

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



Lek. Michał Ptak

**Wybrane markery uszkodzenia serca u pacjentów hemodializowanych ze
schroną niewydolnością nerek.**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

Szczecin 2023 r.

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania za:

Fachową pomoc, na każdym etapie tworzenia pracy, Panu Profesorowi Leszkowi Domańskiemu

Rady i analizę badań laboratoryjnych, Pani Profesor Violetcie Dziejko

Ekspertycki wgląd w analizę statystyczną, Panu Profesorowi Krzysztofowi Safranowowi

Jedyną w swoim rodzaju motywację do pracy, Pani Doktor Aleksandrze Cader

Anielską cierpliwość do mojej osoby, wszystkim wyżej wymienionym

I. ALFABETYCZNY SPIS SKRÓTÓW	3
II. WSTĘP	7
Galektyna 3 (Gal-3)	14
Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)	17
sST2	19
Cystatyna C (CysC).....	22
III. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	23
IV. MATERIAŁ I METODOLOGIA.....	25
1. Charakterystyka grupy badanej	25
2. Analiza biochemiczna	27
3. Analiza statystyczna	30
V. WYNIKI	31
1. Grupa badana.....	31
2. Parametry hemodializy	35
3. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek przed i po zabiegu hemodializy oraz ich zmienność w trakcie zabiegu .	38
4. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a inne choroby przewlekłe.....	41
5. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a stosowane leki	48
6. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a parametry hemodializy	56
7. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a parametry biochemiczne	68
8. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a zgon.....	71
9. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a powikłania sercowo-naczyniowe	78
10. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a powikłania dostępu naczyniowego.....	80
VI. DYSKUSJA	83
1. Zmienność stężeń oraz wpływ parametrów hemodializy na stężenia Gal-3, GDF-15, sST-2 i CysC.....	83
2. Związek stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 z ryzykiem zgonu i powikłań.....	91
3. Ograniczenia pracy	94
VII. WNIOSKI.....	97
1. Zmienność stężeń Gal-3, GDF-15 i sST2 w trakcie hemodializy	97
2. Zależności między stężeniami Gal-3, GDF-15 i sST2, a parametrami hemodializy	97
3. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu, powikłań sercowo-naczyniowych i powikłań dostępu naczyniowego, a stężeniami Gal-3, GDF-15 i sST2.....	98
VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	99
XI STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	101
X. PIŚMIENNICTWO	103

I. ALFABETYCZNY SPIS SKRÓTÓW

4D - Deutsche Diabetes Dialyse Studie (nazwa badania)	ChNS - Choroba Niedokrwienna Serca
95%CI - 95% Confidence Interval - 95% przedział ufności	CRD - Carbohydrate Recognition Domains - domeny rozpoznające węglowodany
ACEI - Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors - inhibitory konwertazy angiotensyny	CysC - Cystatyna C
Ac-SDKP - N-acetylo-serylo-aspartylo-lisyl-prolina	DM2 – Diabetes Mellitus 2 - cukrzyca typu 2
ADPKD – Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease - autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek	EDTA - EthyleneDiamineTetraAcetic acid – kwas etylenodiaminotetraoctowy
AF - Atrial Fibrillation - migotanie przedsionków	EF - Ejection Fraction - frakcja wyrzutowa
AGE - Advanced Glycation End products - końcowe produkty zaawansowanej glikacji	eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate - szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego
ALP - fosfataza alkaliczna	EKG - ElektroKardioGram
ALT - aminotransferaza alaninowa	Fe - Żelazo
Amyloidoza AL - Amyloid Light chain - amyloidoza związana z łańcuchami lekkimi	Gal-3 - Galektyna 3
ANP – Atrial Natriuretic Peptide - przedsionkowy peptyd natriuretyczny	GCS-100 - Inhibitor Galektyny 3
ARB – Angiotensin Receptor Blockers - blokery receptora angiotensyny	GDF-15 - Growth Differentiation Factor 15 - czynnik różnicowania wzrostu 15
Blok av-III - blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia.	GOPP - Górny Odcinek Przewodu Pokarmowego
BMI – Body Mass Index - wskaźnik masy ciała	GUS - Główny Urząd Statystyczny
BNP – B-type Natriuretic Peptide - peptyd natriuretyczny typu B	HD - HemoDializa
Ca-blokery - blokery kanału wapniowego	HF - High Flux – (dializator) wysokoprzepływowo
CD-4 - Cluster of Differentiation 4	HGB - HemoGloBina
	HR - Hazard Ratio – hazard względny
	hsTnT - high-sensitive Troponin T – wysoce czuła troponina T
	Hx – dializator Helixonowy
	IgA - Immunoglobulina A

IL-1RAcP – Interleukin 1 Receptor Accessory Protein – białko pomocnicze receptora Interleukiny 1	n - liczebność
IL1RL-1 - Interleukin 1 Receptor Like 1 - receptor IL-1 podobny 1	NIK - Najwyższa Izba Kontroli
IL-33 - Interleukina 33	Nn – dializator nieznany
IQR – InterQuartile Range - rozstęp międzykwartyłowy	NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide- N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
IS - leki ImmunoSupresyjne	NYHA - New York Heart Association (nazwa skali niewydolności serca)
K - Klirens	OZW - Ostry Zespół Wieńcowy
kDa – kiloDaltony	PChN - Przewlekła Choroba Nerek
KO – KnockOut - pozbawione genu (w kontekście zwierząt)	PLAB - PLacental Bone morphogenetic protein
KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	Pn – dializator Polinefronowy
UA – kwas moczowy	PNS – Przewlekła Niewydolność Serca
LDH - Lactate DeHydrogenase - dehydrogenaza mleczanowa	PO - stężenie w osoczu po hemodializie
LF - Low Flux – (dializator) niskoprzepływowo	POChP - Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
LURIC - LUdwigshafen Risk and Cardiovascular health (nazwa badania)	PR - stężenie w osoczu przed hemodializą
LVEF – Left Ventricle Ejection Fraction lewokomorowa frakcja wyrzutowa	PRIDE - the N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (nazwa badania)
M.c. - masa ciała	Ps – dializator Polisulfonowy
Max - wartość maksymalna	PTGFB - Placental Transforming Growth Factor Beta
MIA - Malnutrition Inflammation Atherosclerosis - niedożywienie zapalenie miażdżycy	PUM - Pomorski Uniwersytet Medyczny
MIC-1 - Macrophage Inhibitory Cytokine-1	QOL - Quality Of Life - jakość życia
Min - wartość minimalna	R – stosunek stężenia (PO/PR)
MM - Middle Molecules - cząstki (toksyny) średnie	RAA - Renina Angiotensyna Aldosteron
mRNA - messenger RyboNucleic Acid - matrycowy kwas rybonukleinowy	RCF - Relative Centrifugal Force - relatywna siła odśrodkowa
	RWMA - Regional Wall Motion Abnormalities - regionalne zaburzenia kurczliwości

SD – odchylenie standardowe

SPSK-2 - Samodzielny Publiczny Szpital
Kliniczny nr 2

sST2 - soluble ST2 - rozpuszczalny ST2

STEMI – ST-Elevation Miocardial
Infarction - zawał serca z uniesieniem
odcinka ST

t - Czas

TBW - Total Body Water - całkowita
zawartość wody

TG – Trójglicerydy

TGF- β - Transformating Growth Dactor
beta - transformujący czynnik wzrostu
beta

Tx - Przeszczepienie

UF - UltraFiltracja

URR - Urea Reduction Ratio - stopień
wydializowania mocznika

V - Objętość dystrybucji mocznika

WT – Wild Type - niezmieniony genom
(w kontekście zwierząt)

ŻChZZ - Żyłna Choroba Zakrzepowo
Zatorowa

α -blokery - blokery receptora α

β -blokery - blokery receptora β

Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie
hemodializy (PO-PR)

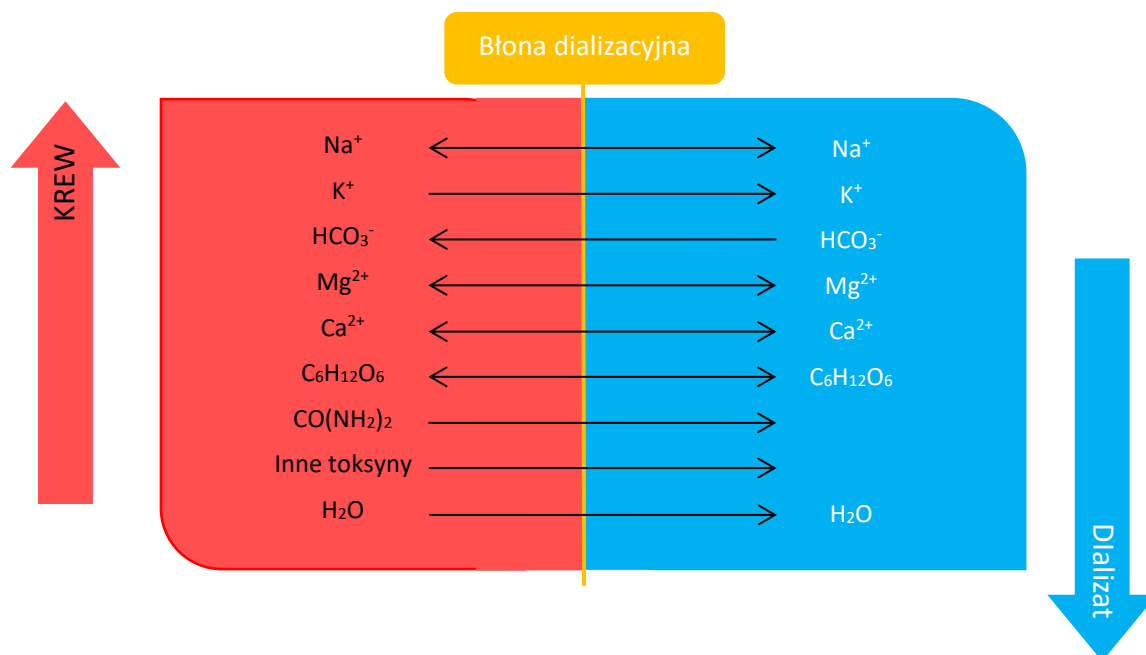
II. WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest schorzeniem dotykającym 11-15% społeczeństwa, co zgodnie z danymi GUS z 2017 r. stanowi około 4,5 miliona chorych w Polsce [1]. Najczęstszymi przyczynami tej jednostki chorobowej są nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenia nerek oraz nefropatia nadciśnieniowa, za co odpowiedzialne są przede wszystkim epidemia cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego oraz zbyt późne rozpoznawanie wczesnych stadiów PChN i czynników ryzyka sprzyjających jej wystąpieniu [2], [3]. Poza wyżej wymienionymi czynnikami, istotną rolę w patogenezie PChN odgrywają także predyspozycje genetyczne, uszkodzenie polekowe i poinfekcyjne, odpowiadające za rzadsze jej postaci, takie jak autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD), nefropatie zaporowe oraz cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek. W niektórych przypadkach, przyczyna choroby nerek pozostaje idiopatyczna [4].

Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek często stawiane jest w zaawansowanym jej stadium. Poważniejsze symptomy takie jak obrzęki, duszność, bladość skóry, zawroty głowy, męczliwość czy zaburzenia rytmu serca, pojawiają się dopiero w momencie znacznego upośledzenia funkcji nerek i związanym z tym m.in. nagromadzeniem toksyn oraz wody [5]. W większości przypadków istniejące już uszkodzenie funkcji nerek jest nieodwracalne, a stosowane leczenie ma na celu jedynie zahamowanie lub opóźnienie progresji choroby oraz zapobieganie powikłaniom niewydolności nerek. W schyłkowej niewydolności nerek - ostatnim stadium choroby, wobec utraty funkcji narządu, konieczne staje się rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, którego najlepszą formą jest przeszczepienie nerki. Z uwagi na stosunkowo małą ilość dawców oraz konieczność dobrania zgodnego antygenowo narządu, czas oczekiwania na zabieg jest zwykle długi i zgodnie z raportem NIK, w roku 2020 wynosił średnio 430 dni, a w trybie pilnym – 30 dni [6]. Zbyt późne rozpoznawanie schyłkowej niewydolności nerek oraz procedura kwalifikacyjna do przeszczepienia nerki, dodatkowo wydłużają czas oczekiwania. Część chorych natomiast, nie wyraża zgody na zabieg lub ma do niego różnego rodzaju przeciwwskazania. Wszystkie te czynniki sprawiają, że wielu pacjentów zmuszonych jest do skorzystania z innych sposobów leczenia, do których należy dializoterapia, będąca najczęściej stosowaną formą leczenia nerkozastępczego, mającą na celu usunięcie toksyn i nadmiaru wody z organizmu chorych. Wyróżnia się dwie główne metody dializoterapii – hemodializę oraz dializę otrzewnową.

Najczęściej stosowanym w Polsce sposobem dializoterapii jest hemodializa (HD), będąca przedmiotem badań niniejszej rozprawy. W trakcie zabiegu hemodializy, krew pacjenta przepływając przez dializator oczyszczana jest z toksyn i nadmiaru wody (dzięki zjawiskom dyfuzji i ultrafiltracji). Proces dyfuzji zachodzi pomiędzy dwoma ośrodkami oddzielonymi błoną półprzepuszczalną - błonę półprzepuszczalną stanowi dializator, jednym ośrodkiem jest krew pacjenta, a drugim płyn dializacyjny (dializat) składający się z wody (oczyszczonej metodą filtracji, zmiękczenia i odwróconej osmozy), oraz jonów Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , HCO_3^- , Cl^- i glukozy [7]. Zgodnie z pierwszym prawem Ficka, szybkość dyfuzji jest proporcjonalna do ujemnego gradientu stężenia, a zatem – cząsteczki przemieszczają się z ośrodka o większym stężeniu, do ośrodka o niższym stężeniu. Na ilość i rodzaj substancji usuniętych z krwioobiegu w trakcie dializy wpływa ilość krwi poddanej oczyszczeniu (zależna od prędkości przepływu krwi i czasu zabiegu) oraz efektywność dyfuzji (zależna od czynników takich jak wielkość cząsteczek, temperatura, różnica stężeń cząsteczek pomiędzy krwią a dializatem, a także powierzchnia i rodzaj błony dializacyjnej). W celu zmaksymalizowania różnicy stężeń cząsteczek pomiędzy krwią a płynem dializacyjnym, ich przepływ jest przeciwny, a prędkość przepływu podlega modyfikacjom. Jedynym niemodyfikowalnym czynnikiem spośród powyższych jest wielkość cząsteczek (toksyn) i ich stężenie we krwi pacjenta, natomiast pozostałe parametry podlegają modyfikacji w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta [8].

Podczas hemodializy usunięcie nadmiaru wody odbywa się z użyciem procesu ultrafiltracji, który zachodzi dzięki zjawisku przepływu wody przez dializator z przestrzeni o wyższym ciśnieniu, do przestrzeni o niższym ciśnieniu. Różnica ciśnień, poza efektem ultrafiltracji, wywołuje także zjawisko konwekcji, powodujące przesunięcie przez błonę wraz z wodą, rozpuszczonych w niej substancji [8]. Konwekcja ma jednak marginalne znaczenie w trakcie hemodializy, stanowiąc jednocześnie główny sposób oczyszczania krwi w przypadku hemodiafiltracji.



Ryc. 1 Schemat przepływu cząsteczek przez błonę dializatora w trakcie hemodializy. Kierunek strzałek oznacza najczęstszy kierunek przepływu danej substancji w trakcie zabiegu.

Na ⁺ - sód	K ⁺ - potas	HCO ₃ ⁻ - wodorowęglan	Mg ²⁺ - magnez
Ca ²⁺ - wapń	C ₆ H ₁₂ O ₆ – glukoza	CO(NH ₂) ₂ – mocznik	H ₂ O – woda

Mnogość wymienionych wyżej „parametrów” hemodializy podlegających modyfikacji skutkuje potrzebą regularnej i indywidualnej oceny „adekwatności” zabiegu. Do tego celu wykorzystuje się wskaźniki, spośród których najprostszym jest URR (Urea Reduction Ratio) – stopień wydializowania mocznika, stanowiący wartość procentową usuniętego w trakcie dializy mocznika [9]. URR obliczany jest z użyciem wzoru: $URR = \frac{U_1 - U_2}{U_2}$, gdzie U_1 to stężenie mocznika w surowicy przed HD, a U_2 po zabiegu HD. Wskaźnik ten nie znajduje jednak zastosowania w rutynowym użyciu, bowiem pomija istotne parametry takie jak ilość mocznika usuniętego wraz z nadmiarem wody oraz powstałego w organizmie chorego w trakcie zabiegu. Wad tych pozbawiony jest najczęściej używany wskaźnik - Kt/V. W parametrze tym K oznacza klirens - objętość osocza całkowicie oczyszczonego z mocznika, wyrażany w ml/min, t odpowiada czasowi hemodializy, a V objętości dystrybucji mocznika (bliskiej całkowitej zawartości wody w ustroju pacjenta). Stosunek Kt/V może być zatem uznany za objętość osocza całkowicie oczyszczonego z mocznika podzieloną przez całkowitą zawartość wody (TBW). Z uwagi na powyższe,

Kt/V=1.0 wskazuje, że objętość osocza równa TBW została z niego całkowicie oczyszczona. Wzór, za pomocą którego oblicza się ten wskaźnik, wyraża się formułą:

$$spKt/V = \frac{-\ln(URR-0,008 \times t) + (4-3,5 \times URR) \times UF}{m_{c_{pd}}},$$
 gdzie UF to ultrafiltracja, a $m_{c_{pd}}$ to masa

ciała po hemodializie. Parametr ten, po raz pierwszy przedstawiony został w roku 1983 i zgodnie z zaleceniami KDOQI stosowany jest do dziś. Docelowe spKt/V dla chorych hemodializowanych 3 razy w tygodniu, według wspomnianych rekomendacji, ma wynosić 1,4 i nie powinno być mniejsze od 1,2 [10].

V jest dla każdego chorego stałe i nie podlega modyfikacji, zatem w praktyce klinicznej poprawę efektywności HD wyrażoną wskaźnikiem Kt/V uzyskuje się poprzez zwiększenie K, na który główny wpływ ma prędkość przepływu krwi oraz powierzchnia błony dializacyjnej, lub t, zależne bezpośrednio od czasu trwania zabiegu. Tentori i wsp. wykazali, że dłuższy czas hemodializy z niską prędkością przepływu krwi, wiąże się z niższym ryzykiem zgonu wśród pacjentów dializowanych oraz z m.in. niższymi wartościami ciśnienia tętniczego, większą utratą masy ciała w trakcie zabiegu oraz wyższym stężeniem hemoglobiny przy takiej samej dawce erytropoetyny [11]. Jest to zatem parametr najbezpieczniejszy do zwiększenia dla pacjenta. Hemodializy są jednak zabiegami czasochłonnym; konieczność dotarcia na zabieg 3 razy w tygodniu i poświęcenia na każdy z nich, włącznie z dojazdem, od około 4 do 5 godzin, znacząco pogarsza jakość życia (QOL), a pacjenci niechętnie zgadzają się na wydłużanie zabiegów. Innym sposobem zwiększenia efektywności hemodializ jest zwiększenie prędkości przepływu krwi. Parametr ten jest ograniczony przez wydajność dostępu naczyniowego. Mimo, wykazanego przez Tentori i wsp., związku pomiędzy ryzykiem zgonu, a krótką HD z wyższą prędkością przepływu krwi, Ronco i wsp. wykazali brak związku pomiędzy zwiększoną prędkością przepływu krwi, a obciążeniem układu sercowo-naczyniowego i powikłaniami z jego strony, zatem przyczyna wyższej śmiertelności w tej grupie jest niejasna [12]. Inną możliwością poprawy wskaźnika Kt/V jest zwiększenie powierzchni błony dializacyjnej, co jak udowodnił Abe i wsp., zmniejsza śmiertelność pacjentów [13]. Parametr ten ograniczony jest jednak przez możliwości techniczne dostępnych dializatorów.

Modyfikacja temperatury dializatu, poza wpływem na szybkość ruchu cząsteczek, wywiera również wpływ na temperaturę krwi, której zwiększenie powoduje rozszerzenie naczyń skórnych i redystrybucję krwi, co skutkuje wyższym ryzykiem spadku ciśnienia

tętniczego w trakcie zabiegu [14]. Z drugiej strony, nadmierne jej obniżenie, powoduje skurcz naczyń skórných i rozpoczęcie termogenezy drżeniowej, a więc dyskomfort u chorego. Parametr ten ponadto wywiera jedynie marginalny wpływ na Kt/V, zatem nie jest rutynowo modyfikowany [15].

Wskaźnik Kt/V daleki jest od ideału – zakłada on, że wszystkie toksyny mocznicowe dyfundują przez błonę dializacyjną z podobną szybkością co mocznik. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że chorzy poddawani hemodializom narażeni są nie tylko na toksyny małocząsteczkowe, ale również średnicząsteczkowe, spośród których na szczególną uwagę zasługuje β_2 -mikroglobulina będąca przyczyną amyloidozy [16]. Rutynowe monitorowanie stężenia β_2 -mikroglobuliny, a więc pośrednio klirensu toksyn średnicząsteczkowych, zalecane jest przez Japońskie Towarzystwo Hemodializoterapii [17]. W Polsce wskaźnik ten jest rzadko stosowany.

Jak wspomniano wcześniej, efektywność dyfuzji zależna jest m.in. od wielkości cząsteczek oraz od rodzaju, a więc i przepuszczalności, błony dializacyjnej. Wyróżnia się dwa główne rodzaje membran dializacyjnych – niskoprzepływową (ang. Low Flux – LF) oraz wysokoprzepływową (ang. High Flux – HF). Najważniejszą różnicą pomiędzy tymi membranami jest wielkość porów – membrany Low Flux charakteryzują się porami o wielkości 1-2 nm, a High Flux 2-5 nm [18]. Małe pory spotykane w dializatorach niskoprzepływowych (LF) utrudniają dyfuzję substancji o większej masie cząsteczkowej, a membrany wysokoprzepływowe (HF), charakteryzują się lepszym klirensem toksyn średnicząsteczkowych, które usuwane są z krwi nie tylko przy użyciu dyfuzji, ale również konwekcji. Pomimo przewagi w zakresie klirensu cząstek średnich, dializatory te nie są jednak pozbawione wad, bowiem wraz z toksynami średnicząsteczkowymi, usuwane są również inne, potencjalnie korzystne dla organizmu białka. Ponadto, w trakcie dializy wysokoprzepływowej dochodzi do filtracji wstecznej (ang. backfiltration), polegającej na odwróceniu kierunku przepływu wody w dystalnej części dializatora, przez co zawarte w niedokładnie oczyszczonej wodzie (wchodzącej w skład dializatu) endotoksyny bakteryjne mogą dostawać się do krwioobiegu, co w efekcie prowadzić może do przewlekłej aktywacji stanu zapalnego spowodowanego ciągłą syntezą cytokin prozapalnych [19]. W konsekwencji, błony HF są droższe w eksploatacji, a ich użycie wiąże się z koniecznością skuteczniejszego oczyszczania wody.

Chorzy poddawani hemodializoterapii, narażeni są na wyższe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (głównie choroby niedokrwiennej i niewydolności serca) oraz powikłań infekcyjnych (takich jak zakażenia dostępu naczyniowego czy posocznice). U pacjentów tych dochodzi do rozwoju zespołu MIA – malnutrition, inflammation, atherosclerosis (niedożywienie, zapalenie, miażdżyca), opisanego już ponad 20 lat temu, a także do wspomnianej wcześniej amyloidozy [16], [20]. W efekcie, pacjenci hemodializowani narażeni są na wyższe ryzyko zgonu, czego dowiodła Drechsler i wsp. wykazując aż 12,6x wyższe ryzyko zgonu wśród chorych hemodializowanych, w porównaniu do grupy ludzi zdrowych, 2,6x wyższe w porównaniu do pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 i 5, 1,5x wyższe w porównaniu do chorych dializowanych otrzewnowo i 5,3x wyższe w porównaniu do chorych po przeszczepieniu nerki.

Obserwowane różnice w przeżyciu są najprawdopodobniej spowodowane faktem, że hemodializa, jako procedura inwazyjna, wywiera olbrzymi wpływ na stan hemodynamiczny ludzkiego układu krążenia. W trakcie zabiegu hemodializy obserwuje się zmianę mierzalnych parametrów układu sercowo-naczyniowego - wzrost częstości rytmu serca, oporu naczyniowego oraz spadek objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca. Bos i wsp. wykazali wzrost zapotrzebowania miokardium na tlen w trakcie HD. Jednocześnie zaobserwowali jednak wzrost ilości dostarczanego do serca tlenu, co w konsekwencji prowadziło do poprawy stosunku zapotrzebowania do podaży tlenu w trakcie zabiegu [21]. Niestety, badanie przeprowadzone zostało na małej grupie i dało jedynie ogólny wgląd w zmiany zachodzące w trakcie dializy. Pomimo wyników zacytowanej pracy, podczas HD dochodzi do subklinicznego niedokrwienia miokardium, po raz pierwszy zaobserwowanego przez Zuberę i wsp. w latach 80, jako bezobjawowe obniżenie odcinka ST w EKG wykonanym w trakcie zabiegu [22]. W kolejnych latach wykazano związek subklinicznego niedokrwienia miokardium ze zmianami hemodynamicznymi powodowanymi przez hemodializę oraz stosunkowo dużą (20-30%) częstość zabiegów powikłanych spadkiem ciśnienia tętniczego [23]. Wśród innych czynników mogących przyczynić się do niedokrwienia wśród hemodializowanych chorych, wymienić należy zmniejszoną rezerwę wieńcową, wysoką częstość występowania przerostu lewej komory oraz większą sztywność naczyń [24]–[26]. Najczulszym badaniem umożliwiającym wykrycie subklinicznego niedokrwienia, nie jest jednak EKG. Singh i wsp., używając tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów wykazali,

że u 7 na 10 zbadanych hemodializowanych pacjentów, wystąpiły zaburzenia perfuzji, a zmiany odcinka ST zaobserwowano jedynie u 3 osób [27]. Ponadto, odnośnienie się jedynie do zmian ST może dawać fałszywie pozytywne wyniki, gdyż duża część pacjentów hemodializowanych w zapisie elektrokardiograficznym prezentuje podobne morfologicznie zmiany odcinka ST w przebiegu przeciążenia lewej komory [28]. Echokardiograficzne wykładniki niedokrwienia, a w szczególności świeże odcinkowe zaburzenia kurczliwości, wyprzedzają objawy kliniczne oraz zmiany w EKG [29]. Co ciekawe, Selby i wsp., badając wpływ temperatury dializatu na subkliniczne niedokrwienie mięśnia sercowego, wyrażone odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości (RWMA), zaobserwowali pojawienie się RWMA w trakcie hemodializy, oraz utrzymywanie się części z nich nawet 30 min po zakończeniu terapii. Wykazali, że grupa chorych u których dokonano pozornie mało znaczącego obniżenia temperatury dializatu do 35°C charakteryzowała się lepszymi parametrami hemodynamicznymi (takimi jak wyższa EF, mniejsza ilość RWMA) w porównaniu z grupą kontrolną dializowaną płynem o temperaturze 37°C [30]. Zjawisko utrzymujących się zaburzeń kurczliwości, pomimo ustania czynników predysponujących do niedokrwienia, nazywane jest „ogłuszeniem miokardium” (ang. myocardial stunning) i zostało pierwotnie opisane u pacjentów z chorobą wieńcową poddanych niedokrwieniu w sytuacji stresowej wywołanej przez wysiłek fizyczny lub środki farmakologiczne (dobutamina) [31]. Wszystkie te dane dowodzą, że zabieg hemodializy jest procedurą obciążającą układ krążenia i działającą nań stresogennie, a wiele czynników, nawet z pozoru mało istotnych, może mieć wpływ na stopień tego obciążenia.

W ostatnich latach wiele badań poświęconych jest nowym markerom uszkodzenia miokardium i niewydolności serca, wśród których na szczególną uwagę zasługują troponina oraz N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP). Substancje te są już wykorzystywane w praktyce klinicznej do diagnostyki i monitorowania chorób kardiologicznych. Na horyzoncie pojawiają się jednak nowe, obiecujące substancje, takie jak Galektyna 3, Growth Differentiation Factor 15, czy sST2, które to mogą w przyszłości zastąpić lub uzupełnić aktualnie stosowane w diagnostyce wskaźniki sercowe.

Galektyna 3 (Gal-3)

Galektyny należą do rodziny lektyn - białek wiążących węglowodany. W ich budowie występują domeny rozpoznające wodorowęglany (ang. Carbohydrate Recognition Domains - CRD), które wiążą β -galaktozydy – pochodne galaktozy [32]. U ssaków, zidentyfikowano dotąd 15 galektyn, które zaklasyfikować można do 3 grup, w zależności od ilości CRD w cząsteczce: prototypowe, zawierające pojedynczą CRD; tandemowe, zawierające dwie CRD związane ze sobą łącznikiem (ang. linker) oraz chimerę, zawierającą jedną CRD oraz domenę N-końcową, której jedynym reprezentantem jest Galektyna 3, o masie cząsteczkowej około 30 kDa [33].

Galektyna 3 jest białkiem szeroko rozpowszechnionym w organizmie, zlokalizowanym w cytoplazmie, jądrze komórkowym oraz pozakomórkowo. Ekspresja Galektyny 3 związana jest głównie z komórkami nabłonkowymi i komórkami szpikowymi ameboidalnymi. Lektyna ta została jednak wykryta również w wielu innych rodzajach komórek, m.in.: w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego, okrężnicy, nerki, płuc, stercza, w komórkach wydzielniczych trzustki, nerek, w fibroblastach, chondrocytach i osteoblastach, komórkach śródbłonkowych różnych organów. Ponadto, jest ona wykrywalna w licznych komórkach układu odpornościowego – neutrofilach, eozynofilach, komórkach tłuszcznych, dendrytycznych, monocytach i makrofagach. Jej ekspresja zachodzi także w wielu guzach nowotworowych i zależy od ich progresji, inwazyjności i potencjału dawania przerzutów. Pozakomórkowo występująca Galektyna 3 pośredniczy w adhezji i aktywacji komórek oraz działa jako chemoatraktant dla pewnych rodzajów komórek, przez co uczestniczy w wielu procesach biologicznych takich jak homeostaza komórkowa, reakcje immunologiczne, angiogeneza, organogeneza oraz wzrost i złośliwość guzów [34]. Przez mnogość swoich funkcji uczestniczy ona w patogenezie licznych chorób [35].

Badając nerkową ekspresję Galektyny 3 na modelu szczurzym, Nishiyama i wsp. wykazali, że w warunkach fizjologicznych, jest ona bardzo niska, natomiast wzrasta znacznie w sytuacji urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego już po 2 godzinach od zadziałania czynnika uszkodzającego [36]. Podobnie, w pracach naukowych bazujących na modelu mysim, opisano wzrost ekspresji Galektyny 3 we włóknieniu nerek oraz nefropatii cukrzycowej [37], [38].

Henderson i wsp. dowiedli, że Galektyna 3 odpowiedzialna jest za nasilanie procesów włóknienia w nerkach. Badając mechanizm stojący za obserwowanymi zmianami, wykazano kluczową rolę makrofagów w tym procesie, które za pośrednictwem Gal-3 stymulowały miofibroblasty do akumulacji, aktywacji oraz ekspresji kolagenu powodując w efekcie włóknienie nerek [37].

Natomiast, w badaniu przeprowadzonym przez Pugliese i wsp. wykazano szybszą progresję nefropatii cukrzycowej u myszy pozbawionych genu Galektyny 3, udowadniając jej działanie przeciwdziałające uszkodzeniu nerek spowodowanemu przez końcowe produkty zaawansowanej glikacji (ang. Advanced Glycation End products - AGE) [38].

Interesujące obserwacje uzyskano badając ekspresję Gal-3 u ludzi z niewydolnością nerek. W zdrowych nerkach Galektyna 3 wykrywalna była jedynie w komórkach nabłonkowych kanalika dalszego. Ekspresja tego białka wzrastała w kłębuszkach nerkowych pacjentów chorych na cukrzycę, a ilość komórek Gal-3 dodatnich w kłębuszku, korelowała z wielkością białkomoczu. Ponadto, w tej grupie chorych, włóknienie śródmiąższowe było znacznie bardziej zaawansowane. Porównując odsetek makrofagów galektyno-dodatnich, do makrofagów galektyno-ujemnych w kłębuszkach nerkowych, w nefropatii cukrzycowej stosunek ten był znacznie wyższy (46%) niż w innych nefropatiach (IgA, błoniastej, z półksiężycami, zmian minimalnych – 0 - 4,4%) [39].

Badając wpływ związków hamujących działanie Galektyny 3 na przebieg nefropatii indukowanej kwasem foliowym na modelach zwierzęcych, odkryto zmniejszone włóknienie nerek, mniejszy naciek makrofagów, redukcję ekspresji cytokin prozapalnych oraz zmniejszoną apoptozę. Udowodniono tym samym, że farmakologiczna inhibicja Galektyny 3 chroni przed progresją uszkodzenia nerek [40]. W 2015 roku rozpoczęto badania kliniczne fazy 2b nad GCS-100 – inhibitorem Galektyny 3, jednak pomimo planowanej daty zakończenia badania na grudzień 2016 roku, jego wyniki nie zostały opublikowane [41].

Analizie poddano również stężenie Galektyny 3 we krwi pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, włączonych do badania LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health) oraz 1168 pacjentów włączonych do badania 4D, dowodząc istotnego związku pomiędzy stężeniem tej lektyny a ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny,

zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, nagłego zgonu sercowego oraz zgonu z powodu infekcji [42]–[44].

