

Zależności między markerami stanu odżywienia a wskaźnikami gospodarki żelazem u pacjentów przewlekle dializowanych

Cel badań stanowiła analiza zależności między wybranymi wskaźnikami stanu odżywienia, a wskaźnikami gospodarki żelazem oraz parametrami czerwonych krwinek u pacjentów przewlekle dializowanych.

Materiał i metody badań: Oceniono grupę 78 pacjentów w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, leczonych hemodializami w Klinice Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Średni wiek pacjentów wynosił 57 ± 14 lat, a mediana czasu dializoterapii 5 (3-14) miesięcy. Oceniono stężenia albuminy, prealbuminy (PRE), białka C-reaktywnego (CRP) i kwaśnej α 1-glikoproteiny (AAG) w surowicy i wyliczono wskaźniki stanu odżywienia: wskaźnik prognostyczny Glasgow (GPS), prognostyczny wskaźnik odżywienia i stanu zapalnego (PINI), surowiczy wskaźnik nowotworowy (CSI) oraz CRP/PRE.

Wyniki: Zaobserwowano istotne ujemne korelacje między logarytmem naturalnym (ln) ze stężenia żelaza a ln(CSI) ($R = -0,29$; $p = 0,009$); utajoną zdolnością wiązania żelaza (UIBC), a ln(CRP/PRE) ($R = -0,30$; $p = 0,009$) i ln(PINI) ($R = -0,30$; $p = 0,007$) oraz całkowitą zdolnością wiązania żelaza (TIBC), a ln(CSI) ($R = -0,24$; $p = 0,032$), ln(CRP/PRE) ($R = -0,39$; $p < 0,001$) i ln(PINI) ($R = -0,40$; $p < 0,001$). Pacjenci z GPS=2 wykazywali istotnie niższe od pozostałych wartości UIBC ($20,8 \pm 10,4$ vs. $30,9 \pm 9,1$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,011$) i TIBC ($34,4 \pm 7,4$ vs. $43,4 \pm 8,8$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,018$). Wskaźnik anizocytozy (RDW-CV) korelował dodatnio z ln(CSI) ($R = 0,30$; $p = 0,008$), ln(CRP/PRE) ($R = 0,40$; $p < 0,001$) i ln(PINI) ($R = 0,36$; $p = 0,001$). Pacjenci z GPS=0 wykazywali niższe wartości RDW-CV w porównaniu z pacjentami z GPS=1 lub 2 ($14,3 \pm 1,3$ vs. $15,4 \pm 1,5\%$; $p = 0,001$).

Wnioski: Zaobserwowano istotne statystycznie związki badanych wskaźników odżywienia ze wskaźnikami gospodarki żelazem, wskazując na związek niedożywienia i towarzyszącego mu stanu zapalnego z zaburzoną gospodarką żelazem u pacjentów hemodializowanych. Bardziej nasilone niedożywienie było związane z większą anizocytozą erytrocytów.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 183-188)

Relationships of nutritional status markers with iron metabolism parameters in patients treated with maintenance dialysis

Aim of the study was to analyze the relationships of nutritional status markers with iron metabolism parameters and red blood cell indices in patients treated with maintenance dialysis.

Material and methods: The study included 78 patients in stage 5 chronic kidney disease, treated with hemodialysis in Nephrology Department, University Hospital in Kraków, Poland. Mean age of patients was 57 ± 14 years and median dialysis duration 5 (3-14) months. We assessed serum concentrations of albumin, prealbumin (PRE), C-reactive protein (CRP) and acid α 1-glycoprotein (AAG) and calculated the indices of nutritional status: Glasgow prognostic score (GPS), Prognostic inflammatory and nutritional index (PINI), serum cancer index (CSI) and CRP/PRE.

Results: Significant negative correlations were observed between natural logarithm (ln) of iron concentration and ln(CSI) ($R = -0.29$; $p = 0.009$); unsaturated iron binding capacity (UIBC) with ln(CRP/PRE) ($R = -0.30$; $p = 0.009$) and ln(PINI) ($R = -0.30$; $p = 0.007$) and total iron binding capacity (TIBC) with ln(CSI) ($R = -0.24$; $p = 0.032$), ln(CRP/PRE) ($R = -0.39$; $p < 0.001$) and ln(PINI) ($R = -0.40$; $p < 0.001$). Patients with GPS=2 presented significantly lower UIBC (20.8 ± 10.4 vs. 30.9 ± 9.1 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.011$) and TIBC (34.4 ± 7.4 vs. 43.4 ± 8.8 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.018$) comparing to the rest of the group. Anisocytosis index (RDW-CV) positively correlated with ln(CSI) ($R = 0.30$; $p = 0.008$), ln(CRP/PRE) ($R = 0.40$; $p < 0.001$) i ln(PINI) ($R = 0.36$; $p = 0.001$). Patients with GPS=0 had lower RDW-CV values than those with GPS=1 or 2 (14.3 ± 1.3 vs. $15.4 \pm 1.5\%$; $p = 0.001$).

Conclusions: We observed statistically significant relationships between studied indices of nutritional status and the markers of iron metabolism, which confirms the association between malnutrition with concomitant inflammatory state and altered iron metabolism in hemodialyzed patients. More pronounced malnutrition was associated with greater red blood cells' anisocytosis.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 183-188)

Paulina ZEGARTOWSKA¹
Paulina DUMNICKA²
Anna ZĄBEK-ADAMSKA³
Agnieszka GALA-BŁĄDZIŃSKA⁴
Maria KAPUSTA⁵
Elżbieta CHMIEL¹
Małgorzata MAZUR-LASKOWSKA³
Barbara MAZIARZ³
Marek KUŹNIEWSKI⁶
Beata KUŚNIERZ-CABALA⁵

¹Wydział Lekarski, Kierunek Dietetyka, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Zakład Diagnostyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik:
dr hab. n. med. *Ryszard Drożdż*

³Zakład Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik:
dr n. med. *Barbara Maziarz*

⁴Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Królowej Jadwigi w Rzeszowie, Oddział Dializoterapii
Kierownik Oddziału:
dr n. med. *Agnieszka Gala-Błądzińska*

⁵Katedra Biochemii Klinicznej, Zakład Diagnostyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik:
dr hab. n. med. *Bogdan Solnica*, prof. UJ

