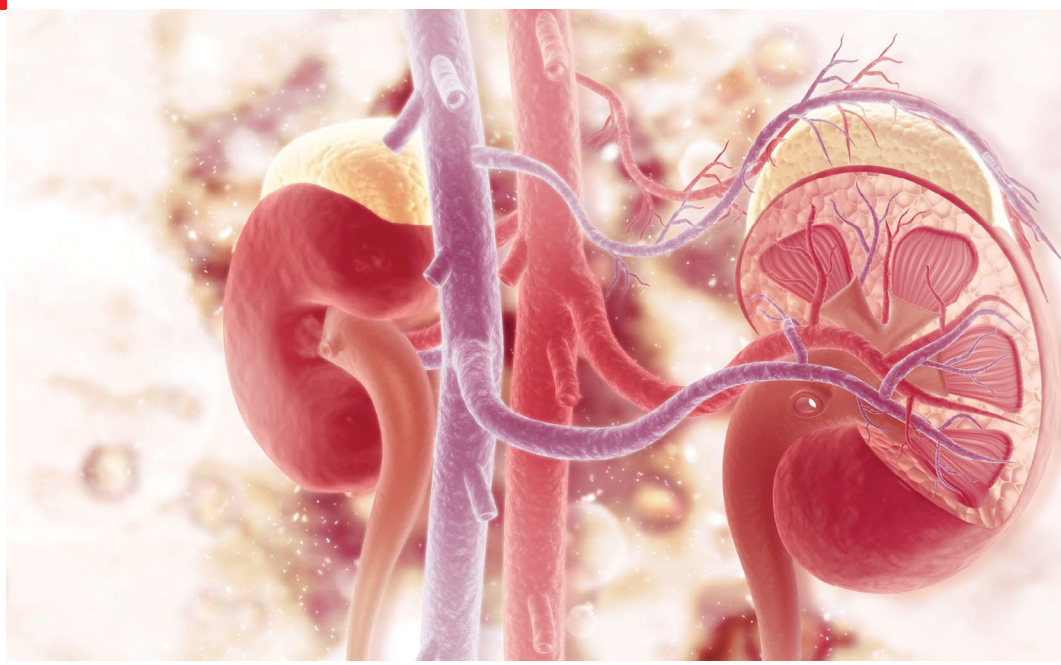
Numer 4
Tom 12
Rok 2019

ISSN 1899–3338

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH



Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Nutrition recommendations in chronic kidney disease — the position of the working group of the Polish Nephrological Society
Sylwia Małgorzewicz, Kazimierz Ciechanowski, Lucyna Kozłowska, Katarzyna Krzanowska, Marcin Krzanowski, Małgorzata Kaczkan, Paulina Borek, Magdalena Jankowska, Bolesław Rutkowski, Alicja Dębska-Ślizień

Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA
The genetic basis and diagnosis of IgA nephropathy
Agnieszka Niemczyk, Karolina Szejnoga, Magdalena Pyryt, Agnieszka Wichary, Wioletta Szywacz, Grzegorz Matuszny, Magdalena Zdebska, Nikola Szweda, Władysław Grzeszczak

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXVIII — Profesor Franciszek Kokot
Honorary Members of the Polish Society of Nephrology. Part XXVIII — Professor Franciszek Kokot
Janusz Ostrowski, Jan Duława, Andrzej Więcek, Bolesław Rutkowski

VIA MEDICA

KLINIKA NEFROLOGII, TRANSPLANTOLOGII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

XVI Gdańskie Repetytorium Nefrologiczne

POST ASN MEETING 2020

Gdańsk, 10–11 stycznia 2020 roku

VIA MEDICA

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej

www.postasn.viamedica.pl

19-0297.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH

REDAKCJA:

Redaktor Naczelny: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Sekretarz Redakcji: prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki, lek. Monika Nosowicz

Redaktorzy Działów:

Nefrologia kliniczna: prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski, prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki

Hemodializa: prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek, prof. dr hab. n. med. Przemysław Rutkowski

Dializa otrzewnowa: prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz, prof. dr hab. n. med. Monika Lichodziejewska-Niemierko

Przeszczepianie nerek: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik, prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień

Pielęgniarstwo nefrologiczne: mgr piel. Beata Białobrzeska, dr n. med., mgr piel. Anna Mróz

Redaktor prowadzący: Izabela Siemaszko

RADA PROGRAMOWA:

Przewodniczący:
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)

Zastępca Przewodniczącego:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)

Członkowie:
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski (Szczecin)
prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Marian Klinger (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek (Lublin)
prof. dr hab. n. med. Jacek Manitius (Bydgoszcz)
prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz (Kraków)
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)
prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Nefrologiczne (ISSN 1899–3338) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94
faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: www.fn.viamedica.pl

18-0252.004.001

Adres Redakcji:
Redakcja „Forum Nefrologicznego”
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Prenumerata: W roku 2020 cena dla instytucji z Polski wynosi 280 zł za prenumeratę papierową, 180 zł za prenumeratę elektroniczną oraz 350 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla odbiorców indywidualnych z Polski cena wynosi 140 zł za prenumeratę papierową, 90 zł za prenumeratę elektroniczną oraz 175 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną
tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Bank BGŻ BNP Paribas SA, nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

Reklamy: należy kontaktować się z Wydawnictwem Via Medica, Dział Sprzedaży
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 326 78 17
e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiejkolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiejkolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: http://czasopisma.viamedica.pl/fn/about/legalNote

Czasopismo objęte rejestracją w *Index Copernicus* (ICV 2018 = 59,65) oraz *Ulrich's Periodicals Directory*

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2015 — 5 pkt

Za prenumeratę czasopisma „Forum Nefrologiczne” przysługuje 5 pkt edukacyjnych*

(*na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Zasady edycji i wytyczne dla autorów zamieszczono na stronie internetowej pisma https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

Copyright © 2019 Via Medica

Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy w rozwoju nauki i edukacji medycznej

wydajemy ponad 1200 publikacji oraz broszur

wydajemy ponad 40 czasopism

organizujemy ponad 180 konferencji rocznie

udostępniamy ponad 8000 godzin filmów edukacyjnych

prowadzimy ponad 40 serwisów internetowych

Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów proponowanych przez Via Medica już teraz!

www.viamedica.pl

Znajdź nas na

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH

Numer 4, tom 12, rok 2019

ARTYKUŁY EDUKACYJNO-POGLĄDOWE

Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA
The genetic basis and diagnosis of IgA nephropathy
Agnieszka Niemczyk, Karolina Szejnoga, Magdalena Pyryt, Agnieszka Wichary, Wioletta Szywacz, Grzegorz Matuszny, Magdalena Zdebska, Nikola Szweda, Władysław Grzeszczak.....229

PRZYPADKI KLINICZNE

Kłębuszkowe zapalenie nerek u biorcy przeszczepu wątroby — opis przypadku
Glomerulonephritis in liver transplant recipient — case report
Marcin Sitnicki, Jolanta Gozdowska, Magdalena Durlik 237

POGLĄDY, STANOWISKA, ZALECENIA, STANDARDY I OPINIE

Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Nutrition recommendations in chronic kidney disease — the position of the working group of the Polish Nephrological Society
Sylwia Małgorzewicz, Kazimierz Ciechanowski, Lucyna Kozłowska, Katarzyna Krzanowska, Marcin Krzanowski, Małgorzata Kaczkan, Paulina Borek, Magdalena Jankowska, Bolesław Rutkowski, Alicja Dębska-Ślizień.....240

KARTKI Z HISTORII

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXVIII — Profesor Franciszek Kokot
Honorary Members of the Polish Society of Nephrology. Part XXVIII — Professor Franciszek Kokot
Janusz Ostrowski, Jan Duława, Andrzej Więcek, Bolesław Rutkowski.....279

ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

dla lekarzy

dla pacjentów

dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!

książki

czasopisma

e–booki

rabaty dla stałych klientów

sprzęt medyczny

książki sprowadzane na zamówienie

Zapraszamy do zapoznania się z ofertą IKAMED już teraz!

www.ikamed.pl

Słowo od Redakcji

Czwarty tegoroczny numer „Forum Nefrologicznego", który właśnie oddajemy w ręce Czytelników ma zdecydowanie nietypową zawartość. Stało się tak dlatego, iż postanowiliśmy w całości wydrukować materiały opracowane przez Grupę Roboczą powołaną do życia przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące zasad żywienia w przewlekłej chorobie nerek. Na czele tej grupy stała prof. Sylwia Małgorzewicz — kierownik Zakładu Żywienia Klinicznego w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Poza czterema osobami reprezentującymi ten Zespół w przygotowaniu wspomnianego materiału brały udział trzy osoby z Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed, a także reprezentanci szczecińskiego (prof. Kazimierz Ciechanowski) oraz krakowskiego ośrodka nefrologicznego (dr hab. Katarzyna Krzanowska oraz dr hab. Marcin Krzanowski). Wspomniany Zespół został znakomicie wzmocniony poprzez udział w Grupie Roboczej dr hab. Lucyny Kozłowskiej z Katedry Dietetyki Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego. Warto w tym miejscu wspomnieć, że dr hab. L. Kozłowska już wcześniej wspierała swoją wiedzą i doświadczeniem zespoły opracowujące podobne zalecenia i rekomendacje.

Aby zachęcić szeroką rzeszę Czytelników do sięgania po omawiane zalecenia, pozwolę sobie zacytować kilka stwierdzeń, które znalazły się w opracowanym przez piszącego te słowa wprowadzeniu do całości materiału.

„Zasady dotyczące oceny stanu odżywienia oraz rozpoznawania i leczenia jego zaburzeń zostały zaadaptowane do warunków polskich. Po przedstawieniu podstawowych zaburzeń metabolicznych występujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek szczegółowo zaprezentowano zasady żywienia w okresie leczenia zachowawczego oraz rolę diety z ograniczoną zawartością białka w prewencji postępu utraty funkcji nerek. Wprawdzie przy ogólnej dostępności leczenia nerkozastępczego w naszym kraju można się zastanawiać, czy taka terapia ma rację bytu, trzeba jednak pamiętać, że w Polsce — tak jak w wielu rozwiniętych krajach świata — rośnie liczba chorych z przewlekłą chorobą nerek w wieku podeszłym. Część z nich może się z różnych powodów nie kwalifikować do terapii nerkozastępczej lub po prostu nie chcieć się jej poddać. U takich chorych terapia zachowawcza, obejmująca odpowiednie zalecenia dietetyczne, jest niewątpliwie rodzajem leczenia z wyboru. W kolejnych rozdziałach omówiono zasady żywienia osób leczonych przy zastosowaniu dwóch podstawowych form dializy, to znaczy dializy otrzewnowej oraz powtarzanej hemodializy. Osobne rozważania poświęcono hiperfosfatemii oraz sposobom jej zapobiegania oraz leczenia za pomocą odpowiedniej diety. Cele postępowania dietetycznego u pacjentów po przeszczepieniu nerki ukazują, że dieta u tych pozornie zdrowych osób powinna być zróżnicowana i dobrana adekwatnie nie tylko do ich stanu odżywienia, ale także do stopnia wydolności przeszczepionej nerki. Na koniec przedstawiono dane dotyczące zapotrzebowania na witaminy oraz mikroelementy u chorych znajdujących się w różnych stadiach PChN".

Aby wskazać wszystkie grupy zawodowe, które w zaleceniach powinny znaleźć wskazówki do wykorzystania w swojej codziennej praktyce, raz jeszcze pozwolę sobie na powtórkę stwierdzenia zawartego we Wprowadzeniu:

„Oddawany w ręce Czytelników materiał zawiera zarówno przegląd aktualnej wiedzy na temat żywienia, jak i praktyczne wskazówki w tym zakresie. Opracowanie jest przeznaczone dla szerokiego kręgu odbiorców, w skład którego wchodzą nefrolodzy, transplantolodzy, dietetycy, a także pielęgniarki nefrologiczne. Oznacza to, że powinien się z nim zapoznać i je wykorzystać cały zespól sprawujący holistyczną opiekę nad pacjentami z przewlekłą chorobą nerek".

Poza omówionymi zaleceniami w obecnym numerze znalazło się miejsce na jeden artykuł edukacyjno-poglądowy dotyczący podłoża genetycznego oraz diagnostyki nefropatii IgA. Warto przypomnieć, że rzecz dotyczy najczęściej spotykanej glomerulopatii w populacji osób dorosłych. Natomiast swoistą rekomendacją jest fakt, iż artykuł został opracowany przez ośrodek zabrzański, kierowany przez znakomitego znawcę zagadnień genetycznych w szeroko pojętej nefrologii — profesora Władysława Grzeszczaka. Zamieszczamy także ogromnie ciekawy opis przypadku klinicznego, w którym znawcy zagadnienia z warszawskiego ośrodka nefrologiczno-transplantologicznego przedstawili losy chorego po przeszczepie wątroby, u którego stwierdzono nasilenie się białkomoczu, zależne od istniejącej już przed przeszczepieniem nefropatii IgA. Autorzy tej publika-

cji wskazują, iż biopsja nerki jest bezpieczną procedurą diagnostyczną u osoby po przeszczepieniu wątroby. Jednocześnie podkreślają dużą skuteczność farmakologicznej nefroprotekcji u prezentowanego pacjenta.

Na zakończenie numeru jak zwykle prezentujemy sylwetkę Członka Honorowego PTN. Tym razem rzecz dotyczy jednego z pionierów polskiej nefrologii — prof. Franciszka Kokota. Jak wiadomo, prof. Kokot jest nie tylko twórcą katowickiej szkoły nefrologii i nadciśnienia tętniczego, ale także osobą, która odegrała ogromną rolę w rozwoju polskiej i europejskiej nefrologii. Wystarczy także wspomnieć, że jest on inicjatorem i jednym z twórców Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Dodatkowo okazją do poświecenia tego numeru prof. Franciszkowi Kokotowi jest fakt, iż w listopadzie 2019 roku Profesor ukończył 90 lat. *Plurimos annos*, Drogi Franciszku.

Kończąc, pragnę w imieniu całego Zespołu Redakcyjnego złożyć naszym Czytelnikom jak najlepsze życzenia z okazji Świąt Bożego Narodzenia oraz Nowego Roku 2020.

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Redaktor Naczelny

Forum Nefrologiczne
2019, tom 12, nr 4, 229–236
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA

Agnieszka Niemczyk, Karolina Szejnoga, Magdalena Pyryt, Agnieszka Wichary, Wioletta Szywacz, Grzegorz Matuszny, Magdalena Zdebska, Nikola Szweda, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA

The genetic basis and diagnosis of IgA nephropathy

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is one of the most common primary diseases of the glomeruli. In Europe, it accounts for up to 30% of all primary glomerulopathies. Berger's disease is characterized by different rates of progression, in some cases leading to end-stage renal failure. IgAN has a multifactorial pathogenesis and a different role is also attributed to various genes. At present, histopathological examination of the kidney biopsy specimen is necessary to make a diagnosis. This publication will discuss the genetic basis and diagnostics of IgA nephropathy.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 229–236

Key words: IgA nephropathy, role of genes, renal failure, immunoglobulin A

WSTĘP

Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Po raz pierwszy została ona opisana w 1968 roku przez Bergera i Hinglais. Charakterystyczną cechę choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złogów tworzonych przez kompleksy IgA.

Nefropatia IgA ma z reguły łagodny przebieg, chociaż może prowadzić do zmniejszania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration ratio*) wskutek uszkadzania czynnych nefronów, a co za tym idzie — do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Do jej rozpoznania dochodzi najczęściej podczas przypadkowego badania moczu, w którym stwierdza się niewielki białkomocz oraz krwinkomocz. Postawienie diagnozy wymaga przeprowadzenia badania histopatologicznego nerki.

Warto tu wspomnieć o plamicy Schönleina–Henocha (HSP, *Henoch–Schönlein purpura*), czyli zapaleniu naczyń związanym z IgA, które podobnie jak choroba Bergera jest związane z przeciwciałami IgA. Charakterystyczną cechą tego schorzenia jest osadzanie się złogów immunoglobuliny A w małych naczyniach. Kompleksy takie można zaobserwować m.in. w naczyniach skóry, płuc, jak również nerek. W postaci nerkowej nie różni się ona od IgAN. Wiele dowodów naukowych wskazuje na istnienie związku pomiędzy HSP a chorobą Bergera. Bardzo prawdopodobna jest wspólna etiologia obu schorzeń, co wymaga jednak dalszych badań.

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Mechanizm rozwoju IgAN zaczyna się od produkcji kompleksów immunologicznych ubogiej w galaktozę immunoglobuliny A (GD-IgA, *galactose-deficient IgA*), które wykazują znaczne powinowactwo do mezangium. Procesy te prowadzą do ograniczenia oczyszczania osocza w nerkach (zmniejszenie klirensu) oraz nieprawidłowej odpowiedzi tkanek nerkowych.

Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Po raz pierwszy została ona opisana w 1968 roku przez Bergera Hinglais. Charakterystyczną cechę choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złogów tworzonych przez kompleksy IgA

Adres do korespondencji:
mgr Nikola Szweda
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze
tel.: 32 370 44 88, faks: 32 370 44 89
e-mail: nszweda@sum.edu.pl

Kompleksy GD-IgA1 w mezangium mogą się wiązać z fibronektyną, CD71, kolagenem typu IV i integrynami. Powoduje to intensyfikację działania komórek i sprawia, że rozpoczynają one wydzielanie macierzy zewnątrzkomórkowej. Dodatkowo aktywowany zostaje szlak transdukcji sygnałów NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i zwiększa się ekspresja syntazy tlenku azotu (NOS). Angiotensyna II, czynniki profibrynolityczne oraz cytokiny [interleukina 6 (IL-6), transformujący czynnik wzrostu β (TGF-β, *transforming growth factor* β), czynnik martwicy guza α (TNF-α, *tumor necrosis factor* α) oraz białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*)] są uwalniane przez aktywowane komórki mezangium, co prowadzi do uszkodzenia nerek [1].

Zwłóknienie kłębuszkowe jest ściśle skorelowane z progresją i rokowaniem IgAN. Jak wskazują badacze, wynika to ze spadku stężenia gelsoliny osoczowej i jej osadzania w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowym czynnikiem przyczynowym jest wysokie stężenie cytokiny TGF-β1 w kłębuszkach, silnie związanej ze zwłóknieniem kłębuszkowym. Jak wykazali Zhang i wsp., gelsolina osoczowa wywołuje to zwłóknienie poprzez szlak transdukcji TGF-β1–białko SMAD [2].

Nefropatia IgA jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, jednak na podstawie licznych dowodów naukowych stwierdzono, że jej rozwojowi istotnie sprzyjają predyspozycje genetyczne. Od wielu lat badacze poszukują korelacji pomiędzy określonymi antygenami układu HLA (*human leukocyte antigens*) a występowaniem IgAN. Związek taki stwierdzono między innymi dla: HLA-Bw-35, HLA-B12, HLA-DR4, HLA-DQB1 [3], HLA-DRB1 [3].

Nefropatia IgA pozostaje chorobą nie do końca poznaną. Na przestrzeni lat udowodniono jednak, że choroba ta wiąże się ze złogami surowiczej immunoglobuliny A1 zlokalizowanymi w mezangium

EPIDEMIOLOGIA

Nefropatia IgA występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się zmiennym tempem rozwoju. Częstość tej choroby w poszczególnych rejonach geograficznych przedstawia się następująco:

- Japonia — około 50% wszystkich pierwotnych glomerulopatii [4];
- Europa — 10–30% wszystkich pierwotnych glomerulopatii [4], częściej występuje w Europie Północnej [3];
- Polska — brak dużych badań epidemiologicznych, prawdopodobnie częstość występowania jest zbliżona do średniej europejskiej;
- Afryka — występuje rzadko [4].

Nefropatia IgA występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się zmiennym tempem rozwoju

Zmienność występowania choroby Bergera w poszczególnych rejonach geograficznych jest związana z czynnikami zarówno środowiskowymi, jak i genetycznymi. Na podstawie badań Kiryluka i wsp. stwierdzono, że na występowanie IgAN mają wpływ *loci* na chromosomach 1, 6 i 22. *Loci* predysponujące do wystąpienia IgAN pojawiają się częściej w regionach zlokalizowanych w kierunku północno-wschodnim od Afryki, czym prawdopodobnie można tłumaczyć większe ryzyko wystąpienia choroby Bergera w Japonii oraz Europie Północnej [3].

Niniejsze opracowanie stanowi zatem próbę zebrania informacji na temat tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów genetycznych.

PODŁOŻE GENETYCZNE

IgA1 I ŚCIEŻKA JEJ GLIKOZYLACJI

Nefropatia IgA pozostaje chorobą nie do końca poznaną. Na przestrzeni lat udowodniono jednak, że choroba ta wiąże się ze złogami surowiczej immunoglobuliny A1 zlokalizowanymi w mezangium. Immunoglobulina IgA1 różni się od IgA2 przede wszystkim budową regionu zawiasowego. Cząsteczka IgA1 zawiera pomiędzy łańcuchami ciężkimi domeny oligosacharydowe.

W syntezie powyższych domen bierze udział enzym beta-1,3-galaktozylotranferaza kodowana przez gen *C1GALT1,* która transportuje galaktozę z cząsteczek UDP-Gal.

W chorobie Bergera dochodzi do nieprawidłowej glikozylacji regionu zawiasowego, co prowadzi do zmniejszenia ilości galaktozy przyłączanej do tego regionu. Przeciwciała te określa się jako ubogie w galaktozę (GD-IgA1). Ich stężenie w surowicy osób chorych na nefropatię IgA jest istotnie wyższe niż u osób zdrowych.

U osób z chorobą Bergera odnotowano także wyższe stężenia przeciwciał IgG przeciwko regionowi oligosacharydowemu [5, 6].

Wyższe stężenie przeciwciał GdIgA1 wiąże się z ryzykiem progresji choroby. Zhao i wsp. włączyli do swojego badania 275 chorych z IgAN i kontrolowali ich stan przez 47 miesięcy. Pacjenci zostali podzieleni na grupy pod względem wzrastającego stężenia przeciwciał w surowicy krwi (grupa 1: < 236,5 j./ml; grupa 2: 236,5–312,5 j./ml; grupa 3: 312,5–407,8 j./ml; grupa 4: > 407,8 j./ml). Grupy te znacznie się różniły pod względem utrzymania czynności

własnej nerki, określonej modelem hazardu Coxa (test *log rank*, $p < 0{,}005$) [7]. Również w badaniach, które przeprowadzili Suzuki i wsp., wyższe stężenie tych przeciwciał oraz kompleksów immunologicznych IgA/IgG wiązało się z nasileniem krwiomoczu ($p < 0{,}05$) oraz białkomoczu ($p < 0{,}005$) [8]. Przeprowadzone w Polsce badania z udziałem dzieci z nefropatią IgA oraz nefropatią Schönleina–Henocha nie dowiodły powyższego związku, potwierdziły natomiast pozytywną korelację stężenia przeciwciał GdIgA1 z narastającym stężeniem kreatyniny ($r = 0{,}5$) oraz spadek GFR w odpowiedzi na jego wzrost ($r = -0{,}37$) [9]. Stężenie GDIgA1 może zatem być brane pod uwagę jako potencjalny marker progresji choroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Potrzeba jednakże większej liczby badań naukowych w tym zakresie, ulepszenia metod pomiarowych, a także obniżenia kosztów związanych z przeprowadzeniem takiej diagnostyki.

MEGSIN

W 1998 roku zostały opublikowane wyniki badania Miyaty i wsp., którzy odkryli nowy gen, *megsin*, dominujący w mezangium [10]. Rok później Suzuki i wsp. wskazali, że mRNA *megsin* występuje w mezangium kłębuszków nerkowych zarówno nerek osób zdrowych, jak i nerek osób z chorobą Bergera, submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (SKZN), nefropatią cukrzycową, a także błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek, jednak u osób z nefropatią IgA oraz nefropatią cukrzycową dochodziło do jego zwiększonej ekspresji [11].

W badaniu, którym Xia i wsp. objęli grupę 302 chińskich pacjentów z chorobą Bergera, wykazano związek między haplotypem 2093C–2180T w genie *megsin* a nefropatią IgA. Osoby z chorobą Bergera, u których nefropatia rozwijała się szybciej, częściej cechowały się obecnością wyżej wymienionego haplotypu, który wiąże się również z wyższymi wartościami białka wydalanego z moczem, nadciśnieniem tętniczym i cięższymi zmianami histologicznymi w bioptatach nerek [12].

Do odmiennych wniosków doszli Maixnerová i wsp., którzy w 2008 roku przeprowadzili badanie w czeskiej populacji 258 osób. Negatywny wpływ haplotypu 2093C–2180T został przez nich wykluczony. Ponadto stwierdzono, że może on chronić przed postępem choroby, gdyż występuje istotnie częściej u chorych z IgAN i prawidłową funkcją nerek [13].

Odrębne wnioski zaprezentowali z kolei naukowcy badający inną populację etniczną. W 2016 roku Wei i wsp. opublikowali wyniki badania obejmującego północno-zachodnią populację chińskich pacjentów (351 osób z chorobą Bergera oraz 310 osób w grupie kontrolnej), w którym dowiedli, że nie istnieje związek pomiędzy skłonnością do zachorowania na chorobę Bergera a polimorfizmem *megsin* w pozycjach 2093 (*rs1055901*) i 2180 (*rs1055902*), jednak wspomniany wcześniej polimorfizm ma wpływ na pewne parametry kliniczne u osób, które już chorują na nefropatię IgA. U pacjentów z chorobą Bergera *rs1055902* oraz *rs1055901* są powiązane ze stopniem klasyfikacji histopatologicznej według Lee, a także z dobowym wydalaniem białka z moczem, natomiast *rs1055901* również z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [14]. Autorzy ci zasugerowali także związek różnic etnicznych z rozbieżnościami dotyczącymi profili genetycznych, które tym samym mogą warunkować przebieg nefropatii IgA.

Wyniki badań sugerują zasadność dalszych poszukiwań efektywnych metod pozwalających na prognozowanie przebiegu klinicznego nefropatii IgA.

TNF-α

Czynnik martwicy guza α jest cytokiną prozapalną uczestniczącą w patogenezie licznych schorzeń nerek, w tym także nefropatii IgA. Może być syntezowany bezpośrednio w nerkach lub wydzielany przez monocyty krwi obwodowej [15].