Poza udziałem w patogenezie chorób nerek, Galektyna 3 odgrywa również istotną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, u podłoża których, w większości, leży miażdżyca. Powstawanie blaszki miażdżycowej zachodzi z udziałem monocytów, a dokładniej makrofagów [45]. Badania nad rolą Galektyny 3 w procesie miażdżycowym u ludzi, przeprowadzono na materiale pobranym w trakcie zabiegów endarterektomii tętnicy szyjnej i amputacji kończyny dolnej oraz okołosekcyjnie z aorty piersiowej młodych ludzi zmarłych z przyczyn urazowych. Nachtigal i wsp. wykryli obecność Galektyny 3 w komórkach piankowych, jednojądrzastych i wrzecionowatych znajdujących się w blaszce miażdżycowej, zwłaszcza w okolicy jądra lipidowego oraz w pobliżu zmian włóknistych, krwotocznych, zakrzepowych czy też zwapnieniach i obszarach neowaskularyzacji [46]. Dokładna rola Galektyny 3 w procesie aterogenezy nie jest jednak jeszcze dobrze poznana i wymaga dalszych badań.

W warunkach prawidłowych, ekspresja Galektyny 3 w sercu jest bardzo niska, jednak w stanach patologicznych znacznie się zwiększa. W badaniach na modelu zwierzęcym, Sharma i wsp. wykazali, że u szczurów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca, gen Gal-3 był silnie up-regulowanym genem, a doosierdziowo podana Galektyna 3 powodowała obniżenie frakcji wyrzutowej [47]. Liu i wsp. powtarzając powyższy eksperyment, dowiedli dodatkowo, że naturalnie występujący tetrapeptyd działający jako inhibitor Galektyny 3 – Ac-SDKP (N-acetylo-serylo-aspartylo-lisylo-prolina) podany doosierdziowo, hamuje zmiany powodowane przez doosierdziowe podanie Galektyny 3 [48]. Badając sercową ekspresję Galektyny 3, Sharma i wsp. zbadali także materiał biopsyjny z ludzkiego miokardium, pozyskany w trakcie wymiany zastawki aortalnej z powodu jej stenozы. Stwierdzono wyższą ekspresję Gal-3 w bioptatach serc pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową, w porównaniu do grupy z prawidłową EF [47]. Autorzy powyższych badań, tłumacząc mechanizm rozwoju niewydolności serca indukowanej Gal-3, sugerują, że jej nadekspresja indukuje proliferację fibroblastów, promuje nacieki miokardium przez makrofagi i komórki tuczne, co w konsekwencji sprzyja procesowi włóknienia poprzez indukcję syntezy kolagenu I oraz cytokin prozapalnych.

Besler i wsp. wykazali korelację pomiędzy sercową ekspresją Gal-3, a włóknieniem miokardium ocenionym w obrazie histopatologicznym, jednocześnie wykazując brak

korelacji pomiędzy tymi parametrami, a stężeniem Gal-3 w osoczu [49]. Z drugiej strony Vergaro i wsp. powiązali stężenie Gal-3 we krwi pacjentów chorujących na niewydolność serca z włóknieniem miokardium wykazany przy użyciu tomografii rezonansu magnetycznego, sugerując przydatność jej oznaczenia w celu stratyfikacji ryzyka [50].

Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)

GDF-15 to białko należące do rodziny białek transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β). Ze względu na jednoczesne jego wykrycie w kilku niezależnych laboratoriach, znane jest ono również pod wieloma innymi nazwami takimi jak np.: MIC-1 (Macrophage Inhibitory Cytokine-1), PLAB (PLAcental Bone morphogenetic protein) czy też PTGFB (Placental Transforming Growth Factor Beta) [51]–[53]. Jest ono wytwarzane jako propeptyd, który następnie podlega przemianom do postaci dimerycznej o masie ok. 30 kDa, składającej się z dwóch łańcuchów polipeptydowych połączonych mostkami dwusiarczkowymi [51].

W warunkach fizjologicznych, we wszystkich ludzkich tkankach, poza łożyskiem, stężenie GDF-15 jest skrajnie niskie [53]. Dotychczasowe badania, przeprowadzone głównie na modelach zwierzęcych, wskazują jednak, że ekspresja genów, a więc i produkcja tego białka, znacznie wzrasta pod wpływem czynników stresowych, takich jak np. hipoksja, niedokrwienie, nowotworzenie czy też zapalenie. W zależności od miejsca oraz czynnika wyzwalającego, GDF-15 pełni zróżnicowane funkcje. Z perspektywy chorób nerek najistotniejsze wydaje się odniesienie GDF-15 do samej nerki, w której to synteza GDF-15 odbywa się w segmencie S3 kanalika proksymalnego oraz w mniejszym stopniu, w kanaliku zbiorczym, w odpowiedzi na różne bodźce uszkodzające [54]. Do bodźców takich zaliczyć można m.in. uraz niedokrwienno-reperfuzyjny (ang. Ischemia-Reperfusion Injury), odpowiedzialny za ostre uszkodzenie nerek, w którym GDF-15 pełni funkcję ochronną przed trwałym uszkodzeniem nefronów [55]. Innym czynnikiem stymulującym wydzielanie GDF-15 jest hiperglikemia, odpowiedzialna za rozwój nefropatii cukrzycowej. Brak genu kodującego GDF-15 skutkowało wzrostem markerów włóknienia w tkance śródmiąższowej nerek i większym stopniem uszkodzenia nerek u zwierząt z wyindukowaną cukrzycą typu 1. Podobny efekt obserwowano w cukrzycy typu 2, gdzie uszkodzenie cewek nerkowych i włóknienie śródmiąższowe oraz pogorszenie funkcji nerek było bardziej nasilone u zwierząt niewytwarzających GDF-15 [56]. Istnieją również

prace, w których wykazano pozytywną korelację stężenia GDF-15 z wielkością albuminurii w nefropatii cukrzycowej u starszych ludzi [57].

GDF-15, według licznych badań, może znaleźć zastosowanie jako marker prognozy przebiegu przewlekłej choroby nerek oraz niezależny czynnik ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej hemodializy lub przeszczepienia nerki i zgonu [58]. W przewlekłej chorobie nerek GDF-15 jest negatywnie skorelowany z eGFR, a jego stężenia są znacznie wyższe niż u zdrowych pacjentów [59]. Podobne rezultaty stwierdzono badając przewlekłą chorobę nerek w przebiegu amyloidozy AL [60].

GDF-15 wywiera również niezwykle istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Kempf i wsp. badając model zwierzęcy wykazali, że kardiomiocyty wykazują zwiększoną ekspresję i sekrecję GDF-15 pod wpływem urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego odgrywającego główną rolę w procesie uszkodzenia kardiomiocytów w przebiegu zawału mięśnia sercowego. Wydzielanie GDF-15 w tej sytuacji związane było ze szlakami sygnałowymi opartymi o tlenek azotu, a ekspresję GDF-15 wykryto zarówno w sercach mysich poddanych takiemu urazowi jak i w preparatach uzyskanych w trakcie autopsji pacjentów zmarłych z powodu zawału mięśnia sercowego. Badając efekt działania GDF-15, porównano obszary martwicy po urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym wśród myszy „dzikich” (Wild Type - WT) i pozbawionych genu tego białka (Knockout – KO). Wykazano znacznie większą strefę martwicy wśród myszy KO w porównaniu do WT. Poddając kardiomiocyty działaniu rekombinowanego GDF-15 obserwowano zmniejszone wydzielanie LDH, będącego markerem martwicy komórek [61].

Xu i wsp. wykazali natomiast wzrost mRNA GDF-15 w mysich sercach poddanych przeciążeniu ciśnieniowemu (ang. pressure overload) już w 1 dniu od zadziałania czynnika stresowego. Celem zbadania wpływu GDF-15 na przerost mięśnia sercowego, oceniono wpływ przeciążenia ciśnieniowego na hipertrofię mysiego miokardium w 4 różnych liniach genetycznych – linii dzikiej, o niskiej, średniej i wysokiej ekspresji GDF-15. Zaobserwowano 38,8% przerost komórek w przypadku linii dzikiej, w porównaniu z 17,5% przerostem w linii o wysokiej ekspresji GDF-15, co według autorów świadczy o ochronnym działaniu tego białka na proces przerostu m. sercowego [62].

Podobnie jak w przypadku myszy, stężenie ludzkiego GDF-15 wzrasta w wielu chorobach sercowo-naczyniowych. Białko to jest proponowane w licznych badaniach naukowych

jako nowy biomarker stopnia zaawansowania oraz jako niezależny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu tych chorób [63]–[69].

Bynajmniej, choroby nerek, układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia odżywiania nie są jedynymi istotnymi obszarami działania GDF-15 – białko to powoduje także m.in. zwiększanie wydzielania mucyny w komórkach nabłonkowych oskrzeli i oskrzelików pod wpływem dymu tytoniowego, będące typowym dla POChP, a w osteocytach pod wpływem hipoksji promuje procesy kościogubne [70], [71].

sST2

ST2 jest białkiem należącym do rodziny receptorów Interleukiny-1. Nazywane jest również receptorem IL-1 podobnym 1 (ang. Interleukin 1 receptor like 1 - IL1RL-1) lub receptorem interleukiny 33 (IL-33R). W organizmie ludzkim występuje w co najmniej trzech formach – ST2L (przebłonowego receptora), sST2 (skróconej, rozpuszczalnej, wykrywalnej w surowicy) oraz ST2V (znajdującej się na błonie cytoplazmatycznej) [72], [73].

Ekspresja ST2L zachodzi powszechnie w tkankach ludzkiego organizmu, takich jak łożysko, płuca, wątroba, nerki, serce czy okrężnica i wzrasta pod wpływem cytokin prozapalnych [74]–[76]. Ligandem przyłączającym się do ST2 jest Interleukina 33 – cytokina wydzielana z większości komórek ludzkiego organizmu w odpowiedzi na ich uszkodzenie [77].

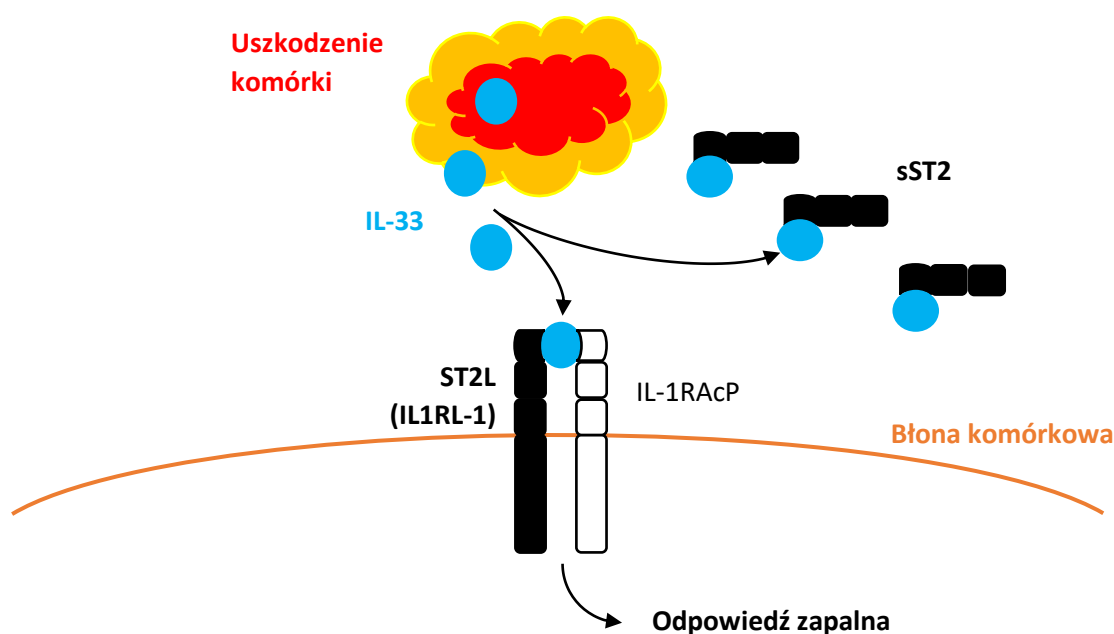
Szlak sygnałowy IL-33/ST2L odgrywa rolę w procesach zapalnych, regulując funkcje limfocytów T i komórek tucznych [78]. W modelu eksperymentalnym dowiedziono, że aktywacja tego szlaku chroni przed włóknieniem, przerostem i apoptozą kardiomiocytów oraz poprawia funkcję mięśnia sercowego [79]. Spekuluje się również na temat jego możliwej roli ochronnej w raku okrężnicy [76].

Białko sST2 ma, podobnie jak ST2L, zdolność do wiązania IL-33 i działa jako receptor-wabik (ang. decoy receptor), kompetycyjnie blokując IL-33, zapobiegając tym samym powstawaniu kompleksów IL-33/ST2L i tłumiąc przez to ich funkcje [80]. W badaniach hodowli komórkowych, wykazano ekspresję sST2 w tkance płucnej, sercowej, nerkowej i jelita cienkiego i grubego oraz w komórkach tucznych i limfocytach CD4 [81], [82]. Co ciekawe, Bartunek i wsp., wykazali *in vivo*, że synteza sST2 w tkance sercowej nie zachodzi w kardiomiocytach, a w komórkach śródbłonkowych naczyń tętniczych oraz

żylnych, a wzrost wydzielania tego białka zachodzi pod wpływem czynników stresowych [75].

Rola trzeciej formy ST2 – ST2V nie została jeszcze dobrze poznana i spekuluje się, że bierze ona udział w modulacji szlaku sygnałowego IL-33/ST2L [72].

Biorąc pod uwagę antagonistyczną relację szlaku IL-33/ST2L i sST2, białko to odgrywa rolę m.in. w chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych, astmie oskrzelowej, zapaleniach stawów, sepsie oraz w końcu w chorobach sercowo-naczyniowych. Aspekty te zostały szeroko omówione w pracy [83].



Ryc. 2. Schemat działania sST2 jako receptora pułapki. Stworzono na podstawie badania Pusceddu i wsp. [84]

Powstało wiele prac badających związek ST2 z chorobami sercowo naczyniowymi oraz zgłębiających mechanizmy działania tego białka [85]. Sanada i wsp., na modelu mysim dowiedli, że szlak sygnałowy IL-33/ST2L aktywowany jest w odpowiedzi na przeciążenie m. sercowego, co w efekcie zapobiega apoptozie, wspomaga zachowanie frakcji wyrzutowej, wykazuje ochronne działanie na mięsień sercowy poprzez zmniejszenie włóknienia i przerostu miokardium, oraz wiąże się z większą przeżywalnością [79]. W tej samej pracy wykazano również rolę sST2 jako wcześniej wspomnianego receptora wabika.

Ekspresja obu izoform ST2 znacznie wzrasta po zawale mięśnia sercowego. Wykazano, że stężenie sST2 w surowicy pacjentów w 1 dobie po zawale, było dodatnio skorelowane ze stężeniem kinazy kreatynowej, a ujemnie z funkcją lewej komory [86]. W kolejnym badaniu powiązано stężenie sST2 z 30-dniową śmiertelnością chorych po przebyłym zawale mięśnia sercowego, proponując go jako nowy biomarker dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym [87]. Weinberg i wsp. wykazali natomiast, że stężenia sST2 są podwyższone u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy NYHA III i IV) oraz są pozytywnie skorelowane z BNP i proANP - peptydami natriuretycznymi wydzielanymi przez komórki przedsionków oraz komór serca, będącymi markerami powszechnie stosowanymi w ówczesnych czasach w diagnostyce i monitorowaniu niewydolności serca. O ile samo stężenie sST2 na początku badania nie było lepszym wskaźnikiem prognostycznym po uwzględnieniu BNP i proANP, o tyle zmiana stężenia sST2 w trakcie leczenia okazała się, w przeciwieństwie do peptydów natriuretycznych, bardzo dobrym predyktorem ryzyka zgonu lub ryzyka przeszczepienia serca [88]. Wyniki te potwierdzono w pracy przeprowadzonej na materiale pobranym od uczestników badania PRIDE (udowadniającym wysoką przydatność NT-proBNP w diagnostyce zastoinowej niewydolności serca, w różnicowaniu przyczyny duszności) [89]. Otrzymane wyniki pozwoliły na powiązanie wyższych stężeń sST2 z ryzykiem zgonu w ciągu 1 roku. Co ciekawe, badana substancja pozwoliła wyłonić grupę wysokiego ryzyka zgonu nie tylko spośród pacjentów chorych na niewydolność serca, ale również spośród pozostałych chorych z dusznością [90].

W obliczu odkrycia nowego biomarkera oraz niewydolności nerek jako jednej z chorób pogarszających przebieg niewydolności serca, zbadano sST2 w kontekście funkcji nerek. Udowodniono odwrotną korelację stężenia sST2 z eGFR, jednak jej siła była bardzo niska, co, pomimo istotności statystycznej, nie przełożyło się na istotność kliniczną. Pokazano tym samym, że sST2 nie jest dobrym markerem służącym do diagnostyki niewydolności nerek. Pomimo to wykazano, że wysokie stężenia tego białka są niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu chorych z niewydolnością serca i współistniejącą niewydolnością nerek [91]. Niezależność stężenia sST2 od funkcji nerek udowodniono też w innych badaniach [92], [93].

Cystatyna C (CysC)

Cystatyna C jest białkiem o masie cząsteczkowej ok. 13 kDa, należącym do rodziny białek hamujących (inhibitorów) proteazy cysteinowe. W rodzinie cystatyn wyróżnić można 11 białek, różniących się przede wszystkim miejscem występowania w organizmie, spośród których najpowszechniejsza jest Cystatyna C, której produkcja zachodzi we wszystkich jądrzastych komórkach ludzkiego organizmu [94]. Odkryta została ona po raz pierwszy w białku jaja kurzego w roku 1968 [95].

W praktyce klinicznej głównym zastosowaniem CysC jest ocena wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR), przy czym przekracza ona dokładność powszechnie stosowanej kreatyniny [96]. W populacji chorych hemodializowanych Cystatyna proponowana jest jako wskaźnik adekwatności zabiegu, a dokładnie klirensu toksyn średnicząsteczkowych [97]. W niniejszym badaniu, białko to badane było celem określenia resztkowej funkcji nerek oraz odniesienia zmienności stężeń badanych białek do zmienności stężenia Cystatyny C.

III. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Gal-3, GDF-15 i sST2 są białkami biorącymi udział w procesach zapalnych, których stężenie wzrasta również w warunkach przeciążenia mięśnia sercowego. Według dotychczasowego piśmiennictwa, mogą one stanowić również wskaźnik ryzyka zgonu w populacji ogólnej oraz populacji osób z przewlekłą chorobą nerek. W piśmiennictwie niewiele jest danych dotyczących wpływu zabiegu hemodializy oraz jego parametrów na stężenia tych białek, co stało się przedmiotem podjętych badań.

Szczegółowe cele badań obejmują:

- 1. Ocenę zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 oraz sST2 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek przed i po zabiegu hemodializy.**
- 2. Ocenę zależności między stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2, a wybranymi parametrami hemodializy.**
- 3. Określenie związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia zgonu, a stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2.**

IV. MATERIAŁ I METODOLOGIA

1. Charakterystyka grupy badanej

Badanie przeprowadzono na populacji pacjentów leczonych metodą hemodializoterapii w Stacji Dializ Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 PUM w Szczecinie, w dniach 03.03.2021, 04.03.2021 oraz 06.05.2021. Dni te wybrano z uwagi na przeprowadzane w ich terminie badania okresowe pacjentów, co pozwalało na włączenie do analizy dodatkowych wyników badań laboratoryjnych, w tym wskaźnika Kt/V, morfologii oraz innych parametrów biochemicznych. Do badania kwalifikowano chorych w wieku > 18 r.ż., leczonych metodą hemodializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Kryterium dyskwalifikacji był ciężki stan chorego uniemożliwiający wyrażenie świadomej zgody.

Od zakwalifikowanych do badania pacjentów pobrano próbki krwi przed rozpoczęciem i po zakończeniu hemodializy. Pozyskano również dane dotyczące parametrów zabiegu, a w szczególności czasu trwania, prędkości przepływu krwi (na podstawie których obliczono objętość oczyszczonej krwi), rodzaju stosowanego dojścia dializacyjnego (przetoka / cewnik dializacyjny), suchej masy ciała, zadanej wielkości ultrafiltracji, powierzchni dializatora oraz składu płynu dializacyjnego (stężenie sodu, potasu i glukozy).

Każdy chory dodatkowo wypełnił ankietę, w której odpowiedział na pytania o wiek, wzrost, wartość suchej masy ciała, wszystkie choroby współistniejące oraz nazwy stosowanych leków i historię stosowanych używek (alkohol i nikotyna). Ponadto w kwestionariuszu uwzględniono pytania o historię przewlekłej niewydolności nerek z uwzględnieniem jej przyczyny, daty inicjacji hemodializoterapii i daty ew. przeszczepienia nerki w przeszłości oraz subiektywną ocenę ilości oddawanego moczu oraz subiektywną ocenę aktywności fizycznej w skali od 1-10, gdzie 1 to całkowity brak aktywności, a 10 to codzienne uprawianie sportu.

Dane uzyskane w ankietach uzupełniono o informacje dostępne w dokumentacji medycznej Stacji Dializ, a w szczególności tygodniową częstość zabiegu, maksymalne przybory masy ciała, stosowane leki, wartość wskaźnika Kt/V i rodzaj stosowanej błony dializacyjnej. W oparciu o dokumentację medyczną zweryfikowano również podane przez pacjentów informacje dotyczące przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, daty inicjacji hemodializoterapii oraz chorób przewlekłych i stosowanych leków.

Pacjentów poddano obserwacji, którą zakończono dnia 22.06.2022. Po zakończeniu obserwacji, na podstawie dostępnej w Stacji Dializ dokumentacji medycznej, przeanalizowano rozwinięte przez chorych powikłania, które zaklasyfikowano do trzech grup:

1. zgon (z uwzględnieniem przyczyny)
2. powikłania sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, miażdżycy kończyn dolnych oraz amputacja kończyny z tego powodu, rozwinięcie objawów lub wykładowików ultrasonograficznych niewydolności serca, przerost mięśnia sercowego, bloki przewodzenia, zatorowość płucna)
3. powikłania dostępu naczyniowego (dysfunkcja przetoki lub cewnika dializacyjnego)

Ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań oceniono metodami statystycznymi omówionymi w dalszej części metodologii.

Badana grupa obejmowała 76 chorych w wieku 27-87 lat. Zabiegi hemodializy większości chorych przeprowadzane były 3 razy w tygodniu, czas zabiegów wahał się od 150 do 240 min, a zadany przepływ krwi wynosił od 200 do 330 ml/min. Wszyscy chorzy dializowani byli z użyciem membran niskoprzepływowych (Low Flux), o powierzchni 1,4 do 2,2 m². Pacjenci rozpoczęli leczenie nerkozastępcze w różnym czasie – od 7 dni do 201 miesięcy przed pobraniem próbek.

Od każdego z pacjentów włączonych do badania uzyskano świadomą, pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu. Projekt badawczy uzyskał zgodę komisji bioetycznej PUM zgodnie z deklaracją Helsińską. Nr zgody komisji bioetycznej KB-0012/24/19.

Poza Gal-3, GDF-15 i sST2, w osoczu pacjentów oznaczono również stężenie CysC celem określenia resztkowej funkcji nerek oraz odniesienia zmienności stężeń badanych białek do zmienności stężenia tej substancji i oszacowania wielkości zjawiska hemokoncentracji. Metodologię oznaczeń Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC omówiono na kolejnych stronach.

Pozostałe parametry biochemiczne takie jak stężenie kreatyniny, mocznika, potasu, sodu, hemoglobiny, trójglicerydów, cholesterolu, fosfatasy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej oraz kwasu moczowego, zostały oznaczone rutynowo w

Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK-2 PUM w Szczecinie. Wyniki analiz zostały uwzględnione w niniejszej dysertacji.

2. Analiza biochemiczna

Krew pobrano do probówki z EDTA. Próbkę zostały odwirowane w temp. 4°C w ciągu 30 minut od pobrania. Czas wirowania wynosił 15 min, a względna siła odśrodkowa (RCF) 1000 x g. Materiał następnie rozpipetowano i zamrożono w temperaturze -80°C do momentu oznaczenia.

Oznaczenia stężeń Gal-3, GDF-15, ST2 (IL-33R) i CysC przeprowadzone zostały przy użyciu dostępnych testów komercyjnych ELISA (R&D Systems, Biotechne Brand), zgodnie z protokołem przygotowanym przez producenta testu. Absorbancja została odczytana przy użyciu czytnika płytek EnVision TM 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer).

Materiałem badanym zastosowanym przy wszystkich testach było osocze EDTA.

Galektyna 3

Liofilizowany standard rozpuszczony został w wodzie dejonizowanej, w celu uzyskania stężenia 100 ng/ml. Następnie, stosując Calibrator Diluent RD6X (zbuforowany roztwór białkowy) wykonano rozcieńczenia seryjne, by uzyskać krzywą wzorcową o stężeniach 10 – 5 – 2.5 – 1.25 – 0.625 – 0.313 ng/ml. Jako standard 0 ng/ml zastosowano Calibrator Diluent RD6X.

Płytkę opłaszczoną przeciwciałem monoklonalnym specyficznym dla Galektyny 3 przygotowano nakładając Assay Diluent (zbuforowany roztwór białkowy). Następnie naniesiono przygotowane wcześniej próbki krzywej wzorcowej i rozcieńczone próbki badane. Płytkę inkubowano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie wykonano proces płukania (4 cykle płukania, po 400 µl buforu płuczącego na dołek). Po usunięciu resztek buforu płuczącego nałożono przeciwciało poliklonalne, specyficzne dla Galektyny 3, związane z peroksydazą chrzanową i inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Ponowiono proces płukania (4 x 400 µl buforu płuczącego). Na płytkę nałożono Substrate Solution (mieszanina nadtlenu wodoru i chromogenu –

tetrametylobenzydyny) i inkubowano w ciemności przez 30 minut. Reakcję enzymatyczną zatrzymano poprzez dodanie 2N kwasu siarkowego. Absorbancję odczytano przy długość fali: 450 nm z korekcją 540/570 nm. Wyniki analizowane były przy użyciu krzywej parametrycznej 4PL.

GDF-15

Liofilizowany wzorzec GDF-15 rozpuszczono w Calibrator Diluent RD5-20 (zbuforowany roztwór białkowy) w celu uzyskania stężenia 15000 pg/ml. Następnie wykonano rozcieńczenia seryjne, tworząc krzywą wzorcową o stężeniach 1500 – 750 – 375 – 188 – 93.8 – 46.9 – 23.4 pg/ml. Calibrator diluent RD5-20 służył jako standard 0 pg/ml.

Płytkę opłaszczoną przeciwciałem monoklonalnym specyficznym dla ludzkiego GDF-15 przygotowano nakładając Assay Diluent (zbuforowany roztwór białkowy). Następnie nałożono przygotowane wcześniej standardy i odpowiednio rozcieńczone próbki. Płytkę inkubowano przez 2h w temperaturze pokojowej na rotorze horyzontalnym (500±50rpm). Po tym czasie wyplukano materiał niespecyficzny, który nie uległ związaniu (4 cykle płukania po 400 µl buforu płuczącego na dołek). Następnie nałożono specyficzne przeciwciało poliklonalne związane z peroksydazą chrzanową. Inkubowano przez 1h w warunkach opisanych wcześniej. Powtórzono proces płukania (4x400 µl buforu płuczącego) oraz naniesiono Substrate Solution (mieszanina nadtlenu wodoru i chromogenu – tetrametylobenzydyny). Inkubowano przez 30 minut w ciemności. Reakcję enzymatyczną zatrzymano poprzez dodanie 2N kwasu siarkowego. Absorbancję odczytano przy długość fali: 450 nm z korekcją 540/570 nm. Wyniki analizowane były przy użyciu krzywej parametrycznej 4PL.

ST2 (IL-33R)

Liofilizowany standard rozpuszczono w wodzie dejonizowanej, by uzyskać wyjściowe stężenie 20000 pg/ml. Stosując Calibrator Diluent RD5-26 (zbuforowany roztwór białkowy) wykonano rozcieńczenia seryjne, by uzyskać krzywą wzorcową o określonych stężeniach: 2000 – 1000 – 500 – 250 – 125 – 62.5 – 31.3 pg/ml. Jako standard 0 pg/ml posłużył roztwór Calibrator Diluent RD5-26.

Płytkę opłaszczoną przeciwciałem monoklonalnym specyficznym dla ST2/IL-33R, przygotowano nakładając Assay Diluent (zbuforowany roztwór białkowy). Następnie nałożono przygotowane wcześniej roztwory krzywej wzorcowej i rozcieńczone próbki badane. Inkubowano płytkę w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie wykonano proces płukania, w celu usunięcia niezwiązanego, niespecyficznego materiału (4 cykle płukania, po 400 µl buforu płuczącego na dołek). Po usunięciu resztek buforu płuczącego nałożono przeciwciało poliklonalne, specyficzne dla ST2, związane z peroksydazą chrzanową i inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Ponowiono proces płukania (4 x 400 µl buforu płuczącego). Na płytkę nałożono Substrate Solution (mieszanina nadtlenu wodoru i chromogenu – tetrametylobenzydyny) i inkubowano w ciemności przez 30 minut. Reakcję enzymatyczną zatrzymano poprzez dodanie roztworu kwasu solnego. Absorbancję odczytano przy długość fali: 450 nm z korekcją 540/570 nm. Wyniki analizowane były przy użyciu krzywej parametrycznej 4PL.

Cystatyna C

Liofilizowany wzorzec rozpuszczono w wodzie dejonizowanej. Otrzymano wyjściowe stężenie 200 ng/ml. Stosując Calibrator Diluent RD5-24 (zbuforowany roztwór białkowy) wykonano rozcieńczenia seryjne w celu uzyskania krzywej wzorcowej o stężeniach 100 – 50 – 25 – 12.5 – 6.25 – 3.13 ng/ml. Jako standard 0 ng/ml zastosowano Calibrator Diluent RD5-24.

Na płytkę opłaszczoną przeciwciałem monoklonalnym, specyficznym dla cystatyny, nałożono Assay Diluent (zbuforowany roztwór białkowy). Na tak przygotowaną płytkę nałożono standardy krzywej wzorcowej oraz rozcieńczone próbki. Płytkę inkubowano w temperaturze 2-8°C przez 60 minut. Po tym czasie przeprowadzono proces płukania, w celu usunięcia niezwiązanego, niespecyficznego materiału (4 cykle płukania, po 400µl buforu płuczącego na dołek). Po osączeniu płytki z resztek buforu płuczącego nałożono zimne przeciwciało monoklonalne specyficzne dla cystatyny, związane z peroksydazą chrzanową. Płytkę ponownie inkubowano w temperaturze 2-8°C przez 60 minut. Powtórzono proces płukania (4 x 400µl buforu płuczącego). Po usunięciu z płytki resztek buforu płuczącego nałożono Substrate solution (mieszanina nadtlenu wodoru i chromogenu – tetrametylobenzydyny) i inkubowano w temperaturze pokojowej, w

ciemności, przez 30 minut. Reakcję enzymatyczną zatrzymano dodając do dołków 2N kwas siarkowy. Absorbancję odczytano przy długość fali: 450 nm z korekcją 540/570 nm. Wyniki analizowane były przy użyciu krzywej parametrycznej 4PL.

3. Analiza statystyczna

Zmienne mierzalne porównywano między grupami nieparametrycznym testem U Manna-Whitneya, gdyż test Shapiro-Wilka wykazał dla większości zmiennych istotne odchylenie od rozkładu normalnego. Dla porównań wartości zmiennych mierzalnych oznaczonych po i przed hemodializą zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon. Korelacje między zmiennymi mierzalnymi oceniano za pomocą nieparametrycznego współczynnika korelacji rang Spearmana. W analizie przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meiera i jedno- oraz wieloczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa, z logarytmicznym przekształceniem normalizującym zmienne niezależne oraz przekształceniem zmiennych niezależnych na nominalne poprzez stratyfikację według wartości poniżej/powyżej mediany oraz kwartyli. Obliczono wartości hazardu względnego (HR) oraz jego 95% przedziału ufności (95%CI). Za próg istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica 13.

Wartości p podawano w zaokrągleniu do 2 cyfr znaczących, pozostałe wyniki prezentowano w zaokrągleniu do 3-4 cyfr znaczących.

