



GDAŃSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

Rozprawa doktorska

Paulina Wołoszyk-Chojecka

ANALIZA WYBRANYCH CZYNNIKÓW RYZYKA
SERCOWO-NACZYNIOWEGO W POPULACJI PACJENTÓW
Z PRZESZCZEPIENIEM NERKI.

Gdańsk 2023

Wydano za zgodą Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem
Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno-Pediatrycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor: dr hab. med. Andrzej Chamienia

Gdański Uniwersytet Medyczny

Składam serdeczne podziękowania mojemu promotorowi
dr hab. med. Andrzejowi Chamieni
za opiekę naukową, wyrozumiałość, cierpliwość
oraz wszelką pomoc okazaną w trakcie realizacji niniejszej pracy.

Serdecznie dziękuję również dr hab. prof. nadzw. med. Sylwii Małgorzewicz
za wsparcie i współpracę przy tworzeniu pracy doktorskiej.

SPIS TREŚCI

Lista skrótów.....	9
Streszczenie.....	13
Abstract.....	15
Wprowadzenie	16
Charakterystyka problemu naukowego.....	18
Syntetyczne omówienie wyników.....	21
Dyskusja.....	39
Podsumowanie/wnioski.....	43
Piśmiennictwo.....	46
Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej.....	56

LISTA SKRÓTÓW

AdA	– <i>adrenic acid</i> / kwas adrenowy
ADMA	– <i>asymmetric dimethylarginine</i> / asymetryczna dimetyloarginina
ACE-i	– <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> / inhibitory konwertazy angiotensyny
ATS/ERS	– <i>American Thoracic Society / European Respiratory Society</i>
BCAA	– <i>branched chain amino acids</i> / aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu
BCFA	– <i>branched chain fatty acids</i> / rozgałęzione kwasy tłuszczowe
BCM	– <i>Body Composition Monitor</i> / analizator składu masy ciała
BMI	– <i>body mass index</i> / wskaźnik masy ciała
BUN	– <i>blood urea nitrogen</i> / azot mocznika we krwi
CRP	– <i>C-reactive protein</i> / białko C-reaktywne
CKD-EPI	– <i>Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration</i>
CKD-MBD	– <i>Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorders /</i> Przewlekła Choroba Nerek - Zaburzenia Mineralne i Kostne
CNI	– <i>calcineurin inhibitors</i> / inhibitory kalcyneuryny
DDAH	– <i>dimethylarginine dimethyl-aminohydrolase /</i> Dimetyl-aminohydrolaza dimetyloarginina
DGF	– <i>delayed graft function</i> / opóźniona funkcja graftu
DHA	– <i>docosahexaenoic acid</i> / kwas dokozaheksaenowy
DPA	– <i>docosapentaenoic acid</i> / kwas dokozapentaenowy
E/I	– <i>extracellular/intracellular water ratio</i> / stosunek wody zewnątrzkomórkowej do wody wewnątrzkomórkowej
ED	– <i>endothelial dysfunction</i> / dysfunkcja śródbłónka naczyniowego
ECW	– <i>extracellular water</i> / woda zewnątrzkomórkowa
eGFR	– <i>estimated glomerular filtration rate</i> / oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
eNOS	– <i>endothelial nitric oxide synthase</i> / śródbłonkowa syntaza tlenu azotu
ESRD	– <i>End-Stage Renal Disease</i> / końcowe stadium niewydolności nerek
FA	– <i>fatty acids</i> / kwasy tłuszczowe
FAT	– <i>Fat tissue mass</i> / tkanka tłuszczowa
FEV1	– <i>forced expiratory volume in 1 second /</i> nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu

FFM	– <i>Fat free mass</i> / beztłuszczowa masa ciała
FFQ-6	– <i>Food Frequency Questionnaire-6</i> / kwestionariusz oceny częstotliwości spożycia żywności
FGF-23	– <i>fibroblast growth factor 23</i> / czynnik wzrostu fibroblastów 23
FTI	– <i>Fat tissue index</i> / wskaźnik tkanki tłuszczowej
FVC	– <i>forced vital capacity</i> / nasiloną pojemność życiową
HDL	– <i>high density lipoproteins</i> / lipoproteiny wysokiej gęstości
HD	– <i>hemodialysis</i> / hemodializa
HGS	– <i>hand grip strength</i> / siła ścisku mięśni dłoni
HR	– <i>hazard ratio</i> / współczynnik ryzyka
ICW	– <i>intracellular water</i> / woda wewnątrzkomórkowa
IL-6	– <i>Interleukin-6</i> / Interleukina-6
KDIGO	– <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KTx	– <i>kidney transplantation</i> / przeszczep nerki
KTRs	– <i>kidney transplant recipients</i> / biorcy przeszczepu nerki
LCFA	– <i>long chain fatty acids</i> / długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
LDL	– <i>low-density lipoprotein</i> / lipoproteina o niskiej gęstości
LTI	– <i>Lean tissue index</i> / wskaźnik beztłuszczowej masy ciała
LTM	– <i>Lean tissue mass</i> / beztłuszczowa masa ciała
LVH	– <i>left ventricular hypertrophy</i> / przerost lewej komory serca
LVMi	– <i>left ventricular mass index</i> / wskaźnik masy lewej komory serca
MMEF	– <i>maximal mid-expiratory flow</i> / maksymalny przepływ środkowowydechowy
MUFA	– <i>monounsaturated fatty acids</i> / jednonienasycone kwasy tłuszczowe
NO	– <i>nitric oxide</i> / tlenek azotu
OH	– <i>overhydration</i> / przewodnienie
oxLDL	– <i>oxidized low-density lipoprotein</i> / oksydowane formy cholesterolu LDL
PET	– <i>pre-emptive transplantation</i> / przeszczep wyprzedzający
PEF	– <i>peak expiratory flow</i> / szczytowy przepływ wydechowy
PChN	– Przewlekła Choroba Nerek
PChNP	– Przewlekła Choroba Nerki Przeszczepionej
PTDM	– <i>Post transplant diabetes mellitus</i> / cukrzyca potransplantacyjna
PTH	– <i>parathormon</i> / parathormon
PUFA	– <i>polyunsaturated fatty acids</i> / wielonienasycone kwasy tłuszczowe

SFA	– <i>saturated fatty acids</i> / nasycone kwasy tłuszczowe
SGA	– <i>Subjective Global Assessment</i> / Skala Subiektywnej Globalnej Oceny Stanu Odżywienia
TBW	– <i>total body water</i> / woda całkowita
TC	– <i>total cholesterol</i> / cholesterol całkowity
TG	– <i>triglycerides</i> / triglicerydy
TNF- α	– <i>tumor necrosis factor α</i> / czynnik martwicy nowotworu α
VLCFA	– <i>very long chain fatty acids</i> / bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
%pv	– <i>percentage of predicted normal values</i> / procent przewidywanej normalnej wartości

STRESZCZENIE

Transplantacja nerki, jest najlepszą znaną metodą leczenia nerkozastępczego, poprawiającą zarówno jakość życia pacjentów, jak i prognozowany czas przeżycia, jednak nie jest to metoda doskonała – niesie ze sobą możliwość wystąpienia powikłań, kształtujących ryzyko wstąpienia chorób, zagrażających życiu oraz wpływających na funkcję przeszczepionego narządu, w tym chorób sercowo-naczyniowych.

Grupa badana liczyła łącznie 132 osoby, które przebyły zabieg przeszczepienia nerki, będące we wczesnym (<1 miesiąc) lub późnym okresie po operacji. Nadrzędnym celem badania była ocena znaczenia wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych – szczególnie asymetrycznej dimetyloargininy i czynnika wzrostu fibroblastów 23, także w charakterze predyktorów utraty funkcji przeszczepu, ponadto wśród badanych parametrów znalazły się: nawyki żywieniowe, przyrost masy ciała po zabiegu, komponenty składu masy ciała, otyłość, niedożywienie, stan zapalny, profil kwasów tłuszczowych oraz częstość występowania chorób kardiologicznych w badanej grupie chorych.

Parametry antropometryczne oraz skład masy ciała zbadane zostały przy użyciu wagi elektronicznej, dynamometru ręcznego oraz metodą bioimpedancji elektrycznej, natomiast ADMA, FGF-23, hs-CRP oraz IL-6 zostały ocenione według metody immuno-enzymatecznej (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Profil kwasów tłuszczowych w organizmie oznaczony został przy zastosowaniu metody chromatografii gazowej ze spektrometrią mas. W oparciu o obniżoną wartość wskaźnika beztłuszczowej masy ciała (LTI, *lean tissue index*) oraz obniżoną siłę ścisku mięśni dłoni rozpoznano sarkopenię, natomiast nawyki dietetyczne zbadano kwestionariuszem częstotliwości spożycia żywności (FFQ6, *Food Frequency Questionnaire 6*).

Choroby sercowo-naczyniowe dotyczyły 31,8% uczestników grupy badanej. Istotną statystycznie, pozytywną korelację zidentyfikowano pomiędzy FGF-23 a markerami stanu zapalnego (hs-CRP, IL-6), natomiast negatywną z funkcją filtracyjną nerek (eGFR-CKD EPI, eGFR-MDRD). W przypadku asymetrycznej dimetyloargininy, uzyskane wyniki wskazują na istnienie korelacji pomiędzy ADMA a albuminą w surowicy ($r=-0,41$; $p<0,05$), oxLDL ($r=-0,42$; $p<0,05$) oraz stanem nawodnienia organizmu (OH%, $r=0,28$; $p<0,05$). Tendencja do przyrostu masy ciała po zabiegu była powiązana z koniecznością stosowania immunosupresji, obniżoną aktywnością fizyczną oraz nieprawidłową dietą. W porównaniu do osób zdrowych, profil kwasów

tłuszczowych w organizmie biorców wskazywał na istotne zaburzenia w poziomie kwasów tłuszczowych rozgałęzionych, jednonienasyconych i wielonienasyconych n-6.

Stan odżywienia pacjentów, profil kwasów tłuszczowych, markery stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (ADMA, FGF-23) są zdecydowanie zaburzone w populacji stabilnych biorców przeszczepu nerki.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the most effective, known method of renal replacement therapy, providing better quality of life and improving survival prognosis. However, common prevalence of atherogenic dyslipidemia, hypertension and post transplant diabetes mellitus, alterations of the fatty acids profile and body composition parameters as well as immunosuppressive therapy, could play a role in the future complications, observed in kidney transplant recipients. Kidney transplanted patients are at increased risk of graft lost and development of cardio-vascular disease, leading to high general and cardio-vascular mortality.

The study population included 132 patients, both in early and late period after transplantation procedure. The purpose of the study was to investigate the ADMA and FGF-23 significance as biomarkers of cardiovascular risk or predictors of graft failure. Moreover, nutritional habits, body composition and prevalence of obesity, malnutrition and sarcopenia, abnormalities in fatty acids profile, inflammation status and prevalence of cardio-vascular diseases in this group of kidney transplant recipients (KTRs).

Anthropometry and body composition measurements were performed using electronic-scale, dynamometer, and bioimpedance analyses. ADMA, FGF-23, hs-CRP and IL-6 were assessed by the enzyme-linked immunoassay method (ELISA), while fatty acids profile was analysed by gas chromatography-mass spectrometry. Sarcopenia was assessed based on decreased LTI and decreased handgrip strength, dietary habits were evaluated by the Food Frequency Questionnaire(FFQ6).

The prevalence of Cardiovascular diseases (CVDs) was identified in 31,8% of KTRs. The significant positive correlation between FGF-23 levels and inflammatory markers(hs-CRP, IL-6) and negative with overall index of renal function (eGFR-CKD EPI, eGFR-MDRD) was confirmed. Additionally, obtained results suggested a correlation between ADMA and serum albumin ($r=-0.41$, $p<0.05$), oxLDL ($r=-0.42$, $p<0.05$) and overhydration (OH%, $r=0.28$, $p<0.05$). In comparison to healthy subjects the content of branched chain FA, monounsaturated FA, and n-6 polyunsaturated FA was profoundly altered in KTRs, especially in the group of patients with impaired graft function. Excessive body weight is associated with immunosuppressive therapy, diminished physical activity, and abnormal diet.

Nutritional status, fatty acids profile, inflammation and endothelial dysfunction markers (ADMA, FGF-23) are considerably altered in stable kidney transplant recipients.

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek wpływa na wzrost ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, również na etapie leczenia nerkozastępczego w tym przeszczepienia nerki, dlatego powikłania kardiologiczne stanowią główną przyczynę śmierci pacjentów po zabiegu transplantacji oraz są powodem utraty przeszczepu, w efekcie zgonu z funkcjonującym grafem [1]. Osoby, które uzyskały przeszczep nerki, są narażone na czynniki mogące sprzyjać wystąpieniu powikłań metabolicznych, które w dalszej kolejności mogą prowadzić do epizodów sercowo-naczyniowych, determinujących szansę przeżycia biorcy oraz czas funkcjonowania z przeszczepionym narządem.