⁶Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. *Władysław Sulowicz*

Słowa kluczowe:

- stan odżywienia
- przewlekła choroba nerek
- niedokrwistość
- anizocytoza

Key words:

- nutritional status
- chronic kidney disease
- anemia
- anisocytosis

Badanie zostało sfinansowane z projektów badań statutowych UJCM nr K/ZDS/003841 oraz K/ZDS/002844.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala
Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Ul. Kopernika 15A, 31-501 Kraków
Tel./fax.: 12 424 83 65; email: mbcusnie@cyf-kr.edu.pl

Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi poważny problem zarówno medyczny, jak i społeczny. Według badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu obserwowany jest ciągły wzrost liczby chorych z powodu PChN, w tym również pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [1]. Szacuje się, że na PChN choruje na świecie ponad 10% populacji tj. około 600 milionów ludzi, z czego w Polsce około 4,2 miliony osób [2]. W 5. stadium PChN nerek wg KDIGO (2012), gdy wskaźnik filtracji nerkowej GFR spada poniżej 15 ml/min/1,73m² powierzchni ciała lub, gdy występują objawy kliniczne moczniczne konieczne jest podjęcie leczenia nerkozastępczego, którym dla większości pacjentów pozostaje dializoterapia (dializa otrzewnowa lub hemodializa). Według badań epidemiologicznych na koniec 2013 zabiegom hemodializy poddawane było w Polsce 19 420 osób. Liczba leczonych dializami w ostatniej dekadzie wzrasta w większości krajów europejskich, średnio o 4-6% rocznie [3]. Aktualnie w Polsce dializoterapię rozpoczyna blisko 350/ 1 000 000 osób rocznie [3].

Dializa jest jednym ze sposobów oczyszczania krwi z substancji toksycznych powstających w organizmie w wyniku przemiany materii. Do substancji tych zaliczamy fenole, guanidyny, skatole, średnie drobinny, β₂-mikroglobulinę, a w konsekwencji spadku GFR poniżej 30ml/min/1,73m² dochodzi do retencji między innymi mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego. Poważne zagrożenie stanowi w tej populacji hiperkalemia i niebezpieczeństwo nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. U części chorych główną toksyną mocznicową stanowi woda, która u pacjentów z dodatnim bilansem płynowym może być przyczyną obrzęku płuc czy innych niekorzystnych objawów hiperwolemii i zastoinowej niewydolności krążenia. Podczas każdego zabiegu dializy organizm oczyszczany jest z części szkodliwych substancji, usuwany jest nadmiar wody oraz dostarczane są niezbędne dla organizmu substancje służące do regeneracji buforów ustroju i wyrównania zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej.

Problemy odżywiania chorych przewlekle dializowanych można sklasyfikować u większości chorych w trzech kategoriach: niedożywienia białkowo-kalorycznego (protein-energy wasting – PEW), otyłości oraz cukrzycy [4]. Szacuje się, że PEW dotyczy od 20 do 70% pacjentów hemodializowanych, a jego obecność pozostaje niezależnym czynnikiem prognostycznym chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych [5-7]. Inne badania szacują z kolei, że blisko 25% pacjentów hemodializowanych narażonych jest na znaczne niedożywienie wyrażone poprzez spadek stężenia albuminy oraz prealbuminy (PRE), natomiast wczesna śmiertelność w grupie hemodializowanych jest ściśle skorelowana z niskimi wartościami albuminy oraz PRE i może sięgać 25-30% [4,8].

Ważną przyczyną zwiększonej chorobowości w grupie dializowanych stanowi niedokrwistość. Jak pokazują badania, powikłanie to występuje 2-krotnie częściej u osób z PChN (15,4%) w porównaniu do populacji

ogólnej (7,6%), przy czym częstość występowania niedokrwistości wzrasta wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. U chorych w 1. stadium PChN częstość tego powikłania wynosi około 8,4% [9]. Niedokrwistość występuje u 8-24% pacjentów znajdujących się w 3. stadium PChN, natomiast w 4. stadium problem ten dotyczy 16-41% chorych, zaś w 5. stadium obejmuje już ponad połowę chorych (53%) [9-10]. Znacznie szybciej dochodzi do rozwoju niedokrwistości u osób z cukrzycową chorobą nerek (CChN) oraz u chorych po 60. roku życia [11-12]. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie korygowanie niedokrwistości ma istotne znaczenie w procesie diagnostycznym – leczniczym u osób z PChN.

Jedną z fizjologicznych funkcji nerek jest produkcja erytropoetyny, będącej molekułą sygnałową - hormonem stymulującym szpik kostny do produkcji krwinek czerwonych (RBC – red blood cells) w odpowiedzi na niedotlenienie tkanki nerkowej [13]. Zaburzenie tego procesu prowadzi do rozwoju niedokrwistości normochromicznej, która manifestuje się obniżeniem liczby RBC oraz stężenia hemoglobiny (HGB) we krwi w porównaniu do osób zdrowych [13,14]. Według KDOQI, niedokrwistość rozpoznawana jest, kiedy stężenie HGB mieści się poniżej 13 g/dL u mężczyzn oraz poniżej 12 g/dL u kobiet [15-16]. Za kolejne prawdopodobne przyczyny rozwoju niedokrwistości w PChN, poza nieefektywną erythropoezą spowodowaną chorobą podstawową, uważane są również przewlekle toczący się proces zapalny, kumulujące się toksyny mocznicowe, ale też utrata krwi, niedobór żelaza i witamin oraz wtórna nadczynność przytarczyc [17-20].

Populacja chorych dializowanych jest szczególnie narażona na utratę krwi i związaną z nią niedokrwistością. Szacuje się, że chory hemodializowany w związku ze specyficzną prowadzonej terapii traci rocznie 300-750ml krwi [21]. Regularne monitorowanie parametrów gospodarki żelazowej (stężenie żelaza, jego całkowita (TIBC) i utajona zdolność wiązania (UIBC), stężenie ferrytyny, transferyny, saturacja transferyny (TSAT), odsetka krwinek hipochromicznych (% hipo) oraz badanie morfologii krwi obwodowej prowadzone podczas comiesięcznej kontroli badań laboratoryjnych w oddziałach dializoterapii ma na celu wczesne korygowanie rozwijającej się niedokrwistości z niedoboru żelaza zarówno poprzez wdrożenie adekwatnego leczenia, jak i odpowiedniego postępowania dietetycznego. Adekwatne leczenie niedokrwistości rozwijającej się w przebiegu PChN skutecznie zmniejsza nie tylko ryzyko pojawienia się powikłań sercowo-naczyniowych, ale przyczynia się do spowolnienia progresji niewydolności nerek oraz do poprawy jakości życia pacjentów [22].