V. WYNIKI

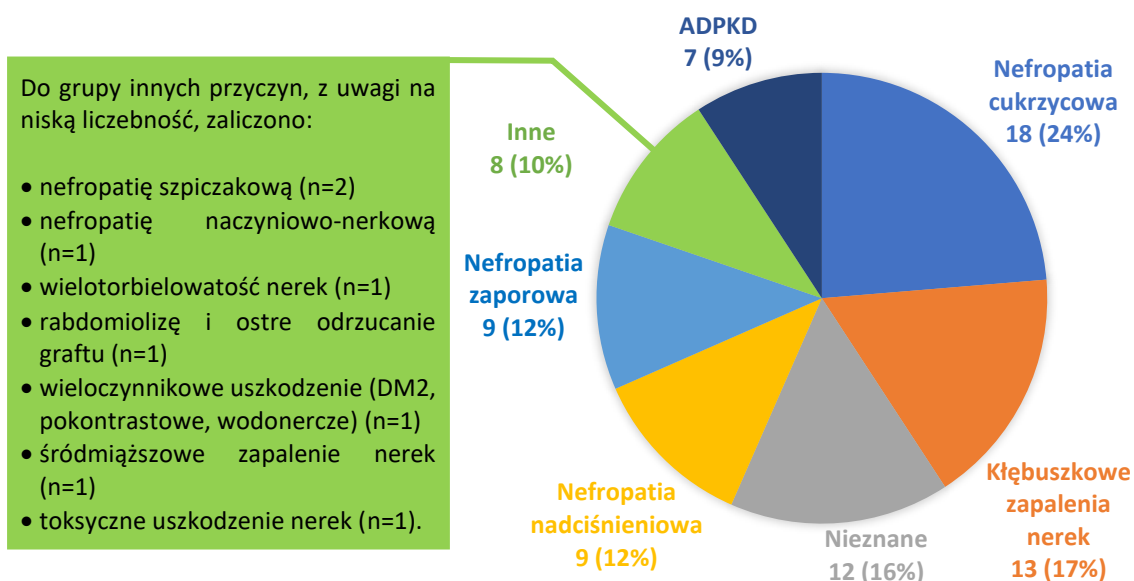
1. Grupa badana

Grupa badana obejmowała 76 pacjentów (27 kobiet oraz 49 mężczyzn), w wieku od 27 do 87 lat. Charakterystykę badanych chorych przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Wybrane dane antropometryczne badanej grupy

	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max
Wiek [lata]	76	61,2	16,0	64,5	26	27	87
Wzrost [cm]	75	168,5	11,2	169	15	130	191
BMI [kg/m ²]	75	27,4	5,5	26,5	6,5	17,5	42,5
Masa ciała przed hemodializą [kg]	74	79,8	18,3	77,1	24,4	41,5	122,5
Masa ciała po hemodializie [kg]	74	78,1	18,2	75,6	25,2	40,7	119,6
Sucha masa ciała [kg]	76	77,7	18,0	75,8	24,8	40	118
Różnica masy ciała aktualnej od suchej masy ciała [kg]	74	1,6	2,1	1,85	1,7	-7,9	7,5
Różnica masy ciała po dializie od suchej masy ciała [kg]	74	-0,1	1,7	-0,05	0,8	-8,5	6,7
Maksymalne przybory masy ciała [kg]	71	2,8	1,1	2,5	1,7	0,7	6,7
BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)		n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w badanej grupie zilustrowano na rycinie 3.



Ryc. 3. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek

Najczęściej występujące wśród badanych pacjentów choroby to nadciśnienie tętnicze (n=69), cukrzyca (n=31), choroba niedokrwienna serca (n=29) i niewydolność serca (n=28), miażdżyca (n=19), migotanie przedsionków (n=14), przebyty udar mózgu (n=14), przebyty COVID-19 (n=22). Ponadto 9 chorych miało wcześniej przeszczepioną nerkę.

Lekami najczęściej stosowanymi w badanej grupie były erytropoetyna (n=68), β -blokery (n=56), diuretyki pętlowe (n=54), Ca-blokery (n=49), Suplementy wapnia (n=49), blokery układu RAA - ACEI + sartany + ARB (odpowiednio n=26+4+8), Alfadiol (n=37), suplementy żelaza (n=33), kwas acetylosalicylowy (n=31), α -blokery (n=30) i statyny (n=28).

Do palenia papierosów przyznało się łącznie 44 pacjentów, z czego 21 chorych aktywnie paliło (zaprzestanie palenia zdefiniowano jako co najmniej rok od zapalenia ostatniego papierosa). Dla każdego z tych chorych określono ilość wypalonych w życiu papierosów przy użyciu „paczkołat” (średnia ilość wypalonych dziennie papierosów określona w ilości paczek \times czas palenia papierosów w latach). 7 chorych przyznało się do „nadużywania alkoholu” w przeszłości.

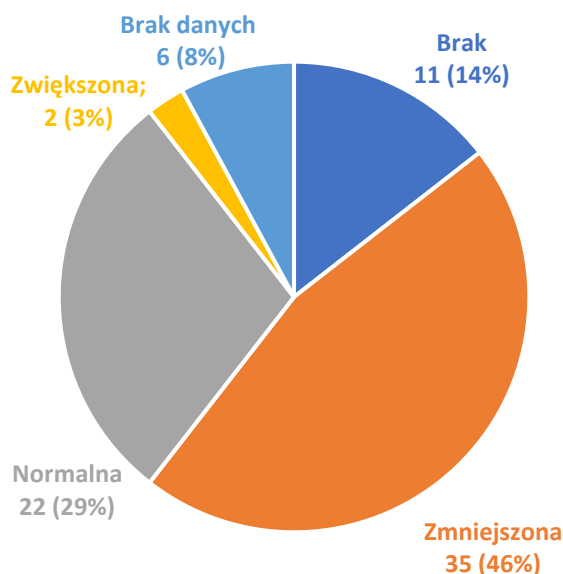
W skali 1-10, gdzie 1 oznaczało całkowity brak aktywności fizycznej, a 10 codzienne uprawianie sportu, większość (n=41) pacjentów oceniło swoją aktywność fizyczną na najniższy możliwy stopień (1). 13 osób nie udzieliło odpowiedzi na pytanie. Jedynie dwie osoby uprawiały sport codziennie, określając swoją aktywność na „10”.

Dane dotyczące używek oraz aktywności fizycznej przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 2. Używków oraz stopień aktywności fizycznej badanej grupy

Parametr	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max
Nikotynizm [paczkołata]	76	14,44	19,51	7,25	23,5	0	100
Czas nadużywania alkoholu [lata]	74	0,47	2,89	0	0	0	20
Aktywność fizyczna (1-10)	53	2,03	1,96	1	2	1	10
n - liczebność		Min – wartość minimalna					
SD – odchylenie standardowe		Max – wartość maksymalna					
IQR – rozstęp międzykwartyłowy							

Dane dotyczące ilości oddawanego moczu wśród pacjentów przedstawiono na rycinie 4.



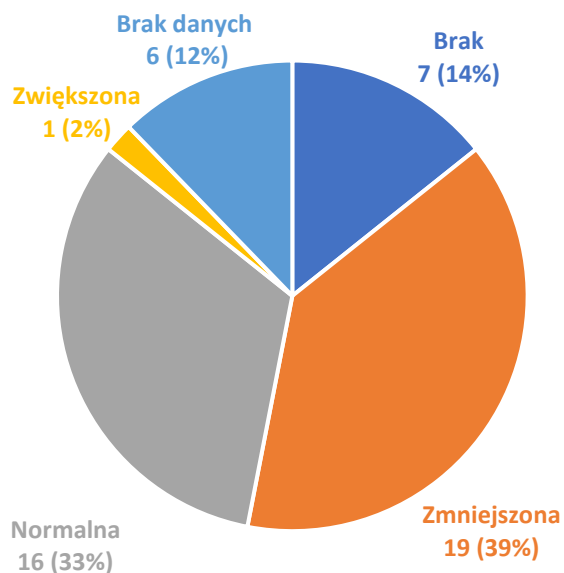
Ryc. 4. Ilość oddawanego moczu

W badanej grupie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w zakresie wieku, BMI, czasu leczenia nerkozastępczego, aktywności fizycznej i diurezy. Mężczyźni jednak, wypalili więcej papierosów niż kobiety, a różnica była istotna statystycznie. Porównania zobrazowano w tabeli 3.

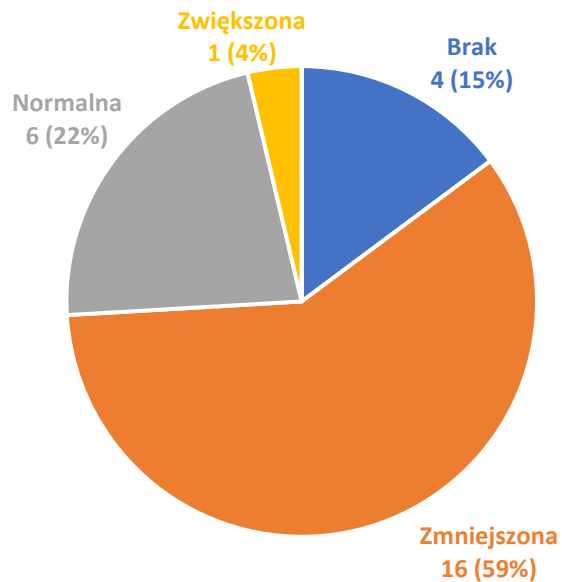
Tab. 3. Różnice wybranych parametrów pomiędzy płciami

	Płeć	n	Średnia	SD	Med	IQR	Min	Max	p*
Wiek [lata]	K	27	59,85	17,20	65	28	27	86	0,72
	M	49	61,88	15,38	63	26	28	87	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	K	26	27,22	7,11	26,38	10,69	17,54	42,46	0,55
	M	49	27,46	4,41	26,53	5,77	18,90	42,31	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	K	25	42,48	45,42	36,79	37,48	0,23	200,62	0,059
	M	47	25,23	29,53	13,70	26,03	0,39	120,79	
Paczkolata	K	27	5,28	13,37	0	1,50	0	50	< 0,0001
	M	49	19,49	20,61	15,00	26,50	0	100	
Aktywność fizyczna (1-10)	K	23	1,96	1,33	1	2	1	5	0,42
	M	40	2,08	2,26	1	1	1	10	
BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn 14-15% pacjentów zgłosiło całkowity brak oddawania moczu, oraz niewielki odsetek określił ilość diurezy jako zwiększoną. Ilość oddawanego moczu w zależności od płci przedstawiono na rycinie 5 i 6.



Ryc. 5. Ilość oddawanego moczu wśród mężczyzn



Ryc. 6. Ilość oddawanego moczu wśród kobiet

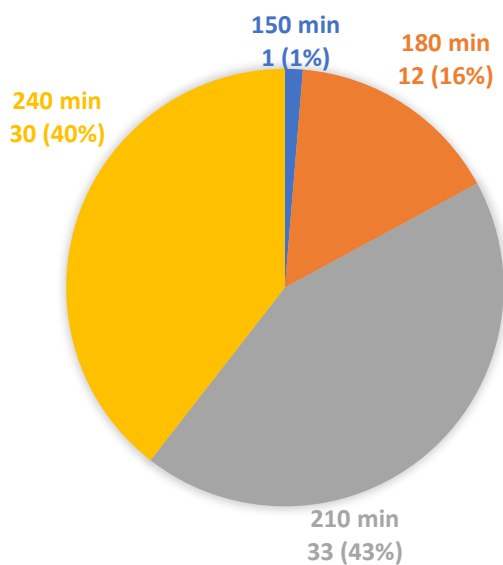
2. Parametry hemodializy

74 chorych poddano hemodializie z użyciem płynu dializacyjnego o stężeniu potasu 3,0 mmol/l u 2 chorych, z użyciem płynu dializacyjnego o stężeniu potasu 2,5 mmol/l. 75 chorych dializowano z wykorzystaniem płynu dializacyjnego o stężeniu sodu 138 mmol/L, a 1 chory dializowany był z wykorzystaniem płynu o stężeniu sodu 140 mmol/L. Wszyscy chorzy dializowani byli płynem dializacyjnym o temperaturze 36,5°C. Pozostałe parametry hemodializy przedstawiono w tabeli 4.

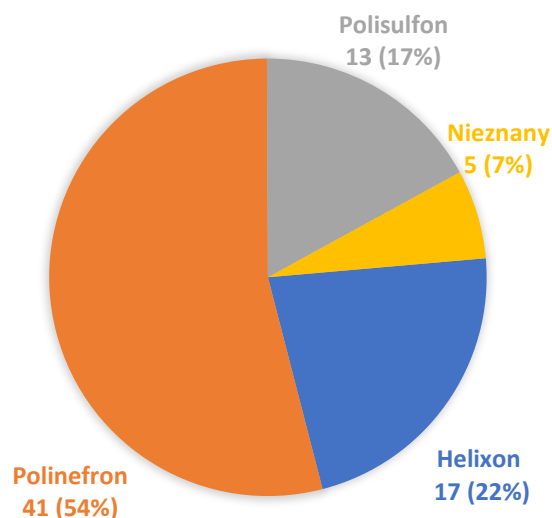
Tab. 4. Wybrane parametry hemodializy

	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Maks
Ilość zabiegów w tygodniu [dni]	76	3	0	3	0	2	4
Ultrafiltracja [ml]	76	1727	1134	1600	1750	-100	4000
Czas trwania hemodializy [min]	76	216	23	210	30	150	240
Powierzchnia dializatora [m ²]	76	1,84	0,24	1,8	0,4	1,3	2,2
Prędkość przepływu krwi [ml/min]	76	272	28	275	50	200	330
Objętość oczyszczonej krwi [l]	76	59,18	10,04	60	13,5	36	75,6
Kt/V	72	1,24	0,24	1,25	0,31	0,79	1,95
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	72	31,22	36,48	21,15	35,84	0,23	200,62
n - liczebność		Min – wartość minimalna					
SD – odchylenie standardowe		Max – wartość maksymalna					
IQR – rozstęp międzykwartyłowy							

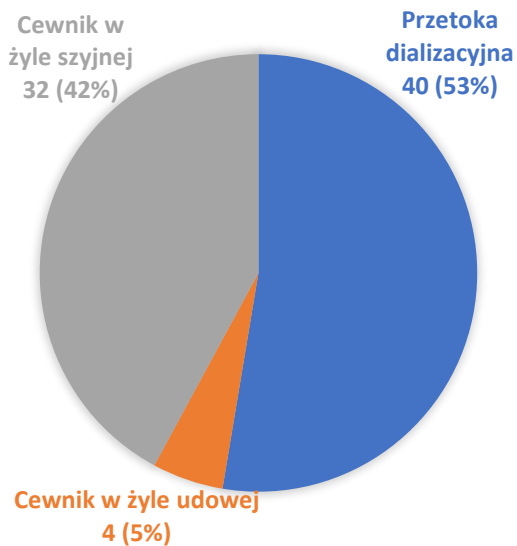
Na rycinach 7, 8 i 9 przedstawiono odpowiednio czas trwania hemodializy, materiał dializatora oraz rodzaj stosowanego dostępu naczyniowego.



Ryc. 7. Czas trwania HD



Ryc. 8. Materiał dializatora



Ryc. 9. Rodzaj dostępu naczyniowego

52 chorych miało wytworzoną przetokę dializacyjną. Spośród tej grupy, 12 pacjentów dializowanych było z użyciem cewnika z powodu niedojrzałości (n=2) lub dysfunkcji przetoki (n=10).

Wyniki parametrów biochemicznych oznaczonych przez szpitalne laboratorium przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przez szpitalne laboratorium

Badanie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max
K ⁺ PR [mmol/l]	74	5,50	0,86	5,45	1,3	3,6	8
K ⁺ PO [mmol/l]	74	4,32	0,46	4,31	0,6	3,3	6
Kreatynina [mg/dl]	74	7,35	2,90	6,51	4,36	2,1	15
eGFR [ml/min/1,73m ²]	74	7,96	3,95	7,00	4	3	23
Mocznik PR [mg/dl]	73	125,89	39,74	124,00	42,5	43,6	260
Mocznik PO [mg/dl]	74	43,64	17,69	42,05	20	14,7	123
Hemoglobina [mmol/l]	76	6,66	0,92	6,70	0,9	3,3	8,8
Cholesterol całk. [mg/dl]	52	169,63	49,48	161,00	62,5	72	309
ALT [U/l]	52	12,23	6,28	10,50	8	4	32
ALP [U/l]	52	101,33	47,74	88,50	60	41	279
Kwas moczowy [mg/dl]	52	5,85	1,23	5,90	1,85	2	8,2
Trójglicerydy [mg/dl]	40	141,95	78,30	128,50	73,5	51	431

PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
 PO – stężenie w osoczu po hemodializie
 K⁺ - potas
 eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego oszacowany z użyciem wzoru MDRD
 ALT – stężenie aminotransferazy alaninowej w surowicy
 ALP – stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy

n - liczebność
 SD – odchylenie standardowe
 IQR – rozstęp międzykwartyłowy
 Min – wartość minimalna
 Max – wartość maksymalna

3. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek przed i po zabiegu hemodializy oraz ich zmienność w trakcie zabiegu

W tabeli 6 przedstawiono stężenia Galektyny 3 (Gal-3), GDF-15, sST2 oraz Cystatyny C (CysC) przed hemodializą (PR), po hemodializie (PO), wartość wzrostu (Δ) oraz stosunek stężeń białek po zabiegu do stężeń przed zabiegiem (R).

Wykazano, istotny statystycznie spadek stężenia Gal-3 oraz istotny statystycznie wzrost stężeń GDF-15, sST2 i CysC w trakcie hemodializy.

Tab. 6. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC

	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	76	24,84	12,34	21,98	12,79	7,53	66,2	< 0,0001
Gal-3 PO [ng/ml]	76	20,48	9,67	17,85	9,73	6,1	53,17	
Δ Gal-3 [ng/ml]	76	-4,37	4,49	-3,82	5,28	-18,67	4,07	-
R Gal-3	76	0,85	0,15	0,84	0,17	0,51	1,39	
GDF-15 PR [ng/ml]	76	5,36	2,09	5,13	2,24	1,75	13,80	< 0,0001
GDF-15 PO [ng/ml]	76	5,79	2,26	5,44	2,69	1,91	14,66	
Δ GDF-15 [ng/ml]	76	0,43	0,66	0,44	0,81	-2,08	2,21	-
R GDF-15	76	1,09	0,12	1,09	0,15	0,66	1,39	
sST2 PR [ng/ml]	76	25,61	22,28	18,94	15,86	6,78	142,93	< 0,0001
sST2 PO [ng/ml]	76	28,15	25,72	21,55	18,12	7,39	158,33	
Δ sST2 [ng/ml]	76	2,54	4,67	1,17	4,22	-4,51	26,02	-
R sST2	76	1,08	0,11	1,06	0,17	0,90	1,37	
CysC PR [μ g/ml]	70	6,87	2,01	6,68	2,99	2,98	12,47	< 0,0001
CysC PO [μ g/ml]	70	7,76	2,81	7,32	3,99	3,08	17,78	
Δ CysC [μ g/ml]	70	0,88	1,43	0,85	1,59	-2,97	5,31	-
R CysC	70	1,13	0,19	1,15	0,22	0,59	1,50	
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)				* – test kolejności par Wilcoxona n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Porównując grupę mężczyzn i kobiet zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia GDF-15 PR, GF-15 PO, większy wzrost (Δ) i stosunek (R) CysC w grupie mężczyzn.

Tab. 7. Porównanie stężeń Gal-3, GDF-15, sST2, CysC pomiędzy kobietami i mężczyznami

	Płeć	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	K	27	23,95	9,73	21,87	14,73	8,5	48,55	0,86
	M	49	25,34	13,63	22,08	11,16	7,53	66,20	
Gal-3 PO [ng/ml]	K	27	19,39	7,41	17,65	10,03	7,04	35,74	0,67
	M	49	21,08	10,74	18,25	9,32	6,10	53,17	
Δ Gal-3 [ng/ml]	K	27	-4,57	4,07	-3,79	5,84	-14,4	2,77	0,62
	M	49	-4,26	4,74	-3,84	5,49	-18,67	4,07	
R Gal-3	K	27	0,83	0,15	0,81	0,19	0,61	1,29	0,36
	M	49	0,86	0,16	0,85	0,19	0,51	1,39	
GDF-15 PR [ng/ml]	K	27	4,39	1,74	4,15	2,14	2,14	10,65	0,00054
	M	49	5,90	2,08	5,67	2,35	1,75	13,80	
GDF-15 PO [ng/ml]	K	27	4,83	1,95	4,36	2,66	2,30	11,52	0,0016
	M	49	6,32	2,27	5,92	2,57	1,91	14,66	
Δ GDF-15 [ng/ml]	K	27	0,44	0,44	0,41	0,64	-0,48	1,39	0,95
	M	49	0,42	0,76	0,46	0,85	-2,08	2,21	
R GDF-15	K	27	1,10	0,11	1,09	0,12	0,89	1,39	0,49
	M	49	1,08	0,12	1,08	0,16	0,66	1,29	
sST2 PR [ng/ml]	K	27	24,35	27,07	16,68	9,67	6,78	142,93	0,060
	M	49	26,30	19,42	22,14	15,38	8,19	132,30	
sST2 PO [ng/ml]	K	27	26,61	30,32	16,57	11,42	7,59	156,74	0,051
	M	49	29,00	23,09	24,31	18,14	7,39	158,33	
Δ sST2 [ng/ml]	K	27	2,27	4,00	1,00	3,45	-1,52	13,82	0,56
	M	49	2,70	5,03	1,35	4,69	-4,51	26,02	
R sST2	K	27	1,07	0,11	1,06	0,16	0,91	1,31	0,72
	M	49	1,09	0,12	1,06	0,19	0,90	1,37	
CysC PR [μ g/ml]	K	23	6,46	1,57	6,32	2,30	4,22	9,74	0,29
	M	47	7,08	2,19	6,94	3,51	2,98	12,47	
CysC PO [μ g/ml]	K	23	6,90	1,98	6,65	3,45	3,08	9,96	0,15
	M	47	8,18	3,06	7,48	4,48	3,52	17,78	
Δ CysC [μ g/ml]	K	23	0,44	1,00	0,48	1,04	-1,30	2,65	0,021
	M	47	1,10	1,57	1,13	1,59	-2,97	5,31	
R CysC	K	23	1,06	0,16	1,05	0,19	0,70	1,34	0,026
	M	47	1,16	0,20	1,18	0,17	0,59	1,50	
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n- liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie mocznika po hemodializie w osoczu mężczyzn, w porównaniu do kobiet. Stężenia mocznika przed hemodializą oraz stężenia hemoglobiny nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy płciami. Dane przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8. Porównanie wybranych parametrów biochemicznych pomiędzy kobietami i mężczyznami

	Płeć	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Mocznik PR [mg/dl]	K	25	11,5,94	32,78	116,40	37,00	45,40	183,80	0,13
	M	48	131,08	42,32	129,30	53,95	43,60	260,00	
Mocznik PO [mg/dl]	K	26	33,97	10,14	35,00	14,60	14,70	51,50	0,00017
	M	48	48,87	18,75	47,25	19,20	17,40	123,00	
HGB [mmol/l]	K	27	6,76	0,97	7,00	1,10	3,30	8,60	0,13
	M	49	6,60	0,90	6,60	0,80	4,60	8,80	
HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartylowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

4. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a inne choroby przewlekłe

Porównano stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC przed i po HD oraz ich wzrost i stosunek pomiędzy grupami chorych cierpiących na inne choroby przewlekłe. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w stężeniach w/w białek w grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym, po udarze mózgu, po przebytych zawale mięśnia sercowego, z miażdżycą tętnic szyjnych i kończyn dolnych, chorobami autoimmunologicznymi, niedoczynnością tarczycy, chorobami nowotworowymi, przebytym IZW, WZW B i C, po nefrektomii, z aktywnym stanem zapalnym, przewlekłymi owrzodzeniami i stopą cukrzycową, po przebytych angioplastykach (tętnic wieńcowych, szyjnych i kończyn dolnych), inne choroby układu sercowo-naczyniowego (do których zaliczono nadciśnienie płucne i tętniak aorty). Równocześnie, obok stężeń białek analizowano także parametry takie jak wiek, BMI, czas leczenia nerkozastępczego, nikotynizm, aktywność fizyczną oraz stężenia hemoglobiny i mocznika przed i po hemodializie. Z uwagi na mnogość przeprowadzonych testów, w niniejszej rozprawie zaprezentowano jedynie dane istotne statystycznie.

GDF-15

Wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenia GDF-15 zarówno przed jak i po hemodializie, u chorych z nikotynizmem (aktywnym i w wywiadzie), jednocześnie obserwując niższe stężenia hemoglobiny i krótszy czas leczenia nerkozastępczego u chorych palących.

Tab. 9. Nikotynizm, a stężenie GDF-15, hemoglobiny i czas leczenia nerkozastępczego

	Nikotynizm w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
GDF-15 PR [ng/ml]	-	32	4,77	1,84	4,47	2,56	2,36	10,65	0,018
	+	44	5,79	2,17	5,61	2,41	1,75	13,80	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	32	5,17	1,96	4,70	2,88	2,67	11,52	0,029
	+	44	6,24	2,38	5,91	2,47	1,91	14,66	
HGB [mmol/l]	-	32	6,89	0,98	7,00	0,75	3,30	8,80	0,0069
	+	44	6,49	0,85	6,60	0,90	4,60	8,70	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	28	46,22	43,77	37,36	31,85	0,43	200,62	0,0012
	+	44	21,65	27,46	13,30	24,41	0,23	120,79	
HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Galektyna 3

Wykazano istotnie statystycznie mniejszy spadek stężenia (wyższa Δ) Gal-3 w trakcie hemodializy, a co za tym idzie wyższy stosunek (R) stężeń Gal-3 po zabiegu do Gal-3 przed zabiegiem w grupie pacjentów chorych na niewydolność serca. Jednocześnie, grupa chorych z niewydolnością serca, niżej oceniła swoją aktywność fizyczną.

Tab. 10. Niewydolność serca, a stężenie Gal-3 i aktywność fizyczna

	PNS w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	48	-5,16	4,82	-4,80	6,11	-18,67	3,43	0,042
	+	28	-3,00	3,54	-3,15	3,95	-13,88	4,07	
R Gal-3	-	48	0,83	0,17	0,81	0,18	0,51	1,39	0,024
	+	28	0,89	0,12	0,88	0,16	0,70	1,19	
Aktywność fizyczna [1-10]	-	38	2,42	2,27	1	2	1	10	0,032
	+	25	1,44	1,16	1	0	1	6	
PNS – przewlekła niewydolność serca Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Podobne zależności zaobserwowano w grupie chorych z astmą oraz POChP. Pacjenci z tymi schorzeniami charakteryzowali się mniejszym spadkiem stężenia Gal-3 w trakcie zabiegu (wyższa Δ), stosunek stężeń (R) był bliższy jedności, a stężenia hemoglobiny były wyższe w porównaniu z pozostałymi pacjentami.

Tab. 11. POChP i astma, a stężenie Gal-3 i hemoglobiny

	POChP / astma w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	72	-4,60	4,49	-3,94	5,38	-18,67	4,07	0,021
	+	4	-0,13	1,51	-0,19	2,56	-1,59	1,47	
R Gal-3	-	72	0,84	0,15	0,83	0,17	0,51	1,39	0,014
	+	4	1,00	0,07	1,00	0,12	0,92	1,08	
HGB [mmol/l]	-	72	6,61	0,92	6,70	0,95	3,30	8,80	0,045
	+	4	7,50	0,75	7,25	0,90	6,90	8,60	
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Wykazano istotne statystycznie wyższe stężenia Gal-3 u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną) w wywiadzie. Jednocześnie obserwowano niższą ilość wypalonych papierosów w tej grupie chorych.

Tab. 12. ŻChZZ, a stężenie Gal-3 i nikotynizm

	ŻChZZ w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	68	23,76	11,84	21,57	11,93	7,53	66,2	0,033
	+	8	34,06	13,38	33,51	20,54	15,25	53,89	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	68	19,63	9,43	17,75	8,88	6,10	53,17	0,033
	+	8	27,69	9,17	30,86	14,13	11,65	35,74	
Nikotynizm [paczkołata]	-	68	16,07	20,01	9,50	30,00	0	100,00	0,0060
	+	8	0,625	1,77	0	0	0	5	
ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo zatorowa HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Obserwowano niższe stężenia Gal-3 zarówno przed jak i po hemodializie u pacjentów obciążonych zespołem otępiennym. Jednocześnie, chorzy z tej grupy wypalili większą ilość papierosów oraz mieli niższe stężenia hemoglobiny w osoczu.

Tab. 13. Zespół otępienny, a stężenie Gal-3, hemoglobiny i nikotynizm

	Zespół otępienny w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	72	25,59	12,17	22,73	12,60	8,18	66,20	0,015
	+	4	11,483	7,09	8,16	7,91	7,53	22,08	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	72	21,00	9,64	18,13	10,11	6,10	53,17	0,014
	+	4	11,09	3,89	10,30	6,14	7,65	16,09	
Nikotynizm [paczkołata]	-	72	13,42	18,76	5	21	0	100	0,046
	+	4	32,75	26,86	26	40,5	10	69	
HGB [mmol/l]	-	72	6,71	0,91	6,80	0,90	3,30	8,80	0,037
	+	4	5,73	0,82	5,60	1,35	5,00	6,70	
Gal-3 – stężenie Gal-3 w osoczu HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

W grupie chorych z alkoholizmem w wywiadzie wykazano niższe stężenia Gal-3 przed HD przy jednocześnie niższym spadku stężenia Gal-3 w trakcie HD, wiążącym się z wyższym stosunkiem stężeń (bliższym jedności). Grupa ta była także leczona nerkozastępczo przez krótszy czas oraz nie podejmowała sportowej aktywności fizycznej.

Tab. 14. Nadużywanie alkoholu, a stężenie Gal-3, aktywność fizyczna i czas leczenia nerkozastępczego

	Alkoholizm w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	69	25,60	12,64	23,23	12,96	7,53	66,2	0,044
	+	7	17,42	4,57	19,19	3,06	7,53	21,12	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	69	-4,69	4,55	-3,95	5,48	-18,67	4,07	0,021
	+	7	-1,14	2,15	-0,12	4,68	-4,03	0,85	
R Gal-3	-	69	0,84	0,15	0,83	0,17	0,51	1,39	0,040
	+	7	0,95	0,12	0,99	0,24	0,79	1,11	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	56	2,16	2,04	1	2	1	10	0,048
	+	7	1	0	1	0	1	1	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	65	33,78	37,38	22,98	36,85	0,23	200,62	0,013
	+	7	7,48	10,81	1,90	13,11	0,43	29,61	
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Cystatyna C

W grupie pacjentów chorych na cukrzycę (typu I, II i III), obserwowano niższe wartości CysC zarówno przed jak i po hemodializie. Ponadto, chorzy ci byli starsi od pozostałych pacjentów.

Tab. 15. Cukrzyca, a stężenie CysC i wiek

	DM w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [µg/ml]	-	42	7,35	1,95	7,29	2,68	4,15	12,47	0,014
	+	28	6,15	1,92	5,68	2,30	2,98	10,11	
CysC PO [µg/ml]	-	42	8,46	2,93	8,36	3,75	3,70	17,78	0,011
	+	28	6,71	2,27	6,42	2,07	3,08	12,35	
Wiek [lata]	-	45	56,82	16,13	62	28	27	87	0,0093
	+	31	67,45	13,65	71	13	30	86	
* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus) PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie									

Wykazano wyższe stężenia CysC po hemodializie oraz większy wzrost CysC w trakcie hemodializy u chorych po przeszczepieniu nerki w przeszłości. Ponadto obserwowano wyższe stężenia hemoglobiny, dłuższy czas leczenia nerkozastępczego oraz niższy wiek tej grupy chorych.

Tab. 16. Przeszczepienie nerki, a stężenie CysC, wiek, czas leczenia nerkozastępczego i stężenie hemoglobiny

	Tx	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PO [µg/ml]	-	61	7,55	2,83	7,07	3,73	3,08	17,78	0,046
	+	9	9,18	2,33	8,99	3,92	6,32	12,32	
Δ CysC [µg/ml]	-	61	0,76	1,46	0,76	1,65	-2,97	5,31	0,036
	+	9	1,71	0,93	1,69	0,53	0,35	3,57	
HGB [mmol/l]	-	67	6,56	0,89	6,70	0,90	3,30	8,70	0,010
	+	9	7,41	0,91	7,40	0,80	5,90	8,80	
Wiek [lata]	-	67	62,54	16,35	67	28	27	87	0,016
	+	9	50,89	7,15	52	6	40	62	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	65	25,75	26,93	19,08	34,69	0,23	123,08	0,013
	+	7	82	68,42	67,64	97,57	6,69	200,62	
Tx – przeszczepienie nerki w wywiadzie HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) * test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna									

sST2

Wykazano wyższe stężenia sST2 zarówno przed jak i po hemodializie, u pacjentów obciążonych migotaniem przedsionków. Takie same zależności zaobserwowano w przypadku chorych obciążonych chorobą niedokrwienną serca. Chorzy ci byli również starsi od pacjentów nieobciążonych tymi chorobami.

Tab. 17. Migotanie przedsionków, a stężenie sST2 i wiek

	AF w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
sST2 PR [ng/ml]	-	59	23,57	20,15	17,65	16,71	6,78	142,93	0,045
	+	17	32,69	28,04	27,20	16,89	7,65	132,30	
sST2 PO [ng/ml]	-	59	25,48	22,54	19,62	18388	7,39	156,74	0,029
	+	17	37,43	33,76	30,24	22,91	8,66	158,33	
Wiek [lata]	-	59	58,83	16,58	63	29	27	87	0,022
	+	17	69,24	10,42	71	12	51	86	
AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation) PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Tab. 18. Choroba niedokrwienna serca a stężenie sST2 i wiek

	ChNS w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
sST2 PR [ng/ml]	-	47	23,60	21,95	17,07	16,13	7,65	142,93	0,032
	+	29	28,86	22,81	22,86	13,74	6,78	132,30	
sST2 PO [ng/ml]	-	47	25,79	24,78	16,84	17,19	7,39	156,74	0,031
	+	29	31,98	27,16	26,42	14,66	7,59	158,33	
Wiek [lata]	-	47	57,57	16,94	63	29	27	87	0,029
	+	29	66,97	12,44	68	12	42	86	
ChNS – choroba niedokrwienna serca PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

U pacjentów z wywiadem niewydolności serca obserwowano wyższy wzrost (Δ) stężenia sST2 w trakcie hemodializy, a co za tym idzie również wyższy stosunek stężeń (R) sST2. Podobne zmiany wykazano dla pacjentów ze wszczepionym kardiostymulatorem. Jak wspomniano już wcześniej, chorzy z niewydolnością serca ocenili swoją aktywność fizyczną niżej od pozostałych pacjentów

Tab. 19. Niewydolność serca, a stężenie sST2 i wiek

	PNS w wywiadzie	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ sST2 [ng/ml]	-	48	1,85	4,02	1,03	3,01	-4,51	15,16	0,043
	+	28	3,72	5,49	1,89	4,23	-0,99	26,02	
R sST2	-	48	1,06	0,11	1,04	0,13	0,90	1,37	0,017
	+	28	1,12	0,11	1,12	0,15	0,94	1,31	
Aktywność fizyczna [1-10]	-	38	2,42	2,27	1	2	1	10	0,032
	+	25	1,44	1,16	1	0	1	6	
PNS – Przewlekła Niewydolność Serca Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Tab. 20. Kardiostymulator, a stężenie sST2

	Kardio-stymulator	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ sST2 [ng/ml]	-	71	2,06	3,77	1,08	3,962	-4,51	15,16	0,012
	+	5	9,33	9,897	4,78	6,90	1,76	26,02	
R sST2	-	71	1,07	0,11	1,05	0,14	0,90	1,37	0,0048
	+	5	1,21	0,07	1,20	0,03	1,13	1,31	
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

5. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a stosowane leki

Zbadano zależność stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC przed i po HD oraz ich zmienność i stosunek stężeń w zależności od stosowanych leków. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniami w/w białek, a stosowaniem leków z grup: ACEI, sartanów, ARB, α -blokerów, β -blokerów, diuretyków pętlowych, statyn, ASA, HDCz, VKA, wapnia, Alfadiolu, EPO, Euthyroxu, kotykosteroidów, IPP, insulin, pochodnych sulfonilomocznika, wodorowęglanu sodu, kwasu foliowego i Hydroksyzyny.

