 13 bez cukrzycy).

W grupie pacjentów bez cukrzycy 10 osób (11%) zakończyło obserwację przed czasem:

- 8 pacjentów (9%) z powodu przeszczepu nerki
- u 2 pacjentów (2%) wdrożono dializę otrzewnową (po 1 osobie w 2. i 3. roku leczenia HD)

W grupie chorych z cukrzycą obserwację przed czasem zakończyły 4 osoby (7%):

- osoby (4%) miały wykonany przeszczep nerki
- osoby (4%) zostały przekazane do innej stacji dializ celem kontynuacji leczenia (w 1. i 5. roku leczenia HD)

W grupie chorych bez cukrzycy w ciągu 5 lat obserwacji zmarło 48 osób (54,5%), w grupie z cukrzycą - 37 osób (68,5%). Dla obu opisywanych grup najczęściej chorych zmarło w pierwszym roku obserwacji. Najczęściej przyczyna zgonu była nieznana (zgon w domu):

- w grupie 1 - 30 osób
- w grupie 2 - 19 osób.

Dla obu grup drugą odnotowaną przyczyną zgonu była niewydolność krążenia i wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego:

- w grupie 1 - 11 osób
- w grupie 2 - 8 osób.

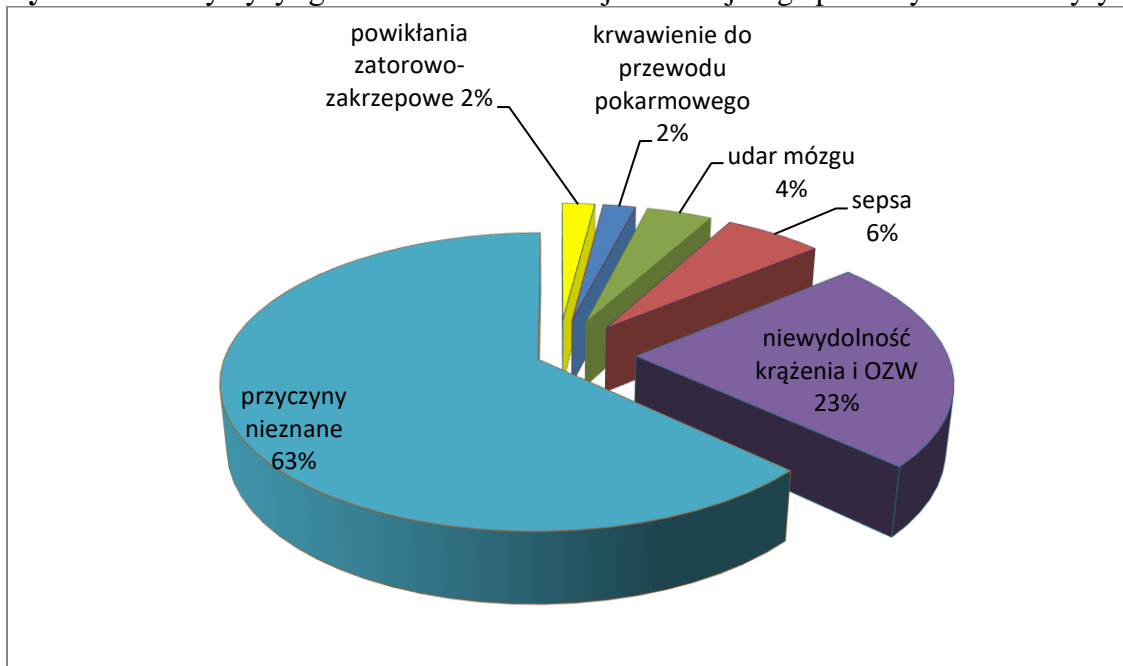
Pozostałe osoby zmarły z powodu:

- udaru mózgu (grupa 1 - 2 osoby, grupa 2 - 5 osób)
- sepsy (grupa 1 - 3 osoby, grupa 2 - 4 osoby)
- krwawienia do przewodu pokarmowego (1 osoba z każdej grupy)
- zatoru tętnicy płucnej (grupa 1 - 1 osoba)

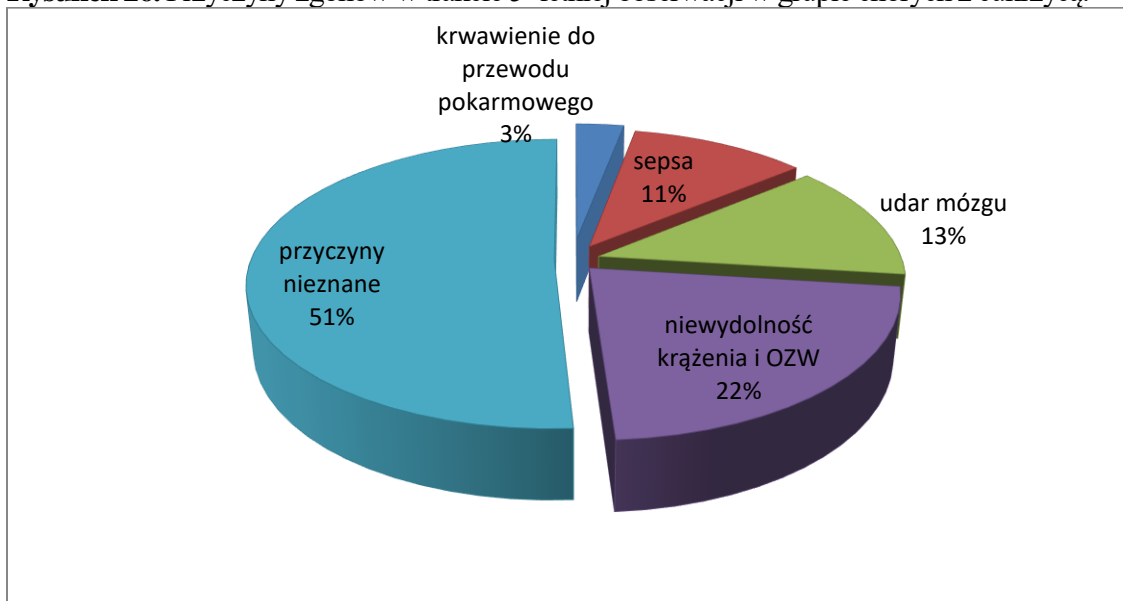
Z uwagi na ograniczoną liczebność grup, nie była możliwa analiza statystyczna grup pod względem na przyczyny zgonu.

Zestawienie przyczyny zgonów dla obu grup przedstawiono na Rysunkach 25 i 26.

Rysunek 25. Przyczyny zgonów w trakcie 5-letniej obserwacji w grupie chorych bez cukrzycy.



Rysunek 26. Przyczyny zgonów w trakcie 5-letniej obserwacji w grupie chorych z cukrzycą.



4.3.2 Analiza zmiennych wpływających na ryzyko zgonu

Przeprowadzona ocena przeżycia wg proporcjonalnego modelu regresji Coxa analizowała dane typu kompletnego (u części chorych zarejestrowano zgon), a także uciętego (dotyczące pacjentów, u których omawiane zdarzenie kliniczne w trakcie wieloletniej obserwacji nie wystąpiło). Wyniki statystycznie istotne ($p < 0,05$) w regresji jednoczynnikowej dla chorych bez rozpoznanej cukrzycy i z cukrzycą zestawiono w Tabeli 28. Dla pozostałych zmiennych nie wykazano istotnego wpływu na śmiertelność.

Tabela 29. Stopy hazardu zgonów w grupach pacjentów z i bez cukrzycy poddanych hemodializie w okresie pięciu lat.

Grupa chorych	Czynnik ryzyka	Stopa hazardu	Przedział ufności 95%	p
bez cukrzycy	Kt/V [bezw.]	0,25	(0,09;0,67)	0,006
	masa ciała [kg]	0,98	(0,95;0,99)	0,037
	Hb [g/dl]	0,77	(0,67;0,90)	0,000
	HCT [%]	0,91	(0,85;0,96)	0,002
	PLT [tys./ μ l]	0,99	(0,98;0,99)	0,006
	żelazo [μ g/dl]	0,98	(0,96;0,99)	0,002
	ferrytyna [ng/ml]	1,01	(1,00;1,00)	0,006
	albuminy [g/dl]*	0,26	(0,17;0,39)	0,000
	kreatynina [mg/dl]*	0,69	(0,61;0,78)	0,000
	fosfor [mg/dl]*	0,76	(0,62;0,93)	0,009
	CRP [mg/dl]*	1,01	(1,00;1,01)	0,007
	cholesterol [mg/dl]	0,99	(0,98;0,99)	0,009
	trójglicerydy [mg/dl]	0,99	(0,99;0,99)	0,028
	z cukrzycą	WBC [tys./ μ l]	1,15	(1,03;1,28)
albuminy [g/dl]*		0,20	(0,11;0,35)	0,000
PTH [pg/ml]		1,01	(0,99;1,00)	0,028
kreatynina [mg/dl]*		0,74	(0,63;0,86)	<0,001
fosfor [mg/dl]*		0,71	(0,54;0,92)	0,011
CRP [mg/dl]*		1,02	(1,01;1,02)	0,000

Objaśnienia skrótów: **Kt/V** - uniwersalna miara dostarczanej dawki dializy (*K* - klirens, czyli zdolność dializatora do oczyszczania krwi z mocznika; *t* - czas trwania leczenia; *V* - objętość wody w organizmie pacjenta); **Hb** – hemoglobina; **HCT** – hematokryt; **WBC** - (ang. white blood cells) leukocyty; **PLT** - (ang. platelets) płytki krwi; **PTH** - parathormon, **CRP** - (ang. C Reactive Protein) – białko C reaktywne

*- wspólne zmienne.

Przykładowa interpretacja wyników statystycznych stóp hazardu zawartych w tabeli 28. Współczynnik bezwymiarowy Kt/V jest istotnym statystycznie predyktorem pięcioletnich zgonów pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy; wzrost tego współczynnika o jedność generuje

przeciętnie $(1-0,25)*100\% = 75\%$ spadek ryzyka przedwczesnych zgonów pacjentów w okresie dokonanej obserwacji, czyli o 3/4.

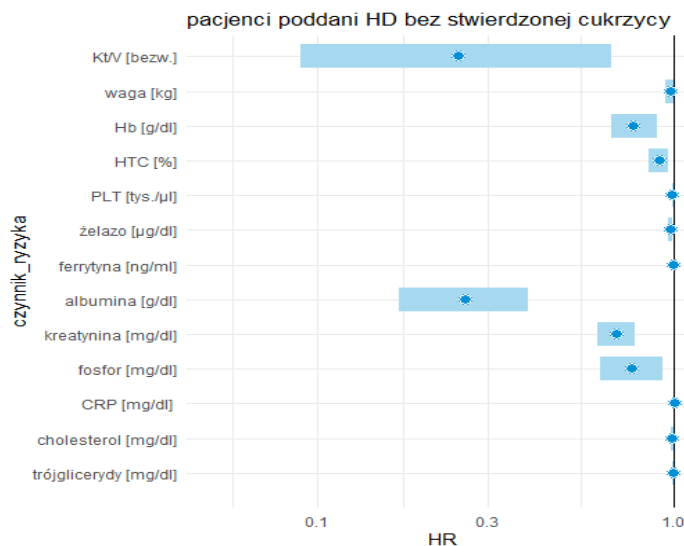
Masa ciała w tej grupie chorych, również może decydować o przewidywanej skali zagrożenia zgonem w obserwacji pięcioletniej. Przyrost masy ciała o 1 kg istotnie zmniejsza ryzyko zgonu o $(1-0,98)*100\% = 2\%$.

