Uniwersytet Warmińsko – Mazurski

Wydział Lekarski

Przewlekła choroba nerek: występowanie, wybrane czynniki ryzyka jej rozwoju oraz konsekwencje kliniczne u pacjentów żywionych pozajelitowo

lek. Norbert Kwella

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór

praca na stopień doktora nauk medycznych

Olsztyn 2023

Składam serdeczne podziękowania
mojemu Promotorowi Panu prof. dr hab. Tomaszowi Stomporowi
za inspirację, wszechstronną pomoc oraz cenne uwagi przekazane
w trakcie przygotowywania niniejszej pracy.

Serdeczne podziękowania składam także
Dr hab. n. biol. Joannie Haraźnej, prof. UWM
za ogromne wsparcie w napisaniu tej pracy.

Pracę dedykuję mojej Żonie Bognie Kwella

Objaśnienie skrótów:

25OH D3	witamina D3
ADMA	asymetryczna dimetyloarginina (ang. *asymmetric dimethylarginine*)
AIO	jednoczasowe podawanie składników pokarmowych z jednego worka *(ang. all-in-one)*
AlAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza zasadowa
ANP	przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic peptide*)
APN	adiponektyna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATH	miażdżyca
BCM	komórkowa masa ciała (ang. *body cells mass*)
BCMI	wskaźnik komórkowej masy ciała (ang. *body cell mass index*)
BIA	analiza składu ciała metodą bioimpedancji (ang. *bioimpednace analysis*)
Bil	bilirubina całkowita w surowicy
BMD	gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
BMP	białko morfogenetyczne kości (ang. *bone morphogenic protein*)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*)
BSA	powierzchnia ciała wyrażona w m^2 (ang. *body surface area*)
CAD	choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary artery disease*)
CIF	przewlekła niewydolność jelit (ang. *chronic intestinal failure*)
CKD Epi	ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology*
CNP	peptyd natriuretyczny typu C (ang. *C-type natriuretic peptide*)
CRP	białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)
Cys C	cystatyna C
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. *diastolic blood pressure*)
DKK-1	białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (ang. *Dickkopf-related protein 1*)
DMt2	Cukrzyca typu 2 (ang. *diabetes mellitus type 2*)
DXA	dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (ang. *dual energy x-ray absorptiometry)*

DZM	dobowa zbiórka moczu
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
eGFR_CG	wartość eGFR otrzymana z obliczeń ze wzoru Cockcrofta - Gaulta
eGFR_Ec	wartość eGFR otrzymana z obliczeń ze wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration z wykorzystaniem Cys C
eGFR_Ek	wartość eGFR otrzymana z obliczeń ze wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration z wykorzystaniem Scr
eGFR_Ekc	wartość eGFR otrzymana z obliczeń ze wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration z wykorzystaniem Scr i Cys C
ESPEN	Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ang. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*)
FFM	beztłuszczowa masa ciała (ang. *fat free mass*)
FFMI	wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (ang. *fat free mass index*)
FGF23	czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor*)
FM	tłuszczowa masa ciała (ang. *fat mass*)
FMI	wskaźnik tłuszczowej masy ciała (ang. *fat mass index*)
GDF15	czynnik wzrostu/różnicowania 15 (ang. growth / differentiation factor 15)
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)
GLIM	ang. *The Global Leadership Initiative on Malnutrition*
HCY	homocysteina
HF	niewydolność serca (ang. *heart failure*)
HPN	domowe żywienie pozajelitowe (ang. h*ome parenteral nutrition)*
HR	czynność serca (ang. *heart rate*)
I	inna choroba przewodu pokarmowego prowadząca do ŻPJ
IQR	interquartile range (przedział między 25. i 75. percentylem)
k	Kobieta
KDIGO	ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
Kreat_u	kreatynina w moczu
LBMI	wskaźnik należnej masy ciała (ang. *lean body mass index*)
m	mężczyzna

MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean arterial pressure*)
mc.	masa ciała
MDRD	ang. *Modyfication of Diet in Renal Disease*
MGP	białko GLA macierzy (ang. *matrix Gla protein*)
MI	zawał serca (ang. *myocardial infarction*)
n	liczebność grupy
N	rozkład normalny
ND	martwica niedokrwienna jelita prowadząca do ŻPJ
NGAL	lipokalina związana z żelatynazą neutrofili (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)
NHANES	ang. *National Health Nutrition Examination Survey*
nN	rozkład nie był normalny
NT	nadciśnienie tętnicze
O	nowotwór jelita leczony resekcją prowadzący do ŻPJ
OPG	osteoprotegeryna
OPN	osteopontyna
OS	odchylenie standardowe
p	współczynnik istotności statystycznej
PA	kąt fazowy (ang. *phase angle*)
PChN	przewlekła choroba nerek
PNALD	niewydolność wątroby związana z ŻPJ (ang. *parenteral nutrition associated liver disease*)
POLSPEN	Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu
PON1	paraoksonaza 1
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
SBS	zespół krótkiego jelita (ang. *short bowel syndrome*)
SCD	nagły zgon sercowy (ang. *sudden cardiac death*)
Scr	kreatynina w surowicy
SOST	sklerostyna
TBW	całkowita objętość wody ciała (ang. *total body water*)
Tn	troponina

T-score	wskaźnik BMD w odniesieniu do populacji osób wieku między 20.-30 rokiem życia.
Urea_s	mocznik w surowicy
USG	badanie ultrasonograficzne
Wnt	szlak sygnałowy wewnątrzkomórkowy (ang. *Wingless-related integration site)*
Z-score	wskaźnik BMD w odniesieniu do populacji równej wiekowo
ŻPJ	Żywienie pozajelitowe

SPIS TREŚCI

I. Wstęp 9
I.1. Żywienie pozajelitowe 9
I.2. Niewydolność przewodu pokarmowego 11
I.2. Niedożywienie 14
I.3. Mieszanina żywieniowa 16
I.4. Powikłania żywienia pozajelitowego 17
I.5. Przewlekła choroba nerek 21
I.5.1. Definicja i epidemiologia przewlekłej choroby nerek 21
I.5.2. Ocena przesączania kłębuszkowego (GFR) 23
I.5.3. Konsekwencje kliniczne przewlekłej choroby nerek 25
I.5.4. Przewlekła choroba nerek u pacjentów żywionych pozajelitowo 27
II. Cele pracy 32
III. Metodyka badań 33
III.1. Formalno-prawne i etyczne aspekty badania 33
III.2. Grupa badana 33
III.3. Protokół badania 34
III.4. Badanie lekarskie 35
III.5. Badania laboratoryjne 36
III.6. Badanie składu ciała 38
III.7. Badanie densytometryczne 39
III. 8. Analiza statystyczna 40
IV. Wyniki badania 41
IV.1. Wiek i płeć 41
IV.2. Etiologia niewydolności jelit 42
IV.3. Choroby towarzyszące – cukrzyca t 2 i nadciśnienie tętnicze 45
IV.4. Pozostałe dane uzyskane w trakcie badania lekarskiego 45
IV.5. Badania laboratoryjne 47
IV.6. Parametry czynności nerek 52
IV.7. Badanie densytometryczne 58
IV.8. Badania składu ciała metodą bioimpedancji 60
IV.9. Porównanie wartości parametrów ocenianych pomiędzy kobietami a mężczyznami żywionymi pozajelitowo 62
IV.10. Porównanie wartości parametrów ocenianych w podgrupach podzielonych ze względu na przeżycie w latach 2016 - 2019 65
IV.11. Pozostałe porównania i korelacje 68

V. Dyskusja **72**
V.1. Populacja badana **72**
V.2. Kamica nerkowa, Ocena przesączania kłębuszkowego i częstość PChN **72**
V.3. Czynniki ryzyka PChN: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze **75**
V.4. Osteoporoza **76**
V.5. Śmiertelność w czasie ŻPJ **76**
V.6. Podsumowanie dyskusji **78**
V.7. Słabe i mocne strony badania **79**
VI. WNIOSKI **80**
VII. Streszczenie **81**
VIII. Abstract **85**
IX. Spis tabel **89**
X. Spis rycin **93**
XI. Piśmiennictwo **95**

I. WSTĘP

I.1. ŻYWIENIE POZAJELITOWE

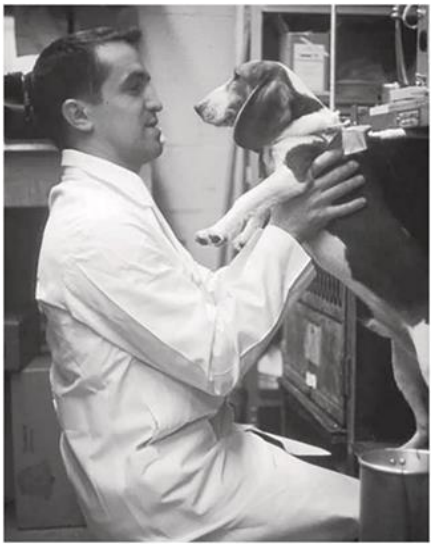
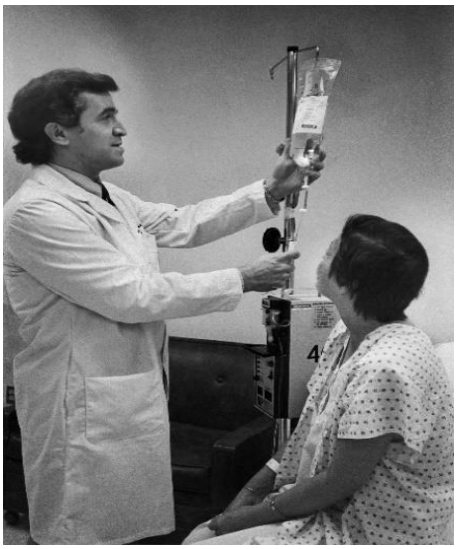
Żywienie pozajelitowe (ŻPJ) polega na podawaniu przez kilkanaście godzin dziennie wlewu mieszaniny indywidualnie dobranych składników odżywczych przez cewnik umieszczony na stałe w żyle centralnej do układu krążenia z pominięciem układu wrotnego. Jest ono jedną z metod szerzej pojętego leczenia żywieniowego obok żywienia dojelitowego drogą doustną lub przez sztuczny dostęp do przewodu pokarmowego z wykorzystaniem zgłębnika lub przetoki odżywczej.

ŻPJ znajduje zastosowanie, gdy podaż substancji odżywczych drogą naturalną jest niewskazana albo, z powodu niewydolności przewodu pokarmowego - niewystarczająca lub niemożliwa. Może mieć ono charakter wspierający funkcję przewodu pokarmowego (częściowe ŻPJ) lub całkowicie ją zastępować (całkowite ŻPJ). Podawanie mieszaniny żywieniowej stosować można krótkotrwale w czasie pobytu szpitalnego lub przewlekle w warunkach domowych, nawet przez cały pozostały czas życia pacjenta.

Metodę tę opracował w latach 1967-1969 Stanley Dudrick wraz z zespołem współpracowników na Uniwersytecie Pensylwanii, pracując w laboratorium nauk podstawowych Jonathana Rhoadsa [Rycina 1]. W 1968 roku pierwszą pacjentką żywioną pozajelitowo w warunkach domowych przez około 6 miesięcy była kobieta z rozsianym rakiem jajnika [1, 2, 3, 4].

W kolejnych latach większość pacjentów poddanych ŻPJ w warunkach domowych stanowiły jednak osoby dotknięte schorzeniami nienowotworowymi, takimi jak zespół krótkiego jelita w przebiegu chorób układu naczyniowego lub chorób zapalnych jelit. Obecnie wzrasta odsetek pacjentów z chorobą nowotworową, co rodzi nowe wyzwania w codziennej praktyce klinicznej związane z kwalifikacją i odpowiednim prowadzeniem takich chorych w aspekcie zarówno medycznym jak i etycznym.

W 1972 roku wprowadzono do użycia system podawania wszystkich wymaganych składników żywienia z użyciem jednego worka (ang. all-in-one, AIO) co stanowiło duże ułatwienie w rozpowszechnieniu domowego ŻPJ [1].

Ryc. 1. Dr Stanley J. Dudrick po lewej z żywionym pozajelitowo psem beaglem (The New York Times) oraz z pacjentką w Houston w 1977 roku (Cambridge University Press)

Pracownia Żywienia Poza- i Dojelitowego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie powstała dzięki wytrwałym staraniom Pani dr n.med. Krystyny Urbanowicz już w 2000 roku. We współpracy z Poradnią Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego Szpitala im. Orłowskiego w Warszawie, kierowaną przez Profesora Marka A. Pertkiewicza, wybitnego propagatora tej metody leczenia, do ośrodka w Olsztynie w 2005 roku udało się zaprosić samego jej twórcę dr Stanleya J. Dudricka.

Według raportu na temat leczenia żywieniowego w Polsce, wydanego w Krakowie w 2019 roku, województwo warmińsko-mazurskie jest jednym z trzech województw w Polsce, gdzie pacjenci kwalifikowani to tej formy leczenia otrzymują miejsce w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie bez oczekiwania w kolejce. Ma to istotne znaczenie dla ich przeżycia i świadczy o wypracowanych wysokich standardach olsztyńskiej Pracowni Żywienia Poza- i Dojelitowego [5].

Profesor Pertkiewicz w wywiadzie dla Polskiej Agencji Prasowej w 2013 roku mówił o 800 dorosłych pacjentach i 200 dzieciach w Polsce żywionych pozajelitowo. Od 2010 roku obserwowano stałą tendencję wzrostową częstości stosowania ŻPJ, aż do osiągnięcia 2,99-krotnego jej wzrostu w 2020 roku. Ostatnie badania wykazały wzrastającą częstość stosowania tej przeżyciowej terapii w Polsce w 2010 i 2020 roku u odpowiednio 17,65 i 53,26 dorosłych pacjentów na milion populacji. Główne wskazania do żywienia pozajelitowego stanowiły: niedożywienie (34,28%), pozabiegowe zaburzenia przewodu pokarmowego (19,61%), zespół złego wchłaniania jelitowego/inne choroby jelit (20,41%) oraz niedrożność przewodu pokarmowego w nowotworach (17,36% jako diagnoza pierwotna i 23,16% jako diagnoza

wtórna). Nowotwory dotyczyły głównie: raka żołądka (34,74%), raka jajnika (17,83%) i raka okrężnicy (12,3%). W 2020 roku w Polsce w przeliczeniu na pacjenta koszt żywienia pozajelitowego wyniósł 10 015 euro, a całkowita opieka zdrowotna kosztowała 16 038 euro. W pierwszym roku żywienia śmiertelność wśród osób rozpoczynających ŻPJ wynosiła 59%. Znacznie i istotnie wyższą śmiertelność obserwowano u pacjentów powyżej 75 roku życia (1,629). Odsetek pacjentów z maksymalną długością stosowania żywienia pozajelitowego (5 miesięcy) w 2010 roku wynosił 54,9% i wzrósł do 78,1% w 2020 roku [6]. W USA w 2013 roku żywienie pozajelitowe było stosowane u 79 Amerykanów na milion populacji, w tym dzieci stanowiły ok. 5% [7]. We Włoszech w 2005 roku częstość stosowania terapii w formie żywienia pozajelitowego wynosiła 26,29 dorosłych na milion mieszkańców i była o prawie 10 pacjentów na milion mieszkańców wyższa niż w Polsce w 2010 roku [8].

Zalecenia dotyczące żywienia pozajelitowego w Polsce opierają się na zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) i są opracowywane przez POLSPEN (dla dorosłych) jako „Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego"- ostatnie wydanie z 2019 roku oraz przez Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci PTŻKD jako „Standardy leczenia żywieniowego w pediatrii 2017", tworzone we współpracy z Polskim Towarzystwem Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskim Towarzystwem Neonatologicznym. Dokumenty te są podstawą, na którą powołuje się Narodowy Fundusz Zdrowia w odniesieniu do finansowania leczenia żywieniowego [5].

I.2. NIEWYDOLNOŚĆ PRZEWODU POKARMOWEGO

Niewydolność przewodu pokarmowego oznacza tak istotne upośledzenie jego funkcji, że wchłanianie składników odżywczych, wody oraz elektrolitów drogą naturalną jest niewystarczające i konieczne staje się zastosowanie ŻPJ dla utrzymania zdrowia i wzrostu.

Podziału niewydolności przewodu pokarmowego można dokonać na trzy różne sposoby – ze względu na mechanizm patofizjologiczny, na podstawie czasu trwania, typu zmian metabolicznych i rokowania oraz ze względu na objętość mieszaniny żywieniowej i ilość energii podawanej pacjentowi. Podział ten przedstawiono poniżej [Tabele 1-3].

Tabela 1. Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na patofizjologię z określeniem częstości występowania jej poszczególnych postaci [9]

Podział patofizjologiczny	**Częstość występowania [%]**
Zespół krótkiego jelita	64,3
Zaburzenia motoryki	17,5
Przetoka jelitowa	7
Upośledzenie wchłaniania	6,8
Niedrożność mechaniczna	4,4

Tabela 2. Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na przebieg kliniczny [9]

Podział z uwagi na czas trwania i przebieg kliniczny		
Typ I.	Ostra niewydolność jelit	Choroba rozpoczynająca się nagle, samoograniczająca się
Typ II.	Ostra przedłużająca się niewydolność jelit	Choroba przedłużająca się, niestabilna metabolicznie
Typ III.	Przewlekła niewydolność jelit	Choroba przewlekła, metabolicznie stabilna, wymagająca żywienia pozajelitowego przez kilka miesięcy lub lat, nieodwracalna lub odwracalna

Tabela 3. Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na ilość podawanej energii i objętości mieszaniny żywieniowej [9]

Podaż energii (kcal/kg masy ciała)	**Dzienna objętość mieszaniny żywieniowej (ml)***			
	< 1000	1001-2000	2001-3000	> 3000
	1	2	3	4
Płyn i elektrolity (FE)	FE 1	FE 2	FE 3	FE 4
Żywienie pozajelitowe (PN)	PN 1	PN 2	PN 3	PN 4
* średnia dzienna objętość obliczona na podstawie całkowitej objętości podanej w czasie 7 dni				

Częstość przewlekłej niewydolności przewodu pokarmowego w Europie oceniana jest na 5 – 80 pacjentów żywionych pozajelitowo w domu na milion osób populacji ogólnej. Zapadalność wynosi 7,7-15 / mln osób populacji ogólnej. Dzieci stanowią około 10% tej grupy.

Na podstawie danych z 65 ośrodków, w których prowadzono domowe ŻPJ łącznie u 2919 osób w Tabeli 1 podano częstości poszczególnych postaci CIF [9].

Zespół krótkiego jelita (SBS) jest najczęstszą postacią CIF. Zaburzenie to spowodowane jest przerwaniem ciągłości przewodu pokarmowego (stomia) już na poziomie jelita czczego (jejunostomia końcowa), krętego (ileostomia) lub na dalszych jego odcinkach z zachowaniem części lub całej długości jelita grubego tzw. *colon in continuity*. Dla zachowania minimalnej i wystarczającej funkcji przewodu pokarmowego przy odżywianiu doustnym bez konieczności stosowania ŻPJ w zakresie wchłaniania składników odżywczych wymagane jest zachowanie około 80 cm jelita cienkiego. Istotne jest również, jeśli to tylko możliwe zachowanie zastawki krętniczo-kątniczej (tzw. zastawka Bauhina), która spowalnia pasaż treści pokarmowej i zapobiega kolonizacji bakteryjnej jelita cienkiego. W okresie do 2 lat od operacji resekcji jelita trwa rozpoczynający się już po 48 godzinach proces adaptacji pozostawionego odcinka jelita cienkiego. Obserwuje się zmiany morfologiczne (hiperplazja komórek kosmków, pogłębienie krypt) i czynnościowe (wzrost aktywności enzymów rąbka szczoteczkowego, poprawa zdolności wchłaniania wody i składników odżywczych).

Najczęstszymi przyczynami SBS są: martwica niedokrwienna jelit, choroba Leśniowskiego - Crohna, powikłania operacji brzusznych oraz proces nowotworowy i jego leczenie (leczenie operacyjne, radioterapia). Kliniczne objawy tego zespołu to biegunka, stolce tłuszczowe oraz odwodnienie i niedożywienie.

Stan kliniczny pacjenta z SBS zależy od:

1. rozległości i miejsca wycięcia
2. zachowania lub nie okrężnicy
3. zachowania lub nie zastawki krętniczo-kątniczej
4. stanu funkcjonalnego pozostałej części przewodu pokarmowego
5. zdolności do adaptacji pozostałej części przewodu pokarmowego
6. nasilenia choroby podstawowej
7. wieku pacjenta

Jak opisano wcześniej SBS prowadzi do odwodnienia i niedożywienia. Dodatkowo możemy wyróżnić powikłania swoiste dla SBS [1]:

1. nadmierne wydzielanie kwasu solnego (do 6 miesięcy po resekcji jelita)
2. kwasica mleczanowa
3. kamica nerkowa i nefropatia szczawianowa
4. kamica żółciowa i cholestaza

Leczeniem CIF jest przede wszystkim ŻPJ, szczególnie w programie leczenia domowego. Czasem możliwe jest odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego lub w skrajnych przypadkach transplantacja jelita cienkiego. Leczeniem wspomagającym odzyskanie funkcji jelita bez lub z rekonstrukcją ciągłości przewodu pokarmowego jest stosowanie teduglutydu [10].

Długoterminowe przeżycie pacjentów żywionych pozajelitowo w warunkach domowych pozostaje lepsze niż obserwowane po przeszczepieniu jelita cienkiego. Śmiertelność w pierwszych trzech latach spowodowana jest głównie chorobą podstawową, a nie powikłaniami ŻPJ [11].

I.2. NIEDOŻYWIENIE

Rozpoznanie zaburzenia stanu odżywienia i jego monitorowanie jest nieodzowne w procesie leczenia żywieniowego. Niedożywienie (ICD10 E40-46) wg opisowej definicji ESPEN to stan wynikający z braku wchłaniania lub braku spożywania składników odżywczych, prowadzący do zmiany składu ciała - zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała i masy komórkowej, a przez to prowadzący do upośledzenia aktywności fizycznej i psychicznej organizmu oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej. Szerszym pojęciem jest zaburzenie stanu odżywienia (ang. *malnutrition*), które prowadzi do pogorszenia funkcji organizmu, wynikającego ze zmiany składu ciała w przebiegu nadmiernego odżywienia lub niedożywienia współistniejących z procesem zapalnym. Tak więc zaburzenie to może występować także u osób otyłych [1]**.** Stan zaburzenia odżywienia rozwija się, gdy spada podaż lub pojawia się utrata składników odżywczych wraz z podwyższeniem zapotrzebowania (stres metaboliczny, operacja), szczególnie w wieku podeszłym, wśród osób z chorobami układu krążenia, układu oddechowego, nerek i w rosnącej grupie pacjentów z chorobą nowotworową.

Obecnie międzynarodowa grupa robocza GLIM określiła zasady rozpoznawania niedożywienia, które obejmują:

1. badanie przesiewowe
2. rozpoznanie szczegółowe na podstawie dwóch rodzajów kryteriów: fenotypowego i etiologicznego
3. ocenę zaawansowania na podstawie kryteriów fenotypowych

Do badań przesiewowych służą zwalidowane w warunkach klinicznych formularze oceny m.in.: Nutritional Risk Screening NRS 2002, Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA), Malnutrition Screening Tool (MST), Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) oraz Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [1,12,13].

Dla szczegółowego rozpoznania niedożywienia pomocne są kryteria fenotypowe i etiologiczne opisane w przedstawionej poniżej Tabeli 4. Do rozpoznania konieczne jest spełnienie co najmniej jednego kryterium szczegółowego etiologicznego i fenotypowego [14].

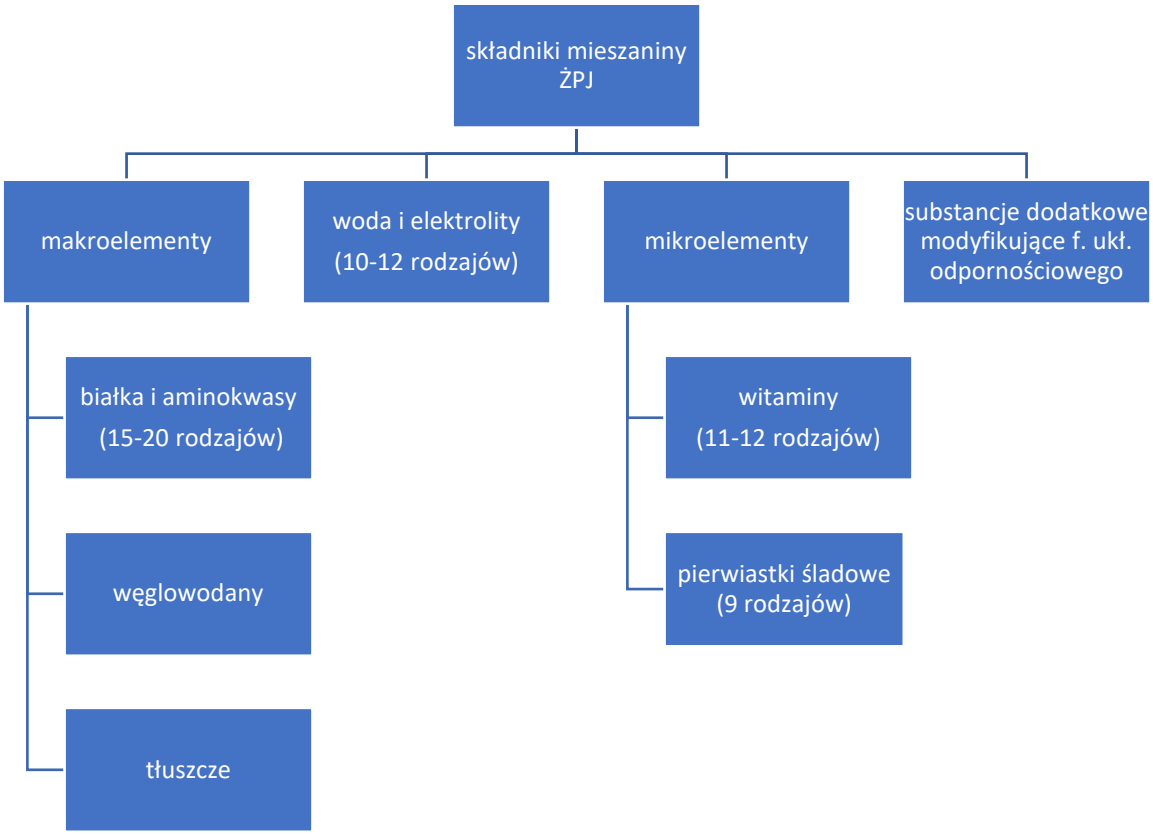
Tabela 4. Kryteria rozpoznania niedożywienia wg ESPEN / GLIM 2019 [14]

Rodzaj kryterium	**Kryterium szczegółowe**	
Kryteria fenotypowe	Utrata masy ciała	> 5% w ciągu 6 miesięcy
		> 10% w okresie > 6 miesięcy
	Wskaźnik masy ciała (BMI)	< 20 kg/m^2 do 70 r.ż.
		< 22 kg/m^2 po 70 r.ż.
	Zmniejszenie masy mięśniowej	Dodatni wynik badania zwalidowaną klinicznie techniką oceny składu ciała (np. DXA, BIA, TK, MR)
Kryteria etiologiczne	Zmniejszenie kaloryczności przyjmowanych pokarmów	< 50% zapotrzebowania w okresie tygodnia
		Jakiekolwiek w okresie 2 tygodni
		Jakakolwiek choroba żołądkowo-jelitowa upośledzająca wchłanianie
	Stan zapalny	Nagłe zachorowanie, uraz, przewlekłe zapalenie związane z chorobą

I.3. MIESZANINA ŻYWIENIOWA

Lekarz z pracowni żywienia klinicznego opiekujący się pacjentem zakwalifikowanym do ŻPJ na podstawie jego stanu klinicznego, rozpoznanych schorzeń, stopnia niedożywienia, ustalonego wcześniej celu terapeutycznego, aktualnego zapotrzebowania na składniki odżywcze oraz wyników laboratoryjnych badań dodatkowych decyduje o rodzaju dostępu naczyniowego i ustala indywidualnie dobrany skład mieszaniny żywieniowej. Tak powstaje plan leczenia i recepta ŻPJ. Jej ostateczny skład zostaje jeszcze sprawdzony i zatwierdzony we współpracy z farmaceutą, pracującym w aptece szpitalnej, ponieważ mieszanina musi pozostawać stabilna fizykochemicznie w czasie przechowywania i wielogodzinnego wlewu, a pomiędzy składnikami chemicznymi nie mogą zachodzić niezgodności farmaceutyczne.

