

β-2mikroglobulina w 5 stadium przewlekłej choroby nerek

Marek ZBRÓG¹
Zbigniew ZBRÓG^{2,3}

¹Wojewódzka Przychodnia Rehabilitacyjna,
WSS im. M. Kopernika w Łodzi
Kierownik:
lek. med. *Anna Zwierzchowska*

²Oddział Nefrologiczny,
WSS im. M. Kopernika w Łodzi
Kierownik:
dr n.med. *Zbigniew Zbróg*

³B.Braun Avitum Poland Stacja Dializ w Łodzi,
Kierownik:
dr n. med. *Zbigniew Zbróg*

Słowa kluczowe:

- β-2mikroglobulina
- przewlekła choroba nerek
- leczenie nerkozastępcze

Key words:

- β-2microglobulin
- chronic kidney disease
- renal replacement therapy

β-2mikroglobulina jest jedną z toksyn mocznicowych, której stężenie narasta wraz ze zmniejszającą się filtracją kłębuszkową. Szczególnie wysokie stężenia obserwuje się u pacjentów w 5 stadium przewlekłej choroby nerek leczonych hemodializami, co związane jest min. z upośledzoną eliminacją i biogodnością materiałów używanych do hemodializy. Nadmiar β-2 mikroglobuliny w tej grupie chorych ma swoje implikacje kliniczne, ponieważ w wyniku skomplikowanych reakcji chemicznych powstaje z niej amyloid. Odkładający się w organizmie amyloid jest przyczyną dysfunkcji wielonarządowej, w szczególności dotyczącej układu kostno-stawowego. Całość obrazu klinicznego związanego z odkładającym się amyloidem u pacjentów leczonych hemodializami określamy amyloidozą dializacyjną.

Na rozwój amyloidozy dializacyjnej ma wpływ kilka czynników m.in. biogodność błon dializacyjnych użytych do hemodializy, czystość wody używanej do produkcji płynu dializacyjnego, jak również rodzaj zabiegu nerkozastępczego. Profilaktyka amyloidozy dializacyjnej powinna obejmować zmniejszenie syntezy β-2mikroglobuliny oraz zwiększenie jej eliminacji podczas leczenia nerkozastępczego. Zmniejszenie syntezy uzyskuje się poprzez zastosowanie syntetycznych błon dializacyjnych, które powodują mniejszy odczyn zapalny związany z zabiegiem, niż błony naturalne. Nie bez znaczenia w tym przypadku jest również stopień czystości wody używanej do produkcji płynu dializacyjnego. Zwiększenie eliminacji β-2mikro-globuliny w czasie hemodializy można uzyskać poprzez zastosowanie syntetycznych dializatorów wysokoprzepływowych. Spośród zabiegów nerkozastępczych, które najskuteczniej usuwają β-2mikroglobulinę należy wymienić hemofiltrację i hemodiafiltrację.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 216-218)

β-2microglobulin in stage 5 chronic kidney disease

β-2microglobulin is one of the uremic toxins, of which the concentration increases with the reduction of the glomerular filtration rate. Particularly high concentrations have been observed in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with hemodialysis, which is related to, among other things, the biocompatibility of materials used for hemodialysis. The excess β-2 microglobulins in this group of patients have their clinical implications, as a result of complex chemical reactions with the amyloid that is formed. Accumulation of amyloids in the body is the cause of multiple organ dysfunction, particularly in the osteoarticular system. All lines of the clinical picture associated with stored amyloids in patients treated with hemodialysis are defined.