W grupie chorych z cukrzycą wzrost stężenia np. CRP o jedność jest powodem $(1,02-1)*100\% = 2\%$ wzrostu ryzyka zgonów w tej grupie chorych.

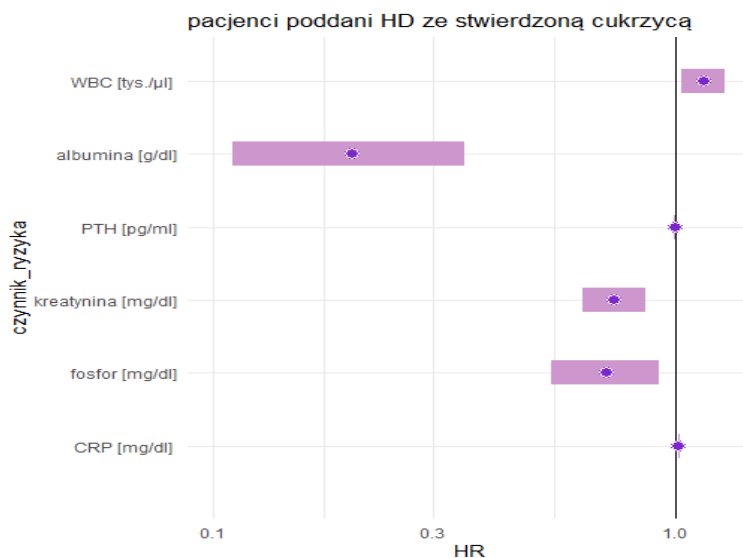
Interpretacja pozostałych wyników zawartych w Tabeli 28 jest analogiczna.

Powyższe wyniki dla obu grup pacjentów dodatkowo przedstawiono graficznie na tzw. wykresie drzewkowym (ang. *forest plot*) na Rysunkach 27 i 28.

Rysunek 27. Stopy hazardu czynników ryzyka pięcioletnich zgonów pacjentów poddanych hemodializie bez stwierdzonej cukrzycy.



Rysunek 28. Stopy hazardu czynników ryzyka pięcioletnich zgonów pacjentów poddanych hemodializie ze stwierdzoną cukrzycą.



W grupie pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy stwierdzono 13 niezależnych czynników ryzyka zgonu w pięcioletnim okresie obserwacji (od rozpoczęcia zabiegów hemodializy), dla których stwierdzono wartość $p < 0,005$. Dla pacjentów z cukrzycą potwierdzono 6 takich czynników [Tabela 28]. W obu grupach o analizowanym zdarzeniu klinicznym decydowały zmienne ilościowe (Kt/V, masa ciała, stężenie Hb, HCT, ilość PLT, stężenie żelaza, ferrytyny, cholesterolu i trójglicerydów, wartość CRP, WBC, PTH , fosforu oraz stężenie albumin i kreatyniny), a nie katagoryczne, takie jak np. choroby współtowarzyszące, zastosowane leki, czy dostęp naczyniowy [Tabela 1, 2, 3 i Tabela 28]. Wśród analizowanych czynników wspólne dla obu grup, istotne statystycznie znaczenie dla ryzyka zgonu w trakcie pięcioletniej obserwacji od rozpoczęcia zabiegów HD miały: stężenie albumin, stężenie kreatyniny , wartość fosforu oraz CRP.

5. Dyskusja

Dominującą przyczyną rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u osób dorosłych od wielu lat pozostaje cukrzyca. Pacjenci z tym powikłaniem stanowią od 20 do 40% osób leczonych nerkozastępczo [94].

W swojej pracy przeprowadziłam analizę 142 historii chorób pacjentów poddawanych hemodializie uzyskując, podobny do podawanego w literaturze, odsetek osób hemodializowanych z cukrzycą (38%) co odzwierciedla cytowane wartości. Pozostali chorzy, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej stanowili 62%.

Ryzyko hospitalizacji i zgonu wśród pacjentów w 5 stadium przewlekłej choroby nerek zwiększa się z czasem przeżycia i trwania dializoterapii, co wynika nie tylko z choroby podstawowej i naturalnego jej przebiegu, ale także z licznych współtowarzyszących schorzeń, często wzajemnie na siebie oddziałujących [111]. Dlatego w efekcie rokowanie dotyczące życia chorego nie zależy od pojedynczego czynnika, ale od ich współwystępowania.

Okres pięcioletniej obserwacji, proponowany w badaniach klinicznych i zastosowany w moim badaniu, może ujawniać wpływ różnych niezależnych zmiennych na rokowanie chorego. Potencjalnymi czynnikami-kandydatami modyfikującymi przeżywalność pozostają m.in.: stan odżywienia, parametry gospodarki lipidowej, gospodarki wapniowo-fosforanowej, morfologii krwi, obecność stanu zapalnego. Mimo rozwoju technik i ewaluacji zasad leczenia niewydolności nerek, które przyczyniają się do poprawy rokowania w opisywanej grupie, istotnym wydaje się być poszukiwanie niezależnych czynników wpływających na przeżycie. Ich modyfikacja może bowiem zwiększyć szansę na lepsze i dłuższe życie pacjentów.

Według A. Szczeklika i wsp. w Polsce, wśród chorych leczonych hemodializami, rocznie umiera ok. 10-15% pacjentów [113]. W innych krajach roczna śmiertelność waha się od ok. 15% w krajach europejskich do ok. 21% w USA [112, 114]. Według danych z badania P. van Dijka obejmującego blisko 60 tys. chorych dializowanych, 2-letnie przeżycie osiągnęło 67%, 5-letnie - 35%, a 10-letnie tylko 11% chorych [114]. W mojej obserwacji 5-letni okres przeżyło ogółem 40% pacjentów, a największą śmiertelność zanotowano dla obu grup po pierwszym roku HD. W kolejnych latach obserwowano spadek śmiertelności, przy czym mimo tego po drugim i czwartym roku obserwacji w grupie chorych z cukrzycą odsetek zgonów był prawie dwukrotnie wyższy, niż w grupie bez cukrzycy (odpowiednio 9% vs 15% i 6% vs 11%). Obserwowany w piątym roku hemodializ wzrost odsetka zgonów i zrównanie obu grup pod tym względem (w obu grupach 13%) może obrazować zarówno rozwój powikłań

hemodializoterapii jak i być następstwem ujawniania się dodatkowych schorzeń (czego nie analizowano w badaniu) w obu grupach, co podawane jest w literaturze [100].

Szczególnie wysoka śmiertelność, podawana wśród chorych dializowanych z cukrzycą [99, 100, 102, 115], sugeruje udział samej cukrzycy [6] lub innych, charakterystycznych dla niej zaburzeń, na wzrost ryzyka zgonu. Tym niemniej, według raportu U.S. Renal Data System-USRDS 2011 [112], od 2001 roku śmiertelność wśród pacjentów dializowanych spada o ok. 2–3% rocznie, co przypisuje się intensyfikacji leczenia i coraz lepszej opiece ogólnej w tej grupie chorych (m.in. aktywnemu leczeniu powikłań infekcyjnych i niedokrwistości, optymalnej insulinoterapii u chorych na cukrzycę). Także w moim badaniu odnotowane różnice w przeżywalności między dwoma grupami (okres pięcioletni przeżyło 45,5 % chorych bez cukrzycy i 31,5 % chorych z cukrzycą), nie były istotne statystycznie po zakończeniu pięciu lat obserwacji, mimo wcześniejszych fluktuacji po 2-gim i 4-tym roku, opisanych powyżej.

Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek obciążeni są często licznymi zaburzeniami, zarówno spotykanymi w populacji ogólnej jak i tymi, które charakteryzują jedynie pacjentów poddanych hemodializoterapii. Ich znajomość w kontekście wpływu na przeżywalność może przyczynić się do bardziej świadomych interwencji w celu zmniejszenia ryzyka zgonu.

Pacjenci z cukrzycową chorobą nerek leczeni dializami charakteryzują się większymi zaburzeniami metabolicznymi, co spowodowane jest nałożeniem powikłań cukrzycowych na zaburzenie typowe dla schyłkowej niewydolności nerek. Wyodrębnienie oraz analiza wśród dializowanych chorych z cukrzycą i bez cukrzycy czynników różnicujących obie grupy może mieć istotne znaczenie na poprawę celowanej opieki w przyszłości.

Obie badane w pracy grupy nie wykazywały różnic dla większości zmiennych stanowiących tzw. charakterystykę podstawową (parametry wyjściowe) z wyjątkiem masy ciała, BMI, stężenia kreatyniny, trójglicerydów i liczby płytek. Różnicę odnotowano także dla stężenia glukozy, co pozostaje zrozumiałe ze względu na charakter podziału na grupy.

W pracy przeanalizowano przyczyny zgonów (z uwagi na ograniczoną liczebność nie była możliwa analiza statystyczna grup pod względem na przyczyny zgonu), oraz zmienne niezależne, które mogły wpłynąć na przeżywalność chorych w obu grupach. W analizie związku tych zmiennych z przeżyciem ustalono takie, które okazały się być wspólne dla pacjentów z i bez cukrzycy oraz takie, które okazały się charakterystyczne tylko dla jednej z tych grup. Cztery zmienne (stężenie kreatyniny, albumin, fosforu, CRP) miały istotnie statystyczne znaczenie dla przeżycia niezależnie od współwystępowania cukrzycy. Ponadto dla grupy chorych bez cukrzycy uzyskano inne, dodatkowe zmienne; były to: Kt/V, masa ciała, stężenie Hb, HCT, ilość PLT, stężenie żelaza, ferrytyny, cholesterolu i trójglicerydów. Również

dla chorych z cukrzycą uzyskano inne, odrębne zmienne charakterystyczne tylko dla tej grupy w kontekście ich związku z przeżywalnością; były to: ilość białych krwinek oraz stężenie PTH.

W przebiegu PChN istotnym problemem są zaburzenia odżywienia. Przyczyny tego stanu są złożone; najistotniejsze to zaburzenia apetytu, ograniczenia dietetyczne, współchorobowość związana z wiekiem, sarkopenia, a niekiedy również stosowana terapia. Niedożywienie białkowo- kaloryczne w momencie rozpoczęcia i leczenia dializami jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka zgonu i w znacznym stopniu determinuje przyszłe losy chorego dializowanego [136]. Jego wpływ na przeżycie (wyrażony wartością BMI, stężeniem albumin, pośrednio stężeniem kreatyniny) obserwowałam także w moim badaniu. Niedożywienie wpływa na jakość życia, zwiększa częstość hospitalizacji, stopniowo doprowadza do wyniszczenia i trwałej kacheksji oraz zwiększonej śmiertelności wśród chorych hemodializowanych [137].

W grupie chorych poddawanych przewlekłej hemodializie obserwujemy zjawisko tzw. odwróconej epidemiologii, czyli odwrotnego niż w populacji ogólnej związku między tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a śmiertelnością [68]. Krótsze przeżycie obserwuje się u pacjentów hemodializowanych z niskim BMI i niskimi parametrami gospodarki lipidowej [69]. Zmienne te okazały się mieć w moim badaniu znaczenie dla przeżycia pacjentów z grupy bez cukrzycy. Parametry związane z odżywieniem jak masa ciała, wartość BMI (w grupie bez cukrzycy były osoby z BMI <19 kg/m², czego nie odnotowano w grupie chorych z cukrzycą) oraz stężenie trójglicerydów różnicowały już wyjściowo badane przeze mnie grupy. Pacjenci bez cukrzycy mieli mniejszą masę ciała i niższe stężenie trójglicerydów jeszcze przed przystąpieniem do HD, co wzmocniło zapewne udział tych czynników w powiązaniu ich ze śmiertelnością grupy bez cukrzycy.