Dobowa porcja mieszaniny żywieniowej ma zwykle objętość około 30 ml/kg m.c. oraz charakteryzuje się bardzo wysoką osmolarnością tj. ponad 2000 mOsm/kg, przez co podawana może być bezpiecznie jedynie przez cewnik umieszczony w żyle centralnej. Skład mieszaniny przedstawia poniższy schemat [Rycina 2].



Rycina 2. Schemat składu mieszaniny do żywienia pozajelitowego [1, 15]

Wszystkie wymienione wyżej składniki podawane są jednoczasowo z jednego worka w systemie AIO [1,16]. Ten specjalnie przystosowany worek z odpowiedniego tworzywa sztucznego (np. kopolimeru etylenu i octanu winylu) zostaje napełniony zawartością w przeznaczonym tylko dla tego celu pomieszczeniu izolowanym od otoczenia, w aptece szpitalnej, z zachowaniem najwyższych standardów aseptyki. Mieszanina żywieniowa musi być prawidłowo oznaczona, całkowicie jałowa i apirogenna tzn. niezawierająca endotoksyn.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta oraz zakończeniu procesu edukacji członków jego rodziny i jego samego, mieszanina żywieniowa jest przygotowywana w miejscu zamieszkania pacjenta. Tak rozpoczyna się domowe żywienie pozajelitowe.

Wraz z postępem wiedzy, rozwojem technicznym oraz przy pomocy oprogramowania komputerowego stworzono aparaty do automatycznego sporządzania mieszanin żywieniowych według indywidualnych recept dla całych grup pacjentów. Tak więc, obecnie worek z żywieniem pozajelitowym może być przygotowywany przez pacjenta w domu lub korzystać on może z systemu centralnej dystrybucji mieszanin żywieniowych ośrodka żywienia pozajelitowego**.**

I.4. POWIKŁANIA ŻYWIENIA POZAJELITOWEGO

Leczenie dożylnym wlewem mieszaniny żywieniowej związane jest z różnymi powikłaniami. Wyróżnia się dwie główne grupy powikłań: powikłania związane z dostępem naczyniowym oraz powikłania metaboliczne.

Implantacja cewnika do żyły podobojczykowej wiąże się z możliwością uszkodzenia naczyń i krwawienia, powstania zatoru powietrznego, uszkodzenia opłucnej (odma podskórna, opłucnowa, krwiak opłucnej), mięśnia sercowego (tamponada), wywołania zaburzeń rytmu serca, umieszczenia cewnika w nieprawidłowej pozycji. W trakcie jego użytkowania wystąpić może zakażenie w świetle cewnika, na skórze w okolicy ujścia, co zagrożone jest rozwojem bakteriemii odcewnikowej, a nawet sepsy. Infekcje związane z cewnikiem mogą być zminimalizowane przez właściwy wybór cewnika i techniki jego założenia [17].

Możliwe jest też mechaniczne uszkodzenie cewnika, linii żylnej, powstanie zatoru powietrznego lub niedrożność cewnika. Kolejnym ważnym powikłaniem związanym z cewnikiem jest zakrzepica. Częstość powikłań procedury założenia cewnika nie powinna wynosić więcej niż 5% [18].

Zapobieganie występowaniu wyżej wymienionych powikłań obejmuje stosowanie się do wytycznych dotyczących zakładania dostępu naczyniowego i przewlekłej opieki nad cewnikiem [19].

Powikłania metaboliczne można przyporządkować do trzech głównych grup [1]:

I. Powikłania wynikające z niedoborów
   a. elektrolitów
   b. pierwiastków śladowych
   c. witamin
   d. niezbędnych kwasów tłuszczowych

II. Ostre powikłania metaboliczne
   a. zaburzenia wodno-elektrolitowe
   b. nieprawidłowa glikemia, kwasica ketonowa
   c. hipertriglicerydemia
   d. stłuszczenie wątroby
   e. koagulopatia

III. Przewlekłe powikłania metaboliczne
   a. PNALD
   b. kamica żółciowa
   c. toksyczność glinu, manganu, chromu
   d. kamica nerkowa (szczawianowa, moczanowa)
   e. choroba metaboliczna kości

Na rozwój wymienionych powikłań wpływ ma skład, wartość energetyczna, objętość i szybkość codziennego wlewu dożylnego mieszaniny żywieniowej oraz stan pacjenta, w tym: choroby współistniejące, stosowane leki, rezydualna czynność przewodu pokarmowego [Rycina 3].



Rycina 3. Czynniki wpływające na powikłania ŻPJ [źródło własne]

W czasie rozpoczynania ŻPJ u pacjenta przewlekle niedożywionego z zaawansowanymi zmianami w składzie ciała, a szczególnie wśród uzależnionych od alkoholu, podanie mieszaniny żywieniowej może wywołać stan nierównowagi metabolicznej tzw. zespół ponownego odżywienia (ang. *refeeding syndrome*), charakteryzujący się wysoką śmiertelnością (30-50%) w sytuacji opóźnienia rozpoznania lub niewłaściwego leczenia. Zespół ten może przyjąć kliniczną postać niewydolności serca, z przewodnieniem i hiponatremią, ostrej hiperglikemii i nasilonej lipogenezy przy niedoborze tiaminy ze stłuszczeniem wątroby oraz uszkodzeniem mięśnia sercowego, a w niektórych przypadkach również z demielinizacją i zespołem Wernickiego. Ostra hipofosfatemia prowadzi do niedoborów ATP i 2, 3-difosfoglicerolu co skutkuje osłabieniem siły mięśniowej, rabdomiolizą oraz hemolizą prowadząc do ostrej niewydolności nerek, a nawet do ostrej niewydolności oddechowej. W planowo przebiegającym programie ŻPJ w domu nie należy spodziewać się takiego powikłania. Dla jego uniknięcia zaleca się ograniczenie podaży energii do 10 lub nawet do 5 kcal/kg m.c./d [20].

W długotrwałym ŻPJ w domu nadmierna podaż składników energetycznych, zwłaszcza glukozy, prowadzić może do hiperglikemii i hiperlipidemii, co jest przyczyną przewlekłego uszkodzenia wątroby pod postacią stłuszczenia. W badaniach dodatkowych objawia się ono podwyższeniem stężenia transaminaz w surowicy krwi, hiperechogenicznością miąższu wątroby w badaniu USG. Jeżeli ponadto stwierdza się żółtaczkę, podwyższenie GGTP, fosfatazy alkalicznej to podejrzewać można cholestatyczną chorobę wątroby, która prowadzić może do zwłóknienia i marskości. Spowodowana jest ona m.in. nieprawidłowym krążeniem kwasów żółciowych (SBS, przetoki jelitowe), nadmiernym wytwarzaniem wtórnych kwasów

żółciowych, zwłaszcza kwasu litocholowego przez nieprawidłowo wysoką ilość bakterii w jelicie cienkim. Nieprawidłowy skład żółci oraz zmniejszona perystaltyka pęcherzyka mogą być przyczyną kamicy żółciowej lub bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Metaboliczna choroba kości klinicznie objawia się bólami kostnymi, obniżeniem wzrostu oraz złamaniami osteoporotycznymi, których konsekwencje bywają nierzadko groźne dla życia. W badaniach dodatkowych na jej obecność wskazywać mogą: obraz rtg kości, densytometria, podwyższenie stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy krwi, hiperkalciuria.

Przyczynami metabolicznej choroby kości w przebiegu ŻPJ są :

1. długotrwałe unieruchomienie
2. niska podaż wapnia, fosforanów, magnezu i witaminy D
3. toksyczność witaminy D
4. nadmiar aminokwasów szczególnie zawierających siarkę
5. wpływ leków: kortykosteroidów, heparyny
6. toksyczność glinu (zanieczyszczenia)

W planie opieki nad pacjentem przewlekle żywionym pozajelitowo w domu uwzględnia się wykonanie badania gęstości kości tzw. densytometrii. Kryteria diagnostyczne rozpoznania osteoporozy wg WHO przy wykorzystaniu tej metody przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne rozpoznania osteoporozy na podstawie wskaźnika T-score wg WHO [21]

Rozpoznanie	**Wskaźnik T-score***
Norma	Od +1,0 do - 1,0
Osteopenia	Od -1,0 do -2,4
Osteoporoza	Od -2,5 i niżej
Ciężka osteoporoza	Od -2,5 i jedno lub więcej złamań

**T-score to liczba OS od szczytowej masy kostnej osób zdrowych w 20-30 roku życia.*

Do powikłań domowego ŻPJ należy też obniżenie jakości życia, zaburzenia snu, trudności w rehabilitacji społecznej i zawodowej. Powikłania nerkowe ŻPJ omówiono w oddzielnym rozdziale niniejszej pracy (Rozdział I.5.4).

I.5. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

I.5.1. DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Przewlekła choroba nerek (ICD10: N18) według definicji grupy KDIGO z 2012 roku to trwające powyżej trzech miesięcy zaburzenie budowy lub funkcji nerek mające istotne konsekwencje zdrowotne [22]. Do pełnego opisu rozpoznania wymagane jest podanie szczegółowej nazwy choroby na podstawie odpowiednich dla niej kryteriów diagnostycznych oraz stopnia zaawansowania.

Do zaburzeń budowy nerek zaliczyć możemy wady wrodzone, torbiele, guzy nerek i inne nieprawidłowości opisywane w wynikach badań obrazowych takich, jak ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Do tego rodzaju zaburzeń zalicza się również nieprawidłowe wyniki badania histopatologicznego bioptatu nerki. O zaburzonej funkcji nerek świadczą: nieprawidłowy osad moczu, zaburzenia elektrolitowe związane z uszkodzeniem cewek nerkowych oraz dobowa utrata albuminy z moczem równa lub przekraczająca wartość 30 mg/24 godz. Albuminuria uważana jest za najważniejszy wskaźnik aktywności procesu uszkadzającego nerki, natomiast zmniejszona wartość przesączania kłębuszkowego jest wykładnikiem dokonanego uszkodzenia i w konsekwencji – utraty ich funkcji w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Postępująca utrata nefronów powoduje wzrost ciśnienia filtracyjnego (hiperfiltrację) w kłębuszkach nefronów jeszcze funkcjonujących, co przyspiesza ich uszkodzenie. Procesy zapalenia i włóknienia temu towarzyszące powodują lokalną hipoksję, wzrost produkcji wolnych rodników i nasilenie stresu oksydacyjnego, co nieodzownie prowadzi do dalszej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Najczęstszymi przyczynami PChN są [23]:

1. cukrzycowa choroba nerek
2. pierwotne i wtórne glomerulopatie
3. nefropatia nadciśnieniowa
4. ostre uszkodzenie nerek
5. cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek
6. wielotorbielowatość nerek
7. nefropatia niedokrwienna
8. przewlekły zespół sercowo-nerkowy (typ 2)

Do klasyfikacji stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek wykorzystujemy wartości GFR (tzw. cecha G) i albuminurii (tzw. cecha A) [Tabela 6].

Tabela 6. Stadia zaawansowania PChN wg KDIGO 2012 z podziałem na zależne od eGFR i zależne od albuminurii [22]

Stadium PChN wg eGFR	**GFR (ml/min/1,73 m^2)**
G1	> 90
G2	60 - 89
G3a	45 - 59
G3b	30 - 44
G4	15 - 29
G5	< 15
Stadium PChN wg albuminurii	**Albuminuria dobowa (mg/24 godz.)**
A1	< 30
A2	30 - 299
A3	≥ 300

Czynnikami ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek są przede wszystkim [23, 24, 25]:

- wiek
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- dyslipidemia
- otyłość
- brak aktywności fizycznej
- palenie tytoniu
- choroba nowotworowa
- ekspozycja na nefrotoksyczne leki
- obturacja dróg wyprowadzających mocz
- infekcje układu moczowego
- kamica nerkowa
- choroby autoimmunologiczne
- cukrzyca u matki
- niska masa urodzeniowa
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku przewlekłej choroby nerek

Badania epidemiologiczne prowadzone w USA wykazały, że odsetek pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w populacji ogólnej może sięgać od 6 do ponad 18% (badanie *National Health and Nutrition Examination Surveys*, NHANES). Jeśliby ekstrapolować te wyniki do warunków polskich, to należałoby oczekiwać, że populacja pacjentów z PCHN w Polsce przekracza 4 mln osób. W badaniach polskich autorów częstość choroby nerek w zależności od stosowanej metody jej wykrywania oceniono na 8,8 do 18,4% (PolNef), a w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia wykazano częstość występowania PChN u 28% osób (PolSenior). Badanie dokumentacji pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Olsztynie wykazało także wysoką częstość występowania PChN tj. 17,8% [26, 27,28, 29].

Ograniczeniem wielu badań epidemiologicznych jest wykluczenie osób starszych, pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi czy przebywających w domach opieki. Do takiej grupy chorych zaliczyć można pacjentów leczonych w systemie domowego żywienia pozajelitowego. Dodatkowymi czynnikami utrudniającymi rozpoznanie PChN w tej szczególnej sytuacji klinicznej może być najpewniej zmieniony skład ciała oraz odmienny metabolizm białek, węglowodanów czy tłuszczów oraz makro- i mikroelementów.

I.5.2. OCENA PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO (GFR)

Wartość przesączania kłębuszkowego odpowiada hipotetycznej objętości osocza wyrażonej w mililitrach, która zostaje całkowicie oczyszczona z danej substancji w ciągu jednostki czasu wyrażonej w minutach. Złotym standardem badania GFR pozostają bezpośrednie metody pomiaru klirensu substancji egzogennych - inuliny, joheksolu lub kwasu jotalamowego - wykorzystywane w badaniach naukowych. Podobnie rzeczywistego pomiaru GFR można dokonać z użyciem scyntygrafii z zastosowaniem kwasu jotalamowego znakowanego ^{124}I, ^{99}mTc-DTPA, ^{51}Cr-EDTA. Są to jednocześnie metody referencyjne dla pozostałych metod, które jedynie szacują z pewną ograniczoną dokładnością wartość GFR. Dla odróżnienia uzyskane wartości GFR oznaczamy jako zmierzone tj. mGFR (ang. *measured GFR*) dla metod referencyjnych, a wartości GFR uzyskane innymi metodami powinny być oznaczane jako szacunkowe tj. eGFR (ang. *estimated GFR*). Wspomniane metody referencyjne stosowane są rzadko, ponieważ są czasochłonne, kosztowne i wymagające wykonania wlewu dożylnego substancji egzogennej.

Łatwiejszym do wykonania jest pomiar klirensu endogennej kreatyniny. Wykorzystuje on wartość stężenia kreatyniny w surowicy krwi i w moczu zebranym w czasie 24 godzin (tzw. dobowa zbiórka moczu). DZM wymaga precyzyjnego pomiaru objętości diurezy dobowej, co

zwykle jest utrudnione nawet w warunkach szpitalnych, a tym bardziej w domu pacjenta. Kolejnym ograniczeniem tej metody jest fenomen aktywnego wydzielania kreatyniny do światła cewek nerkowych przy znacznie obniżonych wartościach rzeczywistego przesączania kłębuszkowego. Zjawisko to odpowiada za zwiększenie klirensu kreatyniny i zawyżanie otrzymanych wartości GFR w zaawansowanych stadiach PChN. Niektóre leki mogą hamować wydzielanie kreatyniny do światła nefronu (cymetydyna, trimetoprim). Podaż białka, szczególnie mięsa, oraz masa mięśniowa i aktywność fizyczna zwiększają tempo powstawania kreatyniny i mogą powodować zaniżanie otrzymanych wartości GFR.

Zastosowanie wzoru Cockcrofta - Gaulta pozwala na oszacowanie klirensu kreatyniny endogennej bez potrzeby prowadzenia dobowej zbiórki moczu. Do jego zastosowania wymagana jest znajomość wieku, stężenia kreatyniny w surowicy oraz masy ciała.

Obecnie dysponujemy też wieloma formułami matematycznymi stosowanymi dla szacowania GFR m.in.: kilka odmian równania MDRD, równania CKD-Epi_{creat} i CKD-$Epi_{creat/cysC}$, które nie wymagają wykonywania całodobowej zbiórki moczu. Wykorzystują one wartości stężenia kreatyniny, azotu mocznika lub cystatyny C w surowicy krwi oraz znajomość innych danych klinicznych takich jak: wiek, waga, płeć, rasa, stężenie albuminy w surowicy krwi. Do ich obliczeń nie wymagana jest znajomość masy ciała, a otrzymane wartości odpowiadają wynikom metod referencyjnych dla osób o standardowych parametrach antropometrycznych, w tym pola powierzchni ciała wynoszącego 1,73m^2. Dla osób, których BSA jest wyraźnie inne wartość eGFR należy pomnożyć przez wartość $BSA/1{,}73m^2$. Metody te są łatwiejsze do zastosowania, wiele z nich może być stosowana przez laboratoria automatycznie i dlatego upowszechniły się one w codziennej praktyce klinicznej. Według zaleceń grupy KDIGO sam pomiar kreatyniny w surowicy nie jest wystarczający do oceny filtracji kłębuszkowej i należy posługiwać się wartościami eGFR. Równania oparte o CysC mogą służyć potwierdzeniu PChN, jeśli pierwotnie wynik eGFR obliczony na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy osiąga wartości poniżej 60 ml/min/1,73m^2, ale poza tym istnieją wątpliwości co do rozpoznania obniżonej wartości przesączania kłębuszkowego [22, 30, 31, 32].

Każda z zaprezentowanych wyżej metod oceny przesączania kłębuszkowego ma swoje zalety i ograniczenia. Wybierając najbardziej odpowiednią metodę dla konkretnej sytuacji można wspierać się odpowiedziami na poniższe pytania:

1. W jakiej grupie będzie wykonywane oznaczenie?

a) badania populacyjne, z dużym odsetkiem osób zdrowych

b) badania w grupie o spodziewanej wysokiej częstości PChN

2. W jakich okolicznościach przeprowadzamy badanie?

a) w trybie ambulatoryjnym

b) w warunkach szpitala

c) w ramach badania naukowego

3. Czy otrzymane wartości mogą zmienić istotny wpływ na losy danego pacjenta?

a) zmiana klasyfikacji wg. cechy G szczególnie pomiędzy klasami G2 i G3a lub G3b

b) dostosowanie dawki leku

c) ocena potencjalnego żywego dawcy nerki

4. Czy formuła może być obliczona automatycznie i jej wynik podany jednocześnie z wynikiem oznaczenia np. stężenia kreatyniny przez laboratorium dysponującym tylko danymi demograficznymi (wiek, płeć i rasa) [30] ?

I.5.3. KONSEKWENCJE KLINICZNE PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Konsekwencje kliniczne PChN wynikają wprost z patofizjologii tego zespołu chorobowego. Do najistotniejszych z nich należą: zwiększona śmiertelność sercowo-naczyniowa, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, zaburzenia mineralno – kostne, niedokrwistość, podatność na zakażenia oraz niedożywienie. Konsekwencją skrajnie zawansowanego ubytku współczynnika przesączania kłębuszkowego jest konieczność przewlekłego leczenia nerkozastępczego (dializoterapia, przeszczepienie nerki).

Zwiększona śmiertelność sercowo- naczyniowa związana jest m.in. z kalcyfikacją błony wewnętrznej i środkowej tętnic. Jak dotąd nie udało się określić pojedynczego biomarkera tego procesu, który zwalidowany znalazłby zastosowanie w codziennej praktyce [33]. Listę potencjalnych biomarkerów zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych zaprezentowano w Tabeli 7.

Tabela 7. Biomarkery uszkodzenia naczyń i chorób układu sercowo naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [33]

Biomarker	**Miejsce produkcji**	Kumulacja w CKD / wpływ dializy	**Choroby ukł. sercowo-naczyniowe**				
			ATH	**CAD**	**MI**	**HF**	**SCD**
ANP	Ściana przedsionków serca	TAK/dializuje się w małym stopni					
BNP	Ściana komór serca						
CNP	Śródbłonek, kardiomiocyty						
TnT, I	Kardiomiocyty	TAK/wzrasta u chorych dializowanych		+	+	+	+
CRP	Hepatocyty	TAK/wzrasta u chorych dializowanych		+	+		
Fetuina A		TAK / ?		+			
APN	Adipocyty	TAK	+				
Leptyna		TAK	+				
Rezystyna		?/?	+	+			
FGF23	Osteocyty	TAK					
SOST		TAK/wzrasta u dializowanych					+/?
DKK1							
Kopeptyna	Przysadka, podwzgórze	TAK		+	+	+	+
NGAL	Ludzkie neutrofile, makrofagi Nerki, tchawica, płuca, żołądek, śródbłonek	Związany z eGFR		+	+	+	+
GDF15	Wątroba/?	?/?		+		+	+
ADMA	Śródbłonek/?	Wydalanie przez nerki		+		+	+
PON1	?	Związany z eGFR/zmniejsza się u dializowanych	+	+			+
OPG	Ukł.sercowo-naczyniowy, płuca, nerki	?/?	+	+	+		
OPN	Monocyty, makrofagi, k. dendrytyczne, NK, osteocyty, k. nabłonka, limfocyty T	?/?	+				
HCY	Wątroba/?	?/?	+	+	+		
MGP	Chondrocyty, mięśnie gładkie naczyń	?/?	+				

Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF23) hamuje ekspresję kotransporterów sodowo-fosforanowych w kanaliku proksymalnym, co zwiększa wydalanie fosforanów z moczem. Dodatkowo blokuje hydroksylację w pozycji 1 witaminy D i wzmaga jej degradację. Koreceptorem niezbędnym dla działania FGF23 jest białko Klotho. Podczas gdy FGF23 uznano za niezależny czynnik ryzyka nasilenia choroby wieńcowej i zgonu, białko Klotho obniża się wraz z postępem PChN [33].

Znane są 3 białka, które biorą udział w regulacji obrotu kostnego (osteogenezy i osteolizy), które zostały uznane za silne czynniki ryzyka zwapnień naczyniowych u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Należą do nich przeciwstawne inhibitory obrotu kostnego: osteoprotegeryna, hamująca osteoklastogenezę, sklerostyna i *Dickkopf-related protein 1* hamujące osteoblastogenezę. Morena i inni w 2015 roku pokazali, że OPG i SOST są niezależnie związane ze zwapnieniem tętnic wieńcowych u niedializowanych pacjentów z PChN. Autorzy wykazali, że wzrost stężenia OPG i SOST w surowicy pacjentów istotnie i niezależnie korelował z parametrami oceniającymi ryzyko zwapnienia tętnic wieńcowych, nie tylko w teście bezpośredniej korelacji, ale również w modelu badania korelacji przy jej skorygowaniu do wieku, płci, glikemii, BMI i palenia tytoniu [34].

I.5.4. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK U PACJENTÓW ŻYWIONYCH POZAJELITOWO

Pomiar lub oszacowanie wielkości GFR możliwe jest dzięki znajomości stężenia kreatyniny endogennej w surowicy i w moczu. Substancja ta jest pochodną kreatyny i produktem katabolizmu mięśni (w języku greckim *kreas* oznacza mięso), a dokładniej nieenzymatycznego rozpadu fosforanu kreatyny. Jej stężenie zależne jest od masy mięśniowej, wysiłku fizycznego, zawartości białka zwierzęcego w diecie, wydolności wątroby, filtracji kłębuszkowej oraz reabsorpcji w cewkach nerkowych. Jest ona jednym z głównych związków azotowych wydalanych z moczem.

Innym markerem endogennym filtracji kłębuszkowej jest cystatyna C. Jest to niewielka cząsteczka (13,25 kDA) o aktywności inhibitora proteazy cysteinowej. To cząsteczka tworzona w równym i niezależnym od wielu czynników tempie we wszystkich jądrzastych komórkach ludzkiego ciała. Jej stężenie nie zależy od masy mięśniowej, wysiłku fizycznego czy diety. Cystatyna C jest w całości swobodne filtrowana, następnie całkowicie wchłaniana zwrotnie w kanalikach nerkowych bliższych, przez co nie jest obecna w moczu ostatecznym i nie można

wyznaczyć jej klirensu równaniem stosowanym dla obliczenia klirensu kreatyniny. Stężenie cystatyny C w surowicy jest dobrym negatywnym markerem funkcji przesączania kłębuszkowego, lepszym niż stężenie kreatyniny w przypadku osób o skrajnie odbiegającej od średniej (wysokiej lub niskiej) masie mięśniowej, osób w zaawansowanym wieku, wyniszczonych, otyłych. [22, 35]

Przewlekła choroba nerek może być obecna u pacjenta już w trakcie kwalifikacji do ŻPJ lub powstaje ona w przebiegu wieloletniej niewydolności przewodu pokarmowego i jej leczenia. Wśród chorób nerek potencjalnie związanych przyczynowo z niewydolnością przewodu pokarmowego i ŻPJ wyróżnić możemy m.in.: ostre uszkodzenie nerek, hiperkalciurię, nefrokalcynozę, szczawianową lub nieszczawianową kamicę nerek, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe poinfekcyjne zapalenia nerek. Schorzenia te prowadzą do przewlekłej niewydolności nerek, która, jak przedstawiono wcześniej, wiąże się z istotnym pogorszeniem rokowania [22] .

W analizie retrospektywnej 199 pacjentów z SBS z lat 2012-2019 u 56 z nich (28.1%) zaobserwowano spadek wartości eGFR < 90 ml/min./1,73 m^2 oszacowany formułą CKD-Epi . W grupie z obniżeniem eGFR u 25 pacjentów (44,6%) wartości eGFR zawierały się w przedziale 89 – 60 ml/min./1,73 m2 tj. w stadium G2 wg klasyfikacji KDIGO 2012. W badaniu tym ustalono, że istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka spadku eGFR < 90 ml/min/1,73m^2 były: starszy wiek, kamica nerkowa, krótki odcinek pozostawionego jelita cienkiego (średnia długość jelita 75.8 ± 41.2 vs 89.4 ± 46.6 cm) oraz czas trwania ŻPJ [36].