Tendencja do przyrostu masy ciała, pojawiająca się po zabiegu przeszczepienia nerki i kształtująca się na poziome około 10% początkowej masy ciała, w następstwie poprawy apetytu, liberalizacji zaleceń dietetycznych, insulinooporności oraz leczenia glikokortykosteroidami, może doprowadzić do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) [2]. Współistniejąca cukrzyca potransplantacyjna istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia infekcji, jak i ostrego odrzucenia przeszczepionego narządu, a także na śmiertelność z powodów kardiologicznych [3,4]. Omawiana praca obejmuje analizę czynników zwiększonego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, również z zakresu pozostałych zaburzeń metabolicznych jak współistniejące nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, czy nieprawidłowy profil kwasów tłuszczowych w organizmie biorców przeszczepu nerki. Uwzględnia też rolę markerów stanu zapalnego, progresji zmian miażdżycowych, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego czy procesu kalcyfikacji naczyń krwionośnych (m.in. hs-CRP, IL-6, ADMA, FGF-23).

W ostatnich latach trwają badania nad nowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – asymetryczną dimetyloargininą (ADMA, *Asymmetric dimethylarginine*) oraz czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *Fibroblast growth factor 23*). ADMA jest endogennym inhibitorem śródbłonnej syntazy tlenu azotu (NOS, *Nitric Oxide Synthase*) oraz markerem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, dlatego należy ona do grupy czynników zwiększających podatność na rozwój zmian miażdżycowych [5,6]. Czynnikiem modulującym gospodarkę wapniowo-fosforanową jest FGF-23, którego efektem działania jest utrzymaniu adekwatnego stężenia fosforanów w surowicy krwi [7]. FGF-23 może stanowić dodatkowy element w ocenie równowagi procesów mineralnych i kostnych w populacji pacjentów z dysfunkcją nerek, umożliwiający

rozpoznanie ewentualnych zaburzeń w metabolizmie tkanki kostnej, które są również istotne dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego [7, 8].

Kontynuacja badań nad istotą czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, może uzupełnić dotychczasową wiedzę i poprawić metody kompleksowej opieki nad chorym, uwzględniając rolę interwencji dietetycznej w ogólny stan zdrowia, stan odżywienia, edukację i samokontrolę pacjenta.

CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU NAUKOWEGO

Cele niniejszej rozprawy:

- Analiza wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, występujących w populacji pacjentów z przeszczepieniem nerki ze szczególnym uwzględnieniem roli oraz charakterystyki markerów stanu zapalnego, ADMA i FGF-23.
- Charakterystyka częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych w badanej populacji biorców przeszczepu.
- Ocena stanu odżywienia, składu masy ciała, nawyków żywieniowych oraz stopnia przyrostu masy ciała wśród chorych z przeszczepieniem nerki.
- Analiza zaburzeń w profilu kwasów tłuszczowych w organizmie biorców oraz ich wpływu na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
- Ocena wpływu palenia wyrobów tytoniowych na funkcje układu oddechowego oraz przeszczepionego narządu w populacji pacjentów po zabiegu transplantacji nerki.

Cele rozprawy zostały zrealizowane w cyklu dziewięciu doniesień opublikowanych w latach 2017-2022 na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych.

Rozprawę doktorską stanowią:

1. Artykuł poglądowy:

[Publikacja 1]

Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2018) Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki. Forum Nefrol. 11(4): 250-255.

W artykule poglądowym, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, opisany został problem otyłości w wybranych stadiach rozwoju Przewlekłej Choroby Nerek, w tym na etapie leczenia nerkozastępczego – uwzględniono kwestię nadmiaru oraz przyrostu masy ciała, wśród pacjentów dializowanych (HD, DO) oraz po zabiegu przeszczepienia nerki (KTx). W ramach artykułu omówione zostały również zagadnienia związane z:

- występowaniem otyłości wśród kandydatów do zabiegu przeszczepienia nerki,
- wpływem leczenia immunosupresyjnego na pooperacyjny przyrost masy ciała,
- konsekwencjami nadmiaru masy ciała w aspekcie przeżycia biorecy i przeszczepu.

2. Prace oryginalne:

[Publikacja 2]

Wołoszyk-Chojecka P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Puchalska-Reglińska E., Dębska-Ślizień A. (2022) Prevalence of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflammatory markers. *Acta Biochim Pol.* 69(4):847-854.

[Publikacja 3]

Czaja-Stolc S., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Chmielewski M., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A. (2022) Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study. *Transplantation.* 3(2): 130-138.

[Publikacja 4]

Wasilewska E., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Jassem E., Dębska-Ślizień A. (2021) Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney function after successful kidney transplantation - A single-centre pilot study. *Acta Biochim Pol.* 68(4):717-724.

[Publikacja 5]

Mika A., Halinski Ł.P., Sledzinski T., Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Dardzinska J., Dębska-Ślizień A., Chmielewski M. (2021) Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients. *Nutrients.* 13(3): 805.

[Publikacja 6]

Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2020) Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 52(8): 2352-2356.

[Publikacja 7]

Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A., Jankowska M., Dębska-Ślizień A. (2018) Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 50(6): 1786-1789.

SYNTETYCZNE OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki zawarte w publikacjach wchodzących w skład rozprawy.

Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki. Forum Nefrologiczne 2018, 11(4): 250-255.

Otyłość jest znanym czynnikiem ingerującym w postęp Przewlekłej Choroby Nerek – działania nefroprotekcyjne, obejmujące również zalecenia dietetyczne, mają na celu normalizację masy ciała pacjenta i tym samym, spowolnienie rozwoju choroby.

Sugerowana, prawidłowa masa ciała pacjentów z dysfunkcją nerek powinna znajdować się w zakresie 23,0-24,9 według wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index), natomiast wartości przekraczające ten przedział interpretowane są jako nadwaga (BMI 25,0–29,9) bądź otyłość odpowiednio I, II, i III stopnia (BMI ≥ 30 ; ≥ 35 ; ≥ 40). Nadmierna masa ciała (nadwaga, otyłość) w zależności od etapu PChN może być postrzegana zarówno jako czynnik pozytywny, jak i negatywny. Badanie *Outcomes and Practice Patterns Study* [9, 10] przeprowadzone w grupie pacjentów hemodializowanych, wykazało lepszą przeżywalność pacjentów cechujących się nadwagą lub otyłością I i II stopnia w stosunku do osób o prawidłowej lub obniżonej masie ciała. Relacja pomiędzy BMI a parametrami składu ciała, takimi jak beztłuszczowa masa ciała, tkanka tłuszczowa czy woda – najlepiej prezentuje rzeczywisty stan pacjentów. Osoby o obniżonej masie mięśniowej, nawet przy jednoczesnej nadwadze czy otyłości mogą prezentować niższą przeżywalność niż osoby niedożywione, u których nie nastąpiła jeszcze utrata masy mięśniowej – co podkreśla trudną sytuację pacjentów z otyłością sarkopeniczną.

Otyłość u potencjalnych biorców przeszczepu nerki stanowi utrudnienie dla technicznych aspektów przebiegu operacji chirurgicznej, dodatkowo wydłużając czas trwania zabiegu oraz zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych w tym infekcyjnych, które dodatkowo korelują ze zwiększoną częstością utraty graftu [11, 12].

Biorcy zidentyfikowani jako otyli, przed zabiegiem przeszczepienia, bardziej narażeni są na wystąpienie opóźnionej funkcji graftu (DGF, delayed graft function) oraz incydentu ostrego odrzucenia przeszczepu (m.in. w następstwie niedoszacowania dawki leków immunosupresyjnych)[11]. Przyrost masy ciała w okresie pooperacyjnym do stopnia otyłości, niesie ze sobą negatywne następstwa metaboliczne jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia oraz zwiększa ryzyko powikłań kardiologicznych, takich jak

zastoinowa niewydolność serca, zawał serca czy migotanie przedsionków [11, 13]. Istotnym parametrem dla ryzyka ostrego odrzucenia przeszczepu według Wang i wsp. może okazać się również rozmiar graftu warunkowany przez BMI dawcy – szczególnie jeśli BMI dawcy przeszczepu jest znacząco wyższe niż BMI biorcy [14].

Przyrost masy ciała po zabiegu przeszczepienia nerki następuje szczególnie w okresie pierwszych 6-12 miesięcy funkcjonowania ze zdrowym narządem [14]. W badaniu przeprowadzonym przez Marcén i wsp. [15], rok po udanym zabiegu liczba biorców z problemem otyłości uległa podwojeniu, natomiast wybrany schemat leczenia immunosupresyjnego w różnym stopniu kształtował wielkość rocznego przyrostu masy ciała. Wzrost masy ciała po zabiegu transplantacji nerki ($BMI \geq 25,0$), powiązany z nadmiernym przyrostem tkanki tłuszczowej oraz zaburzeniem wskaźnika leptyna/adiponektyna, może przyczyniać się do wystąpienia przyszłych powikłań kardiologicznych [16].

Gorsze rokowanie wciąż najbardziej dotyczy tych pacjentów, którzy oczekują na zabieg transplantacji nerki, niż przeszczepienie nerki otyłemu biorcy.

Prevalence of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflammatory markers. Acta Biochim Pol., 2022, 69(4): 847-854.

Liczne czynniki kumulujące się wraz z postępem przewlekłej choroby nerek mogą przyczyniać się do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, finalnie doprowadzając do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych – wiodącej przyczyny śmierci w populacji pacjentów po zabiegu transplantacji nerki.

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) rozpatrywana jest w kategorii zarówno czynnika ograniczającego biodostępność tlenu azotu w środowisku wewnątrznaczyniowym poprzez funkcję inhibitora endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), jak również markera do oceny ryzyka dysfunkcji endotelium i postępu zmian miażdżycowych. Wysoki poziom ADMA w krwiobiegu, może dodatkowo zaburzać pracę nerek w efekcie nieprawidłowego przepływu krwi, nadciśnienia w naczyniach kłębuszków nerkowych oraz akumulacji sodu [17, 18]. Badania potwierdzają istnienie związku pomiędzy ADMA a podwyższonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z przyczyn kardiologicznych [18, 19] oraz utraty graftu w populacji biorców przeszczepu nerki [20].

Dysfunkcja śródbłonna (ED, endothelial dysfunction) jest pierwszą fazą inicjującą proces uszkodzenia naczynia krwionośnego i rozwoju zmian miażdżycowych, w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, dodatkowo dochodzi do zaburzonej homeostazy fosforanów, hiperfosfatemii oraz niejednokrotnie do procesu kalcyfikacji naczyń krwionośnych [21]. Podwyższone stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *Fibroblast growth factor-23*) może bezpośrednio wpływać na proces włóknienia nerek, natomiast pośrednia zdolność FGF-23 do supresji 1,25-dihydroksywitaminy D oraz promocji cytokin prozapalnych może pogarszać funkcję nerek i przyspieszać postęp choroby [22].

Celem badania była ocena znaczenia ADMA i FGF-23 jako markerów ryzyka powikłań kardiologicznych, utraty funkcji przeszczepu oraz progresji przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP) w grupie biorców (KTRs, *kidney transplant recipients*).

W badaniu udział wzięło 132 stabilnych klinicznie KTRs, natomiast grupa kontrolna liczyła 40 osób (stadium 3-5 PChN). Średni wiek grupy badanej wynosił 51 lat ($\pm 13,57$; zakres wieku 20-75 lat). Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała trójlekowy schemat leczenia immunosupresyjnego, opartego o glikokortykosteroidy. Średni czas od momentu uzyskania przeszczepu wynosił 39 miesięcy ($\pm 61,5$), natomiast średnia wartość oszacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) według CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*) utrzymywała się na poziomie $45,2 \pm 24,9$ ml/min/1.73m². Choroby sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako miażdżyca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niewydolność serca, arytmia serca dotyczyły 31,8% KTRs, jednocześnie u 88,4% badanej populacji zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze. Choroby współistniejące, takie jak cukrzyca oraz nadwaga i otyłość, dotyczyły odpowiednio 31,0% oraz 20,8% i 35,4% pacjentów po przeszczepie. Cukrzyca potransplantacyjna rozwinęła się w przypadku około 15% pacjentów. Spośród wielu parametrów laboratoryjnych wybranych do diagnostyki warto wymienić wysokoczułe białko C-reaktywne (hs-CRP, *High sensitive C-reactive protein*), asymetryczną dimetyloargininę (ADMA, *Asymmetric dimethylarginine*), czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *Tumor necrosis factor α*) oraz oksydowane formy cholesterolu o niskiej gęstości (oxLDL, *Oxidized low-density lipoprotein*), czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor-23*) i interleukinę-6 (IL-6, *interleukin-6*).

Dodatkowo ocenie podlegały parametry antropometryczne, takie jak: masa ciała (BM, body mass), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód ramienia i talii. Stan odżywienia pacjentów został oceniony w oparciu o subiektywną, globalną skalę do oceny stanu odżywienia (7-SGA, *7-point subjective global assessment*), klasyfikującą ryzyko niedożywienia pacjenta według następującej, 7-punktowej skali:

- 6-7 – prawidłowy stan odżywienia (brak ryzyka niedożywienia),
- 3-5 – łagodne niedożywienie (ryzyko niedożywienia),
- 1-2 – niedożywienie.