Cel badania

Celem badania była analiza zależności pomiędzy oznaczanymi rutynowo parametrami morfologii krwi obwodowej, w szczególności w zakresie układu czerwono-krwinkowego oraz wskaźnikami gospodarki żelazem (stężenie żelaza, całkowita i utajona zdolność wiązania żelaza, TSAT), a wybranymi białkami specyficznymi: białkiem C-reaktywnym (CRP), prealbuminą (PRE), kwaśną α1-glycoprotein (AAG) i wskaźnika-

mi stanu odżywienia.

Materiał i Metodyka

Badaniem objęto łącznie 78 pacjentów (27 kobiet, 51 mężczyźn) leczonych nerkozastępczo metodą powtarzanej hemodializy w Oddziale Klinicznym Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Z badania wykluczona została grupa chorych dializowanych z powodu CChN. Średni wiek pacjentów w badanej grupie wynosił 57,1±14,3 lata i mieścił się w przedziale od 20 do 83 lat. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w Tabeli I.

Materiał do badań laboratoryjnych stanowiła krew pobierana od pacjentów w ramach rutynowej comiesięcznej kontroli badań laboratoryjnych, dzięki czemu badanie nie wymagało dodatkowego pobierania krwi. W grupie badanej przeprowadzono oznaczenia biochemiczne oraz hematologiczne.

Badanie morfologii krwi wraz z rozmarem wykonywano we krwi pełnej pobieranej na K₂EDTA do sytemu próżniowego firmy Sarstedt i mierzono przy użyciu automatycznego analizatora hematologicznego typu 5-diff Sysmex XE 2100 (Sysmex Corp. Japan). Badania biochemiczne oraz oznaczenia wybranych białek ostrej fazy wykonano w surowicy krwi. Oznaczenia parametrów biochemicznych tj. stężenia mocznika, albuminy oraz żelaza wraz ze zdolnością wiązania żelaza utajoną (UIBC) oraz całkowitą (TIBC), badania enzymatyczne (ALT - aminotransferaza alaninowa i AST - asparaginianowa, ALP - fosfataza alkaliczna) oraz ocenę profilu elektrolitowego (sód, potas, wapń całkowity, fosforany) przeprowadzono z wykorzystaniem automatycznego analizatora Cobas 6000 firmy Roche (Roche Diagnostica, Mannheim, Germany). Pomiar stężeń wybranych białek specyficznych tj. CRP, prealbuminy (PRE), kwaśnej α1-glycoprotein (AAG) wykonano przy pomocy metody immunonefelometrycznej na aparacie BN II Nephelometer firmy Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Zakres wartości referencyjnych dla wszystkich badanych parametrów zamieszczono w Tabeli I.

Analizie poddano wskaźniki wykorzystywane do oceny stopnia niedożywienia pacjentów tj. CSI, CRP/PRE, PINI oraz GPS. Wskaźnik CSI jest surowiczym wskaźnikiem nowotworowym użytecznym do oceny stanu wyniszczenia organizmu, wyliczany ze wzoru: CSI = AAG [g/L]/PRE[g/L]. Wskaźnik GPS wyliczono na podstawie stężeń albuminy oraz CRP: przyjęto wartość GPS=0 w przypadku gdy CRP <10 mg/l i albumina >35 g/l; GPS=1 gdy CRP >10 mg/l i albumina >35 g/l i GPS=2 gdy CRP >10 mg/l i albumina <35 g/l. Z kolei PINI będący prognostycznym wskaźnikiem odżywienia oraz stanu zapalnego wyliczany był jako stosunek iloczynu stężenia CRP i AAG do iloczynu stężenia albuminy oraz PRE.

Projekt badawczy posiadał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, a udział pacjentów w badaniu był dobrowolny i odbywał się jedynie po wyrażeniu pisemnej zgody.

Analiza statystyczna

W przypadku danych jakościowych

Tabela I

Dane kliniczne oraz wyniki wybranych badań laboratoryjnych i wartości wyliczonych wskaźników stanu odżywienia w badanej grupie chorych.

Clinical data and the results of selected laboratory tests and calculated indicators of nutritional status in the study group.

Parametr	Wartości w grupie badanej (N=78)	Wartości referencyjne
Płeć: żeńska / męska [N (%)]	27 (35) / 51 (65)	-
Wiek [lata]	57±14	-
Czas dializoterapii [miesiące]	5 (3-14)	-
BMI [kg/m ²]	24,5±4,2	18,5-24,9
Liczba erytrocytów [10 ⁹ /μL]	3,55±0,52	K: 3,5-5,0 / M: 4,5-6,5
Hemoglobina [g/L]	10,6±1,5	K: 11,0-15,0 / M: 12,0-17,0
Hematokryt [%]	32,9±4,5	K: 37,0-47,0 / M: 40,0-54,0
MCV [fL]	93,0±5,3	82,0-92,0
MCH [pg]	30,0±1,9	27,0-31,0
MCHC [g/L]	32,2±0,9	32,0-36,0
RDW-CV [%]	14,7±1,4	12,1-14,1
Liczba leukocytów [10 ³ /μL]	6,58±1,87	4,0-10,0
Liczba płytek krwi [10 ³ /μL]	199 (171-268)	150-350
Żelazo [μmol/L]	12,2 (9,7-14,5)	5,83-34,50
UIBC [μmol/L]	30,2±9,5	K: 24,2-70,1 / M: 22,3-61,7
TIBC [μmol/L]	40,7±9,0	40,80-76,60
Albumina [g/L]	33,1±7,1	35,0-50,0
Prealbumina (PRE) [g/L]	0,371±0,110	0,2-0,4
CRP [mg/L]	4,86 (1,78-10,70)	0,16-5,0
Kwaśna α1-glikoproteina [g/L]	1,21±0,31	0,5-1,2
PINI	0,40 (0,17-1,37)	<1
CSI	3,15 (2,52-4,26)	-
GPS: 0 / 1 / 2 [N (%)]	54 (69) / 18 (23) / 6 (8)	0
CRP/PRE	0,012 (0,006-0,034)	-