Wraz z czasem trwania ŻPJ obserwowano wzrost częstości występowania PChN i prawdopodobieństwo utrzymania eGFR > 60 ml/min/1,73m^2 wynosiło w pierwszym roku 98%, w piątym 82%, w dziesiątym 79% [37].

W zapobieganiu pogorszeniu czynności nerek należy zatem uwzględnić odpowiednią, indywidualnie zaplanowaną podaż objętości wody, energii i aminokwasów, bieżącą kontrolę stanu nawodnienia (dzienniczek wagi ciała i bilansu płynów, obserwacja intensywności zabarwienia moczu) i zależną od jej wyników modyfikację objętości podawanych płynów. U osób, które mogą przyjmować niewielkie ilości pokarmu doustnie szczególne znaczenie ma przestrzeganie diety, tj. ograniczenie objętości i osmotyczności przyjmowanych pokarmów dla uniknięcia biegunki; odpowiednia podaż wapnia dla osób z SBS i zachowanym jelitem grubym dla zmniejszenia ilości wchłanianych szczawianów lub podaż cytrynianów dla zapobiegania kamicy moczanowej [38].

Przeszczepienie jelita nie zmniejsza ryzyka pogorszenia funkcji nerek. W porównaniu 33 pacjentów objętych programem domowego ŻPJ i 22 pacjentów poddanych przeszczepieniu

jelita PCHN rozpoznano odpowiednio u 6% i 9%, (p=0,67), a dalsza analiza statystyczna prawdopodobieństwa utrzymania wartości eGFR > 60 ml/min./1,73m^2 wykazała, że jest ono większe w grupie leczonej zachowawczo (84% vs 44%, p <0,001) [39, 40].

Obok przedstawionych wcześniej klasycznych czynników ryzyka PCHN, spotykanych w populacji ogólnej, u osób żywionych pozajelitowo wyróżniamy:

1. Występujące incydentalnie powikłania metaboliczne, polekowe i zakażenia:
    a. odwodnienie
    b. hiperkalcemię i inne zaburzenia elektrolitowe
    c. nadmierną podaż aminokwasów
    d. incydenty infekcyjne
    e. reakcje polekowe (aminoglikozydy, wankomycyna)
2. Występujące przewlekle:
    a. kamica nerkowa (szczawianowa i nieszczawianowa)
    b. hiperkalciuria
    c. nefrokalcynoza

Zaburzenia czynności nerek w trakcie długotrwałego leczenia żywieniowego nie są tak często opisywane w literaturze przedmiotu jak zaburzenia funkcji wątroby czy metabolizmu tkanki kostnej. Klasycznym przykładem uszkodzenia nerek w przebiegu ŻPJ jest kamica szczawianowa rozwijająca się u osób z zespołem krótkiego jelita, ale z zachowanym jelitem grubym. Wapń, nieodzowny do związania szczawianów i wydalenia ich ze stolcem w sytuacji fizjologicznej, w przypadku SBS staje się niedostępny, gdyż wiąże się z kwasami tłuszczowymi, których nie wchłonęło dysfunkcyjne lub zbyt krótkie jelito cienkie. Pozostałe więc szczawiany niezwiązane z wapniem wchłaniają się w jelicie grubym, co następnie prowadzi do zwiększonego ich wydalania z moczem (hiperoksaluria). Tak dochodzić może do formowania się złogów w drogach moczowych.

W jednej z najwcześniejszych prac oceniających funkcję nerek u dorosłych leczonych w programie ŻPJ, Buchman A.L. i wsp. ocenili tempo rocznej utraty filtracji kłębuszkowej nie tylko przy pomocy eGFR, szacowanego na podstawie poziomu kreatyniny w surowicy (6,2 ± 3,5 ml/min./1,73m^2), ale również na podstawie bezpośrednich pomiarów (mGFR) z użyciem kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA) znakowanego indem (^{111}In). W opracowaniu tym analizowano też czynniki ryzyka: obciążenie białkiem w mieszaninie żywieniowej, liczbę dni zakażenia i terapii antybiotykami nefrotoksycznymi. Na podstawie ilości wydalanych

fosforanów rozpoznano też zaburzenia czynności cewek nerkowych u 52% badanych. W podsumowaniu jednak stwierdzono, że czynniki ryzyka tak znacznego uszkodzenia nerek w przebiegu ŻPJ pozostają nadal nieznane. W kolejnej pracy roczna utrata wartości filtracji kłębuszkowej w grupie 32 dorosłych pacjentów żywionych pozajelitowo wynosiła 2,8% vs 14% w grupie po przeszczepieniu jelita [41, 42].

Doniesień w literaturze na temat żywienia pozajelitowego i zaburzeń funkcji nerek u osób poniżej 18stego roku życia jest nieco więcej. W grupie 25 dzieci w wieku powyżej 2 roku życia, obserwowanej przez 3 lata, nie stwierdzono pogorszenia czynności filtracyjnej nerek ocenianej przy wykorzystaniu równania Schwartza dla oszacowania eGFR na podstawie poziomu kreatyniny w surowicy krwi [43]. Kontynuując swą pracę badawczą ci sami autorzy wykazali, że przy wykorzystaniu badania stężenia cystatyny C (CysC), gdy chorobę nerek zdefiniowano jako poziom CysC > 1 mg/l lub GFR < 90 ml, podczas rocznej prospektywnej obserwacji uzyskano istotnie więcej rozpoznań choroby nerek w trakcie ŻPJ [43,44]. W retrospektywnej pracy innego zespołu nie stwierdzono uszkodzenia nerek w przebiegu ŻPJ trwającego 4 lata (mediana; IQR 1,5-6) u dzieci w wieku 6 lat (mediana; IQR 1,5 - 15 lat) z wyjściowo prawidłową funkcją nerek w ciągu roku obserwacji. Co ciekawe mimo, że u większości odnotowano hiperkalciurię, to nefrokalcynoza pozostawała rzadkim rozpoznaniem [45].

Należy dodatkowo nadmienić, że osoby dorosłe żywione pozajelitowo są, jak się wydaje, częściej obciążone klasycznymi czynnikami ryzyka chorób nerek z powodu wieku, otyłości, schorzeń współistniejących – szczególnie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, przyjmowania nefrotoksycznych leków i przebytych procedur medycznych. Niektóre z nich już na początku żywienia mają rozpoznaną przewlekłą chorobę nerek.

Na podstawie analizy wymienionych wyżej pozycji literatury można by zaproponować listę czynników ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów ŻPJ, którą przedstawiono w Tabeli 8. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit niezwiązaną z chorobą nowotworową, spadek eGFR w ciągu 8 lat obserwowano głównie w pierwszym roku domowego ŻPJ. Po ustabilizowaniu się ich stanu klinicznego spadek eGFR przebiegał fizjologicznie [46].

Tabela 8. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów z niezłośliwą niewydolnością jelit żywionych pozajelitowo w pierwszym roku żywienia ambulatoryjnego [46]

odwodnienie
wtórny hiperaldosteronizm
wyższa produkcja kreatyniny z powodu korzystnego wzrostu masy mięśniowej w początkowej fazie regeneracji
Cukrzyca
wysokie zapotrzebowaniem na żywienie pozajelitowe

II. CELE PRACY

1. Ocena stanu odżywienia pacjentów leczonych w programie domowego ŻPJ minimum 12 miesięcy z wykorzystaniem wskaźników BMI, FFMI, stężenia albuminy w surowicy i liczby limfocytów krwi obwodowej.
2. Ocena częstości występowania czynników ryzyka PChN, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze u pacjentów ŻPJ w warunkach domowych.
3. Porównanie wartości eGFR obliczonych z wykorzystaniem różnych formuł wykorzystujących Scr i Cys C z klirensem kreatyniny endogennej.
4. Ocena częstości występowania PChN w grupie ŻPJ na podstawie definicji KDIGO 2012.
5. Ocena częstości występowania powikłań PChN takich jak: niedokrwistość, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, podwyższone stężenie PTH i obniżone stężenie HCO_3^- w surowicy oraz obecność osteopenii i osteoporozy.
6. Pomiar stężenia Klotho i SOST w surowicy pacjentów ŻPJ oraz zbadanie zależności stężeń tych biomarkerów z rutynowo ocenianymi parametrami klinicznymi i wskaźnikami klinicznymi.
7. Próba analizy średniookresowego (3- letniego) przeżycia pacjentów ŻPJ oraz identyfikacji predyktorów niepomyślnego rokowania.

III. METODYKA BADAŃ

III.1. FORMALNO-PRAWNE I ETYCZNE ASPEKTY BADANIA

Badania zostały przeprowadzone zgodnie Dobrą Praktyką Kliniczną i Deklaracją w Helsinkach w oparciu o zgodę Komisji Bioetycznej Warmińsko-Mazurskiej Izby Lekarskiej w Olsztynie (Nr OIL 286/15/Bioet) oraz Dyrekcji Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie.

Pacjentom, biorącym udział w badaniu, została zapewniona pełna ochrona danych osobowych. Po przedstawieniu ustnej i pisemnej informacji na temat badania wyrazili oni pisemną zgodę na udział w badaniu i przetwarzanie ich danych osobowych wyłącznie do celów badania. Badanie cechowało się małą inwazyjnością, wymagało pobrania około 10 ml krwi w czasie rutynowej wizyty kontrolnej.

III.2. GRUPA BADANA

Do badania włączono 53 pacjentów z typem III niewydolności jelit (ang. *chronic intestinal failure*, CIF) objętych programem domowego żywienia pozajelitowego w Ośrodku Żywienia Klinicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Pacjenci zakwalifikowani do badania byli w dobrym stanie klinicznym, w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie nie mieli poważnych, wymagających hospitalizacji infekcji i zabiegów operacyjnych i nie zmieniano u nich składu mieszaniny żywieniowej. Okres od ostatniej resekcji jelita wynosił minimum 1 rok.

Kryterium włączenia do badania

1. wiek > 18 roku życia
2. zdolność do wyrażenia świadomej zgody
3. żywienie pozajelitowe w domu nie krócej niż 6 miesięcy

Kryteria wyłączenia z badania

1. wiek < 18 roku życia
2. brak zdolności do wyrażenia świadomej zgody
3. ciąża
4. poważna infekcja wymagająca hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy
5. poważny zabieg operacyjny wymagający hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy

III.3. PROTOKÓŁ BADANIA

U pacjentów zakwalifikowanych do badania wykonano:

1. badanie podmiotowe, uzupełnione danymi z dokumentacji medycznej
2. badanie przedmiotowe z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz wskaźników antropometrycznych : wzrostu i masy ciała; obliczeniem BMI
3. badania laboratoryjne krwi na czczo, rutynowe takie jak: morfologia krwi, stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, potasu, sodu, wapnia, fosforu, magnezu, CRP
4. badanie laboratoryjne z surowicy krwi ponadstandardowe takie jak: cystatyna C, FGF23, Klotho, sklerostyna
5. badanie ogólne moczu
6. badanie moczu z dobowej zbiórki z określeniem Scr i ALB_DZM
7. analizę składu ciała metodą bioimpedancji
8. badanie gęstości kości metodą densytometrii
9. W latach 2017 – 2019 na podstawie dokumentacji zebrano dane:
   wartości Scr (3 pomiary Scr u każdego badanego) oraz informację o zgonie.

Grupa kontrolna

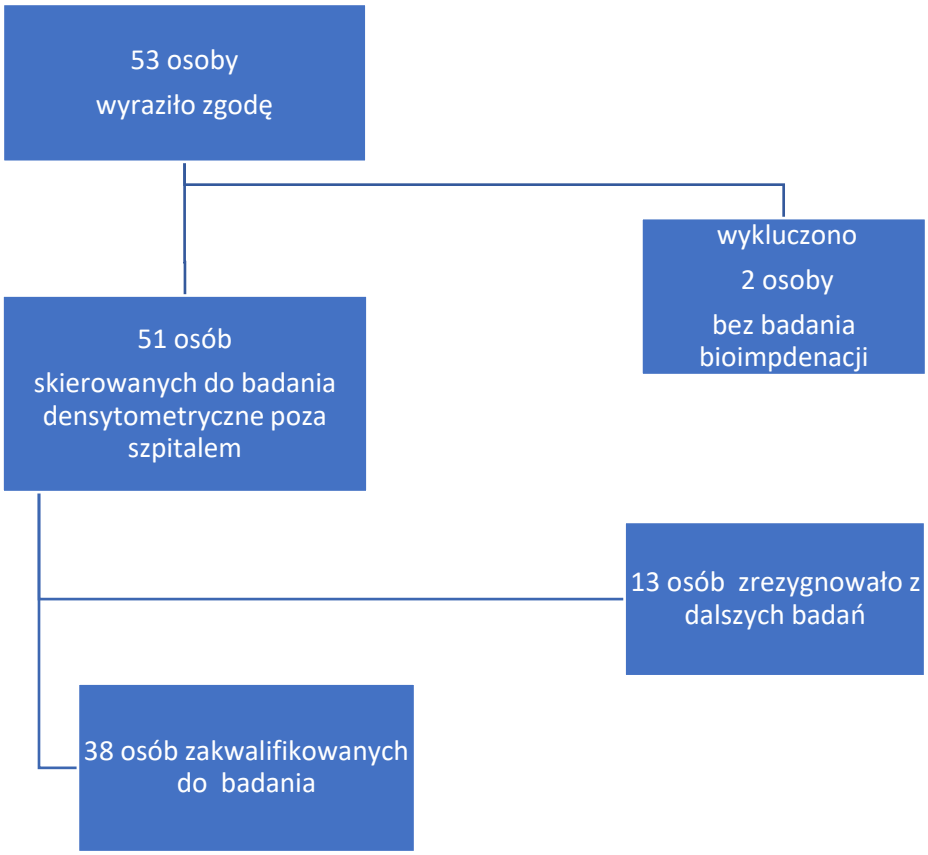
W badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej osób zdrowych.

Ustalanie norm dla analiz

W analizach zmierzone wartości parametrów odnoszono do norm laboratoryjnych lub jako normę przyjęto zakres między 5 a 95 percentylem w zakresie otrzymanych wyników.

Ponieważ dla testu ELISA Quantikine nie określono w literaturze zakresu normy SOST, dlatego zbadano surowice 32 ochotników, pracowników WSS w Olsztynie, którzy wyrazili zgodę na to badanie. Osoby z tej grupy były w wieku 44,34 ± 14,37 lat i były istotnie młodsze od pacjentów ŻPJ ($p < 0,001$).

Proces ustalenia ostatecznej liczebności grupy badanej obrazuje Rycina 4.



Rycina 4. Przebieg ostatecznej kwalifikacji pacjentów ŻPJ do badania [źródło własne]

III.4. BADANIE LEKARSKIE

Badanie lekarskie tzn. wywiad i badanie przedmiotowe wykonano w dniu rutynowej, planowej wizyty kontrolnej w Ośrodku Żywienia Klinicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Dane uzyskane bezpośrednio od pacjentów uzupełniono informacjami uzyskanymi z dokumentacji medycznej. Wykonano pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz pomiary antropometryczne wzrostu i masy ciała. Obliczono BMI, w oparciu o wzór Quetela : BMI = masa ciała [kg] / wzrost [m^2].

BSA obliczono na podstawie wzoru Dubois'ów:

$BSA = 0{,}007184 * wzrost^{0{,}725}[cm] * waga^{0{,}425}[kg]$

III.5. BADANIA LABORATORYJNE

Badania laboratoryjne wykonane zostały w certyfikowanym Laboratorium Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Analizowano następujące parametry laboratoryjne: kreatynina, mocznik, CRP, albuminuria oraz kreatynina w moczu porcjowym. Wykonano je przy użyciu multianalizatora Hitachi Cobas 6000 (Roche, Bazylea, Szwajcaria). Parametry morfologii krwi wykonano multianalizatorem XN 1000, Sysmex (Kyoto, Japonia).

Wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) szacowano na podstawie wieku, masy ciała, płci, stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy krwi, stężenia kreatyniny w moczu ze zbiórki dobowej i objętości diurezy dobowej z wykorzystaniem następujących wzorów [30,47]:

1. **Wzór na obliczenie klirensu kreatyniny endogennej** [ml/min]
   GFR_dzm = $\frac{UxV}{P}$, gdzie U – stężenie kreatyniny w moczu, V- objętość moczu ze zbiórki 24 godzinnej, P - stężenie kreatyniny w surowicy

2. **Wzór Cockcrofta – Gaulta** [ml/min]
   eGFR_CG = [(140–wiek) × mc.]/(72 × Scr)

3. **Uproszczony wzór MDRD dla standaryzowanych pomiarów Scr** [ml/min/1,73m^2]
   eGFR_MDRD = 175 × Scr [mg/dl]$^{-1,154}$ × wiek$^{-0,203}$ × 0,742 (jeśli kobieta)*
   *w grupie badanej nie było osób rasy czarnej; dla osób rasy czarnej otrzymany wynik eGFR należałoby dodatkowo pomnożyć przez współczynnik 1,212.

4. **Wzór CKD-Epi$_{creat}$ 2009** [ml/min/1,73m^2]
   eGFR_Ek = 141 × min (Scr /κ, 1)$^{\alpha}$ × maks. (Scr/κ, 1)$^{-1,209}$ × 0,993^{wiek} ×
   × 1,018 (jeśli kobieta)*, gdzie α i κ wynoszą odpowiednio:
   - dla kobiet: -0,329 i 0,7
   - dla mężczyzn: -0,411 i 0,9

*w grupie badanej nie było osób rasy czarnej; dla osób rasy czarnej otrzymany wynik eGFR należałoby dodatkowo pomnożyć przez 1,159.

Po uwzględnieniu płci, rasy i wartości kreatyniny w surowicy wzór ten przedstawiono poniżej w Tabeli 9.

Tabela 9. Wzory do obliczenia eGFR metodą CKD-Epi$_{creat}$ z uwzględnieniem rasy, płci i stężenia kreatyniny w surowicy [30]

Rasa	**Płeć**	**Scr [mg/dl]**	**Równanie**
kaukaska	k	≤ 0,7	$GFR_Ek = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Wiek}$
		> 0,7	$GFR_Ek = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Wiek}$
	m	≤ 0,9	$GFR_Ek = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Wiek}$
		> 0,9	$GFR_Ek = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Wiek}$
czarna	k	≤ 0,7	$GFR_Ek = 166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Wiek}$
		> 0,7	$GFR_Ek = 166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Wiek}$
	m	≤ 0,9	$GFR_Ek = 163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Wiek}$
		> 0,9	$GFR_Ek = 163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Wiek}$

5. **Wzór CKD-Epi$_{cysC}$ 2012**

Dla CysC ≤0,8 mg/l, $eGFR_Ec^* = 133 \times (CysC/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{wiek}$

Dla CysC >0,8 mg/l, $eGFR_Ec^* = 133 \times (CysC/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{wiek}$

*dla kobiet otrzymany wynik eGFR należałoby dodatkowo pomnożyć przez 0,932

6. **Wzory obliczenia eGFR CKD-Epi$_{creat/cysC}$** przedstawia Tabela 10

Tabela 10. Wzory do obliczenia eGFR metodą CKD-Epi$_{creat/cys}$ z uwzględnieniem rasy, płci i stężenia kreatyniny w surowicy [30]

Płeć	**Scr [mg/dl]**	**CysC [mg/l]**	**Równanie***
k	≤ 0,7	≤ 0,8	$GFR_Ekc = 130 \times (Scr/0,7)^{-0,248} \times (CysC/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{Wiek}$
		> 0,8	$GFR_Ekc = 130 \times (Scr/0,7)^{-0,248} \times (CysC/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{Wiek}$
	> 0,7	≤ 0,8	$GFR_Ekc = 130 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (CysC/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{Wiek}$
		> 0,8	$GFR_Ekc = 130 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (CysC/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{Wiek}$
m	≤ 0,9	≤ 0,8	$GFR_Ekc = 135 \times (Scr/0,9)^{-0,207} \times (CysC/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{Wiek}$
		> 0,8	$GFR_Ekc = 135 \times (Scr/0,9)^{-0,207} \times (CysC/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{Wiek}$
	> 0,9	≤ 0,8	$GFR_Ekc = 135 \times (Scr/0,9)^{-0,601} \times (CysC/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{Wiek}$
		> 0,8	$GFR_Ekc = 135 \times (Scr/0,9)^{-0,601} \times (CysC/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{Wiek}$

* w grupie badanej nie było osób rasy czarnej; dla osób rasy czarnej otrzymany wynik eGFR należałoby dodatkowo pomnożyć przez 1,08.

Wykonano również ponadstandardowe oznaczenia biochemiczne z surowicy krwi w Laboratorium Katedry Patofizjologii (obecnie Fizjologii i Patofizjologii Człowieka) Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie:

- białka Klotho (Human soluble α-Klotho Assay Kit – IBL)
- FGF23 (ELISA Kit FOR Fibroblast growth factor 23)
- sklerostyny (Human SOST Quantikine ELISA Kit)
- cystatyny C (human Cystatin C Quantikine ELISA Kit)
- witaminy D (25-OH Vitamin D total)

Zestaw do oznaczania stężenia FGF23 nie pozwolił na wyznaczenie poprawnej krzywej kalibracyjnej, w większości przypadków nie uzyskano odczytu stężenia w badanej próbce. Wobec zbyt małej objętości pozostałych surowic nie wykonywano ponownych oznaczeń.

Częstość rozpoznania PChN w badanej grupie ustalano na podstawie dokumentacji medycznej lub po obliczeniu eGFR i zastosowaniu definicji wg KDIGO 2012 [22].
PChN rozpoznawano u wszystkich osób, które spełniały 1 z niżej wymienionych warunków:

- rozpoznana już PChN
- obniżenie eGFR < 60 ml/min/1,73m^2
- dobowa utrata albumin z moczem > 30 mg

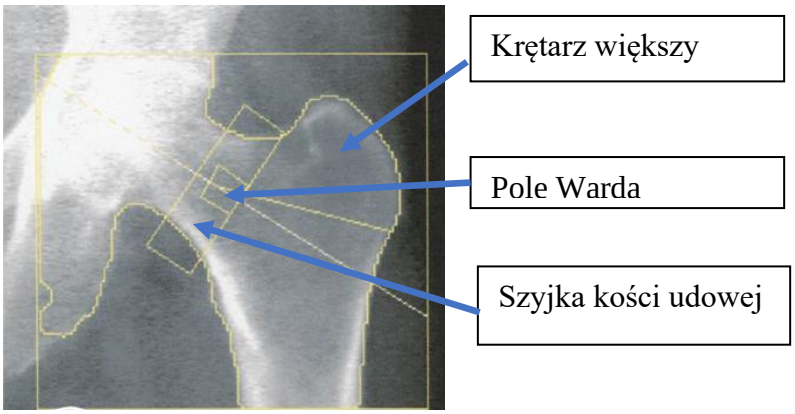
III.6. BADANIE SKŁADU CIAŁA

Pomiar bioimpedancji i analizę składu ciała wykonano certyfikowanym aparatem Fresenius BCM (Fresenius AG, Bad Homburg, Niemcy) z wykorzystaniem czterech jednorazowych elektrod zgodnie z instrukcją producenta. Pomiary dla każdego badanego wykonywano w godzinach przedpołudniowych, w tym samym pomieszczeniu, w pozycji leżącej, po minimum 10 minutach odpoczynku. Bezpośrednio przed badaniem mierzono wzrost i ciężar ciała pacjenta. Współczynnik zmienności CV, określający powtarzalność uzyskanych wyników dla wszystkich ocenianych tym aparatem parametrów wynosi < 0,5% [48].

III.7. BADANIE DENSYTOMETRYCZNE

Pomiary densytometryczne wykonano aparatem Norland XR (Norland A Cooper Surgical Company, Fort Atkinson, Stany Zjednoczone) zgodnie z zalecaną przez WHO metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *dual energy x-ray absorptiometry*, DXA). Dawka promieniowania wynosiła 2,0 µSv, co równoważne jest z dawką pochłoniętą przez człowieka podczas 4 godzin spędzonych na wolnym powietrzu z tzw. promieniowania tła, natomiast roczna dawka promieniowania tła wynosi 2,4 mSv.

Pomiar gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) wykonywany był w trzech polach oznaczonych odpowiednio jako BMD1, BMD2 i BMD3: szyjka kości udowej (ang. *femoral neck*), krętarz większy kości udowej (ang. greater t*rochanter*), w polu Warda (ang. *Wards area*) i wyrażony w jednostkach g/cm^2 [Rycina 4].



Rycina 5. Pola pomiaru gęstości mineralnej kości [źródło własne]

Wyniki pomiaru BMD podane są w wartościach bezwzględnych - w jednostkach układu SI (g/cm^2) oraz wartościach względnych w odniesieniu do zdrowej populacji ogólnej między 20 a 30 rokiem życia (wskaźnik T-score) i w odniesieniu do populacji odpowiadającej wiekowi badanego pacjenta (wskaźnik Z-score). Mierzone parametry cechuje bardzo wysoka powtarzalność o współczynniku CV 1,2%.

III. 8. ANALIZA STATYSTYCZNA

Uzyskane wyniki były wprowadzane do tabeli arkusza kalkulacyjnego Excel 2013 (Microsoft Office, Redmont / USA). Do analizy statystycznej prezentowanych danych użyto licencjonowanego oprogramowania IBM SPSS Statistics wersja 23-28 (IBM SPSS Statistics, Nowy Jork, USA).

Dla zmiennych o rozkładzie normalnym średnie porównywano z wykorzystaniem testu t-Studenta dla pomiarów sparowanych i niesparowanych. Korelacje określano metodą Pearsona. Dla porównania większej liczby prób wykonano test Anova z wielokrotnym porównaniem post-hoc Bonferroniego.

Dla zmiennych, których rozkład nie był normalny, porównywano mediany z wykorzystaniem testów nieparametrycznych dla pomiarów niesparowanych (niezależnych) – test U Manna Whitneya oraz dla pomiarów sparowanych (zależnych) test Wilcoxona. Korelacje wykonywano testem Spearmana.

W analizie wartości 4 pomiarów stężenia kreatyniny w surowicy dla każdego pacjenta badanego co 6 miesięcy, uzyskanych w okresie 2016-2019, dla pomiarów sparowanych użyto testu Friedmana. Natomiast do porównań wyników zmierzonych u pacjentów podzielonych w zależności od statusu przeżył / zmarł wykonano test dla pomiarów niesparowanych Kruskal-Wallis. Testy nieparametryczne porównują wartości mediany i zastępują testy parametryczne t, które mogą analizować jedynie parametry o rozkładzie normalnym, wykorzystując wartości średnie wyników do porównań.

Jednopróbkowy test chi-kwadrat zastosowano do porównań odpowiedzi o przyporządkowanych wartościach logicznych „tak", „nie".