Grupy różniły się wyjściowo także stężeniem kreatyniny, która była średnio wyższa w grupie chorych bez cukrzycy, nie wykazano jednak istotnych różnic dla powiązanego z nią eGFR. Interpretacja stężenia kreatyniny, jako czynnika rokowniczego u chorych poddanych zabiegom HD, nie jest jednoznaczna, ze względu na udział w jej wartości wielu czynników (masa mięśniowa, wiek, płeć, stan odżywienia). W badaniu J. Finka i wsp. analiza zgonów chorych hemodializowanych wykazała ujemną korelację między stężeniem kreatyniny a śmiertelnością [135]. Także w swoim badaniu zaobserwowałam, że wzrost stężenia kreatyniny korzystnie wpływał na przeżycie chorych w obu grupach. Wzrost wartości kreatyniny o 1 mg/dl zmniejszał ryzyko zgonu w grupie chorych bez cukrzycy o 31%, a w grupie z cukrzycą o 26% w obserwacji 5-letniej. Mimo, że w moim badaniu chorzy z cukrzycą zaczęli zabiegi HD z niższą wartością kreatyniny, niż chorzy bez cukrzycy, to

w obu grupach mediana wartości kreatyniny miała tendencję rosnącą przez cały okres obserwacji. Fakt ten zapewne przyczynił się do udziału zmieniającej się wartości tego parametru w obu grupach w kontekście przeżywalności. Na uwagę zasługuje fakt, że w ostatnim roku obserwacji wartości tego parametru dla obu grup były zbieżne, co miało w mojej ocenie korzystny wpływ głównie na przeżycie chorych z cukrzycą, dla których kreatynina wyjściowo była niższa - to uzasadnia decyzje aby chorych z cukrzycą szybciej włączać do zabiegów HD.

Utrata białka w trakcie zabiegów hemodializy oraz aktywacja procesów katabolizmu są odpowiedzialne za niskie stężenie białek trzewnych (białko całkowite, albuminy, prealbuminy, transferryna) oraz stopniowe zmniejszanie się zawartości beztłuszczowej masy ciała u chorych hemodializowanych, a wtórnie także stężenia kreatyniny. Obserwowany korzystny wpływ wyższego stężenia kreatyniny na przeżycie pacjentów hemodializowanych może więc odzwierciedlać lepszy stan odżywienia pacjentów z większym udziałem masy mięśniowej oraz wyższym stężeniem białka całkowitego i albumin. Warto zauważyć, że także ten ostatni parametr pozostawał w moim badaniu dla obu grup korzystny rokowniczo. Przez cały okres obserwacji mediana stężenia albumin wzrastała w obu grupach, a wzrost stężenia albumin o 1 g/dl zmniejszał ryzyko zgonu u chorych bez cukrzycy o 74%, a w grupie z cukrzycą o 80%. Wysoka, stabilna lub wzrastająca wartość albuminy świadczy o dobrym stanie klinicznym pacjenta, natomiast niska lub spadająca wartość skłania do podjęcia działań diagnostycznych i terapeutycznych. Także inni autorzy [138] wykazali, że niskie stężenie albuminy zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów poddawanych hemodializie.

U chorych poddawanych hemodializie przyczyną niedożywienia może być także wyprzedzający je, przewlekły stan zapalny. K. Kalantar-Zedeh i wsp. w 2004 r. określili to zjawisko jako zespół niedożywienie-zapalenie (MIC, malnutrition inflammation complex syndrome) lub niedożywienie-zapalenie-miażdżycy (MIA, malnutrition-inflammation-atherosclerosis) [139], ponieważ pozostaje ono w korelacji z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, zwiększając tym samym ryzyko zgonu u chorych przewlekle hemodializowanych. Klasycznym wykładnikiem stanu zapalnego jest stężenie CRP w surowicy. K. Kalantar-Zadeh i wsp. [142] wykazali, że jest ono lepszym wskaźnikiem ryzyka hospitalizacji i śmierci, niż stężenie albuminy, a Nguyen-Khoa i wsp. podkreślają, iż stan zapalny, obok czasu trwania HD, to najbardziej istotny czynnik warunkujący śmiertelność u pacjentów poddawanych HD ze względu na generowanie silnego stresu oksydacyjnego [141]. Wykazano, że u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wzrost stężenia CRP zwiększa ryzyko wystąpienia zawału mięśnia serca i nagłego zgonu 5-krotnie [58]. Proces zapalny

powoduje: nasilenie proteolizy mięśni, spadek apetytu z wtórnym spadkiem w surowicy stężenia albumin, prealbumin, transferyny, a także zmianą struktury i funkcji lipoprotein odpowiadających za zmiany struktury śródbłonna i nasilenie aterogenezy [71]. Większość chorych z uszkodzoną funkcją nerek cechuje się szeregiem zaburzeń układu immunologicznego, które doprowadzają do upośledzenia mechanizmów obronnych. Czyni ich to bardziej podatnymi na zakażenia i może być przyczyną występowania infekcji, przy czym te subkliniczne charakteryzują głównie pacjentów z cukrzycą [140]. W dwuletniej obserwacji retrospektywnej G. Selim i wsp. wykazali, że CRP > 10 mg/dl miało wartość predykcyjną dla występowania zgonu u chorych hemodializowanych niezależnie od pierwotnej przyczyny konieczności kwalifikacji pacjenta do zabiegu [143]. W trakcie własnej obserwacji stwierdziłam istotny statystycznie wpływ stężenia CRP na 5-letnie przeżycie chorych w obu grupach. Wzrost wartości CRP o 1 mg/dl prowadził w grupie chorych bez cukrzycy do zwiększenia ryzyka zgonu o 1%, a grupie chorych z cukrzycą o 2%. W obu grupach wartości mediany dla stężenia CRP w surowicy były na poziomie górnej granicy zakresu referencyjnego lub ją przekraczały. Dodatkowym niezależnym czynnikiem ryzyka dla grupy z cukrzycą okazała się wartość leukocytów. Podwyższone stężenie krwinek białych w tej grupie chorych jest częstsze niż w populacji ogólnej i wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [144, 145]. W badaniu z 2010 r. Ching-Wei i wsp. [146] wykazali istotną statystycznie zależność wzrostu liczby WBC i śmiertelności ogólnej chorych po pierwszym roku przewlekłych hemodializ. W moim badaniu najwyższą śmiertelność dla obu grup odnotowano właśnie po pierwszym roku HD, ale jedynie w grupie chorych z cukrzycą, wzrost wartości leukocytów o 1 tys./ μ l powodował wzrost śmiertelności w tej grupie aż o 15%.

Przedstawione wyniki wpisują się w dane z piśmiennictwa międzynarodowego i wskazują jak bardzo istotnym czynnikiem w prognozowaniu przeżycia chorych leczonych HD z cukrzycą i bez cukrzycy jest stan zapalny. Aktywne poszukiwanie stanu zapalnego powinno być regułą prowadzenia chorych z niewydolnością nerek gdyż obrazuje ryzyko jak i warunkuje szybkie interwencje, które mogą poprawić przeżywalność tej populacji pacjentów, niezależnie od współistnienia innych zaburzeń.

Wśród czynników odzwierciedlających dobrostan, w tym stan odżywienia chorych hemodializowanych jest również stężenie fosforu. Jak wykazano w pracy B. Kestenbaum i wsp. nadmiar fosforanów wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [75]. Wynika to m.in. z wtórnej nadczynności przytarczyc i zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [150]. O tym, jak ważny jest to wskaźnik dla przeżycia chorych świadczy także badanie U. Selamet i wsp. [151],

w którym wykazało zależność między wartością fosforu a śmiertelnością chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jeszcze w okresie predializacyjnym. Z tego powodu stężenie fosforanów, wapnia, a także PTH w surowicy wpisane jest w standardową kontrolę pacjentów z niewydolnością nerek. W opublikowanej w 1998 r. pracy G. Block zauważył, że stężenie fosforu w surowicy przewyższające 6,5 mg/dl istotnie zwiększa śmiertelność u chorych hemodializowanych [150]. Tym niemniej autorzy innego badania [152] wykazali, że ryzyko zgonu u chorych poddawanych HD jest podwyższone zarówno w przypadku hiper- jak i hipofosfatemii. Podobnie w badaniu japońskim, Taniguchi i wsp. wykazali, że istotnie wyższa śmiertelność charakteryzuje grupy ze zbyt wysoką jak i zbyt niską wartością fosforanów w surowicy [153]. Duże, opublikowane w 2015 roku badanie COSMOS (Current management of secondary hyperparathyroidism: a Multicentre Observational Study) [154], prowadzone w 20 krajach Europy na grupie ponad 6 tys. chorych poddawanych hemodializie, potwierdziło opisaną w w/w badaniach zależność. Najniższą śmiertelność obserwowano u chorych HD ze stężeniem fosforu 4,4 mg/dl (1,42 mmol/l). W badaniu tym, najniższe względne ryzyko zgonu obserwowano przy wyjściowym stężeniu fosforu w zakresie 3,6–5,2 mg/dl (1,16–1,68 mmol/l), a poprawa tego ryzyka była szczególnie widoczna u chorych, u których wyjściowe stężenie fosforu wynosiło > 5,2 mg/dl i obniżyło się w trakcie badania [154]. Co ciekawe, u uczestników z wyjściowym, korzystnym, stężeniem fosforu w zakresie 3,6–5,2 mg/dl zarówno późniejszy wzrost, jak i spadek stężenia fosforu poza ten zakres był związany ze wzrostem śmiertelności [154]. W mojej obserwacji zakres wartości minimalnych i maksymalnych fosforu dla obu grup wahał się w granicach 1,1–11,5 mg/dl, ale wartość fosforanów > 6.5 mg/dl prezentowały jedynie pojedyncze osoby w obu grupach, podczas gdy mediana dla tego parametru była niższa przez cały okres obserwacji (w grupie bez cukrzycy od 4,8 do 5,5 mg/dl; w grupie z cukrzycą od 4,2 do 4,9 mg/dl odpowiednio na początku i końcu obserwacji). Zachowanie wartości referencyjnej fosforu, która w badaniu COSMOS wiązała się z najmniejszym ryzykiem zgonu, przez osoby z cukrzycą mogło mieć w moim badaniu szczególnie korzystny wpływ na losy tej grupy chorych. Obserwowani w moim badaniu chorzy z cukrzycą po 3. roku HD mieli medianę stężenia fosforu dokładnie 4,4 mg/dl. W tym roku również odnotowano dla tej grupy najniższą śmiertelność. Otrzymane wyniki własne, wykazały ponadto, że wzrost stężenia fosforu miał korzystny efekt na przeżycie 5-letnie obu grup. Wzrost stężenia tego pierwiastka o 1 mg/dl wpływał korzystnie na przeżycie 5-letnie u chorych bez cukrzycy dając wzrost o 24%, a u chorych z cukrzycą o 29%. I chociaż oczywistym jest fakt, że hiperfosfatemia ma niekorzystny wpływ na ogólny stan zdrowia chorych dializowanych, to w sytuacji, gdy stężenie fosforu nie przekracza wartości rekomendowanej, należy pamiętać o jego związku

z odżywieniem pacjenta. Rygorystyczne ograniczenia spożycia pokarmów zawierających fosfor, odzwierciedlane w badaniach laboratoryjnych m.in. jako jego niskie stężenia, niosą bowiem ryzyko niedożywienia białkowego z wtórnym, opisanym wcześniej, niekorzystnym wpływem na zdrowie i przeżycie pacjentów z NN.