Analizie, metodą bioimpedancji elektrycznej przy zastosowaniu aparatury BCM (*Body Composition Monitor*, Fresenius SA), podlegały następujące parametry składu masy ciała:

- beztłuszczowa masa ciała (LTM, *lean tissue mass*) i wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (LTI, *lean tissue index*);
- masa tkanki tłuszczowej (FAT, *fat tissue mass*) i wskaźnik tkanki tłuszczowej (FTI, *fat tissue index*);
- całkowita woda w organizmie (TBW, *total body water*), woda wewnątrzkomórkowa (ICW, *intracellular water*), woda zewnątrzkomórkowa (ECW, *extracellular water*), stosunek wody zewnątrzkomórkowej do wody wewnątrzkomórkowej (E/I, *extracellular/intracellular water ratio*) oraz stopień przewodnienia (OH, *overhydration*).

Wyniki oceny antropometrycznej w badanej grupie chorych wykazały, że wskaźnik masy ciała (BMI) dodatkowo koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej ($r=0,54$; $p<0,05$), obwodem ramienia ($r=0,79$; $p<0,05$) oraz talii ($r=0,84$; $p<0,05$). Średnia zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie biorców wynosiła $34,20\pm 8,98\%$ natomiast FTI kształtował się na poziomie $12,40\pm 4,55$ kg/m^2 podczas gdy LTI wynosił $12,68\pm 2,50$ kg/m^2 . Ponad 35% pacjentów, w oparciu o wyniki BMI, wykazywało nadwagę, natomiast blisko 21% otyłość. Biorcy przeszczepu, u których wykazano zaburzenia w składzie masy ciała, na które składały się nadwaga bądź otyłość (BMI ≥ 25), przy jednocześnie obniżonym wskaźniku beztłuszczowej masy ciała < 12 (LTI; $11,56\pm 1,37\text{kg/m}^2$) i podwyższonym wskaźniku tkanki tłuszczowej > 14 (FTI; $16,59\pm 3,89\text{kg/m}^2$) – prezentowali istotnie statystycznie, około 2-krotnie podwyższony poziom hs-CRP ($6,51\pm 4,68\text{mg/L}$ vs. $3,14\pm 3,14\text{mg/L}$) w porównaniu do biorców o prawidłowym zakresie powyżej wymienionych parametrów (BMI <25 , LTI >12 , FTI <14).

Markery stanu zapalnego oraz uszkodzenia śródbłonka nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badaną a kontrolną – wyłącznie poziom FGF-23 był wyraźnie podwyższony w grupie biorców. Zauważono ujemną korelację pomiędzy stężeniem ADMA ($r=-0.41$, $p<0.05$) a albuminą w surowicy oraz dodatnią korelację z stanem przewodnienia organizmu (OH%, $r=0.28$, $p<0.05$). Terapia farmakologiczna statynami i/lub ACE-i była znacząco związana z niższymi poziomami ADMA wśród biorców (bez statyn $1,0\pm 0,31$ vs. ze statynami $0,79\pm 0,24$; bez ACE-i $0,99\pm 0,3$ vs. z ACE-i $0,75\pm 0,3$ $\mu\text{M/L}$, $p<0.05$). Stwierdzona została również pozytywna korelacja pomiędzy FGF-23 a hs-CRP i IL-6 oraz negatywna z eGFR-CKD EPI. Wielowymiarowy model regresji potwierdził, że stan odżywienia oceniony według SGA oraz stężenie albuminy w surowicy krwi, może mieć istotny wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych w badanej grupie biorców przeszczepu nerki.

Tabela 1. zawiera informacje dotyczące stężenia wybranych markerów stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka w grupie badanej i kontrolnej, natomiast tabela 2. wyszczególnia korelacje rang Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami. Rycina 1. prezentuje korelację pomiędzy FGF-23 a hs-CRP w badanej grupie KTRs.

Stan odżywienia, stężenie markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonka naczyniowego są zdecydowanie zaburzone w grupie pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. Prezentowane badanie podkreśla problematykę nietradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z przeszczepieniem nerki.

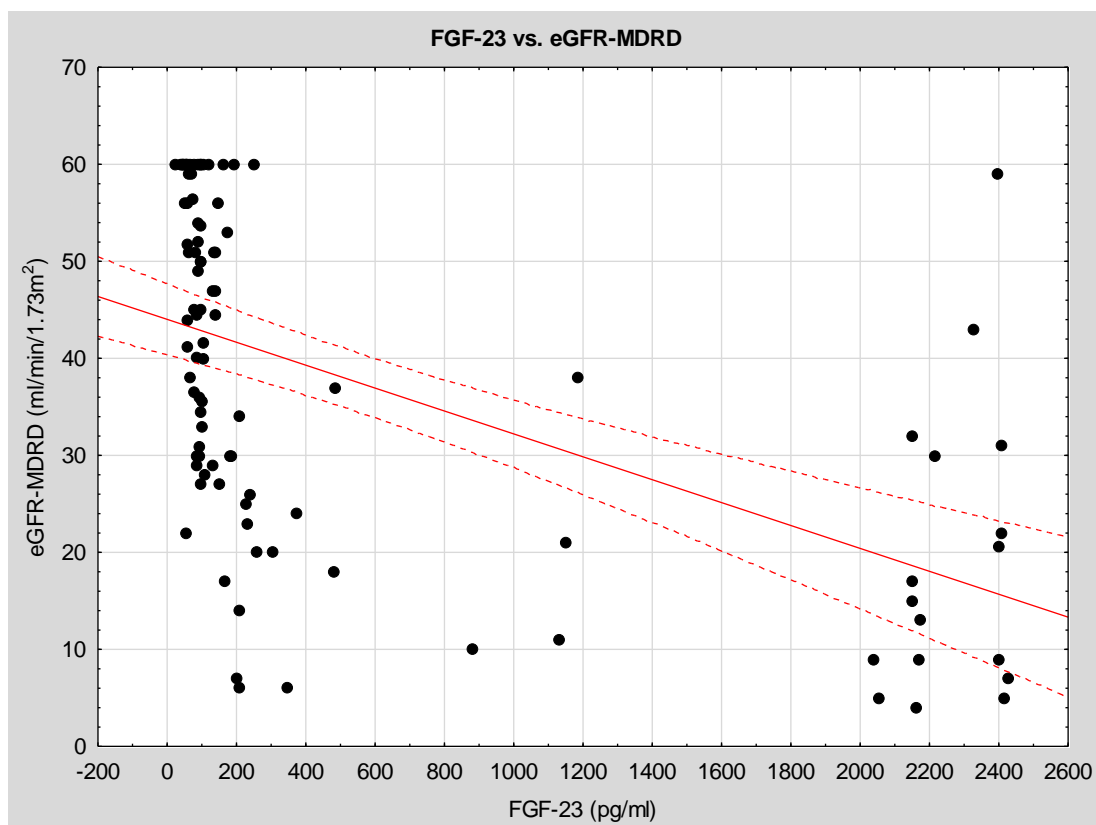
Tabela 1. Markery stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka naczyniowego		
	Grupa badana	Grupa kontrolna
hs-CRP (mg/L)	4,88 ± 4,15	5,55 ± 3,71
IL-6 (pg/ml)	10,58 ± 16,48	14,95 ± 18,55
ADMA ($\mu\text{M/L}$)	0,96 ± 0,31	0,90 ± 0,68
FGF-23 (pg/ml)	573,29 ± 847,12*	258,68 ± 360,87*
TNF-α	6,88 ± 5,37	NT
oxLDL (U/L)	187,20 ± 280,52	NT

***p<0.05;**
 ADMA asymetryczna dimetyloarginina; FGF-23 czynnik wzrostu fibroblastów 23; IL-6 interleukina 6; TNF- α czynnik martwicy nowotworu alfa; CRP białko C-reaktywne; hs-CRP wysokoczułe białko C-reaktywne; oxLDL oksydowane formy lipoprotein o niskiej gęstości; NT-nie testowane

Tabela 2. Korelacje rang Spearmana wybranych parametrów ($p < 0,05$)

	ADMA	FGF-23	hs-CRP	IL-6	FTI	LTI
IL-6	R=0,088 (NS)	R=0,388	R=0,533	-	R=0,329	R=-0,326
eGFR-MDRD	R=-0,008 (NS)	R=-0,661	R=-0,420	R=-0,324	R=-0,254	R=0,080 (NS)
Albumin	R=-0,410	R=-0,350 (NS)	R=-0,133 (NS)	R=-0,177 (NS)	R=0,358	R=0,120 (NS)
Proteinuria	R=0,354	R=0,597	R=0,207 (NS)	R=0,261 (NS)	R=-0,207 (NS)	R=0,178 (NS)

ADMA asymetryczna dietyloarginina; eGFR-MDRD oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej według The Modification of Diet in Renal Disease; FGF-23 czynnik wzrostu fibroblastów 23; FTI wskaźnik tkanki tłuszczowej; hs-CRP wysokoczule białko C-reaktywne; IL-6 interleukina 6; LTI wskaźnik beztłuszczowej masy ciała; NS nieistotne statystycznie



Rycina 1. Korelacja rang Spearmana pomiędzy eGFR-MDRD a FGF-23.

Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study. *Transplantation*, 2022, 3(2): 130-138.

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią wiodącą przyczynę śmierci pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, natomiast przyczynę ich rozwoju kształtują tradycyjne i nietradycyjne czynniki ryzyka [23-25]. Wśród nietradycyjnych czynników ryzyka powikłań kardiologicznych warto podkreślić rolę stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, toksyn mocznicowych, zaburzeń stanu odżywienia czy obecności we krwi w wysokim stężeniu asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), także stosowanie leków immunosupresyjnych w tym glikokortykosteroidów oraz postęp przewlekłej choroby nerki przeszczepionej dodatkowo potęguje to ryzyko [26-28].

Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego jest ściśle powiązana z rozwojem powikłań kardiologicznych. ADMA negatywnie oddziałuje na funkcje endotelium poprzez mechanizm ograniczający biodostępność tlenku azotu (NO) w świetle naczynia [29], natomiast FGF-23 jest związany z ogólnym ryzykiem śmierci oraz zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [30].

W badaniu uczestniczyło 46 stabilnych biorców przeszczepu nerki w wieku $50,8 \pm 15,4$ lat. Średni czas od zabiegu transplantacji wynosił 69 miesięcy (mediana 51 miesięcy) – badanie dotyczyło zatem osób zdecydowanie w późnej fazie po przeszczepieniu, natomiast grupę kontrolną stanowiły 23 zdrowe osoby.

W ramach projektu ocenie podlegał stan odżywienia uczestników (skala SGA) oraz wybrane parametry antropometryczne i składu masy ciała oraz laboratoryjne zamieszczone w tabeli 3. charakteryzującej uczestników badania.

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej		
Wybrane parametry	Grupa badana	Grupa kontrolna
BMI (kg/m ²)	26,25 ± 3,51	24,39 ± 4,25
FT (%)	30,28 ± 9,73	26,41 ± 6,7*
LBM (%)	64,5 ± 14,8	66,3 ± 9,8
Prealbumina (mg/dl)	27,83 ± 7,3	33,52 ± 9,23*
Albumina (g/l)	38,54 ± 3,8	43,56 ± 2,43*
ADMA (μmol/l)	0,75 ± 0,36	0,32 ± 0,17*
FGF-23 (pg/ml)	115,71 ± 66,18	64,11 ± 18,58*
oxLDL (mg/ml)	617,22 ± 535,36	206,48 ± 61,13
Kreatynina (mg/dl)	1,44 ± 0,42	0,83 ± 0,21

eGFR CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	42,32 ± 10,97	78,0 ± 5,0*
TC (mg/dl)	196,03 ± 35,2	186,3 ± 23,11
HDL (mg/dl)	50,0 ± 14,41	52,1 ± 15,1
LDL (mg/dl)	125,55 ± 32,2	130,15 ± 47,41
TG (mg/dl)	135,9 ± 62,5	100,78 ± 52,2
hs-CRP (mg/l)	4,2 ± 3,96	1,8 ± 1,5*
* p<0.05; Wskaźnik masy ciała (BMI, <i>body mass index</i>); Tkanka tłuszczowa (FT, <i>fat tissue</i>); Beztłuszczowa masa ciała (LBM, <i>lean body mass</i>); Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, <i>asymmetric dimethylarginine</i>); Czynniki wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, <i>fibroblast growth factor 23</i>); Oksydowane formy lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL, <i>oxidized low density lipoprotein</i>); Oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, <i>estimated glomerular filtration rate</i>); Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, <i>high density lipoprotein</i>); Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, <i>low density lipoprotein</i>); Triglicerydy (TG, <i>triglyceride</i>); Wysokoczułe białko C-reaktywne (hs-CRP, <i>high sensitive C-reactive protein</i>)		

Nadmierną masę ciała (BMI>25) prezentowało łącznie 65,2% KTRs przy czym otyłość dotyczyła 23,2% ogółu badanych. Niespełna 5% pacjentów zakwalifikowano jako niedożywionych na podstawie wyniku BMI, natomiast według skali 7-SGA około 39% KTRs uznano za łągodnie niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem.