GDF-15

U pacjentów stosujących suplementy witaminowe (witaminę C, D lub kompleks witamin B), obserwowano większy wzrost (Δ) GDF-15 w trakcie zabiegu, co skutkowało wyższym stosunkiem stężeń (R).

Tab. 21. Stosowanie suplementów witaminowych, a stężenia GDF-15

	Wit	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	70	0,39	0,67	0,39	0,81	-2,08	2,21	0,049
	+	6	0,87	0,37	0,79	0,37	0,49	1,53	
R GDF-15	-	70	1,08	0,12	1,08	0,15	0,66	1,39	0,011
	+	6	1,18	0,06	1,18	0,05	1,10	1,28	
Wit – suplementy witaminowe				* test U Manna-Whitneya					
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)				n - liczebność					
R – stosunek stężenia (PO/PR)				SD – odchylenie standardowe					
				IQR – rozstęp międzykwartyłowy					
				Min – wartość minimalna					
				Max – wartość maksymalna					

Wśród chorych leczonych kłopidogrelem wykazano spadek stężenia GDF-15 w trakcie zabiegu (ujemne wartości Δ), co skutkowało wartościami stosunku stężeń (R) poniżej jedności.

Tab. 22. Stosowanie kłopidogrelu, a stężenia GDF-15

	Kłopidogrel	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	73	0,48	0,59	0,47	0,76	-1,23	2,21	0,015
	+	3	-0,81	1,12	-0,36	-	-2,08	0,02	
R GDF-15	-	73	1,09	0,11	1,09	0,14	0,86	1,39	0,020
	+	3	0,88	0,19	0,97	-	0,66	1,01	
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)				* test U Manna-Whitneya					
R – stosunek stężenia (PO/PR)				n - liczebność					
				SD – odchylenie standardowe					
				IQR – rozstęp międzykwartyłowy					
				Min – wartość minimalna					
				Max – wartość maksymalna					

W grupie pacjentów stosujących allopurynol obserwowano niższe wartości stężeń GDF-15 przed hemodializą. Chorzy ci byli starsi w porównaniu do chorych nieleczonych tym lekiem.

Tab. 23. Stosowanie allopurynolu, a stężenie GDF-15 i wiek

	Allopurynol	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
GDF-15 PR [ng/ml]	-	65	5,54	2,16	5,28	2,28	1,75	13,80	0,039
	+	11	4,30	1,13	4,14	1,79	2,87	6,47	
Wiek [lata]	-	65	59,63	16,56	63	27	27	87	0,026
	+	11	70,18	7,28	72	9	53	77	
* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna PR – stężenie w osoczu przed hemodializą									

U osób leczonych nitrataми obserwowano niższe wartości GDF-15 zarówno przed jak i po hemodializie.

Tab. 24. Stosowanie nitratów, a stężenie GDF-15

	Nitraty	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
GDF-15 PR [ng/ml]	-	73	5,45	2,08	5,15	2,16	1,75	13,80	0,036
	+	3	3,34	0,74	2,96	-	2,87	4,20	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	73	5,88	2,26	5,51	2,56	1,91	14,66	0,050
	+	3	3,71	1,14	3,16	-	2,94	5,02	
* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie									

Galektyna 3

Wśród chorych leczonych cynakalcetem z powodu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc, wykazano istotnie wyższe stężeniami Gal-3 zarówno, przed jak i po hemodializie, a spadek stężenia w trakcie zabiegu był wyższy (niższa wartość Δ). Ponadto, grupa pacjentów stosujących cynakalcet była dializowana znacznie dłużej niż grupa pacjentów nieotrzymujących tego leku, co wiązało się również z wyższymi stężeniami mocznika przed hemodializą. Mimo to, pacjenci ci wyżej ocenili swoją aktywność fizyczną, w porównaniu do pozostałych chorych.

Tab. 25. Stosowanie cynakalcetu, a stężenia Gal-3, czas leczenia nerkozastępczego aktywność fizyczna i stężenie mocznika

	Cynakalcet	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	70	23,45	10,43	21,57	11,17	7,53	61,63	0,0046
	+	3	55,16	10,46	53,89	-	45,39	66,20	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	70	19,43	8,57	17,78	9,32	6,10	53,17	0,0055
	+	3	42,18	8,98	38,99	-	35,22	52,32	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	70	-4,02	3,95	-3,76	5,02	-17,25	4,07	0,016
	+	3	-12,98	6,18	-13,88	-	-18,67	-6,40	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	69	27,86	33,24	19,90	34,23	0,23	200,62	0,0065
	+	3	108,48	18,23	117,11	-	87,54	120,79	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	58	1,90	1,89	1	1	1	10	0,019
	+	3	3,67	2,08	3	-	2	6	
Mocznik PR [mg/dl]	-	70	123,43	38,66	123,00	42,70	43,60	260,00	0,0083
	+	3	183,33	11,50	183,00	-	172,00	195,00	
					* test U Manna-Whitneya				
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą					n - liczebność				
PO – stężenie w osoczu po hemodializie					SD – odchylenie standardowe				
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)					IQR – rozstęp międzykwartyłowy				
					Min – wartość minimalna				
					Max – wartość maksymalna				

Wykazano, że u chorych stosujących blokery kanału wapniowego spadek stężenia Gal-3 w trakcie hemodializy był większy (niższa wartość Δ), a co za tym idzie stosunek stężeń (R) był niższy. Ponadto grupa chorych stosujących blokery kanału wapniowego wypaliła więcej papierosów w porównaniu z pozostałymi pacjentami.

Tab. 26. Stosowanie blokerów kanału wapniowego, a stężenia Gal-3 i nikotynizm

	Ca-blokery	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	27	-2,71	4,25	-2,08	4,44	-13,88	4,07	0,013
	+	49	-5,28	4,40	-4,59	4,56	-18,67	1,22	
R Gal-3	-	27	0,91	0,18	0,88	0,20	0,67	1,39	0,026
	+	49	0,82	0,13	0,81	0,14	0,51	1,11	
Nikotynizm [paczkolata]	-	27	10,19	17,42	0	15	0	69	0,045
	+	49	16,79	20,37	10	30	0	100	
Ca-blokery – blokery kanału wapniowego Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Podobnie jak w przypadku blokerów kanału wapniowego, w grupie chorych suplementujących żelazo obserwowano większy spadek Gal-3 w trakcie hemodializy (niższą wartość Δ), przy jednocześnie wyższym BMI w tej grupie.

Tab. 27. Suplementacja żelaza, a stężenia Gal-3 i BMI

	Fe	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	41	-3,22	3,91	-2,94	4,98	-13,88	4,07	0,028
	+	33	-5,30	4,36	-4,59	5,88	-17,25	3,43	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	-	41	26,29	5,60	26,04	7,41	17,54	42,31	0,036
	+	32	28,86	5,09	27,75	7,02	19,48	42,46	
Fe – suplementacja żelaza Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Wśród chorych stosujących opioidy obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia Gal-3 po hemodializie oraz brak aktywności sportowej.

Tab. 28. Stosowanie opioidów, a stężenia Gal-3 i aktywność fizyczna

	Opioidy	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PO [ng/ml]	-	66	19,54	9,00	17,75	8,56	6,10	52,32	0,038
	+	10	26,65	12,06	25,84	12,97	8,43	53,17	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	53	2,23	2,08	1	2	1	10	0,015
	+	10	1	0	1	0	1	1	
PO – stężenie w osoczu po hemodializie				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

sST2

W przypadku pacjentów przyjmujących metyldopę obserwowano mniejszy wzrost sST2 (niższe wartości Δ) w porównaniu z chorymi nieleczonymi tym preparatem, co, biorąc pod uwagę ogólny trend wzrostowy sST2 w trakcie zabiegu, wiązało się z mniejszą zmiennością stężeń, oraz stosunkami stężeń (R), bliższymi jedności.

Tab. 29. Stosowanie metyldopy, a stężenia sST2 i wiek

	Metyldopa	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Δ sST2 [ng/ml]	-	70	2,78	4,75	1,30	4,22	-4,51	26,02	0,015
	+	6	-0,27	2,13	-0,40	1,21	-2,55	3,69	
R sST2	-	70	1,09	0,11	1,07	0,18	0,90	1,37	0,033
	+	6	1,00	0,10	0,97	0,04	0,91	1,19	
Wiek [lata]	-	70	62,91	15,28	67	22	27	87	0,0016
	+	6	40,67	7,53	39,5	7	32	54	
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Cystatyna C

Podobnie jak w przypadku Gal-3, u chorych stosujących cynakalcet, obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia CysC, przed jak i po hemodializie, a wzrost stężenia CysC w trakcie zabiegu (Δ) był wyższy.

Tab. 30. Stosowanie cynakalcetu, a stężenia CysC, czas leczenia nerkozastępczego aktywność fizyczna i stężenie mocznika

	Cynakalcet	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [$\mu\text{g/ml}$]	-	65	6,71	1,91	6,30	2,80	2,98	12,47	0,0075
	+	3	10,49	1,71	9,78	-	9,24	12,45	
CysC PO [$\mu\text{g/ml}$]	-	65	7,55	2,65	7,32	3,70	3,08	17,78	0,0090
	+	3	12,84	2,30	12,20	-	10,93	15,40	
Δ CysC [$\mu\text{g/ml}$]	-	65	0,84	1,44	0,84	1,59	-2,97	5,31	0,044
	+	3	2,35	0,63	2,42	-	1,69	2,95	
Czas leczenia nerkozastępczego [msec]	-	69	27,86	33,24	19,90	34,23	0,23	200,62	0,0065
	+	3	108,48	18,23	117,11	-	87,54	120,79	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	58	1,90	1,89	1	1	1	10	0,019
	+	3	3,67	2,08	3	-	2	6	
Mocznik PR [mg/dl]	-	70	123,43	38,66	123	42,7	43,6	260	0,0083
	+	3	183,33	11,50	183	-	172	195	
* test U Manna-Whitneya PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna									

W grupie chorych stosujących suplementy potasu obserwowano istotnie statystycznie niższe stężenia CysC przed oraz po hemodializie.

Tab. 31. Suplementacja potasu, a stężenia CysC

	Potas	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [$\mu\text{g/ml}$]	-	67	6,97	2,00	6,90	3,28	2,98	12,47	0,025
	+	3	4,69	0,49	4,42	-	4,38	5,26	
CysC PO [$\mu\text{g/ml}$]	-	67	7,90	2,78	7,41	4,16	3,52	17,78	0,025
	+	3	4,61	1,39	4,98	-	3,08	5,78	
* test U Manna-Whitneya Potas – suplementy potasu PR – stężenie w surowicy przed hemodializą PO – stężenie w surowicy po hemodializie n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna									

U pacjentów stosujących suplementy żelaza obserwowano wyższe stężenia CysC przed hemodializą oraz niższy stosunek stężeń (R) CysC. Ponadto, jak już wspomniano, BMI w tej grupie chorych było wyższe w porównaniu do pozostałych pacjentów.

Tab. 32. Suplementacja żelaza, a stężenia CysC i BMI

	Fe	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [µg/ml]	-	39	6,51	2,18	6,07	2,78	3,31	12,47	0,040
	+	29	7,22	1,70	7,32	2,56	2,98	9,74	
R CysC	-	39	1,16	0,18	1,18	0,16	0,70	1,50	0,029
	+	29	1,06	0,19	1,05	0,21	0,59	1,41	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	-	41	26,29	5,60	26,04	7,41	17,54	42,31	0,026
	+	32	28,86	5,09	27,75	7,02	19,48	42,46	
Fe – suplementacja żelaza PR – stężenie w osoczu przed hemodializą R – stosunek stężenia (PO/PR) BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

Wśród pacjentów stosujących klonidynę, obserwowano wyższe stężenia CysC przed hemodializą oraz młodszy wiek.

Tab. 33. Stosowanie klonidyny, a stężenia CysC i wiek

	Klonidyna	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [µg/ml]	-	54	6,62	1,90	6,20	2,62	2,98	12,45	0,041
	+	16	7,75	2,19	8,14	2,71	3,31	12,47	
Wiek [lata]	-	59	63,25	15,61	67	22	27	87	0,045
	+	17	53,88	15,46	51	24	30	79	
PR – stężenie w surowicy przed hemodializą				* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna					

U chorych leczonych metyldopą obserwowano wyższe stężenia CysC przed i po hemodializie oraz niższy wiek.

Tab. 34. Stosowanie metyldopy, a stężenia CysC i wiek

	Metyldopa	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
CysC PR [µg/ml]	-	64	6,69	1,93	6,29	2,88	2,98	12,45	0,019
	+	6	8,83	2,00	8,18	2,24	7,00	12,47	
CysC PO [µg/ml]	-	64	7,50	2,60	6,94	4,04	3,08	15,40	0,026
	+	6	10,55	3,66	9,05	2,00	7,96	17,78	
Wiek [lata]	-	70	62,91	15,28	67	22	27	87	0,0016
	+	6	40,67	7,53	39,5	7	32	54	
* test U Manna-Whitneya n - liczebność PR – stężenie w surowicy przed hemodializą PO – stężenie w surowicy po hemodializie SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna									

W grupie pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne obserwowano wyższy stosunek stężeń (R) CysC, jednak wynik ten był na granicy istotności statystycznej, a grupa chorych leczonych immunosupresyjnie mała (n=2)

Tab. 35. Stosowanie leków immunosupresyjnych, a stężenia CysC

	IS	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
R CysC	-	68	1,12	0,19	1,14	0,22	0,59	1,50	0,048
	+	2	1,37	0,05	1,37	-	1,34	1,41	
* test U Manna-Whitneya n - liczebność IS – leki immunosupresyjne R – stosunek stężenia (PO/PR) SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna									

6. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a parametry hemodializy

Wzrost stężenia (Δ) i stosunek stężeń (R) Gal-3 był ujemnie skorelowany z prędkością przepływu krwi i z czasem leczenia nerkozastępczego (wraz ze wzrostem prędkości przepływu krwi i wydłużeniem czasu leczenia nerkozastępczego spadek stężenia Gal-3 w trakcie zabiegu był większy).

Stężenia GDF-15 dodatnio skorelowane były z ultrafiltracją (w zakresie stężenia po hemodializie (PO), wzrostu stężenia (Δ) i stosunku stężeń (R)), ujemnie skorelowane z prędkością przepływu krwi (w zakresie wzrostu (Δ) i stosunku (R)) oraz dodatnio skorelowane z Kt/V w zakresie stosunku (R) stężeń.

Wykazano ujemną korelację wzrostu (Δ) i stosunku (R) stężeń sST2 z prędkością przepływu krwi oraz objętością oczyszczonej krwi, ujemną korelację stężenia sST2 przed (PR) oraz po (PO) hemodializie z Kt/V, a także ujemną korelację wzrostu (Δ) stężenia sST2 z czasem leczenia nerkozastępczego.

Stężenia CysC korelowały dodatnio ze wszystkimi parametrami hemodializy z wyjątkiem powierzchni dializatora.

Tab. 36. Korelacje stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC z parametrami hemodializy – współczynnik korelacji rang Spearmana

	Ilość zabiegów w tyg.	Ultrafiltracja	Czas zabiegu	Pow. dializ.	Prędkość przepływu krwi	Objętość oczyszczonej krwi	Kt/V	Czas leczenia nerkozastępczego
Gal-3 PR	0,14	-0,02	-0,14	-0,01	0,10	-0,03	-0,03	0,22
Gal-3 PO	0,13	0,03	-0,19	-0,02	0,05	-0,09	-0,09	0,10
Δ Gal-3	-0,08	0,01	-0,03	-0,08	-0,26 p=0,023	-0,16	0,02	-0,26 p=0,029
R Gal-3	-0,05	0,03	-0,09	-0,11	-0,24 p=0,039	-0,18	0,00	-0,27 p=0,023
GDF-15 PR	0,11	0,20	0,16	0,03	0,13	0,17	-0,03	0,05
GDF-15 PO	0,12	0,30 p=0,0078	0,15	-0,01	0,04	0,13	0,03	0,04
Δ GDF-15	0,06	0,31 p=0,0060	0,04	-0,09	-0,27 p=0,020	-0,13	0,20	0,08
R GDF-15	0,04	0,30 p=0,0093	0,04	-0,08	-0,29 p=0,011	-0,15	0,24 p=0,040	0,04
sST2 PR	0,07	-0,10	-0,06	0,03	-0,11	-0,11	-0,24 p=0,040	-0,20
sST2 PO	0,08	-0,07	-0,08	0,02	-0,14	-0,14	-0,24 p=0,0417	-0,22
Δ sST2	0,13	0,07	-0,14	-0,05	-0,27 p=0,019	-0,25 p=0,027	-0,15	-0,29 p=0,014
R sST2	0,13	0,13	-0,13	-0,07	-0,29 p=0,012	-0,25 p=0,026	-0,05	-0,19
CysC PR	0,24 p=0,046	0,30 p=0,011	0,45 p<0,0001	0,11	0,31 p=0,0096	0,47 p<0,0001	0,23	0,44 p=0,00020
CysC PO	0,17	0,49 p<0,0001	0,44 p=0,00012	0,05	0,23	0,42 p=0,0003	0,33 p=0,0072	0,32 p=0,0092
Δ CysC	0,02	0,51 p<0,0001	0,27 p=0,023	-0,05	0,02	0,18	0,23	-0,02
R CysC	0,02	0,47 p<0,0001	0,19	-0,09	-0,04	0,09	0,17	-0,16

PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
 PO – stężenie w osoczu po hemodializie
 Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
 R – stosunek stężenia (PO/PR)

Pow. dializ. – powierzchnia dializatora

Wykazano słabą dodatnią korelację wzrostu (Δ) stężeń Gal-3 z przewodnieniem chorego po dializie (wraz z narastaniem stopnia przewodnienia spadek Gal-3 w trakcie zabiegu był mniejszy)

Stężenie GDF-15 było dodatnio skorelowane ze wzrostem pacjenta w zakresie stężenia przed hemodializą (PR) a ujemnie w zakresie stosunku (R) stężeń. Wykazano również dodatnie korelacje stężenia po hemodializie (PO), wzrostu (Δ) oraz stosunku (R) stężeń tego białka z maksymalnymi przyborami masy ciała oraz stopniem przewodnienia chorego przed hemodializą

Wykazano brak istotnych statystycznie korelacji stężeń sST2 z parametrami antropometrycznymi.

Stężenia CysC skorelowane były ujemnie z wiekiem pacjentów w zakresie stężenia przed (PR) i po (PO) hemodializie oraz ze wzrostem (Δ) stężeń w trakcie zabiegu. Ponadto, podobnie do GDF-15, wykazano korelację stężenia CysC po hemodializie (PO), wzrostu (Δ) oraz stosunku (R) stężeń tego białka z maksymalnymi przyborami masy ciała oraz stopniem przewodnienia chorego przed zabiegiem.

Tab. 37. Korelacje stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC z wybranymi danymi antropometrycznymi – współczynnik korelacji rang Spearmana

	Wiek	Wzrost	M.c. PR	M.c. PO	Sucha m.c.	Różnica m.c. przed HD od suchej m.c.	Różnica m.c. po HD od suchej m.c.	Maksymalne przybory m.c.
Gal-3 PR	0,00	0,03	-0,08	-0,07	-0,07	-0,09	-0,21	-0,23
Gal-3 PO	0,08	0,07	0,01	0,01	-0,01	0,00	-0,13	-0,18
Δ Gal-3	0,10	-0,06	0,07	0,06	0,06	0,15	0,25 p=0,029	0,18
R Gal-3	0,12	-0,04	0,06	0,04	0,04	0,16	0,17	0,14
GDF- 15 PR	-0,10	0,24 p=0,038	0,02	0,00	0,01	0,17	0,00	0,20
GDF- 15 PO	-0,10	0,17	-0,03	-0,05	-0,03	0,26 p=0,025	0,02	0,24 p=0,043
Δ GDF- 15	-0,01	-0,15	-0,13	-0,14	-0,10	0,25 p=0,030	0,01	0,27 p=0,025
R GDF- 15	0,02	-0,23 p=0,049	-0,12	-0,13	-0,07	0,23 p=0,050	0,00	0,25 p=0,033
sST2 PR	0,09	0,07	0,05	0,05	0,02	-0,09	-0,12	0,00
sST2 PO	0,12	0,05	0,04	0,03	0,01	-0,06	-0,11	0,01
Δ sST2	0,19	-0,05	-0,12	-0,14	-0,12	0,07	-0,04	-0,01
R sST2	0,16	-0,08	-0,15	-0,17	-0,15	0,10	-0,04	0,02
CysC PR	-0,30 p=0,012	0,14	0,04	0,03	0,01	0,27 p=0,023	0,13	0,22
CysC PO	-0,35 p=0,0029	0,11	-0,02	-0,04	-0,04	0,39 p=0,00083	0,07	0,34 p=0,0046
Δ CysC	-0,28 p=0,019	0,14	-0,07	-0,08	-0,05	0,35 p=0,0034	-0,08	0,37 p=0,0025
R CysC	-0,20	0,15	-0,08	-0,09	-0,06	0,29 p=0,015	-0,10	0,36 p=0,0030
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)								
						m.c. – masa ciała HD - hemodializa		

W grupie chorych z czynną przetoką dializacyjną obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia CysC po hemodializie (PO). Nie obserwowano innych różnic pomiędzy grupami.

Tab. 38. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC, a przetoka dializacyjna

	Przetoka	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	34	22,90	10,32	21,18	12,93	8,18	48,55	0,23
	+	42	26,42	13,67	23,15	13,22	7,53	66,20	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	34	19,58	8,21	17,55	10,79	6,10	38,63	0,56
	+	42	21,20	10,76	18,13	9,57	7,04	53,17	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	34	-3,32	3,53	-3,22	4,88	-12,81	3,43	0,10
	+	42	-5,22	5,02	-4,58	6,63	-18,67	4,07	
R Gal-3	-	34	0,88	0,16	0,86	0,21	0,67	1,39	0,26
	+	42	0,83	0,14	0,81	0,14	0,51	1,19	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	34	5,29	2,10	5,02	2,29	2,14	10,65	0,65
	+	42	5,42	2,10	5,48	2,18	1,75	13,80	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	34	5,64	2,17	5,34	2,71	2,30	11,52	0,59
	+	42	5,91	2,35	5,59	2,73	1,91	14,66	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	34	0,35	0,65	0,44	0,85	-1,23	2,04	0,45
	+	42	0,49	0,66	0,51	0,80	-2,08	2,21	
R GDF-15	-	34	1,08	0,12	1,09	0,15	0,86	1,39	0,57
	+	42	1,09	0,11	1,08	0,14	0,66	1,29	
sST2 PR [ng/ml]	-	34	28,30	24,61	21,15	16,30	6,78	142,93	0,28
	+	42	23,43	20,24	18,28	15,63	7,65	132,30	
sST2 PO [ng/ml]	-	34	31,49	27,84	22,32	18,90	7,39	156,74	0,27
	+	42	25,45	23,85	21,24	17,26	7,59	158,33	
Δ sST2 [ng/ml]	-	34	3,18	4,74	1,41	4,30	-2,40	15,16	0,29
	+	42	2,02	4,60	1,08	3,81	-4,51	26,02	
R sST2	-	34	1,09	0,12	1,07	0,18	0,90	1,37	0,49
	+	42	1,07	0,11	1,05	0,15	0,91	1,30	
CysC PR [μg/ml]	-	32	6,35	1,47	6,20	1,89	2,98	8,97	0,088
	+	38	7,32	2,30	7,34	3,83	3,31	12,47	
CysC PO [μg/ml]	-	32	6,96	2,10	6,72	2,72	3,52	12,07	0,041
	+	38	8,43	3,16	8,04	4,25	3,08	17,78	
Δ CysC [μg/ml]	-	32	0,61	1,40	0,56	1,62	-2,97	3,37	0,096
	+	38	1,11	1,44	1,07	1,50	-2,58	5,31	
R CysC	-	32	1,10	0,21	1,11	0,22	0,59	1,50	0,16
	+	38	1,15	0,18	1,18	0,15	0,59	1,45	
Przetoka – czynna przetoka dializacyjna PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Wykazano niższe stężenie GDF-15 po zabiegu wśród pacjentów hemodializowanych z użyciem cewnika w żyłę udową w porównaniu do pozostałych chorych.

Tab. 39. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC, a cewnik w żyłę udową

	Cew. udo	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	72	24,78	12,15	21,98	11,88	7,53	66,20	0,98
	+	4	26,09	17,49	23,10	27,32	9,60	48,55	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	72	20,40	9,63	17,85	9,26	6,10	53,17	0,89
	+	72	-4,37	4,42	-3,89	5,28	-18,67	4,07	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	4	-4,30	6,42	-3,58	7,82	-12,81	2,77	0,84
	+	4	21,79	11,80	19,88	19,56	11,65	35,74	
R Gal-3	-	72	0,85	0,15	0,84	0,17	0,51	1,39	0,82
	+	4	0,92	0,26	0,82	0,34	0,74	1,29	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	72	5,44	2,11	5,21	2,25	1,75	13,80	0,085
	+	4	3,93	0,76	4,08	0,99	2,88	4,70	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	72	5,90	2,28	5,54	2,51	1,91	14,66	0,036
	+	4	3,89	0,45	3,91	0,72	3,37	4,36	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	72	0,45	0,66	0,46	0,80	-2,08	2,21	0,081
	+	4	-0,05	0,44	-0,10	0,73	-0,48	0,49	
R GDF-15	-	72	1,09	0,11	1,09	0,14	0,66	1,39	0,17
	+	4	1,00	0,13	0,98	0,20	0,89	1,17	
sST2 PR [ng/ml]	-	72	25,08	22,17	18,94	15,60	6,78	142,93	0,49
	+	4	35,21	25,37	32,09	42,39	12,27	64,41	
sST2 PO [ng/ml]	-	72	27,57	25,54	21,55	17,91	7,39	158,33	0,51
	+	4	38,72	30,56	32,98	49,05	11,82	77,10	
Δ sST2 [ng/ml]	-	72	2,49	4,62	1,22	4,22	-4,51	26,02	0,86
	+	4	3,51	6,16	0,89	6,66	-0,45	12,69	
R sST2	-	72	1,08	0,11	1,06	0,17	0,90	1,37	0,69
	+	4	1,06	0,10	1,04	0,13	0,96	1,20	
CysC PR [μg/ml]	-	67	6,89	2,03	6,66	3,43	2,98	12,47	0,84
	+	3	6,50	1,83	6,95	-	4,49	8,06	
CysC PO [μg/ml]	-	67	7,81	2,82	7,32	4,31	3,08	17,78	0,50
	+	3	6,49	2,57	6,78	-	3,80	8,90	
Δ CysC [μg/ml]	-	67	0,92	1,45	0,88	1,61	-2,97	5,31	0,16
	+	3	-0,01	0,78	-0,16	-	-0,70	0,84	
R CysC	-	67	1,13	0,19	1,15	0,22	0,59	1,50	0,079
	+	3	0,98	0,13	0,98	-	0,85	1,10	
Cew. udo – cewnik w żyłę udową						* test U Manna-Whitneya			
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą						n - liczebność			
PO – stężenie w osoczu po hemodializie						SD – odchylenie standardowe			
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)						IQR – rozstęp międzykwartyłowy			
R – stosunek stężenia (PO/PR)						Min – wartość minimalna			
						Max – wartość maksymalna			

Ponadto, w grupie pacjentów z cewnikiem w żyłę udowej, obserwowano niższe stężenia mocznika przed i po hemodializie oraz niższe stężenie hemoglobiny

Tab. 40. Cewnik w żyłę udowej, a wybrane parametry biochemiczne

	Cewnik	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Mocznik PR [mg/dl]	-	71	127,44	39,05	125,70	42,00	43,60	260,00	0,046
	+	2	71,00	27,72	71,00	-	51,40	90,60	
Mocznik PO [mg/dl]	-	71	44,60	17,39	42,50	19,60	14,70	123,00	0,011
	+	3	20,87	5,23	18,10	-	17,60	26,90	
HGB [mmol/l]	-	72	6,70	0,93	6,80	0,85	3,30	8,80	0,024
	+	4	5,90	0,36	6,00	0,50	5,40	6,20	
Cewnik – cewnik w żyłę udowej				* test U Manna-Whitneya					
HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu				n - liczebność					
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą				SD – odchylenie standardowe					
PO – stężenie w osoczu po hemodializie				IQR – rozstęp międzykwartyłowy					
				Min – wartość minimalna					
				Max – wartość maksymalna					

Nie obserwowano różnic w stężeniach badanych białek pomiędzy grupą chorych dializowanych z użyciem cewnika w żyłę szyjną wewnętrzną, a pozostałymi pacjentami.

Tab. 41. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC, a cewnik w żyłę szyjną

	Cew. szyja	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	44	26,75	13,82	23,15	13,34	7,53	66,20	0,15
	+	32	22,22	9,54	21,18	11,95	7,53	46,60	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	44	21,53	10,77	18,13	10,61	7,04	53,17	0,39
	+	32	19,03	7,84	17,55	7,85	6,10	38,63	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	44	-5,22	5,11	-4,55	6,82	-18,67	4,07	0,098
	+	32	-3,19	3,19	-2,79	5,07	-10,61	3,43	
R Gal-3	-	44	0,83	0,15	0,81	0,13	0,51	1,29	0,24
	+	32	0,88	0,15	0,86	0,21	0,67	1,39	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	44	5,39	2,05	5,30	2,07	1,75	13,80	0,78
	+	32	5,33	2,17	5,11	2,67	2,14	10,65	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	44	5,84	2,32	5,46	2,74	1,91	14,66	0,87
	+	32	5,73	2,22	5,41	2,63	2,30	11,52	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	44	0,45	0,67	0,42	0,81	-2,08	2,21	0,87
	+	32	0,40	0,65	0,46	0,79	-1,23	2,04	
R GDF-15	-	44	1,08	0,12	1,08	0,15	0,66	1,29	0,99
	+	32	1,09	0,11	1,09	0,15	0,86	1,39	
sST2 PR [ng/ml]	-	44	25,06	20,94	18,90	15,18	7,65	132,30	0,83
	+	32	26,37	24,32	19,74	16,32	6,78	142,93	
sST2 PO [ng/ml]	-	44	27,30	24,72	21,55	17,68	7,59	158,33	0,82
	+	32	29,33	27,38	21,60	18,22	7,39	156,74	
Δ sST2 [ng/ml]	-	44	2,24	4,78	1,08	3,93	-4,51	26,02	0,39
	+	32	2,96	4,55	1,41	4,18	-2,40	15,16	
R sST2	-	44	1,07	0,11	1,05	0,18	0,91	1,30	0,54
	+	32	1,09	0,12	1,07	0,15	0,90	1,37	
CysC PR [μg/ml]	-	39	7,32	2,28	7,26	3,83	3,31	12,47	0,066
	+	31	6,31	1,48	6,19	1,95	2,98	8,97	
CysC PO [μg/ml]	-	39	8,32	3,18	7,96	4,25	3,08	17,78	0,077
	+	31	7,04	2,08	6,65	3,37	3,52	12,07	
Δ CysC [μg/ml]	-	39	1,00	1,46	0,90	1,58	-2,58	5,31	0,48
	+	31	0,74	1,42	0,70	1,64	-2,97	3,37	
R CysC	-	39	1,13	0,18	1,15	0,22	0,59	1,45	0,88
	+	31	1,12	0,21	1,13	0,27	0,59	1,50	

Cew. szyja – cewnik w żyłę szyjną
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
PO – stężenie w osoczu po hemodializie
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
n - liczebność
SD – odchylenie standardowe
IQR – rozstęp międzykwartyłowy
Min – wartość minimalna
Max – wartość maksymalna

Stężenia GDF-15 nie różniły się pomiędzy grupami chorych dializowanymi różnymi dializatorami.

Stężenie Gal-3 ulegało większemu obniżeniu, a stosunek stężeń (R) był niższy u chorych hemodializowanych z użyciem membrany Helixonowej w porównaniu do Polinefronowej.

Stężenie sST2 ulegało większemu wzrostowi, a stosunek stężeń (R) był wyższy w grupie chorych hemodializowanych z użyciem błony Polinefronowej w porównaniu do Polisulfonowej.

Stężenie CysC przed hemodializą było wyższe w grupie chorych hemodializowanych z użyciem dializatorów Polisulfonowych w porównaniu do grupy dializowanej membraną Polinefronową. Pacjenci dializowani z użyciem dializatora Polinefronowego byli starsi od chorych dializowanych przy użyciu dializatora Helixonowego lub Polisulfonowego.

Pacjenci dializowani z użyciem dializatora Polisulfonowego mieli wyższe BMI od chorych dializowanych przy użyciu dializatora Helixonowego lub Polinefronowego.

Obserwowano również istotne statystycznie różnice w zakresie ilości wypalonych papierosów, mierzonej w paczkolatach, pomiędzy grupami.