podawano liczbę chorych w danej kategorii (odsetek grupy). Dane ilościowe przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz medianę (25.-75. percentyl) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego. Normalność rozkładów zmiennych oceniono testem Shapiro-Wilka. Do oceny różnic pomiędzy dwoma grupami wykorzystywano odpowiednio test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych lub test U Manna-Whitney'a. Do oceny korelacji stosowano współczynnik r Pearsona, po transformacji logarytmicznej (logarytm naturalny – ln) zmiennych o rozkładzie prawoskośnym. Analizę regresji liniowej wielokrotnej przeprowadzono również po transformacji logarytmicznej odpowiednich zmiennych; płeć pacjentów, wiek i ln czasu dializoterapii włączono do analizy jako zmienne towarzyszące. Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki przy p<0,05. Do obliczeń wykorzystywano pakiet statystyczny Statistica 10.0 (StatSoft).

Wyniki

Badanie morfologii krwi obwodowej

Liczba RBC, wartość hematokrytu (HCT) i stężenie HGB w całej grupie chorych były niskie, ze średnimi wartościami na poziomie dolnej granicy zakresu referencyjnego lub poniżej (Tabela I). Liczba RBC nie różniła się istotnie pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn (3,4±0,5 i 3,6±0,4 x10⁹/μL; p=0,1), podobnie jak HCT (31,6±4,2 i 33,6±4,6 x10³/μL; p=0,064). Średnie stężenia HGB w obu

grupach potwierdzały obecność niedokrwistości i wynosiły odpowiednio 10,1±1,3 g/dL u kobiet oraz 10,9±1,5 g/dL u mężczyzn (p=0,024). Wartości RBC, HCT i HGB były obniżone wobec właściwych zakresów referencyjnych dla populacji zdrowej (dla dializowanych to wartości między 9-10 g/dL dla kobiet i mężczyzn) odpowiednio u 92%, 84% i 94% mężczyzn oraz 56%, 96% i 70% kobiet. W całej grupie badanej u 56 chorych (72%) stwierdzono stężenie HGB poniżej 11 g/dL.

Wartość średniej objętości krwinki czerwonej (MCV - mean corpuscular volume) w badanej grupie nieco przekraczała górną granicę przedziału referencyjnego, przy prawidłowej średniej zawartości hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH – mean corpuscular hemoglobin) i niskim średnim stężeniu hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration) (Tabela I). Również średnia wartość rozpiętości rozkładu erytrocytów (RDW-CV – Red blood cell Distribution Width) była podwyższona (Tabela I), wskazując na występowanie anizocytozy w badanej grupie chorych.

Liczba krwinek białych (WBC – white blood cells) u większości pacjentów (N=71, 91%) mieściła się w zakresie wartości prawidłowych. Podwyższoną liczbę leukocytów stwierdzono u 2 (3%) pacjentów, zaś leukopenię u 5 (6%). Podobnie liczba płytek krwi (PLT) była u większości pacjentów (N=67, 86%) prawidłowa, u 10 (13%) pacjentów wy-

kazano małopłytkowość (minimalna liczba PLT wyniosła 86x10³/μL), natomiast tylko u jednego 1% stwierdzono nadpłytkowość.

Stężenie żelaza oraz jego zdolność wiązania całkowita (TIBC) i utajona (UIBC)

Analizowane wskaźniki gospodarki żelazowej obejmowały ocenę stężenia żelaza, TIBC oraz UIBC. Średnie stężenie żelaza i UIBC w badanej grupie mieściły się w zakresie niskich wartości prawidłowych, natomiast średnia wartość TIBC była nieznacznie obniżona (Tabela I). Wyniki uzyskane u kobiet i mężczyzn nie różniły się istotnie statystycznie.

Wybrane białka specyficzne (białko C-reaktywne, albumina, kwaśna α1-glycoprotein, prealbumina) oraz wskaźniki stanu odżywienia (CRP/PRE, GPS, PINI, CSI)

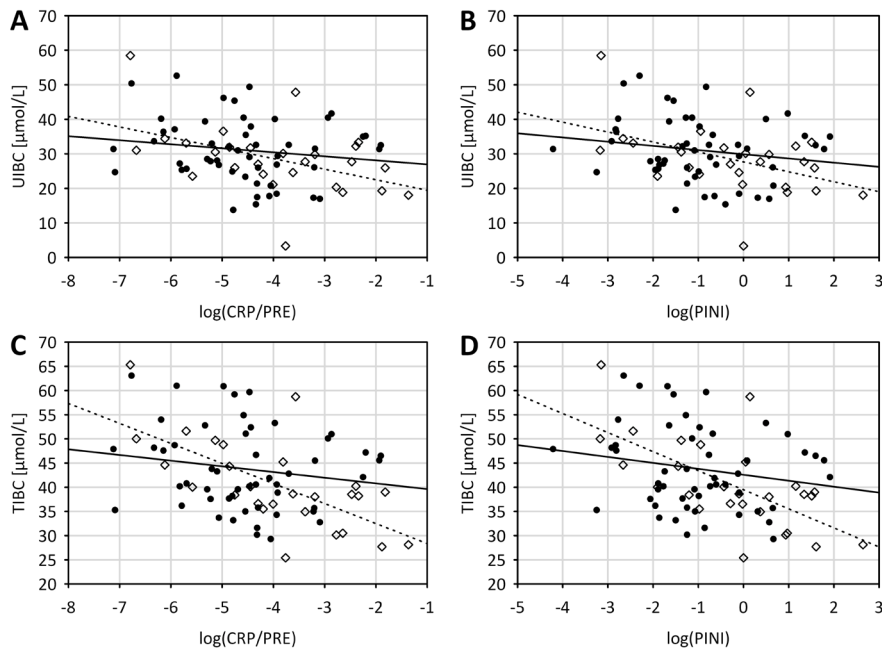
Średnie stężenie albuminy w surowicy było obniżone w badanej grupie, natomiast średnie stężenie PRE było bliskie górnej granicy przedziału referencyjnego. Średnie stężenia białek ostrej fazy: CRP i AAG, były bliskie górnym wartościom referencyjnym (Tabela I). Stężenie albuminy poniżej zakresu referencyjnego wykazano u 42 (54%), zaś obniżone stężenie PRE u 7 (9%) pacjentów. Z kolei 37 (47%) pacjentów miało podwyższone stężenie CRP, a 41 (53%) pacjentów podwyższone stężenie AAG. Co ciekawe, u kobiet obserwowano nieco wyższe stężenia AAG niż u mężczyzn (odpowiednio 1,34±0,27 i 1,14±0,30 g/L; p=0,005).