Gospodarka wapniowo-fosforanowa ściśle powiązana jest ze stężeniem PTH, dla którego wykazałam istotny wpływ na przeżycie dla grupy z cukrzycą. Wzrost wartości PTH o 1 pg/ml odpowiadał za wzrost ryzyka zgonu o 1% w 5-letniej obserwacji. Nadmierne wydzielanie parathormonu wraz z hiperfosfatemią, niedoborem aktywnej postaci witaminy D i wysokim stężeniem FGF-23 w surowicy powodują odkładanie się soli wapnia w ścianach naczyń doprowadzając do wtórnego ich zwapnienia. Zjawisko to, typowe dla pacjentów z niewydolnością nerek (występuje u 75% chorych długotrwale dializowanych), powoduje sztywność aorty i w konsekwencji przerost lewej komory serca [155] oraz zwapnienia w obrębie tętnic obwodowych. Finalnie odpowiada ono za wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności wśród chorych dializowanych [156]. W swoim badaniu Floege i wsp. [152], analizując grupę 7970 hemodializowanych wykazali zależność między śmiertelnością a stężeniem PTH, wapnia i fosforu w surowicy w populacji europejskiej. Chorzy, u których stężenie PTH w surowicy było wysokie (>600 pg/ml) lub niskie (<75 pg/ml), charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu z grupą chorych ze stężeniem PTH w zakresie 75–600 pg/ml. Mimo iż, w swoim badaniu dla obu grup, odnotowałam wzrost mediany stężenia PTH w trakcie obserwacji (w grupie bez cukrzycy od 199 do 311 pg/ml, a w grupie z cukrzycą od 233 do 299 pg/ml odpowiednio na początku i końcu badania) to jej wartości mieściły się w bezpiecznych granicach, odnosząc się do wspomnianych analiz.

Kolejnym z analizowanych parametrów była ferrytyna. Jej stężenie rośnie w surowicy nawet 2–4-krotnie podczas infekcji, w przebiegu chorób rozrostowych oraz np. chorób wątroby. Jest ona również standardowym parametrem do oceny zapasów żelaza w organizmie. Wartość <20 mg/l, wskazuje na bezwzględny niedobór żelaza. Wytyczne KDOQI zalecają utrzymanie stężenia ferrytyny >200 ng/ml u chorych dializowanych w optymalnym przedziale między 200 a 500 ng/ml [169]. Obniżone stężenie ferrytyny (definiowane jako <100 ng/ml u chorych dializowanych) jest bardzo czułym wskaźnikiem niedoboru żelaza, zaś jej wysokie stężenie odzwierciedla m.in. nasilenie stanu zapalnego, co spowodowane jest zwiększonym wydzielaniem tego białka z układu siateczkowo-śródbłonkowego [170]. Wysokie stężenie ferrytyny może również świadczyć o przeładowaniu żelazem, co szczególnie dotyczy chorych hemodializowanych leczonych z powodu niedokrwistości. Mimo obszernej wiedzy na ten temat,

nie ustalono jednak dotychczas, jaka jest granica tego parametru, powyżej której wzrasta istotnie ryzyko powikłań u chorych hemodializowanych [171]. W przeprowadzonym badaniu wykazałam, że wzrost stężenia ferrytyny w grupie chorych bez cukrzycy o 1 ug/dl wiązał się ze wzrostem ryzyka śmiertelności o 1%. Ważnym odnotowaniem jest fakt, że chociaż w pięcioletniej obserwacji obie grupy wykazywały wzrost stężenia ferrytyny, to jako niezależny czynnik zgonu wykazano ją jedynie u osób bez cukrzycy.

Obecny u chorych hemodializowanych przewlekły stan zapalny prowadzi do zahamowania uwalniania żelaza zmagazynowanego w ustroju. Niedobór tego pierwiastka może wynikać nie tylko ze stanu zapalnego ale również z utraty krwi związanej z częstymi zabiegami HD, ze zwiększonego zapotrzebowania, z utraty apetytu i zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym [168]. W konsekwencji obniżone stężenie żelaza doprowadzając do niedokrwistości przyczynia się do zwiększenia ryzyka przedwczesnego zgonu chorych przewlekłe HD. W obserwacji własnej wykazałam, że wzrost stężenia żelaza o 1 ug/dl zmniejsza ryzyko zgonu w grupie chorych bez cukrzycy o 2%. Podobnie więc jak ferrytyna, także ten parametr pozostawał niezależną zmienną wpływającą na przeżycie jedynie u osób bez cukrzycy.

Chorzy poddawani przewlekłej hemodializie są narażeni na częstsze występowanie niedokrwistości niż populacja ogólna. Wynika to nie tylko ze wspomnianych powyżej powodów ale również z obecności inhibitorów mocznicowych, skrócenia czasu przeżycia erytrocytów, niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12 oraz zwiększenia oporności szpiku na erytropoetynę, co nasila zaburzenia erytropoezy. Dlatego do oceny niedokrwistości w tej grupie chorych należy podchodzić holistycznie. Niedokrwistość prowadzi do wielu powikłań m.in. uszkodzenia układu sercowo- naczyniowego, co opisali w swoim badaniu Silveberg i wsp. [158]. Autor ten zaproponował pojęcie „zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej”, co ma podkreślać, że z jednej strony przewlekła niewydolność serca doprowadza do uszkodzenia nerek, z drugiej natomiast, przewlekła niewydolność nerek z towarzyszącą niedokrwistością, może prowadzić do przerostu lewej komory serca i rozwoju jego niewydolności, zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej [158]. W opublikowanym w 2004 r. badaniu DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) [21] wykazano, że zwiększenie stężenia Hb o 1 g/dl w przypadku niedokrwistości u chorych hemodializowanych zmniejsza śmiertelność o ok.10%. W mojej pracy niedokrwistość, jako niezależny czynnik ryzyka, zwiększała ryzyko przedwczesnej śmierci, co potwierdzono jednak jedynie grupie osób bez cukrzycy. W liniowej regresji Coxa wykazałam też, że wzrost wartości Hb o 1 g/dl zmniejszał ryzyko przedwczesnego zgonu w tej grupie w obserwacji 5-letniej aż o 23%.

Zarówno A. Phrommintikul jak i T. Stomór [160, 161] w swoich pracach przedstawili, że najlepszą docelową wartością hemoglobiny u chorych poddawanych HD jest zakres 10-12 g/dl. Zarówno niższe jak i wyższe wartości Hb mogą zwiększać śmiertelność u tych chorych [34, 162]. Warto podkreślić, że od drugiego roku obserwacji zakres hemoglobiny dla obu badanych grup był w mojej pracy we wskazanym zakresie.

Pacjenci hemodializowani są narażeni na okresową zmienność wartości Hb [163], a fluktuacje te mogą prowadzić do wykraczania poza docelowy przedział stężeń Hb nawet u 90% populacji poddawanej hemodializie [164]. Według badania Yanga W. i wsp. im większe odchylenia w tym zakresie tym wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, hospitalizacji i śmiertelności [40], co może częściowo tłumaczyć wyniki uzyskane w mojej pracy. W grupie chorych z cukrzycą zakres mediany dla wartości Hb był bardziej stabilny i wahał się między: 9,9 a 10,8 g/dl. Zmiany te były większe u chorych bez cukrzycy (od 9,7-11,1 g/dl) i nie można wykluczyć, że wpłynęło to na wykazanie jedynie dla osób bez cukrzycy niedokrwistości jako niezależnego czynnika ryzyka zgonu. Wpływu zmienności Hb nie analizowano w tym kontekście i wydaje się to być ciekawym wyzwaniem dla przyszłych badań.

W badaniu W. Kazmi i wsp. opisali, że śmiertelność z powodu niedokrwistości zmniejszała się wraz ze wzrostem wartości hematokrytu zarówno w przypadku normalnej, jak i niskiej wartości tego wskaźnika, nawet we wczesnych stadiach niewydolności nerek [159]. Podobnie w mojej obserwacji, dla grupy chorych bez cukrzycy wykazałam, że wzrost wartości HCT o 1% zmniejszał ryzyko śmiertelności o 9%.

Kolejnym czynnikiem, który okazał się istotny statystycznie dla przeżycia chorych bez cukrzycy była ilość płytek krwi. Elementy te biorą udział nie tylko w patogenezie powikłań krwotocznych i zakrzepowych, ale także wpływają na rozwój zmian miażdżycowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek co przekłada się na wzrost śmiertelności w tej grupie [166]. W trakcie zabiegu HD dochodzi do nadmiernego zużycia PLT w wyniku kontaktu krwi ze sztuczną powierzchnią błony dializacyjnej, a co za tym idzie do zatrzymywania tych elementów morfotycznych na powierzchni dializatora. Z drugiej natomiast strony może dochodzić do aktywacji płytek krwi, a następnie ich agregacji i uwalniania składników ziarnistości cytoplazmatycznych prowadząc do zmian zakrzepowych i wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego. Zaburzony rytm dobowy agregacji płytek krwi pacjentów długotrwale hemodializowanych i zmiana ich wrażliwości na czynniki agregujące może być jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za zwiększoną częstość epizodów choroby wieńcowej w tej grupie chorych i wzrost śmiertelności [167]. W badaniu własnym wykazałam, że wzrost ilości PLT o 1 tys./ μ l u chorych bez cukrzycy obniżał ryzyko przedwczesnej śmierci

w obserwacji 5-letniej o 1%. Ponieważ chorzy z tej grupy zaczęli zabiegi HD z istotnie statystycznie niższą wartością płytek niż chorzy z cukrzycą mogło to wpłynąć na fakt wykazania tej zależności tylko dla pacjentów nie chorujących na cukrzycę.

Masa ciała okazała się być w moim badaniu niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu dla pacjentów bez cukrzycy. Przyrost masy ciała o 1 kg powodował u wspomnianych chorych zmniejszenie ryzyka śmiertelności o 2 %. Zależności tej nie potwierdzono dla chorych z cukrzycą, którzy jednak rozpoczęli zabiegi HD z istotnie statystycznie wyższym, od osób bez cukrzycy, BMI (29,1 kg/m² vs 24,5). Mimo zmian masy ciała w trakcie mojej obserwacji, jej mediana na koniec obserwacji u chorych z cukrzycą była wyższa o 6 kg w porównaniu do drugiej grupy. Także Fleischmann i wsp. [187], a także Kalantar-Zadeh i wsp. [186] wykazali istotnie wyższy wskaźnik przeżycia u hemodializowanych chorych, których BMI klasyfikowało się w granicach nadwagi lub otyłości (>27,5 kg/m²). Ponadto w populacji chorych hemodializowanych wykazali oni związek pomiędzy wyższą masą ciała a niższym ryzykiem śmiertelności niezależnie od innych markerów stanu odżywienia, który wydaje się odgrywać główną rolę w tej analizie [186]. Mimo więc, iż nadmierna masa ciała przyczynia się do szybszej progresji niewydolności nerek [182, 183, 184] ponownie podkreślić należy „paradoks otyłości” [186], obserwowany w tej grupie chorych, zgodnie z którym, pacjenci poddawani HD (narażeni na niedożywienie) charakteryzują się odwrotną zależnością pomiędzy masą ciała czy BMI a przeżyciem. Przewlekła dializoterapia to stan wzmożonego katabolizmu, w którym - podobnie jak w innych chorobach przewlekłych np. przewlekłej niewydolności serca i w marskości wątroby - właściwa rezerwa energetyczna pozwala przeciwdziałać niedoborom kalorycznym, białkowym, przewlekłej kwasicy i minimalizować przewlekły proces zapalny [185].