The development of dialysis amyloidosis is affected by several factors, including biocompatibility of the membranes used for hemodialysis, the purity of the water used for the production of liquid dialysis, as well as the type of dialysis treatment. Prevention of dialysis amyloidosis should include a reduction in the synthesis of β-2microglobulin and increase its elimination during dialysis therapy. Reduction of the synthesis is achieved by the use of a synthetic dialysis membrane which causes less of the inflammation associated with treatment than natural membranes. Another important factor in this case is the degree of purity of the water used for the production of dialysis fluid. Increasing the elimination of β 2microglobulin during hemodialysis can be achieved by the use of synthetic tracks high-flow dialysis. Out of the renal replacement treatments that most effectively removed β-2microglobulin hemofiltration and hemodiafiltration stood out.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 216-218)

Postępujące upośledzenie filtracji kłębuszkowej w PChN jest przyczyną zatrzymywania w ustroju produktów przemiany materii, które są określane „toksynami mocznicowymi”. Pierwsze publikacje dotyczące toksyn pojawiły się w latach 70-tych ubiegłego wieku, a w 2003 roku Vanholder i wsp. opublikowali pracę, w której przedstawiono ich klasyfikację [1]

W tym samym roku została utworzona Europejska Grupa Robocza Toksyn Mocznicowych (*European Uremic Toxin Work Group*), która określiła ścisłe kryteria uznania danej substancji za toksynę mocznicową [2]. Aktualnie powyższe kryteria spełnia ponad 100 substancji, które na podstawie budowy chemicznej podzielono na 3 główne grupy [1,2]:

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Zbigniew Zbróg
Oddział Nefrologiczny WSS im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 62
93-513 Łódź
tel. 600 233 777
mail: zbrogniewzbróg@interia.pl

1. Substancje rozpuszczalne w wodzie o masie cząsteczkowej < 500 Daltonów (kreatynina, mocznik, ksantyna, kwas moczowy, kwas guanidynooctowy i guanidynobursztynowy).

2. Substancje białkowe (min. fenole, indole, hipurany, leptyna, putrescyna, spermina, spermidyna, homocysteina oraz końcowe produkty glikacji białek np. glioksal, dezoksyglukagon).

3. Średnie cząsteczki, których masa cząsteczkowa wynosi > 500 Daltonów (min.: β -2 mikroglobulina (β -2MG), β -endorfina, enkefalin, parathormon, endotelina, kwas hialuronowy interleukina1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy guza α (TNF- α)).

Należy zaznaczyć, że również naukowcy z naszego kraju udowodnili, że kryteria toksyn mocznicowych spełniają m.in., pochodne nikotynamidu [3]. Jedną z toksyn mocznicowych, która jest przyczyną licznych powikłań narządowych u pacjentów z PChN leczonych hemodializami jest β -2mikroglobulina. β -2MG wchodzi w skład cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy I, może również występować jako monomer na powierzchni wielu komórek min., na limfocytach T i B, makrofagach, a także na komórkach nowotworowych, co jest wykorzystywane w diagnostyce onkologicznej [2,4]. Pod względem chemicznym jest to łańcuch białkowy zbudowany ze 100 aminokwasów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym w pozycji 25-80, o łącznym ciężarze cząsteczkowym 11800 D [4,5]. Według Europejskiej Grupy Roboczej Toksyn Mocznicowych zaliczana jest do 3 grupy toksyn tzw. średnich cząsteczek o masie >500 D [2].

Prawidłowe stężenie β -2MG we krwi nie przekracza 3mg/l, natomiast synteza dobowa ok. 100-250mg [6]. W warunkach fizjologii 95-99% ładunku β -2MG ulega reabsorpcji, i praktycznie cały wchłonięty zwrótnie łądunek ulega proteolizie do aminokwasów w komórkach cewek proksymalnych [7]. W przypadku PChN dochodzi do kumulacji β -2MG w organizmie, której stężenie koreluje z wartością GFR [4,6].

β -2MG jest uważana za prekursora amyloidozy dializacyjnej prowadzącej do dysfunkcji wielonarządowej [8], w szczególności dotyczącej układu kostno-stawowego [8-10].

