

## Porównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i lipidowej u pacjentów z PChN w okresie hemodializ prowadzonych z użyciem niskoprzepływowch dializatorów polisulfonowych i wysokoprzepływowch helixonowych\*

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w miarę jej postępu wykazują wzrastające ryzyko zgonu. Istotną przyczyną występujących powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i lipidowej.

Celem pracy było porównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i lipidowej u pacjentów z PChN leczonych powtarzanymi hemodializami (HD) w oparciu o niskoprzepływowe dializatory polisulfonowe (HD-LF) i wysokoprzepływowe helixonowe (HD-HF).

**Materiał i Metodyka:** W obserwacji, trwającej 12-miesiący wzięło udział 60 chorych (23 kobiety i 37 mężczyzn) w wieku od 24 do 84 lat (średnio  $60,73 \pm 15,75$ ) leczonych powtarzanymi HD 3 x w tygodniu przez 4-5 godzin. Do badania zakwalifikowano chorych po minimum 3-miesięcznym okresie dializoterapii. Przez pierwsze 6 miesięcy obserwacji prowadzono HD-LF, a następnie przez kolejne 6 miesięcy HD-HF. Badania krwi wykonywano 1 raz w miesiącu przed środkową sesją dializacyjną. Oznaczano stężenie wapnia, fosforanów, iPTH, lipidów oraz wyliczano wskaźnik Ca x P.

**Wyniki:** W przeprowadzonych badaniach wykazano nieznacznie lepszą kontrolę fosfatemii i istotnie lepszą kontrolę iloczynu wapniowo-fosforanowego w okresie hemodializy HF w porównaniu z dializą LF (HD-LF vs HD-HF:  $P = 1,83 \pm 0,49$  mmol/l vs  $1,71 \pm 0,45$  mmol/l a  $Ca \times P = 4,02 \pm 1,16$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> vs  $3,70 \pm 0,99$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;  $p \leq 0,02$ ). Stężenia wapnia oraz iPTH w okresie leczenia HD-LF nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych podczas HD-HF i wynosiły odpowiednio  $Ca^{calc} = 2,17 \pm 0,15$  mmol/l vs  $2,18 \pm 0,16$  mmol/l oraz  $iPTH = 557,72 \pm 629,89$  pg/dl vs  $601,1 \pm 662,67$  pg/dl. Porównując gospodarkę lipidową chorych dializowanych w okresie leczenia z użyciem dializatorów LF i HF nie wykazano różnicy istotnej statystycznie dotyczącej średniego stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów w porównywanych okresach dializoterapii. Różnica istotna statystycznie dotyczyła tylko HDL-cholesterolu (HDL-Ch) i wskazywała na wyższe średnie stężenia HDL-Ch w okresie dializy HF porównaniu z dializą LF ( $0,84 \pm 0,29$  mmol/l vs  $0,87 \pm 0,15$  mmol/l;  $p \leq 0,001$ ).

**Wnioski:** Lepsza kontrola gospodarki wapniowo-fosforanowej i zaburzeń lipidowych podczas HD-HF może korzystnie wpłynąć na redukcję ryzyka występowania odległych powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych leczonych hemodializami.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 192-196)

## Comparison of calcium-phosphate and lipid metabolism in patients with CKD on hemodialysis conducted based on the use of low-flux polysulphone and high-flux helixone dialyzers

Patients with chronic kidney disease (CKD) as they progress show increasing risk of death. An important cause for the occurrence of complications from cardiovascular system in this group of patients are disorders of calcium-phosphate and lipid metabolism.

The aim of the study was to compare the calcium-phosphate and lipid metabolism in patients with CKD treated with repeated hemodialysis based on polysulfone low-flux dialyzers (HD-LF) and helixone high-flux dialyzers (HD-HF).

**Material and Methods:** The total observation lasted 12 months and involved 60 patients (23 women and 37 men) aged from 24 to 84 years (mean  $60.73 \pm 15.75$ ) on maintenance HD 3 times a week for 4-5 hours. Blood tests were performed 1 time a month before the middle dialysis session. During the first 6 month of study HD-LF were performed while on the next 6 months HD-HF. The concentra-

Magdalena SOBASZEK-PITAS<sup>1</sup>  
Marek KUŹNIEWSKI<sup>2</sup>  
Władysław SUŁOWICZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Dializ Fresenius Nephrocare XIII  
w Oświęcimiu  
Dyrektor:  
Dr med. Magdalena Sobaszek-Pitas

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM  
w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

### Słowa kluczowe:

- hemodializa
- dializatory niskoprzepływowe
- dializatory wysokoprzepływowe
- gospodarka wapniowo-fosforanowa
- lipidy

### Key words:

- hemodialysis
- low-flux dialyzers
- high-flux dialyzers
- calcium-phosphate metabolism
- lipids

\*Praca dedykowana Prof. Dr hab. med. Bolesławowi Rutkowskiemu z okazji 70 rocznicy urodzin.