Nie obserwowano różnic w zakresie aktywności fizycznej, stężenia mocznika przed i po hemodializie oraz stężenia hemoglobiny pomiędzy grupami dializowanymi z użyciem różnych membran dializacyjnych.

Powierzchnia membran Helixonowych wynosiła 1,4 - 1,8 m², Polinefronowych 1,5 - 2,1 m², Polisulfonowych 2,2 m², a powierzchnia dializatora nieznanego wynosiła 1,7 m².

Tab. 42. Porównanie stężeń Gal-3 i GDF-15 pomiędzy grupami pacjentów dializowanych z użyciem różnych dializatorów

	Dial.	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*			
									Hx	Pn	Ps	Nn
Gal-3 PR [ng/ml]	Hx	17	23,82	8,42	23,23	8,60	8,50	38,63	-	0,64	0,80	0,75
	Pn	41	25,47	13,20	20,64	12,48	7,53	66,20	0,64	-	0,82	0,87
	Ps	13	23,40	13,16	25,88	18,34	7,53	53,89	0,80	0,82	-	0,73
	Nn	5	26,97	16,89	23,23	26,82	9,60	48,55	0,75	0,87	0,73	-
Gal-3 PO [ng/ml]	Hx	17	17,47	5,73	17,65	7,17	7,04	27,22	-	0,21	0,92	0,37
	Pn	41	22,12	10,85	17,85	13,29	8,38	53,17	0,21	-	0,36	0,74
	Ps	13	17,89	8,59	20,40	12,60	6,10	35,22	0,92	0,36	-	0,30
	Nn	5	23,90	11,02	21,39	20,20	12,37	35,74	0,37	0,74	0,30	-
ΔGal-3 [ng/ml]	Hx	17	-6,35	4,80	-5,15	3,26	-17,25	1,22	-	0,013	0,63	0,20
	Pn	41	-3,34	3,60	-2,94	4,39	-13,88	4,07	0,013	-	0,20	0,61
	Ps	13	-5,51	5,28	-6,24	6,63	-18,67	0,37	0,63	0,20	-	0,30
	Nn	5	-3,06	6,25	-1,84	6,62	-12,81	2,77	0,20	0,61	0,30	-
R Gal-3	Hx	17	0,76	0,13	0,75	0,13	0,51	1,05	-	0,00079	0,31	0,021
	Pn	41	0,89	0,14	0,86	0,15	0,67	1,39	0,00079	-	0,063	0,27
	Ps	13	0,81	0,13	0,77	0,13	0,58	1,02	0,31	0,063	-	0,13
	Nn	5	0,99	0,22	0,92	0,24	0,74	1,29	0,021	0,27	0,13	-
GDF-15 PR [ng/ml]	Hx	17	4,92	2,00	4,95	2,25	1,75	10,65	-	0,51	0,13	0,72
	Pn	41	5,49	2,30	4,93	2,33	2,14	13,80	0,51	-	0,40	0,85
	Ps	13	5,61	1,49	5,82	1,60	3,09	7,78	0,13	0,40	-	0,73
	Nn	5	5,22	2,24	4,70	2,72	2,36	8,02	0,72	0,85	0,73	-
GDF-15 PO [ng/ml]	Hx	17	5,49	2,15	5,51	2,38	1,91	11,52	-	0,83	0,33	0,97
	Pn	41	5,93	2,51	5,24	2,56	2,30	14,66	0,83	-	0,60	0,61
	Ps	13	5,85	1,59	5,92	2,37	3,27	8,44	0,33	0,60	-	0,88
	Nn	5	5,53	2,47	4,36	3,92	3,28	8,74	0,97	0,61	0,88	-
ΔGDF-15 [ng/ml]	Hx	17	0,58	0,42	0,67	0,63	-0,21	1,34	-	0,26	0,41	0,51
	Pn	41	0,44	0,65	0,32	0,84	-1,23	2,21	0,26	-	0,94	0,76
	Ps	13	0,24	0,93	0,42	0,79	-2,08	1,39	0,41	0,94	-	0,96
	Nn	5	0,31	0,66	0,72	1,07	-0,48	0,93	0,51	0,76	0,96	-
R GDF-15	Hx	17	1,12	0,09	1,12	0,10	0,96	1,29	-	0,13	0,25	0,37
	Pn	41	1,08	0,10	1,07	0,15	0,86	1,28	0,13	-	0,99	0,69
	Ps	13	1,06	0,16	1,08	0,16	0,66	1,25	0,25	0,99	-	0,96
	Nn	5	1,08	0,20	1,09	0,18	0,89	1,39	0,37	0,69	0,96	-

Hx – dializator Helixonowy
 Pn – dializator Polinefronowy
 Ps – dializator Polisulfonowy
 Nn – dializator nieznan
 PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
 PO – stężenie w osoczu po hemodializie
 Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
 R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
 SD – odchylenie standardowe
 IQR – rozstęp międzykwartyłowy
 Min – wartość minimalna
 Max – wartość maksymalna

Tab. 43. Porównanie stężeń sST2 i CysC, pomiędzy grupami pacjentów dializowanych z użyciem różnych dializatorów

	Dial.	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*			
									Hx	Pn	Ps	Nn
sST2 PR [ng/ml]	Hx	17	26,40	30,90	18,10	8,59	7,98	142,93	-	0,85	0,54	0,26
	Pn	41	24,84	21,44	18,52	16,72	6,78	132,30	0,85	-	0,58	0,20
	Ps	13	24,30	12,96	20,96	17,25	8,38	56,36	0,54	0,58	-	0,52
	Nn	5	32,63	17,69	27,99	31,34	15,77	53,94	0,26	0,20	0,52	-
sST2 PO [ng/ml]	Hx	17	28,60	34,20	18,72	7,73	7,76	156,74	-	0,74	0,60	0,18
	Pn	41	28,43	26,34	22,50	19,45	7,39	158,33	0,74	-	0,85	0,24
	Ps	13	24,83	12,25	25,85	18,99	8,56	51,85	0,60	0,85	-	0,46
	Nn	5	32,96	16,38	26,42	28,52	16,57	51,54	0,18	0,24	0,46	-
Δ sST2 [ng/ml]	Hx	17	2,20	4,18	0,18	3,59	-1,52	13,82	-	0,16	0,49	0,14
	Pn	41	3,59	5,31	1,45	3,99	-0,99	26,02	0,16	-	0,049	0,066
	Ps	13	0,53	2,55	0,82	1,87	-4,51	5,66	0,49	0,049	-	0,73
	Nn	5	0,32	2,44	0,81	2,55	-2,40	3,80	0,14	0,066	0,73	-
R sST2	Hx	17	1,07	0,12	1,01	0,15	0,92	1,31	-	0,27	0,44	0,56
	Pn	41	1,11	0,11	1,09	0,14	0,90	1,37	0,27	-	0,015	0,17
	Ps	13	1,03	0,11	1,03	0,08	0,91	1,27	0,44	0,015	-	0,96
	Nn	5	1,04	0,11	1,02	0,10	0,94	1,22	0,56	0,17	0,96	-
CysC PR [μg/ml]	Hx	15	7,14	2,21	7,00	3,04	4,38	12,47	-	0,32	0,21	0,86
	Pn	39	6,43	2,00	6,14	2,91	2,98	12,45	0,32	-	0,020	0,34
	Ps	13	7,86	1,77	8,74	2,87	4,42	10,11	0,21	0,020	-	0,54
	Nn	3	7,03	0,41	6,95	-	6,66	7,47	0,86	0,34	0,54	-
CysC PO [μg/ml]	Hx	15	8,22	3,47	7,41	3,69	3,08	17,78	-	0,36	0,50	0,86
	Pn	39	7,31	2,60	6,78	3,68	3,52	15,40	0,36	-	0,097	0,54
	Ps	13	8,60	2,78	7,96	2,78	3,70	12,35	0,50	0,097	-	0,46
	Nn	3	7,66	1,33	7,01	-	6,78	9,19	0,86	0,54	0,46	-
Δ CysC [μg/ml]	Hx	15	1,08	1,54	0,84	1,25	-1,30	5,31	-	0,90	0,76	0,55
	Pn	39	0,87	1,34	0,88	1,76	-2,97	3,37	0,90	-	0,87	0,61
	Ps	13	0,73	1,76	0,76	2,24	-2,58	3,57	0,76	0,87	-	0,74
	Nn	3	0,64	0,98	0,35	-	-0,16	1,72	0,55	0,61	0,74	-
R CysC	Hx	15	1,13	0,17	1,15	0,19	0,70	1,43	-	0,75	0,50	0,51
	Pn	39	1,14	0,20	1,18	0,27	0,59	1,50	0,75	-	0,40	0,48
	Ps	13	1,09	0,23	1,12	0,22	0,59	1,41	0,50	0,40	-	0,84
	Nn	3	1,09	0,13	1,05	-	0,98	1,23	0,51	0,48	0,84	-

Dial. – dializator
Hx – dializator Helixonowy
Pn – dializator Polinefronowy
Ps – dializator Polisulfonowy
Nn – dializator nieznan

PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
PO – stężenie w osoczu po hemodializie
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
SD – odchylenie standardowe
IQR – rozstęp międzykwartyłowy
Min – wartość minimalna
Max – wartość maksymalna

Tab. 44. Porównanie parametrów antropometrycznych, wybranych parametrów biochemicznych i innych danych, pomiędzy grupami dializowanych z użyciem różnych dializatorów

	Dial.	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*			
									Hx	Pn	Ps	Nn
Wiek [lata]	Hx	17	53,76	19,88	45	30	27	86	-	0,032	0,21	0,18
	Pn	41	65,61	13,64	71	11	31	87	0,032	-	0,023	0,95
	Ps	13	54,69	14,83	52	22	28	78	0,21	0,023	-	0,13
	Nn	5	66,60	8,41	71	10	54	74	0,18	0,95	0,13	-
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	Hx	17	24,99	4,37	25,15	5,04	18,65	35,63	-	0,35	<0,0001	0,11
	Pn	41	26,28	4,93	25,50	4,62	17,54	39,64	0,35	-	<0,0001	0,30
	Ps	13	33,93	4,21	32,63	3,32	28,89	42,46	<0,0001	<0,0001	-	0,0047
	Nn	4	27,43	1,30	27,22	2,10	26,23	29,05	0,11	0,30	0,0047	-
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	Hx	17	39,63	35,23	22,85	38,43	3,87	123,08	-	0,029	0,93	0,60
	Pn	41	26,35	38,96	13,11	26,56	0,23	200,62	0,029	-	0,17	0,23
	Ps	12	34,75	31,97	28,02	29,23	0,46	117,11	0,93	0,17	-	0,47
	Nn	2	38,39	15,44	38,39	-	27,48	49,31	0,60	0,23	0,47	-
Nikotynizm [paczko-lata]	Hx	17	5,59	9,02	0	7,5	0	30	-	0,0090	0,27	0,069
	Pn	41	20,33	22,49	15	30	0	100	0,0090	-	0,26	0,0085
	Ps	13	13,00	16,35	8	20	0	46	0,27	0,26	-	0,050
	Nn	5	0,00	0,00	0	0	0	0	0,069	0,0085	0,050	-
Aktywność fizyczna (1-10)	Hx	15	2,27	1,67	1	3	1	5	-	0,49	0,30	0,86
	Pn	34	2,09	2,27	1	1	1	10	0,49	-	0,58	0,84
	Ps	10	1,40	0,70	1	1	1	3	0,30	0,58	-	0,93
	Nn	4	2,25	2,50	1	2,5	1	6	0,86	0,84	0,93	-
Mocznik PR [mg/dl]	Hx	17	124,96	36,94	124,00	53,50	45,40	183,80	-	0,95	0,90	0,43
	Pn	41	125,32	39,58	122,00	36,60	51,40	260,00	0,95	-	0,80	0,39
	Ps	13	125,94	47,51	127,00	71,70	43,60	183,00	0,90	0,80	-	0,73
	Nn	2	145,25	37,12	145,25	-	119,00	171,50	0,43	0,39	0,73	-
Mocznik PO [mg/dl]	Hx	17	38,39	13,13	40,60	20,10	14,70	60,00	-	0,29	0,19	0,96
	Pn	41	44,50	18,87	42,60	18,00	17,40	123,00	0,29	-	0,37	0,47
	Ps	13	49,08	19,70	53,00	26,20	22,00	80,50	0,19	0,37	-	0,46
	Nn	3	37,93	10,16	40,00	-	26,90	46,90	0,96	0,47	0,46	-
HGB [mmol/l]	Hx	17	6,58	1,02	6,90	0,70	3,30	7,80	-	0,64	0,38	0,56
	Pn	41	6,63	0,90	6,70	0,80	4,60	8,70	0,64	-	0,23	0,62
	Ps	13	6,93	1,00	7,00	1,00	5,10	8,80	0,38	0,23	-	0,32
	Nn	5	6,44	0,69	6,20	1,00	5,60	7,20	0,56	0,62	0,32	-

* test U Manna-Whitneya

Dial. – dializator Hx – dializator Helixonowy Pn – dializator Polinefronowy Ps – dializator Polisulfonowy Nn – dializator nieznan	BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała) HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie	SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna
---	---	--

7. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a parametry biochemiczne

Wykazano ujemną korelację wzrostu (Δ) stężenia Gal-3 ze stężeniem kreatyniny oraz dodatnią korelację wzrostu (Δ) i stosunku stężeń Gal-3 z eGFR. Oznacza to większy spadek stężenia Gal-3 u chorych wraz ze wzrostem kreatyniny i spadkiem eGFR.

Stężenia GDF-15 przed oraz po hemodializie są dodatnio skorelowane ze stężeniem potasu przed i po hemodializie. Dodatkowo, wzrost (Δ) stężeń koreluje dodatnio ze stężeniem potasu po hemodializie. Wykazano także dodatnią korelację stężenia GDF-15 po zabiegu ze stężeniem kreatyniny, oraz ujemną korelację wzrostu (Δ) i stosunku (R) stężeń z eGFR. Stężenie hemoglobiny skorelowane było dodatnio ze stosunkiem (R) stężeń GDF-15.

sST2 skorelowane było w zakresie wzrostu (Δ) stężenia w trakcie zabiegu ze stężeniami mocznika przed i po hemodializie. Wykazano także dodatnią korelację stężenia sST2 przed i po zabiegu ze stężeniem trójglicerydów oraz wzrost (Δ) i stosunek (R) stężeń ze stężeniem cholesterolu.

Wykazano liczne dodatnie korelacje stężeń CysC z potasem przed i po hemodializie, silne dodatnie korelacje ze stężeniem mocznika i kreatyniny (ujemne z eGFR). Stężenia CysC korelowały również ze stężeniami kwasu moczowego, a stężenia CysC po zabiegu ujemnie korelowały ze stężeniem trójglicerydów.

Tab. 45. Korelacje stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC z parametrami biochemicznymi – współczynnik korelacji rang Spearmana

	Potas PR	Potas PO	Kreatynina PR	eGFR	Mocznik PR	Mocznik PO	HGB PR	ALT PR	ALP PR	UA PR	TG PR	Chol PR
Gal-3 PR	0,04	0,02	0,07	-0,11	0,04	0,01	0,03	-0,24	-0,12	-0,01	-0,06	-0,10
Gal-3 PO	0,06	0,07	-0,05	0,03	0,04	0,05	0,00	-0,26	-0,07	-0,07	-0,12	-0,13
Δ Gal-3	0,04	0,07	-0,25 p=0,033	0,31 p=0,0064	-0,09	-0,07	-0,08	0,00	0,17	-0,16	-0,03	0,06
R Gal-3	0,13	0,08	-0,22	0,30 p=0,010	0,01	0,00	-0,11	-0,09	0,16	-0,13	0,04	0,02
GDF-15 PR	0,29 p=0,012	0,25 p=0,028	0,18	-0,06	0,10	0,17	-0,16	0,04	0,22	0,14	-0,13	-0,16
GDF-15 PO	0,34 p=0,0030	0,31 p=0,0074	0,23 p=0,047	-0,15	0,11	0,15	-0,06	-0,01	0,18	0,12	-0,16	-0,16
Δ GDF-15	0,22	0,25 p=0,032	0,18	-0,26 p=0,024	0,15	0,04	0,20	-0,06	0,19	0,01	0,24	-0,11
R GDF-15	0,19	0,23	0,18	-0,29 p=0,011	0,18	0,05	0,24 p=0,038	-0,02	0,09	0,03	-0,19	-0,08
sST2 PR	0,03	0,04	-0,07	0,10	0,03	0,13	-0,06	0,13	-0,02	0,09	0,37 p=0,017	-0,20
sST2 PO	0,01	0,06	-0,09	0,11	0,08	0,17	-0,07	0,17	-0,02	0,07	0,36 p=0,024	-0,22
Δ sST2	-0,11	0,09	-0,15	0,09	0,23 p=0,049	0,27 p=0,019	-0,12	0,13	-0,04	-0,13	0,08	-0,35 p=0,011
R sST2	-0,10	0,13	-0,13	0,07	0,17	0,21	-0,09	0,08	-0,08	-0,18	-0,01	-0,34 p=0,012
CysC PR	0,51 p<0,0001	0,23	0,73 p<0,0001	-0,70 p<0,0001	0,35 p=0,0033	0,18	0,08	-0,18	0,01	0,44 p=0,0015	-0,27	-0,13
CysC PO	0,58 p<0,0001	0,35 p=0,0034	0,74 p<0,0001	-0,70 p<0,0001	0,37 p=0,0019	0,20	0,13	-0,20	0,03	0,45 p=0,0013	-0,33 p=0,039	-0,07
Δ CysC	0,39 p=0,00091	0,38 p=0,0015	0,43 p=0,033	-0,35 p=0,0035	0,29 p=0,015	0,24 p=0,048	0,15	-0,18	0,05	0,35 p=0,013	-0,29	0,00
R CysC	0,30 p=0,011	0,38 p=0,0016	0,28 p=0,00023	-0,20	0,21	0,20	0,13	-0,12	0,08	0,28 p=0,048	-0,25	0,04
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)						eGFR – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego HGB – stężenie hemoglobiny ALT – aminotransferaza alaninowa ALP – fosfataza alkaliczna UA – kwas moczowy TG – trójglicerydy Chol – cholesterol						

Tab. 46 – Wzajemne korelacje stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 oraz CysC

	Gal-3 PR	Gal-3 PO	Δ Gal-3	R Gal-3	GDF-15 PR	GDF-15 PO	Δ GDF-15	R GDF-15	sST2 PR	sST2 PO	Δ sST2	R sST2	CysC PR	CysC PO	Δ CysC	R CysC
Gal-3 PR	X	0,91 p=0	-0,7 p<0,0001	-0,35 p=0,0019	0,27 p=0,018	0,22	-0,02	-0,11	0,09	0,07	0,01	-0,01	0,14	0,11	-0,02	-0,08
Gal-3 PO	0,91 p=0	X	-0,4 p=0,00029	-0,01	0,27 p=0,018	0,27 p=0,019	0,07	-0,04	0,10	0,10	0,07	0,06	0,07	0,08	0,02	0,00
Δ Gal-3	-0,7 p<0,0001	-0,4 p=0,00029	X	0,87 p<0,0001	-0,18	-0,08	0,2	0,22	-0,07	-0,04	-0,01	0,05	-0,20	-0,10	0,10	0,20
R Gal-3	-0,35 p=0,0019	-0,01	0,87 p<0,0001	X	-0,05	0,05	0,25 p=0,030	0,23 p=0,046	0,03	0,06	0,03	0,08	-0,12	-0,04	0,12	0,21
GDF-15 PR	0,27 p=0,018	0,27 p=0,018	-0,18	-0,05	X	0,94 p=0	0,17	-0,09	0,36 p=0,00013	0,38 p=0,00062	0,23	0,17	0,25 p=0,035	0,19	-0,01	-0,07
GDF-15 PO	0,27 p=0,018	0,27 p=0,018	-0,08	0,05	0,94 p=0	X	0,44 p<0,0001	0,19	0,29 p=0,010	0,33 p=0,0042	0,24 p=0,034	0,22	0,3 p=0,012	0,32 p=0,066	0,13	0,08
Δ GDF-15	-0,02	0,07	0,2	0,25 p=0,030	0,17	0,44 p<0,0001	X	0,94 p=0	-0,13	-0,09	0,13	0,24 p=0,039	0,19	0,35 p=0,0028	0,33 p=0,0058	0,32 p=0,0079
R GDF-15	-0,11	-0,04	0,22	0,23 p=0,046	-0,09	0,19	0,94 p=0	X	-0,19	-0,15	0,10	0,21	0,15	0,35 p=0,0027	0,39 p=0,00075	0,39 p=0,00073
sST2 PR	0,09	0,10	-0,07	0,03	0,36 p=0,00013	0,29 p=0,010	-0,13	-0,19	X	0,98 p=0	0,44 p<0,0001	0,24 p=0,039	0,07	-0,06	-0,18	-0,22
sST2 PO	0,07	0,10	-0,04	0,06	0,38 p=0,00062	0,24 p=0,034	-0,09	-0,15	0,98 p=0	X	0,56 p<0,0001	0,38 p=0,00064	0,06	-0,06	-0,15	-0,19
Δ sST2	0,01	0,07	-0,01	0,03	0,23	0,24 p=0,034	0,13	0,1	0,44 p<0,0001	0,56 p<0,0001	X	0,93 p=0	-0,03	-0,05	0,00	-0,01
R sST2	-0,01	0,06	0,05	0,08	0,17	0,22	0,24 p=0,039	0,21	0,24 p=0,039	0,38 p=0,00064	0,93 p=0	X	-0,06	-0,02	0,08	0,09
CysC PR	0,14	0,07	-0,20	-0,12	0,25 p=0,035	0,3 p=0,0001	0,19	0,15	0,07	0,06	-0,03	-0,06	X	0,86 p<0,0001	0,26 p=0,031	0,03
CysC PO	0,11	0,08	-0,10	-0,04	0,19	0,32 p=0,0001	0,35 p=0,0028	0,35 p=0,0027	-0,06	-0,06	-0,05	-0,02	0,86 p<0,0001	X	0,68 p<0,0001	0,49 p<0,0001
Δ CysC	-0,02	0,02	0,10	0,12	0,33 p=0,0058	0,33 p=0,00075	0,32 p=0,0058	0,39 p=0,00075	-0,18	-0,15	0,00	0,08	0,26 p=0,031	0,68 p<0,0001	X	0,95 p=0
R CysC	-0,08	0,00	0,20	0,21	-0,07	0,08	0,32 p=0,0079	0,39 p=0,00073	-0,22	-0,19	-0,01	0,09	0,03	0,49 p<0,0001	0,95 p=0	X

PR – stężenie w osoczu przed hemodializą Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)

PO – stężenie w osoczu po hemodializie R – stosunek stężenia (PO/PR)

8. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a zgon

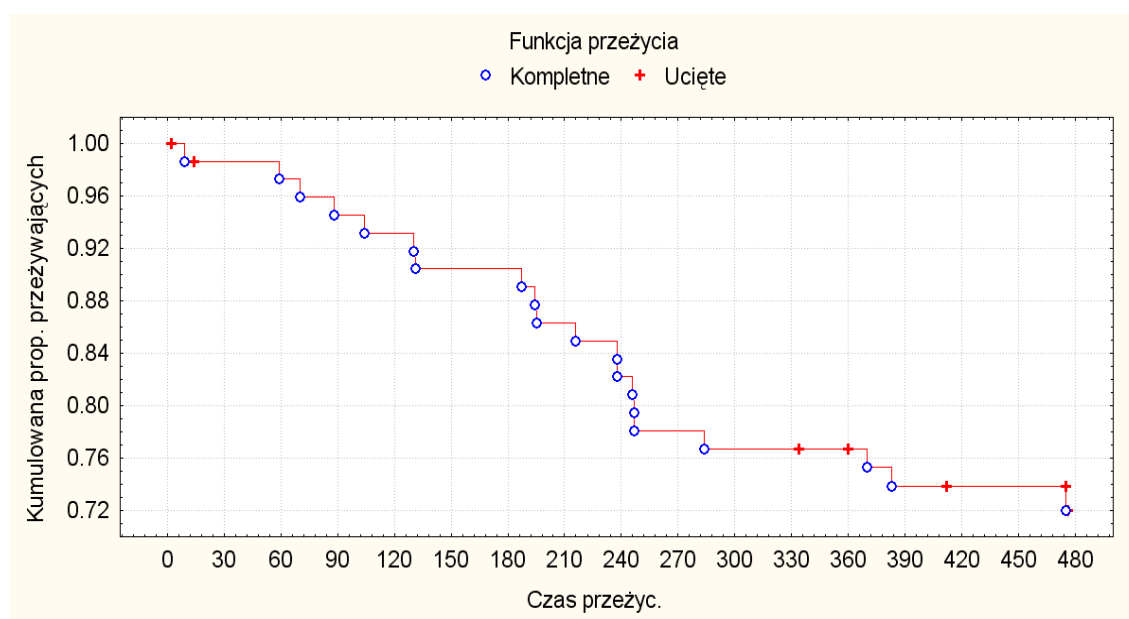
Obserwację chorych zakończono dnia 22.06.2022 r. łączny czas obserwacji wynosił 476, 475 i 412 dni dla pacjentów włączonych do badania odpowiednio dnia 03.03.2021, 04.03.2021 oraz 06.05.2021. W trakcie obserwacji zmarło 20 pacjentów. Przyczyny zgonów przedstawiono w tabeli 47.

Tab. 47. Przyczyny zgonu pacjentów

Przyczyny zgonu		Liczebność
Infekcyjne	Posocznica	4
	Zapalenie płuc	1
Krwotoczne	Krwawienie z GOPP powikłane OZW	1
	Wyrwanie cewnika dializacyjnego powikłane krwotokiem	1
	Uraz głowy powikłany krwiakiem podtwardówkowym i śródmózgowym	1
Inne	Hiperkaliemia z blokiem a-v III	1
	Pooperacyjna niewydolność wielonarządowa	1
	STEMI powikłany zapaleniem płuc	1
Niejasne		9
SUMA		20

STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST
 OZW – ostry zespół wieńcowy
 GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego
 Blok av-III – blok przedsionkowo komorowy trzeciego stopnia.

Na podstawie krzywej przeżycia, zobrazowanej na rycinie 10, roczna przeżywalność chorych objętych badaniem wyniosła ok. 77%.



Ryc. 10. Krzywa przeżycia badanej grupy

Zbadano zależność pomiędzy wystąpieniem zgonu a stężeniami Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC oraz zmiennymi takimi jak wiek, ilość wypalonych papierosów (w paczkolatach), aktywność fizyczna, czas hemodializoterapii, stężenie mocznika przed i po HD oraz stężenie hemoglobiny

Wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenia sST2 przed oraz po hemodializie w grupie zmarłych pacjentów. Ponadto, zmarli pacjenci byli starsi i niżej ocenili swoją aktywność fizyczną.

Stężenia Gal-3, GDF-15 i CysC oraz zmienności ich stężeń i stosunku ich stężeń w trakcie HD nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie BMI, czasu leczenia nerkozastępczego, nikotynizmu, stężenia mocznika przed i po HD oraz stężenia hemoglobiny.

Tab. 48. Porównanie parametrów antropometrycznych, wybranych parametrów biochemicznych i innych danych, pomiędzy grupami chorych żywych i zmarłych

	Zgon	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Wiek [lata]	-	56	59,05	15,97	63	26,5	27	87	0,037
	+	20	67,05	14,78	71,5	20	40	86	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	-	55	27,96	5,39	27,41	7,72	18,26	42,46	0,073
	+	20	25,77	5,43	25,03	4,02	17,54	42,31	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	53	35,40	40,67	22,98	40,72	0,39	200,62	0,29
	+	19	19,55	16,59	19,90	23,61	0,23	51,93	
Nikotynizm [paczkolata]	-	56	14,86	20,42	7,25	23,5	0	100	0,87
	+	20	13,28	17,14	6,75	25	0	50	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	46	2,13	1,82	1	2	1	10	0,049
	+	17	1,76	2,33	1	0	1	10	
Mocznik PR [mg/dl]	-	54	124,48	35,98	124,85	42,30	43,60	212,30	0,85
	+	19	129,91	49,83	124,00	60,70	51,40	260,00	
Mocznik PO [mg/dl]	-	54	44,39	18,94	42,35	23,00	14,70	123,00	0,71
	+	20	41,60	13,97	41,25	13,20	17,40	75,00	
HGB [mmol/l]	-	56	6,65	0,87	6,70	0,80	4,60	8,80	0,38
	+	20	6,68	1,09	6,90	1,20	3,30	8,20	
BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała) PO – stężenie w osoczu po hemodializie PR – stężenie w osoczu przed hemodializą HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu					* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna				

Tab. 49. Porównanie stężeń Gal-3, GDF-15, sST2, CysC pomiędzy grupami chorych żyjących i zmarłych

	Zgon	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	56	25,38	12,04	22,58	12,24	8,18	66,20	0,39
	+	20	23,35	13,35	20,43	17,07	7,53	61,63	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	56	20,67	9,35	18,55	9,26	6,10	52,32	0,49
	+	20	19,94	10,77	16,75	11,66	7,65	53,17	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	56	-4,71	4,40	-3,94	5,15	-18,67	4,07	0,21
	+	20	-3,41	4,73	-3,18	6,09	-17,25	2,77	
R Gal-3	-	56	0,83	0,14	0,82	0,17	0,58	1,39	0,092
	+	20	0,90	0,18	0,87	0,24	0,51	1,29	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	56	5,35	2,12	5,14	2,26	1,75	13,80	0,98
	+	20	5,40	2,04	4,89	2,51	2,36	10,65	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	56	5,73	2,24	5,49	2,78	1,91	14,66	0,91
	+	20	5,96	2,37	5,19	2,52	2,94	11,52	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	56	0,38	0,66	0,42	0,73	-2,08	2,04	0,61
	+	20	0,56	0,64	0,59	0,87	-0,48	2,21	
R GDF-15	-	56	1,08	0,11	1,09	0,13	0,66	1,29	0,55
	+	20	1,10	0,12	1,08	0,19	0,89	1,39	
sST2 PR [ng/ml]	-	56	21,21	11,80	17,60	16,15	6,78	56,36	0,020
	+	20	37,94	36,60	25,19	20,72	7,98	142,93	
sST2 PO [ng/ml]	-	56	23,12	13,50	18,68	18,66	7,39	66,82	0,027
	+	20	42,25	42,41	26,48	22,67	7,76	158,33	
Δ sST2 [ng/ml]	-	56	1,91	3,51	1,17	3,17	-4,51	15,16	0,28
	+	20	4,32	6,76	2,30	5,98	-2,55	26,02	
R sST2	-	56	1,08	0,11	1,06	0,14	0,90	1,37	0,62
	+	20	1,09	0,11	1,09	0,21	0,91	1,30	
CysC PR [μg/ml]	-	54	6,82	2,05	6,49	2,75	2,98	12,47	0,062
	+	16	7,06	1,94	7,10	3,55	4,45	10,11	
CysC PO [μg/ml]	-	54	7,78	2,98	7,40	4,12	3,08	17,78	0,073
	+	16	7,70	2,21	6,97	2,96	3,80	12,35	
Δ CysC [μg/ml]	-	54	0,96	1,45	0,81	1,61	-2,97	5,31	0,70
	+	16	0,63	1,39	0,96	2,00	-1,81	2,55	
R CysC	-	54	1,13	0,20	1,15	0,22	0,59	1,50	0,74
	+	16	1,10	0,19	1,14	0,34	0,80	1,34	

PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
PO – stężenie w osoczu po hemodializie
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
n - liczebność
SD – odchylenie standardowe
IQR – rozstęp międzykwartyłowy
Min – wartość minimalna
Max – wartość maksymalna

Wykazano brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy ryzykiem wystąpienia zgonu, a zlogarytmowanymi stężeniami GDF-15, Gal-3 oraz CysC. Wykazano istotny statystycznie pozytywny związek pomiędzy ryzykiem zgonu, a zlogarytmowanym stężeniem sST2 przed i po hemodializie. Każdy 2,7-krotny wzrost stężenia sST2 wiązał się z około 3,2-krotnie wyższym ryzykiem zgonu. Nie wykazano podobnych zależności dla pozostałych białek. Wyniki zobrazowano w tabeli 49 oraz 50. Z uwagi na odbiegający od normalnego rozkład danych, zostały one przekształcone logarytmicznie celem uzyskania normalizacji ich rozkładu.