U pacjentów poddawanych dializoterapii pamiętać należy, że przyrost masy ciała może być również efektem przewodnienia, które pozostając istotnym problemem, stanowi jeden z nietradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego bez względu na płeć, wiek czy obecność cukrzycy [189]. Usunięcie nadmiaru wody i sodu oraz uzyskanie wyznaczonej dla danego pacjenta „suchej masy ciała” podczas dializy przyczynia się do normalizacji m.in. ciśnienia tętniczego krwi i masy ciała. Ważnym czynnikiem, który może mieć istotny wpływ na tendencje do przewodnienia u chorych hemodializowanych jest zachowana diureza resztkowa, która jednakże nie różnicowała badanych przeze mnie grup. W swojej pracy J. Teruel-Briones zaprezentował dane potwierdzające, że zachowanie diurezy resztkowej wpływa korzystnie nie tylko na masę ciała, ale również na wartość Hb [192]. Utrata resztkowej funkcji nerek przyczynia się do: przewlekłego stanu zapalnego, niedokrwistości, niedożywienia,

przewodnienia, nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca i powikłań sercowo-naczyniowych i wtórnie wpływa na przeżycie tych chorych [191]. Zachowanie w podobnym stopniu diurezy resztkowej w obu grupach mogło się przyczynić do braku różnic w odnotowanym odsetku między nimi.

Jednym z parametrów, który określa nam wydajność kliniczną związaną z adekwatnością HD (w tym min. przewodnienia) jest Kt/V. Dlatego niezwykle ważnym elementem leczenia jest dostosowanie właściwej dawki dializy dla danego pacjenta [193]. Wydłużając czas dializy, można zwiększyć usuwanie toksyn wewnątrzkomórkowych, a współczynnik Kt/V będzie odzwierciedlał dostarczoną dawkę dializy. Zalecana przez KDOQI dawka HD u osób z klirensiem resztkowym mniejszym niż 2 ml/min./1,73 m² powierzchni ciała wynosi: Kt/V większe niż 1,4 na sesję HD dla pacjentów leczonych trzy razy w tygodniu [194]. K.Fujisaki i N. Kimata wskazują, że niższe od zalecanych wartości Kt/V mogą zwiększać śmiertelność [195], zwłaszcza u kobiet [196]. We własnej obserwacji wykazałam, że w grupie chorych bez cukrzycy wzrost Kt/V o 1 powoduje spadek śmiertelności aż o 75% w 5-letnim czasie obserwacji. Nie wykazano takiej zależności dla grupy z cukrzycą co może być wynikiem mniejszej liczebności tej grupy.

Jednym z czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oddziałującego zarówno na populację ogólną jak i na pacjentów poddawanych HD jest nieprawidłowe stężenie cholesterolu i jego frakcji [literatura]. Hipercholesterolemia doprowadza m.in. do zwapnienia błony środkowej tętnic i miażdżycy zwiększając śmiertelność z powodu chorób naczyń. Tym niemniej niskie (<150 mg/dl) lub obniżające się stężenie cholesterolu w surowicy, u chorych podawanych HD jest czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka zgonu [173], co ponownie odnosi się do tzw. odwróconej epidemiologii. We wspomnianym wcześniej zespole niedożywienie-miażdżycza-zapalenie (MIAS), infekcja zmniejsza syntezę wątrobową albumin, zwiększa ich katabolizm prowadząc do niedożywienia i wtórnie do hipocholesterolemii [174]. U chorych z PChN bez obecności MIAS zależność między stężeniem cholesterolu a śmiertelnością była podobna jak w populacji ogólnej [173]. Dlatego stężenie cholesterolu należy interpretować nie tylko w kontekście jego niekorzystnego wpływu na choroby sercowo-naczyniowe ale także w kontekście wykładnika odżywienia pacjenta. W mojej obserwacji wzrost stężenia cholesterolu o 1 mg/dl zmniejszał śmiertelność w grupie chorych bez cukrzycy o 1% w ciągu 5 lat badania. Dodatkowo podobną zależność jak dla cholesterolu zaobserwowałam w grupie bez cukrzycy dla stężenia trójglicerydów - wzrost o 1 mg/dl zmniejszał w obserwacji 5-letniej ryzyko zgonu o 1%. Chorzy z tej grupy zaczynali zabiegi HD z istotnie statystycznie niższym stężeniem trójglicerydów niż chorzy z cukrzycą.

Z analizą parametrów gospodarki lipidowej nierozłącznie wiąże się leczenie statynami, które poza regulowaniem stężenia lipidów wykazują także tzw. działanie plejotropowe [179, 180, 181]. Metaanaliza [178] wyników 15 badań trwających przeciętnie po 24 tygodnie, obejmująca w sumie 1384 pacjentów wykazała, że statyny nie tylko redukują hipercholesterolemię ale również zmniejszają albuminurię, a nawet białkomocz, gdyż największą korzyść z leczenia statynami odnoszą pacjenci z najcięższymi postaciami białkomoczu. W moim badaniu stosowanie leków hipolipemizujących dotyczyło 63% chorych bez cukrzycy i aż 80 % chorych z cukrzycą, a różnica ta była istotna statystycznie. Mając na uwadze korzyści płynące ze stosowania statyn per se, nie można wykluczyć, że właśnie ten czynnik mógł „łagodzić” niekorzystny efekt wpływu samej choroby metabolicznej na przeżycie i przyczynił się do braku istotnie większej śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą, jak również interferował z zależnościami wykazanymi dla grupy bez cukrzycy w kontekście analizy zmian stężenia cholesterolu całkowitego i TG.

Uzyskane dane w badaniu własnym potwierdziły też, że podobny odsetek osób stosowało ACEI lub ARB, leki niezwykle istotne w leczeniu pacjentów PChN ze względu na wykazane benefity w postaci spowalniania progresji utraty białka [213].

Z oczywistych względów jedynie dla grupy z cukrzycą analizowano wpływ wartości HbA1c na przeżycie, nie potwierdzając takiego związku. Wartości HbA1c <6,5% i >8,0% [199] mogą stanowić o wyższym ryzyku śmiertelności w grupie chorych dializowanych z cukrzycą. W moim badaniu mediana dla wartości HbA1c była niższa niż zalecana przez wytyczne, a zakres mediany dla glikemii u chorych z cukrzycą wynosił od 124 do 133 mg/dl w różnych latach obserwacji. Zgodnie z wynikami badania ACCORD [200] istotne znaczenie ma nie tylko wyrównanie wartości glikemii, ale przede wszystkim brak gwałtownych zmian jego wartości, czego nie analizowano w pracy.

Dla chorych z PChN istotny problem stanowią choroby współtowarzyszące, które często są przyczyną zgonów tych pacjentów [47]. W zakresie różnych, analizowanych schorzeń, które występowały u pacjentów z obu obserwowanych grup istotność wykazano jedynie dla migotania przedsionków (24 % dla pacjentów z cukrzycą i 46 % dla pacjentów bez cukrzycy, $p=0,006$). Podobny odsetek wykazano natomiast dla występowania: nadciśnienia tętniczego, ostrego zespołu wieńcowego, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, wtórnej nadczynności przytarczyc, krwawienia do przewodu pokarmowego, przebycia poważnego zabiegu operacyjnego, które nie różnicowały istotnie statystycznie grup. Taka epidemiologia mogła przyczynić się do braku różnic w zakresie odsetka zgonów między grupami w pięcioletniej obserwacji.

Według bazy United States Renal Data System (USRDS) [112] odsetek przypadków nagłej śmierci u chorych hemodializowanych sięga aż 26% niezależnie od przyczyny. W badaniu własnym nie analizowano przypadków tzw. nagłej śmierci, tym niemniej dominującą, odnotowaną w historii choroby przyczyną zgonu była tzw. przyczyna nieznana, ponieważ zgon nastąpił w domu. Odsetek tych zgonów był znacząco wyższy niż w wymienionym raporcie: w grupie bez cukrzycy wynosił 63%, w grupie z cukrzycą - 51%.

N. Shulman i wsp. wykazali, że chorzy hemodializowani umierają 3-krotnie częściej z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [118] niż osoby nie poddane hemodializie oraz 15-krotnie częściej niż osoby z populacji ogólnej [119]. Do najczęstszych przyczyn zgonu należą: nagłe zatrzymanie krążenia, zawał serca, udar mózgu oraz ostra niewydolność serca [120]. Także w moim badaniu przyczyny te dominowały wśród dostępnych do analizy przyczyn odnotowanych w historiach choroby pacjentów. Wydaje się, że coraz lepsza opieka nad pacjentami z cukrzycą, w tym stosowanie bardziej wyważonej insulinoterapii zmniejszającej ryzyko zarówno hiper- jak i hipoglikemii sprawia, że obecnie obserwujemy zrównanie pod względem przyczyn zgonów między pacjentami z i bez cukrzycy. W swojej obserwacji wykazałam, że to choroby serca były przyczyną zgonu podobnie często w obu grupach (23% - u chorych bez cukrzycy i 22% u chorych z cukrzycą). Wśród kolejnych przyczyn zgonów w badanych grupach w mojej obserwacji występowały: udar mózgu, powikłania infekcyjne oraz krwawienie do przewodu pokarmowego.

Spośród metod leczenia nerkozastępczego transplantacja nerki jest postępowaniem z wyboru, ponieważ przedłuża życie chorego i poprawia jego jakość, a z punktu widzenia ekonomicznego jest tańsza niż przewlekła dializoterapia. W dostępnej literaturze opisano, że w Europie roczny odsetek chorych hemodializowanych poddawanych przeszczepowi nerki może wynosić do ok. 14% w krajach wysoko rozwiniętych [133]. W Polsce wskaźnik ten jest niższy [134]. Liczba wykonywanych przeszczepień nerki w Polsce wynosiła około 4 % całkowitej liczby chorych dializowanych w 2017 roku [134]. W moim badaniu w trakcie 5-letniej obserwacji 9% chorych bez cukrzycy i 4 % chorych z cukrzycą miało wykonany przeszczep nerki.

6. Wnioski

1. W okresie 5-letniej obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy leczonych hemodializami. Najczęstszą przyczyną zgonu w obserwacji pięcioletniej była „przyczyna nieznana” – odnotowana w historii choroby jako zgon pacjenta w domu.
2. Wykazano cztery wspólne zmienne determinujące przeżycie 5-letnie dla obu badanych grup, które można wiązać z lepszym odżywieniem pacjentów (stężenie albumin), prawidłową adekwatnością hemodializy (wartość kreatyniny i fosforu) oraz mniejszym stanem zapalnym (wartość CRP).
3. Dodatkowo w grupie u pacjentów bez cukrzycy, korzystnymi rokowniczo na przeżycie pięcioletnie były parametry morfotyczne krwi (stężenie hemoglobiny, hematokrytu i wartość płytek krwi), gospodarki żelaza (stężenie żelaza), gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu i trójglicerydów), oraz adekwatność dializoterapii i masa ciała.
4. W grupie chorych z cukrzycą poddawanych hemodializie dodatkowo istotne rokowniczo na pięcioletnie przeżycie okazały się niższe markery stanu zapalnego (WBC) i gospodarki wapniowo- fosforanowej (PTH).
5. Protekcyjny wpływ na przeżywalność pięcioletnią pacjenci z cukrzycą mogli zawdzięczać: wyższej masie ciała (co jest zgodne z tzw. „odwrotną epidemiologią”) i niższej wartości kreatyniny.
6. Wobec udowodnionych, plejotropowych korzyści ze stosowania statyn nie można wykluczyć także udziału tej terapii w odnotowanych wynikach tj. zrównania przeżywalności pacjentów bez cukrzycy jak i z cukrzycą, u których istotnie częściej stosowano leczenie statynami.