Patomechanizm powstawania amyloidozy dializacyjnej nie jest znany, i oparty jest na licznych hipotezach. Z pośród hipotetycznych czynników należy wymienić min.: procesy proteolityczne β -2MG nasilające się pod wpływem wolnych rodników tlenowych w obecności jonów miedzi, antyproteazy, glikozaminoglikany oraz stan zapalny związany z biogodnością błon dializacyjnych używanych do zabiegów nerkozastępczych [5,11,12].

W profilaktyce amyloidozy dializacyjnej należy dążyć do zmniejszenia syntezy β -2MG i zwiększenia jej eliminacji z ustroju. Podczas leczenia nerkozastępczego teoretycznie istnieje możliwość wpływu na te dwa procesy. Zwiększonej syntezy β -2MG, możemy zapobiec poprzez zastosowanie min., bardziej biogodnych błon dializacyjnych i przygotowywania odpowiedniej wody dializacyjnej w zakresie jej czystości. Ze względu na to kryterium wyróżniamy 3

stopnie czystości wody dializacyjnej: bardzo czystą, ultraczystą i sterylną. Do klasycznego zabiegu hemodializy można użyć wody bardzo czystej, w której zawartość endotoksyn nie może przekroczyć 0,25 j.m./ml, natomiast do zabiegów wysokoprzepływowych zaleca się stosowanie wody ultraczystej o dopuszczalnej zawartości endotoksyn < 0,03 j.m./ml [13]. Czystość wody ma wpływ stan zapalny towarzyszący zabiegom nerko zastępczym, przez co zmniejsza się synteza β -2MG [5,11,12].

Białko ostrej fazy (CRP), obok interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy guza- α (TNF- α), jest jednym z czulszych i dobrze zweryfikowanym wskaźnikiem procesu zapalnego. Oznaczenie CRP u pacjentów hemodializowanych jest przydatne do oceny stopnia biogodności pomiędzy krwią pacjenta, a materiałami użytymi do zabiegu dializacyjnego [5]. Nie ma jednoznacznej koncepcji powstawania amyloidozy dializacyjnej, ale przewlekły skomplikowany proces zapalny wynikający z niedostatecznej biogodności wpływa na zwiększoną syntezę β -2MG.

W interesującym doniesieniu, autorzy duńscy zbadali stężenie produktu rozpadu β -2MG, określonego jako Δ K58- β -2MG, który jest prekursorem powstawania amyloidozy dializacyjnej oraz jednym z lepszych wskaźników biogodności procesu dializacyjnego. W/w autorzy wykazali, że stężenie Δ K58- β -2MG w przypadku „historycznej” błony kuprofanowej wyniosło 8,5mg/l, natomiast przy błonie polisulfonowej 1,8 mg/l [14]. Błony syntetyczne w porównaniu z celulozowymi, powodują znacznie mniejszą aktywność komórek stanu zapalnego i wydzielania cytokin przez co synteza β -2MG w trakcie zabiegów nerkozastępczych jest znacznie mniejsza [5,9,15,16]. Dowodem na związek pomiędzy stanem zapalnym związanym z zabiegiem oczyszczania pozaustrojowego, β -2MG i amyloidozą dializacyjną jest praca, w której wykazano zależność pomiędzy, podwyższonymi stężeniami białka ostrej fazy we krwi, a obecnością zmian kostnych związanych z amyloidozą [9].

Na zwiększenie eliminacji β -2MG w czasie leczenia nerkozastępczego ma wpływ kilka czynników związanych z samym zabiegiem, przede wszystkim: rodzaj błony dializacyjnej i wielkość „porów”, rodzaj zabiegu, czas trwania zabiegu oraz szybkość przepływu krwi przez dializator [12,15,17-19]. Szybkość przepływu krwi przez dializator jest jednym z czynników, który istotnie wpływa na wydajność pozaustrojowego zabiegu oczyszczania krwi, ponieważ od niego zależy wielkość dyfuzji i konwekcji. Należy zaznaczyć, że ten czynnik jest ściśle związany z rodzajem użytej błony dializacyjnej; mianowicie nawet istotne zwiększenie przepływu przy dializatorze niskoprzepływowym nie zwiększy usuwania cząsteczek o większej masie, ponieważ nie są one w stanie przemieścić się przez małe „pory” w błonie dializacyjnej [20,21]. Tak więc hemodializa z użyciem dializatora niskoprzepływowego praktycznie nie usuwa β -2MG [19,22].