Adres do korespondencji:  
Dr med. Magdalena Sobaszek-Pitas  
Stacja Dializ w Oświęcimiu,  
32-600 Oświęcim,  
ul. Chemików 5  
e-mail: magdalena.sobaszek@fn.com.pl

tion of calcium, phosphate, iPTH, serum lipids and calculated Ca x P ratio were collected.

**Results:** In the performed study a slightly better control of phosphatemia and significantly better control of the calcium phosphate ratio were observed during HD-HF as compared with HD-LF (HD-LF vs. HD-HF: P =  $1.83 \pm 0.49$  mmol/l vs.  $1.71 \pm 0.45$  mmol/l and Ca x P =  $4.02 \pm 1.16$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> vs.  $3.70 \pm 0.99$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>; p ≤ 0.02). Calcium concentration and iPTH levels during treatment based on HD-LF did not differ significantly from the value obtained during the HD-HF (Ca<sup>total</sup> =  $2.17 \pm 0.15$  mmol/l vs.  $2.18 \pm 0.16$  mmol/l and iPTH =  $557.72 \pm 629.89$  pg/dL vs.  $601.1 \pm 662.67$  pg/dL). Comparing the lipid metabolism of patients during treatment with HD-LF and HD-HF no statistically significant difference on the average concentration of total cholesterol and triglycerides were discovered in the comparable periods of dialysis. Statistically significant difference concerned only the HDL-cholesterol (HDL-Ch) and pointed to a higher average HDL-Ch levels during HD-HF as compared with HD-LF ( $0.84 \pm 0.29$  mmol/l vs.  $0.87 \pm 0.15$  mmol/l; p ≤ 0.001).

**Conclusion:** Better control of calcium-phosphate and lipid disorders during HD-HF may be beneficial for the reduction risk of long-term cardio-vascular complications in patients on maintenance hemodialysis.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 192-196)

Retencja fosforanów, która jest widoczna już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN), w miarę postępu choroby może prowadzić do poważnych zaburzeń kostnych i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, które są szczególnie zaznaczone w okresie dializoterapii [1-5]. Adekwatna kontrola fosfatemii u pacjentów dializowanych jest stosunkowo rzadko osiągnięta. Zalecanie diety niskofosforanowej oraz leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym jest na ogół niewystarczające [1,6,7]. Skuteczna eliminacja fosforanów wymaga często wydłużenia czasu dializy, zwiększenia ilości sesji dializacyjnych w tygodniu, zastosowania dializatorów high-flux i konwekcyjnych metod transportu, a w uzasadnionych przypadkach codziennej nocnej hemodializy [8-10].

#### Cel pracy

Celem pracy było porównanie wpływu hemodializoterapii prowadzonej w oparciu o dializatory niskoprzepływowe low-flux z błoną polisulfonową (HD-LF), w porównaniu z zabiegami prowadzonymi w oparciu o dializatory wysokoprzepływowe high-flux z błoną helixonową (HD-HF) na skuteczność kontroli zaburzeń w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz gospodarkę lipidową.

#### Materiał i Metodyka

Badaniami objęto 60 chorych (23 kobiety i 37 mężczyzn), w wieku od 24 do 84 lat (średnio  $60,73 \pm 15,75$ ). Najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek w badanej grupie chorych były pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (28,3%) oraz nefropatia cukrzycowa (18,3%). Stosunkowo liczną grupę stanowili również pacjenci z nieznaną przyczyną choroby nerek (15%), co wynikało ze zgłaszania się chorych do ośrodka nefrologicznego w ostatnim stadium PChN uniemożliwiającym wykonanie szczegółowych badań diagnostycznych. Z badania wykluczono pacjentów z ciężkimi stanami chorobowymi jak: zaawansowana niewydolność krążenia, terminalne stadium choroby nowotworowej, ciężka niewydolność wątroby oraz osoby, u których rokowanie co do przeżycia w chwili rozpoczęcia badania było krótsze niż rok.

Do badania trwającego 12 miesięcy

zakwalifikowano chorych po minimum 3-miesięcznym okresie dializoterapii. Przez pierwsze 6 miesięcy obserwacji prowadzono HD stosując dializatory niskoprzepływowe low-flux (LF) z błoną polisulfonową, a następnie przez kolejne 6 miesięcy kontynuowano dializoterapię wykorzystując w tym celu dializatory wysokoprzepływowe high-flux (HF) z błoną helixonową.

Oceniono gospodarkę wapniowo-fosforanową porównując w analizowanych okresach:

- Stężenia wapnia i fosforu oznaczone przed dializą.
- Wartości iloczynu Ca x P.
- Stężenie parathormonu (iPTH) oznaczone przed dializą.