W odniesieniu do TNF-α w całej populacji można wyróżnić trzy genotypy: *TNFA1*/*TNFA1*, *TNFA1*/*TNFA2*, *TNFA2*/*TNFA2*. Lee i wsp. określili częstość występowania poszczególnych genotypów odpowiednio na 59,2%, 34,2% oraz 6,6%. Nie wykazali oni jednak znaczącej różnicy w dystrybucji poszczególnych genotypów w populacji osób zdrowych oraz chorych na nefropatię IgA. W kontekście choroby Bergera istotny jest polimorfizm *TNF2*, w którym w pozycji 308 w regionie promotorowym dochodzi do tranzycji guanidyna–adenozyna. Badacze nie potwierdzili faktu, że homozygoty *TNFA2* są bardziej narażone na wystąpienie nefropatii IgA, nazwali jednak tę grupę „progresorami". „Progresorzy" wykazywali gorsze wyniki w zakresie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz obrazu histopatologicznego w biopsji nerek (częściej występowały zmiany stopnia IV lub V) [16].

Powyższe badanie wydaje się bardzo obiecujące, niestety jest obarczone kilkoma wadami, co podkreślają sami autorzy tej pracy. Przede wszystkim zostało ono przeprowadzone w zbyt małej grupie osób (76 pacjentów: 38 kobiet, 38 mężczyzn), by móc przekładać jego wyniki na ogół populacji ludzkiej. Kolejnym czynnikiem, który zmusza nas do bardziej zachowawczego podejścia do powyższego doniesienia, jest fakt, że wszystkie osoby wybrane do badania były pochodzenia koreańskiego. Nie wiadomo zatem, jak wyniki otrzymane przez zespół koreańskich badaczy odnoszą się do innych populacji lub ras. W pracy nie uwzględniono również tego, że chorzy byli leczeni różnymi metodami [16].

Badania nad polimorfizmem genetycznym TNF-α poszerzają wiedzę naukowców na temat udziału wspomnianego mediatora w patogenezie nefropatii IgA. Warto podkreślić, że istnieją publikacje naukowe opisujące wpływ leków działających na TNF-α (stosowanych głównie w leczeniu schorzeń o etiologii autoimmunologicznej) u pacjentów z IgAN [17–19]. Wspomniane prace kazuistyczne sugerują nasilanie choroby Bergera poprzez stosowanie przeciwciała skierowanego przeciwko TNF-α — adalimumabu [17, 18]. Ponadto opis przypadku autorstwa Bhagat Singh i wsp. sugeruje, że wspomniane przeciwciało może nawet indukować IgAN [18]. U opisywanej pacjentki chorującej na chorobę Leśniowskiego–Crohna IgAN rozwinęła się po rozpoczęciu leczenia adalimumabem, jednak po zmianie leku na inny inhibitor TNF-α — infliksimab — doszło do remisji choroby Bergera. Autorzy nie mają pewności, co może być przyczyną takiego zjawiska, prawdopodobne jest to bezpośrednie działanie niepożądane leku [18]. Warto jednak wspomnieć, że opisano również przypadek mogący sugerować korelację między leczeniem infliksimabem a IgAN [19]. Nie można zatem wykluczyć związku pomiędzy polimorfizmem genetycznym TNF-α a reakcją na wspomniane leki.

Badania nad polimorfizmem genetycznym TNF-α poszerzają wiedzę naukowców na temat udziału wspomnianego mediatora w patogenezie nefropatii IgA

PDGF I TGF-β1

Celem prac, które Niemir i wsp. prowadzili w grupie 30 pacjentów w ośrodku niemieckim, było określenie ekspresji mRNA oraz stężenia ich produktów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor*) oraz TGF-β1 [20]. Wzięto w nich pod uwagę:

— dla TGF-β:
  - TGF-β1,
  - TGF-β1 LAP (*latency associated peptide*; peptyd związany z latencją);

— dla PDGF:
  - PDGF-AB/BB (izoformy PDGF AB i BB),
  - PDGF-βR (receptor dla PDGF-β).

W przeciwieństwie do pracy dotyczącej TNF, w tym badaniu chorzy zostali dobrani pod kątem otrzymywanego wcześniej leczenia [20].

Naukowcy podzielili poddanych badaniu pacjentów na cztery grupy ze względu na występujące u nich zmiany w obrazie histopatologicznym nerek. Wśród powyższych przypadków nefropatii IgA wyróżniono chorych:

— z minimalnymi zmianami w kłębuszkach nerkowych;
— z rozlaną proliferacją mezangium (łagodną lub umiarkowaną);
— z proliferacją mezangium z segmentowymi zrostami lub półksiężycami;
— — ze znacznym, całościowym lub odcinkowym, stwardnieniem kłębuszków nerkowych [20].

W odniesieniu do PDGF zauważono jego związek ze stopniem zaawansowania procesów proliferacyjnych oraz zwłóknienia w zajętych kłębuszkach nerkowych [20]. Dla TGF-β1 dowiedziono korelacji ze stopniem uszkodzenia cewek nerkowych oraz zaawansowaniem zmian śródmiąższowych [20].

U osób z niewielkimi zmianami w kłębuszkach ekspresja TGF-β1 była zbliżona do ekspresji w zdrowych nerkach, natomiast wzrastała ona wraz ze stopniem zmian proliferacyjnych [20]. Interesującym odkryciem było znaczne zmniejszenie lub całkowity brak ekspresji TGF-β1 w kłębuszkach nerkowych w zaniku lub w zmianach stwardniających. W kłębuszkach, w których oznaczono wysoką ekspresję TGF-β1 LAP, występowała zmniejszona ekspresja TGF-β1 i odwrotnie [20].

W nerkach osób chorych PDGF-AB/BB oraz PDGF-βR występowały w obszarach proliferacji mezangialnej, natomiast najsilniej wyrażone były w kłębuszkach ze zmianami o charakterze zrostów [20].

W nerkach osób chorych PDGF-AB/BB oraz PDGF-βR występowały w obszarach proliferacji mezangialnej, natomiast najsilniej wyrażone były w kłębuszkach ze zmianami o charakterze zrostów

Biorąc pod uwagę rozkład ekspresji mRNA dla powyższych cytokin, autorzy postawili tezę, że PDGF jest odpowiedzialny za postęp choroby, szczególnie w kontekście zmian proliferacyjnych i zwłókniających, natomiast TGF-β odgrywa przeciwstawną rolę — jest czynnikiem ograniczającym szerzenie się zmian degeneracyjnych [20]. Uzasadnione są dalsze badania sprawdzające możliwość

wykorzystania tych związków jako potencjalnych markerów stopnia progresji choroby w ujęciu histologicznym.

IL-1

Interleukina 1 odgrywa istotną rolę w procesach immunologicznych, wpływając na wydzielanie licznych mediatorów prozapalnych. W organizmie człowieka jest syntezowana w dwóch formach — jako interleukina 1α oraz interleukina 1β. We krwi obwodowej IL-1 (w szczególności IL-1α) w największym stopniu wytwarzana jest przez monocyty. Monocyty i makrofagi wydzielające Il-1α, naciekając kłębuszki nerkowe, przyczyniają się do zwiększonej proliferacji komórek mezangium [15].

Interesującym odkryciem, dodatkowo tłumaczącym destrukcyjne działanie IL-1, jest fakt, że u chorych z nefropatią IgA dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA kodującego IL-1 w kłębuszkach nerkowych. Potwierdzeniem negatywnego wpływu obu powyższych zjawisk na stan nerek u osób z chorobą Bergera jest odkrycie, jakiego dokonali Yoshioka i wsp., wykazując istotny związek między ekspresją IL-1α (także IL-6 i TNF-α) a nasileniem proliferacji komórek mezangium [15].

Inna grupa badawcza z występowaniem nefropatii IgA powiązała natomiast drugą izoformę interleukiny 1 — IL-1β, a dokładniej — specyficzne polimorfizmy IL-1β. W badaniach w grupie koreańskich dzieci polimorfizmami, dla których wykazano dodatnią korelację z nefropatią IgA, były polimorfizmy *rs1143627*, *rs3917356* oraz *rs1143633* [21].

IL-1RA

Antagonista receptora IL-1 jest glikoproteiną syntezowaną przez monocyty, makrofagi oraz granulocyty obojętnochłonne. Hamuje on aktywność IL-1, zajmując jej miejsce na receptorze i uniemożliwiając jej przyłączenie się do niego. Badania nad genem kodującym IL-1Ra wykazały, że w intronie 2 występują polimorfizmy o charakterze zmiennych liczb powtórzeń tandemowych. Noszą one nazwy kolejno (w zależności od liczby występujących w nich powtórzeń tandemowych) IL1RN*1 (4 powtórzenia), IL1RN*2 (2 powtórzenia), IL1RN*3 (5 powtórzeń), IL1RN*4 (3 powtórzenia) oraz IL1RN*5 (6 powtórzeń) [21].

W populacji dzieci koreańskich wykazano związek pomiędzy obecnością polimorfizmów genu antagonisty receptora IL-1 (*rs928940*, *rs439154* oraz *rs315951*) a zwiększoną podatnością na wystąpienie nefropatii IgA [21]. Badania obejmujące populację japońską wykluczyły z kolei korelację polimorfizmu IL1RN*2 ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Bergera. Autorzy pracy zauważyli natomiast bardziej zaawansowane cechy destrukcji nerek (proliferacja mezangium, zwłóknienie śródmiąższowe) w badaniach biopsyjnych u nosicieli powyższego polimorfizmu [22].

W związku ze zwiększonym udziałem Il-1 w patogenezie IgAN należy rozważyć prawdopodobne pozytywne efekty hamowania jej działania. Aktualnie leczenie IgAN opiera się na stosowaniu leków immunosupresyjnych i przeciwnadciśnieniowych. Anakinra — antagonista receptora dla Il-1, będący w istocie rekombinowanym analogiem IL-1Ra — jest względnie nowym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym obecnie głównie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem [23]. Badania z wykorzystaniem anakinry, które przeprowadzili Ling i wsp. na myszach z nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym, wykazały redukcję włóknienia nerkowego oraz obniżenie ciśnienia tętniczego [24]. W kontekście choroby Bergera szczególnie interesujące wydaje się działanie redukujące włóknienie, gdyż proces ten przyczynia się do ciężkich powikłań w postaci schyłkowej niewydolności nerek. Celem niniejszej części artykułu jest zwrócenie uwagi na pewną możliwość terapeutyczną, jednak ze względu na brak wystarczającej liczby danych trudno jest oszacować skutki zastosowania anakinry w terapii IgAN. Istniejące przesłanki mogą jednak wskazywać na pozytywne efekty takiego leczenia choroby Bergera o nasileniu lekkim bądź umiarkowanym.

IL-10

Interleukina 10 jest plejotropową cytokiną produkowaną przez limfocyty Th2, limfocyty B, monocyty i makrofagi. Pełni funkcję inhibitora reakcji immunologicznych, do których należą produkcja cytokin przez limfocyty Th1, prezentacja antygenu oraz zależna od antygenu proliferacja limfocytów T. Wykazuje działanie przeciwzapalne. Ze względu na rolę regulacyjną w komórkowej oraz humoralnej odpowiedzi immunologicznej IL-10 jest czynnikiem ograniczającym procesy zapalne w nerkach [25].

Kitching i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym szczurom ze sztucznie wytworzoną proliferacją komórek mezangium oraz zapaleniem kłębuszków nerkowych podawano IL-10. Wyniki dowiodły, że IL-10 nie tylko

▶▶W związku ze zwiększonym udziałem Il-1 w patogenezie IgAN należy rozważyć prawdopodobne pozytywne efekty hamowania jej działania. Aktualnie leczenie IgAN opiera się na stosowaniu leków immunosupresyjnych i przeciwnadciśnieniowych◀◀

▶▶Interesującym odkryciem, dodatkowo tłumaczącym destrukcyjne działanie IL-1, jest fakt, że u chorych z nefropatią IgA dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA kodującego IL-1 w kłębuszkach nerkowych◀◀

znacznie zmniejsza proliferację kłębuszków, ale także zmniejsza napływ makrofagów do miejsca toczącego się stanu zapalnego. Uszkodzenia tkanki w tym miejscu są istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Działanie antyproliferacyjne oraz przeciwzapalne IL-10 zostało więc potwierdzone w przebiegu badania [26].

Udowodniono, że u chorych na nefropatię IgA stężenie IL-10 w surowicy przyjmuje wartość powyżej normy ($p < 0,05$) oraz ulega podwyższeniu w kolejnych, postępujących stadiach choroby.

Analizą objęto 74 pacjentów z chorobą Bergera i 34 zdrowych pacjentów grupy kontrolnej, odpowiadających im wiekiem oraz płcią. Po zmierzeniu w surowicy stężeń licznych cytokin, między innymi IL-33 i IL-10, pacjenci zostali poddani leczeniu prednizolonem w dawce 1 mg/kg/d. wraz z lekiem immunosupresyjnym. Rezultaty badań kontrolnych przeprowadzonych 8–12 tygodni później mogłyby się okazać interesujące, jednak jedynie 9 pacjentów zgłosiło się ponownie z kompletnymi wynikami badań laboratoryjnych [27].

Interleukina 10 jest kodowana na chromosomie 1, zawiera 5 eksonów i 4 introny. Opisywano trzy polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) sekwencji promotorowych. Na tym podłożu Gao i wsp. przebadali w 2017 roku 351 pacjentów z chorobą Bergera oraz 310 pacjentów z grupy kontrolnej z populacji chińskiej, odpowiadających im wiekiem, płcią i pochodzeniem etnicznym. Z badań tych wynika, że występowanie dwóch spośród trzech SNP, a także dziedziczenie trzech sprzężonych alleli CAA koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju IgAN [28].

Nowe możliwości diagnostyczne związane z wczesnym wykrywaniem nefropatii IgA niesie rozwój technik proteomicznych. Badanie ilościowe i jakościowe wszystkich białek obecnych w moczu wnosi pełniejszą informację diagnostyczną niż badanie pojedynczych markerów białkowych. Proteomika oparta na spektrofotometrii mas zapewnia dużą przepustowość, co przy podjęciu dalszych badań może kwalifikować ją jako efektywną metodę diagnostyki przesiewowej

DIAGNOSTYKA

Podstawowym celem wykonania biopsji nerki, będącej obecnie metodą referencyjną w diagnostyce nefropatii IgA, jest rozpoznanie choroby, umożliwiające następnie dobór celowanej terapii oraz określenie odwracalności potencjalnego procesu patologicznego na podstawie oceny jego aktywności i charakteru zmian przewlekłych [29].

Wskazaniami do wykonania biopsji są: bezobjawowy białkomocz, krwinkomocz lub krwiomocz trwały bądź epizodyczny o niejasnej etiologii [30].

Obraz bioptatu w mikroskopie świetlnym przedstawia najczęściej rozplem mezangium, ogniskowe, segmentalne twardnienie kłębuszków, rozplem i zapalenie endokapilarne, martwicę pętli naczyniowej, obecność półksiężyców oraz błoniasto-rozplemowe uszkodzenie w obrębie kłębuszków. W obrębie śródmiąższu i cewek stwierdza się ogniskowe zapalenie oraz ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek. Podane cechy mogą współistnieć lub występować osobno i wykazywać zróżnicowane nasilenie [31].

Wobec braku jednolitej klasyfikacji zmian mikroskopowych w przebiegu choroby Bergera w 2009 roku międzynarodowe konsylium badaczy zaproponowało tzw. klasyfikację oksfordzką, w której wyróżniono cztery zmiany w obrazie bioptatu o największym znaczeniu predykcyjnym dla postępu choroby prowadzącego do niewydolności nerek. Kryteria te są niezależne od pozostałych danych klinicznych, dlatego stanowią ich dopełnienie:

— rozplem mezangium;
— segmentowe stwardnienie kłębuszka;
— rozplem endokapilarny;
— zanik cewek/zwłóknienie śródmiąższowe [32].

Zastosowanie metod immunofluorescencyjnych pozwala na wykrycie charakterystycznych złogów IgA, wraz z którymi mogą się również pojawić złogi składowej C3 dopełniacza [31]. W obrazie mogą także występować złogi IgG i IgM [31].

Nowe możliwości diagnostyczne związane z wczesnym wykrywaniem nefropatii IgA niesie rozwój technik proteomicznych. Badanie ilościowe i jakościowe wszystkich białek obecnych w moczu wnosi pełniejszą informację diagnostyczną niż badanie pojedynczych markerów białkowych. Proteomika oparta na spektrofotometrii mas zapewnia dużą przepustowość, co przy podjęciu dalszych badań może kwalifikować ją jako efektywną metodę diagnostyki przesiewowej [29].

Prowadzone są badania nad markerami, które po odpowiednim zweryfikowaniu mogłyby mieć w przyszłości znaczenie diagnostyczne. Jakkolwiek obecnie ich oznaczenie i pozytywny wynik nie stanowią jednego z kryteriów rozpoznania tej postaci glomerulopatii, jaką jest nefropatia IgA, dostarczają jednak informacji pozwalających dokładniej określić profil enzymatyczny osób z tą chorobą. Jednym z parametrów analizowanych w obserwacjach Zhao i wsp. była uboga w galaktozę IgA1 (GD-IgA1), oznaczana pod względem ilościowym w surowicy pacjentów. Przypisano jej negatywną rolę pod względem określania rokowania w przebiegu choroby, a także wykazano jej niezależność od pozostałych czynników rokowniczych [7].

Trwają poszukiwania metod diagnostycznych, których stosowanie wymagałoby jak najmniejszej inwazyjności w odniesieniu do ciała pacjenta. Wiąże się to z coraz większą świadomością możliwych powikłań okołozabiegowych związanych z przeprowadzeniem biopsji nerki, która jest obecnie niezbędna do ustalenia rozpoznania. W badaniach, które przeprowadzili Neprasova i wsp., określono zestaw siedmiu biomarkerów, których stężenia oznaczane w moczu pochodzącym od chorego z nefropatią IgA różniły się istotnie od tych oznaczanych u pacjentów z innymi postaciami chorób nerek [33]. Oprócz wspomnianej wcześniej GD-IgA1 skupiono się również na należącym do określonych siedmiu potencjalnych markerów siarczanie heparanu. Korelacji z podwyższonymi stężeniami u osób z chorobą Bergera upatruje się w roli tego związku w patogenezie IgAN, ponieważ zaobserwowano zależność między modyfikacjami siarczanu heparanu a zmianami w reakcji zapalnej w przebiegu zarówno IgAN, jak i innych chorób nerek [34].

Ze względu na podobny patomechanizm powstawania nefropatia IgA oraz zapalenie naczyń związane z IgA (dawniej określane jako plamica Schönleina–Henocha) stanowią wyzwanie dla współczesnych diagnostów. Badanie przeprowadzone przez Moresco i wsp. dostarcza informacji na temat stężeń CD89 oraz TG2 oznaczanych w moczu u pacjentów, u których występują obie choroby, wskazując na niższe stężenia obu wskaźników w przypadku aktywnej postaci choroby Bergera oraz zapalenia naczyń związanego z IgA niż notowane u chorych w remisji [35]. Innym markerem powierzchniowym, którego ponad dziesięciokrotnie niższe stężenie w moczu chorych na nefropatię IgA zaobserwowali w swoich badaniach Samavat i wsp., jest CD44 [36]. Takie wyniki wraz z informacjami, że stężenia te mogą być pomocne przy określaniu aktywności choroby [35], stanowią podstawę do dalszych analiz markerów powierzchniowych w kontekście diagnostyki nefropatii.

Liczne doniesienia dotyczące zmian stężeń różnych substancji biologicznych w materiale pochodzącym od chorego wymagają kolejnych weryfikacji w celu wprowadzenia ich na stałe do panelu diagnostycznego u osób, u których podejrzewa się rozwój nefropatii IgA. Obecnie w dalszym ciągu rozpoznanie opiera się głównie na metodach inwazyjnych, a marker prognostyczny rozwoju choroby, jakim jest proteinuria, stanowi główny wskaźnik rozstrzygający w zakresie decyzji dotyczącej rodzaju podjętego leczenia. Łatwe i szybkie oznaczenie białkomoczu oraz określenie GFR jest przyjętym w praktyce klinicznej parametrem, na podstawie którego obecnie prowadzi się pacjentów z chorobą Bergera.

PODSUMOWANIE

Na wystąpienie nefropatii IgA wpływa wiele różnych czynników, także genetycznych. Liczne badania donoszą, że obecność pewnych polimorfizmów może mieć znaczenie w zachorowalności na IgAN, natomiast u osób ze zdiagnozowaną nefropatią IgA może wykazywać działanie protekcyjne albo — wręcz przeciwnie — przyspieszać progresję choroby. Metodą referencyjną w diagnostyce choroby Bergera jest obecnie badanie histopatologiczne wycinka nerki, które wiąże się z ryzykiem licznych powikłań. Potrzebne są dodatkowe badania nad biomarkerami oznaczanymi w innym materiale biologicznym, które umożliwiłyby ustalenie rozpoznania przy zastosowaniu mniej inwazyjnych metod.

STRESZCZENIE

Nefropatia IgA należy do najczęściej występujących pierwotnych chorób kłębuszków nerkowych. W Europie stanowi do 30% wszystkich pierwotnych glomerulopatii. Chorobę Bergera cechuje różne tempo rozwoju; w niektórych przypadkach doprowadza ona do skrajnej niewydolności nerek. Nefropatia IgA ma podłoże wielo-czynnikowe, pewną rolę w jej powstawaniu przypisuje się różnym genom. Obecnie do ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego bioptatu nerki. W niniejszym artykule omówiono podłoże genetyczne oraz diagnostykę nefropatii IgA.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 229–236

Słowa kluczowe: nefropatia IgA, rola genów, niewydolność nerek, immunoglobulina A

Piśmiennictwo

1. Soares M.F. An update on pathology of IgA nephropathy. J. Bras. Nefrol. 2016; 38: 435–440.
2. Zhang L., Han C., Yei F. i wsp. Plasma gelsolin induced glomerular fibrosis via the TGF-β1/Smads signal transduction pathway in IgA nephropathy. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 390.
3. Kiryluk K., Li Y., Sanna-Cherchi S. i wsp. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. PLoS Genet. 2012; 8.6: e1002765.
4. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. Kidney Int. Suppl. 1999; 55: S56–S62.
5. Suzuki H., Fan R., Zhang Z. i wsp. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J. Clin. Invest. 2009; 119: 1668–1677.
6. Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J. i wsp. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 19: 1008–1014.
7. Zhao N., Hou P., Lv J. i wsp. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. Kidney Int. 2012; 82: 790–796.
8. Suzuki Y., Matsuzaki K., Suzuki H. i wsp. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. Clin. Exp. Nephrol. 2014; 18: 770–777.
9. Mizerska-Wasiak M., Gajewski Ł., Cichoń-Kawa K. i wsp. Serum GDIgA1 levels in children with IgA nephropathy and Henoch–Schönlein nephritis. Cent. Eur. J. Immunol. 2018; 43: 162–167.
10. Miyata T., Nangaku M., Suzuki D. i wsp. A mesangium-predominant gene, megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. J. Clin. Invest. 1998; 102: 828–836.
11. Suzuki D., Miyata T., Nangaku M. i wsp. Expression of megsin mRNA, a novel mesangium-predominant gene, in the renal tissues of various glomerular diseases. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 2606–2613.
12. Xia Y., Li Y., Du Y. i wsp. Association of MEGSIN 2093C––2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21: 1570–1574.
13. Maixnerová D., Merta M., Reiterová J. i wsp. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy. Folia Biol. 2008; 54: 40–45.
14. Wei L.T., Fu R.G., Gao J. i wsp. Association of megsin gene variants with IgA nephropathy in Northwest Chinese population. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2694.
15. Yoshioka K., Takemura T., Murakami K. i wsp. *In situ* expression of cytokines in IgA nephritis. Kidney Int. 1993; 44: 825–833.
16. Lee E.Y., Yang D.H., Hwang K.Y. i wsp. Is tumor necrosis factor genotype (TNFA2/TNFA2) a genetic prognostic factor of an unfavorable outcome in IgA nephropathy? J. Korean Med. Sci. 2001; 16: 751–755.
17. Wei S.S., Sinniah R. Adalimumab (TNFα inhibitor) therapy exacerbates IgA glomerulonephritis acute renal injury and induces lupus autoantibodies in a psoriasis patient. Case Rep. Nephrol. 2013; 2013: 812781.
18. Bhagat Singh A.K., Jeyaruban A.S., Wilson G.J. i wsp. Adalimumab-induced IgA nephropathy. BMJ Case Rep. 2019; 12: e226442.
19. Kluger N., Du-Thanh A., Bessis D. i wsp. Psoriasis-associated Ig A nephropathy under infliximab therapy. Int. J. Dermatol. 2015; 54: e79–e80.
20. Niemir Z.I., Stein H., Noronha I.L. i wsp. PDGF and TGF beta contribute to the natural course of human IgA glomerulonephritis. Kidney Int. 1995; 48: 1530–1541.
21. Hahn W.H., Cho B.S., Kim S.D. i wsp. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy. Pediatr. Nephrol. 2009; 24: 1329–1336.
22. Watanabe M., Iwano M., Akai Y. i wsp. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism with IgA nephropathy. Nephron 2002; 91: 744–746.
23. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR//kineret [dostęp: 05.06.2019].
24. Ling Y.H., Krishnan S.M., Chan C. i wsp. Anakinra reduces blood pressure and renal fibrosis in one kidney/DOCA/salt-induced hypertension. Pharmacol. Res. 2017; 116: 77–86.
25. Bantis C., Heering J.P., Aker S. i wsp. Association of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism with the progression of primary glomerulonephritis. Kidney Int. 2004; 66: 288–294.
26. Kitching A.R., Katerelos M., Mudge S.J. i wsp. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Clin. Exp. Immunol. 2002; 128: 36–43.
27. Zhang Z., Wang H., Zhang L. i wsp. Serum levels of soluble ST2 and IL-10 are associated with disease severity in patients with IgA nephropathy. J. Immunol. Res. 2016; 2016: 6540937.
28. Gao J., Wei L., Fu R. i wsp. Association of interleukin-10 polymorphisms (*rs1800872*, *rs1800871*, and *rs1800896*) with predisposition to IgA nephropathy in a Chinese Han population: a case-control study. Kidney Blood Press. Res. 2017; 42: 89–98.
29. Haubitz M., Wittke S., Weissinger E.M. i wsp. Urine protein patterns can serve as diagnostic tools in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2005; 67: 2313–2320.
30. Manno C., Strippoli G., D'Altri C. i wsp. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. Am. J. Kidney Dis. 2007; 49: 763–775.
31. Roberts I., Cook H.T., Troyanov S. i wsp. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int. 2009; 76: 546–556.
32. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran D.C., Coppo R., Cook H.T. i wsp. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009; 76: 534–545.
33. Neprasova M., Maixnerova D., Novak J. i wsp. Toward noninvasive diagnosis of IgA nephropathy: a pilot urinary metabolomic and proteomic study. Dis. Markers 2016; 2016: 3650909.
34. Celie J.W., Reijmers R.M., Slot E.M. i wsp. Tubulointerstitial heparan sulfate proteoglycan changes in human renal diseases correlate with leukocyte influx and proteinuria. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2008; 294: F253–F263.
35. Moresco R.N., Speeckaert M.M., Zmonarski S.C. i wsp. Urinary myeloid IgA Fc alpha receptor (CD89) and transglutaminase-2 as new biomarkers for active IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. BBA Clin. 2016; 5: 79–84.
36. Samavat S., Kalantari S., Nafar M. i wsp. Diagnostic urinary proteome profile for immunoglobulin a nephropathy. Iran J. Kidney Dis. 2015; 9: 239–248.