Ryzyko względne (RR) obliczano na podstawie wzoru:

$$RR = P(A) : P(B) = \frac{a}{a+b} : \frac{c}{c+d}$$

gdzie: $P(A)$ - prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie A

$P(B)$ - prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie B

a - liczba wystąpień zdarzenia w grupie A; b - liczba nie-wystąpień zdarzenia w grupie A;

c - liczba wystąpień zdarzenia w grupie B; d - liczba nie-wystąpień zdarzenia w grupie B

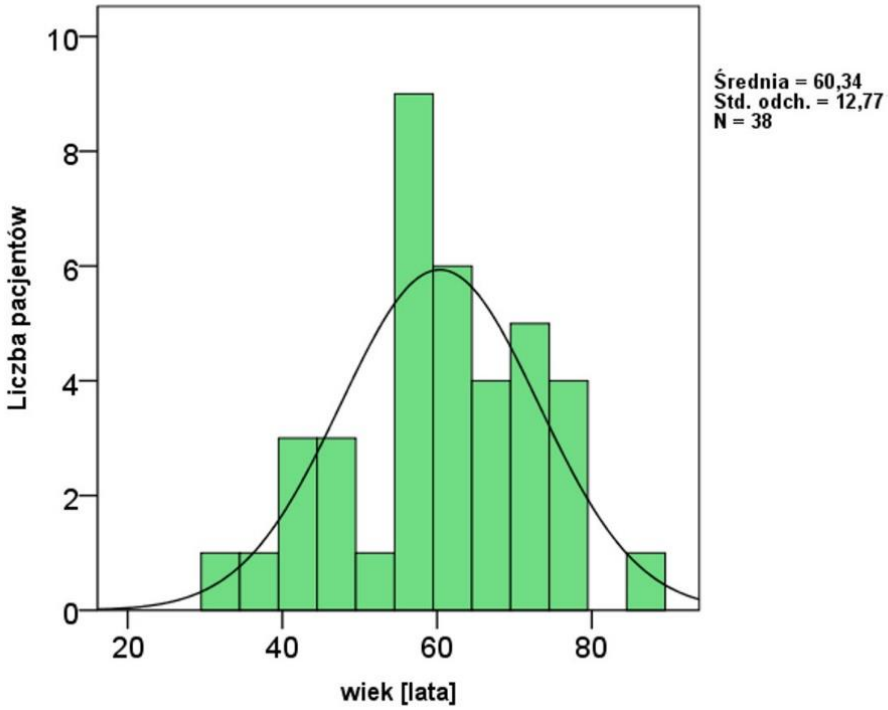
Wszystkie zastosowane testy umożliwiają obliczenie prawdopodobieństwa przypadku stawianej hipotezy, zwanego „istotnością o wartości p". Wartości $p<0.05$ określono istotnymi statystycznie. Wartości p z przedziału od 0,1 do 0,05 uznano za wskaźniki tendencji.

IV. WYNIKI BADANIA

IV.1. WIEK I PŁEĆ

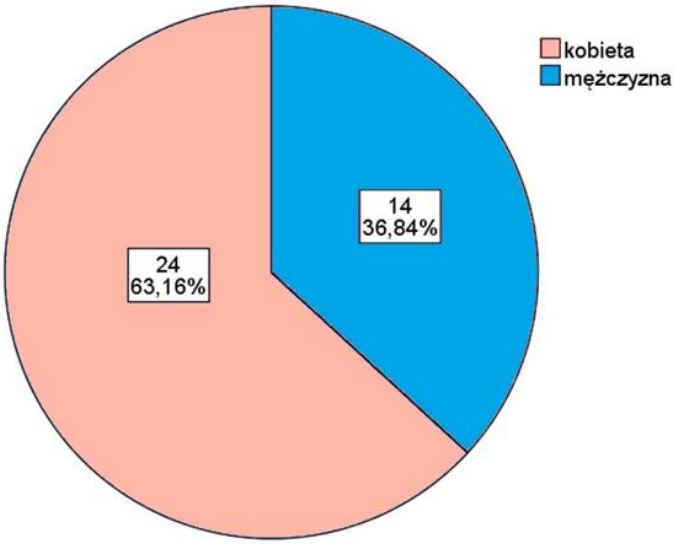
Zbadano 53 osoby (22 kobiety 41%, 31 mężczyzn 58,5%) w wieku 60,15± 12,69 lat. Z dalszych analiz wykluczono 15 osób (8 kobiet 53,3%; 7 mężczyzn 46,7%) w wieku 59,33 ± 13,05 lat z powodu braku badań densytometrycznych, bioimpedancji lub niepełnego profilu badań laboratoryjnych. Do dalszych analiz zakwalifikowano 38 pacjentów z pełnym profilem badań [Rycina 4].

Wiek w grupie badanej (n=38) wynosił 60,34 ± 12,77 lata (mediana 60,5 lat, IQR 54 - 71,25 lat). Wiek badanych osób miał rozkład normalny (test Kołmogorowa-Smirnowa) [Rycina 6].



Rycina 6. Rozkład wieku osób badanych

W grupie badanej były 24 kobiety (63,2 %) i 14 mężczyzn (36,8%) [Rycina 7].W teście chi-kwadrat relacja K:M nie była istotna statystycznie z tendencją do przewagi kobiet (p=0,105).



Rycina 7. Podział grupy badanej ze względu na płeć, $p_{chi\text{-}kwadrat}$ = 0,105

W grupie badanej średnia wieku kobiet wynosiła 61,8 ± 14,0 lat, a mężczyzn 57,9 ± 10,4 lat. Mężczyźni byli młodsi o 4 lata, ale ani w teście parametrycznym t-Studenta, ani w teście nieparametrycznym U Manna-Whitneya różnica wieku nie była istotna między kobietami a mężczyznami.

IV.2. ETIOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI JELIT

Badani pacjenci objęci opieką w programie domowego ŻPJ byli leczeni żywieniowo z powodu niewydolność jelit typu III (ang. *chronic intestinal failure*, CIF) o etiologii:

- niedokrwiennej: miażdżyca naczyń, zatorowość tętnicza (**ND**)
- nowotworowej dot. jelita: resekcje jelita z guzem (**O**)
- innej: po radioterapii, powikłania operacji bariatrycznej (**I**).

Między poszczególnymi podgrupami pacjentów z CIF o różnej etiologii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wiekowych. Wykazano jedynie trend, że pacjenci w podgrupie I byli młodsi niż w grupie ND [Tabela 11].

Tabela 11. Analiza porównawcza wieku pacjentów w grupach zależnych od etiologii żywienia pozajelitowego

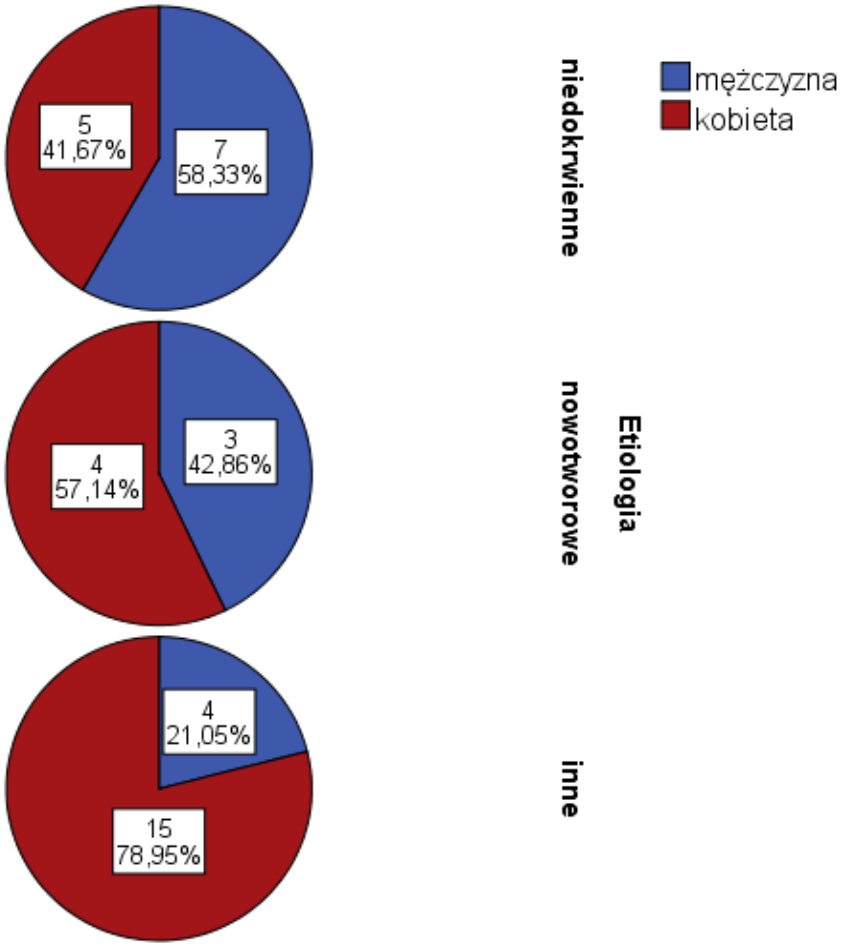
Wiek pacjenta	Etiologia niewydolności jelit typu III			$p_{wielokrotne}$	p_{ND}/p_{O} D/G OPU95%	p_{ND}/p_{I} D/G OPU95%	p_{O}/p_{I} D/G OPU95%
	ND	O	I				
n (%)	12 (31,58)	7 (18,42)	19 (50,00)				
Przedział [lata]	46 - 88	55 - 75	32 – 79				
Średnia [lata]	65,08	65,00	55,63	0,072	1,0 -14,5 14,7	0,128 1,8 20,7	0,272 -4,2 22,9
OS [lata]	11,49	9,04	13,44				
Mediana [lata]	65	65	57	0,112	0,90	0,059	0,169
IQR [lata]	58 73	56 74	44 63				

Analiza porównawcza średnich wieku w teście Anova z wielokrotnym porównaniem post-hoc Bonferroniego i mediany wieku w teście Kruskala-Wallisa i U Mann Whitneya.

Etiologia przewlekłej niewydolności jelit: ND - niedokrwienna, O – nowotworowa, I - inna.

D/G OPU95% - dolne (D) / górne (G) ograniczenie przedziału ufności 95%; OS – odchylenie standardowe

Następnie obliczono liczbę kobiet i mężczyzn w poszczególnych podgrupach różniących się etiologią ŻPJ [Rycina 8]. W teście Chi – kwadrat w grupie etiologicznej I liczba kobiet był istotnie wyższa niż mężczyzn (p= 0,012), zaś w pozostałych grupach nie wykazano istotnych różnic (podgrupa ND: p=0,56; podgrupa O: p=0,71)



Rycina 8. Porównanie liczby kobiet i mężczyzn w grupach zależnych od przyczyny żywienia pozajelitowego

IV.3. CHOROBY TOWARZYSZĄCE – CUKRZYCA T 2 I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Choroby towarzyszące – nadciśnienie tętnicze i cukrzyca t 2, które są czynnikami ryzyka rozwoju PChN obecne były odpowiednio u 7 /38 (18,4%) i 3/38 (7,9%) pacjentów.

W trakcie badania lekarskiego dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi [Tabela 12]. U osób z rozpoznanym na podstawie wywiadu nadciśnieniem tętniczym (7 osób) nieprawidłowe wartości SBP (>140 mmHg) miało 3/7 (42,8%), a nieprawidłowe DBP (> 90 mmHg) 2/7 (28,6%), natomiast wśród osób bez wywiadu nadciśnienia tętniczego nieprawidłowe wartości SBP (>140 mmHg) miało 5/31 (16,1%), a nieprawidłowe DBP (> 90 mmHg) miało 2/31 (6,5%).

W badaniach biochemicznych surowicy krwi wykonano u wszystkich badanych pomiar glikemii [Tabela 14]. U osób z rozpoznaną na podstawie wywiadu cukrzycą typu 2 (3 osoby) stężenie glukozy mieściło się za zakresie od 100 mg/d do poniżej 200 mg./dl, przy czym u 2/3 stężenie glukozy było w zakresie od 125 do 200 mg/dl. U osób bez cukrzycy typu 2 w wywiadzie u 9 /35 (26,7%) stężenie glukozy w surowicy krwi było wyższe od 99 mg/dl, a wartość 125 m/dl przekroczona była w 1/35 (2,9%).

IV.4. POZOSTAŁE DANE UZYSKANE W TRAKCIE BADANIA LEKARSKIEGO

W trakcie wywiadu, na podstawie dokumentacji lekarskiej stwierdzono kamicę nerkową 7,9% osób (3/38); 2 mężczyzn i 1 kobiety. Związek kamicy z ŻPJ by udokumentowany w jednym przypadku – mężczyzny z 15 letnim wywiadem stosowania ŻPJ (najdłuższy czas stosowania ŻPJ w badaniu). Były to jedyne przypadki PChN rozpoznane na wstępie na podstawie wywiadu lekarskiego.

Poniżej przedstawiono tabelę z pozostałymi wynikami uzyskanymi w trakcie badania lekarskiego [Tabela 1]. Średnie wyników pomiaru parametrów uzyskanych z badania przedmiotowego i podmiotowego nie wykraczały poza zakresy norm. Poniżej przedstawiono w liczbach i procentowo liczby osób, których wyniki nie mieściły się w zakresach norm odpowiednich parametrów. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzano istotnych obrzęków ani obecności płynu w jamie opłucnowej lub wodobrzusza

Tabela 12. Wyniki uzyskane z wywiadu i badania przedmiotowego

Parametr	Rozkład	Zakres min. max.	Średnia ± OS	Mediana	IQR 25 perc. 75 perc.
Czas ZPJ [lata]	nN	1 15	4,96 ±3,85	4,5	2 7
Wzrost [cm]	N	152 178	166,08 ±7,71	167,0	158,0 173,0
Waga [kg]	N	37 94	62,14 ±12,03	61,0	53,50 70,63
BMI [kg/m^2]	N	15,90 30,03	22,43 ±3,60	21,95	20,13 25,95
SBP [mmHg]	N	87 167	129,11 ±17,44	129,00	119,50 138,50
DBP [mmHg]	N	55 97	78,84 ±10,42	80,00	69,50 86,50
MAP [mmHg]	N	70,33 116,00	95,59 ±11,19	97,33	87,50 106,00
PP [mmHg]	N	23 88	50,27 ±14,97	53,00	37,00 59,00
HR [1/min]	N	63 117	83,35 ±13,34	80,0	73,5 90,5
Diureza dobowa [ml]	N	500 4800	2203,4 ±873,3	2000,0	1600,0 2650,0

BMI norma: 18.5 - 24.99 kg/m^2

BMI < 18,5kg/m^2 5 osób tj. 13,2%, przy czym nikt z badanych nie miał BMI < 15,9kg/m^2

BMI > 25 kg/m^2 10 osób tj. 26,3%, przy czym nikt z badanych nie miał BMI > 30,0kg/m^2

SBP norma: 90-140 mmHg

SBP < 90 mmHg 1 osoba tj. 2,6%

SBP > 140 mmHg 8 osób tj. 21,1%

DBP norma: 60-90 mmHg

DBP < 60 mmHg 1 osoba tj. 2,6%

DBP > 90 mmHg 4 osób tj. 10,5%

HR norma: 60-90 / min

Czynność serca < 60/min – nie było pacjentów

Czynność serca > 90/min – 9 osób tj 23,7%

Diureza dobowa norma: 500 – 2500 ml

Diureza dobowa < 500 ml nie było pacjentów

Diureza dobowa > 2500 ml 10 osób tj. 26,0%

Na podstawie dokumentacji ustalono, że w latach 2016 – 2019 zmarło 34,2% (13/38) osób z grupy badanej. Wśród przyczyn zgonu nie było choroby nerek. Jako przyczynę podawano:

1. Chorobę nowotworową – 8
2. Chorobę sercowo-naczyniową – 5

Nie było osób, u których rozpoczęto leczenie nerkozastępcze. Średnie stężenia kreatyniny w surowicy w trakcie obserwacji pozostawały niezmienione. Nie obserwowano kamicy nerkowej de novo. Pacjenci, którzy zmarli należeli do wszystkich podgrup wyróżnionych ze względu na przyczynę ŻPJ. Zmarło odpowiednio z podgrup ND, O i I : 4, 1, 8 osób.

IV.5. BADANIA LABORATORYJNE

Poniżej przedstawiono wybrane parametry morfologii krwi [Tabela 13] oraz wyniki badań biochemicznych surowicy [Tabela 14] oraz badań dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej [Tabela 15].

Tabela 13. Wybrane parametry morfologii krwi

Parametry laboratoryjne krwi	Rozkład	Zakres min. max.	Średnia ± OS	Mediana	IQR	
					25 perc.	75 perc.
WBC [1000/µl]	nN	3,4 22,4	6,79 ±3,39	5,80	5,16	7,40
LYM [1000/µl]	N	0,9 3,9	1,89 ±0,73	1,76	1,30	2,46
LYM_% [%]	N	10,4 45,4	29,25 ±7,98	29,25	24,10	34,63
Hgb [g/dl]	N	6,1 16,3	12,95 ±1,92	12,90	11,68	14,33

Tabela 14. Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi

Parametry laboratoryjne krwi	Rozkład	Zakres min. – max.	Średnia ± OS	Mediana	IQR	
					25 perc.	75 perc.
Scr [mg/dl]	nN	0,5 2,1	1,04 ±0,34	1,0	0,8	1,23
ALB [g/l]	nN	23,7 48,6	42,11 ±4,52	43,10	40,00	44,60
Bil [mg/dl]	nN	0,2 24	0,74 ±0,50	0,60	0,40	0,90
AST [U/l]	nN	17 207	36,80 ±34,07	27,00	21,00	41,00
ALT [U/l]	nN	8 366	43,86 ±61,26	25,00	16,00	49,00
GGTP [U/l]	nN	9,0 957	112,31 ±203,39	30,00	15,00	94,00
CRP [mg/dl]	nN	0,02 4,67	0,45 ±0,87	0,13	0,07	0,31
Mg [mg/dl]	nN	1,4 2,4	1,84 ±0,24	1,80	1,68	1,93
Na [mmol/l]	nN	134 143	139,13 ±2,18	139,00	138,00	141,00
K [mmol/l]	N	3,44 5,66	4,53 ±0,49	4,46	4,16	4,96
Cl [mmol/l]	N	94,6 108,2	103,47 ±3,27	104,00	101,95	106,18
Glukoza [mg/dl]	nN	68 194	98,37 ±21,47	93,00	88,00	105,25

Tabela 15. Wyniki badań surowicy krwi dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej

Parametry laboratoryjne krwi	Rozkład	Zakres min. – max.	Średnia ± OS	Mediana	IQR	
					25 perc.	75 perc.
Ca [mg/dl]	N	8,0 10,9	9,33 ±0,62	9,35	8,98	9,62
Pi [mg/dl]	N	2,1 4,7	3,62 ±0,60	3,55	3,20	4,10
PTH [pg/ml]	nN	5,5 156,3	39,50 ±27,10	32,30	27,70	50,80
ALP [U/l]	nN	60 341	126,57 ±67,78	103,00	85,00	160,00
SOST [pg/ml]	N	18,8 289,6	81,47 ±58,91	66,1	47,3	94,90
Klotho [pg/ml]	N	297,88 1716,77	863,4 ±360,9	812,1	605,39	1006,51
25OH D3 [ng/ml]	N	3,35 74,76	25,21 ±13,28	21,36	15,87	29,86

Średnie i mediany wybranych parametrów morfologii krwi oraz wyników badań biochemicznych surowicy, w tym badań gospodarki wapniowo-fosforanowej były zakresach normy, z wyjątkiem wartości SOST, Klotho i stężenia witaminy D3 (25OH D3) w surowicy [Tabele 13, 14 i 15].

Dla wyników pomiarów SOST i Klotho nie znaleziono w literaturze ogólnie przyjętych norm- zakres prawidłowy różnił się w zależności od zastosowanego testu. Dlatego wykonano porównanie wartości SOST dla grupy ŻPJ i grupy kontrolnej zdrowych osób przy kontroli wieku i płci. W tym teście wartości SOST nie różniły się istotnie (p= 0,8) między porównywanymi grupami. Wyniki pomiarów stężenia Klotho w surowicy dla badanej grupy osób ŻPJ były zbliżone do grupy zdrowych dorosłych z pracy Espuch-Oliver i wsp, dla której ustalono zakres normy między 5 i 95 percentylem tj. 340-1673 pg/ml [49]. Liczebność w podgrupie poniżej i powyżej tego zakresu przedstawiała się następująco:

Klotho < 340 pg/ml 2 osoby 5,3%

Klotho > 1673 pg/ml 1 osoba tj. 2,6%

Uzyskane wyniki pomiarów stężenia witaminy D analizowano w odniesieniu do obowiązujących norm. W Polsce dla osób dorosłych podano następujące wartości dla interpretacji wyników badania poziomu 25OH D3 w surowicy [50]:

< 20 ng/ml – niedobór

20-30 ng/ml – poziom suboptymalny

30-50 ng/ml - poziom optymalny

50-100 ng/ml - poziom wysoki

W badanej grupie 25 OH D3 < 20 ng/ml (niedobór) wykazano u 13 osób tj 34,2%, a poziom suboptymalny (20-30 ng/ml) u 16 osób tj. 42,1%.

WBC norma: 4,1 -10,9 x 10^3/µl

WBC < 4,1 x 10^3/µl 2 osoby tj. 5,3%

WBC > 10,9 x 10^3/µl 3 osoby tj. 7,9%

LYM norma: 1 - 3,7 x 10^3/µl

LYM < 1,0 x 10^3/µl 1 osoba tj. 2,6%

LYM > 3,7 x 10^3/µl 1 osoba tj. 2,6%

LYM% norma: 25%-45%

LYM% < 25% 12 osób tj. 31,6%

LYM > 45% 1 osoba tj. 2,6%

Hgb norma: K 12-16 g/dl, M 14-18 g/dl

Hgb poniżej normy 20 osób tj. 52,6%

Hgb powyżej normy 1 osoba tj. 2,6%

ALB norma: 32 – 52 g /l

ALB < 32 g/l 1 osoba tj. 2,6 %

ALB > 52 g/l – nie było pacjentów

AST norma: 10 - 50 U/l

AST < 10 U/l nie było

AST > 50 U/l 4 osoby tj. 10,5%

ALT norma 10 – 50 U/l

ALT < 10 U/l 1 osoba 2,6%

ALT > 50 U/l 8 osób tj. 21,1 %

GGTP norma: 8 -61 U/l

GGTP < 8 U/l nie było takich pacjentów

GGTP > 61 U/l 12 osób 31,6%

CRP norma ≤ 0,5 mg/dl

CRP > 0,5 mg% 7/38 tj. 18,4%

Mg norma: 1,6-2,6 mg/dl

Mg < 1,6 mg/dl 3 osoby tj. 7,9|%

Mg > 2,6 mg/dl nie było takich pacjentów

Na norma: 136-145 mmol/l

Na < 136 mmol/l 3 osoby tj. 7,9%

Na < 145 mmol/l nie było takich pacjentów

K norma: 3,5 -5,1 mmol/l

K < 3,56 mmol/l 1 osoba tj. 2,6%

K > 5,1 mmol/l 5 osób tj. 13,2%

Cl norma: 98 – 107 mmol/l

Cl < 98 mmol/l 4 osoby tj. 10,5%

CL > 107 mmol/l 5osób tj. 13,2%

Glukoza norma: 70 - 99 mg/dl

Glukoza < 70 mg/dl 1 osoba tj. 2,6%

Glukoza > 99 mg/dl 14 osób tj. 36,8% powyżej 125 miały 3 osoby tj. 7,9 %

Ca norma: 8,6 - 10,2 mg/dl

Ca < 8,6 mg/dl 3 osoby tj. 7,9 %

Ca > 10,2 mg/dl 2 osoby tj. 5,3%

Pi norma: 2,7 – 45 mg/dl

Pi < 2,7 mg/dl 1 osoba tj. 2,6%

Pi > 4,5 mg/dl 4 osoby tj. 10,5%

PTH norma: 14,9-56,9 pg/ml

PTH < 14,9 pg/ml 4 osoby tj. 10,5%

PTH > 56,9 pg/ml 6 osoby tj. 15,8%

ALP norma: 35-104 U/l

ALP < 35 U/l nie było takich pacjentów

ALP > 104 U/l 16 osób tj. 42,1%

IV.6. PARAMETRY CZYNNOŚCI NEREK

Podstawowe znaczenia dla określenia czynności nerek w codziennej praktyce ma pomiar stężenia kreatyniny w surowicy (Scr) oraz pomiar utraty albuminy z moczem (ALB_DZM). Dodatkowo przedstawiono wartości stężenia Cys C w surowicy oraz pH i HCO_3^- [Tabela 16].

Tabela 16. Stężenia kreatyniny, cystatyny C, mocznika i wodorowęglanów w surowicy

N=38		Cys C [mg/l]	Scr [mg/dl]	Urea_s [mg/dl]	ALB_DZM [mg/24godz]	pH	HCO_3^- [mmol/l]
Średnia		1,28	1,05	38,68	21,88	7,37	22,03
Odchylenie standardowe		0,81	0,33	17,16	37,92	0,04	2,76
Minimum		0,26	0,5	8	0,00	7,27	13,5
Maksimum		4,48	2,0	76	194,00	7,46	26,4
Percentyle	25	0,78	0,80	24,00	4,20	7,33	20,25
	50	1,00	1,00	40,00	6,30	7,37	22,40
	75	1,51	1,23	48,00	25,65	7,40	23,55
Rozkład		nN	nN	N	nN	N	N

Uzyskane wartości wyników badań analizowano odnosząc je do zakresu norm.

Zakres normy CysC 0,53-0,95 mg/l dołączony do ulotki testu ELISA

CysC > 0,95 mg/l 21 osób tj. 55,3 %

CyS C < 0,53 mg/l 2 osoby tj. 5,3%

Dla pozostałych wartości mierzonych parametrów zakresy norm odczytywano z wyniku badania laboratoryjnego.