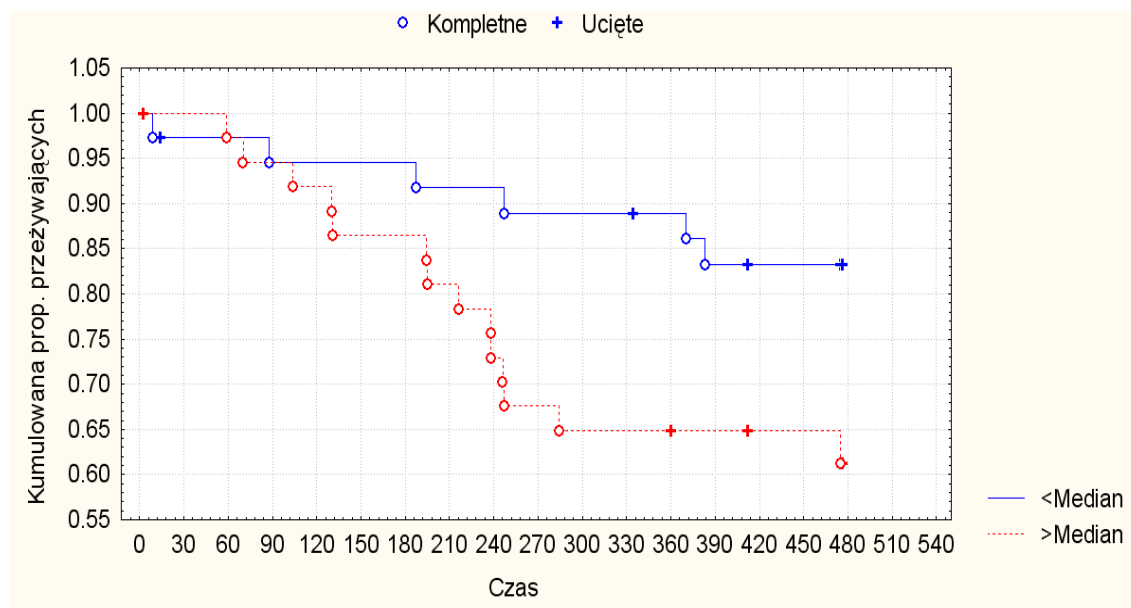
Tab. 50. Jednoczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa dla zgonu

	HR	-95% CI	+95% CI	p*
LG Gal-3 PR	0,770	0,334	1,775	0,54
LG Gal-3 PO	0,920	0,361	2,346	0,86
LG Δ Gal-3	5,167	0,480	55,660	0,18
LG GDF-15 PR	1,072	0,332	3,464	0,91
LG GDF-15 PO	1,266	0,390	4,112	0,69
LG Δ GDF-15	8,016	0,095	672,847	0,36
LG sST2 PR	3,179	1,492	6,777	0,0027
LG sST2 PO	3,011	1,447	6,264	0,0032
LG Δ sST2	3,782	0,055	259,734	0,55
LG CysC PR	1,723	0,319	9,291	0,53
LG CysC PO	1,249	0,324	4,813	0,75
LG Δ CysC	0,630	0,054	7,335	0,71
LG – logarytm naturalny PR – stężenie w osoczu przed hemodializą PO – stężenie w osoczu po hemodializie Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR) R – stosunek stężenia (PO/PR)				
* statystyka Walda HR – hazard względny 95%CI – 95% przedział ufności				

Po przekształceniu zmiennej ciągłej (wartości stężenia sST2) w zmienną dychotomiczną (stężenia sST2 poniżej i powyżej mediany) zaobserwowano, że roczna przeżywalność chorych ze stężeniem sST2 przed HD w osoczu powyżej mediany wynosi około 65%, a ze stężeniem poniżej mediany ok. 88%. Podobne wyniki uzyskano dla badania stężenia sST2 po HD, jednak nie były one istotne statystycznie.

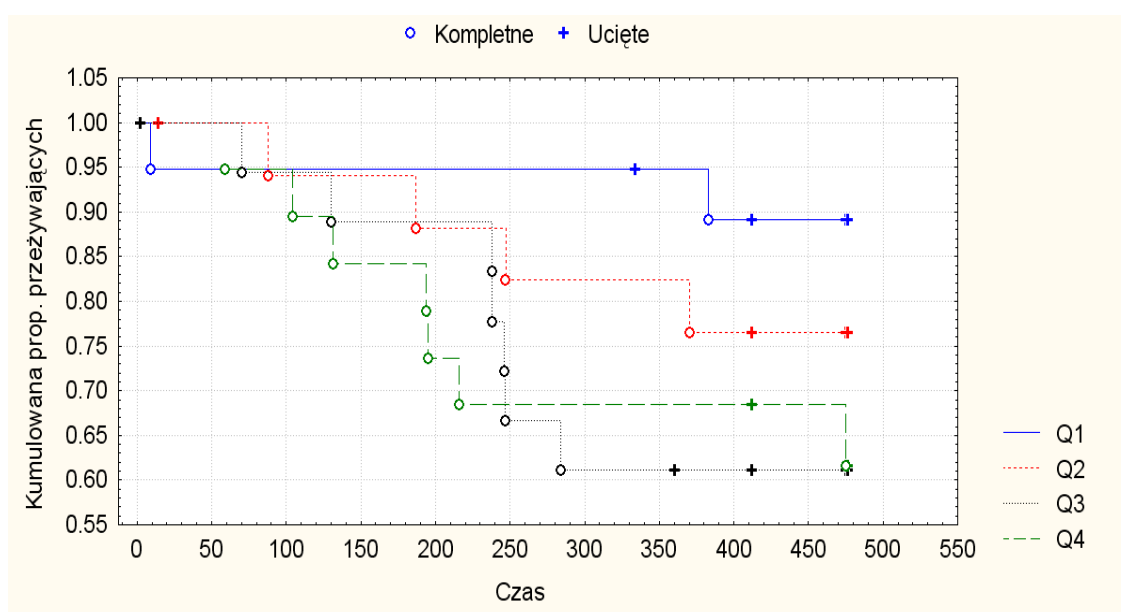
Stężenia sST2 po HD podzielono na kwartyle, wykazując istotnie niższą przeżywalność wraz ze wzrostem kwartyli. Przeżywalność chorych ze stężeniem sST2 w 4 kwartyli wynosiła ok. 63%, w 3 kwartyli ok. 71%, w 2 kwartyli 78%, a w 1 kwartyli (94%). Podobne wyniki obserwowano dla stężenia sST2 przed HD, jednak test nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Powyższe wyniki przedstawiono na rycinach 11 - 14 jako skumulowane proporcje przeżywających Kaplana-Meiera.



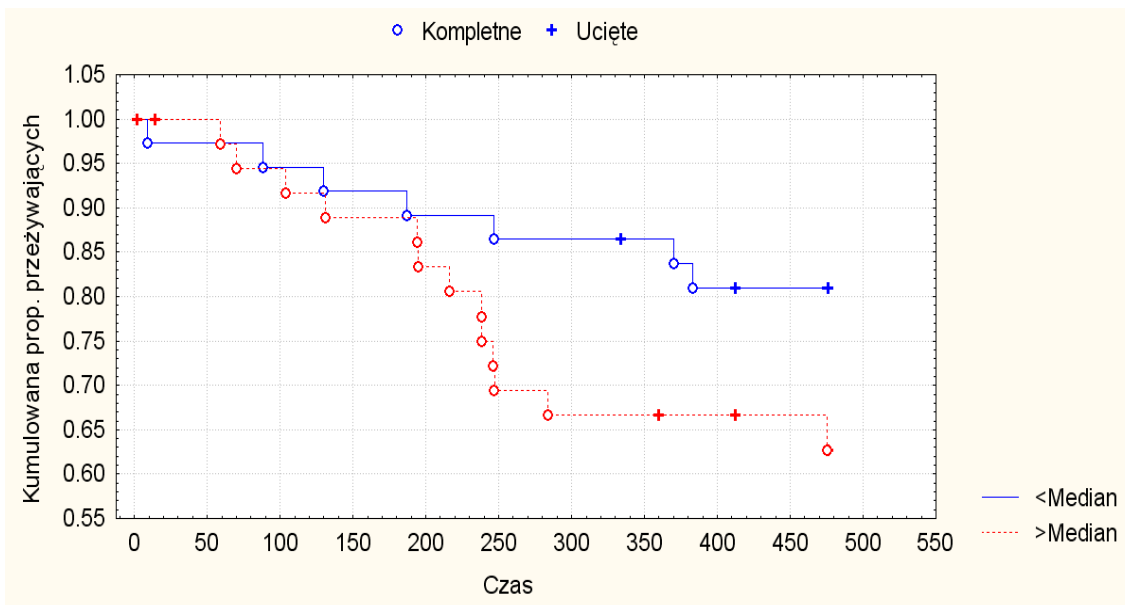
Ryc. 11. Skumulowana proporcja przeżywających Kaplana-Meiera – podział według mediany stężenia sST2 przed hemodializą

Statystyka testu log-rank <mediany vs >mediany: **p = 0,043**

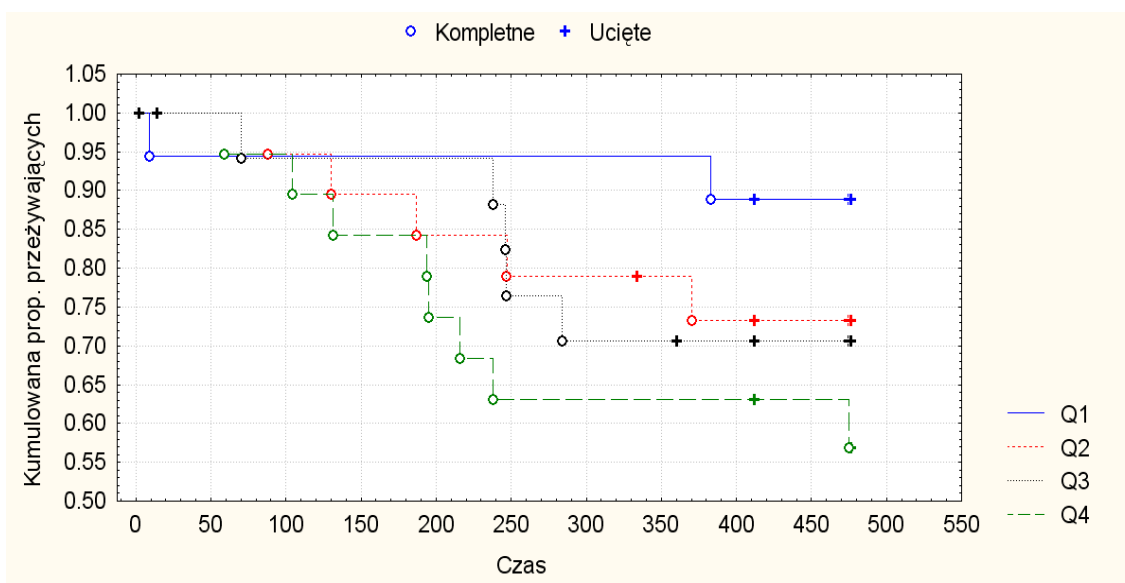


Ryc. 12. Skumulowana proporcja przeżywających Kaplana-Meiera – podział według kwartyli stężenia sST2 przed hemodializą

Statystyka testu log-rank Q1 vs Q4: p = 0,064



Ryc. 13. Skumulowana proporcja przeżywających Kaplana-Meiera – podział według mediany stężenia sST2 po hemodializie
Statystyka testu log-rank Q1 vs Q4: $p = 0,11$



Ryc. 14. Skumulowana proporcja przeżywających Kaplana-Meiera – podział według kwartyli stężenia sST2 po hemodializie
Statystyka testu log-rank Q1 vs Q4: $p = 0,039$

W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, płeć oraz BMI, zlogarytmowane stężenie sST2 przed oraz po HD pozostało istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka zgonu w badanej grupie chorych.

Tab. 51. Wieloczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa dla zgonu uwzględniający płeć męską, wiek, zlogarytmowane stężenie sST2 przed hemodializą oraz BMI

	HR	-95%CI	+95%CI	p*
Płeć męska	0,708	0,285	1,761	0,46
Wiek [lata]	1,035	1,002	1,070	0,039
LG sST2 PR	2,776	1,306	5,903	0,0080
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	0,907	0,818	1,006	0,064
LG – logarytm naturalny PR – stężenie w osoczu przed hemodializą BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)		* statystyka Walda HR – hazard względny 95%CI – 95% przedział ufności		

Tab. 52. Wieloczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa dla zgonu uwzględniający płeć męską, wiek, zlogarytmowane stężenie sST2 po hemodializie oraz BMI

	HR	-95%CI	+95%CI	p*
Płeć męska	0,705	0,284	1,751	0,45
Wiek [lata]	1,034	1,001	1,068	0,046
LG sST2 PO	2,496	1,224	5,090	0,012
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	0,907	0,817	1,007	0,066
LG – logarytm naturalny PR – stężenie w osoczu po hemodializie BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)		* statystyka Walda HR – hazard względny 95%CI – 95% przedział ufności		

9. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a powikłania sercowo-naczyniowe

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC pomiędzy grupami chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i bez.

Tab. 53. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC, a powikłania sercowo-naczyniowe

	PSN	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	50	26,65	13,02	24,97	13,47	8,18	66,20	0,077
	+	13	19,78	5,28	20,05	6,73	8,79	29,50	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	50	21,86	10,55	19,56	11,85	6,10	53,17	0,061
	+	13	16,40	3,59	16,26	3,60	12,22	24,45	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	50	-4,80	4,25	-4,02	4,81	-18,67	4,07	0,40
	+	13	-3,38	3,78	-2,88	5,38	-9,77	3,43	
R Gal-3	-	50	0,83	0,12	0,83	0,17	0,61	1,19	0,92
	+	13	0,86	0,20	0,81	0,16	0,58	1,39	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	50	5,43	2,34	5,14	2,68	1,75	13,80	0,97
	+	13	5,21	1,50	5,26	1,83	2,87	8,00	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	50	5,82	2,45	5,52	2,87	1,91	14,66	0,88
	+	13	5,59	1,75	5,51	1,80	2,94	8,60	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	50	0,39	0,59	0,35	0,76	-1,23	2,04	0,49
	+	13	0,38	0,84	0,59	0,67	-2,08	1,18	
R GDF-15	-	50	1,08	0,11	1,08	0,14	0,86	1,39	0,44
	+	13	1,08	0,14	1,11	0,09	0,66	1,20	
sST2 PR [ng/ml]	-	50	25,32	25,75	17,42	16,77	6,78	142,93	0,31
	+	13	23,02	9,26	21,93	11,60	7,98	38,68	
sST2 PO [ng/ml]	-	50	27,99	29,85	18,41	19,55	7,59	158,33	0,40
	+	13	24,58	10,24	24,31	13,20	7,39	42,91	
Δ sST2 [ng/ml]	-	50	2,67	5,22	1,12	4,07	-4,51	26,02	0,84
	+	13	1,56	1,96	1,45	2,75	-0,81	5,66	
R sST2	-	50	1,08	0,11	1,06	0,15	0,91	1,37	0,56
	+	13	1,06	0,09	1,06	0,10	0,90	1,27	
CysC PR [μg/ml]	-	47	6,94	2,06	6,94	2,78	2,98	12,47	0,41
	+	12	6,45	1,78	5,84	2,61	4,42	9,74	
CysC PO [μg/ml]	-	47	7,86	2,99	7,48	4,43	3,08	17,78	0,50
	+	12	7,22	2,34	6,48	3,04	3,70	12,07	
Δ CysC [μg/ml]	-	47	0,92	1,46	0,88	1,59	-2,97	5,31	0,72
	+	12	0,76	1,50	0,71	1,28	-2,58	3,10	
R CysC	-	47	1,12	0,19	1,15	0,21	0,59	1,45	0,95
	+	12	1,13	0,23	1,13	0,27	0,59	1,50	

PSN – powikłania sercowo-naczyniowe
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
PO – stężenie w osoczu po hemodializie
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
n - liczebność
SD – odchylenie standardowe
IQR – rozstęp międzykwartyłowy
Min – wartość minimalna
Max – wartość maksymalna

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a pacjentami bez powikłań, w zakresie parametrów takich jak wiek, BMI, czas leczenia nerkozastępczego, nikotynizm, aktywność fizyczna, stężenie mocznika przed i po hemodializie oraz stężenie hemoglobiny.

Tab. 54. Parametry antropometryczne, wybrane parametry biochemiczne i inne wybrane dane, a powikłania sercowo-naczyniowe

	PSN	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Wiek [lata]	-	50	60,08	16,77	64	28	27	87	0,57
	+	13	64,31	11,94	64	14	43	86	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	-	50	27,57	5,59	27,00	7,01	18,26	42,46	0,83
	+	13	26,88	4,34	26,13	4,11	17,54	34,60	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	49	37,73	41,60	24,07	45,31	0,39	200,62	0,39
	+	13	20,52	16,06	19,90	23,15	0,66	51,93	
Nikotynizm [paczkolata]	-	50	12,36	15,24	6	20	0	60	0,36
	+	13	24,31	32,05	9	40	0	100	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	42	2,02	1,77	1	2	1	10	0,51
	+	11	1,73	1,42	1	1	1	5	
Mocznik PR [mg/dl]	-	50	127,08	40,57	126,35	49,00	45,40	260,00	0,68
	+	13	123,02	36,84	121,70	25,00	43,60	212,30	
Mocznik PO [mg/dl]	-	50	44,28	19,11	42,80	21,00	14,70	123,00	0,39
	+	13	40,95	14,08	39,80	7,00	22,00	76,00	
HGB [mmol/l]	-	50	6,62	1,02	6,70	0,70	3,30	8,80	0,66
	+	13	6,77	0,67	6,70	1,10	5,80	7,80	
PSN – powikłania sercowo-naczyniowe					* test U Manna-Whitneya				
BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała)					n - liczebność				
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą					SD – odchylenie standardowe				
PO – stężenie w osoczu po hemodializie					IQR – rozstęp międzykwartyłowy				
HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu					Min – wartość minimalna				
					Max – wartość maksymalna				

Z analizy powikłań sercowo-naczyniowych wykluczonych zostało łącznie 13 pacjentów:

- 2 chorych utraconych z obserwacji z uwagi na przeszczepienie nerki (n=1) oraz zmianę ośrodka dializacyjnego (n=1)
- 2 pacjentów, którzy w Stacji Dializ SPSK-2 dializowani byli gościnnie
- 9 chorych, którzy zmarli z nieznanego przyczyny

10. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC, a powikłania dostępu naczyniowego

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach Gal-3, GDF-15, sST2 i CysC pomiędzy grupami chorych z powikłaniami dostępu naczyniowego i bez.

Tab. 55. Stężenia Gal-3, GDF-15, sST2, CysC, a powikłania dostępu naczyniowego

	PDN	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Gal-3 PR [ng/ml]	-	66	24,73	12,61	22,13	14,37	7,53	66,20	0,76
	+	6	23,72	9,71	21,86	11,40	8,50	35,72	
Gal-3 PO [ng/ml]	-	66	20,27	9,83	17,82	10,59	6,10	53,17	0,90
	+	6	20,53	9,72	20,52	10,54	7,04	34,50	
Δ Gal-3 [ng/ml]	-	66	-4,46	4,47	-3,82	5,17	-18,67	3,43	0,74
	+	6	-3,20	4,51	-3,73	5,39	-7,96	4,07	
R Gal-3	-	66	0,85	0,15	0,85	0,17	0,51	1,39	0,84
	+	6	0,86	0,19	0,79	0,24	0,69	1,19	
GDF-15 PR [ng/ml]	-	66	5,39	2,16	5,13	2,18	1,75	13,80	0,90
	+	6	5,13	1,78	4,97	2,49	3,21	8,05	
GDF-15 PO [ng/ml]	-	66	5,79	2,36	5,41	2,70	1,91	14,66	0,85
	+	6	5,77	1,69	5,72	2,17	3,58	8,40	
Δ GDF-15 [ng/ml]	-	66	0,40	0,69	0,42	0,84	-2,08	2,21	0,25
	+	6	0,64	0,25	0,70	0,40	0,35	0,99	
R GDF-15	-	66	1,08	0,12	1,08	0,16	0,66	1,39	0,17
	+	6	1,14	0,08	1,13	0,05	1,04	1,28	
sST2 PR [ng/ml]	-	66	26,30	23,23	21,15	15,59	7,65	142,93	0,24
	+	6	18,31	11,85	15,11	9,24	6,78	40,50	
sST2 PO [ng/ml]	-	66	28,94	27,01	22,14	18,58	7,39	158,33	0,36
	+	6	20,70	13,45	16,75	13,20	7,59	45,19	
Δ sST2 [ng/ml]	-	66	2,64	4,92	1,17	4,02	-4,51	26,02	0,55
	+	6	2,40	2,33	2,64	3,88	-1,18	4,78	
R sST2	-	66	1,08	0,11	1,05	0,15	0,90	1,37	0,17
	+	6	1,13	0,13	1,12	0,11	0,91	1,28	
CysC PR [μg/ml]	-	60	6,93	2,09	6,31	3,41	2,98	12,47	0,60
	+	6	6,42	1,21	6,80	1,89	4,67	7,88	
CysC PO [μg/ml]	-	60	7,79	2,98	7,32	4,47	3,08	17,78	0,72
	+	6	7,75	1,49	7,54	2,20	5,78	9,90	
Δ CysC [μg/ml]	-	60	0,85	1,51	0,87	1,68	-2,97	5,31	0,38
	+	6	1,33	0,74	1,30	1,30	0,53	2,11	
R CysC	-	60	1,12	0,20	1,15	0,23	0,59	1,50	0,34
	+	6	1,21	0,14	1,18	0,15	1,10	1,45	

PDN – powikłania dostępu naczyniowego
PR – stężenie w osoczu przed hemodializą
PO – stężenie w osoczu po hemodializie
Δ – wzrost stężenia w osoczu w trakcie hemodializy (PO-PR)
R – stosunek stężenia (PO/PR)

* test U Manna-Whitneya
n - liczebność
SD – odchylenie standardowe
IQR – rozstęp międzykwartyłowy
Min – wartość minimalna
Max – wartość maksymalna

Wykazano istotnie statystycznie wyższą subiektywnie ocenioną aktywność fizyczną w grupie pacjentów z powikłaniami dostępu naczyniowego w porównaniu do pacjentów bez tych powikłań. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy w/w grupami chorych w zakresie parametrów takich jak wiek, BMI, czas leczenia nerkozastępczego, nikotynizm, stężenie mocznika przed i po hemodializie oraz stężenie hemoglobiny.

Tab. 56. Parametry antropometryczne, wybrane parametry biochemiczne i inne wybrane dane, a powikłania dostępu naczyniowego

	PDN	n	Średnia	SD	Mediana	IQR	Min	Max	p*
Wiek [lata]	-	66	61,77	15,76	66,5	26	28	87	0,60
	+	6	57,50	18,90	64,5	30	27	75	
BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$]	-	66	27,42	5,19	26,78	6,49	17,54	42,31	0,39
	+	6	26,47	8,80	24,66	9,81	18,26	42,46	
Czas leczenia nerkozastępczego [msc]	-	64	29,91	31,28	21,15	33,92	0,23	123,08	0,82
	+	6	53,89	75,18	34,98	51,51	0,39	200,62	
Nikotynizm [paczkołata]	-	66	16,02	20,37	9	30	0	100	0,29
	+	6	6,17	7,36	3,5	15	0	15	
Aktywność fizyczna (1-10)	-	56	1,89	1,90	1	1	1	10	0,036
	+	4	3,50	1,91	4	3	1	5	
Mocznik przed HD [mg/dl]	-	65	125,31	41,47	122,00	43,50	43,60	260,00	0,90
	+	6	123,30	20,50	128,30	20,50	86,00	143,90	
Mocznik PO [mg/dl]	-	66	42,56	14,84	42,05	19,50	14,70	80,50	0,84
	+	6	51,17	38,81	37,45	42,30	19,40	123,00	
HGB [mmol/l]	-	66	6,66	0,89	6,70	0,90	3,30	8,80	0,99
	+	6	6,53	1,52	6,85	2,30	4,60	8,60	
PDN – powikłania dostępu naczyniowego BMI – wskaźnik masy ciała (obliczony na podstawie suchej masy ciała) PO – stężenie w osoczu po hemodializie HGB – stężenie hemoglobiny w osoczu						* test U Manna-Whitneya n - liczebność SD – odchylenie standardowe IQR – rozstęp międzykwartyłowy Min – wartość minimalna Max – wartość maksymalna			

Z analizy wystąpienia powikłań dostępu naczyniowego, zdyskwalifikowano jedynie chorych hemodializowanych gościnnie (n=2) oraz utraconych z obserwacji (n=2) z uwagi na przeszczepienie nerki (n=1) oraz zmianę ośrodka dializacyjnego (n=1).

VI. DYSKUSJA

1. Zmienność stężeń oraz wpływ parametrów hemodializy na stężenia Gal-3, GDF-15, sST-2 i CysC

Zabieg hemodializy wpływa na stężenie białek w osoczu pacjentów dializowanych, a jednym z czynników warunkujących kierunek tych zmian jest rodzaj stosowanej błony dializacyjnej [98]. Badaną w niniejszej rozprawie grupę chorych, dializowano z użyciem membran niskoprzepływowych (Low Flux, LF), której struktura charakteryzuje się małą wielkością porów, co powinno utrudniać dyfuzję cząsteczek o masie > 500 Da (ang. Middle Molecules – MM [99]). Maheshwari i wsp. porównali zmiany stężenia Cystatyny C w trakcie hemodializy z użyciem membran niskoprzepływowych (LF) (wykazując wzrost jej stężenia) oraz wysokoprzepływowych (HF) (wykazując spadek jej stężenia) [97]. Na podstawie tych wyników podkreślono znaczenie Cystatyny C, której masa cząsteczkowa wynosi ok. 13 kDa, jako wskaźnika adekwatności dializy HF oraz markera klirensu toksyn średnicząsteczkowych. Potwierdzono tym samym sugestię autorów wcześniejszego badania analizującego zmienność CysC w trakcie hemodializy z użyciem membran wysokoprzepływowych, w którym to zaobserwowano spadek stężenia CysC w trakcie zabiegu, zależny głównie od objętości oczyszczonej krwi oraz ultrafiltracji [100].

Masa cząsteczkowa wszystkich badanych w niniejszej rozprawie białek przekraczała 500 Da (Gal-3 ≈ 30 kDa, GDF-15 ≈ 30 kDa, sST2 ≈ 37 kDa), zatem podobnie do CysC, nie powinny one ulegać filtracji w trakcie zabiegu.

W trakcie hemodializy i krótko po niej dochodzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej na skutek zadanej ultrafiltracji przy jednoczesnym uzupełnianiu (ang. refilling) strat z przestrzeni zewnątrznaczyniowej [101]. Schneiditz i wsp. zbadali temat kinetyki zmian przestrzeni płynowych w trakcie dializy wykazując, że dla osiągniętej w ciągu 20 minut zabiegu, średniej ultrafiltracji 0,73 litra (stanowiącej około 14% oszacowanej objętości krwi krążącej), zmierzona względna zmiana objętości krwi krążącej wyniosła średnio jedynie 7,5% [102]. W ciągu kolejnych 20 minut zabiegu prowadzonego bez ultrafiltracji zaobserwowano średni „refilling” rzędu 0,22 litra, co pozwoliło na uzupełnienie łącznie tylko 74% objętości wody wewnątrznaczyniowej usuniętej w trakcie zabiegu.

Usuwanie wolnej wody powoduje wzrost stężeń substancji nieulegających filtracji co wykazali Kabanda i wsp. oraz Kirshnamurthy i wsp. analizując m.in. zmienność stężeń

CysC u chorych dializowanych membranami LF. Badacze zaobserwowali istotny statystycznie wzrost stężenia tego białka, zanikający jednak po uwzględnieniu w analizach utraty masy ciała w trakcie zabiegu [103], [104]. Jak wykazano w cytowanych pracach, wzrost (Δ) stężenia CysC w trakcie hemodializy, w dużej mierze zależy od hemokoncentracji. Wzrost (Δ) stężenia pozostałych białek można zatem odnieść do wzrostu (Δ) stężenia CysC celem wyjaśnienia przyczyn ich zmienności. W badaniach własnych jedynie wzrost (Δ) stężenia GDF-15 wykazuje słabą, dodatnią korelację ze wzrostem (Δ) CysC. Mechanizm ten więc, przynajmniej częściowo, tłumaczyć może obserwowany w niniejszym badaniu wzrost stężeń GDF-15 w trakcie zabiegu. Ponadto w przypadku zarówno GDF-15, jak i CysC istnieje dodatnia korelacja wzrostu stężeń (Δ) z wartością zadanej ultrafiltracji. Hemokoncentracja tłumaczy również dodatnią korelację stężenia GDF-15 po hemodializie (PO), stężenia CysC przed (PR) i po (PO) hemodializie oraz wzrostu (Δ) i stosunku (R) stężeń tych białek ze stopniem przewodnienia chorego. Pacjenci w większym stopniu przewodnieni wymagają zastosowania wyższej ultrafiltracji, co wiąże się z większym nasileniem hemokoncentracji u tych pacjentów. Stężenia Gal-3 oraz sST2 nie wykazują korelacji ani ze wzrostem (Δ) CysC ani z wartością ultrafiltracji, toteż trudno przypisać hemokoncentracji rolę w zmienności ich stężeń. Warto ponadto zauważyć współistnienie słabych, lecz istotnych statystycznie, ujemnych korelacji wzrostu (Δ) oraz stosunku (R) stężeń Gal-3, GDF-15 i sST2 z prędkością przepływu krwi w trakcie hemodializy, przy jednoczesnym braku takich zależności dla Cystatyny C, co silnie sugeruje wpływ innego mechanizmu na stężenia tych białek.

Zgodnie z wiedzą Autora, niniejsza rozprawa to pierwsze badanie oceniające zmienność stężenia GDF-15 w trakcie hemodializy, zatem jej wyniki wzbogacają aktualną wiedzę naukową.

Według Autora, jedynie w dwóch opublikowanych pracach oceniano zmienność stężenia sST2 w trakcie HD. Pierwsze z nich przeprowadzili Mueller i wsp., skupiając się na porównaniu stężeń markerów chorób sercowo-naczyniowych i ich zmienności w trakcie hemodializy w zależności od użytej błony dializacyjnej (Low Flux vs. High Flux) [105]. Badaniem objęto grupę 28 hemodializowanych pacjentów, wykazując brak zmienności stężenia sST2 w trakcie dializy, niezależnie od używanego dializatora, co świadczy o fakcie nieprzenikania sST2 przez błonę dializacyjną. Z kolei Mancianti i wsp. porównali stężenia sST2 przed i po hemodializie, do obrazu echokardiograficznego oraz ryzyka

sercowo-naczyniowego u 40 hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [106]. Zaobserwowali oni niewielką zmienność (ok. 12% spadek) stężenia sST2, wskazując poprawę funkcji skurczowej serca, wtórną do usunięcia nadmiaru wody w trakcie hemodializy, jako potencjalny mechanizm tłumaczący ten wynik. Autorzy zaobserwowali jednak brak korelacji sST2 z parametrami hemodializy (poza czasem leczenia nerkozastępczego) i nie przedstawili danych statystycznych na poparcie powyższej tezy oraz nie odnieśli zmienności stężenia sST2 do zadanej ultrafiltracji, zmiany masy ciała czy też zmiany frakcji wyrzutowej w trakcie zabiegu. W badaniach własnych, stężenie sST2 w trakcie dializy wzrastało średnio o $8 \pm 11\%$, a wzrost był zależny od parametrów dializacyjnych, takich jak prędkość przepływu krwi oraz objętość oczyszczonej krwi. Biorąc pod uwagę, wykazaną przez wspomnianych autorów, umiarkowanie silną, ujemną korelację ($R = -0,502$, $p=0,01$) frakcji wyrzutowej ze stężeniem sST2, oczekiwaną zmianą byłby zatem raczej spadek niż wzrost stężenia tego markera. Inną przyczyną mogącą tłumaczyć obserwowany w niniejszym badaniu wzrost stężeń zarówno GDF-15 jak i sST2 jest wspomniane wcześniej zjawisko ogłuszenia miokardium, które może występować w trakcie hemodializy. Topf i wsp. zbadali stężenia sST2 oraz GDF-15 u pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią Takotsubo, w której jak dowiedli Pelliccia i wsp., ogłuszenie wydaje się być jednym z czynników patogenetycznych. [107], [108]. Autorzy wykazali wyższe stężenia sST2 i GDF-15 w grupie chorych z kardiomiopatią Takotsubo, w porównaniu do grupy chorych z kardiomiopatią niedokrwienną oraz rozstrzeniową, jednocześnie nie obserwując związku stężeń tych białek z wartością lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF - ang. Left Ventricle Ejection Fraction) oraz ze stężeniem kreatyniny.

Autor niniejszej rozprawy nie dotarł do żadnych innych informacji w piśmiennictwie, dotyczących zmienności stężeń sST2 i GDF-15 w trakcie hemodializy, a tym bardziej odnoszących ową zmienność do zjawiska ogłuszenia miokardium występującego w trakcie hemodializy, zatem temat ten wydaje się być wartym dalszych badań.

W badaniu przeprowadzonym w 2018 r. z udziałem 17 pacjentów leczonych codzienną domową hemodializą z użyciem membran wysokoprzepływowch i niską prędkości przepływu dializatu, Leclerc i wsp. wykazali wzrost klirensu cząstek średnich (MM), wyrażony wzrostem współczynnika redukcji stężenia β_2 mikroglobuliny, oraz wzrost klirensu mocznika, wyrażony wzrostem Kt/V, wraz ze zwiększeniem szybkości przepływu krwi [109]. W niniejszej rozprawie, jedynym białkiem, którego spadek stężenia

obserwowano w trakcie zabiegu jest Gal-3. Wynik ten zgodny jest z trzema wcześniej przeprowadzonymi badaniami. W pierwszym z nich Collister i wsp. zbadali zmienność markerów sercowych w trakcie hemodializy, w grupie 178 chorych, hemodializowanych przy użyciu membran wysokoprzepływowch [110]. U każdego pacjenta wykonali co najmniej 24 oznaczenia na przestrzeni 6 miesięcy leczenia. Autorzy zwrócili uwagę na istotny statystycznie, średnio 57,9% spadek stężenia Gal-3, wtórny do klirensu tego białka w trakcie zabiegu na skutek dyfuzji przez błonę dializacyjną lub adsorpcji do niej. Na poparcie tej hipotezy podkreślono, że Gal-3 należy do toksyn średnicząsteczkowych (MM) i może być usuwana w trakcie zabiegów z użyciem membran wysokoprzepływowch (HF), o czym świadczą dodatkowo wykazane powiązania pomiędzy redukcją stężenia Gal-3 a dłuższym czasem trwania hemodializy i większą objętością oczyszczonej krwi. Z kolei wzrost stężenia Gal-3 obserwowano wraz ze wzrostem ultrafiltracji, co sugerowało hemokoncentrację jako potencjalny mechanizm tłumaczący taką zmianę.

W drugiej pracy, Roberts i wsp. zbadali wpływ hemodializy, resztkowej funkcji nerek i obrazu echokardiograficznego, na stężenia markerów sercowych wśród których znalazła się również Gal-3 [111]. Badaniem objęto 23 chorych dializowanych „w większości” z użyciem membran wysokoprzepływowch (HF). Wykazano średnio 50% spadek stężenia Gal-3 w trakcie hemodializy, przy jednoczesnym braku związku z ubytkiem masy ciała lub zadaną ultrafiltracją.