Stężenie asymetrycznej dimetyloargininy, czynnika wzrostu fibroblastów 23 oraz wysokoczułego białka C-reaktywnego było zdecydowanie wyższe w grupie badanej w porównaniu do zdrowych uczestników, podczas gdy poziom oksydowanych form cholesterolu LDL pozostawało na zbliżonym poziomie w obu przypadkach. Biocyty przeszczepu nerki (n=17), w przypadku których stwierdzono stężenie ADMA>0.66 μmol/l, posiadali wyższe stężenie hs-CRP we krwi oraz niższy wskaźnik filtracji kłębuszkowej w porównaniu do pozostałych uczestników grupy badanej, odpowiednio 6,7±5,0 vs 3,7±3,6 oraz 39,3±13,2 vs 44,0±9,5. Czynniki wzrostu fibroblastów 23 dodatkowo korelował ze stężeniem hs-CRP (R=0,4; p<0,05), natomiast negatywnie z wynikiem eGFR CKD-EPI (R=- 0,5; p<0,05). Dodatkowo pacjenci, u których występowała cukrzyca, charakteryzowali się wyższym stężeniem asymetrycznej dimetyloargininy (0,82μmol/l) w krwioobiegu w porównaniu do biocytów przeszczepu, u których cukrzyca nie potwierdzona (0,68μmol/l). Wielowymiarowy model regresji wykazał związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a podwyższonym stężeniem ADMA i hs-CRP, jednocześnie podobnego związku nie wykazano dla FGF-23.

Szczególnie istotne zaburzenia stężeń dla asymetrycznej dimetyloargininy i czynnika wzrostu fibroblastów 23 zostały wykazane w grupie pacjentów z cukrzycą, obniżoną funkcją nerek oraz biochemicznymi oznakami stanu zapalnego (hs-CRP>3

mg/l). Nieprawidłowości dotyczące dysfunkcji śródbłonka, utrzymującego się stanu zapalnego czy nadmiernej masy ciała – często przy jednoczesnym niezadowalającym stanie odżywienia, występują także u pacjentów po udanym zabiegu przeszczepienia nerki.

Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney function after successful kidney transplantation – A single-centre pilot study. Acta Biochim Pol., 2021, 68(4):717-724.

Przewlekła choroba nerek nie pozostaje bez wpływu na funkcjonowanie innych narządów w tym układu oddechowego. Powikłania pulmonologiczne nasilają się znacząco w grupie pacjentów dializowanych – obrzęk śródmiąższowy i pęcherzykowy, nadciśnienie płucne, hemosyderoza, przewodnienie, przedwczesne zamknięcie dróg oddechowych, osłabienie mięśni oddechowych oraz niedopasowanie stosunku wentylacji do perfuzji to część z raportowanych w tej grupie chorych powikłań [31-34]. Zabieg transplantacji nerki jest aktualnie najskuteczniejszą znaną metodą leczenia nerkozastępczego, zdecydowanie poprawiającą jakość oraz długość życia osób cierpiących z powodu przewlekłej choroby nerek [35], jednocześnie istnieją czynniki ryzyka – takie jak przede wszystkim palenie wyrobów tytoniowych, które również w tej grupie chorych wpływa niekorzystnie na przeżycie pacjenta, czas funkcjonowania z przeszczepem, rozwój choroby niedokrwiennej serca czy też wystąpienie zawału serca lub przewlekłej niewydolności serca [36-40]. Organizacja KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) uznała palenie papierosów jako niezależny czynnik ryzyka powyższych powikłań [41]. Pomimo zaleceń zaprzestania palenia tytoniu przed planowanym zabiegiem przeszczepienia nerki oraz po transplantacji, część pacjentów wciąż pozostaje aktywnymi palaczami [42].

W badaniu udział wzięło 55 biorców przeszczepu nerki (35 mężczyzn i 20 kobiet w wieku $50,7 \pm 13,7$ lat). Pacjenci zostali zakwalifikowani do odpowiednich podgrup w zależności od stopnia nasilenia nałogu:

- osoby wolne od nałogu nikotynowego,
- osoby palące nałogowo przed zabiegiem przeszczepienia nerki (minimum 5 paczko-lat, które zaprzestały palenia papierosów co najmniej 12 miesięcy przed terminem zabiegu),
- osoby aktualnie palące papierosy.

Wywiad przeprowadzony z każdym pacjentem dotyczył m.in. obecności uporczywego kaszlu utrzymującego się powyżej 8 tygodni, stopnia nasilenia duszności, oraz tolerancji wysiłku fizycznego.

Badanie spirometryczne z testem rozszerzalności oskrzeli zostało wykonane u wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów, wśród ocenianych parametrów do najważniejszych należały:

- nasiloną pojemność życiową (FVC, *forced vital capacity*),
- nasiloną pierwszosekundową objętość wydechow (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*),
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF, *peak expiratory flow*),
- maksymalny przepływ środkowowydechowy (MMEF, *maximal mid-expiratory flow*),
- stosunek FEV1/FVC,
- procent przewidywanej normalnej wartości (%pv, *percentage of predicted normal values*).

Nieprawidłowa funkcja płuc była definiowana jako:

- obturacja w warunkach $FEV1 < 80\%pv$ przy ilorazie FEV1/FVC zredukowanym do wartości $< 0,7$;

natomiast kryteria rozpoznania zaburzeń typu restrykcyjnego były spełnione gdy:

- $FVC < 80\%pv$ przy stosunku FEV1/FVC wynoszącego $\geq 0,7$

– zgodnie do rekomendacji wydanych przez ATS/ERS (*American Thoracic Society / European Respiratory Society*).

Dodatkowo w ramach badania, wykonane zostały pomiary antropometryczne takie jak: pomiar masy ciała, siły ścisku mięśni dłoni (dynamometr sprężynowy) oraz analiza komponentów składu masy ciała (przy użyciu aparatu BCM – *Body Composition Monitor*). Diagnostyka laboratoryjna dotyczyła wybranych parametrów – stężenia albuminy w surowicy krwi, poziomu kreatyniny we krwi, BUN, lipidogramu, morfologii krwi, CRP, IL-6, natomiast funkcja nerek została oceniona według eGFR CKD-EPI.

Wszyscy uczestnicy badania byli stabilni klinicznie oraz otrzymywali trójlekowy schemat leczenia immunologicznego. W badanej grupie biorców, 23 osoby (42% KTRs) posiadały epizod palenia papierosów w wywiadzie, a niemal połowa (12 osób), były obecnie palaczami. Osoby z nałogiem nikotynowym, wykazywały uzależnienie średnio

na poziomie 0.9 paczki papierosów w ciągu dnia oraz około 28.3 ± 15.2 paczko-lat. Wśród objętych badaniem, najczęściej występujących dysfunkcji układu oddechowego, wśród pacjentów z czynnym nałogiem (n=12), w stosunku do osób niepalących (n=32), znalazły się odpowiednio:

- nietolerancja wysiłku fizycznego (58% vs. 12,5%),
- uporczywy kaszel (41,6% vs. 9%),
- duszność (58% vs. 9%).

Na tle ogółu przebadanych osób (n=55), najczęściej zgłaszanym objawem była zredukowana tolerancja wysiłku fizycznego (22%) oraz duszność (18%). Ponadto w badaniu wykazano znaczące różnice pomiędzy czynnymi palaczami a osobami wolnymi od nałogu nikotynowego, w przypadku takich parametrów jak: FEV1, FEV1/FVC, PEF i MMEF. Ponad 70% pacjentów uzyskało prawidłowy wynik w badaniu spirometrycznym. Obniżoną sprawność układu oddechowego wykazana w przypadku 14 uczestników, przy czym 7 osób aktualnie paliło wyroby tytoniowe. Zaburzenia o charakterze obturacji dotyczyły 11 badanych, natomiast o cechach restrykcji – 4 osoby. Pozytywny test rozszerzalności oskrzeli stwierdzono u 4 biorców przeszczepu. Osoby z czynnym nałogiem nikotynowym zdecydowanie częściej prezentowały obturację oskrzeli oraz dolegliwości kliniczne – obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego, uporczywy kaszel czy duszność, w porównaniu do osób palących w przeszłości lub niepalących, dodatkowo uzyskiwały znacząco niższy wynik dla eGFR CKD-EPI oraz podwyższone stężenie IL-6. Parametry antropometryczne oraz pozostałe komponenty oceny laboratoryjnej, nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami.

Palenie wyrobów tytoniowych jest stosunkowo częste wśród biorców przeszczepu nerki, dodatkowo wpływa na osłabioną funkcję układu oddechowego oraz obecność stanu zapalnego. Niekorzystny wpływ palenia papierosów na funkcje graftu zaobserwowano jedynie w grupie czynnych palaczy – przed i po zabiegu przeszczepienia nerki.

Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients, Nutrients, 2021, 13(3), 805.

Choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelność z ich powodu dotyczy szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek [43] – niestety ryzyko powikłań kardiologicznych utrzymuje się także po udanym zabiegu przeszczepienia, również na tle aterogennej dyslipidemii, która jest charakterystyczna dla tej grupy chorych [44]. Zaburzony profil kwasów tłuszczowych w organizmie nie pozostaje bez wpływu, na progresję zmian miażdżycowych, dlatego obniżona zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) w organizmie przy jednoczesnym wysokim poziomie endogennych jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) może przyczyniać się do wzrostu ryzyka powikłań kardiologicznych – zarówno w populacji generalnej, jak i u osób z PChN [45, 46].

Wcześniejsze badania o zbliżonej tematyce wykazały, że pomimo zdecydowanej poprawy funkcji nerek, profil kwasów tłuszczowych w organizmie biorcy nie ulega spodziewanej normalizacji i pozostaje zaburzony [47, 48], natomiast celem aktualnego projektu była pogłębiona analiza profilu kwasów tłuszczowych w populacji KTRs w odniesieniu do osób zdrowych.

Grupa badana liczyła 198 stabilnych klinicznie KTRs w wieku 18-70 lat, podczas gdy grupę kontrolną stanowiło 48 osób o zbliżonej średniej wieku. Wywiad oraz historia medyczna pacjentów, dostarczyły informacji na temat stosowanej immunoterapii, przyjmowanych leków, obecności cukrzycy, nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych oraz stopnia wydolności nerek (eGFR CKD-EPI), natomiast ocenie laboratoryjnej poddano takie parametry jak hemoglobina, kreatynina, BUN, CRP, lipidogram, sód i potas. Do oceny stanu odżywienia posłużyła skala SGA, dodatkowo wykonano pomiar składu masy ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (LBM, FAT, LTI, FTI, TBW). W celu oceny zmian w profilu kwasów tłuszczowych (FA, *fatty acids*) pacjentów zakwalifikowano w odpowiednich podgrup w zależności od czasu od zabiegu przeszczepienia nerki (KTx):

- Tx 1 – czas od KTx \leq 1 miesiąca,
- Tx 12 – czas od KTx $>$ 1 miesiąc ale \leq 12 miesięcy od zabiegu,
- Tx $>$ 12 – czas od KTx $>$ 12 miesięcy.

Tabela 4. zawiera charakterystykę każdej z wymienionych powyżej podgrup.

Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej (Tx 1, 12, >12) i grupy kontrolnej				
Parametr	Grupa kontrolna	Tx 11	Tx 12	Tx > 12
Wiek (lata)	47,0 ± 2,03	51,8 ± 1,77	48,1 ± 2,46	51,7 ± 1,24
BMI	26,1 ± 0,592	25,5 ± 0,474	25,4 ± 0,818	26,2 ± 0,493
FTI (kg/m ²)	BD	11,2 ± 0,53	12,2 ± 0,70	12,7 ± 0,49
LTI (kg/m ²)	BD	13,5 ± 0,38	13,4 ± 0,37	13,0 ± 0,25
BUN (mg%)	15,4 ± 0,519	38,8 ± 2,732	29,8 ± 3,09	25,7 ± 1,08
Albumina (g/L)	40,2 ± 0,393	33,0 ± 0,585	35,9 ± 1,234	36,8 ± 0,643
Triglicerydy (mg/dL)	119 ± 8,48	202 ± 7,75	166 ± 12,12	176 ± 14,40
Cholesterol całkowity (mg/dl)	202 ± 6,22	216 ± 5,69	213 ± 9,22	198 ± 5,45
HDL (mg/dl)	54,6 ± 1,89	45,6 ± 1,37	49,0 ± 2,83	48,9 ± 1,59
LDL (mg/dl)	123 ± 5,68	138 ± 5,01	120 ± 6,88	120 ± 4,18
eGFR CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	79,7 ± 1,15	47,2 ± 3,25	52,9 ± 3,49	54,9 ± 2,03
p<0,05; NT – nie testowane, BD – brak danych, BMI Body Mass Index; BUN-Blood Urea Nitrogen; CKD-EPI Chronic Kidney Disease; eGFR estimated Glomerular Filtration Rate; FTI fat tissue index; HDL High density lipoprotein; LDL Low density lipoprotein; LTI lean tissue index				