Pierwsze prace dotycząca tego problemu pochodzą z lat 70 i 90-tych ubiegłego wieku [6, 23]. Obecnie pojawia się coraz więcej prac, które dotyczą zwiększonej eli-

minacji tej substancji z krwi podczas różnego rodzaju zabiegów oczyszczania pozaustrojowego z użyciem dializatorów z nowszymi błonami dializacyjnymi [18,21,22,24-26].

Kierunek tych badań jest jak najbardziej słuszny z punktu widzenia kliniki, ale z drugiej strony podstawowym zabiegiem oczyszczania pozaustrojowego krwi pozostaje nadal zabieg hemodializy z użyciem dializatora niskoprzepływowego. Taka sytuacja wynika przede wszystkim z warunkowań ekonomicznych. Dlatego też, dopóki wydajniejsze techniki oczyszczania pozaustrojowego nie staną się dostępne dla wszystkich chorych leczonych nerkozastępczo, to problem stężenia i eliminacji β -2MG u tych pacjentów będzie ciągle aktualny, tym bardziej, że jest ona prekursorem amyloidozy dializacyjnej [5,11,12].

Zwyczaj stężenia β -2MG oznaczane przy rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego wynoszą ok. 15 mg/l [12]. Jeloka i wsp., w badaniu dotyczącym wpływu błon dializacyjnych na eliminację β -2MG wykazał, że stężenia były w granicach 25-31mg/l, przy średnim czasie dializoterapii 7,1 \pm 2,5 lata [25]. Nieco wyższe wartości stwierdził Miyata i wsp., mianowicie w 2 grupach pacjentów leczonych hemodializami 17,3 i 8,0 lat, stężenia wyniosły odpowiednio 40,3 i 33,1 mg/l [23]. Natomiast w badaniach Kopia i wsp., przy średnim czasie dializoterapii wynoszącym 17,2 lata średnie stężenie β -2MG w 40 osobowej grupie pacjentów leczonych hemodializami z użyciem niskoprzepływowych dializatorów polisulfonowych i hemofanowych wyniosło 53,4 mg/l [22]. Kim i wsp. w opracowaniu dotyczącym 289 pacjentów w wieku 60,6 lat, którzy byli leczeni HD nieco ponad 3 lata średnie stężenia β -2MG wyniosły 35,4 mg/l [27]. Podobny poziom β -2MG wykazali w swojej pracy autorzy koreańscy, mianowicie u 64 pacjentów w wieku 57,8 lat leczonych HD od 4,5 lat, średnie stężenie wyniosło 36,8 mg/l [28].

W wielośrodkowym badaniu opublikowanym w 2011 roku przez prof. B. Rutkowskiego przedstawiono wyniki stężeń β -2MG u pacjentów leczonych hemodializami z wykorzystaniem 2 rodzajów dializatorów. Jednym z dializatorów był niskoprzepływowo dializator polisulfonowy, a drugi polisulfonowy wysokoprzepływowo z błoną typu helixon. Badanie trwało 12 miesięcy, miało charakter krzyżowy, każdy typ dializatora był stosowany przez 6 miesięcy. Obserwacja była prowadzona jednocześnie w 2 równoległych grupach. W pierwszej grupie obserwacja dotyczyła 36 pacjentów, u których stosowano jako pierwszy dializator niskoprzepływowo. Wyjściowe stężenie β -2MG wyniosło 41,5mg/l, natomiast po 6 miesiącach dializ na w/w dializatorze osiągnęło 40,8 mg/l. Ta nieznaczna różnica nie wykazywała znamienności statystycznej. W drugiej grupie uczestniczyło 56 pacjentów, po 6 miesiącach dializ z użyciem wysokoprzepływowego dializatora typu Helixon, stężenie β -2MG wyniosło 38,6 mg/l. Następnie przez 6 miesięcy stosowano niskoprzepływowo dializator polisulfonowy i po tym okresie stężenie β -2MG wzrosło do 41,2mg/l, również w tym przypadku nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie [21].