Forum Nefrologiczne
2019, tom 12, nr 4, 237–239
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA

Marcin Sitnicki, Jolanta Gozdowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kłębuszkowe zapalenie nerek u biorcy przeszczepu wątroby — opis przypadku

Glomerulonephritis in liver transplant recipient — case report

ABSTRACT

We present history of liver transplant recipient with glomerulonephritis diagnosed by kidney biopsy early after transplantation. Management of kidney and liver diseases were discussed, five years follow-up was presented.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 237–239

Key words: liver transplantation, glomerulonephritis

U chorego w wieku 48 lat (urodzony w 1971 r.) z marskością wątroby o etiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C [HCV (*hepatitis C virus*) genotyp 1b] oraz toksycznej [alkoholowa choroba wątroby (ALD, *alcoholic liver disease*)] wykonano zabieg transplantacji wątroby od dawcy zmarłego w dniu 10.06.2014 roku. Pacjent otrzymał leczenie immunosupresyjne w schemacie trzylekowym (steroidy, takrolimus, mykofenolan mofetylu). Już przed przeszczepieniem u chorego stwierdzono niewielki białkomocz (ok. 0,5 g/d.) i okresową erytrocyturię, czynność nerek była prawidłowa, w przeddzień zabiegu przeszczepienia stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 0,9 mg/dl, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 92,3 ml/min, stężenie białka w moczu porannym 50 mg/dl, w osadzie moczu erytrocyty 4–10 wpw. Miesiąc po przeszczepieniu wątroby stwierdzono wzrost białkomoczu, maksymalnie do 7,5 g/d., z cechami pełnoobjawowego zespołu nerczycowego (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, obrzęki, przesięki do jam ciała, zaburzenia lipidowe). W badaniach ogólnych moczu poza białkomoczem 100–300 mg/dl występowała erytrocyturia. W lipcu 2014 roku pacjent został hospitalizowany w celu przeprowadzenia diagnostyki przyczyny białkomoczu. Wykonano następujące badania: C3, C4 dopełniacza — w normie; oznaczenie przeciwciał anty-PLA2R (przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi fosfolipazy A2) — ujemne; łańcuchy lekkie κ/λ — w normie (0,49; N: 0,26–1,65); proteinogram — obniżone stężenie białka całkowitego i albumin, bez obecności białka monoklonalnego; oznaczenie autoprzeciwciał: przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) — 1:80, przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — ujemne; badanie ultrasonograficzne (USG) nerek + badanie dopplerowskie żył nerkowych — znacznie podwyższona echogeniczność miąższu obu nerek, żyły nerkowe obustronnie drożne. W dniu 28.08.2014 roku wykonano biopsję nerki. Na 30 kłębuszków 6 było stwardniałych w całości, a w 6 kolejnych kłębuszkach opisano odcinkowe twardnienie pętli naczyniowej. Stwierdzono rozlane, znacznego stopnia poszerzenie mezangium, związane z przybytkiem komórek i macierzy, zdwojenie okonturowania części kapilar i włókniste pogrubienie torebek Bowma-

Adres do korespondencji:
lek. Marcin Sitnicki
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
tel.: 606 317 664
e-mail: m_sitnicki@wp.pl

U około 30% biorców wątroby obecne są cechy uszkodzenia nerek przed transplantacją. Wśród przyczyn tego stanu rzeczy wymienia się zespół wątrobowo-nerkowy, polekowe uszkodzenia nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłą chorobę nerek związaną z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą

U chorych z zaawansowaną marskością wątroby bardzo rzadko wykonuje się biopsję nerek ze względu na stan pacjenta (wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość) i związane z tym zbyt duże ryzyko powikłań

Przyczyny nefropatii IgA upatruje się w zmniejszonej zdolności wątroby do eliminacji krążących kompleksów immunologicznych z powodu upośledzenia funkcji fagocytarnych komórek Browicza–Kupffera

na części kłębuszków. Badanie immunofluorescencyjne (IFL) wykazało obecność obfitych (+3), ziarnistych złogów IgA, fibrynogenu, lekkich łańcuchów λ, κ zlokalizowanych w mezangium kłębuszków i wzdłuż okonturowania kapilar, umiarkowanie (+2) obfitych złogów IgM w tej samej lokalizacji, miernie (+1) obfitych złogów C3 w tej samej lokalizacji, nie wykazało zaś obecności złogów IgG ani C1q, ani fibrynogenu w badanej nerce. Ostatecznie rozpoznano nefropatię IgA, typ morfologiczny: zapalenie błoniasto-rozplemowe, wtórne ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) (klasa IV według Haasa), a według klasyfikacji oksfordzkiej: M1, E0, S1, T1.

W 2014 roku nie były jeszcze dostępne terapie bezinterferonowe przy użyciu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, *direct acting antivirals*), dlatego nie zdecydowano się na leczenie zespołu nerczycowego pulsami metyloprednizolonu, gdyż glikokortykosteroidy są znanym czynnikiem nasilającym replikację HCV. Zmodyfikowano leczenie immunosupresyjne, dokonując konwersji z takrolimusu na cyklosporynę. Według ówczesnych poglądów uznano, że cyklosporyna nasila replikację HCV w mniejszym stopniu niż takrolimus i jest bardziej skuteczna w ograniczaniu FSGS i białkomoczu. Do leczenia dołączono leki nefroprotekcyjne (inhibitor konwertazy angiotensyny — ramipryl). Obserwowano powolne obniżenie białkomoczu do 2,6 g/d. po upływie roku po transplantacji oraz ustąpienie erytrocyturii. Po 5 latach od transplantacji białkomocz dobowy nie przekracza 1 g/d., nie stwierdza się krwinkomoczu, obserwuje się niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy do 1,27 mg/dl, eGFR 60,8 ml/min.

We wrześniu 2015 roku z powodu nieprawidłowej czynności wątroby wykonano biopsję tego narządu, stwierdzając miernie nasilone cechy zapalenia spowodowane nawrotem zakażenia HCV. W 2016 roku pacjent otrzymał leczenie przeciwwirusowe w schemacie bezinterferonowym [Exviera (dazabuwir), Viekirax (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir), Copegus (rybawiryna)]; uzyskano trwałą eradykację wirusa HCV. Czynność przeszczepionej wątroby pozostaje stabilna, okresowo obserwuje się niewielki wzrost aktywności aminotransferaz (nieprzekraczający dwukrotności normy laboratoryjnej).

DYSKUSJA

Dane literaturowe wskazują, że u około 30% biorców wątroby obecne są cechy uszkodzenia nerek przed transplantacją. Wśród przyczyn tego stanu rzeczy wymienia się zespół wątrobowo-nerkowy, polekowe uszkodzenia nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłą chorobę nerek związaną z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą [1]. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby bardzo rzadko wykonuje się biopsję nerek ze względu na stan pacjenta (wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość) i związane z tym zbyt duże ryzyko powikłań. Pichler i wsp. opublikowali wyniki biopsji nerek wykonanych u 59 pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby; w dużym odsetku stwierdzano kłębuszkowe zapalenia nerek: nefropatia IgA u 19% chorych, błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek u 23%, a FSGS u 9% chorych [2]. Nefropatia IgA jest najczęstszą glomerulopatią u chorych z marskością wątroby, a złogi IgA obecne są w kłębuszkach u 35–90% chorych. U chorych z marskością wątroby obserwuje się podwyższone stężenie IgA w surowicy, zwłaszcza w ALD. Przyczyny nefropatii IgA upatruje się w zmniejszonej zdolności wątroby do eliminacji krążących kompleksów immunologicznych z powodu upośledzenia funkcji fagocytarnych komórek Browicza–Kupffera [3]. W opisanym przypadku nefropatia IgA bez wątpienia występowała u pacjenta przed transplantacją, kiedy to opisywano białkomocz i krwinkomocz przy prawidłowej funkcji nerek. W biopsji nerki wykonanej 2 miesiące po przeszczepieniu wątroby stwierdzono już wtórne FSGS i zaawansowane zmiany nefropatii IgA według klasyfikacji Haasa i oksfordzkiej. W biopsji nerki opisano rzadki typ morfologiczny nefropatii IgA w postaci uszkodzenia błoniasto-rozplemowego ze zdwojeniem okonturowania części kapilar. Stosunkowo rzadko opisywany jest związek zakażenia HCV z nefropatią IgA; tej etiologii nie można wykluczyć u opisywanego biorcy, chociaż częściej HCV jest przyczyną krioglobulinowego kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatii błoniastej lub mezangio-kapilarnej [4]. Przyczyna wzrostu białkomoczu bezpośrednio po transplantacji mimo włączenia leczenia immunosupresyjnego jest niejasna. Nasilenie replikacji HCV po przeszczepieniu jest typowym zjawiskiem i mogłoby prowadzić do zaostrzenia przebiegu nefropatii, ale w opisanym przypadku redukcja białkomoczu przy zachowaniu prawidłowej czynności nerek miała miejsce przed włączeniem DAA. Nie można wykluczyć wpływu innych, niezidentyfikowanych czynników uszkadzających, związanych

z przebiegiem pooperacyjnym. Konwersja do cyklosporyny A i włączenie blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) przyczyniły się do stopniowej poprawy i zmniejszenia białkomoczu. Progresja przewlekłej choroby nerek w nefropatii IgA jest powolna i po 5 latach po transplantacji wątroby obserwuje się niewielki wzrost stężenia kreatyniny, który ma prawdopodobnie złożony charakter. Może wynikać z przewlekłej glomerulopatii (nefropatia IgA) oraz stosowania cyklosporyny A, która jest lekiem nefrotoksycznym. Ponadto u chorego rozwinęła się cukrzyca potransplantacyjna; obecnie jest leczony wyłącznie dietą. Przedstawiony przypadek stanowi potwierdzenie występowania kłębuszkowego zapalenia nerek jako przyczyny uszkodzenia nerek u biorców wątroby. Wykazano, że biopsja nerki jest bezpieczna, a jej wynik pozwala wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne.

Przedstawiony przypadek stanowi potwierdzenie występowania kłębuszkowego zapalenia nerek jako przyczyny uszkodzenia nerek u biorców wątroby. Wykazano, że biopsja nerki jest bezpieczna, a jej wynik pozwala wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek biorcy wątroby z kłębuszkowym zapaleniem nerek rozpoznanym na podstawie biopsji nerki we wczesnym okresie po transplantacji. Omówiono postępowanie terapeutyczne w przypadku jednoczesnego uszkodzenia nerek oraz wątroby i przedstawiono losy pacjenta po pięciu latach po transplantacji.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 237–239

Słowa kluczowe: przeszczepienie wątroby, kłębuszkowe zapalenie nerek

Piśmiennictwo

1. Weber M.L., Ibrahim H.N., Lake J.R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. Liver Transpl. 2012; 18: 1290–1301.
2. Pichler R.H., Huskey J., Kowalewska J. Kidney biopsies may help predict renal function after liver transplantation. Transplantation 2016; 10: 2122–2128.
3. Hartleb M. Nerki w przewlekłych chorobach nerek. Gastroenterol. Klin. 2011; 3: 106–120.
4. Ozkok A., Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 7544–7554.

Forum Nefrologiczne
2019, tom 12, nr 4, 240–278
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1899–3338

Sylwia Małgorzewicz[1, 2], Kazimierz Ciechanowski[3], Lucyna Kozłowska[4], Katarzyna Krzanowska[5], Marcin Krzanowski[5], Małgorzata Kaczkan[1], Paulina Borek[2, 6], Magdalena Jankowska[2], Bolesław Rutkowski[2], Alicja Dębska-Ślizień[2]

[1]Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki, Katedra Żywienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
[3]Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[4]Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Katedra Dietetyki, Pracownia Badania Metabolizmu Człowieka w Warszawie
[5]Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie
[6]Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Nutrition recommendations in chronic kidney disease — the position of the working group of the Polish Nephrological Society

ABSTRACT

Nutrition recommendation for chronic kidney disease arose as a result of the efforts of the Working Group of the Polish Nephrological Society. Information on the role of diet, nutrition status assessment and nutritional recommendations at specific stages of the disease, including patients after kidney transplantation, has been collected and organized in individual chapters. Particular attention was paid to such problems as hyperphosphataemia and vitamins and microelements disturbances in this group of patients. The authors' goal was to highlight practical aspects of nutrition in chronic kidney disease.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 240–278

Key words: nutrition, nutritional status assessment, chronic kidney disease, hyperphosphataemia, vitamins, microelements

SPIS TREŚCI

1. Wprowadzenie — prof. Bolesław Rutkowski 241
2. Zaburzenia metaboliczne w przebiegu przewlekłej choroby nerek — prof. Kazimierz Ciechanowski 242
3. Ocena stanu odżywienia i zasady leczenia niedożywienia w przewlekłej chorobie nerek — prof. Sylwia Małgorzewicz 244
4. Przegląd zaleceń dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego — dr hab. Lucyna Kozłowska 248
5. Rola żywienia w zwalczaniu czynników ryzyka przyśpieszonego postępu uszkodzenia nerek — dr hab. Lucyna Kozłowska 254

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki,
Katedra Żywienia Klinicznego
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: sylwia.malgorzewicz@gumed.edu.pl

6. Hiperfosfatemia, czynniki wpływające na homeostazę fosforu — dr hab. Katarzyna Krzanowska, dr hab. Marcin Krzanowski 260
7. Zasady żywienia w okresie leczenia za pomocą hemodializy — dr Małgorzata Kaczkan 265
8. Zasady żywienia w okresie leczenia za pomocą dializy otrzewnowej — dr Paulina Borek ... 268
9. Podsumowanie zaleceń dietetycznych w przewlekłej chorobie nerek — prof. Sylwia Małgorzewicz 270
10. Cele postępowania dietetycznego po przeszczepieniu nerki — prof. Alicja Dębska-Ślizień 271
11. Zapotrzebowanie na witaminy i mikroelementy w przewlekłej chorobie nerek — dr hab. Magdalena Jankowska 275

1. WPROWADZENIE

Bolesław Rutkowski

Niespełna dekadę temu Zespół Ekspertów działający pod egidą ówczesnego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii opracował i opublikował zasady rozpoznawania i postępowania w przypadku niedożywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Był to niewątpliwie ważny krok w celu uświadomienia środowisku nefrologicznego, jak ważną rolę odgrywają zaburzenia odżywiania u pacjentów z tym zespołem chorobowym. Brak jednak było ciągle ogólnych zasad dotyczących żywienia na różnych etapach rozwoju PChN. Warto bowiem przypomnieć, że niedożywienie jest jednym ze stanów, który wpływa na długość oraz jakość życia osób z chorobami nerek. Nie mniej ważny problem stanowi otyłość, będąca wyznacznikiem ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek własnych, a także nerki przeszczepionej. Wiadomo, że jest ona także ważnym elementem w rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, które są główną przyczyną zgonu wśród chorych z tym zespołem chorobowym. Poza ilościowymi zaburzeniami odżywiania w różnych stadiach rozwoju PChN rozwijają się także zmiany jakościowe, dotyczące chociażby niedoboru witamin lub innych substancji czynnych, będące następstwem takich nieprawidłowości, jak np. niedokrwistość czy zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz zmiany w układzie kostno-stawowym. Warto też przypomnieć, że u chorych w różnych fazach zaawansowania niewydolności nerek, a w szczególności u osób dializowanych oraz po przeszczepieniu nerki, dochodzi do zaburzeń gospodarki lipidowej, które mogą być jednym z istotnych czynników prowadzących do przyśpieszonego rozwoju miażdżycy. Stąd też niełatwe wyzwanie stało się udziałem Grupy Roboczej powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, której zadaniem było opracowanie zasad żywienia u osób z PChN. W skład dziesięcioosobowej grupy ekspertów wchodzą tym razem cztery reprezentantki ośrodków żywienia klinicznego z Gdańska i Warszawy oraz sześć osób reprezentujących ośrodki zajmujące się nefrologią i transplantologią kliniczną z Gdańska, Krakowa i Szczecina. Opracowując zalecenia, oparto się na aktualnych rekomendacjach europejskich, amerykańskich i australijskich. Zasady dotyczące oceny stanu odżywienia oraz rozpoznawania i leczenia jego zaburzeń zostały zaadaptowane do warunków polskich. Po przedstawieniu podstawowych zaburzeń metabolicznych występujących u chorych z PChN szczegółowo zaprezentowano zasady żywienia w okresie leczenia zachowawczego oraz rolę diety z ograniczoną zawartością białka w prewencji postępu utraty funkcji nerek. Wprawdzie przy ogólnej dostępności leczenia nerkozastępczego w naszym kraju można się zastanawiać, czy taka terapia ma rację bytu, trzeba jednak pamiętać, że w Polsce — tak jak w wielu rozwiniętych krajach świata — rośnie liczba chorych z PChN w wieku podeszłym. Część z nich może się z różnych powodów nie kwalifikować do terapii nerkozastępczej lub po prostu nie chcieć się jej poddać. U takich chorych terapia zachowawcza, obejmująca odpowiednie zalecenia dietetyczne, jest niewątpliwie rodzajem leczenia z wyboru. W kolejnych rozdziałach omówiono zasady żywienia osób leczonych przy za-

stosowaniu dwóch podstawowych form dializy, to znaczy dializy otrzewnowej oraz powtarzanej hemodializy. Osobne rozważania poświęcono hiperfosfatemii oraz sposobom jej zapobiegania i leczenia przy pomocy odpowiedniej diety. Cele postępowania dietetycznego u pacjentów po przeszczepieniu nerki ukazują, że dieta u tych pozornie zdrowych osób powinna być zróżnicowana i dobrana adekwatnie nie tylko do ich stanu odżywienia, ale także do stopnia wydolności przeszczepionej nerki. Na koniec przedstawiono dane dotyczące zapotrzebowania na witaminy oraz mikroelementy u chorych znajdujących się w różnych stadiach PChN.

Oddawany w ręce Czytelników materiał zawiera zarówno przegląd aktualnej wiedzy na temat żywienia, jak i praktyczne wskazówki w tym zakresie. Opracowanie jest przeznaczone dla szerokiego kręgu odbiorców, w skład którego wchodzą nefrolodzy, transplantolodzy, dietetycy, a także pielęgniarki nefrologiczne. Oznacza to, że powinien się z nim zapoznać i je wykorzystać cały zespół sprawujący holistyczną opiekę nad pacjentami z PChN. Od odpowiedniej współpracy członków tego zespołu będzie bowiem zależało, czy opracowane zalecenia dotyczące żywienia będą wprowadzane w życie. Na koniec warto wskazać, że w Polsce — zgodnie z przeprowadzonymi przez autorów pilotażami epidemiologicznymi — liczbę osób z PChN należy szacować na blisko cztery miliony. Natomiast według danych z rejestrów w naszym kraju ponad dwadzieścia tysięcy osób jest leczonych dializami, a dalszych kilkanaście tysięcy (z danych „Poltransplantu": 11 703 na koniec 2018 roku) żyje z przeszczepioną nerką. Oznacza to, że zespoły sprawujące holistyczną opiekę nad osobami z PChN mają przed sobą wiele pracy, aby móc przedstawić każdemu pacjentowi z PChN odpowiednią propozycję dotyczącą żywienia w zależności od tego, w którym stadium choroby się on znajduje.

2. ZABURZENIA METABOLICZNE W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Kazimierz Ciechanowski

Metabolizm ma dwie składowe: anaboliczną i kataboliczną. Od ich proporcji zależy stan odżywienia. Procesy anaboliczne (tworzenie) są regulowane przez insulinę, steroidy anaboliczne (hormony płciowe) oraz hormon wzrostu. Z kolei katabolizm jest regulowany (nasilany) przez glukagon, glikokortykoidy, aminy katecholowe i cytokiny prozapalne. Dwa najważniejsze procesy — gromadzenie energii i jej zużytkowanie — zależą od równowagi działania insuliny i jej metabolicznych antagonistów, przede wszystkim glukagonu.

W organizmie ludzkim tkanki o największej masie całkowitej — mięśnie szkieletowe oraz tkanka tłuszczowa — są tkankami insulinozależnymi — obecność insuliny istotnie zwiększa dokomórkowy transport glukozy.

Mięśnie szkieletowe stanowią tkankę o najżywszym metabolizmie — w czasie intensywnego długotrwałego wysiłku fizycznego są w stanie zużywać substraty energetyczne w ilości przekraczającej 8–9-krotność podstawowego zapotrzebowania energetycznego (nawet powyżej 10 000 kcal/d.!) [1]. Tkanka tłuszczowa jest w stanie gromadzić triglicerydy w ilości pokrywającej podstawowe zapotrzebowanie energetyczne nawet na kilka miesięcy (np. 50 kg tkanki tłuszczowej to 350 000 kcal).

Intensywnie pracujące mięśnie pobierają odpowiednią ilość glukozy nawet przy subfizjologicznych stężeniach insuliny, stąd też zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (lek) u aktywnych sportowców z cukrzycą typu 1 jest z reguły 3 razy mniejsze, niż wynikałoby to z masy ich ciała. Mięśnie mają ograniczone możliwości gromadzenia substratów energetycznych w postaci glikogenu oraz triglicerydów. Natomiast tkanka tłuszczowa jest w stanie przekształcić każdy nadmiar glukozy i kwasów tłuszczowych w deponowane triglicerydy. Nadmierne gromadzenie triglicerydów (tycie) wiąże się nie tylko z obciążeniem fizycznym, ale również ze zwiększonym ryzykiem generowania procesów zapalnych — tkanka tłuszczowa jest największym źródłem cytokin prozapalnych. Im więcej tkanki tłuszczowej [większy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)], tym większe ryzyko schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Przy BMI 25,0–29,9 jest ono 1,87 (1,64–2,14) razy większe niż przy BMI prawidłowym, przy wartości 30,0–39,9 — już 3,57 (3,05–4,18) razy

większe, a przy BMI ≥ 40 — większe ponad 7-krotnie [2].

Skuteczne operacje bariatryczne (przy wyjściowym BMI > 34) zmniejszają ryzyko ESRD niemal 4-krotnie [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,27 (0,12–0,60)] [3]. Jednak skuteczność operacji bariatrycznych jest tym mniejsza, im bardziej zaawansowana [niższa wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)] jest PChN — przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 redukcja masy ciała po 6 miesiącach od zabiegu sięga zaledwie 15% [4].

Chorzy z PChN zwykle cechują się zmienionym składem ciała — otyłością z zanikiem mięśni [5]. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest znanym czynnikiem „utrudniającym życie" pacjentom z PChN. Stan ten pogarsza dodatkowo zanik mięśni, ze zmniejszającą się ich siłą, powodującą problemy w codziennej egzystencji oraz istotnie skracającą życie. Odwrócona epidemiologia chorych dializowanych — dłużej i lepiej żyją chorzy z większym BMI — wynika z tego, że dopiero przy BMI rzędu 30 chorzy dializowani mają odpowiednią masę mięśniową [6]. Jednak bardziej niż masa liczy się jakość mięśni — mała masa mięśni nie niesie ze sobą tak dużego ryzyka zgonu [HR = 1,23 (0,56–2,67)] jak ich słabość [HR = 1,98 (1,01–3,87)], niezależnie, czy towarzyszy jej prawidłowa czy niska masa [HR = 1,93 (1,01–3,71)] [7].

U chorych z PChN dochodzi do zaburzenia równowagi metabolicznej tkanek insulinozależnych — nasilenie katabolizmu w mięśniach ze wzrostem anabolizmu (gromadzeniem) tkanki tłuszczowej. Ma to związek z małą aktywnością fizyczną, postępującą kwasicą metaboliczną oraz z insulinoopornością. Glukoza jest transportowana do tkanek zgodnie z gradientem stężeń — insulina nasila ten transport w tkankach insulinozależnych (mięśnie, tkanka tłuszczowa). Niepracujące mięśnie zużywają bardzo mało glukozy, zarówno tej dopływającej z krwi, jak i mobilizowanej z własnego glikogenu (stabilne — nieuruchomiane zasoby glikogenu). W związku z tym występuje nieduża różnica stężeń (mały gradient przezbłonowy) glukozy między osoczem a cytoplazmą, co nie sprzyja jej transportowi do miocytów. Natomiast tkanka tłuszczowa ma prawie nieograniczone możliwości przekształcania glukozy do kwasów tłuszczowych i aktywnego glicerolu oraz syntezy i odkładania triglicerydów. Dzięki tym procesom zmniejsza się stężenie glukozy w cytoplazmie adipocytów, rośnie jej gradient przezbłonowy i zwiększa się transport dokomórkowy. Spontaniczne (wskutek pogarszającego się samopoczucia) zmniejszenie aktywności fizycznej prowadzi do zmniejszania masy mięśniowej. Ponadto rozwijająca się kwasica metaboliczna nasila degradację mięśni, gdyż naturalnym mechanizmem regulacyjnym (również u pacjentów bez nerek) chroniącym przed kwasicą a służącym wydalaniu nadmiaru jonów wodorowych jest zwiększone uwalnianie glutaminy z mięśni. Glutamina jest substratem nerkowej amoniogenezy — pierwszego etapu wydalania jonów wodorowych w postaci jonów amonowych [8]. Odbywa się to ze szkodą dla struktury i masy mięśniowej (proteoliza). Postępująca dysproporcja między masą mięśniową (ubytek) a masą tkanki tłuszczowej (przyrost) nasila już istniejącą insulinooporność. Dowodem tego mogą być proste badania laboratoryjne:

— pomiar glikemii i insulinemii na czczo z obliczeniem wskaźnika HOMA-IR (*Homeostatic Model Assesment*) (wskaźnik insulinooporności);
— profil lipidowy: triglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*);
— analiza składu ciała np. z pomocą bioimpedancji: zawartość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej oraz mięśni.