7. Streszczenie

U chorych leczonych nerkozastępczo hemodializoterapią z powodu schyłkowej niewydolności nerek występuje wiele zaburzeń metabolicznych wpływających na przeżycie. Z uwagi na narastającą ilość zachorowań na cukrzycę z jej powikłaniami nerkowymi oraz wzrost ogólnej liczby pacjentów poddawanych hemodializie, analiza czynników wpływających na przeżycie tej populacji chorych nabiera istotnego znaczenia. Celem pracy była ocena czynników wpływających na przeżycie i śmiertelność chorych hemodializowanych (z podziałem na grupy chorych z cukrzycą i bez cukrzycy) na podstawie retrospektywnej analizy badań w okresie 5 lat obserwacji. Przeanalizowano dokumentację medyczną 142 pacjentów powyżej 18 r.ż., leczonych hemodializami w Stacji Dializ w Zielonej Górze w latach 2013-2018. Przeanalizowano dane demograficzne (wiek, płeć, masę ciała), czas trwania hemodializy, wyniki badań laboratoryjnych (wybrane parametry morfologii krwi; stężenie albumin w surowicy, poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glukozy w surowicy, CRP, wybrane parametry gospodarki lipidowej i żelaza, stężenie parathormonu, kreatyniny, wapnia, fosforu, sodu, potasu w surowicy), standardowe wskaźniki opieki dializacyjnej (m.in. ciśnienie tętnicze, adekwatność dializy - Kt/V), schorzenia współistniejące, przyjmowane grupy leków.

W analizie statystycznej wykorzystano nowoczesne metody technik obliczeniowych, stosowanych w tzw. medycynie opartej na faktach (ang. evidence-based medicine).

W analizowanej populacji 62% stanowili chorzy bez cukrzycy (średnia wieku 69 lat) i 38% chorzy z cukrzycą (średnia wieku 74 lata). W obu grupach większość stanowili mężczyźni. Chorzy z cukrzycą zaczęli badanie z wyższą masą ciała (mediana 82 kg) i wyższą wartością BMI (29 kg/m²). Nie wykazano istotności statystycznej między grupami dla rodzaju dostępu naczyniowego oraz zachowanej diurezy przy rozpoczynaniu zabiegów HD.

Śmiertelność całkowita w trakcie 5-letniej obserwacji nie różniła się istotnie między grupami i wyniosła 60% (w grupie chorych na cukrzycę - 68,4%, w grupie chorych bez cukrzycy - 54,5%). Największą śmiertelność odnotowano po pierwszym roku HD.

W obu grupach o analizowanym zdarzeniu klinicznym decydowały bezpośrednio wskaźniki ilościowe (Kt/V, masa ciała, hemoglobina, hematokryt, płytki krwi, żelazo, ferrytyna, albumina, kreatynina, fosfor, CRP, cholesterol, trójglicerydy, PTH, WBC), a nie jakościowe, takie jak np. choroby współtowarzyszące, zastosowane leki, czy dostęp naczyniowy. Identyfikacja tych czynników może być pomocna w przyszłości dla planowania indywidualnego postępowania w zależności od obecności u danego pacjenta niekorzystnych rokowniczo cech, szczególnie ze względu na możliwość ich korekty.

W okresie 5-letniej obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy leczonych hemodializami. Najczęstszą przyczyną zgonu w obserwacji pięcioletniej była „przyczyna nieznana” – odnotowana w historii choroby jako zgon pacjenta w domu.

Wykazano cztery wspólne zmienne determinujące przeżycie 5-letnie dla obu badanych grup, które można wiązać z lepszym odżywieniem pacjentów (stężenie albumin), prawidłową adekwatnością hemodializy (wartość kreatyniny i fosforu) oraz mniejszym stanem zapalnym (wartość CRP).

Dodatkowo w grupie u pacjentów bez cukrzycy, korzystnymi rokowniczo na przeżycie pięcioletnie były parametry morfotyczne krwi (stężenie hemoglobiny, hematokrytu i wartość płytek krwi), gospodarki żelaza (stężenie żelaza), gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu i trójglicerydów), oraz adekwatność dializoterapii i masa ciała.

W grupie chorych z cukrzycą poddawanych hemodializie dodatkowo istotne rokowniczo na pięcioletnie przeżycie okazały się niższe markery stanu zapalnego (WBC) i gospodarki wapniowo- fosforanowej (PTH).

Protekcynny wpływ na przeżywalność pięcioletnią pacjenci z cukrzycą mogli zawdzięczać: wyższej masie ciała (co jest zgodne z tzw. „odwrotną epidemiologią”) i niższej wartości kreatyniny.

Wobec udowodnionych, plejotropowych korzyści ze stosowania statyn nie można wykluczyć także udziału tej terapii w odnotowanych wynikach tj. zrównania przeżywalności pacjentów bez cukrzycy jak i z cukrzycą, u których istotnie częściej stosowano leczenie statynami.

8. Abstract

In patients treated with renal replacement hemodialysis due to chronic renal failure, there are many metabolic disorders affecting their survival. In view of increasing incidence of diabetes with its renal complications and the increase in the total number of patients undergoing hemodialysis, the analysis of factors influencing the survival of this patient population gains significant importance. The aim of the study was to evaluate the factors influencing the survival and mortality of hemodialysis patients (divided into groups of diabetic and non-diabetic patients) based on a retrospective analysis of studies over a 5-year follow-up period. The medical records of 142 patients over 18 years of age treated with hemodialysis at the Dialysis Center in Zielona Góra in 2013-2018 were analyzed. Demographic data (age, sex, body weight), duration of hemodialysis, laboratory test results (selected blood count parameters; serum albumin concentration, glycated hemoglobin level, serum glucose level, CRP, selected parameters of lipid and iron metabolism, concentration of parathyroid hormone, creatinine, calcium, phosphorus, sodium, potassium in serum), standard indicators of dialysis care (including blood pressure, dialysis adequacy - Kt / V), comorbidities, groups of drugs taken, were analyzed.

The statistical analysis used modern methods of computational techniques used in evidence-based medicine.

In the analyzed population, 62% were nondiabetic (average age 69 years old) and 38% diabetic (average age 74 years old), with the majority being male. Diabetic patients started the study with higher body weight (median 82 kg) and higher BMI value (29 kg / m²). At the initiation of HD procedures there was no statistical significance between the groups for the following factors: type of vascular access and preserved diuresis.

Total mortality during the 5-year observation did not differ significantly between the groups and amounted to 60% (68.4% in the diabetic group, 54.5% in the nondiabetic group). Mortality was the highest after the first year of HD.

In both groups, the analyzed clinical event was determined directly by quantitative indicators (Kt / V , body weight, hemoglobin, hematocrit, platelets, iron, ferritin, albumin, creatinine, phosphorus, CRP, cholesterol, triglycerides, PTH, WBC), and not by qualitative ones, such as e.g. comorbidities, medications used, and vascular access. The identification of these factors may be helpful in the future for planning individual management depending on

the presence of unfavorable prognostic features in a given patient, especially due to the possibility of their correction.

During the 5-year follow-up period, no statistically significant difference was found in mortality between diabetic and non-diabetic patients treated with hemodialysis. The most common cause of death in the five-year follow-up was "cause unknown" - recorded in medical history as a patient's death at home.

Four common variables determining 5-year survival have been demonstrated for both study groups, which may be associated with better nutrition of the patients (albumin concentration), proper adequacy of hemodialysis (creatinine and phosphorus value) and lower inflammation (CRP value).

Additionally, in the non-diabetic patients group, the favorable prognostic factors for five-year survival were blood counts (hemoglobin, hematocrit and platelet value), iron metabolism (iron concentration), lipid metabolism (cholesterol and triglyceride levels), as well as the adequacy of dialysis and body weight.

In the group of diabetic patients undergoing hemodialysis, lower markers of inflammation (WBC) and calcium-phosphate metabolism (PTH) were additionally significant prognostically for five-year survival.

The protective effect on the five-year survival rate of diabetic patients could be due to: higher body weight (which is consistent with the so-called "reverse epidemiology") and lower creatinine value.

In view of the proven pleiotropic benefits of statin use, the contribution of this therapy to the reported results, i.e. equalization of the survivability of patients with and without diabetes, in whom statin treatment was used significantly more often, cannot be ruled out.

Piśmiennictwo

1. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ* 2006; 332(7541): 563-564.
2. IDF Raport. Cukrzyca. Ukryta Pandemia. Cukrzyca: 2019-2025.
<http://ippep.pl/wp-content/uploads/>
3. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Rutkowski P, Korejwo G, Gellert R i wsp. Aktualny stan dializoterapii w Polsce w 2016. *Nefrol Dial Pol.* 2018; 22: 1-8.
4. Grandfils N, Detournay B, Attali C, Joly D, Simon D, Vergàs B, et al. Glucose lowering therapeutic strategies for type 2 diabetic patients with chronic kidney disease in primary care setting in France: a cross-sectional study. *Int J Endocrinol.* 2013; 632-640.
5. Pietrzyk JA, Sułowicz W, Rutkowski B. Doświadczenia kliniczne w monitorowaniu adekwatności hemodializy. *Dializoterapia w praktyce lekarskiej.* MAKmedia, Gdańsk 2004; Wyd. III: 175.
6. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 108-120.
7. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1): 1-266.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2089-2100.
9. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(5): 713-735.
10. Myśliwiec M, Rydzewska-Rosołowska A. Nowości terapii nerkozastępczej –zalecenia i wytyczne. *Przew Lek.* 2007; 2: 89-93.
11. Zdrojewski Ł, Rutkowski B. MDRD czy CKD-EPI – rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrol.* 2014; 7: 38-44.
12. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Michel P, Pascal H. Predictive performance of the modification of diet in renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 763-773.

13. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, et al. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 233-241.
14. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
15. Zdrojewski Ł, Rutkowski B, MDRD czy CKD-EPI – rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrol.* 2014; 7: 38 – 44.
16. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(6): 1048-1056.
17. Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - wyzwanie XXI wieku. *Przew Lek.* 2007; 2(94): 80-87.
18. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek. *Nefrologia i leczenie nerkozastępcze. Via Medica, Gdańsk* 2013; 110-120.
19. Dutkowska D, Rumianowski B, Grochans E, Karakiewicz B, Laszczyńska M. Porównanie jakości życia pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93: 529-535.
20. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. The initiation of dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation :official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2005; Suppl 9: 3-7.
21. Myśliwiec M, Rydzewska-Rosołowska A. Nowości terapii nerkozastępczej –zalecenia i wytyczne. *Przew Lek.* 2007; 2: 89-93.
22. Sułowicz W, Krzanowski M, Kuźniewski M. Historia rozwoju nefrologii i dializoterapii w Krakowie. *Nefrol Dial Pol.* 2012; 16: 51-61.
23. Misra M. Basic mechanisms governing solute and fluid transport in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2008; 12 Suppl 2: 25-28.
24. Eltsefon BS, Vengerova NA, Vysotina TA, Rudman AR, Yermakova LN, Irkley VM, et al. Structure and transport properties of the ultracell membrane for hemodialysis. *Biomater Artif Cells Artif Organs.* 1988; 16(5): 967-975.
25. Daugirdas JT, Van Stone JC. (redakcja polska; Książek A.). *Podstawy fizjologiczne i kinetyczne modelowanie mocznika*; Wyd. Czelej. Lublin 2003; 13-147.
26. K/DOQI; Clinical Practice Guidelines of National Kidney Foundation: *Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative*; www.kdoqi.org.

27. Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Garth M, William AG, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality life in hemodialysis patients. *ASAIO J.* Sep-Oct 2002; 48(5): 565-569.
28. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28: 526-534.
29. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; Suppl 8: 29-35.
30. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Układ krwiotwórczy w przewlekłej chorobie nerek. Myśliwiec M (red.) *Wielka Interna. Nefrologia.* 2009; 365-370.
31. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001; WHO/NHD/01.3: 1-114.
32. *Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Summary of recommendation statements.* *Kidney Int.* 2012; 2 (suppl. 2): 283-287.
33. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 726-733.
34. Singh A, Szczech L, Tang K, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New Engl J Med.* 2006; 355(20): 2085-2098.
35. Macdougall IC, Geisser P. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease. An update. *Iranian J Kidney Dis.* 2013; 7: 9-225.
36. Eschbach J, Cook J, Scribner B, Finch C. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977; 87(6): 710-713.
37. Fernandez-Rodriguez A, Guindeo-Casasus M, Molero-Labarta T, Domínguez-Cabrera C, Hortal-Cascn L, Pérez-Borges P, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34(3): 508-513.
38. Donderski R, Kardymowicz A, Manitius J. Niedokrwistość nerkopochodna. Wybrane aspekty diagnostyki i terapii. *Choroby Serca i Naczyń.* 2009; 6: 82-93.
39. Ostrowski J, Rutkowski B. *Dzieje dializy otrzewnowej w Polsce. Wydanie I, Gdańsk 2014.*
40. Yang W, Israni R, Brunelli S, Joffe M, Fishbane S, Feldman H. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(12): 3164-3170.

41. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; Suppl. 2: 1-47.
42. Mircescu G, Garneata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialysis chronic renal failure patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 120-124.
43. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis*. 2010; S1: 55.
44. Parfrey P, Harnett J, Foley R. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995; 4(2): 105-110.
45. Trusewicz W, Kalinowski M. Ostre powikłania hemodializ. Leczenie nerkozastępcze w praktyce pielęgniarskiej. Red.: Rutkowski B. Via Medica, Gdańsk 2009; 147-156.
46. Rayner H, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 108–120.
47. Heerspink H, Ninomiya T, Zoungas S. et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systemic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2009; 373: 1009.
48. Kalantar-Zadeh K, Regidor D, Kovesdy C, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich B et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119(5): 671-679.
49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm B et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-1357.
50. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 45: S1-153.
51. Zager P, Nikolic J, Brown R, Campbell M, Hunt C, Peterson D et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int*. 1998; 54 (2): 561-569.
52. Chang T, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, Cheung A et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:1526–1533.

53. Ethier J, Mendelssohn D, Elder S, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:3219–3226.
54. Canaud B, Webel P, Tetta C. Dialysis prescription: a modifiable risk factor for chronic kidney disease patients. *Blood Purif*. 2010; 29: 366–374.
55. Chand D, Teo B, Fatica R, Brier M. Influence of vascular access type on outcome measures in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108: c91–c98.
56. Renke M, Durlik M. Powikłania infekcyjne u chorych leczonych nerkozastępczo. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin; 2007.
57. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benma-adi A, Bounhiol C et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: A MRI study. *Am J Med*. 2012; 125: 991-999.
58. Knight E, Rimm E, Pai J, Rexrode K, Cannuscio C, Manson C et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1897-1903.
59. Stenvinkel P, Carrero J, Axellson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 505-521.
60. Lagrand W, Visser C, Hermens W, Niessen H, Verheugt F, Wolbink G et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk: more than an epiphenomenon? *Circulation*, 1999; 100: 96-102.
61. Van der Sande F, Kooman J, Leunissen K.M. The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant? *Blood Purificat*. 2006; 24: 335-341.
62. Herselman M, Esau N, Kruger J, Labadarios D, Moosa R. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition* 2010; 26: 10-32.
63. U. S. Renal DATA System: USRDS 1992 Annual Data Report. Part IV. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients.
64. Herselman M, Esau N, Kruger M, Labadarios D, Moosa R. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition* 2010; 26: 10-32.
65. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick R, Kuwae N, McAllister C, Alcorn Jr H, Kopple D et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1880-1888.

66. Beddhu S, Kaysen G, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 721-727.
67. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. World Health Organ. Tech Rep Ser. 2000; 894.
68. Kopple J.D. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (6): 1257-1266.
69. Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E. Body composition and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006; 16 (3): 241-244.
70. Zygmuntowicz M, Glinisnowska-Olszanowicz M, Chudek J. Niedożywienie u chorych hemodializowanych. *Nefrol Dial Pol.* 2010; 14: 214-217.
71. Kaysen G. The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1549-1557.
72. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen G, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:953-959.
73. Jakuszewski P, Czerwieska B, Chudek J, Więcek A.: Which components of malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome are more common in haemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Nephrol.* 2009; 14: 643.
74. Relterowa M, Moe S. Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar; 41(3 Suppl 1): S96-99.
75. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger S, Young B. et al. Serum phosphorus levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 520-528.
76. Block GA, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607-617.
77. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnke-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 4: 673-677.
78. Young E, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005; 67: 1179–1187.

79. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2208.
80. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (9): 1827-1835.
81. Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *BJCP.* 2014; Volume77, Issue1; 39-55.
82. National Kidney Foundation 2003 K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; S1: 42.
83. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphataemia and hyperparathyroidism in dialysis patient: recommendations for change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 1331.
84. Cannata-Andia J, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor –how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; (suppl. 11): 16-19.
85. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA 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.* 2006; 71: 31-38.
86. Yang B, Lu C, Wu Q, Zhang J, Zhao H, Cao Y. Parathyroid hormone, cardiovascular and all-cause mortality: metaanalysis. *Clin Chim Acta.* 2016; 455: 154-160.
87. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X et al. Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. *Nephron Clin Pract.* 2010; 118 (2): c211-c216.
88. Kokot F, Hyla-Klekot L. Zaburzenia gospodarki potasowej związane z terapią. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 431-434.
89. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentration and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 999-1007.
90. Putcha N, Allon M. Management of hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial.* 2007; 20: 431-439.
91. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial.* 2001; 14: 348-356.
92. Sherman RA, Hwang ER, Bernholc AS, Eisinger RP. Variability in potassium removal by hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1986; 6: 284-288.

93. Zehnder C, Gutzwiller JP, Huber A, Schindler H, Schneditz D. Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 78-84.
94. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011; 170: 1-7.
95. Nieuwdrop M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabet*. 2006; 55: 1127-1132.
96. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. *Medycyna Praktyczna*, 2011; 1397-1398.
97. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diab Care*. 1998; 21(9): 1414-1431.
98. Ritz E, Fliser D. Nephropathy in NIDDM – an update. W: *Diabetic renal-retinal syndrome*. Red. E.A. Friedman, F.A. L’Esperance Jr. Kluwer Academic. Dordrecht 1998; 27-39.
99. 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(1): 65-70.
100. Kikkawa R., Kida Y, Haneda M. Nephropathy in type 2 diabetes – epidemiological issues as viewed from Japan. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1998; 13(11): 2743-2745.
101. Maurer ZM, Fioretto P, Woredek Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. W: *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. Red. R.W. Schrier. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 2083-2127.
102. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(4 Suppl.1): 195-199.
103. Jung HS, Kim HI, Kim MJ, Yoon JW, Kim MJ, Yoon JW et al. Analysis of hemodialysis associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12(10): 801-807.
104. Burmeister JE, Scapini A, da Rosa Miltersteiner D, da Costa MG, Campos BM. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(4): 1184-1189.
105. Abe M, Okada K, Ikeda K, Matsumoto S, Soma M, Matsumoto K. Characterization of insulin adsorption behavior of dialyzer membranes used in hemodialysis. *Artif Organs*. 2011; 35(4): 398-403.

106. Firlej-Pruś M., Grzeszczak W. Wpływ hemodializy na stężenie glukozy w płynie pozakomórkowym u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu lub bez cukrzycy. *Ann Acad Med Siles.* 2012; 66(6): 13-26.
107. Gunton JE, McElduff A. Hemoglobinopathies and HbA(1c) measurement. *Diab Care.* 2000; 23(8): 1197-1198.
108. Uzu T, Hatta T, Deji N, Izumiya T, Ueda H, Miyazawa I et al. Target for glyceemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin A(1c). *Ther Apher Dial.* 2009; 13(2): 89-94.
109. Shima K, Chujo K, Yamada M, Komatsu M, Noma Y, Mizuguchi T. Lower value of glycated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with endstage renal disease not on haemodialysis. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 1): 68-74.
110. Bouchi R, Babazono T, Onuki T, Mitamura K, Ishikawa Y, Uchigata Y et al. Administration of insulin glargine thrice weekly by medical staff at a dialysis unit: a new insulin regimen for diabetic management in physically impaired patients undergoing hemodialysis. *Diabetol Int.* 2011; 2: 197-201.
111. Szeto OC, Yuk-Hwa Wong T, Chow KM, Leung CB, Law MC, Kam-Tao Li P. Independent effects of renal and peritoneal clearances on the mortality of dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004; 24: 58-64.
112. U.S. Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States 2011.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda; 2011.
113. Szczeklik A, Gajewski P. *Podręcznik chorób wewnętrznych. Interna Szczeklika.* Kraków 2014.
114. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(6): 1120-1129.
115. Chantrel F, de Cornelissen F, Deloumeaux J, Lange C, Lassalle M. registre REIN . Survival and mortality in ESRD patients. *Néphrolo Thér.* 2013; Sep;9(1): 127-137.
116. Herzog ChA, Littrell K, Arko Ch, Frederick PD, Blaney . Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States. A Collaborative Project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 1465-1472.
117. Ritz E, Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 920-929.

118. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group Hypertension. 1989; 13 (supl. 5): I80-I93.
119. Foley R.N, Parfrey P.S, Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: S112-S119.
120. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E et al. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (6 Suppl. 5): A5–7, S1-S230.
121. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int.* 2002; 62: 1799-1805.
122. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New Engl J Med.* 1998; 339: 799-805.
123. Lahrach H, Saile R, Hatim B. Mortalité cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique. *Univ Européenne*; 2014.
124. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(6): 1058-1066.
125. Mattana J, Effiong C, Gooneratne R, Singhal PC. Outcome of Stroke in Patients Undergoing Hemodialysis. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 537-541.
126. Kisiela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *Diabetes Care.* 2005; 28 (2): 355-359.
127. Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008; 8: 222-229.
128. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 201-207.
129. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl J Med.* 2012; 367: 625-635.
130. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1081-1090.

131. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000; 58: 1758-1764.
132. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 367-374.
133. Kramer A, Pippias M, Stel VS, Bonthuis M, Abad Diez JM, Afentakis N et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J.* 2016; 9: 457-469.
134. Kalinowska A, Kowalczyk M, Pruszko C, Prystacki T, MAHTA Sp. z o.o. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce. 2019.
135. Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, Blahut SA, Armistead NC, Turner MS et al. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 694-701.
136. Jankowska MM, Małgorzewicz S, Kaczan M, Łysiak Szydłowska W, Czekalski S. Zaburzenia odżywiania oraz zasady racjonalnego żywienia u pacjentów leczonych nerkozastępczo. *Leczenie nerkozastępcze.* Rutkowski B (red). Czelej, Lublin. 2007; 561-571.
137. Krenitsky J. Nutrition in renal failure: myths and management. *Pract Gastroenterol* 2004; 28: 40-59.
138. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(Suppl 11): 28-31.
139. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1439-1444.
140. Stompór T, Sułowicz W. Zespół Malnutrition – Inflammation – Atherosclerosis (MIA)- istotna przyczyna zwiększonej chorobowości i śmiertelności pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2002; 6: 65-73.
141. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 335-340.
142. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G: Comparing outcome predictability of markers of mal-nutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1507-1519.
143. Selim G, Stojceva-Taneva O, Spasovski G, Georgievska-Ismail L, Zafirovska-Ivanovska B, Gelev S et al. Brain natriuretic peptide between traditional and nontraditional risk factors in

- hemodialysis patients: analysis of cardiovascular mortality in a two year follow-up. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119: 162-170.
144. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2003; 21: 29-36.
145. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF Jr et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167-1173.
146. Ching-Wei H, Ja-Liang L, Dan-Tzu L-T, Tzung-Hai Y, Kuan-Hsing C. White blood cell count predicts all-cause, cardiovascular disease-cause and infection-cause; one-year mortality of maintenance hemodialysis patients - *Ther Apher Dial.* 2010; 14(6): 552-559.
147. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 349-356.
148. Kullo IJ, Hensrud DD, Allison TG. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 or >30, < 30). *Am J Cardiol.* 2002; 89: 1441-1443.
149. Shankar A, Klein BE, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 233-239.
150. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium - phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607-617.
151. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016; 89: 176-184.
152. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1948-1955.
153. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K et al. Komitet rejestru danych nerkowych japońskiego towarzystwa dializoterapii. *Ther Apher Dial.* 2013; 17: 221-228.
154. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1542-1551.
155. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment.

J Am Board Fam Med. 2009; 22: 574-581.

156. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF 23 levels: a randomized study. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7: 581-587.

157. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. Kidney Int. 1993; 44: 159-164.

158. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? Nephrol Dial Transplant. 2003; 18 (Suppl. 8): 7-12.

159. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT et al: Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis. 2001; 38(4): 803-812.

160. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Ktun H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet. 2007; (369): 381-389.

161. Stompór T. Wahania stężenia hemoglobiny - czy mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych erytropoetyną?. Przew Lek. 2007.

162. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006; 47(Suppl. 3): 11.

163. Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Yang W, Thadhani RI et al.: Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; (3): 1733-1740.

164. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; (3): 133-138.

165. Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease – prevalence and predictors. Diabetologia 2006; 49 (6): 1183-1189.

166. Małyszko J, Małyszko JS, Pawlak D, Pawlak K, Buczek W, Mysliwiec M. Hemostasis, platelet function, and serotonin in acute and chronic renal failure. Thromb Res. 1996; 83: 351-361.

167. Mysliwiec M, Więcek A. Problemy hematologiczne, towarzyszące leczeniu nerkozastępczemu. W: Rutkowski B. (red.). Leczenie nerkozastępcze. Wyd. I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.

168. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx

- JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(1): 82-88.
169. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 1007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50: 471-530.
170. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, Chien CC, Hsiao TG, Sun TH et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients- a prospective cross-over study. *J Nephrol*. 2004; 17(5): 693-700.
171. Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, Gaber R, Katzir Z, Konen E, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol*. 2012; 89: 87-93.
172. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007; 22 (Suppl.2): 45-87.
173. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 61: 1887-1893.
174. Lowrie EG. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32(6 Suppl 4): S105-S112.
175. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1490-1500.
176. Iribarren C, Reed DM, Burchfiel CM, Dwyer JH. Serum total cholesterol and mortality: confounding factors and risk modification in Japanese-American men. *JAMA*. 1995; 273: 1926-1932.
177. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Non invasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: A quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1118-1126.
178. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006; 145(2): 117-124.
179. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353(3): 238-248.

180. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T et al. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 119-126.
181. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 297-304.
182. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 587-594.
183. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 21-28.
184. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension.* 2011; 58: 1029-1035.
185. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 59-74.
186. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 543-554.
187. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 1560-1567.
188. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 793-803.
189. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(5): 1708-1716.
190. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62(3): 1046-1053.
191. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality

and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(8): 2186-2194.

192. Teruel-Briones JL, Fernandez-Lucas M, Rivera-Gorriñ M, Ruiz-Roso G, DiazDominguez M, Rodriguez-Mendiola N et al. Progression of residual renal function with an increase in dialysis: haemodialysis versus peritoneal dialysis. *Nefrologia : publication oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2013; 33(5): 640-649.

193. EBPG Expert Group on Hemodialysis: European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (part 1). *Nephrol Dial Transplant*. 2002; (supl. 7): 17.

194. National Kidney Foundation. Wytyczne praktyki klinicznej KDOQI dotyczące adekwatności hemodializy: aktualizacja 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 884-930.

195. Fujisaki K, Tanaka S, Taniguchi M, Matsukuma Y, Masutani K, Hirakata H et al. Study on dialysis session length and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Q-cohort study. *Nephron*. 2018; 139: 305-312.

196. Kimata N, Karaboyas A, Bieber BA, Pisoni RL, Morgenstern H, Gillespie BW et al. Gender, low Kt/V, and mortality in Japanese hemodialysis patients: opportunities for improvement through modifiable practices. *Hemodial Int*. 2014; 18: 596-606.

197. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M et al. Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: S1-S27.

198. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-913.

199. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 850-886.

200. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM* 2008; 358: 2545-2559.

201. Schlaich M.P. Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow. *Hypertension* 2011; 57: 683-685.

202. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R, Woodhead JS et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993; 43: 700-705.

203. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc. Res*. 2003; 59: 538-548.

204. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J*

Kidney Dis. 2005; 45: S1-153.

205. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report. (NIH publication no.00-3176), 583-689.

206. Młodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Łopatowska P, Musiał WJ, Małyшко J. Management of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in light of the latest guidelines. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(5): 353-362.

207. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013; 44: 3103-3108.

208. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 49-357.

209. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur heart J.* 2006; 27: 949-953.

210. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study *Stroke.* 1991; 22: 983-988.

211. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11: 2417-2420.

212. Winkelmayer W, Owen W, Levin R, Avora J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 486-492.

213. De Zeeuw D, Navis G.J. Optimizing the RAAS treatmentstrategy in diabetic and non-diabetic nephropathy: the potential of exploring the mechanisms of response variability. W: Mogensen C.E. (red.). *Diabetic nephropathy in type II diabetes.* London, Science Press. 2002; 103-116.

Spis tabel

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka grup badanych – parametry demograficzne i kliniczne.	26
Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka grup badanych – parametry biochemiczne.....	27
Tabela 3. Choroby współtowarzyszące w obu grupach badanych.....	28
Tabela 4. Leczenie przewlekłe w obu grupach badanych.....	30
Tabela 5. Preparaty erytropoetyny stosowane u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy w momencie rozpoczęcia zabiegów HD.....	30
Tabela 6. Wartości dawek poszczególnych preparatów erytropoetyny stosowanych w poszczególnych latach obserwacji.....	31
Tabela 7. Różnice w odnotowanej masie ciała pacjentów obu grupach w różnych latach obserwacji.....	32
Tabela 8. Różnice w Kt/V pacjentów obu grup w różnych latach obserwacji.....	34
Tabela 9. Różnice w stężeniu hemoglobiny dla pacjentów obu grup w kolejnych latach obserwacji.....	35
Tabela 10. Zmiany wartości hematokrytu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	37
Tabela 11. Zmiany ilości płytek krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	38
Tabela 12. Zmiana ilości białych krwinek dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	40
Tabela 13. Zmiany stężenia żelaza we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	41
Tabela 14. Zmiany stężenia ferrytyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	43
Tabela 15. Zmiany odsetka wysycenia transferyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	44
Tabela 16. Zmiany stężenia albuminy we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	46
Tabela 17. Zmiany stężenia glukozy w surowicy krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	47
Tabela 18. Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej dla grupy pacjentów z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.....	49
Tabela 19. Zmiany stężenia parathormonu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	50
Tabela 20. Zmiany stężenia kreatyniny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	52
Tabela 21. Zmiany stężenia potasu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	53
Tabela 22. Zmiany stężenia sodu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	55

Tabela 23. Zmiany stężenia wapnia całkowitego we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	56
Tabela 24. Zmiany stężenia fosforu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	58
Tabela 25. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	59
Tabela 26. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	61
Tabela 27. Zmiany stężenia trójglicerydów dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	62
Tabela 28. Analiza liczebności pacjentów w grupie 1 i 2 w ciągu pięcioletniej obserwacji. ..	65
Tabela 29. Stopy hazardu zgonów w grupach pacjentów z i bez cukrzycy poddanych hemodializie w okresie pięciu lat.....	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Choroby współtowarzyszące w grupie pacjentów bez cukrzycy.	29
Rysunek 2. Choroby współtowarzyszące w grupie pacjentów z cukrzycą.	29
Rysunek 3. Zmiany masy ciała pacjentów bez cukrzycy i z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.	33
Rysunek 4. Zmiany adekwatności hemodializy (Kt/V) dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	34
Rysunek 5. Zmiany stężenia hemoglobiny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	36
Rysunek 6. Zmiany wartości hematokrytu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	37
Rysunek 7. Zmiany ilości płytek krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	39
Rysunek 8. Zmiana ilości białych krwinek dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	40
Rysunek 9. Zmiany stężenia żelaza we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	42
Rysunek 10. Zmiany stężenia ferrytyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	43
Rysunek 11. Zmiany odsetka wysycenia transferyny we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	45
Rysunek 12. Zmiany stężenia albuminy we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	46
Rysunek 13. Zmiany stężenia glukozy w surowicy krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	48
Rysunek 14. Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej dla grupy pacjentów z cukrzycą w czasie trwania obserwacji.	49
Rysunek 15. Zmiany stężenia parathormonu dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	51
Rysunek 16. Zmiany stężenia kreatyniny dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	52
Rysunek 17. Zmiany stężenia potasu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	54
Rysunek 18. Zmiany stężenia sodu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	55
Rysunek 19. Zmiany stężenia wapnia całkowitego we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	57
Rysunek 20. Zmiany stężenia fosforu we krwi dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	58
Rysunek 21. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	60

Rysunek 22. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.....	61
Rysunek 23. Zmiany stężenia trójglicerydów dla grupy pacjentów z i bez cukrzycy w czasie trwania obserwacji.	63
Rysunek 24. Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie pięcioletnim chorych z cukrzycą i bez cukrzycy.	64
Rysunek 25. Przyczyny zgonów w trakcie 5- letniej obserwacji w grupie chorych bez cukrzycy.	66
Rysunek 26. Przyczyny zgonów w trakcie 5- letniej obserwacji w grupie chorych z cukrzycą.	66
Rysunek 27. Stopy hazardu czynników ryzyka pięcioletnich zgonów pacjentów poddanych hemodializie bez stwierdzonej cukrzycy.	68
Rysunek 28. Stopy hazardu czynników ryzyka pięcioletnich zgonów pacjentów poddanych hemodializie ze stwierdzoną cukrzycą.....	68

Spis równań

Równanie 1. Wzór MDRD [10,11].	7
Równanie 2. Wzór CKD-EPI [15].	7
Równanie 3. Wzór na wskaźnik Kt/V.	9
Równanie 4. Wzór BMI.	14