Podobne wyniki stężeń β -2MG uży-

skąła ta sama grupa, w innym badaniu o podobnym charakterze, porównując czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych hemodiafiltracją i hemodializą z użyciem niskoprzepływowego dializatora polisulfonowego. Wyjściowe stężenia β -2MG wyniosły 35,3 mg/l, a po 6 miesiącach wzrosły do 37,0 mg/l, ale ta różnica nie wykazywała istotności statystycznej [20].

Z literatury wynika, że nie ma wątpliwości co do wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy stężeniem β -2MG, a czasem dializoterapii z użyciem dializatorów niskoprzepływowych [12, 17,25].

Kopec i wsp., w badaniu oceniającym stężenie β -2MG u 40 pacjentów dializowanych na niskoprzepływowym dializatorze polisulfonowym, a następnie przez 6 miesięcy na wysokoprzepływowym poliakrylonitrylowym (*Nephral ST*) wykazał znaczącą redukcję β -2MG z 53,4 do 36,7 mg/l ($p < 0,001$) [22]. W innym 3 miesięcznym badaniu porównano niskoprzepływowego dializator kuprofanowy, z wysokoprzepływowym polisulfonowym. W przypadku błony kuprofanowej nastąpił wzrost stężenia β -2MG po 3 miesiącach z 25,9 do 31,3 mg/l, natomiast dializy z użyciem dializatora polisulfonowego wysokoprzepływowego spowodowały nieznaczny spadek stężenia z 26,8 do 25,5 mg/l [25]. Znaczącą redukcję β -2MG osiągnięto stosując przez okres 6 miesięcy wysokoprzepływowego dializator heliksonowy. Stężenie β -2MG obniżyło się z 33,5 na 23,0 mg/l, i ta różnica wykazywała wysoka znaczącość statystyczną ($0 < 0,01$) [21].

W innym, co prawda tylko 6 tygodniowym, sondażowym badaniu, porównano wpływ 2 typów dializatorów z błoną heliksonową na redukcję β -2MG. Jedna o znacznie zwiększonym przepływie (FX-E), a druga wysokoprzepływową (FX-60). Średnie stężenie β -2MG na koniec 6 tygodnia było znacznie niższe w przypadku dializy z użyciem FX-E, niż FX-60, odpowiednio 6,7 i 8,2 mg/l, a obliczony odsetek redukcji w stosunku do stężeń wyjściowych wyniósł 66 i 57%. [26]. Z powyższych publikacji wynika, że rodzaj materiału z którego została wykonana błona dializacyjna dializatora oraz wielkość porów w tej błonie ma istotny wpływ na stężenie β -2MG u pacjentów leczonych nerkozastępczo.

Do najskuteczniejszych zabiegów nerkozastępczych eliminujących β -2MG, zalicza się hemodiafiltrację (HDF) i hemofiltrację (HF). Hravacević i wsp., porównując różne rodzaje zabiegów, wykazali, że HDF i HF redukowały stężenie β -2MG odpowiednio o 64 i 67% [24]. W innym badaniu, porównano klasyczną hemodializę z hemodiafiltracją. Każdy rodzaj zabiegu był naprzemiennie kontynuowany przez okres 6 miesięcy. Po tym okresie okazało się, że u pacjentów leczonych HD, stężenia β -2MG wzrosły odpowiednio z 28,5 do 37,2 mg/l oraz z 35,3 do 37,0 mg/l, natomiast w przypadku HDF uzyskano obniżenie stężenia β -2MG z 34,9 do 28,5 mg/l i z 37 do 31,1 mg/l [20].