Przeciętne wartości ocenianych wskaźników odżywienia w badanej grupie podano w Tabeli I. Wartość PINI >1 wykazano u 24 (31%) chorych. Podwyższone wartości wskaźnika GPS (1 lub 2) stwierdzono również u 24 (31%) pacjentów. Maksymalne wartości wskaźników odżywienia wynosiły w przypadku CSI 9,09; PINI 14,10 i CRP/PRE 0,255. Wartości wskaźników CSI i PINI były istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn (Rycina 1).

Analiza korelacji pomiędzy białkami specyficznymi i wskaźnikami odżywienia, a parametrami morfologii krwi obwodowej i gospodarki żelazowej

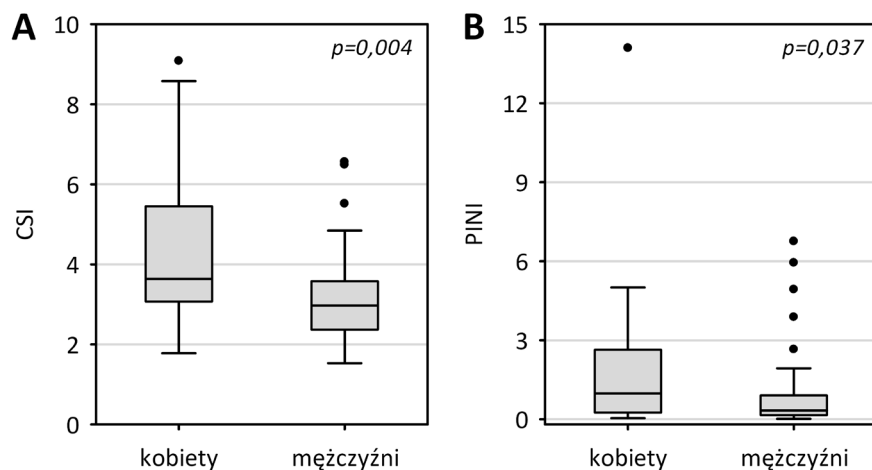
Nie wykazano korelacji pomiędzy badanymi białkami specyficznymi i wskaźnikami stanu odżywienia z RBC, HGB, HCT, MCH i MCV. Zaobserwowano natomiast dodatnią korelację między wartością MCHC, a stężeniem PRE (r=0,23; p=0,041) i ujemną korelację MCHC z ln(CRP) (r=-0,34; p=0,002). Z kolei wartości RDW-CV ujemnie korelowały ze stężeniami PRE (r=-0,41; p<0,001) i dodatnio z ln(CRP) (r=0,32; p=0,005). Wykazano również ujemne korelacje pomiędzy CSI, CRP/PRE i PINI oraz MCHC i dodatnie z RDW-CV (Tabela II). Pacjenci z GPS=0 wykazywali wyższe wartości MCHC (32,4±0,9 vs. 31,9±0,9; p=0,019) i niższe wartości RDW-CV (14,3±1,3 vs. 15,4±1,5; p=0,001) w porównaniu z pacjentami z GPS=1 lub 2.

Zaobserwowano istotne zależności między ocenianymi białkami specyficznymi i wskaźnikami stanu odżywienia, a gospodarką żelazem. Wykazano ujemne korelacje między ln(CRP), a UIBC i TIBC



Rycina 2
Zależności między wybranymi wskaźnikami stanu odżywienia (CRP/PRE i PINI) a parametrami gospodarki żelazem (UIBC i TIBC) u kobiet (otwarte romby, linie przerywane) i mężczyzn (kropki, linie ciągłe) hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek.

The relationship between selected indicators of nutritional status (CRP/PRE and PINI) and parameters of the iron status (UIBC, TIBC) in women (open squares, dashed lines) and men (dots, continuous lines) on hemodialysis due to end-stage renal failure.



Rycina 1
Wartości wskaźników CSI i PINI u kobiet i mężczyzn hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. The values of CSI and PINI in men and women on hemodialysis due to end-stage renal failure.

Tabela II
Analiza korelacji pomiędzy wskaźnikami odżywienia oraz wybranymi parametrami morfologii krwi i ocenianymi parametrami gospodarki żelazem.

Correlation analysis between the indicators of nutritional status and the selected parameters of blood counts and iron status.

	ln (CSI)		ln (CRP/PRE)		ln (PINI)	
	r	p	r	p	r	p
RDW-CV	0,30	0,008	0,40	<0,001	0,36	0,001
MCHC	-0,30	0,007	-0,36	0,001	-0,37	0,001
Liczba leukocytów	0,24	0,032	0,32	0,004	0,37	0,001
ln (liczba płytek)	0,12	0,3 ^{NS}	0,23	0,047	0,25	0,031
ln (żelazo)	-0,29	0,009	-0,18	0,1 ^{NS}	-0,19	0,1 ^{NS}
UIBC	-0,10	0,4 ^{NS}	-0,30	0,009	-0,30	0,007
TIBC	-0,24	0,032	-0,39	<0,001	-0,40	<0,001

^{NS} – korelacje nieistotne statystycznie

($r=-0,31$; $p=0,005$ i $r=-0,39$; $p<0,001$) oraz słabą dodatnią korelację między zmianą stężenia PRE, a logarytmem stężenia żelaza ($r=0,23$; $p=0,048$). Ponadto, logarytm stężenia żelaza ujemnie korelował z ln(CSI), wartość UIBC korelowała ujemnie z ln(CRP/PRE) i ln(PINI), zaś wartość TIBC korelowała ujemnie z ln(CSI), ln(CRP/PRE) i ln(PINI) (Tabela II). Obserwowane zależności między UIBC i TIBC, a ln(CRP/PRE) i ln(PINI) były silniej wyrażone u kobiet, niż u mężczyzn (Rycina 2), jednak w analizie regresji wielokrotnej, przeprowadzonej w całej grupie chorych, związki te okazały się niezależne od płci, wieku i czasu dializowania pacjentów (Tabela III). Pacjenci z GPS=2 wykazywali istotnie niższe od pozostałych wartości UIBC ($20,8\pm 10,4$ vs. $30,9\pm 9,1$ $\mu\text{mol/L}$; $p=0,011$) i TIBC ($34,4\pm 7,4$ vs. $43,4\pm 8,8$ $\mu\text{mol/L}$; $p=0,018$).