Wskaźnik HOMA-IR > 4 oraz profil lipidowy z podwyższonymi stężeniami triglicerydów, cholesterolu całkowitego (niekoniecznie), cholesterolu frakcji LDL oraz niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL wskazują na insulinooporność, a ponadto są charakterystyczne dla PChN [9]. Poza tym mechanizmem istotna dla zaburzeń lipidowych wydaje się „uremiczna" modyfikacja lipoprotein, skutkująca ich retencją w krążeniu [9].

Nasze działania powinny się skupić na postępowaniu niefarmakologicznym:

— aktywizacja układu mięśniowego: ćwiczenia aerobowe (najlepiej 5 razy w tygodniu po co najmniej 30 minut) oraz ćwiczenia oporowe (2 razy w tygodniu, nie dzień po dniu). Przynajmniej 3 razy w tygodniu ćwiczenia aerobowe (np. intensywny spacer) powinny być dłuższe — powyżej 45 minut, gdyż tylko w taki sposób można istotnie „zmobilizować" tkankę tłuszczową — nasilając lipolizę i tym sam zmniejszając jej masę;

▸▸Odwrócona epidemiologia chorych dializowanych — dłużej i lepiej żyją chorzy z większym BMI — wynika z tego, że dopiero przy BMI rzędu 30 chorzy dializowani mają odpowiednią masę mięśniową. Jednak bardziej niż masa liczy się jakość mięśni — mała masa mięśni nie niesie ze sobą tak dużego ryzyka zgonu [HR = 1,23 (0,56–2,67)] jak ich słabość [HR = 1,98 (1,01–3,87)], niezależnie, czy towarzyszy jej prawidłowa czy niska masa [HR = 1,93 (1,01–3,71)]◂◂

— właściwa dieta — właściwy skład oraz właściwy indeks glikemiczny.

Można ewentualnie stosować metforminę — do eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2. Metformina jest aktywatorem kinazy AMP, „zwrotnicy" metabolicznej, więc jej stosowanie naśladuje wysiłek fizyczny (*exercise mimetic*). Metformina prowadzi jednak do obniżenia stężenia testosteronu, co nie jest korzystne dla mięśni. Podobny wpływ na testosteron wywierają statyny. Poza tym oddziaływaniem statyny mogą w innym mechanizmie uszkadzać mięśnie — zwłaszcza u chorych z ESRD [10].

Piśmiennictwo

1. Thurber C., Dugas L.R., Ocobock C. i wsp. Extreme events reveal an alimentary limit on sustained maximal human energy expenditure. Sci. Adv. 2019; 5, eaaw0341.
2. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. i wsp. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann. Intern. Med. 2006; 144: 21–28.
3. Shulman A., Peltonen M., Sjostrom C.D. i wsp. Incidence of end-stage renal disease following bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. Int. J. Obes. (London) 2018; 42: 964–973.
4. Hansel B., Arapis K., Kadouch D. i wsp. Severe chronic kidney disease is associated with a lower efficiency of bariatric surgery. Obes. Surg. 2019; 29: 1514–1520.
5. Johansen K.L., Lee C. Body composition in chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015; 24: 268–275.
6. Gracia-Iguacel C., Quareshi A.R., Avesani C.M. i wsp. Subclinical versus obesity in dialysis patients: more than meets the eye. Nephrol. Dial. Transplant 2013; 28 (supl. 4): 175–181.
7. Isoyama N., Quereshi A.R., Avesani C.M. i wsp. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014; 9: 1720–1728.
8. Weiner D., Mitch W.E., Sands J.M. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 10: 1444–1458.
9. Moradi H., Vaziri N.D. Lipid disorders associated with chronic kidney disease and nephrotic syndrome. [W:] Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Brent G.A. (red.). Endocrine disorders in kidney disease. Springer Nature Switzerland AG 2019; 153–169.
10. Budzisz E., Nowicki M. Opinions of nephrologists on the efficacy and tolerance of statins in hemodialysis patients. Ren. Fail. 2017; 39: 277–282.

3. OCENA STANU ODŻYWIENIA I ZASADY LECZENIA NIEDOŻYWIENIA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

Sylwia Małgorzewicz

OCENA STANU ODŻYWIENIA

Ocena stanu odżywienia jest częścią oceny klinicznej osób przewlekle chorych. Stan odżywienia można zdefiniować jako stan zdrowia wynikający ze spożywania żywności, wchłaniania i wykorzystywania wchodzących w jej skład składników odżywczych oraz oddziaływania czynników patologicznych wpływających na te procesy. Niedożywienie (PEW, *protein-energy wasting*) występuje u około 20% pacjentów z PChN i koreluje z zaawansowaniem choroby; największy odsetek osób z cechami niedożywienia stwierdza się w grupie osób leczonych za pomocą przewlekłej dializy. W licznych badaniach potwierdzono związek pomiędzy stanem odżywienia chorych z PChN a występowaniem powikłań, częstością hospitalizacji oraz śmiertelnością [1, 2]. Do najczęściej wymienianych przyczyn niedożywienia w tej grupie pacjentów należą [3, 4]:

— brak apetytu;
— ograniczenia dotyczące diety;
— zatrucie mocznicowe;
— kwasica metaboliczna;
— przewlekły stan zapalny;
— zaburzenia hormonalne;
— zaburzenia gastroenterologiczne;
— powikłania leczenia nerkozastępczego;
— depresja i stany depresyjne.

Cele oceny stanu odżywienia obejmują:
— określenie stopnia i rodzaju niedożywienia;
— identyfikację chorych zagrożonych powikłaniami;
— monitorowanie skuteczności leczenia żywieniowego.

Ponadto ocena stanu odżywienia pozwala na ocenę celowości i efektywności wdrożonej terapii żywieniowej (żywienia dojelitowego, pozajelitowego, interwencji dietetycznej).

Zalecenia [5] dotyczące oceny stanu odżywienia w okresie leczenia zachowawczego

według NKF K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Guideline 23. Panels of Nutritional Measures for Nondialyzed Patients — GFR 20 mL/min*) obejmują:
— regularne wykonywanie pomiaru stężenia albuminy w surowicy;
— regularne wykonywanie pomiaru masy ciała;
— subiektywną ocenę stanu odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment*);
— obliczenie znormalizowanego wskaźnika katabolizmu białek (nPNA, *normalized Protein Nitrogen Appearance*) lub
— zebranie wywiadu żywieniowego.

Z kolei rekomendacje dotyczące dokonywania oceny stanu odżywienia w grupie osób hemodializowanych (HD) i dializowanych otrzewnowo (DO) obejmują według NKF K/DOQI:
— oznaczenie stężenia albuminy przed dializą — co miesiąc (stężenie powinno wynosić ≥ 40 g/l, jeśli stosuje się metodę zieleni bromokrezolowej);
— pomiar masy ciała: procent zwykłej masy ciała po dializie (HD) lub bez płynu dializacyjnego (DO) — co miesiąc, procent utraty masy ciała w stosunku do standardowej masy ciała — co 4 miesiące;
— SGA — co 6 miesięcy;
— wywiad żywieniowy i/lub dzienniczek spożycia;
— nPNA — co 6 miesięcy.

Wartość nPNA, która odpowiada ilości spożytego białka, można obliczyć na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu (przyjmując, że bilans azotowy jest u danego pacjenta neutralny), przy zastosowaniu następującego wzoru:

$$\text{nPNA [g/kg/d.]} = (\text{BUN}^* + 0{,}031 \times \text{masa ciała [kg]}) \times 6{,}25/\text{masa ciała [kg]}$$

*BUN (*blood area nitrogen*) — azot mocznika — w moczu dobowym [gN/d.].

PRZYKŁAD

Dane: masa ciała chorego: 80 kg
Wydalanie azotu mocznika = 5,2 g/d.
Podaż azotu = 5,2 g/d. + 0,031 × 80 kg =
= 5,2 + 2,48 = 7,68 g N/d.
Podaż białka = 7,68 × 6,25 = 48 g,
czyli 0,6 g/kg mc./d.

Natomiast według EBPG (*European Best Practice Guidelines*) [6] ocena stanu odżywienia powinna się opierać na:
— oznaczeniu stężenia albuminy — po miesiącu od rozpoczęcia HD, a następnie co 3 miesiące;
— oznaczeniu stężenia transtyretyny (prealbuminy), które powinno wynosić > 30 mg/dl, oraz stężenia cholesterolu całkowitego, które powinno być wyższe niż najniższe wartości referencyjne dla danego laboratorium;
— określeniu średniej podializacyjnej masy ciała oraz procentowej zmiany średniej masy ciała — co miesiąc [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powinien być > 23,0];
— zebraniu wywiadu żywieniowego — co 6–12 miesięcy lub co 3 miesiące u pacjentów > 50. rż. lub dializowanych > 5 lat;
— obliczeniu nPNA — po miesiącu od rozpoczęcia HD, a następnie co 3 miesiące (nPNA powinno wynosić ≥ 1,0 g/kg/d.).

W 2007 roku ISRNM (*International Society on Renal Nutrition and Metabolism*), biorąc pod uwagę wieloczynnikową naturę, liczne zaburzenia metaboliczne oraz konsekwencje mocznicy, zaproponowało nową nomenklaturę oraz kryteria rozpoznania niedożywienia u osób z PChN [7]. Według ISRNM niedożywienie (PEW) rozpoznaje się, gdy pacjent spełnia po 1 punkcie w trzech kategoriach z pięciu:
A. Parametry biochemiczne:
   1. albumina < 3,8 g/dl (oznaczona metodą zieleni bromokrezolowej);
   2. prealbumina < 30 mg/dl (dla chorych dializowanych);
   3. cholesterol całkowity < 100 mg/dl.
B. Masa ciała
   1. BMI < 23;
   2. niezamierzona utrata masa ciała > 5% w ciągu 3 miesięcy lub > 10% w ciągu 6 miesięcy;
   3. zawartość procentowa tkanki tłuszczowej < 10%.
C. Tkanka mięśniowa
   1. utrata masy mięśni > 5% w ciągu 3 miesięcy lub > 10% w ciągu 6 miesięcy;
   2. spadek obwodu ramienia > 10% w porównaniu z 50. percentylem dla danej populacji;
   3. stężenie kreatyniny (niskie stężenie kreatyniny u osób dializowanych sugeruje niedobór masy mięśniowej lub niską podaż białka w diecie).
D. Dieta
   1. niezamierzone spożycie białka < 0,8 g/kg/d. przez ostatnie 2 miesiące dla pacjentów dializowanych lub < 0,6 g/kg/d. dla chorych w stadiach 2, 3, 4;

2. niezamierzone niskie spożycie kalorii < 25 kcal/kg/d. przez ostatnie 2 miesiące.

LECZENIE NIEDOŻYWIENIA

Wskazania do interwencji żywieniowej obejmują rozpoznane niedożywienie lub stopniowe pogarszanie się wskaźników żywieniowych w czasie. Schemat postępowania zawiera następujące elementy [8–10]:

— modyfikacja diety;
— zastosowanie suplementów diety — w pierwszej kolejności przeznaczonych dla pacjentów z chorobami nerek;
— żywienie dojelitowe lub pozajelitowe.

Pierwszym krokiem w przypadku podejrzenia zaburzeń odżywiania lub rozpoznania niedożywienia powinna być **konsultacja dietetyczna**, ponieważ błędy dotyczące diety są częstym problemem pacjentów z PChN. Badania wskazują na zbyt wysokie spożycie białka w okresie leczenia zachowawczego oraz zbyt niskie w grupie osób dializowanych. Również spożycie kalorii i skład diety są często nieprawidłowe. Ponadto oszacowanie ilości białka i kalorii spożywanych przez chorego warunkuje dalsze zalecenia dotyczące ilości i rodzaju interwencji [11].

Suplementacja doustna — w praktyce najważniejszą rolę odgrywają doustne preparaty żywieniowe (ONS, *oral nutritional supplements*), których skuteczność w leczeniu niedożywionych chorych z niewydolnością nerek wykazały badania naukowe. Dzięki zastosowaniu 2 opakowań preparatu można zwiększyć podaż o około 500 kalorii i 18 g białka w ciągu doby. Należy jednak zwrócić uwagę, że w Polsce nie ma refundacji w zakresie doustnych preparatów żywieniowych i koszty ponosi pacjent, co często jest przeszkodą w realizacji zaleceń.

Istnieją specjalistyczne preparaty przeznaczone dla osób z PChN oraz dializowanych. Te zalecane w okresie leczenia zachowawczego zawierają obniżoną ilość białka, potasu, fosforu, wapnia, sodu (np. w 100 ml znajduje się 5 g białka, 22 mg potasu, 4 mg fosforu, 3 mg wapnia i 37 mg sodu, natomiast w 100 ml standardowego preparatu zawiera się 236 mg potasu, 174 mg fosforu, 174 mg wapnia i 96 mg sodu) i w ich skład nie wchodzi witamina A. Dla osób dializowanych natomiast są przeznaczone preparaty wysokobiałkowe (np. 9 g białka w 1 opakowaniu), ale również cechujące się niską zawartością fosforu, wapnia, sodu, potasu i witaminy A.

Preparaty ONS występują w postaci płynnej lub w proszku. W zależności od sytuacji klinicznej chorego można zastosować standardowe preparaty ONS, w trakcie ich przyjmowania należy jednak zwrócić uwagę na stężenia potasu, wapnia i fosforu w surowicy pacjenta.

Celem modyfikacji diety i suplementacji doustnej jest osiągnięcie dobowej podaży białka > 0,8 g/kg/d. w PChN stadium 3.–4. lub > 1,2 g/kg/d. w przypadku PChN stadium 5D oraz podaży kalorii 30–35 kcal/kg/d. Ponadto celem jest utrzymanie stężenia albuminy > 4,0 g/dl, a prealbuminy > 30 mg/dl [12–15].

Żywienie dojelitowe — za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) — jest stosowane na ogół, gdy obecne są dodatkowe wskazania, np. zaburzenia połykania, choroba nowotworowa, w przebiegu hospitalizacji z powodu ostrej choroby. Mimo że w badaniach istnieją przesłanki, że dodatkowe, np. nocne, żywienie dojelitowe jest pomocne w leczeniu niedożywienia u chorych dializowanych, ze względów organizacyjnych oraz z racji braku zgody pacjenta takie postępowanie jest bardzo rzadko stosowane [15, 16].

U chorych hemodializowanych w przypadku niedożywienia można rozważyć **śródd ializacyjne żywienie pozajelitowe** (IDPN, *intradialysis parenteral nutrition*). Zastosowanie tego rodzaju żywienia w czasie sesji HD dostarcza około 50 g białka i 1000 kalorii; podaż odbywa się do linii żylnej w trakcie dializy, w związku z czym nie ma konieczności zakładania dodatkowego dostępu naczyniowego do żywienia. Badania naukowe wykazały skuteczność takiego postępowania w zakresie poprawy stanu odżywienia. W praktyce IDPN w Polsce jest rzadko stosowane, głównie ze względu na koszty i brak doświadczenia ośrodków dializacyjnych w zakresie żywienia pozajelitowego [17].

Aminokwasy dootrzewnowe — w przypadku rozpoznania niedożywienia u pacjenta poddawanego DO można rozważyć zastosowanie wymiany z płynu dializacyjnego zawierającego aminokwasy zamiast glukozy. Przy takim postępowaniu dostarcza się pacjentowi około 20 g aminokwasów w jednym worku dializacyjnym [18, 19].

Żywienie pozajelitowe — prowadzenie całkowitego żywienia pozajelitowego odbywa się w trakcie hospitalizacji chorego na bazie

typowych wskazań lub jeśli pacjent wymaga tego typu żywienia na stałe, konieczne jest zakwalifikowanie go do domowego żywienia pozajelitowego (HPN, *home parenteral nutrition*). Wówczas konieczny jest stały dostęp do żywienia (cewnik permanentny, tunelizowany). Wskazania do HPN obejmują między innymi stwardniające zapalenie otrzewnej (EPS, *encapsilating peritoneal sclerosis*) zespół jelita krótkiego, niedrożność przewodu pokarmowego z różnych przyczyn. Prowadzenie żywienia pozajelitowego pacjenta dializowanego w warunkach domowych wymaga dobrej współpracy pomiędzy chorym, rodziną, nefrologiem i ośrodkiem żywienia domowego [18, 20].

Farmakoterapia — należy zaznaczyć, że pewną rolę w leczeniu niedożywienia odgrywają leki, np. leki prokinetyczne stosowane w przypadku zaburzeń opróżniania żołądka u osób poddawanych DO.

Octan megestrolu — lek poprawiający apetyt — może być zastosowany w przypadku jego braku. Dawka leku w przypadku osób z PChN powinna być zmniejszona, należy również wziąć pod uwagę skutki uboczne leczenia.

Wiele badań naukowych wskazuje na potencjalne korzyści z zastosowania agonistów greliny czy testosteronu w leczeniu braku apetytu i niedożywienia u osób dializowanych. Jednak w codziennej praktyce te metody nie są na razie stosowane.

W przypadku PEW konieczne jest zwrócenie uwagi na dodatkowe czynniki, które mogą się przyczyniać do wystąpienia braku apetytu, niedożywienia oraz nieskuteczności prowadzonego postępowania dietetycznego. Należą do nich:

— współchorobowość, z uwzględnieniem terapii przewlekłego bólu i stosowanych leków przeciwbólowych, depresji i obniżonego nastroju;
— adekwatność leczenia prowadzonego za pomocą dializy;
— obecność powikłań przewlekłej dializoterapii [18, 21–23].

PODSUMOWANIE

Niedożywienie (PEW) jest relatywnie częstym problemem wśród pacjentów z PChN. Występowanie niedożywienia koreluje z gorszą jakością życia, zwiększonym ryzykiem współchorobowości, hospitalizacji i śmiertelności. Diagnoza powinna się opierać na odpowiedniej interpretacji uzupełniających się metod i wyników badań dotyczących stanu odżywienia. Interwencja żywieniowa powinna zostać włączona wcześnie, aby nie dopuścić do wyniszczenia (kacheksji). W przypadku kacheksji skuteczność interwencji żywieniowych jest niezadowalająca.

Podsumowując, można stwierdzić, że zalecenia Grupy Roboczej PTN wskazują na przydatność dokonywania oceny stanu odżywienia u chorych w okresie leczenia zachowawczego, będących w stadium 4. i 5. PChN, w schemacie: ocena niezamierzonej utraty masy ciała, obliczenie BMI, oznaczenie stężenia albuminy w surowicy, obliczenie nPNA lub ocena spożycia białka i kalorii przez dietetyka jednokrotnie w ciągu 12 miesięcy, natomiast u osób przewlekle leczonych za pomocą dializy w schemacie: ocena niezamierzonej utraty masy ciała, obliczenie BMI, SGA, oznaczenie stężenia albuminy w surowicy, obliczenie nPNA lub ocena spożycia białka i kalorii przez dietetyka 1–2 razy w ciągu 12 miesięcy.

Zalecenia Grupy Roboczej PTN wskazują na przydatność dokonywania oceny stanu odżywienia u chorych w okresie leczenia zachowawczego, będących w stadium 4. i 5. PChN, w schemacie: ocena niezamierzonej utraty masy ciała, obliczenie BMI, oznaczenie stężenia albuminy w surowicy, obliczenie nPNA lub ocena spożycia białka i kalorii przez dietetyka jednokrotnie w ciągu 12 miesięcy, natomiast u osób przewlekle leczonych za pomocą dializy w schemacie: ocena niezamierzonej utraty masy ciała, obliczenie BMI, SGA, oznaczenie stężenia albuminy w surowicy, obliczenie nPNA lub ocena spożycia białka i kalorii przez dietetyka 1–2 razy w ciągu 12 miesięcy

Piśmiennictwo

1. Beddhu S., Wei G., Chen X. i wsp. Association of dietary protein and energy intakes with protein energy wasting syndrom in hemodialysis patients. Kidney Int. Reports 2017; 2: 821–830.
2. Borek P., Duszyńska A., Małgorzewicz S. i wsp. Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych. Nefrol. Dial. Pol. 2014; 18: 123–127.
3. Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L. i wsp. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J. Ren. Nutr. 2013; 23: 77–90.
4. Czekalski S., Więcek A. Leczenie uzupełniające jako część standardu hemodializy. Forum Nefrol. 2010; 3: 193–200.
5. NKF KDOQI Guidelines: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure; http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_nutrition/nut_a02.html.
6. Fouque D., Vennegoor M., Ter Wee P. i wsp. EBPG guideline in nutrition. Nephrol. Dial. Transpl. 2007; 22 (supl. 2): 45–87.
7. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. i wsp. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008; 73: 391–398.
8. Malgorzewicz S., Chmielewski M., Kaczkan M. i wsp. Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. Acta Biochim. Pol. 2016; 63: 111–115.
9. Ikizler A.T. Optimal nutrition in hemodialysis patients. Adv. Chronic Kidney Dis. 2013; 20: 181–189.
10. Ikizler A.T., Cano N.J., Franch H. i wsp.; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treat-

ment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney Int. 2013; 84: 1096–1107.
11. Piccoli G.B., Moio M.R., Fois A. i wsp. The diet and haemodialysis dyad: three eras, four open questions and four paradoxes. A narrative review, towards a personalized, patient-centered approach. Nutriens 2017; 9: 372.
12. Małgorzewicz S., Rutkowski P., Jankowska M. i wsp. Effects of renal-specific oral supplementation in malnourished hemodialysis patients. J. Ren. Nutr. 2011; 21: 347–353.
13. Małgorzewicz S., Gałęzowska G., Cieszyńska-Semenowicz M. i wsp. Amino acid profile after oral nutritional supplementation in hemodialysis patients with protein-energy wasting. Nutrition 2019; 57: 231–236.
14. Małgorzewicz S., Czajka B., Kaczkan M. i wsp. Niedożywienie białkowo-kaloryczne — rozpoznawanie i monitorowanie. Forum Nefrol. 2013; 6: 77–83.
15. Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. i wsp. Wasting in chronic kidney disease. J. Cachexia Muscle 2011; 2: 9–25.
16. Heng A.E., Cano N.J. Nutritional problems in adult patients with stage 5 chronic kidney disease on dialysis (both haemodialysis and peritoneal dialysis). Nephrol. Dial. Transplant. Plus. 2010; 3: 109–117.
17. Pupim L.B., Majchrzak K.M., Flakoll P.J., Ikizler T.A. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 3149–3157.
18. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. z Grupą Ekspertów. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrol. 2010; 3: 138–142.
19. Małgorzewicz S., Lichodziejewska-Niemierko M. Niedożywienie i otyłość u chorych dializowanych otrzewnowo. Forum Nefrol. 2009; 2: 216–221.
20. Koak Y., Gertner D., Forbes A. Idiopathic sclerosing peritonitis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 20: 148–150.
21. Zygmuntowicz M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Niedożywienie u chorych dializowanych. Nefrol. Dial. Pol. 2010; 14: 214–217.
22. Maraj M., Kuśnierz-Cabala M., Dumnicka P. i wsp. Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome (MIA) and diet recommendations among end-stage renal disease patients treated with maintenance hemodialysis. Nutrients 2018; 10: E69.
23. Kang S.S., Chang J.W., Park Y. Nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Nutrients 2017; 9: E399.

4. PRZEGLĄD ZALECEŃ DIETETYCZNYCH DLA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ NEREK W OKRESIE LECZENIA ZACHOWAWCZEGO

Lucyna Kozłowska

W piśmiennictwie są dostępne zalecenia dietetyczne dla osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z), które zostały opracowane przez zespoły specjalistów z różnych regionów świata. Część tych rekomendacji jest bardzo szczegółowa i obejmuje wskazówki dotyczące spożycia wielu składników pokarmowych w zależności od wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz nasilenia współistniejących zaburzeń i schorzeń, inne natomiast są niezwykle ogólnikowe. Można ponadto zaobserwować różnice dotyczące stopnia ograniczeń spożycia tych składników pokarmowych, które mają kluczowe znaczenie w dietoterapii PChN-Z. Rozbieżności te są w dużym stopniu determinowane poziomem opieki nad chorym. Nie wszystkie kraje świata mają systemy zdrowotne, w których wykwalifikowani dietetycy mogą przygotować indywidualne zalecenia dietetyczne oraz ustalić plan edukacji dostosowany do percepcji danego pacjenta i występujących u niego zaburzeń i schorzeń. W różnych regionach świata występuje też duża różnorodność w zakresie zarówno asortymentu spożywanych produktów, jak i profilu spożywanej żywności (np. profil, w którym dominują produkty pochodzenia roślinnego). Kolejnym ważnym czynnikiem różnicującym jest dostępność żywności specjalnej, stosowanej w kontrolowanych programach badawczych, jak np. produkty węglowodanowe z obniżoną zawartością białka roślinnego. Wszystkie wyżej wymienione czynniki oraz zakres finansowania usług zdrowotnych są istotnymi barierami w realizacji zaleceń dietetycznych oraz determinują zakres modyfikacji składu diety dla pacjentów z PChN-Z. Niniejsze opracowanie stanowi przegląd dostępnych zaleceń dietetycznych dla chorych z PChN-Z.

Przedstawiono zalecenia dotyczące wartości energetycznej diety, spożycia makroskładników oraz witamin i składników mineralnych ujęte w stanowiskach: Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii (ZKKM) [1], *National Kidney Founda-*

Tabela 1. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące wartości energetycznej diety zalecanej dla osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z)

Źródło	Okres leczenia, kategorie eGFR	Zalecenia
ZKKM [1]	PChN-Z	35 kcal/kg/d. Dla osób po 60. rż. 30–35 kcal/kg/d.
NKF [2]	PChN-Z	23–35 kcal/kg/d.*
ADA [3]	3.–5.	25–35 kcal/kg/d.
ISRNM [4]	3.–5.	30–35kcal/kg/d.** Dla osób w starszym wieku o siedzącym trybie życia 30 kcal/kg/d.
EDTNA/ERCA [5]	PChN-Z	35 kcal/kg/d. Dla osób w starszym wieku o siedzącym trybie życia 30 kcal/kg/d.
ESPEN [6]	PChN-Z	35 kcal/kg/d.
DELPHI [7]	1.–5.	30–35 kcal/kg/d. w zależności od aktywności fizycznej
CARI [8]	PChN-Z	Odpowiednia wartość energetyczna diety

*Przy uwzględnieniu aktualnej masy ciała i celów dotyczących zmian masy ciała; **przy uwzględnieniu aktywności fizycznej, wieku, płci. U osób w starszym wieku prowadzących siedzący tryb życia zaleca się 30 kcal/kg/d.
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

tion (NKF) [2], *American Dietetic Association, Academy of Nutrition and Dietetics* (ADA) [3], *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) [4], *European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association* (EDTNA/ERCA) [5], *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) [6], *Italian Society of Nephrology*, DELPHI *consensus* (DELPHI) [7], *Caring for Australasians with Renal Impairment* (CARI) [8].