Scr norma dla kobiet 0,5-0,9 mg/dl dla mężczyzn 0,7-1,2 mg/dl

Kobiety		**Mężczyźni**	
Scr > 0,9 mg/dl	14/24 tj. 58,3%	Scr > 1,2 mg/dl	5/ 14 tj. 35,7%
Scr < 0,5 mg/dl	– nie było	Scr < 0,7 mg/dl	1/14 tj. 7,1%

Urea_s norma: 10 – 50 mg/dl,

Urea_s > 50 mg/dl 8 osób tj 21,0 %

Urea_s < 10 mg/dl 1 osoba tj. 2,6 %

ALB_dzm norma: < 30 mg /24h

ALB_DZM < 30 mg/24h 30 osób tj 78,9%

ALB_DZM > 30 mg/24h 28 osób tj 21,1%

ALB_DZM > 300 mg/24h – nie było pacjentów

Wartość pH – norma 7,35-7,45

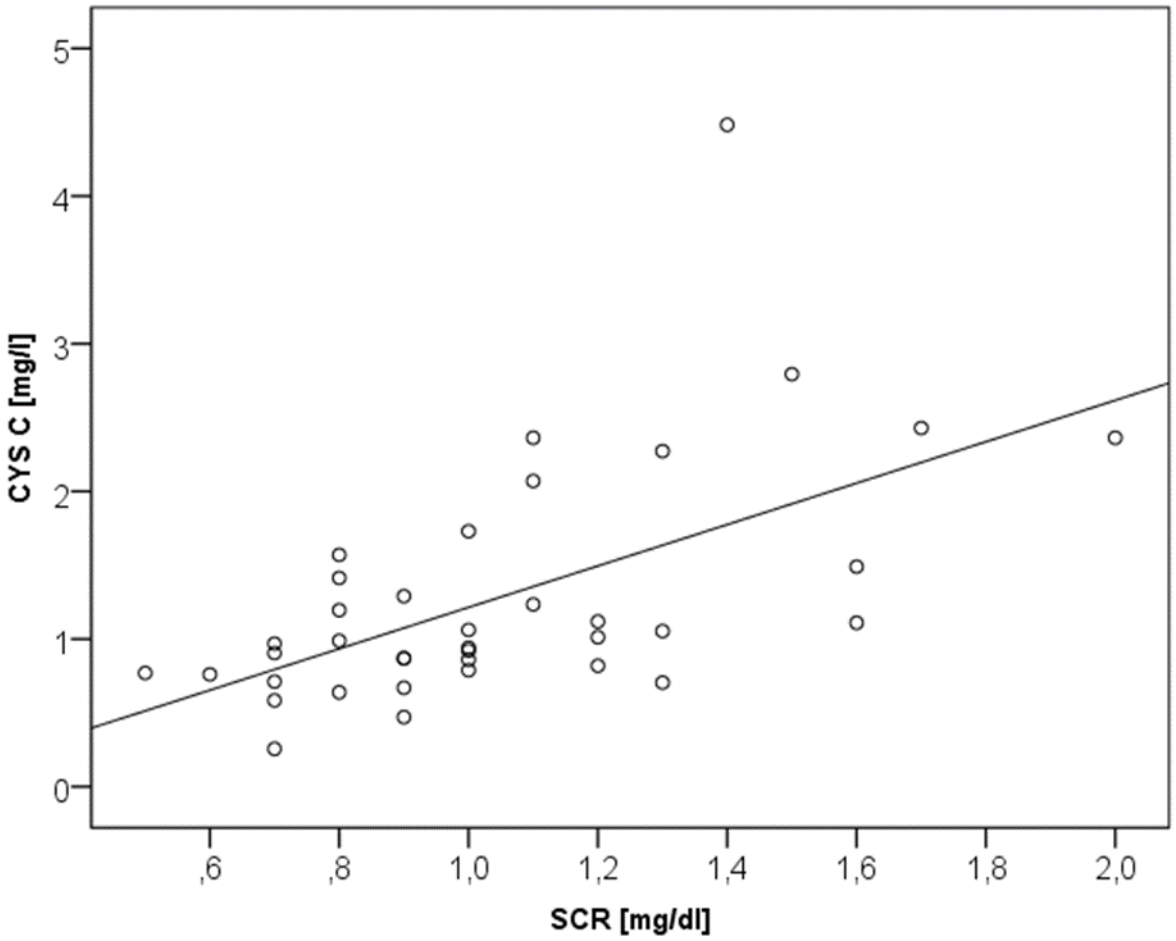
pH < 7,35 11 osób tj. 28,9%,

pH > 7,45 1 osoba tj. 2,6%

HCO_3^- 22-26 mmol/l

HCO_3^- < 22 mmol/l 15 osób 39,5%

HCO_3^- > 26 mmol/l 3 osoby 7,9%



Rycina 9. Korelacja stężenia cystatyny C i kreatyniny w surowicy u pacjentów żywionych pozajelitowo (skorygowana do wieku, BMI, płci i SBP; r= 0,66; p<0,001; n=38)

W badanej grupie pacjentów ŻPJ parametry CysC i Scr korelowały ze sobą istotnie, niezależnie od wieku, płci, BMI i SBP (r=0,66; p<0,001).

W badanej grupie oszacowano również wartości GFR według opisanych wcześniej metod i przedstawiono je w Tabeli 17. Najbardziej zbliżoną do GFR_DZM była wartość eGFR_Ec odpowiednio 86,9 ml/min i 77 ml/min/1,73m^2, co nie zmieniło się nawet po uwzględnieniu BSA w badanej populacji (1,7 ± 0,2 m^2).

Tabela 17. Wartości przesączania kłębuszkowego obliczone wybranymi metodami [ml/min/1,73m^2]

N=38		eGFR_ MDRD	eGFR_ CG*	eGFR_ Ek	eGFR_ Ekc	eGRF_ Ec	GFR_ DZM*
Średnia		68,58	67,67	72,86	74,97	77,14	95,09
Odchylenie standardowe		28,64	31,01	25,16	30,75	36,24	51,50
Minimum		31,4	35	33	19	10	25
Maksimum		175	181	128	170	191	237,6
Percentyle	25	47,83	46,25	51,50	56,00	52,25	54,90
	50	59,80	59,50	65,50	69,50	77,00	86,90
	75	85,33	81,75	93,50	95,75	98,50	129,25
Rozkład		nN	nN	nN	nN	nN	nN

*eGFR_CG i GFR_DZM wyrażone w ml/min

Zakres norm dla eGFR przyjęto wg zaleceń KDIGO 2012 (90-120 ml/min/1,73m^2)

Oceniono również obniżone wartości eGFR < 60 i < 40 ml/min/1,73m^2

eGFR MDRD < 90 ml/min/1,73m^2 30/38 tj. 78,9%

eGFR MDRD < 60 ml/min/1,73m^2 19/38 tj. 50,0%, 4 osoby eGFR MDRD < 40 tj 10,5%

eGFR MDRD > 120 ml/min/1,73m^2 1/38 tj. 2,6%

eGFR CG < 90 ml/min/1,73m^2 28/38 tj. 73,9%

eGFR CG < 60 ml/min/1,73m^2 19/38 tj. 50,0% 3 osoby eGFR CG < 40 tj 7,9%

eGFR CG > 120 ml/min/1,73m^2 3/38 tj. 7,9%

eGFR Ek < 90 ml/min/1,73m^2 30/38 tj. 78,9%

eGFR Ek < 60 ml/min/1,73m^2 19/38 tj. 50,0% 1 osoba eGFR EK < 40 tj 2,6%

eGFR Ek > 120 ml/min/1,73m^2 1/38 tj. 2,6%

eGFR Ekc < 90 ml/min/1,73m^2 23/38 tj. 60,5%

eGFR Ekc C < 60 ml/min/1,73m^2 9/38 tj. 23,7% 4 osoby eGFR EKC < 40 tj 10,5%

eGFR Ekc > 120 ml/min/1,73m^2 2/38 tj. 5,3%

eGFR Ec < 90 ml/min/1,73m^2 24 /38 tj. 63,2 %

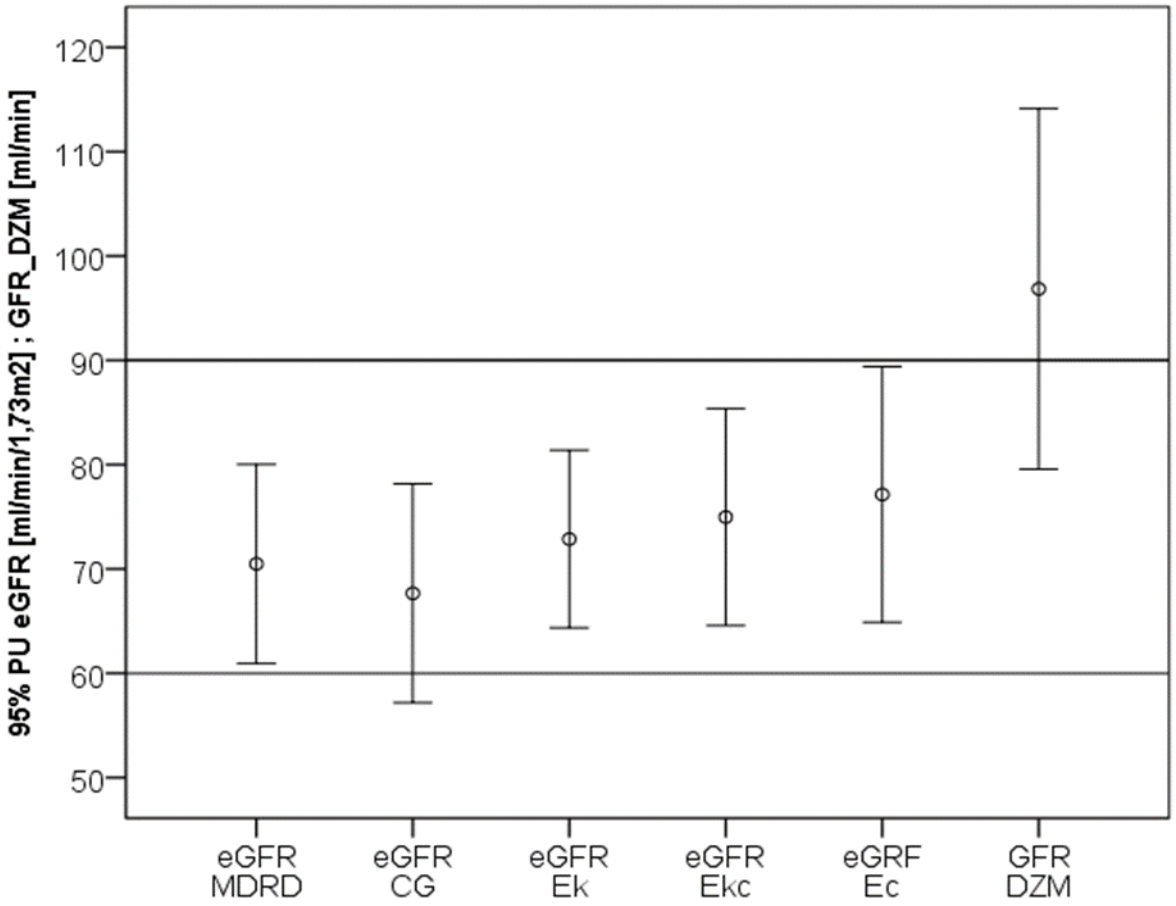
eGFR Ec < 60 ml/min/1,73m^2 12/38 tj. 31,6% 5 osoba eGFR EC < 40 tj 13,1%

eGFR Ec > 120 ml/min/1,73m^2 2/38 tj. 5,3%

GFR_DZM < 90 ml/min 21/38 tj. 55,3%

GFR_DZM < 60 ml/min 11/38 tj. 28,9% 4 osoba GFR DZM < 40 tj 10,5%

GFR_DZM > 120 ml/min 10/38 tj. 26%



Ryc. 10. Porównanie wartości zmierzonej bezpośrednio (GFR_DZM) i wartości szacowanych (eGFR) przesączania kłębuszkowego u pacjentów ŻPJ z wykorzystaniem różnych metod obliczeń

Po oszacowaniu GFR w badanej grupie i pomiarze ALB_DZM możliwe było określenie częstości rozpoznania PChN. Początkowo na podstawie dokumentacji rozpoznawano PChN jedynie u osób z kamicą nerek (7,9%).

Częstość rozpoznań znacząco wzrosła, gdy zastosowano definicję PChN wg KDIGO 2012 uwzględniając wartości eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 lub eGFR < 90 ml/min/1,73m^2 oraz Alb_DZM > 30 mg/24h. Największą częstość występowania PChN uzyskano stosując wzór

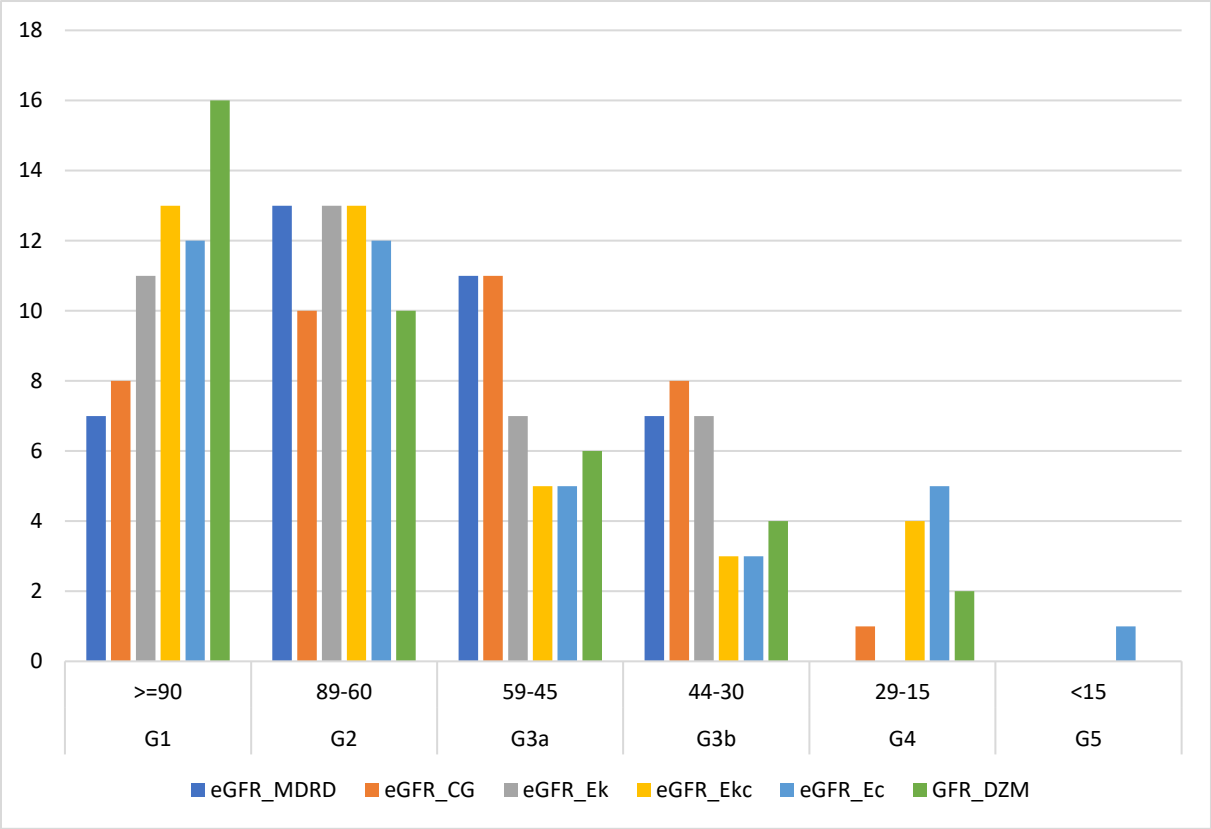
eGFR MDRD (26/38 tj. 68,4%). Przy oszacowaniu GFR na podstawie klirensu kreatyniny endogennej (GFR_DZM) było to natomiast 20/38 tj. 52,6% pacjentów.

Tabela 18. Częstości rozpoznań PChN wg definicji KDIGO 2012 u pacjentów ŻPJ w zależności od wzoru użytego do obliczeń wartości przesączania kłębuszkowego i ALB_DZM > 30mg/d

ŻPJ n=38	**eGFR MDRD**	**eGFR CG**	**eGFR Ek**	**eGFR Ekc**	**eGFR Ec**	**GFR DZM**
n PCHN(-)	12	15	17	20	19	18
% PCHN(-)	31,6	39,5	44,7	52,6	50,0	47,4
n PCHN(+)	26	23	21	18	19	20
% PCHN(+)	68,4	60,5	55,3	47,4	50,0	52,6

Tabela 19. Liczba pacjentów w poszczególnych stadiach PChN wg KDIGO 2012

Stopień	**GFR**	**eGFR MDRD** % (n)	**eGFR CG** % (n)	**eGFR Ek** % (n)	**eGFR Ekc** % (n)	**eGFR Ec** % (n)	**GFR DZM** % (n)
G1	≥90	18,4 (7)	21,1 (8)	28,9 (11)	34,2 (13)	31,6 (12)	42,1 (16)
G2	60-89	34,2 (13)	26,3 (10)	34,2 (13)	34,2 (13)	31,6 (12)	26,3 (10)
G3a	45-59	28,9 (11)	28,9 (11)	18,4 (7)	13,2 (5)	13,2 (5)	15,8 (6)
G3b	30-44	18,4 (7)	21,1 (8)	18,4 (7)	7,9 (3)	7,9 (3)	10,5 (4)
G4	15-29	0,0 (0)	2,6 (1)	0,0 (0)	10,5 (4)	13,2 (5)	5,2 (2)
G5	<15	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,6 (1)	0,0 (0)
n (%) G1-G5		100 (38)	100 (38)	100 (38)	100 (38)	100 (38)	100 (38)



Ryc. 11. Liczba pacjentów w zależności od stadium PChN z uwzględnieniem metody szacowania GFR

IV.7. BADANIE DENSYTOMETRYCZNE

Dokonano pomiarów gęstości kości w badaniu densytometrycznym w trzech polach tj. w okolicy szyjki kości udowej, krętarza większego oraz w polu Warda.

Średnia gęstość kości z trzech pomiarów (mean3BMD 621,83± 182,61 g/cm^2) była niższa niż w populacji osób młodych ze szczytową masą kostną o średnio 2,46 OS i niższa niż w populacji osób w tym samym wieku średnio o 0,74 OS [Tabela 20].

Liczba osób spełniających kryteria osteoporozy wg WHO przedstawiała się następująco:

Złamanie niskoenergetyczne – nie było takich pacjentów

Mean3TScore < -2,5 13 osób tj. 34,2 %

Mean3ZScore < -2,0 4 osoby tj. 10,5%

Tabela 20. Wyniki badań densytometrycznych kości udowej

Wyniki badania densytometrii kości	Rozkład	Zakres min max	Średnia	Mediana	IQR	
					25 perc.	75 perc.
Tscore1	N	-4,22 1,16	-2,47 ±1,33	-2,41	-3,78	-1,72
Tscore2	N	-3,87 1,06	-2,06 ±1,34	-2,35	-3,14	-1,25
Tscore3	N	-4,8 1,4	-2,87 ±1,43	-3,00	-3,80	-2,32
Mean3Tscore	N	-3,99 1,21	-2,46 ±1,31	-2,39	-3,72	-1,95
Zscore1	N	-2,46 2,30	-0,73 ±1,26	-1,10	-1,80	0,36
Zscore2	N	-2,7 2,1	-0,86 ±1,36	-1,23	-1,97	0,24
Zscore3	N	-2,5 2,9	-0,64 ±1,23	-0,91	-1,41	-0,09
Mean3Zscore	N	-2,40 2,17	-0,74 ±1,23	-1,13	-1,79	0,14
BMD1 [g/cm^2]	N	497,7 1289	737,87 ±179,49	706,90	612,00	816,90
BMD2 [g/cm^2]	N	323,0 1354	608,97 ±204,59	578,30	471,90	667,60
BMD3 [g/cm^2]	N	254,1 1251	518,66 ±210,41	470,00	376,10	561,00
Mean3BMD [g/cm^2]	N	404,5 1298	621,83 ±182,61	595,73	508,03	706,53

Oznaczono jako 1 – szyjka kości udowej, 2 – kłykieć większy kości udowej, 3 – pole Warda, mean3 – średnia z pomiarów 1, 2 i 3.

IV.8. BADANIA SKŁADU CIAŁA METODĄ BIOIMPEDANCJI

Wyniki pomiarów badania składu ciała metodą BIA przedstawiono w Tabeli 21.

Zakresy norm wyników badania bioimpednacji odniesiono do wyników pomiarów z pracy Chamney i wsp. 2009, a także norm rozpoznania niedożywienia wg ESPEN oraz z pracy Kyle i wsp. 2003 [51,52, 53].

TBW (%) norma kobiety 55-65%,

TBW (%) < 55% kobieta 19/24 79,2% TBW(%) >65% kobieta nie było pacjentek

TBW (%) norma mężczyźni 50-60%

TBW (%) < 50 % mężczyzna 2 /14 14,3% TBW (%) >60% mężczyzna 2 /14 14,3%

FAT norma 13,3-23,7 kg

FAT < 13,3 kg 6/38 tj 15,8% FAT > 23,7 kg 10/38 tj 26,3%

FFM norma 39,8 – 49,4 kg

FFM < 39,8 kg 13/38 34,2% FFM > 49,4 kg 11/38 tj 28,9%

ECW norma 10,1-24,1 [l]

ECW < 10,1 1 /38 tj. 2,6% ECW > 24,1 l nie było pacjentów

BCMkg norma 18,8-25,3 kg

BCMkg < 18,8 19/38 tj 50% BCMkg > 25,3 kg 8/38 tj. 21,1%

BCMp norma 44,7-53,9 %

BCMp < 44,7 35/38 tj. 92,1% BCMp > 53,9 1/38 tj. 2,6%

Pohm zakres 4,7 – 6,4[º]

Pohm < 4,7 14/38 tj. 36,8% Pohm > 6,4 6/38 tj. 15,8%

Dla rozpoznania zredukowanej masy mięśniowej na podstawie BIA obliczono indeks beztłuszczowej masy ciała analogicznie do indeksu masy ciała.

FFMI = FFM [kg] / wzrost [m]^2

Zredukowaną masę mięśniową wg definicji niedożywienia ESPEN [52] rozpoznano u:

FFMI dla kobiet < 14 kg/m^2 5 / 24 tj. 20,9%

FFMI dla mężczyzn < 17 kg/m^2 5/14 tj. 35,7%

Dla pozostałych parametrów bioimpedancji nie znaleziono zakresu norm w dostępnej literaturze.

Tabela 21. Wyniki badań składu ciała metodą bioimpedancji

Wyniki badania bioimpedancji	Rozkład	Zakres	Średnia ± OS	Mediana	IQR	
					25 perc.	75 perc.
R50HzOhm [Ω]	N	419,8 792	597,91 ±94,31	595,70	549,35	664,98
XOhm [Ω]	N	30,3 85,2	54,68 11,59±	53,90	49,63	59,93
Pohm [º]	N	3,74 6,85	5,25 ± 0,93	5,10	4,47	6,12
TBWL [l]	N	22,1 47,9	32,04 ±6,00	31,10	26,45	35,90
TBWp [%]	N	38,1 66,8	51,37 ±6,42	51,70	46,90	55,20
ICWL [l]	N	12,2 27	17,59 ±3,69	17,40	14,05	20,70
ICWp [%]	N	19,2 40,3	28,27 ±4,72	28,80	24,90	30,90
ECWL [l]	N	9,9 20,8	14,43 ±2,68	14,20	12,40	16,10
ECWp [%]	N	18,0 28,1	23,11 ±2,40	22,90	21,30	24,80
LTMkg [kg]	N	22,4 56,8	36,77 9,21±	35,30	29,15	44,50
LTMp [%]	N	33,2 94,1	59,32 ±13,65	60,40	49,85	66,75
BCMkg [kg]	N	10,6 33,6	20,14 ±6,18	18,40	14,75	24,90
BCMp [%]	N	15,8 54,8	32,89 ±8,62	33,30	26,40	38,40
FFMkg [kg]	N	30,6 66,5	44,15 ±8,49	43,10	35,80	50,05
FFMp [%]	N	51,5 94,9	70,86 ±9,73	72,50	64,15	76,10
FATkg [kg]	N	2,8 37,3	18,95 ±8,28	17,30	13,50	24,70
FATp [%]	N	5,1 48,5	29,15 ±9,73	27,50	23,95	35,85
ECW_BCM [l/kg]	N	0,47 1,34	0,76 ±0,21	0,73	0,62	0,85

IV.9. PORÓWNANIE WARTOŚCI PARAMETRÓW OCENIANYCH POMIĘDZY KOBIETAMI A MĘŻCZYZNAMI ŻYWIONYMI POZAJELITOWO

W Tabelach 22 i 23 przedstawiono parametry, których wartości różniły się istotnie między kobietami a mężczyznami oraz wiek, BMI, wartość filtracji kłębuszkowej.