Dyskusja

Wczesne rozpoznanie PChN i ocena jego stadium zaawansowania mają znaczący wpływ na sposób postępowania z pacjentem, a wdrożenie skutecznego leczenia przyczynowego i nefroprotektynowego, prowadzące do zminimalizowania rocznego obniżania się eGFR na tym etapie, może spowolnić postęp choroby i odroczyć konieczność leczenia nerkozastępczego nawet o kilka lat.

Niedokrwistość jako powikłanie PChN rozwija się u blisko 90% pacjentów zarówno w początkowym stadium niewydolności nerek (2.-3. stadium), jak i w znacznie bardziej zaawansowanym, gdy wartość GFR spada poniżej 25-30 ml/min/1,73m², a niedokrwistość jest już stałym objawem towarzyszącym [9,23]. Bardzo szerokie badania przekrojowe wskazują jednoznacznie, że nasilona niedokrwistość w przebiegu PChN zwiększa chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [24-25]. U chorych z zaawansowaną PChN niedokrwistość leczona nieodpowiednio do stanu chorego wpływa istotnie na pogorszenie jakości życia oraz zmusza do przetoczeń krwi, prowadzących w konsekwencji do immunizacji chorego, co zmniejsza szansę na skuteczne leczenie przeszczepieniem nerki, u części chorych kwalifikujących się do takiego leczenia [26].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na początku XXI wieku wykazały, że w populacji dializowanych poniżej 45. roku życia liczba epizodów sercowo-naczyniowych była ponad 100-razy większa w porównaniu do populacji ogólnej [27]. Ryzyko zgonu z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych tj.: choroby wieńcowej, choroby naczyń obwodowych, przerostu lewej komory serca, czy zaburzeń rytmu, zwiększają towarzyszące niedożywienie białkowo-kaloryczne oraz utrzymujący się przewlekły proces zapalny, rozwijający się także jako zespół niedożywienie-zapalenie-miażdżyca (MIA – Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis) [28-29]. Zespół ten stanowi konsekwencję wpływu toksyn mocznicowych na organizm chorego dializowanego, u którego w trakcie średnio 16 godzin hemodializ na tydzień próbujemy zastąpić całodobową i nieustanną funkcję zdrowych nerek. Istotnym i nieuniknionym czynnikiem dodatkowo wpływającym na

Tabela III

Analiza regresji liniowej wielokrotnej w ocenie związku między wybranymi wskaźnikami stanu odżywienia (CRP/PRE i PINI) a parametrami gospodarki żelazem (UIBC i TIBC)

Multiple linear regression analysis of the relationship between selected indicator of nutritional status (CRP/PRE and PINI) and parameters of iron metabolism (UIBC, TIBC).

Zmienne niezależne	Zmienna zależna							
	UIBC, model 1		UIBC, model 2		TIBC, model 1		TIBC, model 2	
	beta	p	beta	p	beta	p	beta	p
ln (CRP/PRE)	-0,31	0,012	-	-	-0,38	0,002	-	-
ln (PINI)	-	-	-0,31	0,013	-	-	-0,39	0,001
Płeć żeńska	-0,08	0,5 ^{NS}	-0,07	0,5 ^{NS}	-0,10	0,4 ^{NS}	-0,09	0,5 ^{NS}
Wiek	-0,11	0,4 ^{NS}	-0,11	0,3 ^{NS}	-0,15	0,2 ^{NS}	-0,15	0,2 ^{NS}
ln (czas dializoterapii)	-0,07	0,5 ^{NS}	-0,09	0,5 ^{NS}	-0,07	0,5 ^{NS}	-0,09	0,4 ^{NS}
Cały model	R ² =0,15		R ² =0,15		R ² =0,23		R ² =0,24	

^{NS} – korelacje nieistotne statystycznie

nasilenie procesu zapalnego w tej grupie chorych stanowi bezpośredni kontakt krwi pacjenta w czasie zabiegu hemodializy z mniej lub bardziej biozgodnymi liniami krwi, a także błoną dializacyjną [30].

Do rozpoznania zespołu MIA niezbędna jest ocena stężenia markerów stanu zapalnego. W zespole tym obserwujemy spadek stężenia albuminy i PRE oraz wzrost stężenia CRP, fibrynogenu i interleukiny 6 [7,31-33]. Ponieważ niedożywienie i zapalenie są składowymi omawianego zespołu, w grupie dializowanych pomiary stężeń białek specyficznych wykorzystywane są również do oceny stanu odżywienia. Autorzy pracy wykazali i potwierdzili obecność czynnego procesu zapalnego i ujemnego bilansu energetycznego u chorych przewlekle hemodializowanych na podstawie oceny stężeń wybranych białek ostrej fazy oraz wyliczonych wskaźników odżywienia. Podwyższone stężenia CRP i AAG oraz obniżone stężenia albuminy obserwowano u około połowy badanych chorych. Z kolei 1/3 pacjentów miała podwyższone wartości wskaźników PINI i GPS [34-35].