ZALECENIA DOTYCZĄCE WARTOŚCI ENERGETYCZNEJ DIETY

Ze względu fakt, że niedożywienie występuje u znacznego odsetka osób z PChN-Z, niezwykle ważne jest monitorowanie wartości energetycznej diety tych chorych. U wielu pacjentów obserwuje się zmniejszone spożycie pokarmu, u podłoża którego leży głównie jadłowstręt rozwijający się na skutek wzrostu stężenia w organizmie toksyn mocznicowych. Zmniejszone pobieranie pokarmu stanowi również skutek występowania współistniejących schorzeń, stanu zapalnego, zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, depresji oraz słabej sytuacji społeczno-ekonomicznej chorych [4]. W zaleceniach towarzystw naukowych podkreśla się też, że podstawowym warunkiem wprowadzenia modyfikacji diety ukierunkowanej na ograniczenie spożycia białka poniżej 0,8 g/kg/d. jest odpowiednia wartość energetyczna diety, tak aby nie występował deficyt energetyczny [2, 3]. W większości stanowisk zalecana wartość energetyczna diety jest na poziomie 30–35 kcal/kg/d. Podkreśla się, że wytyczne te odnoszą się do masy ciała należnej, czyli takiej, przy której wartość wskaźnika BMI mieści się w granicach 20–25 kg/m^2 [5]. Szacowanie zapotrzebowania energetycznego oparte na przeliczeniach liczby kcal na kilogram masy ciała jest zwykle obarczone dużym błędem, w związku z tym zaleca się stosowanie dokładniejszych metod, uwzględniających różnice płciowe oraz wiek i wzrost pacjenta, opartych na spoczynkowej przemianie materii i wskaźniku aktywności fizycznej [5]. Szczegółowe zalecenia dotyczące wartości energetycznej diety dla chorych z PChN-Z przedstawiono w tabeli 1.

ZALECENIA DOTYCZĄCE SPOŻYCIA BIAŁKA

W przedstawionych stanowiskach towarzystw naukowych i zespołów ekspertów największe zróżnicowanie występuje w podejściu do stopnia ograniczenia podaży białka w diecie. Charakterystyczne jest to, że w zaleceniach europejskich i amerykańskich [2–7], w których standard opieki nad pacjentem jest wysoki, zaleca się diety z podażą białka na poziomie 0,6 g/kg/d. już np. przy eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m^2 [2]. Niezbędne warunki wprowadzenia terapii dietetycznej z podażą białka poniżej 0,8 g/kg/d to między innymi regularne monitorowanie sposobu żywienia i stanu odżywienia chorego, zabezpieczenie odpowiedniej wartości energetycznej diety, wyrównanie kwasicy metabolicznej oraz zabezpieczenie podaży odpowiedniej ilości aminokwasów egzogennych w diecie [2–5]. Ten ostatni warunek wiąże się z tym, że białko zwierzęce musi stanowić co najmniej 50%

▶▶W zaleceniach europejskich i amerykańskich, w których standard opieki nad pacjentem jest wysoki, zaleca się diety z podażą białka na poziomie 0,6 g/kg/d. już np. przy eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m^2◀◀

▶▶W większości stanowisk zalecana wartość energetyczna diety jest na poziomie 30–35 kcal/kg/d.◀◀

Tabela 2. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące spożycia białka u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z)

Źródło	Okres leczenia, kategorie eGFR	Zalecenia
ZKKM [1]	PChN-Z	0,8–1,0 g/kg/d. Jeśli eGFR < 25, można zalecić 0,6–0,75 g/kg/d.
NKF [2]	eGFR < 50	0,6–0,8 g/kg/d.*
ADA [3]	3.–5.	0,6–0,8 g/kg/d. (50% HBV)
ISRNM [4]	3.–5	0,6–0,8 g/kg/d. Hiperkatabolizm — 1,0 g/kg/d.
EDTNA/ERCA [5]	PChN-Z	0,6–1,0 g/kg/d.
ESPEN [6]	eGFR < 70	0,55–0,6 g/kg/d. (2/3 HBV)
DELPHI [7]	1.–2. 3. 4.–5.	0,8–0,9 g/kg/d. Przy niewyrównaniu kliniczno-metabolicznym < 0,8 g/kg/d. 0,6–0,7 g/kg/d.
CARI [8]	PChN-Z	0,75–1,0 g/kg/d.

*Przy zalecaniu niższego spożycia białka powinno się dokonywać oceny klinicznej uwzględniającej: poziom motywacji pacjenta, gotowość do częstych wizyt kontrolnych, ryzyko rozwoju niedożywienia białkowo-energetycznego
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; HBV — białko o wysokiej wartości odżywczej

ogólnej ilości białka w diecie. W dietach z podażą białka na poziomie 0,6 g/kg/d. w porównaniu z dietami, w których zawartość białka jest na poziomie 0,8 g/kg/d., zmniejsza się ilość niepełnowartościowego białka roślinnego, a ilość pełnowartościowego białka zwierzęcego zostaje na takim samym poziomie. Aby białko zwierzęce stanowiło co najmniej 50% ogólnej ilości białka przy podaży ogólnej 0,6 g/kg/d., część produktów będących dobrym źródłem białka roślinnego (produkty zbożowe, ziemniaki) należy zamienić na specjalne produkty niskobiałkowe (pieczywo i inne niskobiałkowe przetwory zbożowe), co wiąże się z koniecznością kupowania tego rodzaju produktów przez pacjentów [7]. Tak więc w krajach, w których te produkty są dostępne i chorzy mają zapewnioną opiekę wykwalifikowanych dietetyków, powszechnie stosowana jest podaż białka w granicach 0,6 g/kg/d., natomiast w innych krajach, gdzie poziom opieki nad pacjentem jest znacznie niższy, stosowane są diety z wyższą zawartością białka. Przegląd zaleceń dietetycznych dotyczących spożycia białka w PChN-Z zamieszczono w tabeli 2.

W stanowisku *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) dotyczącym leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych u pacjentów z PChN G3A–G5D podkreśla się konieczność ograniczenia spożycia fosforu w leczeniu hiperfosfatemii

ZALECENIA DOTYCZĄCE SPOŻYCIA FOSFORU

W stanowiskach towarzystw naukowych i zespołów ekspertów, podobnie jak w przypadku spożycia białka, występują znaczne różnice dotyczące spożycia fosforu (tab. 3). Zaznaczają się dwa skrajne podejścia — pierwsze to stanowisko CARI [8], w którym przy kategoriach eGFR 1.–3. nie zaleca się ograniczenia spożycia fosforu, a drugie to stanowisko DELPHI [7], w którym kontrolowanie spożycia fosforu zaleca się już od wczesnych stadiów PChN. W pozostałych stanowiskach zalecane spożycie fosforu mieści się w granicach 600–1000 mg/d., z tym że wyższe wartości są dopuszczane w przypadku osób, które mają wysokie zapotrzebowanie energetyczne, tak aby konieczność wprowadzenia ograniczeń w spożyciu fosforu nie skutkowała brakiem możliwości pokrycia zapotrzebowania energetycznego.

Również w stanowisku *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) dotyczącym leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych u pacjentów z PChN G3A–G5D podkreśla się konieczność ograniczenia spożycia fosforu w leczeniu hiperfosfatemii [9]. Zwraca się uwagę, że przy przygotowywaniu zaleceń dietetycznych dla chorego należy wziąć pod uwagę różne źródła fosforu w diecie i ich biodostępność (np. produkty zwierzęce, roślinne, dodatki do żywności). Podkreśla się, że w produktach spożywczych wysoko przetworzonych mogą występować znaczne ilości fosforanów nieorganicznych, które w 100% wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Informacje dotyczące zawartości różnych dodatków do żywności, w tym również związków zawierających fosfor, które mogą być stosowane w przemyśle spożywczym, są zamieszczone w unijnym wykazie dodatków do żywności [10].

Tabela 3. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące spożycia fosforu u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z)

Źródło	Okres leczenia, kategorie eGFR	Zalecenia
ZKKM [1]	–	–
NKF [2]	3.–5.	800–1000 mg/d. lub 10–12 mg na 1 g białka
ADA [3]	3.–5.	Bez ograniczeń przy braku hiperfosfatemii Ograniczenie spożycia przy hiperfosfatemii
ISRNM [4]	3.–5.	800–1000 mg/d.
EDTNA/ERCA [5]	PChN-Z	600–1000 mg/d.
ESPEN [6]	PChN-Z	600–1000 mg/d.*
DELPHI [7]	1.–2.	Kontrolowanie spożycia już od wczesnych stadiów
CARI [8]	1.–3.	Bez ograniczeń

*W zależności od aktywności fizycznej, beztłuszczowej masy ciała, wieku, stopnia niedożywienia
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

ZALECENIA DOTYCZĄCE SPOŻYCIA POTASU I SODU

Wraz ze zmniejszaniem ilości czynnego miąższu nerek rośnie ryzyko rozwoju hipo- lub hiperkaliemii. Głównym objawem hipokaliemii są zaburzenia rytmu serca, natomiast objawy kliniczne hiperkaliemii obejmują zaburzenia funkcji mięśni poprzecznie prążkowanych i miocytów gładkich. Kontrola spożycia potasu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki potasowej. Wystąpieniu hiperkaliemii mogą sprzyjać również inne czynniki poza spożyciem potasu, takie jak: postępujące zmniejszanie się ilości czynnego miąższu nerek, skąpomocz, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), zaparcia, kwasica metaboliczna i nasilony katabolizm [11]. Hipokaliemia może się rozwinąć u pacjentów przyjmujących niektóre leki (diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne lub pętlowe, glikokortykosteroidy), przy nasilonych biegunkach oraz w przypadku niedostatecznego spożycia potasu z dietą. W PChN-Z obserwuje się wzrost ilości potasu w kale, który staje się ważnym źródłem usuwania tego pierwiastka z organizmu. Dlatego też należy zapobiegać występowaniu zaparć, co może wspomagać kontrolowanie stężenia potasu w surowicy [12]. W przypadku pacjentów z hiperkaliemią zaleca się, aby dietetyk rozważył wspólnie z lekarzem jej przyczyny pozażywieniowe, a jeśli takie występują, to w miarę możliwości powinno się je eliminować w pierwszej kolejności. Przed wprowadzeniem dodatkowych ograniczeń podaży potasu należy się upewnić, czy wartość odżywcza diety będzie adekwatna do zapotrzebowania chorego. Konsekwencją wprowadzania drastycznych ograniczeń dotyczących spożycia potasu jest pogłębianie niedoborów witamin i pierwiastków śladowych. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące spożycia potasu przedstawiono w tabeli 4.

Przy wysokim spożyciu sodu wydalanie tego składnika z organizmu w PChN-Z może być upośledzone i prowadzić do zaburzeń gospodarki elektrolitowej i wodnej organizmu. Wysokie spożycie sodu ogranicza również skuteczność leków hipotensyjnych. Dlatego też w ramach kontroli objętości płynów ustrojowych oraz ciśnienia tętniczego zalecane jest postępowanie skojarzone, obejmujące zarówno farmakoterapię, jak i ograniczenie spożycia sodu. U niektórych pacjentów retencja płynów może stanowić bardzo poważny problem i wymagać poza ograniczeniem spożycia sodu również zindywidualizowanego podejścia w zakresie ilości przyjmowanych płynów. Natomiast u części osób pewnych warunkach może wystąpić nadmierna utrata sodu i może być konieczne uzupełnienie jego stężenia [5]. Stanowiska dotyczące zawartości sodu w diecie chorych z PChN-Z przedstawiono w tabeli 5. Są one zgodne co do tego, że spożycie sodu powinno być ograniczane do ok. 2 g/d. Wiąże się to z koniecznością stosowania tak zwanej diety *no added salt*, wymagającej zaprzestania dosalania potraw w czasie ich przygotowywania. Warto zaznaczyć, że zwyczajowe spożycie sodu w populacji ogólnej to około 5–6 g/d.

Tabela 4. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące spożycia potasu u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z)

Źródło	Okres leczenia, kategorie eGFR	Zalecenia
ZKKM [1]	–	–
NKF [2]	3.–5.	W przypadku hiperkaliemii < 2,4 g/d.*
ADA [3]	3.–5.	W przypadku hiperkaliemii indywidualizowane ograniczenie spożycia
ISRNM [4]	3.– 5.	W przypadku hiperkaliemii ograniczenie < 40 mg/kg
EDTNA/ERCA [5]	PCHN-Z	2,0–2,5 g/d.
ESPEN [6]	PCHN-Z	1,5–2,0 g/d. (indywidualizacja)
DELPHI [7]	4.–5.	Spożycie powinno być modulowane w zależności od stężenia we krwi i nasilenia kwasicy metabolicznej
CARI [8]	PChN-Z	W przypadku hiperkaliemii ograniczenie spożycia pod opieką dietetyka

*Dostosowanie ilości w zależności od: stężenia potasu w surowicy, ciśnienia tętniczego, przyjmowanych leków, funkcji nerek, stanu nawodnienia, nasilenia zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, wyrównania glikemii, nasilenia katabolizmu, występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym wymiotów, biegunek, zaparć i krwawień z przewodu pokarmowego
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

Tabela 5. Stanowiska towarzystw naukowych i zespołów ekspertów dotyczące spożycia sodu u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (PChN-Z)

Źródło	Okres leczenia, kategorie eGFR	Zalecenia
ZKKM [1]	–	–
NKF [2]	1.–5.	< 2,4 g/d.*
ADA [3]	3.–5.	< 2,4 g/d.
ISRNM [4]	3.–5.	1,8–2,3 g/d.
EDTNA/ERCA [5]	PChN-Z	1,8–2,5 g/d.
ESPEN [6]	PChN-Z	1,8–2,5 g/d.
DELPHI [7]	1.–2.	Do 2,3 g/d.
CARI [8]	PChN-Z	Do 2,3 g/d.

*Dostosowanie ilości w zależności od: ciśnienia tętniczego, przyjmowanych leków, funkcji nerek, stanu nawodnienia, nasilenia kwasicy metabolicznej, kontroli glikemii, nasilenia katabolizmu, występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym wymiotów, biegunek, zaparć
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

ZALECENIA DOTYCZĄCE SPOŻYCIA POZOSTAŁYCH SKŁADNIKÓW POKARMOWYCH

U osób z PChN-Z mogą występować niedobory niektórych witamin i pierwiastków śladowych, jednak ich rutynowa suplementacja nie jest zalecana. Występowaniu tych niedoborów sprzyjają spontaniczne zmniejszenie spożycia pokarmu, zaburzone wchłanianie, przyjmowanie niektórych leków oraz ograniczenia dietetyczne wynikające z konieczności obniżenia spożycia białka, fosforu czy też innych składników pokarmowych [5].

W stanowisku NKF [2], które jest kierowane do zarejestrowanych dietetyków (*registered dietitian*) sprawujących opiekę nad pacjentami z PChN-Z w Stanach Zjednoczonych, znajdują się również zalecenia dotyczące podaży innych składników pokarmowych, takich jak: wapń, witamina D, żelazo, witamina B_{12}, kwas foliowy, witamina C oraz L-karnityna.

W przypadku osób dorosłych z PChN-Z zarejestrowany dietetyk powinien zalecać:

— spożycie wapnia w ilości nieprzekraczającej 2000 mg/d. (w tym wapń z produktów spożywczych, z suplementów oraz leków wiążących fosforany);
— suplementację witaminy D (jeśli stężenie 25-hydroksywitaminy w surowicy jest niższe niż 30 ng/ml) w celu utrzymania jej odpowiedniego stężenia w surowicy;
— suplementację żelaza, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe niż 100 ng/ml i wysycenie transferyny (TSAT, *transferrin saturation*) wynosi poniżej 20%;
— suplementację witaminy B_{12} i kwasu foliowego, jeśli MCV wynosi ponad 100 fl, a stężenia tych witamin w surowicy są poniżej wartości prawidłowych;

— spożycie witaminy C na poziomie zalecanego spożycia dla populacji ogólnej (RDA, *recommended dietary allowance*), co jest to szczególnie ważne u chorych z niedokrwistością (witamina C poprawia przyswajalność żelaza);
— preparaty wielowitaminow dla pacjentów, u których mogą wystąpić niedobory składników odżywczych jako skutek niedostatecznego spożycia pokarmów i zmniejszenia ilości czynnego miąższu nerek.

W przypadku dorosłych chorych z PChN-Z i niedokrwistością zarejestrowany dietetyk nie powinien zalecać suplementacji L-karnityną, gdyż nie ma wystarczających dowodów skuteczności stosowania tego związku w leczeniu niedokrwistości. Ponadto zarejestrowany dietetyk powinien poinformować pacjenta o dowodach naukowych dotyczących skuteczności suplementacji kwasów tłuszczowych szeregu omega-3. W przypadku dorosłych chorych z cukrzycą i PChN-Z zarejestrowany dietetyk powinien wdrożyć terapię żywieniową w celu obniżenia stężenia glukozy we krwi, tak aby osiągnąć docelowy odsetek HbA_{1c} na poziomie około 7% [2].

PODSUMOWANIE

W przedstawionych stanowiskach towarzystw naukowych i zespołów ekspertów z różnych krajów występuje wiele różnic w zaleceniach dotyczących spożycia składników pokarmowych u pacjentów z PChN-Z. Dlatego konieczne jest wypracowanie w naszym kraju jednolitego stanowiska dotyczącego żywienia osób z PChN-Z, gdyż dietetycy przy opracowywaniu indywidualnych rekomendacji dla chorych stosują się wybiórczo do różnych wytycznych, a ponadto często kierują się nierecenzowanymi informacjami zaczerpniętymi z Internetu lub korzystają z przestarzałych podręczników i nieaktualnych zaleceń ekspertów sprzed wielu lat.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. z Grupą Ekspertów. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrol. 2010; 3: 138–142.
2. National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (2010). Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. CKD Executive Summary of Recommendations 2010; https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/nutrition-ckd.
3. Beto J.A., Ramirez W..E, Bansal V.K. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. J. Acad. Nutr. Diet. 2014; 114: 1077–1087.
4. Ikizler T.A., Cano N.J., Franch H. i wsp.; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney Int. 2013; 84: 1096–1107.
5. James G., Jackson H. European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association. European Guidelines for the Nutritional Care of Adult Renal Patients. J. Ren. Care 2003; 29: 23–43.
6. Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P., Toigo G., Druml W.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Kuhlmann M., Mann H., Hörl W.H.; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. Clin. Nutr. 2006; 25: 295–310.
7. Bellizzi V., Bianchi S., Bolasco P. i wsp. A Delphi consensus panel on nutritional therapy in chronic kidney disease. J. Nephrol. 2016; 29: 593–602.
8. Chan M., Johnson D. CARI guidelines. Modification of lifestyle and nutrition interventions for management of early chronic kidney disease; http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20early/ckd_early_ckd.html.
9. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. i wsp. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. Ann. Intern. Med. 2018; 168: 422–430.
10. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 1129/2011 z dnia 11 listopada 2011 r. zmieniające załącznik II do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 poprzez ustanowienie unijnego wykazu dodatków do żywności; https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1129&from=PL.
11. Bansal V.K. Potassium metabolism in renal failure: non-dietary rationale for hyperkalaemia. J. Ren. Nutr. 1992; 2 (supl. 1): 8–12.
12. Martin R.S., Panese S., Virginillo M. i wsp. Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis. 1986; 8: 105–110.

5. ROLA ŻYWIENIA W ZWALCZANIU CZYNNIKÓW RYZYKA PRZYŚPIESZONEGO POSTĘPU USZKODZENIA NEREK

Lucyna Kozłowska

WSTĘP

Do czynników mających kluczowe znaczenie w hamowaniu postępu uszkodzenia nerek zalicza się kontrolę ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej, zmniejszenie generacji toksyn mocznicowych, leczenie otyłości oraz zwalczanie białkomoczu, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, kwasowo-zasadowej, przewlekłego stanu zapalnego, czynników ryzyka miażdżycy, a u chorych z nefropatią i cukrzycą dodatkowo wyrównanie glikemii [1]. Podstawowym warunkiem osiągnięcia optymalnego wyniku leczenia PChN jest wdrożenie terapii wielokierunkowej, skierowanej przeciwko wszystkim czynnikom wpływającym na uszkodzenie nerek. Oprócz farmakoterapii niebagatelną rolę w zwalczaniu czynników ryzyka przyśpieszonego postępu PChN odgrywa również odpowiedni sposób żywienia, ukierunkowany głównie na zmniejszenie spożycia białka oraz regulację spożycia tych składników, które wspomagają leczenie współwystępujących zaburzeń i schorzeń.

»Ograniczenie spożycia białka zmniejsza akumulację toksyn mocznicowych, przez co opóźnia wystąpienie symptomów i pełnych objawów mocznicy oraz poprawia jakość życia osób z PChN, a ponadto zmniejsza nasilenie kwasicy metabolicznej, nadczynności przytarczyc, oporności na działanie hormonów anabolicznych oraz obniża stężenia we krwi wskaźników stanu zapalnego i hormonów hamujących pobieranie pokarmu«

OGRANICZENIE SPOŻYCIA BIAŁKA

Korzyści z ograniczenia spożycia białka stwierdzono już w 1869 roku, kiedy to Beale i wsp. zalecili badanym chorym zmniejszenie spożycia produktów obfitujących w białko i uzyskali znaczące złagodzenie objawów mocznicy. Przy danym poziomie przesączania kłębuszkowego ograniczenie spożycia białka zmniejsza akumulację toksyn mocznicowych, przez co opóźnia wystąpienie symptomów i pełnych objawów mocznicy oraz poprawia jakość życia osób z PChN [2, 3], a ponadto zmniejsza nasilenie kwasicy metabolicznej [4], nadczynności przytarczyc [5], oporności na działanie hormonów anabolicznych [6] oraz obniża stężenia we krwi wskaźników stanu zapalnego i hormonów hamujących pobieranie pokarmu [7]. Zakrojone na dużą skalę randomizowane badanie *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) miało ostatecznie dać odpowiedź na pytanie, czy ograniczenie spożycia białka spowalnia postęp PChN. W badaniu wzięło udział 1585 osób z eGFR w zakresie 25–55 ml/min/1,73 m^2 (grupa 1) oraz 2255 osób z eGFR 13–24 ml/min/1,73 m^2 (grupa 2). Osobom z obu grup przez okres około 2 lat zalecono stosowanie zwyczajowego sposobu żywienia (białko 1,3 g/kg/d.) lub ograniczenie spożycia białka (grupa 1 — białko 0,58 g/kg/d.; grupa 2 — białko 0,28 g/kg/d. i suplementacja mieszanką analogów aminokwasów). Wstępne wyniki nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na postawione pytanie [8]. W późniejszym okresie [9] przeprowadzono bardziej dogłębne analizy. Badane osoby podzielono na dwie grupy, a kryterium podziału stanowiło rzeczywiste spożycie białka. Stwierdzono, że u osób z mniejszym spożyciem białka występowało wolniejsze obniżenie eGFR (o 1,15 ml/min/1,73 m^2/rok), co oznacza, że w grupie tej o 41% wydłużył się okres leczenia zachowawczego i terapia nerkozastępcza została wprowadzona znacznie później w porównaniu z osobami spożywającymi większą ilość białka. Metaanaliza badań obejmująca 1524 dorosłych osób z PChN potwierdziła, że w porównaniu z osobami spożywającymi większą ilość białka u osób z niższym jego spożyciem czas rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wydłużył się o 31% [10]. Poza aspektem ilościowym dotyczącym spożycia białka istotną rolę odgrywa również aspekt jakościowy. W badaniach na myszach z nefropatią cukrzycową stwierdzono, że dieta wysokobiałkowa z 20-procentową zawartością białka zwierzęcego (kazeina) zwiększa wydalanie albumin z moczem do wartości wskazujących na makroalbuminurię, z kolei dieta z taką samą zawartością białka roślinnego (białko sojowe) nie zmienia wydalania albumin z moczem [11].

WYRÓWNANIE ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Bardzo ważnym czynnikiem prowadzącym do uszkodzenia nerek w cukrzycy jest hiperglikemia. Transport glukozy do komórek nerkowych jest niezależny od insuliny, dlatego też w stanie hiperglikemii występuje zwiększony napływ glukozy do wnętrza komórek, a to ma swoje konsekwencje metaboliczne. Wewnątrzkomórkowa hiperglikemia nasila proces glikolizy i cykl kwasów trikarboksylowych, co prowadzi do intensyfikacji syntezy zredukowanej formy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego i flawinoadeninowego,

a w konsekwencji — do zwiększonego wytwarzania anionorodnika ponadtlenkowego i wzrostu stresu oksydacyjnego w komórkach nerkowych. Anionorodniki ponadtlenkowe uruchamiają szlak reakcji związanych kolejno z syntezą diacyloglicerolu, aktywacją kinaz białkowych C i serynowych, transkrypcją wielu czynników jądrowych oraz ekspresją licznych białek macierzy pozakomórkowej [12]. Hiperglikemia prowadzi również do aktywacji szlaku poliolowego. Występująca w nadmiarze glukoza zostaje przekształcona przez reduktazy aldozowe w sorbitol, który jest utleniany do fruktozy, co ostatecznie prowadzi również do aktywacji szlaku kinazy białkowej C. Skutki kumulacji sorbitolu w komórkach obejmują wzrost osmolarności i ryzyko uszkodzenia komórek [13]. Hiperglikemia skutkuje też nieenzymatycznym łączeniem cząsteczek glukozy z grupą aminową białek i powstawaniem końcowych produktów glikacji. Akumulacja tych produktów w nerkach może się przyczynić do stopniowej zmiany ich struktury i utraty funkcji na drodze różnych mechanizmów, np. poprzez zmianę właściwości białek macierzy zewnątrzkomórkowej i aktywację dalszych sygnałów niekorzystnych przemian prowadzących do uszkodzenia miąższu nerek [14].