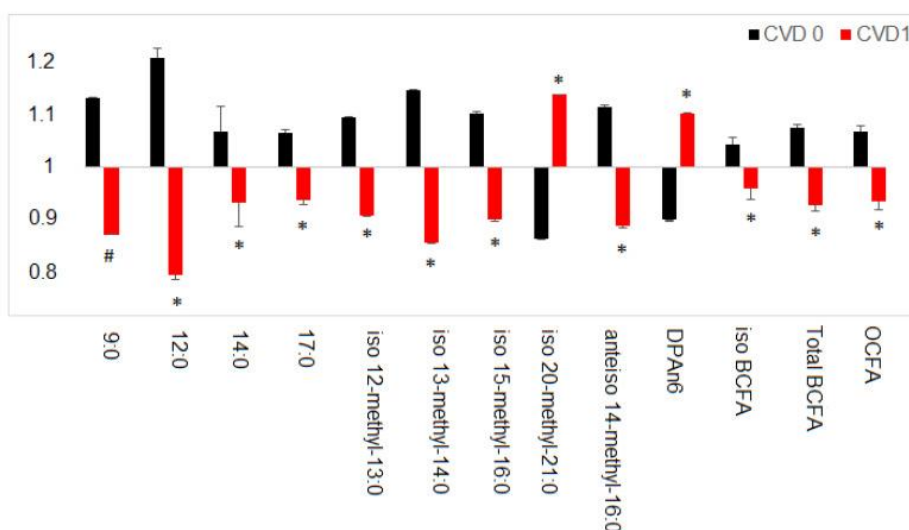
W przebadanej populacji pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, stwierdzono, że w porównaniu do osób zdrowych, cechują się one obniżonym poziomem cholesterolu HDL, obecnością hipertriglicydemii oraz licznymi zaburzeniami w profilu kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. Dodatkowo obniżony poziom wykryto w przypadku:

- długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA, *long chain fatty acids*) z wyjątkiem kwasu palmitynowego (16:0),
- bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA, *very long chain fatty acids*),
- wybranych kwasów tłuszczowych o rozgałęzionym łańcuchu (BCFA, *branched chain fatty acids*),
- (CPOA2H, cyclopropanoic acid 2-hexyl),
- prawie wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) – z wyjątkiem kwasu dokozaheksaenowego (DHA, *docosahexaenoic acid*, 22:6n3), dokozapentoenowego (DPAn-3, *docosapentaenoic acid*, 22:5n3) oraz kwasu adrenowego (AdA, *adrenic acid*, 22:4n6),

natomiast podwyższony poziom wykazano tylko w przypadku dwóch kwasów tłuszczowych należących do MUFA – palmitoleinowego (16:1) oraz oleinowego (18:1).

Wyraźnie zaburzony profil kwasów tłuszczowych szczególnie wykazywali pacjenci zakwalifikowani do podgrupy Tx 1 – czyli biorcy we wczesnym, krótszym niż 1 miesiąc, okresie po zabiegu przeszczepienia nerki. Natomiast w pozostałych podgrupach (Tx12, Tx>12) wyniki dla poszczególnych kwasów tłuszczowych były porównywalne, zmierzające do normalizacji, ale jednocześnie odmienne od wyników osiąganych w grupie osób zdrowych. Ponadto całkowita zawartość objętych badaniem BCFA w podgrupie Tx 12, była zredukowana w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenie głównych kwasów tłuszczowych – kwasu palmitynowego (16:0), palmitoleinowego (16:1) i oleinowego (18:0) ulegało stopniowej redukcji wraz z czasem od zabiegu przeszczepienia nerki, natomiast w przypadku stężenia kwasów tłuszczowych należących do PUFA odnotowano ich zdecydowany wzrost – w podgrupie Tx >12 stężenie PUFA wzrosło porównywalnie do wyników odnotowanych u osób zdrowych. Pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki charakteryzuje obniżony poziom PUFA omega-3 i omega-6 oraz BCFA i VLCFA przy jednocześnie podwyższonym poziomie kwasów tłuszczowych MUFA.

Rycina 2 prezentuje istotne różnice w profilu kwasów tłuszczowych zaobserwowane w podgrupach biorców przeszczepu nerki z współwystępującymi chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD 1) oraz bez obecności tych chorób (CVD 0).



Rycina 2. Znormalizowane różnice FA w podgrupach pacjentów CVD 1 i CVD 0.

* $p < 0,05$; # $p < 0,001$ wskazuje na statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do CVD 0.

BCFA-kwasy tłuszczowe o rozgałęzionym łańcuchu; DPA n6-kwas dokozapentaenowy n6;

OCFA-odd chain fatty acids, nieparzystowęglowe nasycone kwasy tłuszczowe.

Źródło: Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients, Nutrients, 2021, 13, 805.

W kontekście chorób sercowo-naczyniowych – zaobserwowano podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych o działaniu prozapalnym (średnio- i długo-łańcuchowe kwasy tłuszczowe, 9:0, 12:0, 14:0, DPAn6) oraz obniżone stężenie dobroczynnych kwasów tłuszczowych, pozyskiwanych z diety (wybrane BCFA, 17:0). Populacja pacjentów z obniżoną funkcją nerek (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) prezentowała niższą zawartość kwasów tłuszczowych PUFA w tym EPA – kwasu eikozapentaenowego i ALA – kwasu α linolenowego oraz większości VLCFA, natomiast wzrost stężeń odnotowano w przypadku kwasów tłuszczowych 18:1, MUFA oraz 11:0 i 16:0. Obecny stan zapalny, identyfikowany w oparciu o wynik CRP (>2mg/dl), korelował z obniżonym stężeniem kwasów tłuszczowych n3DPA oraz n3PUFA.

Powyższe badanie podkreśla rolę istnienia zaburzeń w profilu kwasów tłuszczowych i ich możliwego wpływu na ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych. Wskazana jest zatem dalsza kontynuacja badań w zakresie efektywności edukacji dietetycznej i planowania suplementacji w celu rozwinięcia możliwości terapeutycznych i przeciwdziałaniu powstawania zaburzeń profilu kwasów tłuszczowych w populacji biorców przeszczepu nerki.

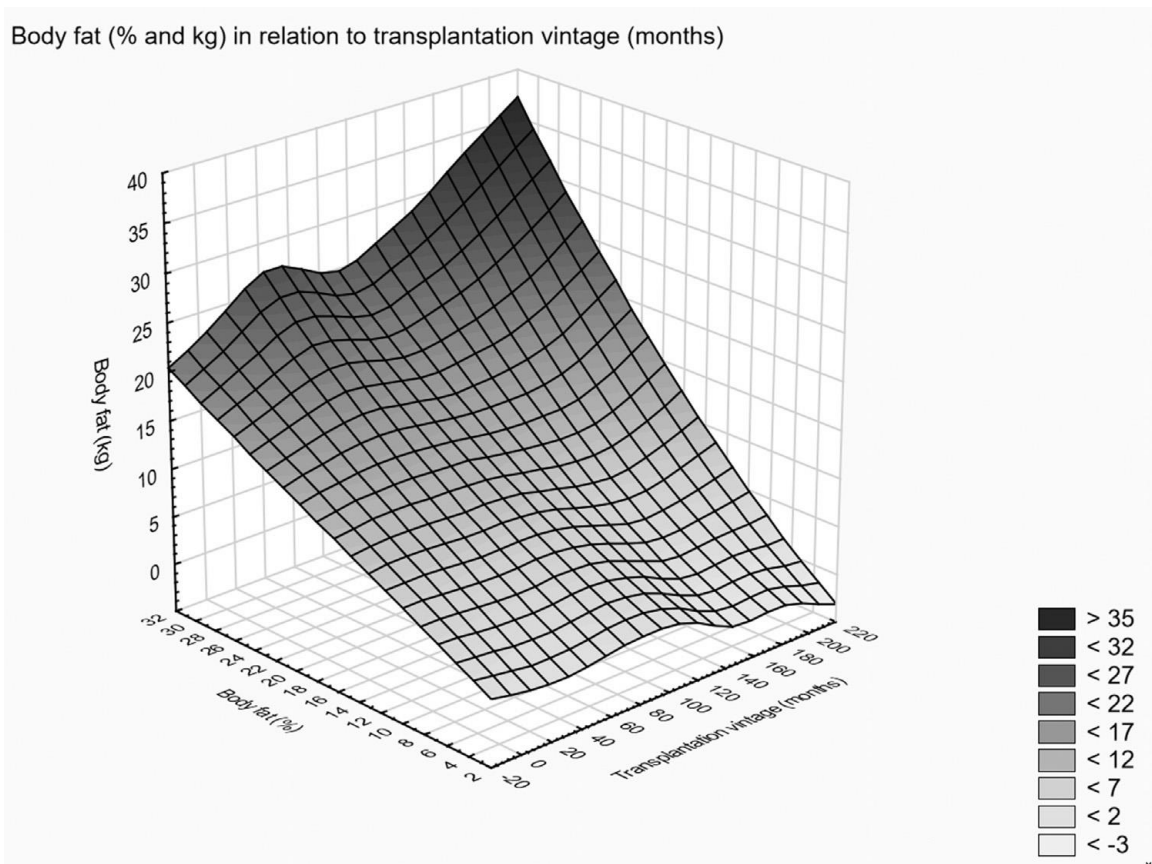
Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2020, 52(8): 2352-2356.

Decyzja o zabiegu transplantacji nerki nieodzownie łączy się z koniecznością podjęcia terapii immunosupresyjnej. Wspomniana farmakoterapia, głównie oparta o glikokortykosteroidy, może z kolei przyczyniać się do wystąpienia negatywnych następstw, takich jak m.in. nadmierny przyrost oraz zaburzenia komponentów składu masy ciała [15, 49] – jednocześnie problemy te mogą również wynikać z nieprawidłowych nawyków żywieniowych pacjentów [50]. Dodatkowo, rozwój otyłości, także otyłości typu sarkopenicznego, może prowadzić do nagromadzenia w nadmiarze tkanki tłuszczowej, bez lub z jednoczesnym spadkiem zawartości beztłuszczowej masy ciała – a dokładniej tkanki mięśniowej z możliwym, następczym ograniczeniem siły mięśni [51, 52]. W pierwszym roku po udanym zabiegu transplantacji nerki, w efekcie m. in. wprowadzonego leczenia immunosupresyjnego, poprawy apetytu, liberalizacji zaleceń dietetycznych, zwiększonej konsumpcji kalorii oraz węglowodanów – dochodzi do przyrostu masy ciała, szacunkowo o 5-10% wartości odnotowanej przed przeszczepieniem [15, 53-55]. Nadmiar masy ciała, definiowany jako nadwaga lub

otyłość, stwierdzony zarówno przed jak i po operacji, może skutkować rozwojem powikłań metabolicznych i kształtować ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [51].

W badaniu uczestniczyło 95 KTRs w wieku średnio $50,8 \pm 13,4$ lat. Obecność cukrzycy potwierdzono u 31 osób. Wszyscy uczestnicy byli stabilni klinicznie, przyjmowali trójlekowy schemat leczenia immunosupresyjnego opartego o glikokortykosteroidy, dodatkowo byli w różnym okresie po zabiegu przeszczepienia nerki (1-225 miesięcy). Badane parametry zostały ocenione dwukrotnie, drugie badanie odbyło się po okresie 24 miesięcy. Otyłość oraz nadwagę w grupie badanej zidentyfikowano na podstawie wyniku wskaźnika BMI, dodatkowo wykonano przy zastosowaniu dynamometru sprężynowego pomiar siły ścisku mięśni dłoni u wybranych osób oraz przy użyciu aparatu BCM – analizę składu masy ciała. Diagnostyka sarkopenii przebiegała w oparciu o obniżone wyniki dla wskaźnika beztłuszczowej masy ciała ($LTI < 14 \text{ kg/m}^2$) oraz siły ścisku mięśni dłoni ($< 26 \text{ kg}$ dla kobiet, $< 46 \text{ kg}$ dla mężczyzn). Diagnostyka laboratoryjna dotyczyła oceny stężenia białka CRP, albuminy (w surowicy), kreatyniny, BUN, TC, LDL, HDL, TG, eGFR CKD-EPI oraz elementów morfologii krwi.

W wynikach początkowych, nadwaga i otyłość dotyczyły odpowiednio 42,1% i 10,5% przebadanej populacji, natomiast średnia zawartość tkanki tłuszczowej ($FM = 27,9 \pm 9,5\%$) oraz wartość wskaźnika FTI ($8,1 \pm 42,4 \text{ kg/m}^2$) i LTI ($13,6 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$) wskazywały na wysoką zawartość tkanki tłuszczowej przy jednocześnie niskiej wartości beztłuszczowej masy ciała w grupie badanej w porównaniu do norm uznanych dla populacji generalnej. Wśród osób objętych badaniem, 31 wykazywało cechy sarkopenii. Parametr siły ścisku mięśni dłoni (HGS, *hand grip strength*) korelował negatywnie z obecnością cukrzycy. Po 24-miesięcznej obserwacji odnotowano wzrost zawartości tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym spadku beztłuszczowej masy ciała. Tendencję wzrostową w aspekcie BMI stwierdzono niemal w przypadku $\frac{1}{4}$ populacji biorców, natomiast spadek BMI potwierdzono u blisko $\frac{1}{5}$ uczestników badania. Wielowymiarowy model regresji zidentyfikował związek pomiędzy ryzykiem sarkopenii a obniżonym parametrem wskaźnika BMI i podwyższonym obwodem w talii. Rycina 3. prezentuje procentową zawartość tkanki tłuszczowej (Body fat, kg, %) kształtowaną w zależności do czasu funkcjonowania z przeszczepioną nerką (transplantation vintage, miesiące).