W ocenie przyczyn niedożywienia u ponad 30% chorych w badanej populacji, poza zespołem MIA należy brać pod uwagę również inne czynniki. Część chorych dializowanych ma zachowaną diurezę resztkową, co wpływa korzystnie na przeżycie tych chorych. Jednak białkomoczn nerczycowy i utrata białka z moczem może stanowić dodatkową przyczynę niedożywienia PEW w tej populacji. Innym istotnym czynnikiem mogącym przyczynić się do wzrostu PINI i GPS u pacjentów hemodializowanych, jest m. in. konieczność przestrzegania diety z ograniczeniem fosforanów oraz związane z tym zalecenie zmniejszonego spożycia białka do 0,8–1,0 g/kg należnej masy ciała na dobę [32,36].

U badanych chorych zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem CSI, a stężeniem żelaza w surowicy krwi i dodatnią między PRE, a stężeniem żelaza. Niedobór żelaza u osób hemodializowanych może wynikać zarówno z niedoborów tego pierwiastka w ubogiej w białko zwierzęce diecie chorych, jak również z utraty krwi związanej z samą techniką dializacyjną, czy ze współistniejącymi schorzeniami (np. krwawienia z przewodu pokarmowego) [18]. U części chorych obserwowane niskie

stężenie żelaza w surowicy może wynikać ze zmniejszenia jego biodostępności na skutek przewlekłego stanu zapalnego (czynnościowy niedobór żelaza) [22,37]. W obecnym badaniu ten mechanizm syderopenii sugerować mogą zwłaszcza niskie wartości TIBC obserwowane w badanej grupie chorych i wykazane ujemne korelacje między UIBC i TIBC, a CRP oraz wskaźnikami stanu odżywienia i stanu zapalnego [38-39].

Zautomatyzowany pomiar morfologii krwi obwodowej dostarcza wielu interesujących informacji pozwalając na monitorowanie bieżącego stanu pacjenta oraz wczesne wychwytywanie zmian związanych z rozwojem niedokrwistości oraz toczącym się przewlekłym procesem zapalnym. Spośród dostępnych rutynowo parametrów do opisu układu czerwokrwinkowego w comiesięcznej ocenie stanu pacjentów hemodializowanych wykorzystuje się między innymi: RBC, MCV, MCH, MCHC, liczbę retikulocytów (RET) wraz z podziałem na poszczególne frakcje oraz parametr określający procentowe zróżnicowanie wielkości krwinek czerwonych (RDW-CV). W warunkach prawidłowych krwinki czerwone nazywane są normocytami, a MCV mieści się w zakresie od 82 do 92 fL [40]. W wyniku nieefektywnej erytropoezy dochodzi do zwiększonej anizocytozy i wzrostu RDW-CV. Podwyższone wartości RDW-CV mogą wskazywać na istnienie niedożywienia oraz uogólniony proces zapalny. Dodatkowo, wzrost RDW-CV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [41-42].

W grupie chorych ocenianych w niniejszej pracy niedokrwistość była obserwowana bardzo często, dotyczyła ponad 80% chorych. Pomimo tego nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy stopniem niedożywienia i nasilenia stanu zapalnego, a stężeniem HGB, wartością HCT i liczbą RBC. Brak tych korelacji może wynikać z rutynowo stosowanej w stacji dializ suplementacji niedoborów żelaza, witamin i erytropoetyny wg. obowiązujących schematów leczenia niedokrwistości u osób leczonych nerkozastępczo [16]. Ponadto, u osób hemodializowanych zaleca się utrzymanie stężenia HGB zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w zakresie 9-10g/dL, nie dążąc do uzyskania wartości prawidłowych dla populacji ogólnej oraz prowadzi się zminimalizowaną farmakoterapię erytropoetyną ze względu na udo-

wodnione zwiększenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności, czy wzrost ciśnienia tętniczego u chorych hemodializowanych z wyższymi stężeniami hemoglobiny [3,43].

Badania autorów pracy potwierdzają natomiast istnienie korelacji pomiędzy wielkością anizocytozy oraz wszystkimi ocenianymi wskaźnikami niedożywienia (CSI, CRP/PRE, PINI, GPS) wskazując użyteczność diagnostyczną oceny RDW-CV u chorych z PChN [44]. Wiedza ta może być istotna klinicznie w szczególności w populacji chorych hemodializowanych z niedożywieniem białkowo-kalorycznym ze współistniejącą nadwagą czy otyłością, których współistnienie nie wyklucza obecności PEW. Wykazano ponadto istotne statystycznie związki parametrów gospodarki żelazem z niedożywieniem i stanem zapalnym w grupie chorych hemodializowanych, co koreluje z obserwacjami Rattanasompattikul et al. [39] oraz Tsai et al. [45].

Wnioski

Zaobserwowano istotne statystycznie związki badanych wskaźników odżywienia ze wskaźnikami gospodarki żelazem, wskazując na związek niedożywienia i towarzyszącego mu stanu zapalnego z zaburzeniami metabolizmu żelaza u pacjentów hemodializowanych.

Wskaźniki stanu odżywienia nie korelowały ze stężeniem HGB, wartością HCT i liczbą RBC, natomiast bardziej nasilone niedożywienie było związane z większą anizocytozą erytrocytów (wyższe wartości RDW-CV).

Wielkość anizocytozy (RDW-CV) oznaczana rutynowo w trakcie comiesięcznej analizy morfologii krwi obwodowej może być pomocna w ocenie niedożywienia białkowo-kalorycznego chorych leczonych nerkozastępczo.

Piśmiennictwo

- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S. et al: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-272.
- Wieliczko M, Kulicki P, Matuszkiewicz-Rowińska J: Klasyfikacja, epidemiologia i przyczyny przewlekłej choroby nerek. *Wiad Lek.* 2014; 63: 393-396.
- Zaluska W, Klinger M, Kuszal M, Lichodziejewska-Niemierko M, Miłkowski A. i wsp: Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące kryteriów jakości leczenia dializami pacjentów z powodu schyłkowej niewydolności nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2015; 19: 6-11.
- Heng AE, Cano NJM: Nutritional problems in adult patients with stage 5 chronic kidney disease or dialysis (both haemodialysis and peritoneal dialysis). *NDT Plus.* 2010; 3: 109-117.
- Borek P, Duszyńska A, Małgorzewicz S, Chmielewski M, Rutkowski B: Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych. *Nefrol Dial Pol.* 2014; 18: 123-127.
- Jadeja Y, Kher V: Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: 246-251.
- Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P. et al: Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2: 9-25.
- Shah NR, Dumler F: Hypoalbuminaemia – a marker of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease stages II – IV. *Int J Med Sci.* 2008; 5: 366-370.