U osób z cukrzycą typu 2 i z mikroalbuminurią wykazano, że lepsza kontrola glikemii hamuje rozwój makroalbuminurii [15]. W odniesieniu do kontroli glikemii wykazano również korzystny wpływ zarówno redukcji masy ciała, spożycia węglowodanów, jak i obniżenia spożycia białka. U otyłych myszy karmionych dietą niskobiałkową stwierdzono niższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz niższe stężenie glukozy w moczu niż u zwierząt przebywających na diecie wysokobiałkowej [16]. U osób dorosłych z PChN po zastosowaniu przez okres 3 miesięcy niskobiałkowych racji pokarmowych suplementowanych analogami aminokwasów przy użyciu hiperinsulinowej klamry euglikemicznej stwierdzono istotną poprawę wrażliwości na insulinę oraz obniżenie stężenia glukozy w surowicy [17]. Podobną tendencję obniżenia insulinooporności w odpowiedzi na ograniczenie spożycia białka dostarczanego z dziennymi racjami pokarmowymi odnotowano również u dzieci z PChN, a osiągnięty efekt był skutkiem obniżenia stężenia w organizmie toksyn mocznicowych [18]. W innych badaniach prowadzonych z udziałem chorych z cukrzycą zarówno typu 1, jak i typu 2 oraz jawnym białkomoczem wprowadzenie deficytu energetycznego i zmniejszenie spożycia białka poza redukcją masy ciała skutkowało też obniżeniem stężenia glukozy w surowicy w pomiarach wykonywanych na czczo [19]. Korzystny wpływ modyfikacji zawartości składników pokarmowych na wskaźniki opisujące funkcję nerek i wyrównanie glikemii wykazano także w badaniach na myszach z brakiem receptorów leptyny. U zwierząt karmionych dietą niskobiałkową stwierdzono niższy odsetek HbA_{1c} w surowicy krwi aniżeli u myszy karmionych izokaloryczną dietą z wysoką zawartością białka [16].

KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Obecność nadciśnienia tętniczego wiąże się z szybszym postępem uszkodzenia nerek [20], a obniżenie ciśnienia tętniczego zwalnia tempo degradacji miąższu nerek [21]. W kłębuszkach nerkowych u chorych na cukrzycę dochodzi do zaburzeń autoregulacji, co sprawia, że są one wyjątkowo podatne na zmiany ciśnienia. Do efektów tych zmian należą występowanie i nasilanie się białkomoczu. Zaburzenia hemodynamiki kłębuszków u osób z cukrzycą są istotnym czynnikiem uszkodzenia nerek [22]. Już w latach 80. XX w. ukazały się pierwsze prace wykazujące pośredni korzystny wpływ ograniczenia spożycia białka, wynikający z oddziaływania na niezależne czynniki ryzyka postępującej utraty funkcji nerek, takie jak nadciśnienie tętnicze i białkomocz. U chorych w 4. i 5. stadium PChN z masywną albuminurią ograniczenie spożycia białka z dziennymi racjami pokarmowymi do 0,3 g/kg/d. i suplementacja analogami aminokwasów przez okres 6 miesięcy powodowały znaczące obniżenie wydalania albumin z moczem oraz wzrost stężenia albumin w surowicy [23]. Również u osób z zespołem nerczycowym obniżenie spożycia białka z 1,6 g/kg/d. do 0,8 g/kg/d. skutkowało zmniejszeniem wydalania albumin z moczem [24]. W badaniach na szczurach zaobserwowano, że zmniejszenie puli białka w diecie prowadzi do obniżenia ciśnienia w kapilarach kłębuszków nerkowych [25]. Korzystny wpływ niskobiałkowych racji pokarmowych w redukcji ciśnienia tętniczego potwierdziły także późniejsze badania prowadzone u osób w 4. i 5. stadium PChN, u których po wprowadzeniu niskobiałkowych racji pokarmowych uzyskano istotne obniżenie ciśnienia tętniczego [26].

W terapii nadciśnienia tętniczego niebagatelną rolę odgrywa też unikanie nadmier-

nego spożycia sodu, w szczególności w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 leczonych antagonistami receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Wykazano, że ograniczenie spożycia sodu z dziennymi racjami pokarmowymi wywiera krótkotrwały efekt poprawy efektywności ARB w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego i białkomoczu [27, 28]. Analizy *post-hoc* dwóch dużych badań *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) i *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) wykazały również niezwykle korzystne działanie długotrwałe. U osób z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 stwierdzono największe nefroprotekcyjne i kardioprotekcyjne działanie ARB przy najniższym tercylu spożycia sodu z dziennymi racjami pokarmowymi [29]. Potwierdziły to wyniki innych badań, w których w przypadku niskiego spożycia sodu stwierdzono istotnie większą efektywność działania ARB u osób z nefropatią cukrzycową oraz chorobami serca i układu sercowo-naczyniowego. Autorzy sugerują, że wysokie spożycie sodu może być wręcz bardzo szkodliwe [30].

WYRÓWNANIE ZABURZEŃ GOSPODARKI KWASOWO-ZASADOWEJ

Kolejnym zaburzeniem mającym wpływ na tempo obniżania wartości eGFR jest kwasica metaboliczna [31]. W badaniach na modelu zwierzęcym z umiarkowaną nefrektomią na poziomie 66% zaobserwowano, że w obniżeniu eGFR pośredniczy kumulacja H+, związana ze zwiększoną aktywnością w nerkach endoteliny i aldosteronu, a doustne podanie środków alkalizujących zmniejsza nasilenie tych zaburzeń [32]. W dużym badaniu epidemiologicznym obejmującym 5422 osoby z PChN wykazano, że niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi (≤ 22 mEq/l) prowadzi do szybszego postępu choroby [33]. Wyniki kolejnej obserwacji przeprowadzonej w grupie 839 osób w stadiach 2.–4. PChN także potwierdzają, że niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi jest związane z gorszym rokowaniem [34]. Nasilenie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej w dużym stopniu zależy od składu racji pokarmowych, a w tym od źródeł białka oraz spożycia warzyw i owoców [35]. W badaniach na szczurach z częściową nefrektomią stwierdzono, że u zwierząt karmionych kazeiną rozwija się kwasica metaboliczna, a podanie wodorowęglanu sodu zmniejsza nasilenie kwasicy metabolicznej i zwalnia tempo obniżenia wartości wskaźnika eGFR. Z kolei u zwierząt na diecie opartej na białku sojowym nie stwierdzono rozwoju kwasicy metabolicznej oraz obniżenia wartości wskaźnika eGFR [36]. Białko roślinne, w przeciwieństwie do białka zwierzęcego, może wykazywać bardziej korzystne działanie w PChN ze względu na niższą biodostępność fosforu i słabsze działanie zakwaszające. W badaniach obejmujących populację 2938 osób z PChN stwierdzono, że wraz ze wzrostem procentowej zawartości białka roślinnego w racjach pokarmowych zwiększa się stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi [37]. Osobom z nefropatią nadciśnieniową w 2. stadium PChN w celu wyrównania gospodarki kwasowo-zasadowej przez okres 30 dni podawano doustnie wodorowęglan sodu lub zalecono stosowanie racji pokarmowych z dużą ilością warzyw i owoców. W obu przypadkach stwierdzono korzystny efekt nefroprotekcyjny związany ze zwiększeniem stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi oraz obniżeniem wydalania albumin z moczem. Wpływ zwiększenia spożycia owoców i warzyw był porównywalny z działaniem wodorowęglanu sodu [38]. Kwasica metaboliczna jest też częstym zaburzeniem u osób po przeszczepie nerki (PN). Większe nasilenie kwasicy metabolicznej stwierdzono u osób po PN cechujących się wysokim spożyciem białka zwierzęcego wraz z dziennymi racjami pokarmowymi (mięso, drób, ryby) i niskim spożyciem warzyw i owoców [35]. W badaniach epidemiologicznych odnotowano, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 (WNKT n-3) zwalniają postęp PChN [39]. Korzystne działanie WNKT n-3 wykazano również w leczeniu chorób serca i układu sercowo-naczyniowego [40] oraz nefropatii IgA [41]. Ponadto, WNKT n-3 osłabiają nefrotoksyczne działanie cyklosporyny [42], wykazują działanie przeciwzapalne oraz nefroprotekcyjne [43]. WNKT n-3 mogą także zwalniać postęp uszkodzenia nerek w cukrzycy poprzez zmniejszenie odkładania lipidów w miąższu nerek. U szczurów z cukrzycą typu 1 karmionych dietą bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe stwierdzono istotnie wyższe stężenie w surowicy krwi cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz większe wydalanie albumin z moczem, a ponadto większe nagromadzenie tłuszczu w komórkach kłębuszków i kanalików nerkowych [44].

W dużym badaniu epidemiologicznym obejmującym 5422 osoby z PChN wykazano, że niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi (≤ 22 mEq/l) prowadzi do szybszego postępu choroby

WYRÓWNANIE ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ

Również u szczurów z indukowaną cukrzycą typu 1 dieta z wysoką zawartością cholesterolu, poza wzrostem stężenia w surowicy krwi cholesterolu całkowitego oraz obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL, prowadziła do pogrubienia błony podstawnej kłębuszków nerkowych oraz do powiększenia kłębuszków nerkowych [45]. U osób z PChN w okresie leczenia zachowawczego obniżenie spożycia białka oraz zwiększenie spożycia jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (JNKT, WNKT) wiązały się z obniżeniem stężeń w surowicy krwi cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz z korzystnymi zmianami stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem CRP w surowicy krwi a poziomem spożycia białka zwierzęcego oraz między zmianami stężenia białka CRP i zmianami spożycia białka zwierzęcego. Zmiany stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL były ujemnie skorelowane ze zmianami odsetka energii z WNKT, co wskazuje na antyaterogenny wpływ WNKT [46]. W badaniach na myszach z cukrzycą i brakiem receptora LDL (LDLR (–/–)) stwierdzono odwracalność zmian wywołanych hiperlipidemią. Myszy otrzymywały dietę niezawierającą cholesterolu (0%) i dietę z wysoką zawartością cholesterolu (0,12%) przez okres 36 tygodni. U myszy na diecie z wysoką zawartością cholesterolu stwierdzono rozwój nefropatii cukrzycowej ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem, przerostem kłębuszków, mezangium i miąższu nerek. Ponadto, zaobserwowano u nich większą akumulację lipidów i apolipoproteiny B w kłębuszkach nerkowych w porównaniu z myszami na diecie bez cholesterolu. Inna grupa myszy otrzymywała przez okres 26 tygodni dietę z wysoką zawartością cholesterolu, a następnie przez 10 tygodni dietę bez cholesterolu (0%). U myszy, którym dietę bogatą w cholesterol (26 tygodni) zmieniono na dietę bez cholesterolu (10 tygodni), stwierdzono mniej nasilone zmiany patologiczne w nerkach oraz niższą zawartość albumin w moczu w porównaniu z myszami, które spożywały dietę obfitującą w cholesterol przez 36 tygodni. Wyniki tego badania sugerują, że hiperlipidemia powoduje ciągłe uszkodzenie nerek oraz że obniżenie spożycia cholesterolu z dziennymi racjami pokarmowymi może poprawić funkcję nerek w cukrzycy [47].

PREWENCJA POWIKŁAŃ MINERALNYCH I KOSTNYCH

Postępujące zmniejszenie ilości czynnych nefronów w PChN prowadzi do retencji w organizmie różnych składników i metabolitów, w tym także fosforu. Upośledzone wydalanie fosforu z organizmu jest kluczowym elementem w rozwoju powikłań mineralnych i kostnych (PMK) w PChN. Powikłania te rozpoczynają się już w 3. stadium PChN i wraz z postępem choroby zwiększają się częstość ich występowania i nasilenie. Powikłania mineralne i kostne mogą prowadzić do rozwoju nadczynności przytarczyc, osteodystrofii nerkowej, hamowania 1-hydroksylacji 25-hydroksykalcyferolu przez czynnik wzrostu fibroblastów-23, powstawania zwapnień w tkankach miękkich, jak również do wapnienia blaszki miażdżycowej w naczyniach krwionośnych i do tworzenia się złogów przypominających tkankę kostną [48]. Hiperfosfatemia powiązana jest ze zwiększoną chorobowością, śmiertelnością i przyśpieszonym postępem uszkodzenia funkcji nerek [49]. Nasilenie kalcyfikacji naczyń krwionośnych i zastawek w okresie leczenia zachowawczego PChN przyśpiesza postęp uszkodzenia nerek [50]. Stąd też korekta i zapobieganie hiperfosfatemii są ważnym elementem terapii osób z PChN. Podejmowane strategie leczenia hiperfosfatemii, obejmujące ograniczenie spożycia fosforu oraz zmniejszenie wchłaniania fosforu z przewodu pokarmowego poprzez stosowanie leków wiążących fosfor, niestety nie zawsze przynoszą oczekiwane efekty. Wyniki badań z ostatnich lat podkreślają ogromny wpływ fosforanów nieorganicznych na rozwój PMK w PChN. Uważa się, że 80––100% fosforu nieorganicznego jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. Już w 1990 roku w Stanach Zjednoczonych ilości dodatków do żywności były na tyle wysokie, że spożycie fosforu nieorganicznego z dziennymi racjami pokarmowymi wynosiło ok. 500 mg/d., a obecnie szacuje się, że jego spożycie może sięgać nawet 1000 mg/d. [51]. W racjach pokarmowych opartych głównie na produktach bez dodatku fosforanów nieorganicznych spożycie fosforu było na poziomie 979 mg/d. Po wprowadzeniu do racji pokarmowych produktów wysoko przetworzonych i zachowaniu podobnej struktury racji pokarmowych ilość fosforu ogółem wzrosła do 2124 mg/d. [52]. W zależności od wyboru produktów dodatki do żywności mogą zwiększyć spożycie fosforu z dziennymi racjami pokarmowymi aż o 1000 mg/d. [53].

REDUKCJA MASY TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Metaanaliza badań dotyczących powiązań między otyłością a uszkodzeniem nerek wykazała, że w Stanach Zjednoczonych u około 24% mężczyzn i u prawie 40% kobiet choroba nerek może wykazywać związek z występowaniem nadwagi lub otyłości. W porównaniu z osobami o prawidłowych wartościach BMI osoby z nadwagą cechowały się ryzykiem względnym uszkodzenia funkcji nerek zwiększonym o 40%, a osoby z otyłością aż o 83%. Wykazano również, że otyłość wpływa niekorzystnie na postęp uszkodzenia nerek w kierunku schyłkowej niewydolności [54]. Mechanizmy uszkodzenia nerek u osób z otyłością obejmują efekty bezpośrednio związane z hiperfiltracją kłębuszkową, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzkłębuszkowym, albuminurią, stwardnieniem kłębuszków nerkowych i w konsekwencji postępującym niszczeniem struktur nerek [55] oraz pośrednio sprzyjające występowaniu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego [54]. Zmniejszenie masy ciała wywiera wielokierunkowy korzystny wpływ na redukcję czynników ryzyka przyśpieszonego postępu uszkodzenia nerek. U osób z PChN po zastosowaniu normobiałkowej racji pokarmowej z deficytem energetycznym przez okres 5 miesięcy wraz z ubytkiem masy ciała uzyskano obniżenie wydalania białka z moczem, stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi i skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stabilizację stężenia triglicerydów w surowicy krwi i wskaźników funkcji nerek. Z kolei w grupie osób cechujących się zwyczajowym sposobem żywienia stwierdzono wzrost masy ciała i w konsekwencji zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi, wydalania białka z moczem oraz pogorszenie funkcji nerek [56]. W innym badaniu u otyłych osób z PChN i białkomoczem po zastosowaniu niskokalorycznych racji pokarmowych przez okres 12 miesięcy stwierdzono dodatnią zależność między ubytkiem masy ciała a wydalaniem białka z moczem [57]. Stosowanie przez 12 miesięcy niskokalorycznych racji pokarmowych u otyłych osób z cukrzycą i jawną nefropatią poza ubytkiem masy ciała skutkowało obniżeniem stężeń w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, triglicerydów i glukozy na czczo, obwodowego skurczowego ciśnienia tętniczego, albuminurii oraz wzrostem wartości eGFR [19].

REGULACJA WIELKOŚCI SPOŻYCIA INNYCH SKŁADNIKÓW POKARMOWYCH

Poza makroskładnikami i składnikami mineralnymi istotną rolę w hamowaniu postępu uszkodzenia nerek odgrywa również wielkość spożycia witamin wraz z dziennymi racjami pokarmowymi. W badaniach na myszach we wczesnym stadium nefropatii, które były karmione dietą z dodatkiem owoców derenia (bogate źródło witaminy C), wykazano mniejsze w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej nasilenie zmian morfologicznych w nerkach [58]. Ważną rolę odgrywa też odpowiednie spożycie witamin z grupy B, a w szczególności tiaminy. Na modelu zwierzęcym oraz u osób z cukrzycą stwierdzono w przypadku nefropatii cukrzycowej obniżone stężenie tiaminy w surowicy krwi oraz w różnych tkankach, w tym również w kłębuszkach nerkowych [59]. Niedobór tiaminy w cukrzycy może zwiększać wrażliwość komórek naczyniowych na negatywne skutki hiperglikemii, co zwiększa ryzyko rozwoju powikłań.

U chorych na cukrzycę obserwuje się podwyższone stężenie w surowicy krwi rozpuszczalnych cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (sVCAM-1, *soluble vascular cell adhesion molecule-1*), które są markerem dysfunkcji komórek śródbłonka i zwiększonego ryzyka miażdżycy. Przypuszcza się, że niskie stężenie tiaminy w osoczu może mieć związek z podwyższonym stężeniem sVCAM-1 w cukrzycy, a korekta niskiego stężenia tiaminy może zmniejszać ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych [60].

PODSUMOWANIE

Z przytoczonych badań wynika, że w zwalczaniu czynników ryzyka przyśpieszonego postępu uszkodzenia nerek niezwykle ważną rolę odgrywa nie tylko obniżenie spożycia białka, ale również wielkość spożycia pozostałych składników pokarmowych, jak np. tłuszcze, węglowodany, antyoksydanty. Sugeruje to, że największy sukces terapeutyczny może przynieść podejście kompleksowe, obejmujące zbilansowanie dziennych racji pokarmowych pod względem zawartości zarówno makroskładników, witamin, jak i składników mineralnych.

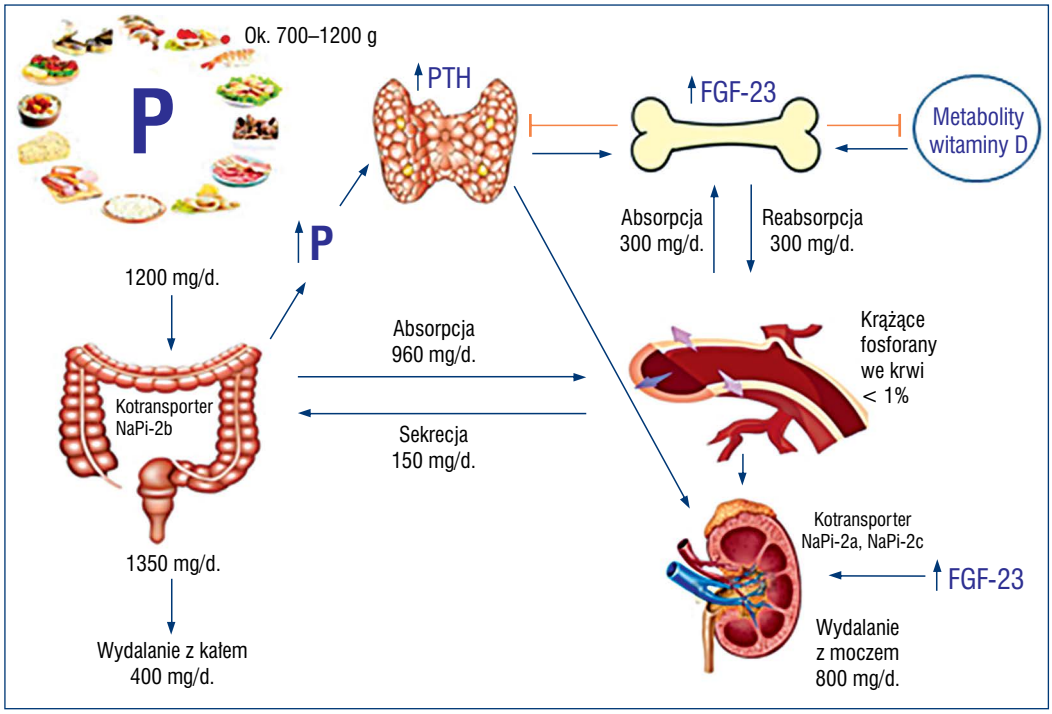
1. Eddy A.A., Neilson E.G. Chronic kidney disease progression. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 2964–2966.
2. Maroni B.J., Steinman T.I., Mitch W.E. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronić renal failure. Kidney Int. 1985; 27: 58–65.
3. Levey A.S., Greene T., Beck G.J. i wsp. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study Group. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 2426–2439.
4. Aparicio M., Chauveau P., De Précigout V. i wsp. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 708–716.
5. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. i wsp. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. Nephron 1982; 30: 310–313.
6. Baillet L., Rigalleau V., Aparicio M. i wsp. Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid supplemented very-low-protein diet. Metabolism 2001; 50: 335–341.
7. Kozłowska L., Rosołowska-Huszcz D., Rydzewski A. Low protein diet causes a decrease in serum concentrations of leptin and tumour necrosis factor-alpha in patients with conservatively treated chronic renal failure. Nephrology (Carlton) 2004; 9: 319–324.
8. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. i wsp. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 877–884.
9. Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W. i wsp. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Am. J. Kidney Dis. 1996; 27: 652–663.
10. Fouque D., Laville M., Boissel J.P. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 19: CD001892.
11. Teixeira S.R., Tappenden K.A., Erdman J.W. Altering dietary protein type and quantity reduces urinary albumin excretion without affecting plasma glucose concentrations in BKS. cg-m + Lepr db/+Lepr db (db/db) mice. J. Nutr. 2003; 133: 673–678.
12. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ. Res. 2010; 107: 1058–1070.
13. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2000; 77: 3–12.
14. Yamagishi S., Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. Oxid. Med. Cell Longev. 2010; 3: 101–108.
15. Levin S.R., Coburn J.W., Abraira C. i wsp. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. Diabetes Care 2000: 23: 1478–1485.
16. Arimura E., Horiuchi M., Kawaguchi H. i wsp. Low-protein diet improves blood and urinary glucose levels and renal manifestations of diabetes in C57BLKSdb/ db mice. Eur. J. Nutr. 2013; 52: 813–824.
17. Rigalleau V., Blanchetier V., Combe C. i wsp. A low protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 65: 1512–1516.
18. Mak R.H., Turner C., Thompson T. i wsp. The effect of a low protein diet with amino acid/keto acid supplements on glucose metabolism in children with uremia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 63: 985–989.
19. Solerte S.B., Fioravanti M., Schifi N., Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. Int. J. Obes. 1989; 13: 203–211.
20. Walker W.G., Neaton J.D., Cutler J.A. i wsp. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. JAMA 1992; 268: 3085–3091.
21. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. i wsp. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2003; 139: 244–252.
22. Van Buren P.N., Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. Adv. Chronic Kidney Dis. 2011; 18: 28–41.
23. Aparicio M., Bouchet J.L., Gin H. i wsp. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. Nephron 1988; 50: 288–291.
24. Kaysen G.A., Gambertoglio J., Jimenez I. i wsp. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. Kidney Int. 1986; 29: 572–577.
25. Nath K.A., Kren S.M., Hostetter T.H. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. J. Clin. Invest. 1986; 78: 1199–1205.
26. Bellizzi V., Di Iorio B.R., De Nicola L. i wsp. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. Kidney Int. 2007; 71: 245–251.
27. Vogt L., Waanders F., Boomsma F. i wsp. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 19: 999–1007.
28. Ekinci E.I., Thomas G., Thomas D. i wsp. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. Diabetes Care 2009; 32: 1398–1403.
29. Heerspink H.J., Holtkamp F.A., Parving H.H. i wsp. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. Kidney Int. 2012; 82: 330–337.
30. Charytan D.M., Forman J.P. You are what you eat: dietary salt intake and renin-angiotensin blockade in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2012; 82: 257–259.
31. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. i wsp. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. Kidney Int. 2010; 77: 617–623.
32. Wesson D.E., Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. Kidney Int. 2010; 78: 1128–1135.
33. Shah S.N., Abramowitz M., Hostetter T.H., Melamed M.L. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney

disease: a cohort study. Am. J. Kidney Dis. 2009; 54: 270–277.
34. Menon V., Tighiouart H., Vaughn N.S. i wsp. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. Am. J. Kidney Dis. 2010; 56: 907–914.
35. Goraya N., Wesson D.E. Acid-base status and progression of chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012; 21: 552–556.
36. Phisitkul S., Hacker C., Simoni J. i wsp. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. Kidney Int. 2008; 73: 192–199.
37. Scialla J.J., Appel L.J., Wolf M. i wsp. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. J. Ren. Nutr. 2012; 22: 379–388.
38. van den Berg E., Engberink M.F., Brink E.J. i wsp. Dietary acid load and metabolic acidosis in renal transplant recipients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7: 1811–1818.
39. Lauretani F., Semba R.D., Bandinelli S. i wsp. Plasma polyunsaturated fatty acids and the decline of renal function. Clin. Chem. 2008; 54: 475–481.
40. Wierzbicki A.S. A fishy business: omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Int. J. Clin. Pract. 2008; 62: 1142–1146.
41. Shi Y., Pestka J.J. Attenuation of mycotoxin-induced IgA nephropathy by eicosapentaenoic acid in the mouse: dose response and relation to IL-6 expression. J. Nutr. Biochem. 2006; 17: 697–706.
42. Sabry A., El-Dahshan K., El-Hussieni A. Prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Sprague Dawely rats: role of colchicine and omega-3-fatty acids. Int. Urol. Nephrol. 2007; 39: 271–273.
43. De Caterina R., Madonna R., Bertolotto A., Schmidt E.B. n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. Diabetes Care 2007; 30: 1012–1026.
44. Yokoyama M., Tanigawa K., Murata T. i wsp. Dietary polyunsaturated fatty acids slow the progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutr. Res. 2010; 30: 217–225.
45. Cooper M.E., Vranes D., Vranes D.A. i wsp. The effects of dietary cholesterol on experimental diabetic nephropathy. Diabetes Res. 1993; 22: 159–169.
46. Kozłowska L., Rosołowska-Huszcz D., Malecki R. i wsp. Effects of dietary intervention on lipid profile and C-reactive protein in patients with chronic kidney disease. Pol. J. Food Nutr. Sci. 2006; 15: 63–67.
47. Taneja D., Thompson J., Wilson P. i wsp. Reversibility of renal injury with cholesterol lowering in hyperlipidemic diabetic mice. J. Lipid Res. 2010; 51: 1464–1470.
48. Covic A., Kothawala P., Bernal M. i wsp. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 1506–1523.
49. Bellasi A., Mandreoli M., Baldrati L. i wsp. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 883–891.
50. Hruska K.A., Saab G., Mathew S., Lund R. Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. Semin. Dial. 2007; 20: 309–315.
51. Sullivan C.M., Leon J.B., Sehgal A.R. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. J. Ren. Nutr. 2007; 17: 350–354.
52. Bell R.R., Draper H.H., Tzeng D.Y. i wsp. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. J. Nutr. 1977; 107: 42–50.
53. Uribarri J. Phosphorus additives in food and their effect in dialysis patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 4: 1290–1292.
54. Wang Y., Chen X., Song Y. i wsp. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2008; 73: 19–33.
55. Henegar J.R., Bigler S.A., Henegar L.K. i wsp. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 1211–1207.
56. Morales E., Valero M.A., León M. i wsp. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. Am. J. Kidney Dis. 2003; 41: 319–327.
57. Praga M., Hernández E., Andrés A. i wsp. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. Nephron 1995; 70: 35–41.
58. Liu H., Xu H., Shen C., Wu C. Effect of the best compatibility of components in corni fructus on WT1 expression in glomerular podocytes of type 2 diabetic rats with early nephropathy. Am. J. Chin. Med. 2012; 40: 537–549.
59. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Kupich C. i wsp. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetologia 2004; 47: 2235–2246.
60. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. i wsp. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. Diabetologia 2007; 50: 2164–2170.