Oceniono również wybrane parametry gospodarki lipidowej takie jak: cholesterol całkowity (Ch-całk.) i HDL cholesterol (HDL-Ch) oraz stężenie triglicerydów (TG).

#### Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy licencjonowanego oprogramowania komputerowego „Statistica.” Każdą zmienną o charakterze ciągłym oceniano pod względem zgodności jej rozkładu z rozkładem normalnym (ocena histogramów, test - *W. Shapiro Wilka*). W zależności od rozkładu zmiennych wyliczono takie parametry jak: średnia arytmetyczna, mediana, zakres minimum-maximum, dolny i górny kwartył, rozstęp, wariancja, odchylenie standardowe. Zmienne o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym analizowano metodami parametrycznymi. Zmienne, których rozkład odbie-

gał od rozkładu normalnego analizowano metodami nieparametrycznymi, wykorzystując test *Friedmana*. W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05.

#### Wyniki

Wyniki badań biochemicznych dla całej grupy w okresie dializy low-flux z dializatorem polisulfonowym i high-flux z dializatorem helixonowym zebrano w tabeli I.

Różnice w średnich poziomach wapnia i fosforanów w surowicy krwi były nieistotne statystycznie, chociaż dało się zaobserwować niższe wartości fosforanów w okresie dializy high-flux i różnica ta była na granicy istotności statystycznej p ≤ 0,07. Porównując okres dializoterapii z użyciem dializatorów low-flux z okresem stosowania dializatorów high-flux, stwierdzono w okresie dializy wysokoprzepływowej zdecydowanie niższe (p < 0,02) wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego Ca x P (Ryc. 1).

Analiza wybranych parametrów lipidogramu wykazała różnicę istotną statystycznie, wskazującą na wyższe wartości HDL cholesterolu u chorych w okresie dializy high-flux, pozostałe analizowane parametry jak: poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów nie wykazywały różnic istotnych statystycznie w obu porównywanych okresach. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli II.

Badani chorzy w większości przyjmowali leki wiążące fosforany (Ryc. 2) i stosunkowo często przyjmowali pochodne witaminy D, głównie alfacalcidol. Analizując częstość stosowania tego preparatu w porówny-

Tabela I

Wartości Ca, P, Ca x P oraz iPTH w okresie dializy LF i HF.

Values of Ca, P, Ca x P and iPTH during LF and HF dialysis.

	n	Średnia	Mediana	SD	Test Shapiro-Wilka (p)	Analiza wariancji (p)	Anova Friedmana (p)
LF fosfor	60	1,83	1,82	0,49	0,09	-	0,07
HF fosfor	60	1,71	1,60	0,45	0,00	-	0,07
LF wapń	60	2,17	2,17	0,15	0,52	-	0,36
HF wapń	60	2,18	2,21	0,16	0,00	-	0,36
LF Ca x P	60	4,02	4,01	1,16	0,12	0,02	-
HF Ca x P	60	3,70	3,54	0,99	0,09	-	-
LF iPTH	60	557,72	302,50	629,89	0,00	-	0,12
HF iPTH	60	601,10	354,00	662,67	0,00	-	0,12

wanych okresach, nie wykazano istotnej różnicy ( $p=0,3229$ ) w okresie dializy niskoprzepływowej i wysokoprzepływowej (Ryc. 3).

Odsetek chorych przyjmujących statyny w badanych okresach czasowych nie różnił się istotnie.

### Dyskusja

U pacjentów z PChN już we wczesnych jej okresach stwierdza się retencję fosforanów w surowicy, w miarę rozwoju niewydolności nerek hiperfosfatemia dotyczy coraz większego odsetka chorych. W celu obniżenia stężenia fosforu stosuje się dietę z niską zawartością fosforanów oraz leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. Niestety adekwatna kontrola fosfatemii jest rzadko osiągnięta. Badania *Dialysis Outcome and Practice Patterns Study* wykazały, że 52% chorych dializowanych ma stężenia fosforanów przekraczające wartości zalecane przez *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* [1]. Nawet niewielki wzrost fosforanów powyżej wartości prawidłowych wiąże się ze wzrostem śmiertelności i jest uznawany za niezależny czynnik ryzyka zgonu w grupie chorych dializowanych [2-4,6,11]. Wobec powyższego uzyskanie odpowiedniego stężenia fosforanów w granicach nie przekraczających 4,5 mg/dl staje się jednym z podstawowych celów terapeutycznych w PChN. W prezentowanym badaniu, porównując stężenia fosforanów w surowicy, stwierdzono różnicę na granicy istotności statystycznej między średnimi poziomami fosforu w okresie dializy LF vs HF (średnie stężenia P w porównywanych okresach HD-LF i HD-HF wynosiły odpowiednio 1,83 mmol/l i 1,71 mmol/l;  $p<0,07$ ). Hiperfosfatemia zwiększa iloczyn wapniowo-fosforanowy i doprowadza do wytrącania się fosforanu wapnia w tkankach miękkich i płynach ustrojowych, głównie w naczyniach krwionośnych, zastawkach serca i skórze. Podwyższone ryzyko wystąpienia wtórnej nadczynności przytarczyc oraz zwiększone ryzyko umieralności stwierdza się, gdy iloczyn stężenia wapnia i fosforu przekracza 72  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  [6]. W badanej grupie chorych stwierdzono istotnie statystycznie niższe wartości tego wskaźnika w okresie dializy high-flux w porównaniu z low-flux