Istotną różnicą niniejszej rozprawy względem zacytowanych wyżej badań, jest rodzaj stosowanego dializatora (niskoprzepływowch (LF), w tejże pracy, wysokoprzepływowch (HF), we wcześniejszych badaniach). Masa Gal-3 wynosi ok. 30 kDa, co powinno uniemożliwić jej przenikanie przez pory w stosowanych błonach [33]. W trzecim badaniu, Meijers i wsp., studiując nerkowy metabolizm Gal-3, m.in. w populacji chorych z niewydolnością serca i nerek, celem określenia oddializowalności Gal-3, sprawdzali stężenie tego białka we krwi 16 pacjentów dializowanych z użyciem błon LF [112]. Próbkę pobrano bezpośrednio z linii tętniczej oraz żyłnej dializatora, po 30 min od rozpoczęcia zabiegu. Co ciekawe, autorzy wykazali średnio o 26% niższe stężenia Gal-3 w linii żyłnej, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia kreatyniny o średnio 449% co dowodziło, że białko to ulega eliminacji w trakcie dializy z użyciem błon niskoprzepływowch (LF), jednak z mniejszą skutecznością niż kreatynina. Obserwowany w cytowanym badaniu oraz w niniejszej rozprawie spadek Gal-3, może wynikać z osadzania się tego białka na

membranie dializatora. Pomimo wysokiej biokompatybilności membran stosowanych u badanych pacjentów, Urbani i wsp. udowodnili możliwość osadzania się białek osocza na membranie dializatora Helixonowego [113]. Trudno zatem znaleźć inne wytłumaczenie dla spadku stężenia tej substancji w trakcie hemodializy, zwłaszcza, że spadek stężenia Gal-3 był istotnie statystycznie większy w grupie chorych dializowanych z użyciem błony Helixonowej względem błony Polinefronowej oraz względem grupy dializowanej nieznaną błoną (nie wykazano różnic pomiędzy membraną Helixonową a Polisulfonową). Ponadto obserwuje się istotną statystycznie ujemną korelację zadanego przepływu krwi z Δ oraz R Gal-3 w trakcie dializy, co oznacza, że wraz ze wzrostem przepływu stężenie Gal-3 w czasie zabiegu ulega większemu spadkowi. Podobne korelacje obserwuje się w przypadku GDF-15 i sST2, zatem możliwe jest, że każde z tych białek ulega w pewnym stopniu adsorpcji do membrany.

Zwraca uwagę brak korelacji wzrostu (Δ) stężeń badanych białek z czasem hemodializy, a parametr ten, obok przepływu krwi przekłada się bezpośrednio na większą objętość oczyszczonej krwi. Po przeanalizowaniu korelacji stężeń Gal-3, sST2, GDF-15 oraz CysC z objętością oczyszczonej krwi, wykazano przeciętnie silną dodatnią korelację tego parametru ze stężeniami CysC przed i po zabiegu, co biorąc dodatkowo pod uwagę obserwowane wyższe stężenia CysC w grupie dializowanej dializatorem Polisulfonowym o dużej powierzchni (2,2 m²), u chorych o wysokim wskaźniku BMI, wskazuje, że korelacje te są wtórne do konieczności usunięcia większej ilości toksyn w grupie chorych z silniej upośledzoną resztkową funkcją nerek). Objętość oczyszczonej krwi ujemnie koreluje również ze wzrostem (Δ) oraz stosunkiem (R) stężeń sST2, co zdaniem autora sugeruje, że owo białko ulega w pewnym stopniu adsorpcji do membrany bądź mniej prawdopodobnie, dyfuzji przez błonę.

Spadek stężenia Gal-3 zachodzić mógłby również wtórnie do zmniejszenia się jej produkcji in vivo w trakcie hemodializy. Okres półtrwania Gal-3 w ludzkim organizmie nie jest znany, jednak w pracy John i wsp. wykazali, że po podaniu myszom ludzkiej Gal-3 pozbawionej N-końca (ang. NH(2)-terminally truncated form of galectin-3), jej czas półtrwania, wynosił ok. 3 godzin [114]. Możliwe więc jest, że eliminacja Gal-3 z organizmu ludzkiego zachodzi z podobną szybkością. W wynikach niniejszego badania Autor wykazał słabą ujemną korelację Δ Gal-3 z kreatyniną, oraz Δ i R Gal-3 z eGFR, co może świadczyć o roli resztkowej funkcji nerek w eliminacji tego białka w trakcie zabiegu. Nie wykazano jednak korelacji Δ Gal-3 ze stężeniami CysC, co każe traktować tę

hipotezę z dużą ostrożnością. Biorąc pod uwagę, iż jedynym źródłem Gal-3 w ludzkim organizmie jest jej endogenna produkcja, a czas zabiegu wynosił średnio ok. 3,5h (216 ± 23 min) zwyczajne zmniejszenie produkcji Gal-3 w trakcie zabiegu mogłoby być również możliwym wytłumaczeniem obserwowanych zmian. Niełatwo jednak znaleźć przyczynę, dla której endogenna synteza Gal-3 miałaby zmniejszyć się w trakcie HD, więc hipoteza ta najprawdopodobniej jest błędna.

Co ciekawe, w wynikach badania własnego obserwowano brak różnic w zakresie stężeń Gal-3, GDF-15 i CysC pomiędzy grupami dializowanymi z użyciem różnych dostępów dializacyjnych. Wytworzenie dostępu naczyniowego zawsze związane jest z wyższym ryzykiem powikłań dla pacjenta. W obejmującej 200 badań metaanalizie, porównującej rodzaje dostępów naczyniowych w aspekcie ich drożności, powikłań infekcyjnych oraz śmiertelności, Almasri i wsp. wskazali na wyższą śmiertelność chorych hemodializowanych z użyciem cewnika dializacyjnego w porównaniu do chorych z wytworzoną przetoką dializacyjną [115]. Wyższa śmiertelność w tej grupie chorych związana jest z większym ryzykiem powikłań infekcyjnych co wykazał m.in. Krzanowski i wsp. [116].

Pomimo niższej śmiertelności w grupie pacjentów hemodializowanych z użyciem przetoki dializacyjnej, również ten rodzaj dostępu obarczony jest powikłaniami. Jak wykazali Iwashima i wsp., wytworzenie przetoki dializacyjnej prowadziło do istotnych zmian hemodynamicznych, w tym redukcji ciśnienia tętniczego, wzrostu rzutu serca i wystąpienia echokardiograficznych wykładników dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca, a także wzrostu stężenia peptydu natriuretycznego A (ANP) i B (BNP) [117]. Należy jednak zauważyć, że w cytowanym badaniu obserwowano chorych przed i we wczesnym okresie (do 14 dni) po wytworzeniu przetoki.

Ponadto, obserwując wpływ przetoki na zapotrzebowanie miokardium lewej komory na tlen, Bos i wsp. stwierdzili brak zmian w minutowym zapotrzebowaniu po jej zamknięciu przez ucisk. Autorzy wyjaśniając swoje obserwacje, sugerują, że wzrost zapotrzebowania na tlen wtórny do zwiększonego powrotu żylnego i większego obciążenia wstępnego (preload), jest równoważony przez spadek częstości rytmu serca i zmniejszony opór obwodowy i mniejsze obciążenie następcze (afterload) [118].

Fizjologiczne mechanizmy kompensacyjne mają jednak swoje ograniczenia. Basile i wsp. wykazali, że wysokie prędkości przepływu w przetoce dializacyjnej (>2000ml/min) wiążą

się z wyższym ryzykiem rozwinięcia niewydolności serca [119]. Jednocześnie, w badaniu Unger i wsp. przeprowadzonym na pacjentach z wytworzoną przetoką dializacyjną, zamkniętą chirurgicznie po uprzednim przeszczepieniu nerki, obserwowano regresję echokardiograficznych wykładników niewydolności serca w ciągu 1 i 21 miesiąca po zabiegu [120]. Wårja i wsp., opisali ciekawy przypadek kliniczny 18-letniego, hemodializowanego pacjenta, u którego doszło do rozwoju niewydolności serca z wysokimi wartościami NT-proBNP, wtórnej do wysokiej szybkości przepływu przez krwi „wysoką” przetokę dializacyjną. Objawy narastającej duszności pierwotnie związane były ze zbyt wysokimi przyborami masy ciała pomiędzy hemodializami, a wobec braku poprawy po zwiększeniu ultrafiltracji oraz spadków ciśnienia tętniczego w trakcie hemodializy, diagnostyka została poszerzona o pomiar prędkości przepływów przez przetokę dializacyjną oraz okoliczne naczynia. Wykazana prędkość przepływu w tętnicy ramiennej wyniosła >3000 ml/min, wobec czego zdecydowano najpierw o plastyce przetoki, a wobec nieskuteczności tej interwencji, po 3 miesiącach stare zespolenie zamknięto i wytworzono nową przetokę na dystalnej części przedramienia, uzyskując spadek prędkości przepływu do ok. 1300 ml/min, spadek stężenia NT-proBNP oraz redukcję duszności [121]. Podobny przypadek, nieopublikowany, obserwowano u jednego z chorych niniejszej grupy badanej – wysokie przepływy w przetoce dializacyjnej prowadziły do rozwoju niewydolności serca z gromadzeniem się płynu w jamie otrzewnej, wymagającego paracentez średnio raz na 1-2 tygodnie. Po zamknięciu przetoki i konwersji dostępu dializacyjnego na cewnik tunelizowany, uzyskano poprawę samopoczucia pacjenta oraz zmniejszenie częstości paracentez do jednej na 1-2 miesiące. Oba te przypadki świadczą o istotnym wpływie obecności przetoki dializacyjnej na objawy niewydolności serca. W obu przypadkach jednak, przyczyna została rozpoznana stosunkowo późno, co prowadziło do leczenia niewydolności serca, a nie zapobieżeniu jej rozwojowi.

W kontekście wpływu przetoki dializacyjnej na rozwój niewydolności serca i zwiększony preload, wartymi przytoczenia są wyniki badań Frunza i wsp. oraz Xu i wsp. (przeprowadzonych na modelach zwierzęcych), a także Bartunek i wsp. (przeprowadzonych na pacjentach z niewydolnością serca), dowodzące wpływu przeciążenia ciśnieniowego na wzrost stężenia i ekspresji odpowiednio Gal-3, GDF-15 i sST2 [62], [75], [122]. Biorąc pod uwagę wyniki tych publikacji, oczekiwanym wynikiem niniejszej rozprawy byłaby obserwacja wyższych stężeń badanych białek w osoczu

chorych dializowanych z użyciem tego rodzaju dostępu naczyniowego. Zgodnie z wiedzą autora, nie powstała jednak żadna praca oceniająca wpływ dojścia dializacyjnego na stężenia Gal-3, GDF-15 i sST2. Być może zacytowane wcześniej zmiany hemodynamiczne, a dokładniej zmniejszony afterload, równoważący zwiększony preload, jest przyczyną braku różnic pomiędzy grupami. Ponadto, powikłania przetoki dializacyjnej pod postacią niewydolności serca nie są częste. Zgłębienie tego tematu wymagałoby zatem włączenia do badania większej ilości chorych dializowanych z użyciem przetoki dializacyjnej oraz dłuższego czasu obserwacji grupy. Niezależnie od stosowanego dostępu, wszyscy pacjenci hemodializowani, są a priori obciążeni wyższym preload z powodu tendencji do retencji płynów, a sam zabieg hemodializy zmniejsza obciążenie wstępne poprzez redukcję objętości osocza. Być może zatem zmiany hemodynamiczne powodowane przez przetokę dializacyjną, w połączeniu z mechanizmami kompensacyjnymi, są jedynie „kroplą w morzu” obciążenia objętościowego miokardium w tej grupie chorych.

W niniejszym badaniu nie wykazano związku pomiędzy stężeniem Gal-3, GDF-15 i sST2, a wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych, jednak w opinii Autora temat wpływu przetoki dializacyjnej na przeciążenie mięśnia sercowego i stężenia badanych białek jest warty dalszych badań.

Obserwowana w wynikach niniejszego badania korelacja stężenia CysC przed zabiegiem z tygodniową ilością zabiegów związana jest najprawdopodobniej z lepszą resztkową funkcją nerek, a zatem również niższym stężeniem CysC, u chorych wymagających rzadszych hemodializ (2 w tygodniu)

Stężenia CysC były skorelowane z czasem trwania zabiegu prawdopodobnie z tego samego względu - lepsza resztkowa funkcja nerek nie wymaga wydłużania czasu hemodializ.

Kolejnym parametrem, który wydaje się stać w zgodzie z postawioną hipotezą, jest fakt korelacji czasu leczenia nerkozastępczego ze stężeniami CysC. Resztkowa funkcja nerek pacjentów dializowanych ulega stałemu pogorszeniu w średnim tempie 0,18-0,33 ml/min/msc na skutek czynników takich jak wyjściowa przyczyna PChN, kontakt krwi z błoną dializacyjną, czy też urazów niedokrwiennych (ang. ischemic insults), do których dochodzi w trakcie hemodializy [123] .

2. Związek stężeń Gal-3, GDF-15, sST2 z ryzykiem zgonu i powikłań

W badaniach własnych Autor wykazał istotnie statystycznie wyższe stężenia sST2 przed oraz po HD w grupie zmarłych pacjentów. Wykazano ponadto związek zlogarytmowanego stężenia sST2 z ryzykiem zgonu, jednocześnie nie obserwując ich związku z ryzykiem rozwinięcia powikłań. W modelu wieloczynnikowym wysokie stężenie sST2 było niezależnym od wieku, płci i BMI czynnikiem ryzyka zgonu. W 2021 r. Guo i wsp. opublikowali metaanalizę dotyczącą sST2 i przewlekłej choroby nerek, w której podsumowali wyniki 15 badań obejmujących grupę łącznie 11,063 pacjentów [124]. 6 z 15 prac włączonych do metaanalizy, zgłębiało tematykę sST2 w kontekście śmiertelności chorych hemodializowanych. Zhang i wsp., Seo i wsp., Feldreich i wsp., Wang i wsp., oraz Hammer i wsp. wykazali, że wyższe stężenia sST2 wiążą się z wyższym ryzykiem zgonu w tej grupie pacjentów [125]–[129]. Obokata i wsp. dowiódł natomiast użyteczności zarówno sST2 jak i Gal-3 jako biomarkerów ryzyka zgonu wśród chorych hemodializowanych [130]. Podsumowując wyniki tych badań w swojej metaanalizie Guo i wsp. określili współczynnik ryzyka zgonu dla sST2 na 2.72 (95%CI 1.65-4.49, $p \leq 0.001$) [124]. Podobnie jak w niniejszym opracowaniu Kim i wsp. wykazali, że $\log sST2$ jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (HR, 1.589; 95% CI, 1.016–2.484; $p = 0.042$) [131]. W tej samej pracy stwierdzono brak takiego związku dla $\log Gal-3$.

Stężenia sST2 przed i po HD były także słabo ujemnie skorelowane z Kt/V. Rozpatrując tę korelację z perspektywy niższej śmiertelności chorych z niższymi stężeniami sST2, należałoby podkreślić celowość przeprowadzania efektywnych hemodializ i tym samym utrzymywania wskaźnika Kt/V w zalecanych przez KDOQI granicach.

Arbitralny podział stężenia sST2 wg mediany oraz kwartyli, spowodował przekształcenie zmiennej ciągłej w nominalną, co wiąże się ze zmniejszeniem istotności statystycznej. Mimo to, wykazano większe ryzyko zgonu w grupie chorych ze stężeniem sST2 przed HD powyżej mediany oraz większe ryzyko zgonu wraz ze wzrostem kwartyli stężeń sST2 po HD. Na podstawie wyników badań własnych, ryzyko zgonu wydaje się być proporcjonalne do stężenia sST2 i poszukiwanie jednego punktu odcięcia może nie być konieczne.

W niniejszej rozprawie wskazano, że stężenie sST2 w sposób istotny statystycznie pozwala na identyfikację pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem zgonu w populacji chorych hemodializowanych niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, chorób towarzyszących czy też aktualnego stanu chorego. Wyniki

niniejszej pracy są obiecujące i pozwalają zasugerować wykorzystanie sST2 w praktyce klinicznej do identyfikacji chorych o podwyższonym ryzyku zgonu.

Autor niniejszej rozprawy, pragnie zwrócić uwagę czytelników, iż w wielu pracach naukowych, również zacytowanych w niniejszej rozprawie, ST2 (IL1RL-1) błędnie tłumaczony jest jako suppression of tumorigenicity 2. W rzeczywistości, suppression of tumorigenicity jest genem, o takiej samej nazwie skróconej (ST2), który bierze udział w nowotworzeniu [132]. Wszystkie zacytowane prace zostały przez Autora przeanalizowane i w każdej z nich, na podstawie informacji zawartych we wstępie, autorzy opisywali w rzeczywistości (s)ST2 będące receptorem dla IL-33, a błąd został popełniony jedynie w próbie rozwinięcia skrótu. Zgodnie z wiedzą autora, ST2 (IL1RL-1) nie ma pełnej nazwy poza rozwinięciem skrótu IL1RL-1 – ang. Interleukin 1 receptor like 1 - receptor IL-1 podobny 1.

Na podstawie metaanalizy opracowanej przez Zhang i wsp., opublikowanej w 2019 r., podsumowującej relację stężenia Gal-3 i zgonu chorych z PChN (do której włączono dane 5 badań, z których 4 przeprowadzone zostały na pacjentach hemodializowanych) wynika, że Gal-3 jest dobrym markerem podwyższonego ryzyka zgonu w populacji chorych na PChN, ale nie sprawdza się w populacji pacjentów hemodializowanych [133]. Hogas i wsp., Ko i wsp., Obokata i wsp. oraz Drechsler i wsp. w swoich pracach potwierdzają rolę Gal-3 jako niezależnego wskaźnika ryzyka zgonu wśród chorych hemodializowanych [44], [134]–[136]. Jednakże, po połączeniu danych ze wszystkich tych badań, wykazano brak związku stężenia Gal-3 z ryzykiem zgonu (HR 1.171, 95% CI 0.963–1.425). Autorzy metaanalizy, sugerując ostrożność w używaniu Gal-3 do oceny ryzyka zgonu, wskazują jednak ograniczenia swojej pracy, a w szczególności potencjalne czynniki nieuwjęte w analizowanych badaniach, mogące wpływać na wyniki. Warto zauważyć istotną różnicę pomiędzy grupami badanymi w zacytowanych badaniach. Przede wszystkim, grupa z badania 4D to pacjenci chorzy na cukrzycę typu 2, podczas gdy w pozostałych 3 pracach, odsetek pacjentów z cukrzycą wahał się pomiędzy 21,5 – 45,4%. Ponadto, jedynie Hogas i wsp. w swoim badaniu zamieścili informację o rodzaju stosowanej membrany (HF). Jak wskazano w niniejszej rozprawie, czynniki te mają kluczowe znaczenie przy określaniu stężenia Gal-3, białka prawdopodobnie ulegającego adsorpcji do membrany dializatora niskoprzepływowego (LF), którego stężenie może spaść blisko o 50% w trakcie hemodializy z użyciem membran wysokoprzepływowych (HF) [111]. Ponadto, pomimo braku wykazanych w niniejszej rozprawie różnic w stężeniu

Gal-3 pomiędzy grupą chorych z DM, a grupą bez tej choroby, pamiętać należy, że Gal-3 odgrywać może istotną rolę w patogenezie powikłań cukrzycy, chociażby nefropatii cukrzycowej [38], [137]. Pewne jest, że rola Gal-3 jako wskaźnika ryzyka zgonu u chorych hemodializowanych, wymaga dalszych badań, na dużych grupach chorych, uwzględniając choroby towarzyszące oraz parametry hemodializy, wśród których nie powinno zabraknąć rodzaju stosowanej membrany.

Zgodnie z wiedzą autora, nie powstała żadna metaanaliza omawiająca związek GDF-15 z ryzykiem zgonu w grupie chorych hemodializowanych. Przeanalizowano 8 dostępnych prac opisujących tę zależność, w których wskazano rolę GDF-15 jako silnego wskaźnika ryzyka zgonu, niezależnie od czynników takich jak wiek, płeć, stężenie CRP, albuminy oraz eGFR, historia chorób sercowo-naczyniowych czy cukrzycy [138]–[144]. Wykazano również związek GDF-15 z ryzykiem wystąpienia powikłań w grupie chorych hemodializowanych. Czas obserwacji pacjentów w zacytowanych wyżej badaniach był różny i wynosił od 2 do aż ponad 13 lat. W niniejszej rozprawie nie obserwowano takiego powiązania, co być może związane było ze zbyt małą grupą badaną, zbyt krótkim czasem obserwacji lub innym doborem grupy badanej.

3. Ograniczenia pracy

Brak obserwowanego w niniejszej rozprawie związku stężeń Gal-3 i GDF-15 ze śmiertelnością oraz ryzykiem rozwinięcia powikłań, spowodowany może być przede wszystkim stosunkowo małą grupą badaną oraz krótkim czasem obserwacji, przekładającym się na stosunkowo niewielki odsetek obserwowanych powikłań. Świadczyć o tym może wykazany w niniejszej rozprawie brak korelacji znanych czynników ryzyka takich jak nikotynizm, niskie stężenie HGB czy niskie BMI będące wyrazem niedożywienia, dla których powiązania z ryzykiem wystąpienia zgonu zostały wykazane w innych badaniach, w tym metaanalizach [145]–[148].

Ponadto, niezwykle istotną kwestią jest dobór grupy. Autor niniejszej dysertacji miał na celu sprawdzenie użyteczności Gal-3, GDF-15 i sST2 jako wskaźników śmiertelności w populacji hemodializowanych chorych bez względu na ich aktualny stan oraz choroby towarzyszące. Autorzy większości cytowanych prac obierali dużo bardziej restrykcyjne kryteria włączenia i wyłączenia, wykluczając z badań m.in. chorych hemodializowanych przez zbyt krótki okres, z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi takimi jak ciężka niewydolność serca czy też choroby nowotworowe. W praktyce klinicznej jednak, najbardziej cennym wskaźnikiem biochemicznym byłoby białko, które niezależnie od innych czynników, wskaże ryzyko wystąpienia określonego zdarzenia. Z uwagi na niewielką liczebność badanej grupy, autor rozprawy nie wykluczył pacjentów z chorobami nowotworowymi (n=13), z aktywnym stanem zapalnym i po przebytej operacji w ciągu miesiąca (n=5), z chorobami autoimmunologicznymi (n=11), ze stopą cukrzycową i aktywnym owrzodzeniem (n=6), gdyż skutkowałoby to istotnym zmniejszeniem liczby objętych badaniem pacjentów (z 76 do 44), co mogłoby ograniczyć wartość badania i zredukowałoby ilość obserwowanych zgonów z 20 do zaledwie 11. Z drugiej jednak strony, badając różnice w stężeniach Gal-3, GDF-15 i sST2 w wyżej wymienionych grupach pacjentów, wykazano brak różnic pomiędzy grupami, co zmniejsza prawdopodobieństwo zakłócającego wpływu tych jednostek chorobowych na wyniki badania.

Wysunięcie hipotezy dotyczącej ogłuszenia miokardium jako jednej z przyczyn wzrostu stężenia sST2 i GDF-15 w trakcie hemodializy, powinno być zweryfikowane przez większą ilość zebranych danych. Uzupełnienie niniejszych wyników o pomiary echokardiograficzne zarówno przed jak i po hemodializie, zapis elektrokardiograficzny

oraz pomiary parametrów życiowych takich jak ciśnienie tętnicze oraz tętno, z pewnością pomogłoby we właściwej interpretacji wyników oraz pomogłoby w potwierdzeniu, bądź też obaleniu postawionej tezy. Dodatkowo, pomiar parametrów biochemicznych takich jak hsTnT, NT-proBNP czy też albumina i białko całkowite, pozwoliłoby odnieść stężenie i zmienność stężeń Gal-3, GDF-15, sST-2 i CysC do aktualnie używanych parametrów sercowo-naczyniowych oraz do stanu odżywienia pacjenta.

Brak wykazanych różnic pomiędzy grupami chorych dializowanych z użyciem różnych rodzajów dostępu naczyniowego, mógł wynikać z zebrania zbyt małej ilości danych. Informacje dotyczące wysokości oraz prędkości przepływu krwi w przetoce dializacyjnej mogłyby pozwolić na przeprowadzenie dodatkowych testów statystycznych w celu dokładniejszej oceny wpływu przetoki na stężenia badanych białek.

Innym ograniczeniem niniejszej rozprawy jest źródło uzyskania części danych (takich jak stopień aktywności fizycznej, ilość wypalonych papierosów, diureza, choroby współistniejące oraz stosowane leki), które pozyskiwane były bezpośrednio od pacjentów. Celem minimalizacji wpływu tego ograniczenia, informacje dotyczące chorób przewlekłych oraz stosowanych leków, uzupełniono o dane dostępne w dokumentacji medycznej Stacji Dializ.

VII. WNIOSKI

1. Zmienność stężeń Gal-3, GDF-15 i sST2 w trakcie hemodializy

Zabieg hemodializy powoduje obniżenie stężenia Gal-3 oraz wzrost stężeń GDF-15 i sST2 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

2. Zależności między stężeniami Gal-3, GDF-15 i sST2, a parametrami hemodializy

GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15)

Większa ultrafiltracja wpływa na większy wzrost stężenia GDF-15 w trakcie zabiegu hemodializy, wtórnie do zjawiska hemokoncentracji.

Większa prędkość przepływu krwi wpływa na mniejszy wzrost stężenia GDF-15 w trakcie zabiegu hemodializy.

Czas trwania zabiegu, objętość oczyszczonej krwi, powierzchnia i materiał błony dializacyjnej, rodzaj stosowanego dostępu dializacyjnego oraz tygodniowa ilość zabiegów nie wpływają na stężenia GDF-15 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

Gal-3 (Galektyna 3)

Większa prędkość przepływu krwi wpływa na większy spadek stężenia Gal-3 w trakcie zabiegu hemodializy.

Materiał stosowanej błony dializacyjnej wpływa na wielkość spadku stężenia Gal-3 w trakcie hemodializy prawdopodobnie wtórnie do adsorpcji białek do błony dializacyjnej.

Wartość ultrafiltracji, czas trwania zabiegu, objętość oczyszczonej krwi, powierzchnia błony dializacyjnej, rodzaj stosowanego dostępu dializacyjnego oraz tygodniowa ilość zabiegów nie wpływają na stężenia Gal-3 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

sST2

Większa prędkość przepływu krwi oraz większa objętość oczyszczonej krwi wpływają na mniejszy wzrost stężenia sST2 w trakcie zabiegu hemodializy.

Materiał stosowanej błony dializacyjnej wpływa na wielkość wzrostu stężenia sST2 w trakcie hemodializy prawdopodobnie poprzez adsorpcję białek do błony dializacyjnej.

Wartość ultrafiltracji, czas trwania zabiegu, powierzchnia błony dializacyjnej, rodzaj stosowanego dostępu dializacyjnego oraz tygodniowa ilość zabiegów nie wpływają na stężenia sST2 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

3. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu, powikłań sercowo-naczyniowych i powikłań dostępu naczyniowego, a stężeniami Gal-3, GDF-15 i sST2.

Stężenia sST2 są związane z wyższym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny w populacji hemodializowanych pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

Niższe wartości stężeń sST2 przed i po hemodializie są związane z wyższymi wartościami Kt/V, co wskazuje na użyteczność tego wskaźnika jako celu terapeutycznego.

Stężenia Gal-3 i GDF-15 nie są związane z ryzykiem zgonu w populacji hemodializowanych pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

Stężenia Gal-3, GDF-15 i sST2 nie są związane z ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i powikłań dostępu naczyniowego w populacji hemodializowanych pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek.

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Przewlekła choroba nerek dotyka 11-15% społeczeństwa, co zgodnie z danymi GUS na 2017 r. stanowi około 4,5 miliona chorych w Polsce. Jej rozpoznanie często stawiane jest w zaawansowanym stadium, z uwagi na późne pojawienie się poważniejszych dolegliwości, a istniejące już uszkodzenie funkcji nerek jest zazwyczaj nieodwracalne. W schyłkowej niewydolności nerek konieczne staje się rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, którego najczęściej stosowaną formą jest hemodializa. W trakcie zabiegu krew pacjenta oczyszczana jest z toksyn i nadmiaru wody przy użyciu dializatora. Chorzy hemodializowani, narażeni są na wyższe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz infekcyjnych, a w konsekwencji ryzyko zgonu w tej grupie jest aż 12,6 razy wyższe niż wśród ludzi zdrowych. Hemodializa wywiera olbrzymi wpływ na stan hemodynamiczny układu krążenia, powodując m.in. wzrost częstości rytmu serca i oporu naczyniowego, spadek objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca, zaburzenia perfuzji wieńcowej oraz kurczliwości mięśnia sercowego skutkując ogłuszeniem mięśnia sercowego.

W ostatnich latach wiele badań poświęconych jest wskaźnikom uszkodzenia, przeciążenia i niewydolności serca oraz markerom podwyższonego ryzyka zgonu i powikłań takim jak Galektyna 3 (Gal-3), Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), czy sST2. Celem badania była ocena zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 oraz sST2 w trakcie hemodializy, ocena zależności stężeń Gal-3, GDF-15 oraz sST2 od parametrów hemodializy oraz ocena związku pomiędzy stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2, a ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny oraz ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i dostępu naczyniowego.

Badaniem objęto 76 chorych hemodializowanych w Stacji Dializ SPSK-2 PUM w Szczecinie. Wszyscy chorzy dializowani byli z użyciem membran niskoprzepływowych (Low Flux). Do badania kwalifikowano chorych w wieku > 18 r.ż., leczonych metodą hemodializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Kryterium dyskwalifikacji był ciężki stan chorego uniemożliwiający wyrażenie świadomej zgody. Od pacjentów pobrano próbki krwi przed rozpoczęciem i po zakończeniu hemodializy. Zebrano również dane dotyczące wieku, wzrostu, międzodializacyjnych przyborów masy ciała, suchej masy ciała, wszystkich chorób współistniejących oraz stosowanych leków, historii przewlekłej niewydolności nerek z uwzględnieniem jej przyczyny, daty rozpoczęcia

hemodializoterapii i daty ew. przeszczepienia nerki w przeszłości, rodzaju dojścia dializacyjnego, parametrów dializoterapii.

Wykazano spadek stężenia Gal-3 i wzrost stężenia GDF-15 i sST2 w osoczu chorych hemodializowanych w trakcie zabiegu. Wykazano zależność wartości zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 i sST2 z parametrami takimi jak prędkość przepływu krwi i wartość ultrafiltracji. Spośród badanych białek jedynie stężenie sST2 istotnie różniło się pomiędzy grupami żywych i zmarłych pacjentów. Logarytm stężenia sST2 zarówno przed jak i po hemodializie, był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu zarówno w analizie jednoczynnikowej (odpowiednio HR 3,179; 95%CI 1,492 - 6,777; p=0,0027 oraz HR 3,011, 95%CI 1,447 - 6,264; p=0,0032) jak i wieloczynnikowej uwzględniającej również wiek, płeć męską oraz BMI (odpowiednio HR 2,776, 95%CI 1,306 - 5,903; p=0,0080 oraz HR 2,496; 95%CI 1,224 - 5,090; p=0,012).

Zabieg hemodializy powoduje obniżenie stężenia Gal-3 oraz wzrost stężeń GDF-15 i sST2. Parametry takie jak wartość ultrafiltracji, prędkość przepływu krwi, objętość oczyszczonej krwi i materiał stosowanej błony dializacyjnej wpływają na stężenia badanych białek w badanej populacji. Wyższe stężenia sST2 są związane z wyższym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny w badanej populacji. Stężenia Gal-3 i GDF-15 nie są związane z ryzykiem zgonu badanych pacjentów. Stężenia Gal-3, GDF-15 i sST2 nie są związane z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i powikłań dostępu naczyniowego w badanej populacji.

XI STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Chronic kidney disease affects 11-15% of the population, which, according to the data from the Central Statistical Office for 2017, represents about 4.5 million patients in Poland. Diagnosis of the disease is often made at an advanced stage due to the late onset of severe symptoms and the existing damage to kidney function is usually irreversible. In end-stage renal disease (ESRD), initiation of renal replacement therapy becomes necessary, the most commonly used form of which is hemodialysis. During this procedure, the patient's blood is cleansed of toxins and excess water is removed using a dialyzer. Hemodialysis patients are at higher risk of cardiovascular and infectious complications and as a result, the risk of death in this group is 12.6 times higher than in healthy individuals. Hemodialysis has a significant impact on the hemodynamic state of the cardiovascular system, causing an increase in the heart rate and vascular resistance, a decrease in stroke volume and cardiac output, impairment in coronary perfusion and myocardial contractility resulting in myocardial stunning.

In recent years, many studies have been devoted to markers of cardiac damage, overload, and failure, as well as markers of increased mortality and complications risk such as Galectin-3 (Gal-3), Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), and sST2. The study aimed to assess the variability of plasma Gal-3, GDF-15, and sST2 concentrations during the hemodialysis, to assess the impact of hemodialysis parameters on plasma Gal-3, GDF-15, and sST2 concentrations, and to evaluate the association between plasma Gal-3, GDF-15, and sST2 concentrations and the risk of death, as well as cardiovascular and vascular access complications.

The study included 76 patients treated with hemodialysis at the Dialysis Station in SPSK-2 PUM in Szczecin, Poland. All patients were dialyzed using Low Flux membranes. Patients over 18 years of age, undergoing hemodialysis due to ESRD were eligible for the study. Patients in a severe clinical condition that precluded them from giving informed consent, were disqualified from the study. Blood samples were collected from the patients before and after the hemodialysis procedure. Data on age, height, intradialytic weight gain, dry weight, all comorbidities, and drugs used, history of chronic kidney disease including its cause, the date of hemodialysis initiation, and the date of any kidney transplantation (if any) in the past, the type of dialysis vascular access, and parameters of dialysis therapy were also collected.