6. HIPERFOSFATEMIA, CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA HOMEOSTAZĘ FOSFORU

Katarzyna Krzanowska, Marcin Krzanowski

Według definicji hiperfosfatemia to stężenie fosforu w surowicy powyżej górnej granicy normy [> 4,5 mg/dl (> 1,5 mmol/l)]. Pula fosforu w organizmie stanowi 1% masy ciała, z czego około 85% znajduje się w kościach, 14% w tkankach miękkich, a 1% w przestrzeni wodnej pozakomórkowej [1]. Jest to pierwiastek występujący praktycznie we wszyst-



Rycina 1. Mechanizm homeostazy fosforu w organizmie człowieka

kich rodzajach pożywienia — średnia ilość fosforu spożywanego przez osoby dorosłe (> 18. rż.) w krajach Unii Europejskiej wynosi około1000–1767 mg/d. W Polsce zawartość fosforu w diecie wynosi średnio 1208 mg/d. (u kobiet — 1008 mg, u mężczyzn — 1441 mg) [2]. Pierwiastek ten jest niezbędny do życia i funkcjonowania komórki, przez co konieczne jest optymalne wchłanianie jelitowe, aby możliwe było utrzymanie optymalnej równowagi, szczególnie w sytuacjach, w których dostępność fosforanów jest niska. Prawidłowa fosfatemia stanowi wynik balansu pomiędzy wchłanianiem fosforanów w jelicie a ich wydalaniem przez nerki.

Główną rolę w regulacji homeostazy fosforu odgrywają: witamina D, parathormon (PTH) i fosfatoniny. Wychwyt fosforanów następuje dwiema drogami: bierną pozakomórkową, przez szczeliny międzykomórkowe, i na drodze aktywnego transportu transkomórkowego, głównie za pośrednictwem kotransportera fosforanowo-sodowego NaPi-2b. Pobudzenie tego kanału w odpowiedzi na aktywną postać witaminy D (1,25-dihydroksywitaminy D) powoduje zwiększenie absorpcji fosforanów w jelicie. Wchłanianie fosforanów w jelicie, głównie w jelicie czczym, zależne jest od diety, kalcytriolu (1,25-dihydroksycholekalcyferol), który powstaje w nerkach wskutek 1-α-hydroksylacji 25-OH-D3. Hydroksylacja jest zwiększana poprzez aktywność PTH, hamowana natomiast przez czynnik fosfaturyczny — czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*), który zmniejsza reabsorpcję fosforanów poprzez wpływ hamujący na kotransporter fosforanowo-sodowy-2a (NaPi-2a) w cewkach proksymalnych, powodując zwiększenie ich wydalania [2, 3]. Rycina 1 przedstawia homeostazę fosforu w organizmie [2, 3].

Nieprawidłowy metabolizm fosforanów jest jednym z kluczowych powikłań PChN. Zaburzenia przemian fosforanów rozpoczynają się na przełomie 2. i 3. stadium PChN, niemniej jednak mechanizmy adaptacyjne, zwłaszcza wysokie stężenie parathormonu (PTH) w odpowiedzi na zwiększone stężenie fosforu, hipokalcemię i niedobór aktywnej witaminy D3, a także działanie FGF23, zapobiegają jawnej hiperfosfatemii, która daje objawy dość późno, zwykle w 4. i 5. stadium PChN. Częstość występowania hiperfosfatemii wzrasta wraz ze spadkiem eGFR i wynosi około 5% u osób z eGFR w zakresie 30–39 ml/min/1,73 m^2, 5–15% przy eGFR 20–29 ml/min/1,73 m^2 i aż u około 40% u chorych z eGFR < 20 ml/min/1,73 m^2 [4]. Hiperfosfatemia jest ciężkim powikłaniem PChN i niezależnym, udowodnionym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych. Dodatkowo, tradycyjne czynniki ryzyka (w tym palenie ty-

Tabela 6. Przyczyny hiperfosfatemii (wg [1])

Przyczyny hiperfosfatemii	
Zwiększona podaż fosforanów w diecie	**Produkty szczególnie bogate w fosforany** Żółtka jaj, grzyby, wędliny (kabanosy, szynka mielona, szynka konserwowa), podroby (wątroba, móżdżek, nerki), pasztety, pieczywo i produkty zbożowe (kasza gryczana, soczewica, kasza jęczmienna, makarony, otręby pszenne), sery dojrzewające, topione, bryndza, rośliny strączkowe (fasola biała, groch, soja), ryby (świeże, wędzone, konserwy rybne), napoje zawierające kwas fosforowy
Zmniejszenie wydalania nerkowego	PChN z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, zaostrzenie przewlekłego uszkodzenia nerek, niedoczynność przytarczyc, stosowanie bisfosfonianów
Zwiększenie wchłaniania jelitowego	Przedawkowanie preparatów witaminy D, stosowanie środków przeczyszczających zawierających fosforany
Uwalnianie z komórek	Rabdomioliza, zespół lizy guza, np. po chemioterapii, ostry przełom hemolityczny

toniu, współistniejąca dyslipidemia, cukrzyca i przerost lewej komory) przyczyniają się do zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5]. Przyczyny hiperfosfatemii przedstawiono w tabeli 6.

Metaanaliza obejmująca 327 644 pacjentów dializowanych wykazała zależność pomiędzy wyższymi stężeniami fosforanów w surowicy a zwiększoną śmiertelnością [6]. Fosfor za pośrednictwem transporterów fosforanowych zależnych od sodu PiT1 i PiT2 indukuje apoptozę komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) i komórek śródbłonka, zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), zmniejsza biodostępność tlenku azotu (NO), obniża stężenie aneksyny II, upośledza relaksację zależną od śródbłonka, powoduje zmianę fenotypu komórek na osteochondrocyty i hamuje osteoklastogenezę [7, 8]. W populacji chorych leczonych nerkozastępczo wysokie stężenie fosforanów uważa się za „cichego zabójcę". Analiza danych *ad hoc* z badania CARE (n = 4127) wykazała, że stężenie fosforanów w surowicy > 3,5 mg/dl (> 1,13 mmol/l) było niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z przyczyn zarówno ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych [9]. W badaniu NHANES III (n = 15 833) wykazano, że wspólny wpływ nadciśnienia tętniczego i podwyższonego stężenia fosforanów w surowicy na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był większy niż suma ich niezależnych efektów [10]. W badaniu ARIC (n = 15 732) odnotowano również zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności w związku z „wysokimi prawidłowymi" stężeniami fosforanów [> 3,4 mg/dl (> 1,1 mmol/l)] [11].

U chorych w zaawansowanych stadiach PChN nadmierne spożycie pokarmów bogatych w fosforany może prowadzić do nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerkowej. Zalecane spożycie fosforanów u chorych z eGFR w zakresie 25–70 ml/min/1,73 m^2 wynosi 8–10 mg/kg mc./d.

Zalecenia *The Recent Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (*KDIGO*) *Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder* (*CKD-MBD*) sugerują u chorych z hiperfosfatemią w stadiach G3–G5 PChN obniżenie stężenia fosforanów do prawidłowego zakresu (zalecenie 4.1.2 KDIGO). Brak jest jednak twardych danych dotyczących wczesnego włączania leczenia obniżającego stężenie fosforanów

ZALECENIA DIETETYCZNE U PACJENTÓW Z PCHN DOTYCZĄCE SPOŻYCIA FOSFORANÓW

U chorych w zaawansowanych stadiach PChN nadmierne spożycie pokarmów bogatych w fosforany może prowadzić do nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerkowej. Zalecane spożycie fosforanów u chorych z eGFR w zakresie 25–70 ml/min/1,73 m^2 wynosi 8–10 mg/kg mc./d. Dieta z niską zawartością fosforanów opiera się na wykluczeniu produktów bogatych w fosfor (tab. 6) oraz na warzywach i owocach, których spożycie u chorych z tendencją do hiperkalemii musi być jednak ograniczone z powodu wysokiej zawartości potasu. Zalecenia *The Recent Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (*KDIGO*) *Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder* (*CKD-MBD*) sugerują u chorych z hiperfosfatemią w stadiach G3–G5 PChN obniżenie stężenia fosforanów do prawidłowego zakresu (zalecenie 4.1.2 KDIGO). Brak jest jednak twardych danych dotyczących wczesnego włączania leczenia obniżającego stężenie fosforanów. Według zalecenia 4.1.5 decyzja, jaką należy podjąć, aby obniżać fosfatemię u pacjentów z PChN G3a–G5, powinna się opierać na analizie przebiegu „progresywnej" lub „uporczywej" hiperfosfatemii. Szersze pojęcie obniżania fosfatemii obejmuje wszystkie możliwe podejścia terapeutyczne (tj. dieta, dializa, leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym), które mogą się okazać skuteczne [12].

U części chorych ograniczenia dietetyczne nie są w stanie zapobiec hiperfosfatemii i konieczne jest stosowanie leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Chorym z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m^2 niewymagającym

leczenia nerkozastępczego zaleca się spożywanie 5–10 mg/kg mc./d. fosforu, a leczonym nerkozastępczo 10–17 mg/kg mc./d. U większości chorych konieczne jest również zastosowanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan wapnia, chlorowodorek sewelameru, węglan lantanu). Należy zaznaczyć, że leki te nie mogą zastąpić ograniczeń dietetycznych. Stosowanie maksymalnej zalecanej dawki węglanu wapnia pozwala na utrzymanie zrównoważonego bilansu fosforanowego przy spożyciu fosforu nieprzekraczającym 800 mg/d. u chorych hemodializowanych [13]. Zalecenia KDIGO z 2017 roku [12] (zalecenie 4.1.8) u pacjentów z PChN G3a–G5 sugerują w przypadku hiperfosfatemii ograniczenie spożycia fosforanów w diecie w połączeniu z innymi metodami leczenia, jeśli ograniczenia dietetyczne są nieskuteczne (2D). Rozsądne jest też rozważenie źródła fosforanów (np. zwierzęce, roślinne, dodatki do żywności) w zaleceniach żywieniowych. Po raz pierwszy w rekomendacjach wskazano jako istotne nowe dane dotyczące źródła pochodzenia fosforanów, ważne jako dodatkowy wskaźnik do poprzednich zaleceń. Istnieją trzy główne źródła fosforanów w diecie: naturalne fosforany zawarte w surowej lub nieprzetworzonej żywności, fosforany dodawane do żywności podczas przetwarzania oraz fosforany zawarte w suplementach diety i lekach. Fosforany organiczne występują głównie w żywności o wysokiej zawartości białka, takiej jak mięso, ryby i produkty mleczne (absorbowane jest 35–86% fosforanów). Natomiast większość fosforanów organicznych pochodzących z pokarmów roślinnych (zboża, orzechy, rośliny oleiste i rośliny strączkowe) przechowuje się w postaci fitynianów i z tego absorpcji ulega mniej niż 50%. Ta różnica absorpcji wynika z braku enzymu fitazy, który jest potrzebny do uwolnienia fosforanu w jelicie cienkim. Kilka technik przetwarzania ziarna (np. fermentacja, mielenie, moczenie, kiełkowanie, obróbka enzymatyczna i stosowanie drożdży w produktach takich jak piwo i chleb) prowadzi jednak do uwalniania fosforanów z fitynianów. Diety oparte na białku roślinnym przyczyniają się do lepszego bilansu fosforanów w porównaniu z dietą bazującą na białku zwierzęcym. Dlatego dieta chorych na PChN powinna się cechować znacznym ograniczeniem spożywania pokarmów wzbogaconych w nieorganiczne fosforany [7, 14].

Wykorzystywane przez przemysł spożywczy dodatki w postaci nieorganicznych fosforanów, które wydłużają okres przydatności produktów do spożycia, dodają im koloru, stabilizują i wzmacniają ich smak, są coraz częściej uznawane za istotną przyczynę zwiększenia zawartości fosforanów w żywności, a ich dostępność biologiczna sięga niemal 100%. Są one pasywnie absorbowane drogą pozakomórkową, zgodnie z gradientem stężeń. Dodatkami tymi są przede wszystkim polifosforany, pirofosforany i lecytyna, które dodaje się do szerokiej gamy produktów spożywczych, w tym paczkowanych mięs, przetworzonych serów, puddingów, zup i sosów, produktów mrożonych, jogurtów, wyrobów piekarniczych, herbatników i napojów [7].

Napoje bezalkoholowe z dodatkiem kwasu fosforowego (E338) zawierają 3–5 mmol/l fosforanów, natomiast niektóre piwa i wina — około 3–10 mmol/l. Wykazano, że dieta zawierająca powyższe dodatki zapewniała dziennie średnio o 606–736 mg więcej fosforanów niż dieta oparta na porównywalnej żywności pozbawiona tych dodatków [15].

Kontrola spożycia fosforanów w diecie chorych z PChN jest ukierunkowana głównie na ograniczenie ilości spożywanych fosforanów w postaci białek zwierzęcych i nieorganicznych fosforanów dodawanych do żywności. Co istotne, nie można uzyskać kontroli fosforanów jedynie poprzez zmniejszenie spożycia białka. Pacjenci poddawani dializoterapii wymagają optymalnego spożycia białka wynoszącego 1,1 g/kg mc./d., co odpowiada około 1000–1300 mg fosforanów w przypadku osoby dorosłej o wadze 70–80 kg. Jeśli spożycie białka spadnie poniżej tego zakresu, stężenie fosforanów w surowicy nieznacznie się obniży, ale przeżycie pacjenta z czasem się pogorszy wskutek niedożywienia białkowo-energetycznego [16]. Białka uzyskane ze spożycia takich produktów, jak dziczyzna lub sardynki, są bogate w fosforany i te źródła pożywienia powinny zostać ograniczone. Ser również jest ważnym źródłem fosforanów, ale ich stężenie może się różnić w zależności od pory roku, w której zbierane jest mleko, i zastosowanych procesów produkcyjnych. Przykładowo, sery Emmental lub Beaufort są bardzo bogate w fosforany (700 mg/100 g), podczas gdy sery miękkie, takie jak camembert, zawierają ich stosunkowo mało (300 mg/100 g). Podobne uwagi odnoszą się do napojów; na przykład zawartość fosforanów w winie zmienia się o 200% w zależności od nawozu glebowego, rodzaju użytych winogron i procesu fermentacji [7, 17].

ZALECENIA DOTYCZĄCE WŁĄCZANIA LEKÓW WIĄŻĄCYCH FOSFOR W PRZEWODZIE POKARMOWYM

W przypadku leków najczęściej przepisywanych pacjentom w trakcie dializoterapii należy zwrócić uwagę na zawartość substancji pomocniczych, w tym fosforanów — około 11,5% leków zawiera 1,4–111,5 mg fosforanu na tabletkę. Należy podkreślić, że ten sam lek w postaci preparatów od różnych producentów może zawierać różne ilości fosforanów (np. najczęściej stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z PChN 10-miligramowa tabletka amlodypiny w składzie substancji pomocniczych zawiera 8,6–40,1 μg fosforanów w postaci wodorofosforanu wapnia). Ponadto niektóre leki, takie jak kalcytriol (czyli 1,25-dihydroksywitamina D_3) lub oparte na fosforanach środki przeczyszczające, mogą silnie zwiększać wchłanianie fosforanów [7, 18].

U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek strategie dietetyczne często nie są wystarczające do utrzymania stężenia fosforanów w surowicy w prawidłowym zakresie i w tych przypadkach należy włączyć leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym.

Wszystkie obecnie dostępne substancje tego rodzaju, w tym sole glinu, magnezu i wapnia, sewelamer, lantan i związki wiążące na bazie żelaza, cechują się udowodnionym potencjałem obniżania stężenia fosforanów. Hamowanie zależne od kotransportera Na-P w kanaliku proksymalnym nerki i w jelicie za pomocą leków takich jak nikotynamid jest alternatywną lub wspomagającą opcją terapeutyczną dla klasycznych środków wiążących fosforany w PChN. Niestety działania niepożądane (nudności, biegunka i małopłytkowość) nikotynamidu i jego głównego metabolitu (*N-methyl-2-pyridone-5-carboxamid*) [19] ograniczyły stosowanie tego związku.

Przy uwzględnieniu wielu opcji farmakologicznych wybór leczenia hiperfosfatemii opiera się na stosowaniu leków o różnej zawartości wapnia. Jednak zwiększony indeks wapniowo-fosforanowy przyczynia się do nasilonej kalcyfikacji i może wpływać na obrót kostny.

Rekomendacje KDIGO (zalecenie 4.1.6) u dorosłych pacjentów z PChN G3a–G5D sugerują restrykcyjne ograniczenie dawkowania preparatów wapnia wiążących fosforany (2B). Na wybór leczenia wpływa kilka dodatkowych czynników, w tym: starszy wiek, płeć męska, menopauza, cukrzyca, niski obrót kostny, zwapnienie naczyń i/lub zastawek serca oraz stan zapalny [20]. W przeciwieństwie do środków wiążących fosforany na bazie wapnia okazało się, że leki wiążące fosforany, takie jak węglan lantanu, zmniejszają progresję do adynamicznej choroby kości u pacjentów z PChN. Podawanie preparatów niewapniowych wiążących fosforany — sewelameru lub lantanu — spowalnia kalcyfikację błony wewnętrznej i środkowej naczyń. W modelu mysim okazało się, że leczenie sewelamerem zmniejsza wysokie stężenia fosforanów i FGF23, co zapobiega dysfunkcji komórek śródbłonka, prowadząc w konsekwencji do mniejszej sztywności aorty i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [7, 20, 21].

Rekomendacje KDIGO (zalecenie 4.1.8) u pacjentów z PChN G3a–G5 sugerują w przypadku hiperfosfatemii ograniczenie spożycia fosforanów w diecie w połączeniu z innymi metodami leczenia, jeśli ograniczenia dietetyczne są nieskuteczne (2D). Rozsądne jest też rozważenie źródła fosforanów (np. zwierzęce, roślinne, dodatki do żywności) w zaleceniach żywieniowych

PODSUMOWANIE

1. Według KDIGO (zalecenie 4.1.5) decyzja, w jaki sposób należy obniżać fosfatemię u pacjentów z PChN G3a–G5, powinna się opierać na podstawie analizy „progresywnej" lub „uporczywej" hiperfosfatemii. Szerszy termin „obniżenie fosfatemii" obejmuje wszystkie możliwe podejścia terapeutyczne (tj. dieta, dializa, leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym), które mogą się okazać skuteczne (KDIGO 2017).
2. Rekomendacje KDIGO (zalecenie 4.1.8) u pacjentów z PChN G3a–G5 sugerują w przypadku hiperfosfatemii ograniczenie spożycia fosforanów w diecie w połączeniu z innymi metodami leczenia, jeśli ograniczenia dietetyczne są nieskuteczne (2D). Rozsądne jest też rozważenie źródła fosforanów (np. zwierzęce, roślinne, dodatki do żywności) w zaleceniach żywieniowych.
3. Poradnictwo dietetyczne może być pomocne w utrzymaniu stężenia fosforanów na zalecanym poziomie i zostać włączone w zakres strategii leczenia PChN.
4. Tabele składu i wartości odżywczej zwykle nie biorą pod uwagę dodatków do żywności — konsultacje dietetyczne powinny szczególnie uwzględnić zawartość dodatków fosforanów w spożywanych produktach.

1. Myśliwiec M. Wielka interna. Wyd. 2. Medical Tribune, Warszawa 2017.
2. Jarosz M. (red.). Normy żywienia dla populacji polskiej — nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017.
3. Vervloet M.G., van Ballegooijen A.J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018; 93: 1060–1072.
4. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. i wsp. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007; 71: 31–38.
5. Kooman J.P., Kotanko P., Schols A.M. i wsp. Chronic kidney disease and premature ageing. Nat. Rev. Nephrol. 2014; 10: 732–742.
6. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. i wsp. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011; 305: 1119–1127.
7. Vervloet M.G., Sezer S., Massy Z.A. i wsp.; ERA–EDTA Working Group on Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorders and the European Renal Nutrition Working Group. The role pf phosphate in kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2017; 13: 27–38.
8. Rahabi-Layachi H., Ourouda R., Boullier A. i wsp. Distinct effects of inorganic phosphate on cell cycle and apoptosis in human vascular smooth muscle cells. J. Cell. Physiol. 2015; 230: 347–355.
9. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. i wsp.; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation 2005; 112: 2627–2633.
10. Vart P., Nigatu Y.T., Jaglan A. i wsp. Joint effect of hypertension and elevated serum phosphorus on the risk of mortality in National Health and Nutrition Examination Survey-III. J. Am. Heart Assoc. 2015; 4: e001706.
11. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am. Heart J. 2008; 156: 556–563.
12. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. i wsp. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017; 92: 26–36.
13. Dąbrowski P., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Żywienie w przewlekłej chorobie nerek. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011; 7: 229–237.
14. Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. i wsp. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 519–530.
15. Carrigan A., Klinger A., Choquette S.S. i wsp. Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. J. Ren. Nutr. 2014; 24: 13–19.
16. Shinaberger C.S., Greenland S., Kopple J.D. i wsp. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88: 1511–1518.
17. Lindley E.J., Costelloe S.J., Bosomworth M., Fouque D. Use of a standard urine assay for measuring the phosphate content of beverages. J. Ren. Nutr. 2014; 24: 353–356.
18. Sherman R., Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. Am. J. Kidney Dis. 2009; 54: 18–23.
19. Lenglet A., Liabeuf S., El Esper N. i wsp. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 870–879.
20. Cozzolino M., Mazzaferro S., Brandenburg V. The treatment of hyperphosphataemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? Nephrol. Dial. Transplant. 2011; 26: 402–407.
21. Maizel J., Six I., Dupont S. i wsp. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. Kidney Int. 2013; 84: 491–500.

7. ZASADY ŻYWIENIA W OKRESIE LECZENIA ZA POMOCĄ HEMODIALIZY

Małgorzata Kaczkan

Pacjenci zakwalifikowani do przewlekłego leczenia za pomocą hemodializy (HD) powinni zostać poddani edukacji dietetycznej w momencie rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Wcześnie wprowadzona edukacja pozwala na wyjaśnienie odrębności zasad żywienia na tym etapie leczenia PChN. Pozwala również na zapobieganie najczęstszym błędom — takim jak nadmiar spożywanych płynów oraz zbyt duża podaż fosforanów i potasu w diecie. Ponadto rola dietetyka polega na zabezpieczeniu odpowiedniej podaży białka i kalorii w diecie w celu zapobiegania niedożywieniu.

BIAŁKO

W tabeli 7 przedstawiono zalecenia dotyczące podaży kalorii i białka dla osób HD. Wytyczne poszczególnych towarzystw są zgodne, że podaż białka w diecie pacjentów dializowanych powinna się kształtować na poziomie powyżej 1 g/kg należnej mc./d. Rekomendacje KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) zalecają spożycie białka w diecie w ilości 1,2 g/kg/d. Ze względu na konieczność dostarczenia odpowiedniej ilości aminokwasów egzogennych wskazane jest, aby białko o wyso-

▶▶Podaż białka w diecie pacjentów dializowanych powinna się kształtować na poziomie powyżej 1 g/kg należnej mc./d. Rekomendacje KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) zalecają spożycie białka w diecie w ilości 1,2 g/kg/d.◀◀

Tabela 7. Zapotrzebowanie na kalorie i białko w grupie osób hemodializowanych

	EBPG	ESPEN	DAA
Energia [kcal/kg należnej mc./d.]	30–40	> 35	30–35
Białko [g/kg należnej mc./d.]	min. 1,1	1,2–1,4	1,2–1,4

EBPG — *European Best Practice Guidelines*; ESPEN — *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*; DAA — *Dietitians Association of Australia*

kiej wartości biologicznej (pełnowartościowe, pochodzenia zwierzęcego — mleko i przetwory mleczne, mięso, drób, ryby, jaja) stanowiło przynajmniej 50% spożywanej ogółem ilości białka. Białko pochodzenia roślinnego powinno być uzupełnieniem diety [1–5].

Wskazuje się, że spożycie 1,0 g/kg/d. może być wystarczające dla części pacjentów HD i może zapewnić wystarczającą ilość białka przy jednoczesnym zmniejszeniu dziennego spożycia fosforu, sodu i potasu. Niektórzy autorzy sugerują wykorzystywanie białek pochodzenia roślinnego, takich jak fasola, orzechy, nasiona, groch i produkty sojowe, zamiast (lub oprócz) tych pochodzenia zwierzęcego [6, 7].