( $p<0,02$ ). Obniżonej wartości wskaźnika  $\text{Ca} \times \text{P}$  podczas HD-HF towarzyszyły wyższe wskaźniki adekwatności hemodializy [12] i skuteczniejsza kontrola niedokrwistości [13]. Podwyższone stężenia fosforu, obok spadku stężenia wapnia zjonizowanego i spadku stężenia aktywnej witaminy D, jest jednym z najsilniejszych czynników stymulujących wzrost parahormonu (PTH). PTH uważany jest za klasyczną toksynę mocznicową, o

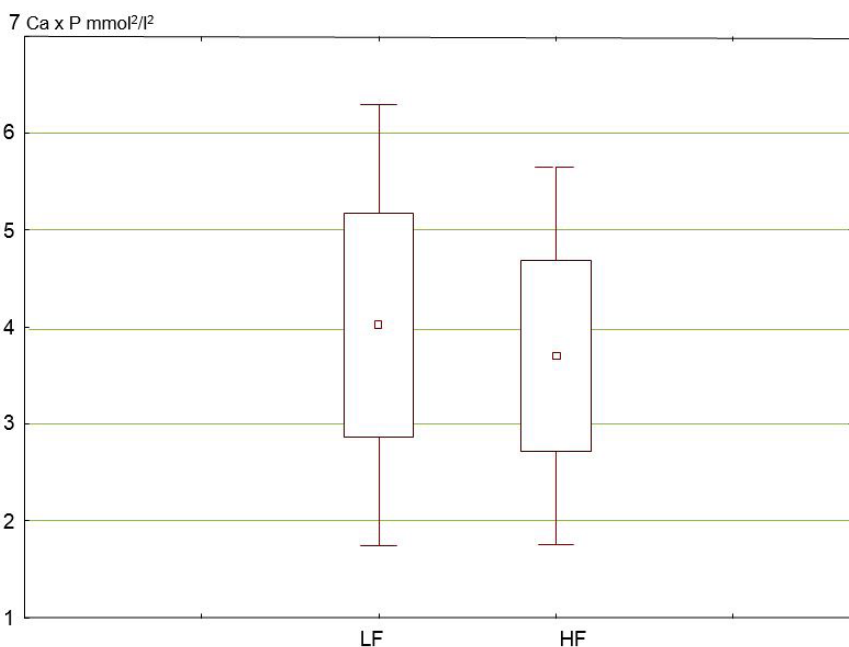
szkodliwym działaniu na wiele narządów, w tym na układ sercowo-naczyniowy [5,14,15]. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie, która dotyczyłaby średnich wartościach PTH w porównywanych okresach dializoterapii. Istnieją badania w których wykazano istotny spadek PTH w okresie dializy high-flux w porównaniu z dializą low-flux. W badaniu przeprowadzonym w Klinice Nefrologii,

Tabela II

Porównanie stężenia Ch-całk., TG i HDL-Ch w okresie hemodializy LF i HF.

Comparison of total cholesterol, triglycerides, and HDL-Ch during LF and HF hemodialysis.

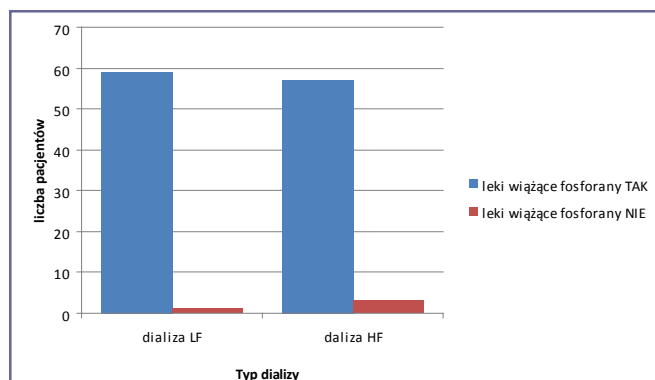
Parametr	n	Średnia	Mediana	SD	Test Shapiro-Wilka (p)	Analiza wariancji (p)	Anova Friedmana (p)
LF Ch-całk.	59	3,79	3,74	0,92	0,95	0,43	-
HF Ch-całk.	51	3,87	3,76	0,91	0,10		
LF TG	58	2,27	1,91	1,33	0,00	-	0,85
HF TG	28	2,06	1,98	0,82	0,15		
LF HDL-Ch	56	0,84	0,83	0,29	0,00	-	0,001
HF HDL-Ch	27	0,87	0,87	0,15	0,35		



Rycina 1

Porównanie średnich wartości iloczynu  $\text{Ca} \times \text{P}$  w czasie dializy LF i HF.