A decrease in Gal-3 concentration and an increase in GDF-15 and sST2 concentrations in the plasma of hemodialyzed patients during the procedure were demonstrated. Dependence of the variability in the Gal-3, GDF-15, and sST2 concentration with parameters such as blood flow rate and ultrafiltration value were demonstrated. Among the studied proteins, only sST2 concentration differed significantly between the groups of surviving and deceased patients. The logarithm of sST2 concentration, both before and after hemodialysis, was an independent mortality risk factor in both univariate analyses (respectively; HR 3.179, 95%CI 1.492 - 6.777, p=0.0027, and HR 3.011, 95%CI 1.447 - 6.264, p=0.0032) and a multivariate analysis, which also included age, male gender, and BMI (respectively; HR 2.776, 95%CI 1.306 - 5.903, p=0.0080, and HR 2.496, 95%CI 1.224 - 5.090, p=0.012).

The hemodialysis procedure causes a decrease in Gal-3 concentration and an increase in GDF-15 and sST2 concentrations. Parameters such as the ultrafiltration value, blood flow rate, cleansed blood volume, and dialysis membrane material affect the plasma Gal-3, GDF-15 and sST2 concentrations in the studied patients. Higher plasma sST2 concentrations are associated with a higher risk of all-cause mortality in ESRD patients treated with hemodialysis. Plasma Gal-3 and GDF-15 concentrations are not associated with the mortality risk in studied patients. Plasma Gal-3, GDF-15, and sST2 concentrations are not associated with the risk of cardiovascular or vascular access complications in studied patients.

X. PIŚMIENICTWO

- [1] N. R. Hill *et al.*, 'Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis', *PLoS One*, vol. 11, no. 7, p. e0158765, Jul. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- [2] S. R. Vaidya and N. R. Aeddula, 'Chronic Renal Failure', Oct. 29, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/> (accessed Sep. 04, 2022).
- [3] J. K.-C. Ng and P. K.-T. Li, 'Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it?', *Nephrology*, vol. 23, pp. 116–120, Oct. 2018, doi: 10.1111/nep.13464.
- [4] J. Lunyera, D. Mohottige, M. Von Isenburg, M. Jeuland, U. D. Patel, and J. W. Stanifer, 'CKD of Uncertain Etiology: A Systematic Review.', *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 3, pp. 379–85, Mar. 2016, doi: 10.2215/CJN.07500715.
- [5] A. C. Webster, E. V Nagler, R. L. Morton, and P. Masson, 'Chronic Kidney Disease', *The Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1238–1252, Mar. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [6] M. Stolarczyk, M. Motylow, and M. Banaś, 'Organizacja i finansowanie przeszczepiania narządów', *Najwyższa Izba Kontroli*, Feb. 03, 2022. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,25869,vp,28643.pdf> (accessed Jan. 24, 2023).
- [7] A. Makowska, 'Oczyszczanie wody do celów dializacyjnych-problem czy obowiązek?', *Forum Nefrologiczne*, vol. 5, pp. 79–84, 2012, [Online]. Available: www.fn.viamedica.pl
- [8] C. Ronco, P. M. Ghezzi, A. Brendolan, C. Crepaldi, and G. la Greca, 'The haemodialysis system: Basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 13, no. SUPPL. 6, pp. 3–9, 1998, doi: 10.1093/ndt/13.suppl_6.3.
- [9] W. Sułowicz, 'Praktyczne aspekty oceny jakości dializoterapii', *Renal Disease and Transplantation Forum*, vol. 3, no. 3, pp. 185–192, 2010, [Online]. Available: https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/10382
- [10] M. Rocco *et al.*, 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 66, no. 5, pp. 884–930, Nov. 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
- [11] F. Tentori *et al.*, 'Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 11, pp. 4180–4188, Nov. 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs021.
- [12] C. Ronco *et al.*, 'Impact of High Blood Flows on Vascular Stability in Haemodialysis', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 5, no. suppl 1, pp. 109–114, Apr. 1990, doi: 10.1093/ndt/5.suppl_1.109.
- [13] M. Abe, I. Masakane, A. Wada, S. Nakai, K. Nitta, and H. Nakamoto, 'Dialyzer surface area is a significant predictor of mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study', *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 20616, Oct. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-99834-4.
- [14] R. A. Sherman, E. F. Faustino, A. S. Bernholc, and R. P. Eisinger, 'Effect of Variations in Dialysate Temperature on Blood Pressure During Hemodialysis', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 4, no. 1, pp. 66–68, Jul. 1984, doi: 10.1016/S0272-6386(84)80029-3.

- [15] R. A. Mustafa *et al.*, 'Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 11, no. 3, pp. 442–457, Mar. 2016, doi: 10.2215/CJN.04580415.
- [16] E. Habas, A. Rayani, and A. Khammaj, 'Long-term Complications of Hemodialysis', *Sebha Medical Journal*, vol. 11, no. 1, pp. 1–15, 2012.
- [17] Y. Watanabe *et al.*, 'Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescriptions"', *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 19, pp. 67–92, Mar. 2015, doi: 10.1111/1744-9987.12294.
- [18] M. Gillham, 'Acute Renal Failure and Renal Support', in *Cardiothoracic Critical Care*, Elsevier, 2007, pp. 481–494. doi: 10.1016/B978-075067572-7.50036-9.
- [19] H. Schiffli, 'High-Flux Dialyzers, Backfiltration, and Dialysis Fluid Quality', *Semin Dial*, vol. 24, no. 1, pp. 1–4, Jan. 2011, doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00786.x.
- [20] P. Stenvinkel *et al.*, 'Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure', *Kidney Int*, vol. 55, no. 5, pp. 1899–1911, 1999, doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x.
- [21] W. J. W. Bos *et al.*, 'Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 35, no. 5, pp. 819–826, May 2000, doi: 10.1016/S0272-6386(00)70250-2.
- [22] M. Zuber, E. Steinmann, B. Huser, R. Ritz, G. Thiel, and F. Brunner, 'Incidence of arrhythmias and myocardial ischaemia during haemodialysis and haemofiltration.', *Nephrol Dial Transplant*, vol. 4, no. 7, pp. 632–4, 1989, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2510060>
- [23] D. Boon, G. A. van Montfrans, M. G. Koopman, R. T. Krediet, and W. J. W. Bos, 'Blood pressure response to uncomplicated hemodialysis: The importance of changes in stroke volume', *Nephron Clin Pract*, vol. 96, no. 3, 2004, doi: 10.1159/000076745.
- [24] R. N. Foley *et al.*, 'Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy', *Kidney Int*, vol. 47, no. 1, pp. 186–192, 1995, doi: 10.1038/ki.1995.22.
- [25] D. Tok *et al.*, 'Impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients: a transthoracic Doppler echocardiographic study.', *Nephron Clin Pract*, vol. 101, no. 4, 2005, doi: 10.1159/000087579.
- [26] B. A. Kingwell, T. K. Waddell, T. L. Medley, J. D. Cameron, and A. M. Dart, 'Large Artery Stiffness in CAD Large Artery Stiffness Predicts Ischemic Threshold in Patients With Coronary Artery Disease', 2002.
- [27] N. Singh, A. Langer, M. R. Freeman, and M. B. Goldstein, 'Myocardial Alterations during Hemodialysis: Insights from New Noninvasive Technology', *Am J Nephrol*, vol. 14, no. 3, pp. 173–181, 1994, doi: 10.1159/000168710.
- [28] T. Pollehn, 'The electrocardiographic differential diagnosis of ST segment depression', *Emergency Medicine Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 129–135, Mar. 2002, doi: 10.1136/emj.19.2.129.
- [29] M. C. Kontos, 'Role of Echocardiography in the Emergency Department for Identifying Patients with Myocardial Infarction and Ischemia.', *Echocardiography*, vol. 16, no. 2, pp. 193–205, Feb. 1999, doi: 10.1111/j.1540-8175.1999.tb00804.x.

- [30] N. M. Selby, J. O. Burton, L. J. Chesterton, and C. W. McIntyre, 'Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate.', *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 1, no. 6, pp. 1216–25, Nov. 2006, doi: 10.2215/CJN.02010606.
- [31] E. Braunwald and R. A. Kloner, 'The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.', *Circulation*, vol. 66, no. 6, pp. 1146–1149, Dec. 1982, doi: 10.1161/01.CIR.66.6.1146.
- [32] S. H. Barondes *et al.*, 'Galectins: A family of animal β -galactoside-binding lectins', *Cell*, vol. 76, no. 4, pp. 597–598, Feb. 1994, doi: 10.1016/0092-8674(94)90498-7.
- [33] D. N. W. Cooper, 'Galectinomics: Finding themes in complexity', *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, vol. 1572, no. 2–3, pp. 209–231, 2002, doi: 10.1016/S0304-4165(02)00310-0.
- [34] J. Dumić, S. Dabelić, and M. Flögel, 'Galectin-3: An open-ended story', *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, vol. 1760, no. 4, pp. 616–635, 2006, doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
- [35] S. Sciacchitano *et al.*, 'Galectin-3: One molecule for an alphabet of diseases, from A to Z', *Int J Mol Sci*, vol. 19, no. 2, 2018, doi: 10.3390/ijms19020379.
- [36] J. Nishiyama *et al.*, 'Up-regulation of galectin-3 in acute renal failure of the rat', *American Journal of Pathology*, vol. 157, no. 3, pp. 815–823, 2000, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64595-6.
- [37] N. C. Henderson *et al.*, 'Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis', *American Journal of Pathology*, vol. 172, no. 2, pp. 288–298, 2008, doi: 10.2353/ajpath.2008.070726.
- [38] G. Pugliese *et al.*, 'Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice', *The FASEB Journal*, vol. 15, no. 13, pp. 2471–2479, Nov. 2001, doi: 10.1096/fj.01-0006com.
- [39] Y. Kikuchi *et al.*, 'Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 19, no. 3, pp. 602–607, 2004, doi: 10.1093/ndt/gfg603.
- [40] M. Kolatsi-Joannou, K. L. Price, P. J. Winyard, and D. A. Long, 'Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury', *PLoS One*, vol. 6, no. 4, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018683.
- [41] G. F. (La J. P. C. Tidmarsh, 'A Phase 2b Study of GCS-100 in Patients With Chronic Kidney Disease Caused by Diabetes', 2015. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02312050?patient=gcs-100&locStr=&distance=0&aggFilters=phase:2>
- [42] B. R. Winkelmann *et al.*, 'Rationale and design of the LURIC study - a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease', *Pharmacogenomics*, vol. 2, no. 1s1, pp. S1–S73, Feb. 2001, doi: 10.1517/14622416.2.1.S1.
- [43] C. Wanner *et al.*, 'Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): Demographic and baseline characteristics', *Kidney Blood Press Res*, vol. 27, no. 4, pp. 259–266, 2004, doi: 10.1159/000080241.
- [44] C. Drechsler *et al.*, 'Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: Results from the luric and 4D studies', *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 26, no. 9, pp. 2213–2221, 2015, doi: 10.1681/ASN.2014010093.

- [45] R. G. Gerrity, 'The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions.', *Am J Pathol*, vol. 103, no. 2, pp. 181–90, May 1981, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234961>
- [46] M. Nachtigal, Z. Al-Assaad, E. P. Mayer, K. Kim, and M. Monsigny, 'Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions.', *Am J Pathol*, vol. 152, no. 5, pp. 1199–208, May 1998, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588889>
- [47] U. C. Sharma *et al.*, 'Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction', *Circulation*, vol. 110, no. 19, pp. 3121–3128, Nov. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
- [48] Y. H. Liu *et al.*, 'N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin', *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 296, no. 2, pp. 404–412, 2009, doi: 10.1152/ajpheart.00747.2008.
- [49] C. Besler *et al.*, 'Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker.', *Circ Heart Fail*, vol. 10, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.
- [50] G. Vergaro *et al.*, 'Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy', *Int J Cardiol*, vol. 184, pp. 96–100, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.008.
- [51] M. R. Bootcov *et al.*, 'MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 94, no. 21, pp. 11514–11519, 1997, doi: 10.1073/pnas.94.21.11514.
- [52] L. N. Lawton *et al.*, 'Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta', *Gene*, vol. 203, no. 1, pp. 17–26, Dec. 1997, doi: 10.1016/S0378-1119(97)00485-X.
- [53] R. Hromas, M. Hufford, J. Sutton, D. Xu, Y. Li, and L. Lu, 'PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein', *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*, vol. 1354, no. 1, pp. 40–44, 1997, doi: 10.1016/S0167-4781(97)00122-X.
- [54] M. Böttner, C. Suter-Crazzolaro, A. Schober, and K. Unsicker, 'Expression of a novel member of the TGF- β superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues', *Cell Tissue Res*, vol. 297, no. 1, pp. 103–110, 1999, doi: 10.1007/s004410051337.
- [55] J. Liu *et al.*, 'Renoprotective and immunomodulatory effects of GDF15 following AKI invoked by ischemia-reperfusion injury', *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 31, no. 4, pp. 701–715, 2020, doi: 10.1681/ASN.2019090876.
- [56] M. Mazagova *et al.*, 'Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes', *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 305, no. 9, pp. 1249–1264, 2013, doi: 10.1152/ajprenal.00387.2013.
- [57] S. Hussain, A. Habib, M. S. Hussain, and A. K. Najmi, 'Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease', *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 161, p. 108082, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108082.
- [58] N. Bansal *et al.*, 'Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study', *Clin Chem*, vol. 65, no. 11, pp. 1448–1457, Nov. 2019, doi: 10.1373/clinchem.2019.305797.
- [59] J. S. Kim, S. Kim, C. W. Won, and K. H. Jeong, 'Association between plasma levels of growth differentiation factor-15 and renal function in the elderly: Korean frailty and

- aging cohort study', *Kidney Blood Press Res*, vol. 44, no. 3, pp. 405–414, 2019, doi: 10.1159/000498959.
- [60] E. Kastritis *et al.*, 'Growth differentiation factor-15 is a new biomarker for survival and renal outcomes in light chain amyloidosis', *Blood*, vol. 131, no. 14, pp. 1568–1575, 2018, doi: 10.1182/blood-2017-12-819904.
- [61] T. Kempf *et al.*, 'The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury', *Circ Res*, vol. 98, no. 3, pp. 351–360, 2006, doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
- [62] J. Xu *et al.*, 'GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation', *Circ Res*, vol. 98, no. 3, pp. 342–350, 2006, doi: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0.
- [63] A. Rohatgi *et al.*, 'Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: Observations from the dallas heart study', *Clin Chem*, vol. 58, no. 1, pp. 172–182, 2012, doi: 10.1373/clinchem.2011.171926.
- [64] A. Berezin, 'Growth-Differentiation Factor-15 as Additional Prognostic Biomarkers in Heart Failure', *Journal of Postgenomics Drug & Biomarker Development*, vol. 07, no. 03, 2017, doi: 10.4172/2153-0769.1000194.
- [65] W. K.C. and K. T., 'Growth differentiation factor 15 in heart failure: An update', *Curr Heart Fail Rep*, vol. 9, no. 4, 2012.
- [66] N. Bansal *et al.*, 'Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study', *J Am Heart Assoc*, vol. 8, no. 21, Nov. 2019, doi: 10.1161/JAHA.119.012336.
- [67] J. Benes *et al.*, 'The Role of GDF-15 in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease', *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 35, no. 4, pp. 462–470, 2019, doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.027.
- [68] C. Tuegel *et al.*, 'GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 72, no. 4, pp. 519–528, Oct. 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
- [69] K. C. Wollert, T. Kempf, and L. Wallentin, 'Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease', *Clin Chem*, vol. 63, no. 1, pp. 140–151, Jan. 2017, doi: 10.1373/clinchem.2016.255174.
- [70] Q. Wu, D. Jiang, and H. W. Chu, 'Cigarette smoke induces growth differentiation factor 15 production in human lung epithelial cells: Implication in mucin over-expression', *Innate Immun*, vol. 18, no. 4, pp. 617–626, 2012, doi: 10.1177/1753425911429837.
- [71] E. Hinoi *et al.*, 'Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia', *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 27, no. 4, pp. 938–949, 2012, doi: 10.1002/jbmr.1538.
- [72] K. Tago *et al.*, 'Tissue Distribution and Subcellular Localization of a Variant Form of the Human ST2 Gene Product, ST2V', *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 285, no. 5, pp. 1377–1383, Aug. 2001, doi: 10.1006/bbrc.2001.5306.
- [73] D. A. Pascual-Figal and J. L. Januzzi, 'The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel', *Am J Cardiol*, vol. 115, no. 7, pp. 3B-7B, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.

- [74] S. Kumar, M. N. Tzimas, D. E. Griswold, and P. R. Young, 'Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli', *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 235, no. 3, pp. 474–478, 1997, doi: 10.1006/bbrc.1997.6810.
- [75] J. Bartunek *et al.*, 'Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load', *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, no. 25, pp. 2166–2174, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
- [76] C. O'Donnell *et al.*, 'An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer', *Br J Cancer*, vol. 114, no. 1, pp. 37–43, Jan. 2016, doi: 10.1038/bjc.2015.433.
- [77] J. Schmitz *et al.*, 'IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines', *Immunity*, vol. 23, no. 5, pp. 479–490, 2005, doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
- [78] V. Trajkovic, M. J. Sweet, and D. Xu, 'T1/ST2 - An IL-1 receptor-like modulator of immune responses', *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 15, no. 2–3, pp. 87–95, 2004, doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.02.004.
- [79] S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins, E. R. Schreiter, A. N. J. McKenzie, and R. T. Lee, 'IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system', *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 6, pp. 1538–1549, Jun. 2007, doi: 10.1172/JCI30634.
- [80] H. Hayakawa, M. Hayakawa, A. Kume, and S. I. Tominaga, 'Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation', *Journal of Biological Chemistry*, vol. 282, no. 36, pp. 26369–26380, 2007, doi: 10.1074/jbc.M704916200.
- [81] M. Mildner *et al.*, 'Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans', *Cardiovasc Res*, vol. 87, no. 4, pp. 769–777, Sep. 2010, doi: 10.1093/cvr/cvq104.
- [82] J. Zhang *et al.*, 'ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease', *Sci Transl Med*, vol. 7, no. 308, Oct. 2015, doi: 10.1126/scitranslmed.aab0166.
- [83] E. Homsak and D. Gruson, 'Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases', *Clinica Chimica Acta*, vol. 507, no. April, pp. 75–87, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.04.011.
- [84] I. Pusceddu, B. Dieplinger, and T. Mueller, 'ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway—biochemistry and pathophysiology in animal models and humans', *Clinica Chimica Acta*, vol. 495, pp. 493–500, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.cca.2019.05.023.
- [85] R. Kakkar and R. T. Lee, 'The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker', *Nat Rev Drug Discov*, vol. 7, no. 10, pp. 827–840, Oct. 2008, doi: 10.1038/nrd2660.
- [86] E. O. Weinberg *et al.*, 'Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction', *Circulation*, vol. 106, no. 23, pp. 2961–2966, Dec. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9.
- [87] M. Shimpo *et al.*, 'Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction', *Circulation*, vol. 109, no. 18, pp. 2186–2190, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
- [88] E. O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz, S. ichi Tominaga, J. L. Rouleau, and R. T. Lee, 'Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker', *Circulation*, vol. 107, no. 5, pp. 721–726, 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE.

- [89] J. L. Januzzi *et al.*, 'The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study', *American Journal of Cardiology*, vol. 95, no. 8, pp. 948–954, 2005, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
- [90] J. L. Januzzi *et al.*, 'Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study', *J Am Coll Cardiol*, vol. 50, no. 7, pp. 607–613, 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
- [91] A. Bayes-Genis *et al.*, 'Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure', *J Card Fail*, vol. 19, no. 11, pp. 768–775, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005.
- [92] R. Zhang *et al.*, 'Prognostic value of sST2 and galectin-3 for death relative to renal function in patients hospitalized for heart failure', *Biomark Med*, vol. 9, no. 5, pp. 433–441, May 2015, doi: 10.2217/bmm.15.12.
- [93] B. de Berardinis *et al.*, 'Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure', *Clin Chem Lab Med*, vol. 53, no. 4, pp. 613–621, 2015, doi: 10.1515/cclm-2014-0191.
- [94] M. Mussap and M. Plebani, 'Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C', *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 41, no. 5–6, pp. 467–550, Jan. 2004, doi: 10.1080/10408360490504934.
- [95] K. Fossum and J. R. Whitaker, 'Ficin and papain inhibitor from chicken egg white', *Arch Biochem Biophys*, vol. 125, no. 1, pp. 367–375, 1968, doi: 10.1016/0003-9861(68)90672-3.
- [96] J. F. Roos, J. Doust, S. E. Tett, and C. M. J. Kirkpatrick, 'Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis', *Clin Biochem*, vol. 40, no. 5–6, pp. 383–391, 2007, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026.
- [97] K. U. Maheshwari, S. Santhi, and R. J. Malar, 'Cystatin C: An alternative dialysis adequacy marker in high flux hemodialysis.', *Indian J Nephrol*, vol. 25, no. 3, pp. 143–5, 2015, doi: 10.4103/0971-4065.139489.
- [98] S. Han, K. Yang, H. Zhu, J. Liu, L. Zhang, and J. Zhao, 'Proteomics investigation of the changes in serum proteins after high- and low-flux hemodialysis.', *Ren Fail*, vol. 40, no. 1, pp. 506–513, Nov. 2018, doi: 10.1080/0886022X.2018.1491406.
- [99] A. L. Babb, S. Ahmad, J. Bergström, and B. H. Scribner, 'The middle molecule hypothesis in perspective.', *Am J Kidney Dis*, vol. 1, no. 1, pp. 46–50, Jul. 1981, doi: 10.1016/s0272-6386(81)80011-x.
- [100] S.-H. S. Huang, G. Filler, A. Yasin, and R. M. Lindsay, 'Cystatin C Reduction Ratio Depends on Normalized Blood Liters Processed and Fluid Removal during Hemodialysis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 6, no. 2, pp. 319–325, Feb. 2011, doi: 10.2215/CJN.05290610.
- [101] L. Pstras, J. Waniewski, A. Wojcik-Zaluska, and W. Zaluska, 'Relative blood volume changes during haemodialysis estimated from haemoconcentration markers', *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 14809, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-71830-0.
- [102] D. Schneditz *et al.*, 'Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration', *Kidney Int*, vol. 42, no. 6, pp. 1425–1433, Dec. 1992, doi: 10.1038/ki.1992.437.

- [103] N. Krishnamurthy *et al.*, 'Effect of hemodialysis on circulating cystatin c levels in patients with end stage renal disease', *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 25, no. 1, pp. 43–46, Jan. 2010, doi: 10.1007/s12291-010-0009-y.
- [104] A. Kabanda, M. Jadoul, J. M. Pochet, R. Lauwerys, C. van Ypersele de Strihou, and A. Bernard, 'Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis', *Kidney Int*, vol. 45, no. 6, pp. 1689–1696, Jun. 1994, doi: 10.1038/ki.1994.221.
- [105] T. Mueller, A. Gegenhuber, G. Kronabethleitner, I. Leitner, M. Haltmayer, and B. Dieplinger, 'Plasma concentrations of novel cardiac biomarkers before and after hemodialysis session', *Clin Biochem*, vol. 48, no. 16–17, pp. 1163–1166, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.031.
- [106] N. Mancianti *et al.*, 'Serum Cardiac Biomarkers in Asymptomatic Hemodialysis Patients: Role of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2', *Blood Purif*, vol. 51, no. 2, pp. 155–162, 2022, doi: 10.1159/000515675.
- [107] A. Topf *et al.*, 'Analysis of Selected Cardiovascular Biomarkers in Takotsubo Cardiomyopathy and the Most Frequent Cardiomyopathies.', *Front Cardiovasc Med*, vol. 8, p. 700169, 2021, doi: 10.3389/fcvm.2021.700169.
- [108] F. Pelliccia, J. C. Kaski, F. Crea, and P. G. Camici, 'Pathophysiology of Takotsubo Syndrome.', *Circulation*, vol. 135, no. 24, pp. 2426–2441, Jun. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
- [109] M. Leclerc *et al.*, 'Does the Blood Pump Flow Rate have an Impact on the Dialysis Dose During Low Dialysate Flow Rate Hemodialysis?', *Blood Purif*, vol. 46, no. 4, pp. 279–285, 2018, doi: 10.1159/000486843.
- [110] D. Collister *et al.*, 'Variability in Cardiac Biomarkers during Hemodialysis: A Prospective Cohort Study.', *Clin Chem*, vol. 67, no. 1, pp. 308–316, Jan. 2021, doi: 10.1093/clinchem/hvaa299.
- [111] M. A. Roberts, P. M. Srivastava, D. L. Hare, and F. L. Ierino, 'Effect of haemodialysis and residual renal function on serum levels of galectin-3, B-type natriuretic peptides and cardiac troponin T.', *Nephrology (Carlton)*, vol. 23, no. 12, pp. 1131–1138, Dec. 2018, doi: 10.1111/nep.13179.
- [112] W. C. Meijers *et al.*, 'Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis.', *J Am Heart Assoc*, vol. 3, no. 5, p. e000962, Sep. 2014, doi: 10.1161/JAHA.114.000962.
- [113] A. Urbani *et al.*, 'Proteomic investigations on the effect of different membrane materials on blood protein adsorption during haemodialysis.', *Blood Transfus*, vol. 10 Suppl 2, no. Suppl 2, pp. s101-12, May 2012, doi: 10.2450/2012.014S.
- [114] C. M. John, H. Leffler, B. Kahl-Knutsson, I. Svensson, and G. A. Jarvis, 'Truncated galectin-3 inhibits tumor growth and metastasis in orthotopic nude mouse model of human breast cancer.', *Clin Cancer Res*, vol. 9, no. 6, pp. 2374–83, Jun. 2003, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796408>
- [115] J. Almasri *et al.*, 'Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis', *J Vasc Surg*, vol. 64, no. 1, pp. 236–243, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.053.
- [116] M. Krzanowski, K. Janda, E. Chowanec, and W. Sułowicz, 'Hemodialysis vascular access infection and mortality in maintenance hemodialysis patients.', *Przegl Lek*, vol. 68, no. 12, pp. 1157–61, 2011.

- [117] Y. Iwashima *et al.*, 'Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 40, no. 5, pp. 974–982, Nov. 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.36329.
- [118] W. J. W. Bos, R. Zietse, K. H. Wesseling, and N. Westerhof, 'Effects of arteriovenous fistulas on cardiac oxygen supply and demand', *Kidney Int*, vol. 55, no. 5, pp. 2049–2053, May 1999, doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00433.x.
- [119] C. Basile, C. Lomonte, L. Vernaglione, F. Casucci, M. Antonelli, and N. Losurdo, 'The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 1, pp. 282–287, Aug. 2007, doi: 10.1093/ndt/gfm549.
- [120] P. Unger, S. Velez-Roa, K. M. Wissing, A. D. Hoang, and P. Van De Borne, 'Regression of Left Ventricular Hypertrophy After Arteriovenous Fistula Closure in Renal Transplant Recipients: A Long-Term Follow-Up', *American Journal of Transplantation*, vol. 4, no. 12, pp. 2038–2044, Dec. 2004, doi: 10.1046/j.1600-6143.2004.00608.x.
- [121] M. Wårja, E. Laveborn, M. Ott, A. P. Jonsson, and B. Stegmayr, 'NT-pro-BNP as marker for cardiac strain that may be caused by high-output arteriovenous shunting in a haemodialysis patient. A case report', *BMC Nephrol*, vol. 21, no. 1, p. 544, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12882-020-02195-9.
- [122] O. Frunza *et al.*, 'Myocardial Galectin-3 Expression Is Associated with Remodeling of the Pressure-Overloaded Heart and May Delay the Hypertrophic Response without Affecting Survival, Dysfunction, and Cardiac Fibrosis', *Am J Pathol*, vol. 186, no. 5, pp. 1114–1127, May 2016, doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.017.
- [123] X. Liu and C. Dai, 'Advances in Understanding and Management of Residual Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease', *Kidney Diseases*, vol. 2, no. 4, pp. 187–196, 2016, doi: 10.1159/000449029.
- [124] G. Guo, A. Huang, X. Huang, T. Xu, and L. Yao, 'Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 in Chronic Kidney Disease Patients: A Meta-Analysis.', *Dis Markers*, vol. 2021, p. 8881393, 2021, doi: 10.1155/2021/8881393.
- [125] Z. Zhang *et al.*, 'Increased Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Level Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study', *Blood Purif*, vol. 43, no. 1–3, pp. 37–45, 2017, doi: 10.1159/000452924.
- [126] S. M. Seo, S. H. Kim, Y. Kim, H. E. Yoon, and S. J. Shin, 'Prognostic Utility of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 level as a Predictor of Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients', *Int J Med Sci*, vol. 15, no. 7, pp. 730–737, 2018, doi: 10.7150/ijms.23638.
- [127] T. Feldreich *et al.*, 'Circulating proteins as predictors of cardiovascular mortality in end-stage renal disease', *J Nephrol*, vol. 32, no. 1, pp. 111–119, Feb. 2019, doi: 10.1007/s40620-018-0556-5.
- [128] Z. Wang *et al.*, 'Superior prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity 2 for the short-term mortality of maintenance hemodialysis patients compared with NT-proBNP: a prospective cohort study', *Ren Fail*, vol. 42, no. 1, pp. 523–530, Jan. 2020, doi: 10.1080/0886022X.2020.1767648.
- [129] F. Hammer *et al.*, 'Soluble suppression of tumorigenesis-2 is a strong predictor of all-cause, cardiovascular and infection-related mortality risk in haemodialysis patients with diabetes mellitus', *Clin Kidney J*, vol. 15, no. 10, pp. 1915–1923, Sep. 2022, doi: 10.1093/ckj/sfac142.

- [130] M. Obokata *et al.*, 'Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients', *Am Heart J*, vol. 179, pp. 29–41, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.018.
- [131] A. J. Kim *et al.*, 'Elevated levels of soluble ST2 but not galectin-3 are associated with increased risk of mortality in hemodialysis patients', *Kidney Res Clin Pract*, vol. 40, no. 1, pp. 109–119, Mar. 2021, doi: 10.23876/j.krcp.20.133.
- [132] National Library of Medicine, 'ST2 suppression of tumorigenicity 2 [Homo sapiens (human)]', 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=6761> (accessed Dec. 20, 2022).
- [133] T. Zhang, S. Cao, H. Yang, and J. Li, 'Prognostic impact of galectin-3 in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis', *Int Urol Nephrol*, vol. 51, no. 6, pp. 1005–1011, Jun. 2019, doi: 10.1007/s11255-019-02123-3.
- [134] S. Hogas *et al.*, 'Predictive Value for Galectin 3 and Cardiotrophin 1 in Hemodialysis Patients', *Angiology*, vol. 67, no. 9, pp. 854–859, Oct. 2016, doi: 10.1177/0003319715623397.
- [135] W.-C. Ko *et al.*, 'Galectin-3 Interacts with Vascular Cell Adhesion Molecule-1 to Increase Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients', *J Clin Med*, vol. 7, no. 10, p. 300, Sep. 2018, doi: 10.3390/jcm7100300.
- [136] M. Obokata *et al.*, 'Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients', *Am Heart J*, vol. 179, pp. 29–41, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.018.
- [137] C. Iacobini *et al.*, 'Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor', *The FASEB Journal*, vol. 18, no. 14, pp. 1773–1775, 2004, doi: 10.1096/fj.04-2031fje.
- [138] D. Turgut, D. İ. Topcu, C. C. Alperen, and E. Baskin, 'Serum growth differentiation factor-15 analysis as a malnutrition marker in hemodialysis patients', *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 4, pp. 1984–1993, Aug. 2021, doi: 10.3906/sag-2103-62.
- [139] H. Yilmaz *et al.*, 'Increased serum levels of GDF-15 associated with mortality and subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis', *Herz*, vol. 40, no. S3, pp. 305–312, May 2015, doi: 10.1007/s00059-014-4139-5.
- [140] A. S. You *et al.*, 'Association of Growth Differentiation Factor 15 with Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort', *Cardiorenal Med*, vol. 7, no. 2, pp. 158–168, 2017, doi: 10.1159/000455907.
- [141] S. Nopp *et al.*, 'Growth differentiation factor-15 (GDF-15) predicts major bleeding, major adverse cardiac events, and mortality in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis: findings from the VIVALDI study', *Nephrology Dialysis Transplantation*, Dec. 2022, doi: 10.1093/ndt/gfac321.
- [142] E.-J. Lee *et al.*, 'Serum Growth Differentiation Factor-15/Albumin Ratio as a 2-Year Survival Marker of End-Stage Renal Disease Patients Initiating Maintenance Hemodialysis', *Diagnostics*, vol. 12, no. 2, p. 257, Jan. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12020257.
- [143] S. N. Breit *et al.*, 'Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 1, pp. 70–75, 2012, doi: 10.1093/ndt/gfr575.

- [144] J.-F. Chang, P.-C. Chen, C.-Y. Hsieh, and J.-C. Liou, 'A Growth Differentiation Factor 15-Based Risk Score Model to Predict Mortality in Hemodialysis Patients', *Diagnostics*, vol. 11, no. 2, p. 286, Feb. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11020286.
- [145] N.-C. Li, R. I. Thadhani, M. Reviriego-Mendoza, J. W. Larkin, F. W. Maddux, and N. J. Ofsthun, 'Association of Smoking Status With Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 72, no. 5, pp. 673–681, Nov. 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.004.
- [146] J. Floege *et al.*, 'Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort.', *Kidney Int*, vol. 87, no. 5, pp. 996–1008, May 2015, doi: 10.1038/ki.2014.419.
- [147] S. E. Liebman, S. P. Lamontagne, L.-S. Huang, S. Messing, and D. A. Bushinsky, 'Smoking in Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Mortality and Cardiovascular Morbidity', *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 58, no. 2, pp. 257–265, Aug. 2011, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.025.
- [148] L. Ma and S. Zhao, 'Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis', *Int J Cardiol*, vol. 238, pp. 151–158, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095.