9. **Stauffer ME, Fan T:** Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLOS ONE.* 2014; 9: e84943.
10. **Łukaszyk E, Małyszko J:** Żelazo a stan zapalny w chorobach nerek. *Przegl Lek.* 2014; 71: 95-97.
11. **Saliba W, Antonios S, Abdallah J:** Treatment issues in anemia of chronic kidney disease. *JCOM.* 2015; 17: 415-412.
12. **Pilarski Ł, Bogdański P, Pupek-Musialik D:** Przewlekła choroba nerek u chorych na cukrzycę typu 2- epidemiologia, patogenezę i konsekwencje kliniczne. *Via Medica.* 2011; 2: 192-197.
13. **Wang J, Pantopoulos K:** Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011; 435: 365-381.
14. **Jackowska T, Wójtowicz J:** Niedokrwistość chorób przewlekłych. *Postępy Nauk Med.* 2014; 27: 26-33.
15. **Eknoyan G, Lameiere N, Eckardt K:** Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int.* 2012; 2 (Suppl.): 288-291.
16. **Więcek A, Dębska-Słizień A, Durlik M, Małyszko J, Nieszporek T. i wsp:** Leczenie niedokrwistości w chorobach nerek - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol Dial Pol.* 2015; 19: 12-26.
17. **Ostrowski G, Kościelska M:** Rozpoznawanie i leczenie niedoboru żelaza w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2012; 16: 178-180.
18. **Dylewska M, Wieliczko M:** Przyczyny i leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. *Wiad Lek.* 2014; 65: 410-412.
19. **Lankhorst CE, Wish J:** Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010; 24: 39-57.
20. **Babitt JL, Lin HY:** Mechanism of Anemia in CDK. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1631-1634.
21. **Longnecker RE, Goffinet JA, Hendler ED:** Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974; 20: 135-141.
22. **Małgorzewicz S, Niemierko-Lichodziejewska M:** Niedożywienie i otyłość u chorych dializowanych otrzewnowo. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 216-221.
23. **Sobaszek-Pitas M, Krzanowska K, Sułowicz W:** Porównanie gospodarki żelazem i skuteczność leczenia niedokrwistości u chorych hemodializowanych w oparciu o dializatory polisulfonowe i helixonowe. *Przegl Lek.* 2014; 71: 418-422.
24. **Efstratiadis G, Konstantinou D, Chytas I, Vergoulas G:** Cardio-renal anemia syndrome. *Hippokratia.* 2008; 12: 11-16.
25. **Rutkowski B:** Aktualne problemy dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 291-297.
26. **Jankowska EA, Drozd M, Tkaczyszyn M, Banasiak W, Ponikowski P:** Problemy w diagnostyce i leczeniu chorych z niewydolnością serca i z chorobami współistniejącymi. Odcinek 9: Niewydolność serca, a niedokrwistość i niedobór żelaza. *Med Prakt.* 2014; 9: 51-56.
27. **Levin A:** Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int.* 2002; 61: 35-38.
28. **Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K. et al:** Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013; 23: 77-90.
29. **Terrier N, Senecal L, Dupuy AM, Jausset I, Delcourt C. et al:** Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int.* 2005; 9: 159-168.
30. **Zygmuntowicz M, Glinisnowska-Olszanowicz M, Chudek J:** Niedożywienie u chorych hemodializowanych. *Nefrol Dial Pol.* 2010; 14: 214-217.
31. **Sikorska D, Szkudlarek M, Klysz P, Hoppe K, Schwermer K. i wsp:** Przekrojowa ocena związku między stadiem przewlekłej choroby nerek, a wskaźnikami przewlekłego stanu zapalnego i wybranymi wskaźnikami zmian w układzie sercowo-naczyniowym. *Nowiny Lek.* 2013; 82: 197-203.
32. **Anand N, Chandrasekaran SC, Alam N:** The Malnutrition Inflammation Complex Syndrome-The Micsing Factor in the Perio-Chronic Kidney Disease Interlink. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 763-767.
33. **Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasura H, Shapiro G. et al:** IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2253-2263.
34. **Menon V, Greene T, Wang X, Pereira A, Marcovina S. et al:** C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 766-772.
35. **Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, Wang CT:** Precedent fluctuation of serum hs-CRP to albumin ratios and mortality risk of clinically stable hemodialysis patients. *PLOS ONE.* 2015; 10: 1-14.
36. **Rutkowski B, Małgorzewicz B, Łysiak-Szydłowska W, Ciechanowski K, Czekalski S. i wsp:** Stanowisko dotyczące rozpoznania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 138-142.
37. **Ganz T, Nemeth E:** Hepcidin and iron homeostasis. *Cell Biol Met.* 2012; 1823: 1434-1443.
38. **Heidari B, Taheri H, Hajjan-Tilaki K, Yolmeh M, Akbari R:** Low baseline serum albumin as a predictor of anemia in chronic hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med.* 2015; 6: 161-164.
39. **Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J. et al:** Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1936-1945.
40. **Kolber W, Sporek M, Dumnicka P, Kusniercz-Cabala B, Kuzniewski M. et al:** Ostre zapalenie trzustki, a analiza rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (RDW) we wczesnej fazie rozwoju choroby. *Przeg Lek.* 2013; 11: 916-919.
41. **Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Tansirev M, Sit M:** The evaluation of red cell distribution width in chronic hemodialysis patients. *Int J Nephrol.* 2014; 2014:754370. Doi.
42. **Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun J, Quin Q. et al:** Prognostic value of Red Blood Cell Distribution Width for patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLOS ONE.* 2014; 9: 1-8.
43. **Małyszko J, Drożdż M, Zolkiewicz A. i wsp:** Renal anaemia treatment in haemodialysis patients in the Central and Eastern Europe countries in everyday clinical practice follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46: 71-82.
44. **Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I:** Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol.* 2013; 161: 715-725.
45. **Tsai YC, Hung CC, Kuo MC, Tsai JC, Yeh SM. et al:** Association of hsCRP, white blood cell count and ferritin with renal outcome in chronic kidney disease patients. *PLOS ONE.* 2012; 7: 1-8.