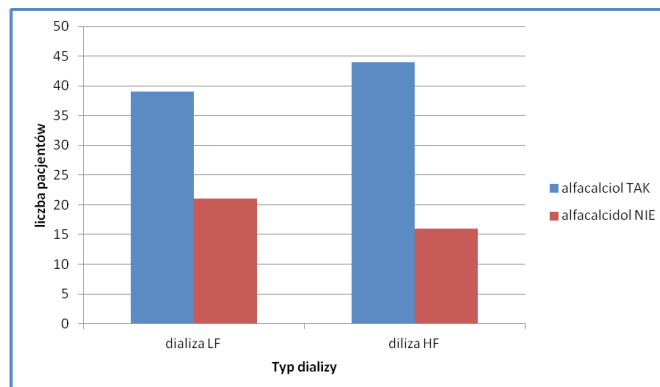
Comparison of median  $\text{Ca} \times \text{P}$  values during LF and HF dialysis.



Rycina 2

Liczba pacjentów przyjmujących i nie przyjmujących leki wiążące fosforany w okresie hemodializy LF i HF.

Number of patients receiving and no receiving phosphate binders during LF and HF hemodialysis.



Rycina 3

Liczba pacjentów przyjmujących i nie przyjmujących alfacalcidolu w okresie hemodializy LF i HF.

Number of patients receiving and no receiving alphacalcidol during LF and HF hemodialysis.

Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierownictwem Prof. B. Rutkowskiego, którego wyniki opublikowano w 2011 r. zaobserwowano obniżenie się stężenia PTH już po 3 miesiącach leczenia pacjentów za pomocą dializatorów high-flux z błoną helixonową. Średnie stężenia PTH (pg/ml) przed rozpoczęciem badania wynosiły  $713,8 \pm 822,1$  vs  $332,9 \pm 231,2$  po 3 miesiącach HD-HF i  $295,6 \pm 199,8$  po 9 miesiącach dializy HD-HF. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,02$ ). W trakcie trwania tego badania nie odnotowano spadku poziomu PTH przez 12 miesięcy hemodializoterapii prowadzonej z użyciem dializatorów typu low-flux, niezależnie od tego czy były to dializatory z błoną poliamidową czy polisulfonową [16]. Podobny wpływ dializy high-flux na obniżenie poziomu PTH, tym razem w grupie dializowanych dzieci w wieku od 4 do 13 lat wykazali badacze z Uniwersytetu w Kairze. W oryginalnej pracy opublikowanej na łamach *Iranian Journal of Kidney Diseases* w 2010 r. przedstawili wyniki badań, z których wynikało, że po 3 miesiącach dializoterapii typu high-flux poziom PTH obniżył się w stosunku do wyniku odnotowanego na początku obserwacji i różnica ta była istotna statystycznie  $p < 0,001$  [17]. Na podstawie licznych obserwacji i badań klinicznych stwierdzono, że dla osiągnięcia optymalnych wyników w zakresie kontroli gospodarki wapniowo-fosforanowej najistotniejszym czynnikiem jest czas trwania sesji dializacyjnej [9, 18, 19]. Usuwanie fosforanów najlepiej korelowało z czasem dializy, a dopiero w drugiej kolejności z rodzajem błony dializacyjnej. W badaniu *Phosphorus dynamics during hemodialysis* opublikowanym w 2011 r. w *Hemodialysis International* wykazano, że ponad 60% więcej fosforanów zostało usuniętych podczas długich, nocnych hemodializ w porównaniu ze standardowymi dializami i ponad 30% więcej fosforanów wyeliminowano z ustroju podczas długich, nocnych hemodializ w porównaniu z krótkimi, codziennymi hemodializami [7]. Eliminacja ponad dwa razy większej ilości fosforanów w ciągu tygodnia za pomocą codziennej, nocnej hemodializy w porównaniu z tradycyjną hemodializą umożliwia utrzymanie niższych stężeń fosforanów w surowicy pacjentów (średnio  $4,0$  mg/dl vs  $6,5$  mg/dl) [10, 19]. Podsumowując można powiedzieć, że zwiększenie eliminacji fosforanów z krwi pacjentów poddawanych leczeniu powtarzanymi hemodializami wymaga:

- zastosowania dializatorów typu high-flux z błoną helixonową,
- wydłużenia czasu dializy,
- zwiększenia częstotliwości sesji dializacyjnych.