Tabela 22. Porównanie wartości parametrów różniących się istotnie oraz wieku, BMI, przesączania kłębuszkowego między grupą kobiet i mężczyzn żywionych pozajelitowo

Parametr	Kobiety N=24			Mężczyźni N=14			p test U Mann Whitney	Delta [%]
	Średnia	Mediana	IQR 25 perc. 75 perc.	Średnia	Mediana	IQR 25 perc. 75 perc.		
Wiek [lata]	61,79 ±13,98	62,00	55,00 73,75	57,86 ±10,40	57,50	50,25 67,25	0,29	-7,26
BMI [kg/m^2]	22,16 ±3,45	21,95	20,48 23,8	22,90 ±3,94	22,05	19,33 25,75	0,8	0,46
Kreatynina w moczu [mg/dl]	51,42 ±27,11	41,20	31,10 63,20	106,88 ±80,76	75,40	44,18 176,33	**0,028**	**83,01**
eGFR_MDRD [ml/min/1,73m^2]	61,32 ±19,78	56,40	46,3 77,8	81,04 ±37,11	80,35	54,2 103,6	0,076	42,46
eGFR_CG [ml/min]	58,96 ±22,05	52,00	42,00 70,00	83,08 ±38,87	66,00	61,00 100,5	**0,022**	**26,92**
eGFR_Ek [ml/min/1,73m^2]	66,96 ±22,69	61,00	49,00 87,00	83,31 ±26,79	88,00	60,5 105,0	0,081	44,26
eGFR_Ekc [ml/min/1,73m^2]	69,61 ±33,03	64,00	48,00 95,00	84,46 ±24,59	90,00	67,00 103,5	0,1	40,63
eGFR_Ec [ml/min/1,73m^2]	72,48 ±39,77	75,00	43,00 97,00	85,38 ±28,55	82,00	61,00 114,00	0,27	9,33
GFR_DZM [ml/min]	76,85 ±43,00	71,60	47,55 91,28	128,75 ±50,19	129,20	89,45 153,45	**0,001**	**80,45**

Tabela 23. Porównanie wartości parametrów bioimpedancji między kobietami i mężczyznami

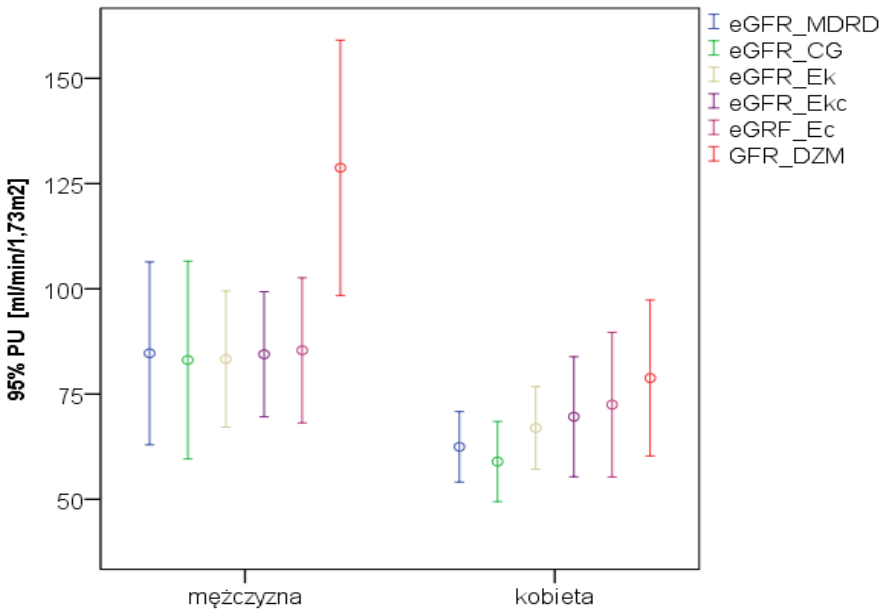
Parametr	Kobiety N=24			Mężczyźni N=14			p	
	Średnia	Mediana	IQR 25 perc. 75 perc.	Średnia	Mediana	IQR 25 perc. 75 perc.	test U Mann Whitney	Delta [%]
R50HzOhm [Ω]	638,3 ±80,2	638,5	577,8 702,3	528,6 ±75,9	530,9	450,1 598,1	**<0,001**	**-16,85**
XOhm [Ω]	56,06 ±12,81	55,60	49,30 61,50	52,31 ±9,10	52,30	49,58 55,73	0,21	-5,94
Pohm [°]	5,00 ±0,89	4,78	4,41 5,68	5,68 ±0,87	5,83	4,70 6,46	**0,032**	**21,97**
TBWL [l]	28,75 ±3,78	27,10	26,00 31,20	37,44 ±4,98	36,80	33,55 41,63	**<0,001**	**35,79**
TBWp [%]	49,02 ±5,87	49,80	43,80 53,20	55,23 ±5,49	55,00	51,28 58,80	**0,005**	**10,44**
ICWL [l]	15,60 ±2,52	14,80	13,50 17,50	20,85 ±2,93	21,25	18,70 22,65	**<0,001**	**43,58**
ICWp [%]	26,73 ±4,57	26,60	23,50 30,80	30,81 ±3,89	29,95	28,73 32,68	**0,028**	**12,59**
ECWL [l]	13,13 ±1,97	12,70	11,90 14,20	16,58 ±2,31	16,10	14,28 18,68	**<0,001**	**26,77**
ECWp [%]	22,30 ±2,24	22,20	20,90 24,50	24,44 ±2,09	24,25	22,73 26,28	**0,007**	**9,23**
LTMkg [kg]	31,75 ±6,51	30,70	26,90 35,20	45,02 ±6,72	46,05	39,23 50,85	**<0,001**	**50,00**
LTMp [%]	54,77 ±13,11	54,50	44,70 66,30	66,79 ±11,35	64,50	60,28 72,00	**0,015**	**18,35**
BCMkg [kg]	16,91 ±4,49	16,00	13,40 19,20	25,44 ±4,80	26,05	21,25 29,53	**<0,001**	**62,81**
BCMp [%]	30,00 ±8,17	29,50	23,60 37,00	37,64 ±7,32	36,80	33,20 40,80	**0,013**	**24,75**
FFMkg [kg]	39,47 ±5,37	37,00	35,60 43,20	51,86 ±6,94	51,45	46,73 57,05	**<0,001**	**39,05**
FFMp [%]	67,39 ±9,03	67,20	58,30 73,10	76,56 ±8,23	75,70	70,93 80,50	**0,006**	**12,65**
FATkg [kg]	19,95 ±7,93	17,60	13,80 27,40	17,30 ±8,86	15,85	12,60 23,85	0,36	-9,94
FATp [%]	32,62 ±9,02	32,90	27,00 41,70	23,45 ±8,24	24,30	19,50 29,08	**0,006**	**-26,14**
ECW_BCM []	0,82 ±0,23	0,80	0,64 1,00	0,66 ±0,10	0,67	0,61 0,74	**0,036**	**-16,88**

Porównano wartości median tych parametrów dla kobiet i mężczyzn, następnie wynik tego porównania przedstawiono jako delta wyrażona w procentach. Delta obliczona była według wzoru: Delta% = (Mediana mężczyzn – Mediana kobiet)*100 / Mediana kobiet

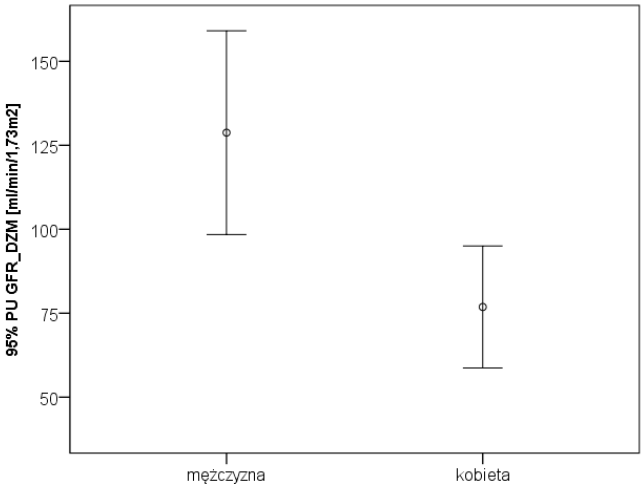
Kobiety i mężczyźni żywieni pozajelitowo nie różnili się istotnie wiekiem i BMI. Mężczyźni mieli istotnie wyższe wartości kreatyniny w moczu, niż kobiety (83%; p = 0,028). Filtracja kłębuszkowa u mężczyzn była zależnie od metody obliczania od 9% do 44% większa od filtracji kłębuszkowej kobiet, istotnie dla eGRF_CG (26,92%) i GFR_DZM (80,5%); dla pozostałych metod - z obecnym trendem [Rycina 12].

W badaniu bioimpedancji wartości parametrów XOhm i FATkg nie różniły się istotnie między kobietami i mężczyznami, poza tym wszystkie pozostałe wartości były u mężczyzn istotnie wyższe niż u kobiet poza R50HzOhm, FATp i ECW_BCM, gdzie wartości były u mężczyzn istotnie niższe. Największe różnice stwierdzono w wartościach BCM, gdzie mężczyźni mieli aż o 62,8% wyższe wartości od kobiet. Poza wymienionymi wartości pozostałych parametrów nie różniły się istotnie między kobietami i mężczyznami.

Największe istotne różnice między kobietami a mężczyznami wyrażone w procentach wykazały wartości GFR_DZM (80,45%; p<0,001) [Rycina 14] i kreatyniny w moczu (83,01%; p=0,028).



Rycina 12. Porównanie wartości przesączania kłębuszkowego oszacowanego różnymi metodami oraz GFR_DZM między kobietami i mężczyznami



Rycina 13. Porównanie wartości GFR_DZM pomiędzy kobietami a mężczyznami żywionymi pozajelitowo; różnica wynosiła 80,45%, p<0,001 w teście U Manna Whitneya

IV.10. PORÓWNANIE WARTOŚCI PARAMETRÓW OCENIANYCH W PODGRUPACH PODZIELONYCH ZE WZGLĘDU NA PRZEŻYCIE W LATACH 2016 - 2019

W okresie obserwacji (2016-2019) zmarło 13 osób 13/38 (34,2%).

Analizie poddano ocenę ryzyka względnego zgonu (RR) dla mierzonych parametrów i dla dwóch z nich: stężeń Klotho ≤ 472 pg/ml (< 15 percentyla; RR= 2,96) i mocznika ≥ 50 mg/dl (RR= 1,78) w surowicy uzyskano istotne wartości, co przedstawiono w Tabelach 24 i 25.

Tabela 24. Ryzyko względne zgonu w zależności od stężenia Klotho w surowicy (RR=2,96)

n=35	Klotho ≤ 472 pg/ml	Klotho > 472 pg/ml
zmarli	4	8
przeżyli	1	22

Tabela 25. Ryzyko względne zgonu w zależności od stężenia mocznika w surowicy (RR=1,78)

n=37	mocznik ≥ 50 mg/dl	mocznik < 50 mg/dl
zmarli	4	8
przeżyli	4	21

Grupę badaną podzielono na podgrupy w zależności od wartości GFR_MDRD: eGFR_MDRD < 60 ml/ min/1,73 m^2 i eGFR_MDRD ≥ 60 ml/ min/1,73 m^2 i równocześnie w zależności od wartości stężenia Klotho w surowicy poniżej lub powyżej 15 percentyla wartości wyników uzyskanych w całej badanej grupie i obliczano liczbę pacjentów, którzy zmarli lub przeżyli [Tabela 26].

Tabela 26. Częstości zgonów pacjentów ŻPJ w zależności od wartości eGFR_MDRD i wartości stężenia Klotho w surowicy

n=35	eGFR_MDRD* <60 i Klotho <15perc.	eGFR_MDRD* < 60 i Klotho ≥15perc.	eGFR_MDRD* ≥ 60 i Klotho <15perc.	eGFR_MDRD* ≥ 60 i Klotho ≥15perc.
n zmarli	2	5	2	3
% zmarli	100	31,3	66,7	31,4
n przeżyli	0	11	1	11
% przeżyli	0	68,8	33,3	78,6

*eGFR_MDRD podane w ml/ min/1,73 m^2

Podobnie w kolejnym zestawieniu w analizie liczby pacjentów, którzy zmarli i którzy przeżyli zastosowano podział na podgrupy ze względu na wartość eGFR (jak wyżej), ale tym razem zastosowano podział pod względem wartości stężenia mocznika w surowicy: zgodne z normą (< 50 mg/dl) lub wyższe niż górna granica normy (> 50 mg/dl), co pokazano w Tabeli 27.

Tabela 27. Częstości zgonów pacjentów ŻPJ w zależności od wartości eGFR_MDRD i wartości stężenia mocznika (Urea) w surowicy

n=37	eGFR_MDRD* < 60 i Urea >50	eGFR_MDRD* < 60 i Urea ≤ 50	eGFR_MDRD* ≥ 60 i Urea > 50	eGFR_MDRD* ≥ 60 i Urea ≤ 50
n zmarli	1	6	3	2
% zmarli	100	35,3	42,9	16,7
n przeżyli	0	11	4	10
% przeżyli	0	64,7	57,1	83,3

*eGFR_MDRD podane w ml/ min/1,73 m^2, mocznik (Urea) w mg/dl

Kolejna tabela przedstawia częstości rozpoznań PChN wg definicji KDIGO 2012 w podziale na podgrupy w zależności od przeżycia [Tabela 28].

Ryzyko względne zgonu (RR) było podwyższone przy rozpoznaniu PCHN metodą:

- eGFR_Ec , RR 1,62
- eGFR_Ekc, RR 1,62

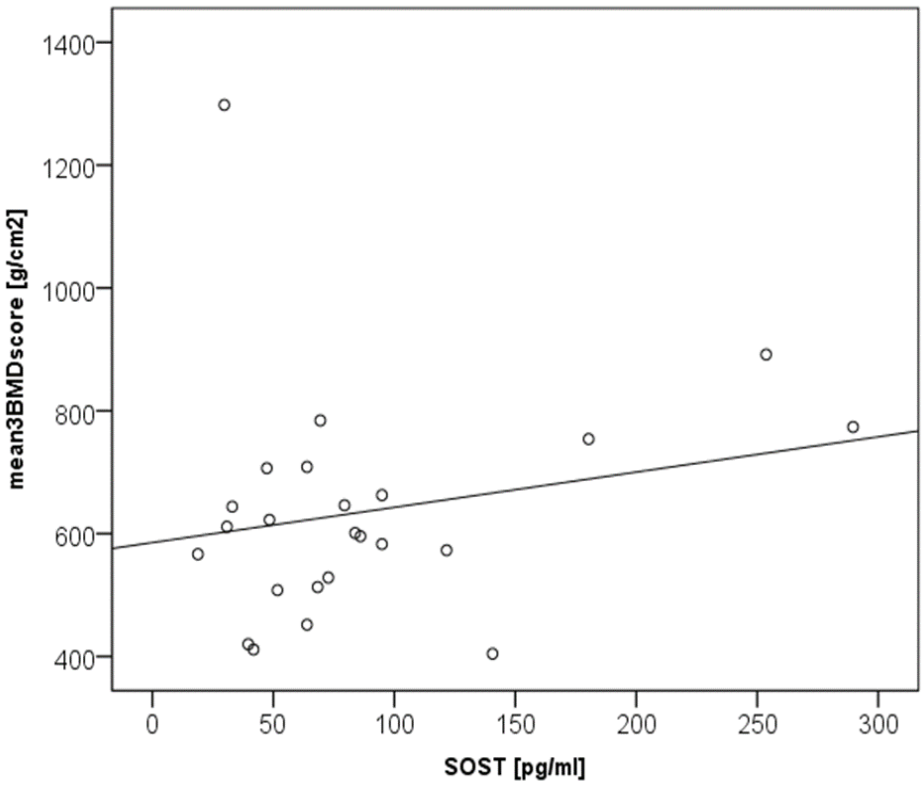
czyli dla tych metod, które wykorzystują stężenie CysC, ale nie dla eGFR_MDRD eGFR_CG, eGFR_Ek, i GFR_DZM.

Tabela 28. Częstości rozpoznania PChN wg KDIGO(+) u pacjentów ŻPJ, którzy zmarli i którzy przeżyli okres badań 2016-2019 w zależności od użytego do obliczeń wartości przesączania kłębuszkowego

Zmarli n=13	**eGFR MDRD**	**eGFR CG**	**eGFR Ek**	**eGFR Ekc**	**eGFR Ec**	**GFR DZM**
n KDIGO(-)	4	5	6	5	5	6
% KDIGO(-)	30,8	38,5	46,2	38,5	38,5	46,2
n KDIGO(+)	9	8	7	8	8	7
% KDIGO(+)	69,2	61,5	53,8	61,5	61,5	53,8
Przeżyli n=25	**eGFR MDRD**	**eGFR CG**	**eGFR Ek**	**eGFR Ekc**	**eGFR Ec**	**GFR DZM**
n KDIGO(-)	8	10	11	14	14	12
% KDIGO(-)	32,0	40,0	44,0	56,0	56,0	48,0
n KDIGO(+)	17	15	14	11	11	13
% KDIGO(+)	68,0	60,0	56,0	44,0	44,0	52,0

IV.11. POZOSTAŁE PORÓWNANIA I KORELACJE

W badaniu wykazano istotną korelację SOST i mean3BMD, skorygowaną do wieku i płci pacjentów ŻPJ (r = 0,45; p = 0,036), co przedstawiono na Rycinie 13.



Rycina 13. Korelacja SOST i mean3BMD u pacjentów żywionych pozajelitowo (r=0,45, p=0,036, n=20; po skorygowaniu do wieku i płci)

Porównano ponadto wyniki zmierzone u osób z kamicą nerkową w wywiadzie (n=3; KN+) z wynikami pacjentów ŻPJ bez tej choroby (n=35; KN-). Pacjenci KN+ mieli istotnie niższe lub wykazywali trend w kierunku niższych wartości przesączania kłębuszkowego w teście nieparametrycznym U Manna Withney'a niż pacjenci KN-. Równocześnie zarówno CysC i Scr były w podgrupie KN+ istotnie wyższe niż w KN-. Poza tym w podgrupie KN+ stwierdzono istotnie wyższe wartości stężenia glukozy w surowicy, w zakresie stanu przedcukrzycowego (100-125 mg/dl). W dwóch przypadkach w podgrupie KN- stwierdzono w badaniu osadu moczu kryształy szczawianu wapnia lub fosforanów.

Porównano również wybrane parametry u pacjentów żywionych pozajelitowo z PChN i bez PChN. Wyniki tych porównań przedstawia Tabela 29. Tak jak oczekiwano, u osób z rozpoznaniem PChN są istotnie starsi niż PChN(-) i stwierdzono u nich istotnie wyższe wartości Scr i CysC niż u pacjentów bez PChN. W podgrupie PChN(+) istotnie niższe niż w PChN(-) było stężenie HCO_3^-. Nie wykazano istotnych różnic między grupami PChN(+) a PChN(-) w porównaniu wartości hemoglobiny, PTH czy fosforu w surowicy.

Wykonano analizę korelacji badanych parametrów z czasem pozostawania w programie domowego ŻPJ. Średni czas wynosił ponad 4 lata. Parametry, które korelowały istotnie z czasem pozostawania w programie domowego ŻPJ pokazano w Tabeli 30.

Tabela 29. Porównanie parametrów klinicznych związanych z oceną funkcji nerek u pacjentów ŻPJ z PChN z wynikami uzyskanymi u pacjentów bez PChN

			Wiek [lata]	BMI [kg/m^2]	CysC [mg/l]	Scr [mg/dl]	Urea [mg/dl]	HCO_3^- [mmol/l]	$Ca2^+$ [mg/dl]
PChN (-)	Średnia		53,00	21,20	0,84	0,82	29,42	23,59	9,08
	OS		11,94	3,22	0,36	0,10	14,29	1,62	0,34
	Minimum		32,00	17,30	0,26	0,70	11,00	20,70	8,60
	Maksimum		67,00	29,00	1,57	1,00	60,00	26,30	9,80
	Perc.	25	41,00	18,70	0,60	0,70	17,50	22,48	8,82
		50	**57,00**	**20,65**	**0,87**	**0,80**	**24,50**	**23,35**	**9,05**
		75	61,50	23,05	0,98	0,90	39,75	25,15	9,18
PChN (+)	Średnia		63,73	21,00	1,48	1,15	43,12	21,28	9,44
	OS		11,87	3,69	0,88	0,35	16,87	2,90	0,69
	Minimum		40,00	15,90	0,70	0,50	8,00	13,50	8,00
	Maksimum		88,00	30,30	4,48	2,00	76,00	26,40	10,9
	Perc.	25	55,00	20,78	0,86	0,98	32,50	19,65	9,10
		50	**63,00**	**22,65**	**1,11**	**1,10**	**42,00**	**20,60**	**9,40**
		75	74,00	26,25	2,12	1,33	55,00	22,95	9,93
p; test U-Mann Whitney			**0,023**	**0,12**	**0,007**	**0,001**	**0,021**	**0,008**	**0,030**

Tabela 30. Parametry istotnie korelujące z czasem trwania ŻPJ (test Spearmana)

Parametr	**r**	**p**
BMI	-0,36	P=0,027
BMD1	-0,47	P=0,015
Mean3BMD	-0,42	P=0,027
eGFR_CG	-0,33	P=0,046

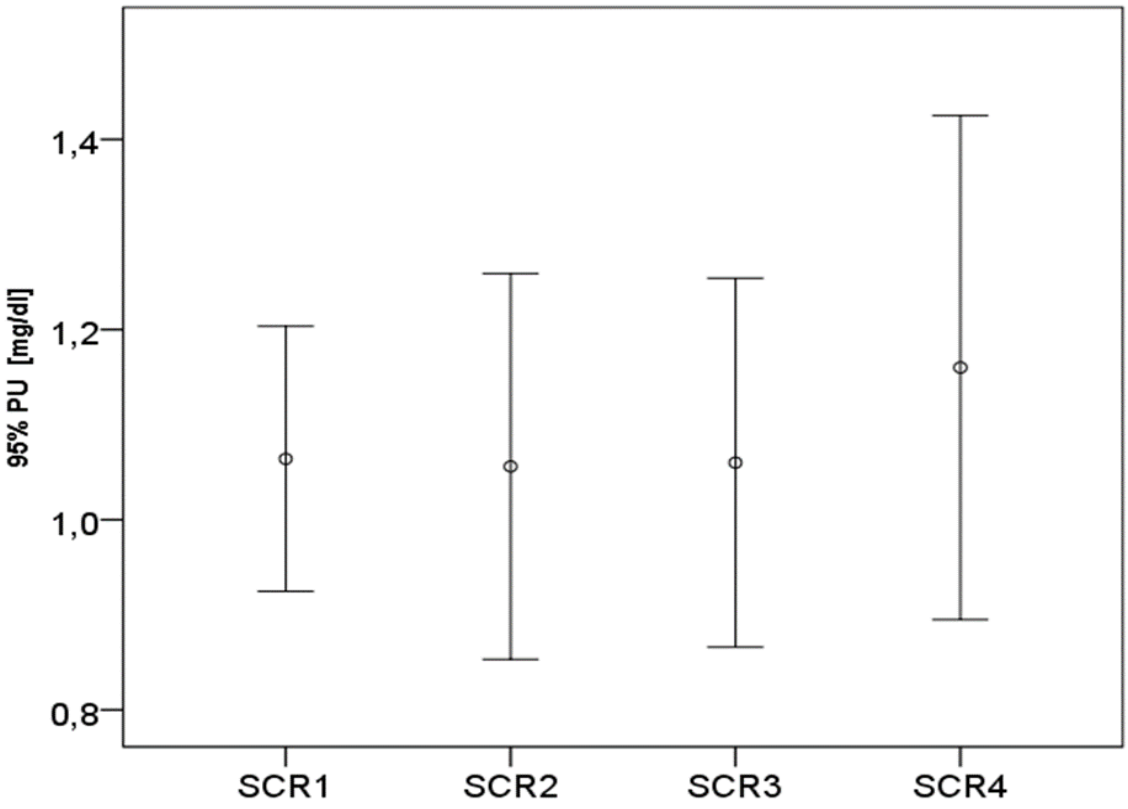
Wartości stężeń w surowicy Scr, Urea i CysC i wartości przesączania kłębuszkowego uzyskane wszystkimi metodami oprócz eGFR_CG nie korelowały z czasem ŻPJ. Dodatkową obserwacją jest tendencja do spadku stężenia fosforanów (Pi) w surowicy krwi wraz z czasem leczenie ŻPJ (r = -0,29; p =0,079).

W dalszej obserwacji w latach 2016 do 2019 wykonano pomiary Scr w grupie badanej [Tabela 31]. W nieparametrycznym teście Friedmana dla pomiarów sparowanych porównanie wartości SCR 1-4 nie wykazało istotnych (p=0,265) różnic między wartościami pomiarów kreatyniny w surowicy.

Tabela 31. Stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów ŻPJ w latach 2016- 2019

	Rozkład	**Zakres min max**	**Średnia**	**Mediana**	**IQR**	
					25 perc.	75 perc.
2016 n = 38	nN	0,5 2,1	1,04 ±0,34	1,0	0,8	1,23
2017 n = 35	nN	0,5 2,9	1,01 ±0,46	0,9	0,7	1,3
2018 n = 29	nN	0,4 2,8	1,08 ±0,47	1,0	0,8	1,3
2019 n = 25	nN	0,5 3,2	1,16 ±0,64	0,9	0,7	1,4

Poniżej zilustrowano mediany i 95% przedział ufności wartości SCR1, SCR2, SCR3, SCR4 [Rycina 14].



Rycina 14. Wartość Scr u pacjentów ŻPJ mierzona wyjściowo w 2016 roku (SCR1) oraz w kolejnych latach 2017-2019 (SCR2-4)

V. DYSKUSJA

V.1. POPULACJA BADANA

Początkowo do programu zakwalifikowano 53 osoby z czego 15 osób nie wykonało kompletu badań – nie dotarło na badanie densytometryczne (pracownia poza szpitalem) lub nie udało się u nich wykonać poprawnie badania bioimpedancji. Badano osoby w stanie stabilnym, które pozostawały w opiece ambulatoryjnej w programie domowego ŻPJ przez minimum rok (mediana 4,5 lata). Choroba nowotworowa przewodu pokarmowego wymagająca leczenia ŻPJ była rozpoznawana u 18% pacjentów z grupy badanej, co zgodne jest z krajowymi danymi obserwacyjnymi z lat 2010 – 2020 [6].

Choć rozpoznanie przewlekłej niewydolności jelit w badanej grupie wiązało się z trwającą co najmniej rok zależnością od ŻPJ nie odnotowano wśród badanych cech niedożywienia takich jak obniżenie BMI <15,9 kg/m^2, obniżenie stężenia albuminy w surowicy krwi czy limfopenii w odniesieniu do bezwzględnej liczby limfocytów. Parametry te są powszechnie akceptowane dla oceny stanu odżywienia nie tylko w grupie ŻPJ, ale również wśród osób z chorobami nerek i osób starszych. Średni wiek w badanych pacjentów wynosił nieco ponad 60 lat, co odzwierciedla dane z całej populacji osób żywionych pozajelitowo w domu w Polsce, gdzie 55% pacjentów stanowią osoby od 55 do 74 roku życia, przy czym udział osób po 65 roku życia systematycznie się zwiększa. Również trend do przewagi udziału procentowego kobiet w badanej populacji pozostaje zgodny z danymi ogólnopolskimi. [6, 54, 55].

V.2. KAMICA NERKOWA, OCENA PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO I CZĘSTOŚĆ PCHN

Kamicę nerkową w badanej grupie stwierdzono w wywiadzie u 7,9% osób (3/38). Tylko u jednej z nich kamica miała związek ze stosowanym od 15 lat ŻPJ. Dwukrotnie wyższa częstość udziału procentowego mężczyzn w podgrupie KN+ niż w całej grupie badanej ŻPJ mogłaby świadczyć o większym ryzyku występowania kamicy nerkowej u mężczyzn ŻPJ, jednak zbyt niska liczebność pacjentów KN+ w badaniu (n=3) nie pozwala na takie wnioski. Wyższe stężenia CysC i Scr i obniżenie GFR u osób z grupy KN+ wynikają ze znanych mechanizmów patofizjologicznych. Poza tym stwierdzono u tych osób istotnie wyższe wartości stężenia glukozy w surowicy, w zakresie stanu przedcukrzycowego (100-125 mg/dl). Żaden z tych pacjentów nie miał wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy. Badana grupa jest zbyt mała, aby

można było wysuwać wnioski odnośnie wzajemnych zależności między cukrzycą typu 2 a kamicą nerkową u pacjentów ŻPJ.

W obserwacji całej grupy w kolejnych latach 2016 – 2019 nie odnotowano przypadku kamicy nerkowej de novo. Jednak w badaniu ogólnym moczu 2 pacjentów bez rozpoznanej kamicy nerkowej stwierdzono kryształy szczawianów i fosforany, co łącznie z jawną kamicą nerkową dawałoby częstość 13,6% (5/38). W Polsce kamica nerkowa występuje w 5 – 10% populacji, częściej u mężczyzn. Rudziński i wsp. w 2021 roku wykazali, że u pacjentów żywionych pozajelitowo z powodu krótkiego jelita częstość występowania kamicy nerkowej była wyższa i wynosiła 24% z przebadanych 459 pacjentów. Rozwój kamicy nerkowej zależał u tych pacjentów od czasu żywienia pozajelitowego, a nie od długości jelita i była ona dwukrotnie częstsza u pacjentów, którzy byli częściowo odżywiani drogą naturalną [56, 57].

Pomiar wartości przesączania kłębuszkowego wykonano po oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy i w moczu zebranym w czasie 24 godzin. Metodę tę określa się również jako klirens endogennej kreatyniny. W warunkach codziennej praktyki, gdy bezpośrednie pomiary z użyciem egzogennych markerów przesączania kłębuszkowego są niedostępne, metoda ta jest uważana za tzw. kliniczny złoty standard. Mediana wartości GFR_DZM wynosiła 86,9 ml/min i do niej jako referencyjnej porównano wartości eGFR, które były wynikiem zastosowania różnych metod szacowania wielkości przesączania kłębuszkowego.