Rycina 3. Zmiany w zawartości tkanki tłuszczowej w stosunku do czasu od zabiegu KTx w grupie badanej. Źródło: Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2020, 8: 2352-2356.

Udany zabieg przeszczepienia nerki, w przebadanej populacji biorców, niejednokrotnie był związany z postępującym przyrostem masy ciała, tkanki tłuszczowej (bez wzrostu beztłuszczowej masy ciała) oraz zwiększonym obwodem w talii, co może sugerować konieczność rutynowej kontroli masy i składu ciała w tej grupie chorych oraz podkreślać potrzebę edukacji dietetycznej pacjentów.

Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2018, 50(6): 1786-1789.

Otyłość i nadwaga to złożone problemy zdrowotne o wieloczynnikowej etiologii, zarówno genetycznej jak i behawioralnej, natomiast w aspekcie środowiskowym – uwarunkowania kulturowe, ekonomiczne i socjalne kształtują nawyki żywieniowe, które mogą stanowić przestrzeń do edukacji dietetycznej pacjenta. Prawidłowe odżywienie wspiera utrzymanie prawidłowej glikemii oraz masy ciała a także działa ochronnie wobec funkcji nerek. Ocena diety i nawyków żywieniowych oraz składu masy ciała pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki stanowiły cel badania.

W badaniu uczestniczyło 70 pacjentów, średnio około 56 miesięcy po zabiegu przeszczepienia nerki w wieku $49,89 \pm 13,4$ lat. Funkcja filtracyjna nerek oszacowana według eGFR CKD-EPI wynosiła średnio $58,0 \pm 19,4$ ml/min/1,73m². Wszyscy pacjenci byli stabilni klinicznie i przyjmowali trójlekowy schemat leczenia immunosupresyjnego oparty o glikokortykosteroidy. Zasadniczym elementem badania była ocena nawyków żywieniowych poprzez zastosowanie kwestionariusza oceny częstotliwości spożycia żywności (FFQ6, Food Frequency Questionnaire – 6) oraz analiza składu masy ciała metodą bioimpedancji elektrycznej. Kwestionariusz FFQ jest przystępnym narzędziem używanym do analizy nawyków żywieniowych w dużych grupach osób, walidowanym dla populacji polskiej. Klasyfikuje żywność do 8 podgrup: słodczy i przekąski (1), nabiał i jaja (2), produkty zbożowe (3), tłuszcze (4), owoce (5), warzywa i ziarna (6), mięso i ryby (7), napoje (8). Sarkopenia definiowana była poprzez wyniki dla LTI <14kg/m² oraz siły ścisku mięśni dłoni <26kg w przypadku kobiet i <46kg dla mężczyzn. Analiza wybranych parametrów krwi dostarczyła informacji na temat stanu odżywienia (albumina w surowicy), funkcji nerek (kreatynina w surowicy, BUN), lipidogramu oraz obecności stanu zapalnego (CRP) w grupie badanej.

Nadwagę i otyłość stwierdzono na podstawie BMI odpowiednio wśród 33,8% i 22,1% przebadanych osób. BMI wynosiło średnio $26,1 \pm 4,5$ natomiast średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (FM) była na poziomie $30,8 \pm 9,3\%$. FTI wynosiło średnio $12,4 \pm 4,9$ podczas gdy LTI $13,2 \pm 2,2$. Biorcy przeszczepu nerki u których stwierdzono jednocześnie nadmierną masę ciała oraz obniżoną siłę ścisku mięśni dłoni przy obniżonym wskaźniku LTI stanowili 33,3% badanej populacji. Zgodnie z wynikami kwestionariusza FFQ – tłuszcze były najczęściej konsumowane spośród wszystkich podgrup żywności (ponad 3 porcje dziennie), jednocześnie spożycie produktów nabiałowych i jaj, warzyw i ziaren oraz owoców, mięsa i ryb było obniżone. Zwiększona konsumpcja dotyczyła głównie słodczy i przekąsek natomiast w grupie pacjentów z BMI>25 stwierdzono wysokie spożycie cukru, słodczy i owoców (jabłek, gruszek, kiwi, owoców suszonych i awokado).

Nadmierna konsumpcja wysokoenergetycznych produktów żywnościowych o niskich walorach odżywczych oraz nieadekwatne spożycie warzyw i roślin strączkowych wśród KTRs, może przyczyniać się do niedoborów pokarmowych oraz przyrostu masy ciała, tym samym stanowić dodatkowy obszar interwencji terapeutycznej – konieczność poradnictwa dietetycznego.

DYSKUSJA

Każda metoda leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienie nerki, jest obarczona pewnymi niedogodnościami, jak również możliwością wystąpienia potencjalnych powikłań zdrowotnych.

Po zabiegu transplantacji występują między innymi zaburzenia metaboliczne takie jak: hiperglikemia, insulinooporność, zaburzenia profilu lipidowego czy nadciśnienie tętnicze, dodatkowo częste są wahania masy ciała oraz zaburzenia komponentów jej składu, ukierunkowane na nadmierne nagromadzenia tkanki tłuszczowej oraz redukcję masy mięśniowej [56, 57, 58]. Występowania otyłości i nadwagi w populacji pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki, według aktualnych danych, kształtuje się odpowiednio na poziomie 10% i 40% [55, 57, 59], dodatkowo, kobiety mogą być wyróżnione jako bardziej podatne na ewentualny przyrost masy ciała po transplantacji nerki, określony wskaźnikiem BMI [57, 60]. Wyniki analiz przyrostu tkanki tłuszczowej na podstawie własnych danych wskazują na zbliżony wzrost zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn ($23.7 \pm 7.6\%$ do $28.7 \pm 8.3\%$; $p=0,003$ dla mężczyzn oraz $33.6 \pm 8.9\%$ do $36.2 \pm 8.7\%$; $p=0,23$ dla kobiet) w czasie prowadzonej obserwacji. Czynnikiem sprzyjającym tendencji do przyrostu masy ciała są niska aktywność fizyczna i powszechność siedzącego trybu życia w populacji biorców przeszczepu nerki, niezależnie od ich wieku [57, 61] oraz nadmierna konsumpcja produktów wysokoenergetycznych [58]. Wskaźnik masy ciała – BMI, jest tanią i łatwą metodą identyfikacji osób z problemem otyłości i nadwagi, jednak, jak udowadniają badania, otyłość może być zdecydowanie częściej identyfikowana w oparciu o wynik zawartości całkowitej tkanki tłuszczowej w organizmie, nawet jeśli uzyskana wartość BMI jeszcze nie wskazuje na otyłość [62] – ukazując tym samym nadrzędną rolę analizy składu masy ciała nad interpretacją wyłącznie wyniku BMI [57].

Uzależnienie od wyrobów nikotynowych okazało się częste wśród pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki – w badanej populacji ponad 20% pacjentów nie zaprzestało palenia papierosów po zabiegu KTx, analogicznie do wyników uzyskanych przez uczestników badania prowadzonego przez Gombos i wsp, w którym około ¼ biorców kontynuowała palenie [63, 64]. W badanej podgrupie czynnych palaczy odnotowano niższe wartości wskaźnika eGFR, podobnie do wyników dostarczonych przez niezależnych autorów [64-66], ponadto, pacjenci cechowali się podwyższonym

stężeniem IL-6, niższą tolerancję wysiłku fizycznego i obecnością duszności, natomiast podobna tendencja nie dotyczyła osób, które zaprzestały palenia przynajmniej rok przed planowanym zabiegiem przeszczepienia [63]. Palenie tytoniu przez osoby funkcjonujące z przeszczepem, może narażać ich na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, zwłóknienie nerek oraz zwiększać ryzyko odrzucenia narządu [63, 67].

Powszechnie znaną problematykę zaburzeń lipidowych w populacji pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki, opartą głównie o stwierdzone nieprawidłowości w stężeniu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i/lub triglicerydów, warto, w świetle nowych badań, rozszerzyć o analizę nieprawidłowości w profilu kwasów tłuszczowych, które nie pozostają bez wpływu na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [68]. Wysoka zawartość kwasów SFA, przy jednocześnie obniżonym stężeniu kwasów PUFA wpływa negatywnie na wspomniane ryzyko powikłań kardiologicznych [68]. W badanej populacji chorych potwierdzono obniżone stężenie BCFA, pochodzących głównie z produktów mlecznych i mięsa wołowego, o działaniu przeciwnowotworowym a także stymulującym insulinowrażliwość oraz utrzymanie prawidłowej masy ciała [69, 70, 71] – czyli czynników istotnych podczas leczenia immunosupresyjnego [68]. Dodatkowo badania na modelu zwierzęcym oraz technologią in-vitro sugerują możliwe działanie przeciwzapalne kwasów BCFA [68, 72-74]. Prawidłowa dieta stanowi główne źródło BCFA, jednak możliwe jest również endogenne pozyskiwanie tych kwasów z aminokwasów rozgałęzionych (BCAA, *branched chain amino acids*) – m.in. waliny, leucyny, izoleucyny [69] – obniżone stężenie BCFA może najprawdopodobniej wynikać z restrykcji dietetycznych wynikających z obniżonej sprawności nerek w badanej populacji, jednakże kwestie dietetyczne nie zostały uwzględnione w omawianym badaniu [68]. Najniższe stężenie kwasów tłuszczowych o rozgałęzionym łańcuchu zostało odnotowane głównie w podgrupie pacjentów zbadanych w pierwszym miesiącu po udanym zabiegu przeszczepienia nerki, następnie ich stężenie stopniowo wzrastało, w efekcie normalizacji diety, jednak nigdy nie uzyskało poziomu charakterystycznego dla populacji osób zdrowych [68]. Poziom kwasów BCFA wydaje się być w związku z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, gdyż niższe wyniki dla BCFA cechowały pacjentów z obecnymi CVD [68]. Prawidłowe zaopatrywanie organizmu w kwasy tłuszczowe omega-3 jest kluczowe dla prewencji chorób sercowo-naczyniowych – n-3 poprzez swoje działanie redukują poziom triglicerydów i ciśnienie tętnicze oraz dodatkowo korzystnie wpływają na stan zapalny i funkcje naczyń krwionośnych [68, 75, 76], jednak pomimo niekwestionowanego dobroczynnego wpływu

na układ krążenia Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) nie wystosowało zalecenia rutynowej suplementacji PUFA w grupie biorców przeszczepu nerki [68, 76]. Analogicznie do kwasów BCFA w omawianym badaniu, obniżone stężenie kwasów tłuszczowych omega-3 we wczesnym okresie po zabiegu KTx, może wynikać z restrykcji dietetycznych wymaganych na etapie dializoterapii [68]. Niskie stężenie kwasów n-3 PUFA dotyczyło biorców o obniżonej funkcji filtracyjnej nerek ($eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) a także osób z obecnym stanem zapalnym [68]. Zaburzenia w profilu kwasów tłuszczowych, stwierdzone w grupie KTRs, sugerują korelację z funkcją przeszczepionego narządu, jednak nerki nie są kluczowym, ani jedynym organem zaangażowanym w metabolizm kwasów tłuszczowych w organizmie [68].

Obecność tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niedostatecznie wyjaśnia wysoki wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów, dlatego uwagę badaczy skupiają nietradycyjne czynniki ryzyka takie jak m.in. przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny, zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej czy też stan odżywienia [77, 78, 79-81]. ADMA i FGF-23 są markerami powiązаныmi zarówno z tradycyjnymi jak i nietradycyjnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [77,78].

Asymetryczna dimetyloarginina jest produktem proteolizy białek zawierających w swoim składzie metyloowaną argininę, zaburza funkcje śródbłonka naczyniowego poprzez ograniczenie produkcji tlenu azotu w świetle naczynia – tym samym stanowiąc czynnik progresji zmian miażdżycowych, uszkodzenia śródbłonka naczyniowego oraz potencjalny marker oceny ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [5,6, 77, 78, 82]. Prawidłowe stężenie we krwi asymetrycznej dimetyloargininy powinno kształtować się w zakresie 0,22-0,69 $\mu\text{mol/L}$ [78, 83, 84]. ADMA może negatywnie wpływać na grubość warstwy intima-media tętnicy szyjnej oraz determinować ryzyko wystąpienia udaru mózgu, choroby naczyń wieńcowych oraz tętnic obwodowych [78, 84, 85], dodatkowo jest to czynnik niezależnie zaangażowany w progresję przewlekłej choroby nerek na drodze ograniczonej aktywności syntetazy tlenu azotu – eNOS, a w efekcie niższej biodostępności NO w śródbłonku naczyniowym [78, 84]. Stężenie we krwi asymetrycznej dimetyloargininy, podniesione o około 20% w stosunku do normalnego poziomu, według dostępnych źródeł, jest obserwowane w określonych chorobach układu krążenia, takich jak m.in. choroba naczyń wieńcowych, niewydolność serca, nadciśnienie, tymczasem wśród pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, jej poziom może być nawet 4-10-krotnie wyższy [78, 86]. Wyniki uzyskane

w przebadanej populacji biorców przeszczepu nerki podkreślają możliwy udział ADMA w progresji niewydolności nerek – stężenie ADMA odwrotnie korelowało z funkcją filtracyjną nerek ocenioną według eGFR [78]. Pozytywny efekt terapeutyczny farmakoterapii z udziałem określonych statyn – rosuwastatyny, prawastatyny i fluwastatyny, może obejmować dodatkowo zdolności redukcji stężenia ADMA we krwi [87], jednocześnie, zgodnie do uzyskanych wyników, biorcy przeszczepu nerki w badanej populacji, przyjmujący statyny, uzyskiwali niższe stężenie krążącej asymetrycznej dimetyloargininy [78].