U chorych hemodializowanych obserwuje się paradoksalną korelację między stężeniem cholesterolu, a ryzykiem sercowo-naczyniowym, które wzrasta przy niskim stężeniu cholesterolu. Zależność ta jest wynikiem rozwijającego się zespołu MIA (nieodżywienie, zapalenie, miażdżyca). Przewlekła choroba nerek przyspiesza rozwój miażdżycy, procesem inicjującym jest tutaj uszkodzenie śródbłonna. Równoległe z rozwojem miażdżycy rozwija się u pacjentów hemodializowanych *arteriosclerosis*, czyli uogólnione stwardnienie naczyń

polegające na przeroście błony środkowej oraz jej wapnieniu, oba procesy chorobowe są ze sobą powiązane przez wspólne czynniki determinujące ich powstanie. Mocznicowa dyslipidemia charakteryzuje się podwyższonym stężeniem triglicerydów i obniżonym poziomem HDL-cholesterolu, poziomy LDL-cholesterolu bywają często w normie [20]. W prezentowanych wynikach badań stwierdzono istotnie statystycznie wyższe średnie wartości HDL-cholesterolu w okresie, gdy pacjenci dializowani byli za pomocą dializy high-flux. Średnie stężenie HDL-Ch w czasie dializy HF wynosiło  $0,87 \pm 0,15$  mmol/l, a w czasie dializy LF  $0,84 \pm 0,29$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono natomiast różnicy istotnej statystycznie w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego oraz poziomu triglicerydów, w żadnym z porównywanych okresów dializoterapii. Wyniki te częściowo pokrywają się z wynikami z innych badań. Azak A. i wsp. w opublikowanych w 2012 r. wynikach badania z udziałem 300 pacjentów wykazali korzystny wpływ dializy high-flux na zaburzenia lipidowe w mocznicy i dysfunkcję śródbłonna. Po 6 miesiącach leczenia dializą HF wykazano poprawę lipidogramu w porównaniu z grupą chorych leczonych dializą LF, różnica ta była szczególnie wyraźna i istotna statystycznie w grupie chorych z rozpoznaną cukrzycą. Dializa z wykorzystaniem dializatorów HF powodowała u nich znaczące obniżenie LDL-cholesterolu (LDL-Ch w czasie HD-LF =  $95,12$  mg/dl vs LDL-Ch HD-HF =  $80,22$  mg/d;  $p < 0,05$ ) i cholesterolu całkowitego (HD-LF Ch-całk. =  $178,56$  mg/dl vs HD-HF Ch-całk. =  $156,74$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). Z kolei w zakresie HDL-Ch błony high-flux powodowały podniesienie tej frakcji cholesterolu (HD-LF HDL-Ch =  $49,23$  mg/dl i HD-HF HDL-Ch =  $53,41$  mg/dl;  $p < 0,05$ ) [21]. Jedynie korzystnej zależności nie udało się potwierdzić w zakresie stężenia triglicerydów w surowicy krwi. Udowodniono, że istotne znaczenie w normalizacji zaburzeń lipidowych w mocznicy ma zastosowanie ultraczystego płynu do dializy (UPD-ultrapure dialysis fluid) [22, 23]. W cytowanym już wcześniej badaniu wykazano, że ultraczysty płyn dializacyjny wiąże się z poprawą profilu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: reakcja zapalna, dyslipidemia i stres oksydacyjny. W badaniu tym wzięło udział 40-tu pacjentów, z tego 21 osób dializowano z użyciem płynu konwencjonalnego (CHD-conventional hemodialysis fluid), pozostałe 19 było dializowanych z wykorzystaniem płynu ultraczystego. Płyn ultraczysty charakteryzuje się stężeniem bakterii  $< 100$  CFU/ml i endotoksyn  $< 0,25$  EU/ml [24]. Po 24 miesiącach obserwacji grupa pacjentów dializowanych z wykorzystaniem ultraczystego płynu dializacyjnego w stosunku do grupy chorych dializowanych na płynie konwencjonalnym wykazywała znamienne statystycznie poprawę zaburzeń lipidowych: obniżenie stężenia triglicerydów i podniesienie frakcji HDL-Ch (TG CHD =  $279 \pm 64$  mg/dL vs TG UPD =  $205 \pm 62$  mg/dL oraz HDL-Ch CHD =  $32 \pm 5$  mg/dL vs HDL-Ch UPD =  $42 \pm 2$  mg/dL). Wyniki tego badania udowodniły, że właściwości mikrobiologiczne płynu dializacyjnego wpływają na jakość hemodializy oraz, że obecne w płynie dializacyjnym endotoksyny,

fragmenty bakterii i cytokiny przyczyniają się do rozwoju dyslipidemii mocznicowej, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [25, 26].