W badanej grupie pacjentów ŻPJ parametry CysC i Scr korelowały (r=0,66) ze sobą istotnie (p<0,001) niezależnie od wieku, płci, BMI i SBP. Tak silna i wysoce istotna korelacja sugeruje, że oba parametry mogą być równie przydatne w oszacowaniu wartości przesączania kłębuszkowego u pacjentów żywionych pozajelitowo w stanie stabilnym w domu. Jednak najbardziej zbliżoną do GFR_DZM była wartość eGFR_Ec odpowiednio 86,9 ml/min i 77 ml/min/1,73m^2, co nie zmieniło się nawet po uwzględnieniu BSA w badanej populacji (1,7 ± 0,2 m^2). Obecnie nie tylko metoda oznaczania stężenia kreatyniny, ale również CysC w surowicy jest wystandaryzowana, jednak koszt i dostępność testów nadal stanowią argumenty przemawiające na rzecz kreatyniny. Tak więc w tej szczególnej grupie pacjentów żywionych pozajelitowo w domu, stężenie cystatyny C w surowicy zastosowane do oszacowania wartości GFR służyć może do potwierdzenia rozpoznania obniżenia wartości GFR uzyskanych przy zastosowaniu powszechniejszych metod opartych o stężenie kreatyniny w surowicy bez potrzeby przeprowadzania uciążliwej dobowej zbiórki moczu [22, 58- 60].

W pracy opublikowanej w 2021 roku Wang i wsp. wykazali, że obniżenie GFR < 90 ml/min/1,73m^2 szacowanej z użyciem równania CKD-Epi 2012 z wykorzystaniem Scr i CysC w grupie 199 osób ŻPJ było stwierdzone u 28,1%. W analizowanej grupie tą samą metodą

(eGFR_Ekc) wynik < 90 ml/min/1,73m^2 osiągnęło aż 60,5% osób czyli dwukrotnie więcej niż w badaniu Wang. Powstaje więc pytanie dlaczego w badanej grupie częstość występowania obniżenia eGFR_Ekc < 90 ml/min/1,73m^2 była tak wysoka. W pracy Wang i wsp. mediana czasu stosowania ŻPJ wynosiła 7 miesięcy (IQR 3 -31 miesięcy), tak więc była znacząco krótsza od mediany czasu trwania ŻPJ w badanej grupie. Średnia wieku w badaniu Wang wynosiła 48±17 lat podczas gdy w niniejszej pracy badani byli starsi -średnia wieku wynosiła 60±12,77 lat, co może mieć związek z częstszym rozpoznaniem spadku GFR < 90 ml/min/1,73m^2 [36].

Kolejnym podstawowym parametrem dla rozpoznania PChN jest albuminuria. Z danych z literatury wiemy, że liczba powikłań, w tym wzrost śmiertelności wśród pacjentów z PChN rośnie proporcjonalnie już od wartości albuminurii powyżej 5 mg / 24 godziny lub 5 mg / g kreatyniny. W badanej grupie u 21% pacjentów stwierdzano dobową utratę albuminy w zakresie od 30 do 300 mg / 24 godziny, co zakwalifikowano jako stadium A2 PChN. Pozostali pacjenci (78,1%) pozostawali w stadium A1 PChN wg KDIGO 2012. Nie odnotowano przypadków utraty albuminy z moczem powyżej wartości 300 mg na dobę; co ciekawe - nawet u pacjentów, u których stwierdzano hiperfiltrację lub u pacjentów z podgrupy o niedokrwiennym tle uszkodzenia przewodu pokarmowego [61, 62].

Po oszacowaniu GFR i pomiarze albuminurii możliwe było określenie częstości rozpoznania PChN. Rozpoznanie to jest ważne, ponieważ wiąże się ze znacząco podwyższonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności w różnych grupach pacjentów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, zakażeń czy chorób nowotworowych. Powikłania te powodują wzrost względnego ryzyka zgonu już od wartości GFR < 75ml/min i albuminurii > 5 mg/24 godziny [22, 61, 62, 63, 64].

Częstość rozpoznania PChN w badanej grupie oparta jedynie na wywiadzie i wpisach w dokumentacji była niska i wynosiła 7,9 % (3/38). Wszystkie 3 przypadki to kamica nerkowa, w jednym z nich kamica miała związek z trwającym 15 lat ŻPJ.

Obniżenie GFR < 90 ml/min./1,73m^2 nie jest wystarczające do rozpoznania PChN jeśli nie towarzyszą mu zmiany w morfologii nerek, białkomocz czy zmiany w osadzie moczu. Natomiast jeśli redukcja GFR < 60 ml/min./1,73m^2 trwa ponad trzy miesiące, jest to wystarczające kryterium do rozpoznania PChN. Przyjmując taką wartość progową dla rozpoznania PChN wykazano, że częstość dla eGFR_Ekc wyniosła w badanej grupie ŻPJ 23,7%, dla wzoru eGFR_Ec 31,6% i były one najbardziej zbliżone do wartości GFR_DZM (28,9%). Pozostałe metody szacowania GFR dawały wyniki rzędu 50%.

Stosując kryterium obniżenia GFR < 60 lub < 90 ml/min. z towarzyszącą albuminurią 30 – 300 mg /d przy oznaczeniu klirensu endogennej kreatyniny PChN rozpoznano u 52,6% pacjentów. Najbardziej zbliżony do tego wyniku był odsetek pacjentów z PChN rozpoznanym z wykorzystaniem wzoru eGFR_Ec (50,0%). Zatem uwzględnienie albuminurii w stadium A2 w badanej grupie, zgodnie z definicją PChN wg KDIGO 2012 zwiększyła częstość rozpoznań tego zespołu z 20-30% do około 50%.

W analizie wartości badanych parametrów u pacjentów z PChN(+) i PChN(-) wykazano istotnie niższe stężenia HCO_3^- w surowicy u osób z rozpoznaniem PChN. Nie odnotowano istotnych różnic dla potasu, fosforu, PTH i poziomu hemoglobiny. Być może pierwszym biochemicznym powikłaniem PChN w grupie pacjentów ŻPJ jest kwasica metaboliczna, której występowaniu sprzyjać może katabolizm czy niedożywienie [65, 66, 67].

V.3. CZYNNIKI RYZYKA PCHN: CUKRZYCA, NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze są jednymi z ważniejszych czynników ryzyka rozwoju i progresji PChN. Częstość DMt2 (7,9%) była zbliżona do danych z populacji ogólnej Polski [68]. Z danych uzyskanych w badaniu wiemy jedynie, że poziom glikemii u pacjentów ŻPJ z DMt2 w godzinach rannych nie przekraczał 200 mg/dl. Mała liczebność grupy i brak wyników badań odsetka hemoglobiny glikowanej nie pozwoliły na analizowanie różnic badanych parametrów między podgrupami pacjentów ŻPJ z i bez cukrzycy typu 2.

Rozpoznanie NT na podstawie dokumentacji medycznej w badanej grupie było niemal dwukrotnie mniej częste niż w populacji badania NATPOL 2011 tj. 18,4% vs 32% [69]. Z podobnego powodu jak w przypadku cukrzycy, uznano za obarczone zbyt dużym ryzykiem błędu dalsze analizy porównawcze między podgrupami pacjentów ŻPJ z i bez nadciśnienia tętniczego.

Wyniki pomiarów SBP i DBP u osób bez wcześniej rozpoznanego NT były wyższe od 95 percentyla normy odpowiednio u 16,1% i 6,5%, jednak ponieważ pomiary te były wykonane jednorazowo w czasie wizyty, nie pozwoliło to na postawienie rozpoznania nadciśnienia tętniczego w ramach tych badań. Należałoby zachęcić w tych przypadkach pacjentów do regularnych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi w warunkach domowych, co pozwoliłoby zweryfikować podejrzenie NT. Działanie to miałoby walor edukacyjny, co istotne, jeśli zważy się niską świadomość wpływu NT na PChN w populacji ogólnej kraju (11%). Dla porównania świadomość wpływu NT na uszkodzenie serca czy mózgu wynosi aż 60-70%. [69]. U pacjentów z NT wynik pomiaru był podwyższony ponad 95 percentyl dla SBP u 42,8%,

a dla DBP u 28,6% pacjentów. Świadczyć to może o trudnościach w wyrównaniu ciśnienia tętniczego u osób z CIF, wśród których należy się spodziewać zmienionej farmakokinetyki leków hipotensyjnych.

V.4. OSTEOPOROZA

Liczba chorych na osteoporozę w Polsce w 2019 roku oceniana była na około 2 mln osób, a 80% tej liczby stanowiły kobiety. Jednocześnie rocznie rozpoznawano od ponad 100 tysięcy do 200 tysięcy złamań niskoenergetycznych, ze szczególnie wysokim wskaźnikiem śmiertelności w przypadku pierwszorazowego złamania kości udowej sięgającym 30% [70]. Osteoporoza jest więc istotnym problemem zdrowotnym. Z uwagi na wiek, liczbę kobiet, wysoki odsetek występowania PChN i zaburzenia wchłaniania witaminy D3 oraz składników mineralnych w przebiegu CIF, należało się spodziewać obniżenia gęstości mineralnej kości u znaczącego odsetka pacjentów. Poziomu aktywności fizycznej nie badano, ale jeśli wziąć pod uwagę, że aż 13/53 osób nie dotarło na badanie densytometryczne wykonywane poza Wojewódzkim Szpitalem Specjalistycznym w Olsztynie, można by podejrzewać, że nie była ona duża. Obniżenie BMD w okolicy szyjki kości udowej stwierdzono u 34% osób badanych. U 34,2% osób ŻPJ w badaniach laboratoryjnych wykazano niedobór, a u 42% suboptymalny poziom witaminy D3 (25OH D3). Nie stwierdzano przy tym przypadków przekroczenia toksycznych stężeń witaminy D3, hiperkalcemii i tylko jeden przypadek kamicy nerkowej związanej z ŻPJ (2,6%). Należy też jednak odnotować, że nie opisano żadnego przypadku złamania niskoenergetycznego w trakcie całego badania. Biorąc pod uwagę uzyskane dane, istnieją ważne przesłanki do regularnych i przekrojowych badań densytometrycznych oraz kontroli poziomu witaminy D3 wraz z odpowiednią modyfikacją jej dawkowania. W badaniu uzyskano również istotną pozytywną korelację poziomu stężenia SOST w surowicy krwi i gęstości mineralnej kości (Rycina 12), co zgodne jest z danymi z badania Kuo i wsp. W kontekście wiedzy na temat działania SOST, która jest inhibitorem szlaku Wnt/β-katenina wykazana korelacja wymaga dalszych badań [71-73].

V.5. ŚMIERTELNOŚĆ W CZASIE ŻPJ

W czasie obserwacji w latach 2016-2019 zmarło 13/38 pacjentów tj. 34%. Średnia roczna śmiertelność wynosiła około 12%. Nie odnotowano zgonu z powodu zespołu ponownego odżywienia, uszkodzenia wątroby oraz z powodu zakażenia odcewnikowego. W badaniu nie odnotowano też zgonu z powodu choroby nerek. Większość zgonów spowodowana

była progresją choroby podstawowej, najczęściej nowotworowej (8/13; 62%). Dane z literatury wskazują, że powikłania ŻPJ stanowią przyczynę około 9-15% zgonów, a na przeżycie kolejnych lat w programie najbardziej wpływa właśnie choroba podstawowa, która była przyczyną włączenia do programu domowego ŻPJ oraz wiek. W badaniach europejskich na podstawie danych z lat 1979- 2017 najwięcej zgonów odnotowano w okresie do 3 roku od rozpoczęcia ŻPJ. Odsetek osób, które przeżyły 1, 3, 5 lat domowego ŻPJ wynosił odpowiednio 83-97, 71-82 i 63-73% [40, 74-76].

Autorzy polscy przedstawili niedawno raport o stanie domowego ŻPJ w kraju w latach 2010-2020. Odnotowano w nim bardzo wysoki wskaźnik śmiertelności w pierwszym roku po rozpoczęciu ŻPJ wynoszący aż 59%. Ten interesujący i dokładny raport obejmował wszystkich pacjentów ŻPJ w warunkach domowych, z przeważającym i rosnącym do prawie 80% udziałem osób, które pozostawały w programie przez krótki czas tj. poniżej 12 miesięcy lub nawet poniżej 5 miesięcy. Wysoka śmiertelność i bardzo krótki okres pozostawania w programie autorzy wiązali z wzrastającą liczbą pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [6].

W badanej grupie poszukiwano parametrów, które istotnie różniłyby osoby zmarłe od tych, które przeżyły. WBC w grupie osób zmarłych było istotnie niższe, jednak nie wykonano analizy parametrów rozmazu krwi obwodowej, które mogłyby określić bliżej ewentualny wpływ profilu populacji leukocytów na ryzyko zgonu. Stężenie wapnia w surowicy krwi osób zmarłych było istotnie wyższe. Hiperkalcemia może być związana z progresją choroby nowotworowej. Wśród pacjentów onkologicznych hiperkalcemię rozpoznaje się u 2% do nawet 30% pacjentów. Może być ona spowodowana wydzielaniem peptydów podobnych do PTH, zwiększeniem aktywności osteoklastów pobudzanych przez komórki przerzutów do tkanki kostnej oraz nadprodukcją kalcitriolu [77]. Podwyższone stężenie wapnia mogłoby również wiązać się z obniżeniem BMD i wzrostem ryzyka kamicy nerkowej, jednak różnice dotyczące tych parametrów nie wykazały istotności statystycznej, a ponadto nie znaleziono korelacji między stężeniem wapnia w surowicy a mean3BMD oraz Pi_s, PTH_s, ALPLab, 25 OHD3, Klotho i SOST. Wartości stężenia Klotho w surowicy w grupie osób, które zmarły były nieistotnie niższe niż w grupie tych, którzy przeżyli. Można założyć, że w większej grupie badanych różnice te osiągnęłyby istotność, zwłaszcza, że ryzyko względne zgonu dla wartości stężenia Klotho w surowicy < 15 percentyla w grupie badanej (472 pg/ml) było istotnie wyższe niż dla Klotho > 15 percentyla. Podobną zależność opisano w amerykańskiej pracy opisującej populację pacjentów kohorty NHANES z nadciśnieniem tętniczym, z lub bez PChN, których średnia wieku wynosiła 60 lat. W badaniu tym stosowano oznaczenia Klotho metodą ELISA i stężenie 574 pg/ml identyfikowano jako wartość, poniżej której wzrastała śmiertelność w

badanej grupie. Autorzy zaznaczyli, że nie dysponowali ogólnie przyjętymi normami dla tego parametru [78].

W badanej grupie nie znaleziono żadnych parametrów czynności nerek, które różniłyby istotnie osoby zmarłe od tych, które przeżyły. Może to świadczyć o tym, że zgon badanych pacjentów ŻPJ nie wynikał z powikłań nerkowych.

V.6. PODSUMOWANIE DYSKUSJI

Podsumowując badanie pokazało, że rozpoznanie PChN tylko na podstawie dokumentacji medycznej jest niewystarczające. Aktywne poszukiwanie PChN z użyciem endogennych markerów przesączania kłębuszkowego (kreatyniny i cystatyny C) oraz pomiar albuminurii pozwalają na rozpoznanie PChN u ponad 50% pacjentów ŻPJ. Różne metody szacowania wartości przesączania kłębuszkowego porównano z klinicznym złotym standardem, czyli klirensem endogennej kreatyniny. Wzór eGFR_MDRD w porównaniu z eGFR_DZM zawyżał znacząco liczbę osób z rozpoznaniem PChN. Dla weryfikacji uzyskanych obniżonych wartości przesączania kłębuszkowego oszacowanych najpowszechniej stosowanym wzorem eGFR_MDRD można pominąć dobową zbiórkę moczu i wykorzystać równanie oparte na stężeniu cystatyny C w surowicy (eGFR_Ec), przy użyciu którego otrzymane wartości szacunkowe przesączania kłębuszkowego były najbardziej zbliżone do wyników pomiaru klirensu endogennej kreatyniny. Ponadto ryzyko względne zgonu było istotnie podwyższone jedynie przy rozpoznaniu PChN z zastosowaniem wzorów opartych o stężenie cystatyny C w surowicy.

Dodatkowo badanie bioimpedancji wykazało, że pozostawanie w programie domowego żywienia pozajelitowego średnio około 4 lata, ale nie mniej niż rok wiązało się z dobrym stanem odżywienia pacjentów. W badaniach bez żadnych cech uszkodzenia wątroby, z jednym tylko przypadkiem kamicy nerkowej związanej z ŻPJ w badanej grupie. Śmiertelność roczna zbliżona była do danych ogólnokrajowych i międzynarodowych. W badaniu wskazano dwa parametry poza eGFR_Ec i eGFR_Ekc < 60 ml/min/1,73m^2, które były istotnym predyktorem zgonu – stężenie αKlotho < 472 pg/ml i mocznika powyżej 50 mg/dl w surowicy. W praktyce klinicznej nie ma możliwości oznaczania stężenia αKlotho, ale podwyższenie stężenia mocznika w surowicy zwłaszcza w przypadku przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73m^2 jest bardzo ważnym czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów ŻPJ.

V.7. SŁABE I MOCNE STRONY BADANIA

Słabą stroną badania jest mała liczebność grupy. Badanie wielu parametrów wśród 38 pacjentów programu domowego ŻPJ ogranicza możliwość uzyskania istotności wykazanych różnic w poszczególnych podgrupach badanych. Zaznaczyć jednak należy, że w 2016 roku w Polsce leczonych w programie domowego ŻPJ było łącznie 1432 pacjentów, w tym u ponad 70% z nich czas leczenia nie przekraczał 12 miesięcy [6]. W programie domowego ŻPJ w Pracowni Żywienia w Szpitalu Wojewódzkim w Olsztynie leczono wówczas około 80 pacjentów. Wstępna rekrutacja objęła aż 53 z nich (66%).

Kolejnym ograniczeniem badania jest brak grupy kontrolnej i norm dla wielu parametrów, w tym bioimpednacji, stężenia Klotho i SOST w surowicy. Jednak niestosowanie ŻPJ w grupie dobranych pod względem wieku, płci pacjentów z CIF w praktyce klinicznej nie jest możliwe. Ocena składu ciała wraż z BMI, stężeniem albuminy w surowicu oraz liczbą limfocytów umożliwia poznanie stanu odżywienia, który ma wpływ na generowanie endogennej kreatyniny. Natomiast badanie stężenia Klotho i SOST w surowicy daje możliwość poznania nowych mechanizmów ogólnoustrojowych związnych ze zmienioną czynnością nerek.

Zaletą badania jest kompleksowe podejście do oceny czynności nerek wykorzystujące różne metody szacowania GFR i odniesienie ich do klinicznego złotego standardu tj. klirensu kreatyniny endogennej. Ocena częstości występowania PChN wśród badanych pacjentów oparta jest nie tylko o wartość GFR, ale o pełną definicję KDIGO 2012, która uwzględnia wartość przesączania kłębuszkowego, ale również nasilenie albuminurii, obecność zmian w osadzie moczu i w obrazie USG nerek. Dodatkowo przedstawiono dane o liczbie zgonów w grupie badanej i obliczono ryzyko względne zgonu dla niskiego stężenia Klotho, podwyższonego stężenia mocznika w surowicy oraz ryzyko względne zgonu przy rozpoznaniu PChN z wykorzystaniem równań opartych o Cys C.

VI. WNIOSKI

1. Czas ŻPJ wynoszący średnio 4 lata pozwala na utrzymanie dobrego stanu odżywienia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit, przy optymalnie dobranym programie domowego żywienia pozajelitowego
2. Częstość rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów ŻPJ jest niższa, a cukrzycy t 2 zbliżona do populacji ogólnej.
3. Częstość PChN wśród pacjentów ŻPJ jest wysoka i sięga 68 %, jeśli uwzględni się pomiar GFR i albuminurii oraz nieprawidłowości w badaniu USG i w osadzie moczu.
4. Pomiar GFR z wykorzystaniem dobowej zbiórki moczu oraz szacowanie GFR na podstawie stężenia CysC w surowicy wskazuje na niższy niż przy zastosowaniu innych metod (w tym eGFR_MDRD) odsetek pacjentów z PChN.
5. Rozpoznanie PChN wykorzystaniem równań opartych o stężenie Cys C w surowicy ma wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu pacjentów ŻPJ.
6. Niedobory witaminy D3 i obniżenie BMD wskazujące na osteoporozę są częste u pacjentów ŻPJ, dlatego regularne badania densytometryczne oraz kontrola stężenia witaminy D3 wraz z odpowiednią modyfikacją jej dawkowania są ważnymi elementami opieki nad pacjentami w programie domowego ŻPJ.
7. Obniżone stężenie Klotho oraz podwyższone stężenie mocznika w surowicy wiąże się z wysokim względnym ryzykiem zgonu pacjentów ŻPJ.
8. Stężenie SOST w surowicy pacjentów ŻPJ koreluje z BMD – obserwacja ta nie jest w pełni zgodna z opisywanym wpływem SOST na hamowanie procesów kościotworzenia; zagadnienie to wymaga dalszych badań.

VII. STRESZCZENIE

Wstęp: Żywienie pozajelitowe (ŻPJ) polega na podawaniu przez kilkanaście godzin dziennie wlewu mieszaniny składników odżywczych przez cewnik umieszczony na stałe w żyle centralnej do układu krążenia z pominięciem układu wrotnego. Ostatnie badania wykazały wzrastającą częstość stosowania tej terapii w Polsce - wynosiła ona w 2010 i 2020 roku odpowiednio 17,65 i 53,26 dorosłych pacjentów na milion populacji. Główne wskazania do żywienia pozajelitowego stanowiły: niedożywienie (34,28%), pozabiegowe zaburzenia przewodu pokarmowego (19,61%), zespół złego wchłaniania jelitowego/inne choroby jelit (20,41%) oraz niedrożność przewodu pokarmowego w nowotworach (17,36%).

Odsetek osób, które przeżyły 1, 3, 5 lat domowego ŻPJ wynosił odpowiednio 83-97, 71-82 i 63-73%. Długoterminowe przeżycie pacjentów żywionych pozajelitowo w warunkach domowych pozostaje lepsze, niż po przeszczepieniu jelita cienkiego. Śmiertelność w pierwszych trzech latach spowodowana jest głównie chorobą podstawową, a nie powikłaniami ŻPJ. Leczenie dożylnym wlewem mieszaniny żywieniowej związane jest z powikłaniami związanymi z dostępem naczyniowym oraz powikłaniami metabolicznymi. Wczesnym powikłaniem ŻPJ jest zagrażający życiu zespół ponownego odżywienia. Wśród powikłań długotrwałego ŻPJ wymienić można PNALD, osteoporozę oraz zaburzenia snu i obniżenie jakości życia.

Przewlekła choroba nerek według definicji KDIGO 2012 to trwające powyżej trzech miesięcy zaburzenie budowy lub czynności nerek mające istotne konsekwencje zdrowotne oraz wiążące się ze zwiększoną śmiertelnością. W badaniach polskich autorów częstość PChN w zależności od stosowanej metody jej wykrywania oceniono na 8,8% do 18,4%, a w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia PChN rozpoznano u 28% osób (badanie POLSENIOR). Przewlekła choroba nerek może być obecna u pacjenta już w trakcie kwalifikacji do ŻPJ lub rozwija się w przebiegu wieloletniej niewydolności przewodu pokarmowego i jej leczenia. Wśród chorób nerek potencjalnie związanych przyczynowo z niewydolnością przewodu pokarmowego i ŻPJ wyróżnić można m.in.: ostre uszkodzenie nerek, hiperkalciurię, nefrokalcynozę, szczawianową lub nieszczawianową kamicę nerek, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenia nerek. Wraz z czasem trwania ŻPJ obserwowano wzrost częstości występowania PChN i prawdopodobieństwo utrzymania eGFR > 60 ml/min/1,73m2 wynosiło w pierwszym roku 98%, w piątym 82%, w dziesiątym 79%.

Cele pracy:

1. Ocena stanu odżywienia pacjentów leczonych w programie domowego ŻPJ minimum 12 miesięcy z wykorzystaniem wskaźników BMI, FFMI, stężenia albuminy w surowicy i liczby limfocytów krwi obwodowej.
2. Ocena częstości występowania czynników ryzyka PChN, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze u pacjentów ŻPJ w warunkach domowych.
3. Porównanie wartości eGFR obliczonych z wykorzystaniem różnych formuł wykorzystujących Scr i Cys C z klirensem kreatyniny endogennej.
4. Ocena częstości występowania PChN w grupie ŻPJ na podstawie definicji KDIGO 2012.
5. Ocena częstości występowania powikłań PChN takich jak: niedokrwistość, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, podwyższone stężenie PTH i obniżone stężenie HCO_3^- w surowicy oraz obecność osteopenii i osteoporozy.
6. Pomiar stężenia Klotho i SOST w surowicy pacjentów ŻPJ oraz zbadanie zależności stężeń tych biomarkerów z rutynowo ocenianymi parametrami klinicznymi i wskaźnikami klinicznymi.
7. Próba analizy średniookresowego (3- letniego) przeżycia pacjentów ŻPJ oraz identyfikacji predyktorów niepomyślnego rokowania.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono wśród 38 pacjentów objętych programem domowego ŻPJ przez minimum 12 miesięcy w Szpitalu Wojewódzkim w Olsztynie. Po uzyskaniu zgody pacjentów wykonano badanie lekarskie uzupełnione danymi z dokumentacji medycznej. Wykonano badania laboratoryjne krwi i moczu takie jak: morfologia krwi, stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, potasu, sodu, chlorków, wapnia, fosforu, magnezu, PTH, ALB_sur, ALP, GGTP, Bil, AspAT, AlAT, GGTP, CRP, Cys C i SOST w surowicy oraz badanie ogólne moczu, pomiar albuminurii i stężenia kreatyniny w moczu. Obliczono klirens kreatyniny endogennej i oszacowano GFR z wykorzystaniem równań Cockcrofta – Gaulta, MDRD oraz CKD Epi opartych o Scr i Cys C w surowicy. Wykonano pomiar składu ciała metodą bioimpedancji (wyliczono BMI i FFMI); wykonano także densytometrię. Badanie uzupełniono o dane z dokumentacji medycznej z lat 2016 – 2019; odnotowano 3 pomiary Scr u każdego badanego i podano dane dotyczące przeżycia pacjentów.

Wyniki: W grupie badanej (n=38) były 24 kobiety (63,2 %) i 14 mężczyzn (36,8%), a średni wiek wynosił 60,34 ± 12,77 lata. Różnica wieku między k i m nie była istotna. Badani pacjenci objęci byli opieką w programie domowego ŻPJ z powodu CIF o etiologii: niedokrwiennej (ND, 12/38; 31,58%), nowotworowej dotyczącej jelita (resekcja guza) (O, 7/38; 18,42%) i innej (I, 19/38; 50%). Choroby towarzyszące, które są wiodącymi czynnikami ryzyka rozwoju PChN – nadciśnienie tętnicze i cukrzyca t 2 - obecne były odpowiednio u 18,4% (7/38) i 7,9% (3/38) pacjentów. U osób z NT nieprawidłowe wartości SBP (>140 mmHg) miało 42,8% (3/7), a nieprawidłowe DBP (> 90 mmHg) 2/7 28,6% (2/7) pacjentów. Wśród osób z DMt2 nie stwierdzano glikemii > 200 mg/dl. Średnie i mediany wybranych parametrów morfologii krwi oraz wyników badań biochemicznych surowicy, w tym badań gospodarki wapniowo-fosforanowej były zakresach normy, z wyjątkiem wartości stężenia 25OH D3 w surowicy: niedobór (< 20 ng/ml) wykazano u 34,2% (13/38) osób, a poziom suboptymalny (20-30 ng/ml) u kolejnych 42,1% (16/38) osób. Średnia gęstość kości z trzech pomiarów (mean3BMD 621,83± 182,61 g/cm^2) była niższa, niż w populacji osób młodych ze szczytową masą kostną o średnio 2,46 OS. Osteoporozę odnotowano u 34,2 % (13/38) badanych. SOST i mean3BMD po skorygowaniu do wieku i płci korelowały ze sobą istotnie (r = 0,45; p = 0,036).