Obecnie uważa się, że hemodiafiltracja

jest najskuteczniejszą metodą usuwania β -2MG. W rocznej obserwacji, w której uczestniczyło 37 pacjentów, w wieku $56,5 \pm 13$ lat i czasem dializoterapii $62,7 \pm 49$ miesięcy, zastosowano HDF z różną ultrafiltracją (UF) 1-3 l/h oraz 6-12 l/h. W czasie stosowania wyższej UF stwierdzono wyższą redukcję stężenia β -2MG, która wyniosła 71,1%, w porównaniu do 56.1% przy ultrafiltracji do 3 litrów/h. Podobnie, przy wyższej ultrafiltracji przeddializacyjne stężenia β -2MG uległy obniżeniu z 27,4 do 24,2 mg/l [27]. Podobny kierunek zmian uzyskali autorzy belgijscy, porównując HD z polisulfonowym dializatorem wysokoprzepływowym z HDF z ultrafiltracją (UF) 60ml/min, 100ml/min oraz 120ml/min. Przy HDF z UF 100ml/min uzyskano redukcję redukcję β -2MG o 72,7%, natomiast przy HD redukcja wyniosła 49,7%. W tym samym badaniu obliczono, że przy 4 godzinnej HDF z UF 120ml/min, w płynie dializacyjnym stwierdzono 292 mg β -2MG. Ponadto 17% tej wartości tj. 49,6 mg adsorbowało się na błonie; czyli łącznie 4 godzinny zabieg HDF z UF 120ml/min, spowodował usunięcie z organizmu 341,6 mg β -2MG [18].

Reasumując, opierając się na danych z piśmiennictwa, należy stwierdzić, że najlepszym sposobem eliminacji β -2MG, są wysokowydajne techniki dializacyjne takie jak: HDF lub HF [18,20,24,26,27], które nie mogą być powszechnie stosowane ze względu na koszt. Alternatywą w obecnej sytuacji powinny być hemodializy z użyciem syntetycznych błon dializacyjnych wysokoprzepływowch.

Piśmiennictwo.

1. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U. et al: Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63: 1934-1943.
2. Vanholder R, Abou-Deif O, Argiles A, Baurmeister U, Beige J. et al: The role of EUTox in uremic toxin research. *Semin Dial.* 2009; 22: 323-328.
3. Rutkowski P, Rutkowski B: Novel family of uremic toxins. *Nefrol Dial Pol.* 2006; 10: 152-155.
4. Bień E, Balcerska A: Znaczenie kliniczne β -2mikroglobuliny w chorobie nowotworowej u dorosłych i dzieci. *Współ Onk.* 2003; 7: 333-338.
5. Kopec J: Patogeneza amyloidozy dializacyjnej. *Nefrol Dial Pol.* 2005; 9: 53-57.
6. Floege J, Ehlerding G: Beta-2-mikroglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996; 72: 9-26.
7. Gauthier C, Nguyen-Simonnet H, Vincent C, Revillard JP, Pellet MV. et al: Renal tubular absorption of β 2-mikroglobulin. *Kidney Int.* 1984; 26: 170-175.
8. Kopec J: Amyloidoza dializacyjna - obraz kliniczny. *Nefrol Dial Pol.* 2005; 9: 8-60.
9. Cianciolo G, Coli L, LaManna G, Donati G, D'Addio F. et al: Is beta-2-mikroglobulin-related amyloidosis of hemodialysis patients a multifactorial disease? A new pathogenetic approach. *Int J Artif. Org.* 2007; 30: 864-878.
10. Farah-Kilbi F, Ferchichi L, Jarboui S, Ben Slama S, Zaouche A. et al: Beta2-mikroglobulin amyloidosis presenting as intestinal perforation in a haemodialysis patient. *Rev Med Int.* 2007; 2: 269-271.
11. Borysik AJ, Morten IJ, Radford SE, Hewitt EW: Specific glycosaminoglycans promote unseeded amyloid formation from beta 2-mikroglobulin under physiological conditions. *Kidney Int.* 2007; 72:

174-181.