Rozwój miażdżycy wiąże się ze wzrostem sztywności naczyń, która może być oceniana w oparciu o prędkość fali tętna (*pulse wave velocity- PWV*). Wykazano, że każdy wzrost PWV o  $1$  m/s u pacjentów hemodializowanych jest związany z 39% wzrostem śmiertelności z różnych przyczyn [27]. W opublikowanym w 2010 r. w *CJASN* badaniu *Effect of membrane permeability on inflammation and arterial stiffness: A randomized trial* porównano został wpływ wielkości przepływu dwóch dializatorów wykonanych z identycznych błon poliamidowych na czynniki przyspieszające rozwój miażdżycy (stan zapalny, profil lipidowy i prędkość fali tętna PWV). Wyniki tego badania sugerowały, że błony poliamidowe high-flux, w porównaniu z błonami poliamidowymi low-flux nie modyfikowały w sposób korzystny wskaźników zapalenia (brak różnicy istotnej statystycznie w zakresie takich parametrów jak CRP i IL-6), ani nie wpłynęły na poprawę profilu lipidowego (nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w poziomach triglicerydów, HDL-Ch, LDL-Ch, cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny a). Wykazano jednak istotną progresję markera sztywności aorty po zmianie dializatora HF na LF i odwrotnie tempo zmian PWV zostało znacznie ograniczone po zastosowaniu dializatorów HF. Różnice te były istotne statystycznie [28].

Większość pacjentów leczonych hemodializami w trakcie długoletniej dializoterapii skarży się na dolegliwości stawowe. Mogą przybierać one różną formę od bólów stawowych, przez upośledzenie sprawności ruchowej, zgięciowe przykurcze palców, zespoły cieśni nadgarstka, aż do destrukcyjnej spondyloartropatii. Objawy powyższe związane są z deponowaniem złogów  $\beta_2$ -mikroglobuliny. Jest to nieglikozylowane białko o masie cząsteczkowej  $11\ 800$  Da obecne w warunkach prawidłowych w większości płynów ustrojowych.  $\beta_2$ -mikroglobulina jest substratem do powstania amyloidu u osób poddawanych długoletniej dializoterapii. Szybkość tworzenia tego białka przewyższa zdolność jego eliminacji poprzez dializę, dlatego u osób dializowanych jego stężenie jest często podwyższone [29, 30]. Istnieje szereg dowodów na to, że dializa typu high-flux powoduje większy stopień redukcji  $\beta_2$ -mikroglobuliny [31, 32], a co za tym idzie mniejsze ryzyko rozwoju amyloidozы i zmniejszenie częstości występowania zespołu cieśni nadgarstka [33]. Niewątpliwie najgorszym i nieodwracalnym powikłaniem dla pacjentów hemodializowanych jest zgon. Pacjenci dializowani umierają głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, na skutek gromadzenia się w ustroju szeregu toksycznych związków uszkadzających układ krążenia. Usuwanie tych toksyn zachodzi głównie przez błony wysokoprzepuszczalne *high-flux* stosowane w dializie wysokoprzepływowej lub hemodiafiltracji [34]. Cytowane już wcześniej amerykańskie badanie *Hemodialysis Study (HEMO)* dowiodło, że pacjenci dializowani ponad 3,7 roku przy użyciu dializatorów high-flux wykazywali niższą śmiertelność ogólną i niższą śmiertelność z przyczyn mózgowo-naczyniowych [35, 36]. Z kolei we

wspomnianym europejskim randomizowanym badaniu *Membrane Permeability Outcome* (MPO) wykazano dłuższe przeżycie pacjentów z hypoalbuminemią leczonych z użyciem błon HF vs LF ( $p=0,032$ ). Wreszcie analiza wtórna badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* wykazała zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą leczonych hemodializą z użyciem błon HF vs LF [37].

Reasumując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz dostępną literaturę można stwierdzić, że HD-HF oparta na zjawisku dyfuzji i konwekcji w porównaniu z HD-LF zapewnią skuteczną eliminację toksyn mocznicowych, lepszą jakość życia i niższą chorobowość [11,33,38-40].

### Wnioski

1. Hemodializy prowadzone w oparciu o dializatory high-flux z błoną helixonową w porównaniu z dializatorami low-flux z błoną polisulfonową zapewniają lepszą kontrolę zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i zaburzeń lipidowych, co może w okresie odległym korzystnie wpłynąć na zmniejszenie powikłań z zakresu układu sercowo-naczyniowego.