FGF-23 jest znaną fosfatoniną, hormonem peptydowym, wydzielanym przez osteocyty, w odpowiedzi na podwyższone stężenie fosforanów w surowicy krwi oraz regulowanym poprzez działanie witaminy D3 – 1,25(OH)2D3 i parathormonu – PTH [77, 78]. Doniesienia naukowe z ostatnich lat wskazują na związek pomiędzy śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, utratą graftu oraz progresją przewlekłej choroby nerek, a podwyższonym stężeniem czynnika wzrostu fibroblastów 23 w krążeniu osób z problemami nefrologicznymi [77, 78, 88-90]. Ponadto – FGF-23 może być istotnym czynnikiem w procesie zapalnym, erytropoezie, funkcjonalnym niedoborze żelaza i anemii [7, 78, 91-93]. W przebadanej populacji KTRs, zauważalny jest związek pomiędzy znacząco obniżoną funkcją filtracyjną nerek przy podwyższonym stężeniu FGF-23, dodatkowo, pozostałe korelacje dla FGF-23 dotyczyły hs-CRP ($r=0,46$; $p<0,05$), IL-6 ($r=0,4$; $p<0,05$), hemoglobiny ($r=-0,55$; $p<0,05$) oraz ferrytyny ($r=0,56$; $p<0,05$) [78]. Z dostępnych źródeł wynika ponadto, że po udanym zabiegu transplantacji nerki dochodzi do poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego w czasie gdy następuje stopniowa normalizacja stężenia fosfatoniny w surowicy krwi [78, 94, 95].

PODSUMOWANIE/WNIOSKI

Osoby funkcjonujące z przeszczepioną nerką są szczególnie narażone na konsekwencje zdrowotne wynikające zarówno z przebytej przewlekłej choroby nerek, której poszczególne stadia rozszerzają pulę możliwych powikłań – w tym rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, jak i z uciążliwości dotychczas zastosowanych metod leczenia nerkozastępczego i negatywnych efektów koniecznej farmakoterapii (m.in. immunosupresji) – w rezultacie ukazując ścisły związek pomiędzy elementami nefro- i kardioprotekcji oraz podkreślając rolę zaburzeń metabolicznych.

Nie jest możliwe, w aspekcie zaprezentowanej pracy, omówienie wszystkich czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP) czy utraty przeszczepu, jednak na podstawie własnych publikacji, opartych o dane uzyskane w przebadanej populacji biorców, można stwierdzić, że:

- istnieje odwrotna korelację pomiędzy stężeniem ADMA ($r=-0.41$, $p<0.05$) a albuminą w surowicy oraz dodatnia korelacja z stanem nawodnienia organizmu (OH%, $r=0.28$, $p<0.05$);
- terapia farmakologiczna statynami i/lub ACE-i była znacząco związana z niższymi poziomami ADMA wśród biorców;
- istnieje pozytywna korelacja pomiędzy FGF-23 a hs-CRP i IL-6 oraz negatywna z eGFR-CKD EPI;
- stężenie ADMA $>0,66$ $\mu\text{mol/l}$ cechuje osoby, u których stwierdzono wyższe stężenie hs-CRP we krwi oraz niższy wskaźnik filtracji kłębuszkowej;
- osoby, u których występowała cukrzyca, prezentowały wyższe średnie stężenia asymetrycznej dimetyloargininy ($0,82\mu\text{mol/l}$) w porównaniu do osób bez cukrzycy;
- wieloczynnikowy model regresji wykazał związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a podwyższonym stężeniem ADMA i hs-CRP;
- częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w badanej populacji biorców przeszczepu nerki była wysoka, i dotyczyła prawie co trzeciego uczestnika badania – 31,8% KTRs;
- przyrost masy ciała po zabiegu przeszczepienia nerki następuje szczególnie w czasie pierwszych 6-12 miesięcy m.in. w rezultacie liberalizacji zaleceń

dietetycznych, poprawy apetytu, wznowienia aktywności zawodowej i fizycznej oraz w efekcie leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem glikokortykosteroidów, przy czym dochodzi głównie do wzrostu w obrębie tkanki tłuszczowej podczas gdy beztłuszczowa masa ciała pozostaje bez większych zmian bądź ulega obniżeniu (otyłość sarkopeniczna);

- wskaźnik masy ciała (BMI) dodatnio koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej ($r=0,54$; $p<0,05$), obwodem ramienia ($r=0,79$; $p<0,05$) oraz talii ($r=0,84$; $p<0,05$);
- nadwaga bądź otyłość ($BMI \geq 25$), przy jednocześnie obniżonym wskaźniku beztłuszczowej masy ciała < 12 (LTI; $11,56 \pm 1,37 \text{ kg/m}^2$) i podwyższonym wskaźniku tkanki tłuszczowej > 14 (FTI; $16,59 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$) jest skojarzona z około 2-krotnie podwyższonym stężeniem hs-CRP ($6,51 \pm 4,68 \text{ mg/L}$ vs. $3,14 \pm 3,14 \text{ mg/L}$);
- według kwestionariusza częstotliwości spożycia FFQ6 wśród pacjentów dominuje konsumpcja produktów wysokoenergetycznych (tłuszczy, słodczy i przekąsek, owoców świeżych i suszonych) natomiast spożycie mięsa, ryb, jaj, nabiału, warzyw oraz roślin strączkowych jest na poziomie niewystarczającym, co może skutkować zubożeniem diety i rozwojem niedoborów pokarmowych;
- nieprawidłowy stan odżywienia oceniony według SGA oraz stężenie albuminy w surowicy krwi, może mieć istotny wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych;
- nadmierna masa ciała lub jej przyrost po zabiegu przeszczepienia nerki wymaga kontroli oraz wskazuje na konieczność edukacji dietetycznej pacjentów w aspekcie składu diety, zalecanych porcji produktów spożywczych oraz dodatkowo możliwych interakcji z lekami oraz zapoznania z elementami diety o niskim indeksie glikemicznym w ramach świadomego wyboru produktów oraz prewencji wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM);
- profil kwasów tłuszczowych, pomimo poprawy funkcji nerek po przeszczepie, nie ulega spodziewanej normalizacji i pozostaje zaburzony, szczególnie w przypadku biorców we wczesnym okresie (< 1 miesiąca) od zabiegu transplantacji;
- osoby po Tx nerki, z czynnym nałogiem nikotynowym zdecydowanie częściej prezentowały objawy ze strony układu oddechowego, a dodatkowo uzyskiwały znacząco niższy wynik dla eGFR CKD-EPI oraz podwyższone stężenie IL-6;

- stan odżywienia, stężenie markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonna naczyniowego są zdecydowanie zaburzone w grupie pacjentów po zabiegu transplantacji nerki;

Prezentowane wnioski podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań w zakresie nietradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z przeszczepieniem nerki oraz potrzebę edukacji chorych na temat prawidłowej diety i zdrowego trybu życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Cichocka A., Lelonek M.: Niewydolność serca po przeszczepie nerek — część I. Epidemiologia, czynniki ryzyka, patomechanizmy. *Folia Cardiologica Excerpta* 2011; 6, 2: 117–126.
2. Dudziak A., Czekalski S.: Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) doświadczenia jednego ośrodka transplantacyjnego. Część II. Czy czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy określone dla populacji ogólnej pozwalają przewidywać wystąpienie cukrzycy potransplantacyjnej? *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2008; 12: 218–220.
3. Małyszko J., Bachórzewska-Gajewska H., Jacek M.: Choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3, 4: 260–271.
4. Junik R., Brzezińska B.: Leczenie i monitorowanie cukrzycy potransplantacyjnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9, 3: 1524–156.
5. Post, A.; Bollenbach, A.J.L.; Bakker, S.; Tsikas, D.: Whole-body arginine dimethylation is associated with all-cause mortality in adult renal transplant recipients, *Amino Acids*. 2021; 53 , 4: 541–554.
6. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W.: Maas, R. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine as Risk Markers for Total Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE*. 2016; 11: 0165811.
7. Mace M.L., Olgaard K., Lewin E.: New aspects of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mineral homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8810.
8. Albanese L., Caliendo G., D'Elia G., Passariello L., Molinari A.M., Napoli C., Vietri M.T.: Diagnostic utility of FGF-23 in mineral bone disorder during chronic kidney disease. *J Circ Biomark*. 2022; 11:1-4.

9. Leavey S.F., McCullough K., Hecking F., Goodkin D., Port F.K., Young E.W.: Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2386–2394.
10. Goodkin D.A., Bragg-Gresham J.L., Koenig K.G., Wolfe R.A., Akiba T., Andreucci V.E., Saito A., Rayner H.C., Kurokawa K., Port F.K., Held P.J., Young E.W.: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 3270–3277.
11. Chan G., Garneau P., Hajjar R.: The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2015; 2: 26.
12. Lynch R.J., Ranney D.N., Shijie C. i wsp.: Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. *Ann Surg.* 2009; 250: 1014–1020.
13. Durlík M., Błazik E.: Problemy przeszczepiania nerek u osób otyłych. *Nephrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 211–213.
14. Wang H.H., Lin K.J., Liu K.L. i wsp.: Size does matter-donor-to-recipient body mass index difference may affect renal graft outcome. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 267–269.
15. Marcén R., Fernández A., Pascual J. i wsp.: High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 2205–2207
16. Małgorzewicz S., Dębska-Slizień A., Czajka B., Rutkowski B.: Adipokines and nutritional status in kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2014; 46: 2622–2626.
17. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Jabłonowski Z., Ciałkowska-Rysz A.: Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1702.
18. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparragon F., Payan J., Baamonde-Laborda E., Gonzalez-Cabrera F., Santana-Estupiñan R., Rodriguez-Perez J.C.: Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3668.
19. Schlesinger S., Sonntag S.R., Lieb W., Maas R.: Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular

- outcomes: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *PLoS One*. 2016; 11: e0165811.
20. Frenay A.R., van den Berg E., de Borst M.H., Beckmann B., Tsikas D., Feelisch M., Navis G., Bakker S.J., van Goor H.: Plasma ADMA associates with all-cause mortality in renal transplant recipients. *Amino Acids*. 2015; 47: 1941–1949.
 21. Eskandari Naji H., Ghorbanihaghjo A., Argani H., Raeisi S., Safa J., Al-irezaei A.H., Rashtchizadeh N.: (2017) Serum sTWEAK and FGF-23 levels in hemodialysis and renal transplant patients. *Int J Organ Transplant Med*. 2017; 8: 110–116.
 22. Mehta R., Cai X., Lee J., Xie D., Wang X., Scialla J., Anderson A.H., Taliercio J., Dobre M., Chen J., Fischer M., Leonard M., Lash J., Hsu C.Y., de Boer I.H., Feldman H.I., Wolf M., Isakova T.: CRIC Study investigators. serial fibroblast growth factor 23 measurements and risk of requirement for kidney replacement therapy: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75: 908–918.
 23. Pippias M., Kramer A., Noordzij M., Afentakis N., Alonso de la Torre R., Ambühl P.M., Aparicio Madre M.I., Arribas Monzón F., Åsberg A., Bonthuis M., et al.: The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J*. 2017; 10(2): 154-169.
 24. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink, H.J., Mann J.F., Matsushita K., Wen C.P.: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889): 339-352.
 25. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bhave N., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R., Dietrich X., Eckard A., Eggers P.W., i wsp.: US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71(3 Suppl 1): A7.
 26. Seoane-Pillado M.T., Pita-Fernández S., Valdés-Cañedo F., Seijo-Bestilleiro R., Pértega-Díaz S., Fernández-Rivera C., Alonso-Hernández Á., González-Martín C., Balboa-Barreiro V.: Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17, 1: 72.
 27. Devine P.A., Courtney A.E., Maxwell A.P.: Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol*. 2019; 32, 3: 389-399.

28. Neale J., Smith A.C.: Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant.* 2015, 5, 4: 183-195.
29. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J.: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115, 10: 1285-1295.
30. Baia L.C., Humalda J.K., Vervloet M.G., Navis G., Bakker S.J., de Borst M.H., Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8, 11: 1968-1978.
31. Yigla M., Nakhoul F., Sabag A., et al.: Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2004; 123: 1577–1582.
32. Yigla M., Fruchter O., Aharonson D., Yanay N., Reisner S.A., Lewin M., Nakhoul F.: Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 75: 969–975.
33. Nascimento M.M., Qureshi A.R., Stenvinkel P., Pecoits-Filho R., Heimburger O., Cederholm T., Lindholm B., Barany P.: Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1823–1828.
34. Kosmadakis G., Aguilera D., Odette Carceles O., Da Costa Correia E., Boletis E.: Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Renal Failure.* 2013; 35: 514–520.
35. Ojo A.O., Hanson J.A., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y., Port F.K.: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000; 57: 307–313.
36. Aker S., Ivens K., Grabensee B., Heering P.: Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 1998; 30: 777–788.
37. Arend S.M., Mallat M.J., Westendorp R.J., van der Woude F.J., van Es L.A.: Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 1672–1679.
38. Kasiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A., Wiederkehr M.R., Ma J.Z.: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 158–165.
39. Lentine K.L., Schnitzler M.A., Abbott K.C., Li L., Burroughs T.E., Irish W., Brennan D.C.: De novo congestive heart failure after kidney transplantation: A common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 720–733.