Częstość PChN określono początkowo jedynie na podstawie dokumentacji u 7,9% (3/38) badanych. Stężenie Cys C powyżej zakresu normy (> 0,95 mg/l) stwierdzono u 55,3 % (21/38) pacjentów, a stężenie Scr wyższe od górnej granicy normy stwierdzono u 58,3% (14/24) kobiet i 35,7% (5/14) mężczyzn. W badanej grupie oszacowano również wartości GFR. Najbardziej zbliżoną do GFR_DZM była wartość eGFR_Ec odpowiednio 86,9 ml/min i 77 ml/min/1,73m^2, co nie zmieniło się po uwzględnieniu BSA. GFR < 60 ml/min stwierdzono u 28,9% (11/38) i 31,6% (12/38) pacjentów wykorzystując odpowiednio pomiar klirensu endogennej kreatyniny (GFR_DZM) i eGFR_Ec. Wyniki pomiaru albuminurii nie przekraczały 300mg/d, a albuminurię > 30 mg/d stwierdzano u 21,1% (8/38) pacjentów. Przyjmując za kryterium rozpoznania PChN GFR < 60 ml/min/1,73m^2 niezależnie od albuminurii lub < 90ml/min z towarzyszącą albuminurią > 30 mg/d lub zmianami w osadzie moczu i/lub w obrazie USG nerek największą częstość występowania PChN uzyskano stosując wzór eGFR_MDRD 68,4% (26/38). Przy zastosowaniu GFR_DZM było to natomiast 52,6% (20/38) pacjentów. W latach 2016 – 2019 średnie wartości Scr pozostawały niezmienione. W tym czasie zmarło 34,2% (13/38) osób z grupy badanej. Jako przyczynę podawano: chorobę nowotworową u 61,5% (8/13) i chorobę sercowo-naczyniową u 38,5% (5/13) zmarłych

pacjentów. RR zgonu było podwyższone dla wyjściowego stężenia Klotho < 15 percentyla (472pg/ml) i mocznika > 50 mg/dl w surowicy oraz dla eGFR_Ec < 60 ml/min/1,73m^2.

Wnioski:

1. Czas ŻPJ wynoszący średnio 4 lata pozwala na utrzymanie dobrego stanu odżywienia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit, przy optymalnie dobranym programie domowego żywienia pozajelitowego
2. Częstość rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów ŻJP jest niższa, a cukrzycy t 2 zbliżona do populacji ogólnej.
3. Częstość PChN wśród pacjentów ŻPJ jest wysoka i sięga 68 %, jeśli uwzględni się pomiar GFR i albuminurii oraz nieprawidłowości w badaniu USG i w osadzie moczu.
4. Pomiar GFR z wykorzystaniem dobowej zbiórki moczu oraz szacowanie GFR na podstawie stężenia CysC w surowicy wskazuje na niższy niż przy zastosowaniu innych metod (w tym eGFR_MDRD) odsetek pacjentów z PChN.
5. Rozpoznanie PChN wykorzystaniem równań opartych o stężenie Cys C w surowicy ma wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu pacjentów ŻPJ.
6. Niedobory witaminy D3 i obniżenie BMD wskazujące na osteoporozę są częste u pacjentów ŻPJ, dlatego regularne badania densytometryczne oraz kontrola stężenia witaminy D3 wraz z odpowiednią modyfikacją jej dawkowania są ważnymi elementami opieki nad pacjentami w programie domowego ŻPJ.
7. Obniżone stężenie Klotho oraz podwyższone stężenie mocznika w surowicy wiąże się z wysokim względnym ryzykiem zgonu pacjentów ŻPJ.
8. Stężenie SOST w surowicy pacjentów ŻPJ koreluje z BMD – obserwacja ta nie jest w pełni zgodna z opisywanym wpływem SOST na hamowanie procesów kościotworzenia; zagadnienie to wymaga dalszych badań.

VIII. ABSTRACT

Introduction: Total parenteral nutrition (TPN) is a method of continuous (for many hours) intravenous infusion of the nutritional mixture using the centrally implanted catheter that bypasses portal circulation. Prevalence of TPN in Poland gradually increases: from 17.65 patients/ 1 million population in 2010 to 53.26 per million in 2020. The key indications for TPN include: severe malnutrition (34.28%), post-surgical GI abnormalities (19.61%), malabsorption syndrome and other pathologies (20.41%) and advanced malignancies (including cancer-related ileus; 17,36%).

Percentages of patients who survived 1, 3, 5 years of TPN equaled 83-97, 71-82 i 63-73%, respectively. Long-term survival of patients treated with TPN remains better as compared to those who are subjected to small intestine transplantation. Three-year mortality is caused mainly by the underlying GI disease and/or malignancy rather that by complications related to TPN. Intravenous infusion of nutritional solutions results in complications related to vascular access and certain metabolic disorders. Refeeding syndrome remains the key early complication which may be potentially life-threatening. Long-term complications include: PNALD, osteoporosis, sleep disorders and lower quality of life.

Chronic kidney disease (CKD) according to KDIGO 2012 guidelines is defined as abnormalities of renal function and/or structure lasting at least three months and having a significant health consequences (including increased mortality). Polish authors reported the prevalence of CKD in our country ranging between 8,8 and 18.4%, and equaling 28% in patients older than 65 years of age (according to the POLSENIOR study). CKD may be present in patients treated with TPN at the commencement of intravenous nutrition or develop during the course of this treatment (to some extent as a consequence of TPN and/or progression of underlying GI disease). Possible cause – effect relationships could be identified between chronic intestinal failure (CIF) and CKD: they may include acute kidney injury, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis (oxalate-containing and other types of renal stones), chronic tubulo-interstitial nephritis, glomerular disease. In long-term observational studies increased prevalence of CKD has been observed in patients undergoing TPN: the likelihood of retaining eGFR > 60 ml/min/1,73m2 decreased from 98% in first year of TPN to 82% after five and to 79% after ten years of intravenous nutrition.

The aims of the study:

1. Assessment of nutritional status of patients treated for at least 12 months with TPN, using such nutritional indices as: BMI, FFMI, serum albumin and peripheral blood lymphocyte count.
2. Analysis of prevalence of common risk factors for CKD development in TPN patients: arterial hypertension and type 2 diabetes (T2D).
3. Analysis of clinical utility of different formulas of GFR estimation (eGFR) based on serum creatinine or cystatin in comparison to reference method of GFR measurement, creatinine clearance calculated based on 24- hour urine collection.
4. Analysis of CKD prevalence in patients treated with TPN according to different formulas, albuminuria, and other common criteria.
5. Analysis of prevalence of common CKD complications, including: anemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, metabolic acidosis, and osteopenia/osteoporosis.
6. Assessment of Klotho and sclerostin (SOST) proteins in TPN subjects and analysis of possible relationship between these biomarkers and routinely measured biochemical parameters and clinical indices.
7. An attempt to assess a medium-period (three-year) survival of TPN patients and to identify possible predictors of adverse outcome.

Material and methods: Thirty eight patients treated with TPN in Wojewódzki Hospital in Olsztyn. Patients were included to the study following informed consent signature. All patients underwent clinical examination; medical history data were also collected. Following lab parameters were measured: blood morphology, serum glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, chloride, calcium, phosphate, magnesium, parathyroid hormone, serum albumin, ALP, GGTP, Bil, AspAT, AlAT, GGTP, CRP, Cys C and SOST and urinalysis. Urinary albumin and creatinine were also measured in 24- hour urine. Creatinine clearance was measured and eGFR was calculated using different formulas based on serum creatinine and cystatin: Cockcroft – Gault, MDRD CKD Epi based on Scr and based on Cys C. Body composition was assessed by means of bioimpedance, with BMI and FFMI calculation; bone mineral density was also assessed. Medium-term prospective follow-up was also completed between the years 2016 – 2019; at least three assessments of Scr were obtained in those who survived three years.

Results: The study group comprised of 38 patients (24 female; 63.2 % and male; 36.8%); mean age equaled 60.34 ± 12.77 years (with no difference between F and M). Patients were treated with TPN due to the disease with ischemic etiology (ND, 12/38; 31,58%), intestinal malignancy (O, 7/38; 18,42%) and others (I, 19/38; 50%). Hypertension and T2D considered as leading co-morbidities contributing to the development of CKD were present in 18.4% (7/38) and 7.9% (3/38) patients, respectively. Abnormally high systolic blood pressure (>140 mmHg) was present in baseline assessment in 42.8% (3/7), and high diastolic BP (> 90 mmHg) inn 2/7 (28.6%) of patients with hypertension. Among T2D patients fasting glycemia remained below 200 mg/dl. Medan and standard deviations or median values of most of measured parameters were within normal ranges except for serum 25OH D3: insufficiency< 20 ng/ml was found in 34.2% (13/38) patients and suboptimal level (20-30 ng/ml) in 42.1% (16/38) patients. Mean bone mineral density assessed using densitometry (mean3BMD 621,83± 182,61 g/cm^2) was lower than reference value in young people in peak bone mass by mean 2.46 OS. Osteoporosis was diagnosed in 34.2 % (13/38) of patients. SOST i mean3BMD adjusted to age and gender were strongly correlated($r = 0.45$; $p = 0.036$).

CKD as assessed based on medical history was found only in 7,9% (3/38) of study subjects. Serum Cys C exceeding normal range (> 0,95 mg/l) was found in 55.3 % (21/38) patients, whereas Scr was higher than normal in 58.3% (14/24) women and 35.7% (5/14) men. Since GFR measured from 24- urine collection was considered the reference method, eGFR value calculated based on cystatin (eGFR_Ec) produced the closest result to measured GFR (86.9 ml/min and 77 ml/min/1.73m^2, respectively); these changes remained the same after adjustment to BSA. GFR < 60 ml/min. was found in 28.9% (11/38) and 31.6% (12/38) patients, when calculated based on 24- hour urine collection creatinine clearance and eGFR_Ec, respectively. Albuminuria in 24 urine collection did not exceed 300 mg/d in none of studied subjects, and albuminuria > 30 mg/d was found in 21.1% (8/38) patients. Defining CKD as GFR < 60 ml/min/1,73m^2 regardless of albuminuria or < 90ml/mi./1.73m^2 with albuminuria > 30 mg/d and/or urine sediment abnormalities and/or abnormalities in renal ultrasound the highest prevalence of CKD was found using eGFR_MDRD (68.4%; 26/38 patients), whereas it equaled 52.6% (20/38) patients when using GFR calculated based on 24- hour urine output. During three-year follow-up (2016 – 2019) mean serum creatinine remained stable. Thirteen patients (34,2%) died during an observation period. Progression of malignancy (61.5%; 8/13) and cardio-vascular disease (38.5%; 5/13) were identified as causes of death. RR of death was

significantly and independently associated with serum Klotho < 15 percentile (472pg/ml), serum urea > 50 mg/dl and eGFR_Ec < 60 ml/min/1.73m^2.

Conclusions:

1. Duration of TPN, equaling on average four years allows for maintaining good nutritional status in patients with chronic intestine failure manager with proper home-based intravenous nutrition.
2. Prevalence of hypertension in TPN patients is lower and T2D – comparable to general population.
3. Prevalence of CKD in TPN patients is high and reaches 68%, when GFR and albuminuria, urinalysis and ultrasound abnormalities are taken into account.
4. Direct measurement of GFR based on 24- urine creatinine clearance and eGFR calculated based on serum CysC allow for CKD diagnosis less frequently than whe using most popular assessment tool, i.e. eGFR_MDRD formula.
5. CKD diagnosed based on serum CysC eGFR calculation may have value in predicting death of patients treated with TPN.
6. Vitamin D deficits and low BMD pointing on osteoporosis are highly prevalent in TPN patients; regular follow-up in densitometry as well as assessment of vitamin D status seem to be important elements of patient care in this group.
7. Low serum Klotho protein and high serum urea at baseline assessment are associated with increased risk of death in patients treated with home-based TPN.
8. Serum SOST is positively associated with BMD – this notion is not in agreement with data suggesting inhibition of bone formation executed by this hormone; further studies are needed to highlight this finding in more detail.

IX. SPIS TABEL

Tabela 1. 12
Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na patofizjologię z określeniem częstości występowania jej poszczególnych postaci

Tabela 2. 12
Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na przebieg kliniczny

Tabela 3. 12
Podział niewydolności przewodu pokarmowego ze względu na ilość podawanej energii i objętości mieszaniny żywieniowej

Tabela 4. 15
Kryteria rozpoznania niedożywienia wg ESPEN / GLIM 2019

Tabela 5. 20
Kryteria diagnostyczne rozpoznania osteoporozy na podstawie wskaźnika T-score wg WHO

Tabela 6. 22
Stadia zaawansowania PChN wg KDIGO 2012 z podziałem na zależne od eGFR i zależne od albuminurii

Tabela 7. 26
Biomarkery uszkodzenia naczyń i chorób układu sercowo naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Tabela 8. 31
Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów z niezłośliwą niewydolnością jelit żywionych pozajelitowo w pierwszym roku żywienia ambulatoryjnego

Tabela 9. 37
Wzory do obliczenia eGFR metodą CKD-Epi$_{creat}$ z uwzględnieniem rasy, płci i stężenia kreatyniny w surowicy

Tabela 10. 37
Wzory do obliczenia eGFR metodą CKD-Epi$_{creat/cys}$ z uwzględnieniem rasy, płci i stężenia kreatyniny w surowicy

Tabela 11. 43
Analiza porównawcza wieku pacjentów w grupach zależnych od etiologii żywienia pozajelitowego

Tabela 12. 46
Wyniki uzyskane z wywiadu i badania przedmiotowego

Tabela 13. 47
Wybrane parametry morfologii krwi

Tabela 14. 48
Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi

Tabela 15. 49
Wyniki badań surowicy krwi dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej

Tabela 16. 52
Stężenia kreatyniny, cystatyny C, mocznika i wodorowęglanów w surowicy

Tabela 17. 55
Wartości przesączania kłębuszkowego obliczone wybranymi metodami

Tabela 18. 57
Częstości rozpoznań PChN wg definicji KDIGO 2012 u pacjentów ŻPJ w zależności od wzoru użytego do obliczeń wartości przesączania kłębuszkowego i ALB_DZM > 30mg/d

Tabela 19. 57
Liczba pacjentów w poszczególnych stadiach PChN wg KDIGO 2012

Tabela 20. 59
Wyniki badań densytometrycznych kości udowej

Tabela 21. 61
Wyniki badań składu ciała metodą bioimpedancji

Tabela 22. 62
Porównanie wartości parametrów różniących się istotnie oraz wieku, BMI, przesączania kłębuszkowego między grupą kobiet i mężczyzn żywionych pozajelitowo

Tabela 23. 63
Porównanie wartości parametrów bioimpedancji między kobietami i mężczyznami

Tabela 24. 65
Ryzyko względne zgonu w zależności od stężenia Klotho w surowicy

Tabela 25. 65
Ryzyko względne zgonu w zależności od stężenia mocznika w surowicy

Tabela 26. 66
Częstości zgonów pacjentów ŻPJ w zależności od wartości eGFR_MDRD i wartości stężenia Klotho w surowicy

Tabela 27. 66
Częstości zgonów pacjentów ŻPJ w zależności od wartości eGFR_MDRD i wartości stężenia mocznika w surowicy

Tabela 28. 67
Częstości rozpoznania PChN wg KDIGO 2012 u pacjentów ŻPJ, którzy zmarli i którzy przeżyli okres badań 2016- 2019 w zależności od wzoru użytego do obliczeń wartości przesączania kłębuszkowego

Tabela 29. 69
Porównanie parametrów klinicznych związanych z oceną funkcji nerek u pacjentów ŻPJ z PChN z wynikami uzyskanymi u pacjentów bez PChN

Tabela 30. 70
Parametry istotnie korelujące z czasem trwania ŻPJ

Tabela 31. 70
Stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów ŻPJ w latach 2016- 2019

X. SPIS RYCIN

Rycina 1. 10
Dr Stanley J. Dudrick po lewej z żywionym pozajelitowo psem beaglem (The New York Times) oraz z pacjentką w Houston w 1977 roku (Cambridge University Press)

Rycina 2. 16
Schemat składu mieszaniny do żywienia pozajelitowego

Rycina 3. 19
Czynniki wpływające na powikłania ŻPJ

Rycina 4. 35
Przebieg ostatecznej kwalifikacji pacjentów ŻPJ do badania

Rycina 5. 39
Pola pomiaru gęstości mineralnej kości

Rycina 6. 41
Rozkład wieku osób badanych

Rycina 7. 42
Podział grupy badanej ze względu na płeć

Rycina 8. 44
Porównanie liczby kobiet i mężczyzn w grupach zależnych od przyczyny żywienia pozajelitowego

Rycina 9. 54
Korelacja stężenia cystatyny C i kreatyniny w surowicy u pacjentów żywionych pozajelitowo skorygowana do wieku, BMI, płci i SBP

Rycina 10. 56
Porównanie wartości zmierzonej bezpośrednio (GFR_DZM) i wartości szacowanych (eGFR) przesączania kłębuszkowego u pacjentów ŻPJ z wykorzystaniem różnych metod obliczeń

Rycina 11. 58
Liczba pacjentów w zależności od stadium PChN z uwzględnieniem metody szacowania GFR

Rycina 12. 64
Porównanie wartości przesączania kłębuszkowego oszacowanego różnymi metodami oraz GFR_DZM między kobietami i mężczyznami

Rycina 13. 68
Porównanie wartości GFR_DZM pomiędzy kobietami a mężczyznami żywionymi pozajelitowo

Rycina 14. 71
Wartość Scr u pacjentów ŻPJ mierzona wyjściowo w 2016 roku (SCR1) oraz w kolejnych latach 2017-2019 (SCR2-4)

XI. PIŚMIENNICTWO

1. L. Sobotka. Podstawy żywienia klinicznego. Edycja czwarta, Scientifica Kraków 2013
2. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*. 1968;64(1):134-142.
3. Wilmore DW, Groff DB, Bishop HC, Dudrick SJ. Total parenteral nutrition in infants with catastrophic gastrointestinal anomalies. *J Pediatr Surg*. 1969;4(2):181-189.
4. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(4):291-299.
5. Obrzut G, Połdiak J, Zabiegała A, Barycka M. Raport Leczenie żywieniowe dojelitowe i pozajelitowe w warunkach domowych i szpitalnych. Aspekty kliniczne i ekonomiczne w warunkach polskich. 2019 Kraków, Instytut Arcana sp. z o.o.
6. Folwarski M, Kłęk S, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Wyszomirski A, Brzeziński M, Skotnicka M. Trend Observations in Home Parenteral Nutrition. Prevalence, Hospitalizations and Costs: Results from a Nationwide Analysis of Health Care Provider Data. *Nutrients*. 2021;13(10):3465.
7. Mundi MS, Pattinson A, McMahon MT, Davidson J, Hurt RT. Prevalence of Home Parenteral and Enteral Nutrition in the United States. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(6):799-805.
8. Pironi L, Regional Coordinators of SINPE. Development of home artificial nutrition in Italy over a seven year period: 2005–2012. *BMC Nutr* 2017; 3 (6)
9. Pironi L, Corcos O, Forbes A, et al. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1798-1809.
10. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-914.
11. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1231-1240.
12. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-421.

13. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-340.
14. Maeda K, Ishida Y, Nonogaki T, Mori N. Reference body mass index values and the prevalence of malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria. *Clin Nutr*. 2020;39(1):180-184.
15. Cuerda C, Pironi L, Arends J, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5196-5220.
16. Rollins CJ, Elsberry VA, Pollack KA, Pollack PF, Udall JN Jr. Three-in-one parenteral nutrition: a safe and economical method of nutritional support for infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(3):290-294.
17. Horattas MC, Trupiano J, Hopkins S, Pasini D, Martino C, Murty A. Changing concepts in long-term central venous access: catheter selection and cost savings. *Am J Infect Control*. 2001;29(1):32-40.
18. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1123-1133.
19. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009;28(4):365-377.
20. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018;47:13-20.
21. Lorenc R, Głuszko P, Franek E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017. *Endokrynol Pol*. 2017;68(A):1-18.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3: 1-150.
23. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski. Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022, ISBN: 9788374306690
24. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):169-180.
25. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(1):162-171.
26. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473-481.

27. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-273.
28. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1073-1082.
29. Kozłowska-Trusewicz D, Małyszko J. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w populacji pacjentów leczonych w NZOZ "OL-MED" – przychodni podstawowej opieki zdrowotnej w Olsztynie. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010;14:121-126
30. Zdrojewski Ł, Rutkowski B. MDRD czy CKD-EPI — rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrol.* 2014;7(1): 38–44
31. Kuźniar-Placek J, Dereziński T, Wolf J, Jaroszyński A. Ocena funkcji nerek u osób w podeszłym wieku. *Forum Med Rodz* 2015; 9(2):112–114
32. Stompór T. Klirens kreatyniny czy eGFR w ocenie czynności nerek? *Med. Prakt.*, 2023:7-8:114-116
33. Kamińska J, Stopiński M, Krata N et al. Biomarkery uszkodzenia naczyń u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol* 2017;10 (1): 1–9
34. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1345-1356.
35. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(5):736-749.
36. Wang P, Yang J, Zhang Y, Zhang L, Gao X, Wang X. Risk Factors for Renal Impairment in Adult Patients With Short Bowel Syndrome. *Front Nutr*. 2021;7:618758.
37. Agostini F, Sasdelli AS, Guidetti M, Comai G, La Manna G, Pironi L. Outcome of kidney function in adults on long-term home parenteral nutrition for chronic intestinal failure. *Nutrition*. 2019;60:212-216.
38. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults [published correction appears in Clin Nutr. 2017 Apr;36(2):619]. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307.
39. Pironi L, Lauro A, Soverini V, et al. Renal function in patients on long-term home parenteral nutrition and in intestinal transplant recipients. *Nutrition*. 2014;30(9):1011-1014.

40. Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17-25.
41. Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME, et al. Serious renal impairment is associated with long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(5):438-444.
42. Pironi L, Lauro A, Soverini V, et al. Renal function in patients on long-term home parenteral nutrition and in intestinal transplant recipients. *Nutrition*. 2014;30(9):1011-1014.
43. Messova A, Dziubak R, Köglmeier J. Renal Function in Children on Long Term Home Parenteral Nutrition. *Front Pediatr*. 2019;7:137.
44. Kurteva E, Hill SH,Koeglmeier J. Cystatin c as a marker of renal function in children on home parenteral nutrition. *Transplantation,* 2019;103(S2), S156, P4.31
45. Guz Mark A, Levi S, Davidovits M, Marderfeld L, Shamir R. Children with Intestinal Failure Maintain Their Renal Function on Long-Term Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(10):3647.
46. Mathiesen SM, Fuglsang KA, Ranzato G, Scheike T, Jeppesen PB. Renal function in patients with intestinal failure receiving home parenteral support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(2):310-318.
47. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.
48. Pajek M, Sember V, Cuk I. et al. Comparison of Body Composition Monitor and InBody 720 Bioimpedance Devices for Body Composition Estimation in Hemodialysis Patients and Healthy Controls. *Symmetry* 2021;13(1): 150.
49. Espuch-Oliver A, Vázquez-Lorente H, Jurado-Fasoli L, et al. References Values of Soluble α-Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18-85 Years. *J Clin Med*. 2022;11(9):2415.
50. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695.
51. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):80-89.
52. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-340.

53. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*. 2003;19(7-8):597-604.
54. Barutcu Atas D, Tugcu M, Asicioglu E, et al. Prognostic nutritional index is a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1155-1162.
55. Ruperto M, Barril G. Nutritional Status, Body Composition, and Inflammation Profile in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Stage 4-5: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2022;14(17):3650.
56. Rudziński M, Ławiński M, Gradowski Ł, et al. Kidney stones are common in patients with short-bowel syndrome receiving long-term parenteral nutrition: A predictive model for urolithiasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(3):671-677.
57. Mutrynowski T, Torz C, Dzigowski P, Radziszewski P. Kamica układu moczowego. Med po Dypl 2011(20); 8(185): 91-94
58. Jung CY, Kim HW, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Park JT. Creatinine-cystatin C ratio and mortality in cancer patients: a retrospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(4):2064-2072.
59. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M, et al. Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta*. 2016;456:115-121.
60. Lee HS, Bae GE, Lee JE, Park HD. Effect of Two Cystatin C Reagents and Four Equations on Glomerular Filtration Rate Estimations After Standardization. *Ann Lab Med*. 2023;43(6):565-573.
61. Lardinois CK. Hyperfiltration and Albuminuria—A Deadly Combination *US Endocrinology*, 2017;13(1):12–3
62. Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int*. 2011;80(12):1306-1314.
63. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1226-1234.
64. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [published correction appears in N Engl J Med. 2008;18(4):4]. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.

65. Jones B, Chopra P, Groning J, Deel-Smith P. Acide-base disturbance during home parenteral nutrition An observational cohort study. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 6 (2011) e31-e35
66. Iacone R, Scanzano C, D'Isanto A, et al. Prediction of Renal Acid Load in Adult Patients on Parenteral Nutrition. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):43.
67. Adamczak M, Surma S. Metabolic Acidosis in Patients with CKD: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(6):452-467.
68. Topor-Madry R, Wojtyniak B, Strojek K, et al. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. Diabet Med. 2019;36(10):1209-1216.
69. Suligowska K, Gajewska M, Stokwiszewski J i wsp. Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań — wyniki badania NATPOL 2011. Nadciśnienie tętnicze, 2014;1,1
70. Głuszko P, Sewerynek E, Misiorowski W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022. *Endokrynol Pol*. 2023;74(1):5-15.
71. Kuo TH, Lin WH, Chao JY, et al. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):266.
72. Mierzwińska E, Hryszko T, Szablak-Uliszewska E, Naumnik B. Sklerostyna i przewlekła choroba nerek. Postępy Hig Med Dosw (online), 2017; 71: 1098-1106
73. Lapauw B, Vandewalle S, Taes Y, et al. Serum sclerostin levels in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):615-620.
74. Pironi L, Paganelli F, Labate AM, et al. Safety and efficacy of home parenteral nutrition for chronic intestinal failure: a 16-year experience at a single centre. *Dig Liver Dis*. 2003;35(5):314-324.
75. Dibb M, Soop M, Teubner A, et al. Survival and nutritional dependence on home parenteral nutrition: Three decades of experience from a single referral centre. *Clin Nutr*. 2017;36(2):570-576.
76. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1231-1240.
77. Dickens LT, Derman B, Alexander JT. Endocrine Society Hypercalcemia of Malignancy Guidelines. *JAMA Oncol*. 2023;9(3):430-431.

78. Yan Y, Chen J. Association between serum Klotho concentration and all-cause and cardiovascular mortality among American individuals with hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1013747.