### Piśmiennictwo

- Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL. et al: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005; 67: 1179-1187.
- Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P: Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 68-77.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL. et al: Serum phosphorus levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 520-528.
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD: Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 683-692.
- De Francisco ALM: Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther.* 2004; 26: 1976-1973.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Pork FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607-617.
- Kjellstrand CM, Ing TS, Kjellstrand PT, Odar-Cederlof I, Blagg CR: Phosphorus dynamics during hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011; 15: 226-233.
- Meert N, Eloot S, Schepers E, Lemke H-D, Dhont A. et al: Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2624-2630.
- Yuen D, Richardson RM, Chan CT: Improvements in phosphorus control with short daily in-center hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005; 64: 364-370.
- Kooienga L: Phosphorus balance with daily dialysis. *Semin Dial.* 2007; 20: 342-345.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M. et al: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 645-654.
- Sobaszek-Pitas M, Kopec J, Krzanowski M, Sulowicz W: Porównanie adekwatności hemodializy prowadzonej z użyciem niskoprzepływowości dializatorów polisulfonowych i wysokoprzepływowości dializatorów helixonowych. *Przegl Lek.* 2014; 71: 384-388.
- Sobaszek-Pitas M, Janda K, Sulowicz W: Porównanie gospodarki żelazem i skuteczność leczenia niedokrwistości u chorych hemodializowanych w oparciu o dializatory polisulfonowe i helixonowe. *Przegl Lek.* 2014; 71: 418-422.
- Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G: What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1211-1221.
- Massry SG, Smogorzewski M: Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol.* 1994; 14: 219-231.
- Rutkowski B, Dębska-Śliżińska A, Małgorzewicz S, Świątek D, Nowaczyk R. i wsp: Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekłe dializowanych przy użyciu dializatorów polisulfonowych i poliamidowych w porównaniu do dializatorów helixonowych. *Nefrol Dial Pol.* 2011; 15: 3-9.
- Makar SH, Sawires HK, Farid TM, Ali WM, Schalan M: Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. *Iran J Kidney Dis.* 2010; 4: 327-332.
- Hakim RM, Breyer M, Ismail N, Schulman G: effect of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 661-669.
- Williams AW, Chebrolu S, Ing TS, Ting G, Blagg CR. et al: Early clinical, quality of life and biochemical changes of "daily hemodialysis" (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 90-102.
- Ibels LS, Stewart JH, Mahony JF, Neale FC, Shell AG: Occlusive arterial disease in uraemic and hemodialysis patients and renal transplant recipients. A study of the incidence of arterial disease and of the prevalence of risk factors implicated in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Q J Med.* 1977; 46: 197-214.
- Azak A, Huddam B, Öneç K, Koçak G, Dede F. et al: Contribution of high flux membranes to the therapy of uremia-associated dyslipidemia. *Ther Apher Dial.* 2012; 16: 595-599.
- Schiff H, Lang SM: Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia. *Ther Apher Dial.* 2010; 14: 5-11.
- Lonnemann G, Koch KM: Beta2-microglobulin amyloidosis: Effects of ultra-pure dialysate and type of dialyzer membrane. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 13: 72-77.
- Asci G, Tz H, Ozkahyna M, Duman S, Demirci MS. et al: The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1014-1023.
- Akdoglu H, Dede F, Piskinpasası S, Falay MY, Odabas AR: Impact of low- or high-flux haemodialysis and online haemodiafiltration on inflammatory markers and lipid profile in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013; 35: 258-264.
- Kerr PG, Sutherland WH, de Jong S, Valthalingam I, Williams SH, Walker RJ: The impact of standard high-flux polysulfone versus novel high-flux polysulfone dialysis membranes on inflammatory markers: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 533-539.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Sator ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
- Li PK, Cheng YL, Leung CB, Szeto CC, Chow KM. et al: Effect of membrane permeability on inflammation and arterial stiffness: A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 652-658.
- Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G: The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J Nephrol.* 2008; 21: 146-160.
- Jadoul M: Dialysis-related amyloidosis: Importance of biocompatibility and age. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 61-64.
- Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF3rd: The effect of membrane biocompatibility on plasma  $\beta_2$ -microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 472-478.
- Küchle C, Fricke H, Held E, Schiff H: High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol.* 1996; 16: 484-488.
- Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T. et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 1096-1101.
- Zdrojewski Z: Poprawa efektywności leczenia nerkozastępczego chorych z krążkową niewydolnością nerek. *Forum Nefrologiczne* 2008, 1, 13-21.
- Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Ballev J: Effect of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3251-3263.
- Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S. et al: Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: result from HEMO Study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47, 131-138.
- Krane V, Krieter DH, Olschewski M, Mörz W, Man JT. et al: Dialyzer membrane characteristics and outcome of patient with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 267-275.
- Bianchi G, Salvadé V, Lucchini B, Schätti-Stählin S, Salvadé I. et al: Assessment of subjective and hemodynamic tolerance of different high- and low-flux dialysis membranes in patients undergoing chronic intermittent hemodialysis. A randomized controlled trial. *Hemodial Int.* 2014; May 28. doi: 10.1111/hdi.12180. [Epub ahead of print].
- Knezevic MZ, Djordjevic VV, Radovanovic-Velickovic RM, Stankovic JJ, Cvetkovic TP. et al: Influence of dialysis modality on membrane flux on quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34: 849-855.
- Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL: Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2859-2874.