40. Cosio F.G., Falkenhain M.E., Pesavento T.E., Yim S., Alamir A., Henry M.L., Ferguson R.M.: Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant*. 1999; 13: 336–341.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9: 1–157.
42. Abramowicz D., Cochat P., Claas F.H., Heemann U., Pascual J., Dudley C., Harden P., Hourmant M., Maggiore U., Salvadori M., Spasovski G., Squifflet J.P., Steiger J., Torres A., Viklicky O., Zeier M., Vanholder R., Van Biesen W., Nagler E.: Advance Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1790–1797.
43. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J.L., Mann J.F., Matsushita K., Wen C.P.: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382:339–352.
44. Chmielewski M., Carrero J.J., Nordfors L., Lindholm B., Stenvinkel P. Lipid disorders in chronic kidney disease: Reverse epidemiology and therapeutic approach. *J. Nephrol*. 2008;21:635–644.
45. Halcox J.P.: Cardiovascular risk and lipid management beyond statin therapy: The potential role of omega-3 polyunsaturated fatty acid ethyl esters. *Clin. Lipidol*. 2013; 8:329–344.
46. Virtanen J.K.: Dietary polyunsaturated fat intake in coronary heart disease risk. *Clin. Lipidol*. 2015; 10: 115–117.
47. Mika A., Sikorska-Wiśniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Śledziński T., Chmielewski M.: Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Polish Arch. Intern. Med*. 2018; 128, 12: 755-763.
48. Sikorska-Wisniewska M., Mika A., Sledzinski T., Czaplinska M., Malgorzewicz S., Debska-Slizien A., Chmielewski M. Disorders of Serum Polyunsaturated Fatty Acids in Renal Transplant Patients. *Transplant. Proc*. 2020; 52: 2324–2330.
49. Chang S.H., Coates P.T., McDonald S.P.: Effects of body mass index at transplantation on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84:981e7.
50. Moreira T.R., Bassani T., de Souza G., Manfro R.C., Gonçalves L.F.: Obesity in kidney transplant recipients: association with decline in glomerular filtration rate. *Ren Fail*. 2013; 35, 9:1199e203.

51. Nagy K., Ujszaszi A., Rempfort A., Kovesdy C.P., Mucsi I., Molnar M.Z., Mathe Z.: Association of abdominal circumference, body mass index, and inflammation in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr* 2016; 26, 5:325e33.
52. Chan W., Chin S.H., Whittaker A.C., Jones D., Kaur O., Bosch J.A. i wsp.: The associations of muscle strength, muscle mass, and adiposity with clinical outcomes and quality of life in prevalent kidney transplant recipients. *J Ren Nutr.* 2019; 29, 6:536-547.
53. Cashion A.K., Hathaway D.K., Stanfill A., Thomas F., Ziebarth J.D., Cui Y. i wsp.: Pre-transplant predictors of one year weight gain after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014; 28, 11:1271e8.
54. de Oliveira C.M.C., Moura Á.E.F., Gonçalves L., Pinheiro L.S.F., Pinheiro F.M.L. Jr, Esmeraldo R.M.: Post-transplantation weight gain: prevalence and the impact of steroid-free therapy. *Transplant Proc.* 2014; 46: 1735e40.
55. Wu D., Dawson N.A., Levings M.K.: Obesity-associated adipose tissue inflammation and transplantation. *Am J Transplant* 2016;16, 3:743e50.
56. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A.: Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki. *Forum Nefrol.* 2018; 11, 4: 250-255.
57. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A.: Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2020; 52, 8: 2352-2356.
58. Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A., Jankowska M., Dębska-Ślizień A.: Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2018; 50, 6: 1786-1789.
59. Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A., Jankowska M., Dębska-Ślizień A.: Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2018; 50, 6:1786e9.
60. Hap K., Madziarska K., Hap W., Zmonarski S., Zielinska D., Kaminska D. i wsp.: Are females more prone than males to become obese after kidney transplantation? *Ann Transplant.* 2019; 24 :57e61.
61. Vallance J.K, Johnson S.T., Thompson S., Wen K., Lam N.N., Boyle T., i wsp.: Prevalence and correlates of accelerometer-based physical activity and sedentary time among kidney transplant recipients. *Can J Kidney Health Dis.* 2019; 29, 6:1e9.

62. Pantik C., Cho Y.E., Hathaway D., Tolley E., Cashion A.: Characterization of body composition and fat mass distribution 1 year after kidney transplantation. *Prog Transplant*. 2017; 27, 1:10e5.
63. Wasilewska E., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Jassem E., Dębska-Ślizień A.: Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney function after successful kidney transplantation - A single-centre pilot study. *Acta Biochim Pol*. 2021; 68, 4:717-724.
64. Gombos P., Langer R.M., Korbely R., Varga M., Kaposi A., Dinya E., Müller V.: Smoking following renal transplantation in Hungary and its possible deleterious effect on renal graft function. *Transplant Proc*. 2010; 42: 2357–2359.
65. Kasiske B.L., Klinger D.: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 753–759.
66. Sung R.S., Althoen M., Howell T.A., Ojo A.O., Merion R.M.: Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation*. 2001; 71: 1752–1757.
67. Corbett C., Armstrong M.J., Neuberger J.: Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation*. 2012; 94: 979–987.
68. Mika A., Halinski Ł.P., Sledzinski T., Malgorzewicz S., Wołoszyk P., Dardzinska J., Debska-Slizien A., Chmielewski M.: Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients. *Nutrients*. 2021; 13(3): 805.
69. Taormina V.M., Unger A.L., Schiksnis M.R., Torres-Gonzalez M., Kraft J.: Branched-chain fatty acids—An underexplored class of dairy-derived fatty acids. *Nutrients* 2020; 12, 9: 2875.
70. Su X., Magkos F., Zhou D., Eagon J.C., Fabbrini E., Okunade A.L., Klein S.: Adipose tissue monomethyl branched-chain fatty acids and insulin sensitivity: Effects of obesity and weight loss. *Obesity*. 2015; 23: 329–334.
71. Mika A., Stepnowski P., Kaska L., Proczko M., Wisniewski P., Sledzinski M., Sledzinski T.: A comprehensive study of serum odd- and branched-chain fatty acids in patients with excess weight. *Obesity*. 2016; 24, 8: 1669-76.
72. Yan Y., Wang, Z.; Greenwald, J.; Kothapalli, K.S.D.; Park, H.G.; Liu, R.; Mendralla, E.; Lawrence, P.; Wang, X.; Brenna, J.T. BCFA suppresses LPS induced IL-8 mRNA expression in human intestinal epithelial cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*. 2017; 116: 27–31.

73. Ran-Ressler R.R., Khailova L., Arganbright K.M., Adkins-Rieck C.K., Jouni Z.E., Koren O., Ley R.E., Brenna J.T., Dvorak B.: Branched chain fatty acids reduce the incidence of necrotizing enterocolitis and alter gastrointestinal microbial ecology in a neonatal rat model. *PLoS ONE*. 2011; 6: e29032.
74. Wright K.C., Yang, P., Van Pelt C.S., Hicks M.E., Collin P., Newman R.A.: Evaluation of targeted arterial delivery of the branched chain fatty acid 12-methyltetradecanoic acid as a novel therapy for solid tumors - PubMed. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2005; 5: 55–68.
75. Mozaffarian D., Wu J.H.Y.: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 2047–2067.
76. Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D., Campbell K.L., Carrero J.J., Chan, W., Fouque D., Friedman A.N., Ghaddar S., Goldstein-Fuchs D.J. i wsp.: KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 76: S1–S107.
77. Czaja-Stolc S., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia, A., Chmielewski M., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A.: Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study. *Transplantology.* 2022; 3, 2: 130-138.
78. Wołoszyk-Chojecka P., Malgorzewicz S., Chamienia A., Puchalska-Reglińska E., Dębska-Ślizień A.: Prevalence of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflammatory markers. *Acta Biochim Pol.* 2022; 69, 4:847-854.
79. Rangaswami, J.; O Mathew,R.; Parasuraman, R.; Tantisattamo, E.; Lubetzky, M.; Rao, S.; Yaqub, M.S.; Birdwell, K.A.; Bennett, W.; Dalal, P.; et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, 34(5): 760-773.
80. Seoane-Pillado M.T., Pita-Fernández S., Valdés-Cañedo F., Seijo-Bestilleiro R., Pértega-Díaz S., Fernández-Rivera C., Alonso-Hernández Á., González-Martín C., Balboa-Barreiro V.: Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17, 1: 72.
81. Neale J., Smith A.C.: Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant.* 2015; 5, 4: 183-195.

82. Shirakawa T., Kako K., Shimada T., Nagashima Y., Nakamura A., Ishida J., Fukamizu A.: Production of free methylarginines via the proteasome and autophagy pathways in cultured cells. *Mol Med Rep.* 2011; 4, 4: 615-620.
83. Deneva-Koycheva T.I., Vladimirova-Kitova L.G., Angelova E.A., Tsvetkova T.Z. Plasma asymmetric dimethylarginine levels in healthy people. *Folia Med.* 2011; 53: 28–33.
84. Vilcea A., Darabantiu D., Puschita M.: The importance of a new cardiovascular risk factor – asymmetric dimethylarginine. *Maedica.* 2020; 15: 373–375.
85. Wang F., Xiong R., Feng S., Lu X., Li H., Wang S.: Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43: 25–33.
86. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018; 78: 113–120.
87. Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Mikhailidis D.P., Rizzo M., Lip G.Y., Kees Hovingh G., Kastelein J.J., Kalinowski L., Rysz J., Banach M.: A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci Rep.* 2015; 5: 9902.
88. Baia L.C., Humalda J.K., Vervloet M.G., Navis G., Bakker S.J., de Borst M.H., NIGRAM Consortium: Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1968–1978.
89. Chu C., Elitok S., Zeng S., Xiong Y., Hoher C.F., Hasan A.A., Krämer B.K., Hoher B.: C-terminal and intact FGF23 in kidney transplant recipients and their associations with overall graft survival. *BMC Nephrol.* 2021; 22: 125.
90. Wolf M., Molnar M.Z., Amaral A.P., Czira M.E., Rudas A., Ujszaszi A., Kiss I., Rosivall L., Kosa J., Lakatos P., Kovesdy C.P., Mucsi I.: Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 956–966.
91. David V., Francis C., Babitt J.L.: Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2017; 312: F1–F8.
92. David V., Martin A., Isakova T., Spaulding C., Qi L., Ramirez V., Zumbrennen-Bullough K.B., Sun C.C., Lin H.Y., Babitt J.L., Wolf M.: Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016; 89: 135–146.

93. Edmonston D., Wolf M.: FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16: 7–19.
94. Yilmaz M.I., Sonmez A., Saglam M., Yaman H., Kilic S., Turker T., Unal H.U., Gok M., Cetinkaya H., Eyileten T., Oguz Y., Caglar K., Vural A., Mallamaci F., Zoccali C.: Longitudinal analysis of vascular function and biomarkers of metabolic bone disorders before and after renal transplantation. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 126–134.
95. Liabeuf S., Cheddani L., Massy Z.A.: Uremic toxins and clinical outcomes: the impact of kidney transplantation. *Toxins.* 2018; 10: 229.

WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Praca pogładowa:

1. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2018) Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki. Forum Nefrol. 11(4): 250-255.

IF=0; MNiSW=5.000

Prace oryginalne:

2. Wołoszyk-Chojecka P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Puchalska-Reglińska E., Dębska-Ślizień A. (2022) Prevalence of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflammatory markers. Acta Biochim Pol. 69(4):847-854.

IF=2,349 ; MNiSW= 70.000

3. Czaja-Stolec S., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Chmielewski M., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A. (2022) Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study. Transplantology. 3(2): 130-138.

IF=0; MNiSW= 5.000

4. Mika A., Halinski Ł.P., Sledzinski T., Malgorzewicz S., Wołoszyk P., Dardzinska J., Debska-Slizien A., Chmielewski M. (2021) Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients. Nutrients. 13(3): 805.

IF=6,706; MNiSW=140.000

5. Wasilewska E., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Jassem E., Dębska-Ślizień A. (2021) Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney

function after successful kidney transplantation - A single-centre pilot study. *Acta Biochim Pol.* 68(4):717-724.

IF=2,349; MNiSW=70.000

6. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2020) Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 52(8): 2352-2356.

IF=1,066; MNiSW=40.000

7. Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A., Jankowska M., Dębska-Ślizień A. (2018) Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 50(6): 1786-1789.

IF=0,959; MNiSW=15.000