12. Druke TB: β 2-Mikroglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 17-24.
13. Manitus M: Woda i płyn dializacyjny - zasady przygotowywania i kontroli. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 114-117.
14. Corlin DB, Sen WJ, Ladefoged S, Lund GB, Nissen MH. et al: Quantification of cleaved β 2-mikroglobulin in serum from patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem.* 2005; 51: 1177-1184.
15. Hruby Z: Właściwy dializator dla konkretnego pacjenta. *Forum Nefrologiczne.* 2010; 3: 118-120.
16. Klatko W, Niemczyk S, Pączek L, Szamotulska K, Niemczyk L. i wsp: Ocena aktywności enzymów proteolitycznych oraz CRP u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych hemodializą (HD) z użyciem dwóch różnych błon dializacyjnych oraz leczonych hemodiafiltracją (HDF). *Nefrol Dial Pol.* 2009; 13: 63-66.
17. Kopec J, Gadek A, Drożdż M, Miśkowiec K, Dutka J. et al: Carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients as a dialysis-related amyloidosis manifestation - incidence, risk factors and results of surgical treatment. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17: 505-509.
18. Lornoy W, Because I, Billiou JM, Sierens L, Van Malderen P: On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta 2-mikroglobulin. Long-term clinical observation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 49-54.
19. Zdrojewski Z: Poprawa efektywności leczenia nerkozastępczych chorych z krańcową niewydolnością nerek. *Forum Nefrologiczne* 2008; 1: 13-21.
20. Rutkowski B, Dębska-Słizień A, Małgorzewicz S, Dudziak M, Świetlik R. i wsp: Porównanie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów dializowanych przy pomocy hemodiafiltracji lub hemodializy z użyciem dializatorów low-flux - badanie cross-over. *Nefrol Dial Pol.* 2011; 15: 65-71.
21. Rutkowski B, Dębska-Słizień A, Małgorzewicz S, Dudziak M, Świetlik R. i wsp: Prospektywne badanie oceniające czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów przewlekle dializowanych przy użyciu dializatorów high-flux z błoną Helixon. *Nefrol Dial Pol.* 2011; 15: 72-79.
22. Kopec J, Banach M, Sułowicz W: Wpływ hemodializy high-flux na obraz badania Elektroneurograficznego i stężenie beta 2-mikroglobuliny u chorych leczonych leczonych powtarzanymi dializami. *Nefrol Dial Pol.* 2011; 15: 155.
23. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N. et al: β 2-Mikroglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1243-1252.
24. Hravacević R, Veljanić L, Veljanić S, Radojević M, Aleksić S. et al: Serum level of beta 2-mikroglobulin in various types of hemodialysis. *Vojnosanit. Pregl.* 1999; 56: 619-624.
25. Jeloka T, Mathur MD, Kaur R, Kohli R, Singh NP. et al: β 2 Mikroglobulin in chronic renal failure and effect of different dialyzer membrane on its clearance. *Indian J Nephrol.* 2001; 11: 160-164.
26. Pellicano R, Polkinghorne KR, Kerr PG: Reduction in beta 2-mikroglobulin with super flux versus high-flux dialysis membranes: results of a 6-week, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 93-101.
27. Kim K.M, Kim S.S, Kim H, Koo T, Im E.Y. et al: Higher serum β 2-mikroglobulin levels are associated with better survival in chronic hemodialysis patients: a revers epidemiology. *Clin Nephrol.* 2011; 75: 458-465.
28. Kown H.K, Pyun S.B, Cho Y.W, Boo C.S: Carpal tunnel syndrome and peripheral polyneuropathy in patients with end stage kidney disease. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 1227-1230.