Pomocne w ustaleniu diety może być zastosowanie współczynnika zawartości fosforu w stosunku do zawartości białka w produktach spożywczych — w celu redukcji spożycia fosforanów przy jednoczesnym utrzymaniu właściwego spożycia białka

TŁUSZCZE, WĘGLOWODANY, BŁONNIK, ENERGIA

Podaż tłuszczów w diecie pacjentów HD powinna pokrywać 25–35% energii ogółem. W tej grupie chorych często występują zaburzenia gospodarki lipidowej, dlatego zaleca się spożycie tłuszczów roślinnych. W przypadku pacjentów HD z dyslipidemią korzystne jest, aby kwasy tłuszczowe nasycone dostarczały nie więcej niż 7% wartości energetycznej diety, kwasy tłuszczowe wielonienasycone nie więcej niż 10%, a jednonienasycone nie więcej niż 20%. Podaż cholesterolu pokarmowego nie powinna przekraczać 200 mg/d. Zawartość stanoli/steroli roślinnych może wynosić 2 g/d.

Węglowodany powinny stanowić 50–60% wartości energetycznej. W diecie powinny dominować węglowodany złożone, a cukry rafinowane nie powinny dostarczać więcej niż 10% energii ogółem.

Należy też zapewnić odpowiednią ilość błonnika pokarmowego, aby zapobiec zaparciom. Optymalna ilość błonnika u pacjentów HD to 20–30 g/d., z uwzględnieniem błonnika rozpuszczalnego w wodzie w ilości 5–10 g/d.

Wytyczne KDOQI dla pacjentów dializowanych zalecają dzienne spożycie energii na poziomie 35 kcal/kg/d. u chorych poniżej 60. rż. i 30–35 kcal/kg/d. u chorych powyżej 60. rż. Ważne jest, aby do obliczeń wykorzystywano należną masę ciała [1]. Jeśli nie można zapewnić rekomendowanej podaży energii, zalecane jest stosowanie doustnych preparatów żywieniowych.

FOSFORANY

Rekomendacje KDOQI zalecają codzienne przyjmowanie fosforu w ilości 800––1000 mg/d. u pacjentów HD, u których stężenie fosforu w surowicy jest wyższe niż 5,5 mg/dl [8]. Zalecane zbilansowanie i różnorodność w diecie chorych HD mają na celu ograniczenie podaży fosforu i potasu przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniej podaży białka.

Pomocne w ustaleniu diety może być zastosowanie współczynnika zawartości fosforu w stosunku do zawartości białka w produktach spożywczych — w celu redukcji spożycia fosforanów przy jednoczesnym utrzymaniu właściwego spożycia białka [9–11].

Ostatnie wytyczne KDIGO wskazują, że w opracowywaniu zaleceń dietetycznych niezwykle ważne jest uwzględnienie źródła fosforu (fosfor pochodzący z produktów roślinnych zwierzęcych czy z dodatków do żywności), gdyż absorpcja fosforanów z przewodu pokarmowego zależy od ich biodostępności. Wchłanianie fosforu z diety bogatej w białko roślinne jest mniejsze (52%) niż z diety bogatej w białko zwierzęce (70%) [12–16].

Należy zaznaczyć, że tabele składu i wartości odżywczej żywności nie wskazują dokładnych poziomów zawartości fosforu. Ich oszacowania w dużej mierze odzwierciedlają „naturalną" zawartość tego pierwiastka w żywności i nie uwzględniają fosforu dodawanego podczas jej przetwarzania. Zawartość dodatków do żywności może się przyczyniać do spożywania wraz z dietą od 300 mg aż do 1 g fosforu na dobę.

WAPŃ

Wytyczne KDOQI zalecają, aby całkowite dzienne spożycie wapnia nie przekraczało 2000 mg wapnia z diety i suplementów łącznie [8]. Należy zwracać uwagę na żywność fortyfi-

kowaną fosforanem wapnia (co zwiększa podaż fosforu), jak również na wzbogacanie żywności węglanem wapnia i cytrynianem wapnia [8].

POTAS

Dane pochodzące z badania *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) sugerują, że u około 8% pacjentów HD stężenie potasu w surowicy przekracza 6 mEq/l [9]. Zalecane spożycie potasu w ogólnej populacji zdrowych osób wynosi obecnie 4700 mg (120 mEq) na dobę [10]. Wytyczne KDOQI sugerują ograniczenie spożycia potasu u osób HD do 2000–3000 mg (51–77 mEq) [11]. Według ESPEN zawartość tego makroelementu w całodziennych racjach pokarmowych pacjentów HD powinna wynosić 2000–2500 mg. U chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek wymagane jest jedynie umiarkowane ograniczenie zawartości potasu w diecie. Jeżeli występuje kwasica metaboliczna, hiperkatabolizm czy też stosowane są inhibitory konwertazy angiotensyny i stężenie potasu przekracza 6 mmol/l, wówczas (wg EBPG) zaleca się ograniczenie spożycia tego pierwiastka do 1950–2730 mg/d. lub 40 mg/kg mc./d. Ilość ta powinna być ustalana indywidualnie po przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych. Dieta niskopotasowa wiąże się z ograniczeniem spożycia produktów szczególnie bogatych w ten składnik — warzyw, owoców oraz soków.

Należy zwrócić uwagę na związki potasu stosowane jako dodatki do żywności; dostępne na rynku produkty niskosodowe są zwykle produkowane z użyciem soli potasowych. Ten dodatkowy udział potasu nie jest uwzględniany w tabelach składu i wartości odżywczej żywności [12].

SÓD

Podaż sodu w diecie pacjentów HD powinna być dobierana indywidualnie w zależności od obecności obrzęków i nadciśnienia tętniczego. Zaleca się podaż sodu w granicach 1,8–2,5 g/d. (wg ESPEN) oraz 2,0–2,3 g/d. (wg EBPG) [11, 12].

MAGNEZ

Zalecana dzienna podaż magnezu w populacji ogólnej wynosi 420 mg dla mężczyzn i 320 mg dla kobiet. Magnez występuje głównie w zielonych warzywach liściastych (szpinak), pełnych ziarnach, roślinach strączkowych i orzechach [13]. Nie ma konieczności modyfikacji podaży tego pierwiastka w diecie chorych HD.

PODAŻ PŁYNÓW

Podaż płynów u pacjentów HD powinna być kontrolowana. Przyrost masy ciała pomiędzy dializami nie powinien przekraczać 4–4,5%. Zalecana dobowa podaż płynów powinna wynosić 1000 ml/d. plus objętość płynów równa diurezie w dniu poprzednim. Podaż płynów może ulec zwiększeniu w przypadku występowania podwyższonej temperatury ciała, biegunki, wymiotów czy nadmiernej potliwości. Płynami zalecanymi dla chorych HD są: wody mineralne (niskozmineralizowane), słaba herbata (czarna lub zielona), herbaty owocowe, kompoty niskosłodzone, soki owocowe i warzywne (niewskazane przy podwyższonym stężeniu potasu w surowicy krwi), mleko i napoje mleczne (w ograniczonych ilościach ze względu na znaczną zawartość fosforu) [1, 17, 18].

PODSUMOWANIE

Ze względu na odmienne zalecenia dietetyczne dla osób przewlekle dializowanych, występujące u nich zaburzenia, takie jak hiperfosfotemia, hiperkaliemia oraz zaburzenia odżywienia w postaci zarówno nadmiaru masy ciała, jak i niedożywienia, w tej grupie pacjentów wskazane są konsultacje dietetyczne i edukacja dietetyczna. Rola dietetyka polega na zapewnieniu edukacji, przekazaniu choremu informacji umożliwiających mu samodzielne zarządzanie zalecaną dietą.

Piśmiennictwo

1. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35: S1–S140.
2. Kalantar-Zadeh K., Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 584–585.
3. Craver L., Marco M.P., Martınez I. i wsp. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch. Intern. Med. 2007; 167: 879–885.
4. Smith E.R. Vascular calcification in uremia: new-age concepts about an old-age problem. Methods Mol. Biol. 2016; 1397: 175–208.
5. Bellasi A., Kooienga L., Block G.A. Phosphate binders: new products and challenges. Hemodial. Int. 2006; 10: 225–234.
6. Uribarri J. DOQI guidelines for nutrition in long term dialysis patients: a dissenting view. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37: 1313–1318.

7. Uribarri J. The obsession with high dietary protein intake in ESRD patients on dialysis. Nephron 2000; 86: 105–108.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: S1–S201.
9. Karaboyas A., Zee J., Brunelli S.M. i wsp. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am. J. Kid. Dis. 2017; 69: 266–277.
10. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. i wsp. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1117–1124.
11. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines for the management of hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney diease. Am. J. Kidney Dis. 2004; 43: S1–S290.
12. Parpai A.S., Goldstein M.B., Arcand J. i wsp. Sodium-reduced meat and poultry products contain a significant amnount of potassium from food additives. J. Acad. Nutr. Diet. 2018; 118: 878–885.
13. Li L., Streja A., Rhee C.M. i wsp. Hypomagnesemia and mortality in incident hemodialysis patients. Am. J. Kidney Dis. 2015; 66: 1047–1055.
14. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. i wsp. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017; 92: 26–36.
15. Moe S., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. i wsp. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 257–264.
16. Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. i wsp. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney diseases. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 519–530.
17. St-Jules D.E., Goldfarb D.S., Pompeii M.L. i wsp. Assessment and misassessment of potassium, phosphorus, and protein in the hemodialysis diet. Semin Dial. 2018; 31: 479–486.
18. Cupisti A., Brunori G., Di Iorio B.R. i wsp. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. J. Nephrol. 2018; 31: 457–473.

8. ZASADY ŻYWIENIA W OKRESIE LECZENIA ZA POMOCĄ DIALIZY OTRZEWNOWEJ

Paulina Borek

DIETA I OCENA STANU ODŻYWIENIA

Modyfikacja diety jest niezbędnym postępowaniem terapeutycznym w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO). Odpowiedni sposób żywienia ma za zadanie zmniejszyć ryzyko rozwoju niedożywienia białkowo-energetycznego (PEW), zapobiec wystąpieniu nadwagi czy otyłości oraz pomóc w kontroli parametrów laboratoryjnych. Niedożywienie w tej grupie chorych koreluje z pogorszeniem jakości życia oraz rokowania [1, 2]. W ramach zapobiegania niedożywieniu pacjenci co 6 miesięcy powinni być poddawani ocenie stanu odżywienia, obejmującej: analizę diety, SGA, stężenia albuminy, prealbuminy, kreatyniny oraz dodatkowo analizę składu ciała za pomocą metody bioimpedancji [3–5].

Odpowiedni sposób żywienia ma za zadanie zmniejszyć ryzyko rozwoju niedożywienia białkowo-energetycznego (PEW), zapobiec wystąpieniu nadwagi czy otyłości

Wytyczne KDOQI zalecają dla pacjentów DO optymalne spożycie białka w ilości 1,3 g na kg mc.

ZAPOTRZEBOWANIE ENERGETYCZNE

Zapotrzebowanie na energię dla stabilnego dorosłego pacjenta DO szacuje się na 35 kcal/kg/d., przy czym ważne jest, aby w wyliczeniu całkowitego zapotrzebowania na energię uwzględnić należną, a nie aktualną masę ciała chorego [1]. W przypadku pacjentów po 60.–65. rż. zapotrzebowanie energetyczne spada do 30 kcal/kg/d. W przypadku chorych DO w całkowitej puli kalorii należy uwzględnić energię wchłoniętą z glukozy w trakcie dializy. Pacjentom poddawanym ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO) dostarczane jest średnio w ciągu doby 100–200 g glukozy, co stanowi 400–800 kcal [6].

BIAŁKO

Wytyczne KDOQI zalecają dla pacjentów DO optymalne spożycie białka w ilości 1,3 g na kg mc. [1, 7, 8]. Badania potwierdzają minimalne bezpieczne spożycie na poziomie 1,0–1,2 g/kg mc., przy którym zachowany jest zerowy bilans azotowy [7–9]. Zaleca się, aby 50% spożywanego białka stanowiło białko pełnowartościowe (mięso, ryby, jaja, produkty mleczne).

Wysoka podaż białka w diecie chorego DO wynika ze znacznej utraty białka w trakcie dializy, którą szacuje się średnio na 5–15 g/d.; w przypadku zapalenia otrzewnej pacjent traci dodatkowo około 3 g białka na dobę [10, 11]. U niektórych chorych problem z realizacją zaleceń dotyczących podaży odpowiedniej ilości białka może wynikać z pogorszenia apetytu spowodowanego wchłanianiem glukozy,

obecnością płynu w jamie brzusznej czy też przewlekłym stanem zapalnym otrzewnej [6]. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono zbyt niską podaż białka lub rozwijające się niedożywienie, zaleca się wprowadzenie reedukacji żywieniowej w zakresie diety wysokobiałkowej lub/i wprowadzenie doustnych suplementów pokarmowych ONS (*oral nutritional supplements*). W niektórych przypadkach niedożywienia można rozważyć zastosowanie płynu dializacyjnego zawierającego aminokwasy w celu uzupełnienia/wyrównania strat białka (np. Nutrineal, Baxter Healthcare) [12, 13].

PŁYNY I SÓD

Za istotne zagadnienie należy uznać odpowiedni reżim płynowy. U dorosłych pacjentów dozwoloną ilość wypijanych płynów można obliczyć następująco: ilość wydalanego moczu na dobę + 500 ml. U stabilnych chorych DO do wymienionych wyżej objętości należy doliczyć wielkość dobowej ultrafiltracji. Przy ustalaniu dozwolonej ilości wypijanych płynów trzeba pamiętać, że tzw. sucha dieta zawiera około 400–500 ml płynu. Płynami zalecanymi są wody mineralne (niskozmineralizowane), herbaty, herbatki owocowe, kompoty niskosłodzone, rozcieńczone soki owocowe.

Ze względu na prewencję nadciśnienia tętniczego należy wprowadzić ograniczenie soli. Badania wykazują korelację między spożyciem sodu z dietą a ciśnieniem tętniczym w tej grupie chorych. Podaż sodu powinna zostać ograniczona do 2,5 g/d., co w przeliczeniu na sól kuchenną wynosi 6 g. Bardziej restrykcyjne ograniczenia mogą być nierealne do spełnienia przez chorych z powodu obecności sodu w wielu powszechnie używanych produktach.

WITAMINY I MINERAŁY

Zapotrzebowanie na składniki mineralne i witaminy dla pacjentów DO ustalane jest zawsze indywidualnie, w zależności od aktualnej dawki dializy, stanu zdrowia i wyników badań laboratoryjnych.

Fosfor

U chorych DO dzienna podaż fosforanów w diecie powinna wynosić 1000–1200 mg. W wytycznych KDIGO [14] podkreślono, że należy uwzględnić źródła pochodzenia fosforu. Pierwiastek ten różni się biodostępnością w zależności od formy chemicznej i pochodzenia. Problem w układaniu diety stanowi fosfor nieorganiczny zawarty w dodatkach do żywności, nie jest on bowiem uwzględniany w tabelach składu i wartości odżywczych, a jego biodostępność jest bardzo wysoka. Natomiast fosfor organiczny, zwłaszcza pochodzenia roślinnego, wchłania się w 30–40%.

Potas

Zapotrzebowanie na potas dla pacjentów DO zawiera się w granicach 2500–3000 mg/d. U niektórych chorych występuje nawet potrzeba dodatkowej suplementacji potasu.

Piśmiennictwo

1. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35: 1–140.
2. Caggiula A.W., Christakis G., Farrand M. i wsp. The multiple risk intervention trial (MRFIT). IV. Intervention on blood lipids. Prev. ed.. 1981; 10: 443–475.
3. Young G.A., Kopple J.D., Lindholm B. i wsp. Nutritional assessment of CAPD patients: an international study. Am. J. Kidney Dis. 1991; 17: 462–471.
4. Enia G., Sicuso C., Alati G., Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1993; 8: 1094–1098.
5. Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: associations with clinical outcomes. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7: 198–207.
6. Heimbürger O., Waniewski J., Werynski A., Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1992; 41: 1320––1332.
7. Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Moran J.K., Coburn J.W. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing CAPD. Kidney Int. 1982; 21: 849–861.
8. Giordano C., De S.G., Pluvio M. i wsp. Protein requirement of patients on CAPD: a study on nitrogen balance. Int. J. Artif. Organs 1980; 3: 11–14.
9. Bergström J., Furst P., Alvestrand A., Lindholm B. Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with CAPD. Kidney Int. 1993; 44: 1048–1057.
10. Blumenkrantz M.J., Gahl G.M., Kopple J.D. i wsp. Protein losses during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1981; 19: 593–602.
11. Kopple J.D., Blumenkrantz M.J., Jones M.R. i wsp. Plasma amino acid levels and amino acidlosses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am. J. Clin. Nutr. 1982; 36: 395–402.
12. Kopple J.D., Bernard D., Messana J. i wsp. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. Kidney Int. 1995; 47: 1148–1157.
13. Jones M., Hagen T., Boyle C.A. i wsp. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: Results of a multicenter outpatient study. Am. J. Kidney Dis. 1998; 32: 761–769.
14. https://kdigo.org/guidelines/.

9. PODSUMOWANIE ZALECEŃ DIETETYCZNYCH W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

Sylwia Małgorzewicz

Na podstawie wytycznych towarzystw naukowych zaprezentowanych w rozdziałach: *Przegląd zaleceń dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego*, *Zasady żywienia w okresie leczenia za pomocą hemodializy* oraz *Zasady żywienia w okresie leczenia za pomocą dializy otrzewnowej* można zaproponować podsumowanie zaleceń dotyczących żywienia osób z przewlekłą chorobą nerek (tab. 8).

Podaż pozostałych składników pokarmowych powinna być zalecana na podstawie *Norm żywienia dla populacji Polski* pod redakcją Mirosława Jarosza (https://ncez.pl/upload/normy-net-1.pdf) oraz modyfikowana w przypadku wystąpienia niedoborów.

Zalecenia europejskie z roku 2012 [1] wskazują na liczne korzyści stosowania diet niskobiałkowych w grupie pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN. Istnieją dowody, że u pacjentów z PChN zastosowanie diety z ograniczeniem białka poniżej 0,6 g/kg należnej masy ciała/dobę wraz z suplementacją ketoanalogami aminokwasów (sVLPD, *supplemented very low-protein diet*) pozwala na zwolnienie postępu choroby i opóźnienie leczenia nerkozastępczego o kilka do kilkunastu miesięcy [2–5].

Badania ostatnich lat wskazują również, że u osób stosujących dietę sVLPD ryzyko zgonu po rozpoczęciu dializoterapii jest istotnie niższe w porównaniu z pozostałymi pacjentami [6, 7].

Tabela 8. Podsumowanie zaleceń dotyczących żywienia osób z przewlekłą chorobą nerek

Składniki pokarmowe	Leczenie zachowawcze	Hemodializa	Dializa otrzewnowa	Stan po przeszczepieniu nerki*
Kalorie [kcal/kg/d.]	25–35 w zależności od wieku i aktywności fizycznej			
Węglowodany (%)**	50–60			
Tłuszcze (%)**	25–35			
Białko (%)**	15–25			
Białko [g/kg mc/d.]	0,8–1,0 Jeśli eGFR < 60, można zalecić 0,6–0,7***	1,0–1,4	1,0–1,3	0,8–1,0
Potas [g/d.]	W hiperkaliemii: < 2,5****			
Fosforany [mg/d.]	800–1000 lub 10–12 mg na 1 g białka	800–1000	800–1200	800–1200
Sód [mg/d.]	2000–2500			
Wapń [mg/d.]	1200–2000			

*Po 4 tygodniach od przeszczepienia, dla osób z prawidłową funkcją nerki przeszczepionej; **% kalorii spożywanych w ciągu doby; ***indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego, stanu odżywienia, dostępu do opieki dietetycznej; ****indywidualnie, w zależności od stężenia potasu w surowicy, przyjmowanych leków, funkcji nerek, stanu nawodnienia, zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, nasilenia katabolizmu, występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego

Piśmiennictwo

1. Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P. i wsp. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. J. Ren. Nutr. 2012; 22 (supl. 2): 2–4. doi: 10.1053/j.jrn.2011.09.006.
2. Gellert R. Leczenie postępującej niewydolności nerek ketodietą. Wytyczne do programu zapobiegania mocznicy. Grupa Focus, Kraków, Warszawa 2002: 6–67.
3. Teschan P.E., Beck G.J., Dwyer J.T. i wsp. Effect of a keto-acid- supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. Clin. Nephrol. 1998; 50: 273–283.
4. Czekalski S., Gellert R., Rutkowski B. i wsp. Leczenie dietetyczne w chorobach nerek — dlaczego, komu, kiedy, jak? W: Rutkowski B., Czekalski S., Myśliwiec M. (red.) Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 35–56.
5. Garneata L., Stancu A., Dragomir D. i wsp. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27 (7): 2164–2176. doi: 10.1681/ASN.2015040369.
6. Bellizzi V., Calella P., Hernández J.N. i wsp. Safety and effectiveness of low-protein diet supplemented with ketoacids in diabetic patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018; 19 (1): 110. doi: 10.1186/s12882-018-0914-5.
7. Fouque D., Chen J., Chen W. i wsp. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2016; 17 (1): 63. doi: 10.1186/s12882-016-0278-7.

10. CELE POSTĘPOWANIA DIETETYCZNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Alicja Dębska-Ślizień

Przeszczepienie nerki wpływa korzystnie na jakość i długość życia chorych wymagających leczenia nerkozastępczego. Jednak pacjenci z PChN, w tym po przeszczepie, charakteryzują się znaczną chorobowością. Obciążeni są zazwyczaj nadciśnieniem tętniczym, często cukrzycą, większość ma nadwagę lub otyłość, wielu spośród nich cierpi na choroby układu sercowo-naczyniowego. Leczenie immunosupresyjne nasila obecne przed transplantacją zaburzenia metaboliczne (np. lipidowe i węglowodanowe) i powoduje nowe (np. hipofosfatemia, hipomagnezemia), zwiększa się ryzyko otyłości, infekcji, niedokrwistości i chorób kości. Konieczność stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń lub w ich profilaktyce powoduje dysbiozę a często obserwowane — zwłaszcza w zawansowanych stadiach PChN — znaczne przewodnienie upośledza wchłanianie mikroskładników odżywczych (witaminy, mikroelementy). Należy podkreślić, że większość pacjentów po transplantacji nerki znajduje się w 3.–4. stadium PChN, co wiąże się z występowaniem zaburzeń typowych dla tego okresu choroby.

W niniejszej części przedstawiono cele postępowania dietetycznego u chorych po przeszczepieniu nerki oparte na dostępnych zaleceniach żywieniowych *Caring for Australasians with Renal Impairment* (CARI) i *Dietitians Association of Australia* (DAA) [1–3]. Większość tych rekomendacji cechuje się poziomem dowodów III–IV lub żadnym, i w związku z tym stanowi zasadniczo opinię ekspertów i ich sugestię dotyczącą praktyki klinicznej.

NIEDOKRWISTOŚĆ

U chorych po transplantacji nerki niedokrwistość występuje we wcześniejszych stadiach PChN niż w przypadku niewydolności nerek własnych. Do jej powstania przyczyniają się leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu/Na, takrolimus, azatiopryna, inhibitory mTOR), blokery układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) (inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny), allopurinol, trimetoprim.

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Chorzy powinni być monitorowani pod kątem występowania niedokrwistości oraz niedoboru żelaza, witaminy B_{12} i kwasu foliowego. W schyłkowych stadiach PChN po przeszczepie niskie stężenia hemoglobiny obok niedoboru erytropoetyny wynikają z przewodnienia chorych.

CHOROBY KOŚCI

Chorzy w schyłkowych stadiach PChN i dializowani zazwyczaj cierpią z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc. Po przeszczepieniu może dojść do obniżenia stężenia PTH, jednak u części pacjentów obserwuje się nadal wtórną, a niekiedy trzeciorzędową nadczynność przytarczyc. Dodatkowo osłabienie struktury kości skutkuje stosowaniem leków steroidowych i zmniejszonym wchłanianiem wapnia.

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Zalecenia wskazują, że podawanie 0,25–0,5 μg 1,25-dihydroksywitaminy D wywiera pozytywny wpływ na gęstość kości (poziom dowodów I); dodanie wapnia potęguje ten korzystny efekt (poziom dowodów II). Dawkowanie powinno być dostosowywane do potrzeb chorego (stężenie witaminy D, ocena gęstości kości).

Wskazane jest leczenie trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc. Wśród metod należy uwzględnić usunięcie przerośniętej przytarczycy/gruczolaka.

CUKRZYCA POTRANSPLANTACYJNA

Rozwija się u około 20% chorych w pierwszym roku po transplantacji. W niewielkim odsetku przypadków może się cofnąć po zmianie leczenia immunosupresyjnego (zmniejszenie dawek leków steroidowych, zamiana takrolimusu na cyklosporynę), po zastosowaniu odpowiedniej diety i utrzymaniu należnej masy ciała.

Zalecenia jednoznacznie wskazują na zależność między przyborem masy ciała i rozwojem cukrzycy, dlatego działania mające na celu utrzymanie odpowiedniej masy ciała mają najwyższy priorytet.

Nie ma zaleceń specyficznych dla transplantacji, dlatego chorzy powinni przestrzegać rekomendacji dla cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej.

Zalecenia jednoznacznie wskazują na zależność między przyborem masy ciała i rozwojem cukrzycy, dlatego działania mające na celu utrzymanie odpowiedniej masy ciała mają najwyższy priorytet

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W przypadku rozpoznania hiperglikemii (nieprawidłowa glikemia na czczo lub nietolerancja glukozy) bądź cukrzycy pacjent wymaga edukacji dotyczącej kontroli glikemii oraz włączenia odpowiedniej diety i — w razie konieczności — leków obniżających stężenie glukozy. Powinno się również zalecić odpowiedni do stanu chorego wysiłek fizyczny.

Rekomenduje się dietę o ograniczonej zawartości węglowodanów (130–180 g/d. w przypadku kaloryczności diety w granicach 2000 kcal), ze szczególnym naciskiem na ograniczenie spożycia cukrów prostych (słodyczy).

ZABURZENIA LIPIDOWE

U około 60% chorych po przeszczepieniu rozwijają się zaburzenia lipidowe. Ich obecność sprzyja chorobom układu sercowo-naczyniowego. Czynnikiem sprzyjającym ich powstawaniu są stosowane leki immunosupresyjne (leki steroidowe, inhibitory kalcyneuryny — bardziej cyklosporyna niż takrolimus, inhibitory mTOR: sirolimus, ewerolimus).

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

U chorych po transplantacji, u których stwierdza się podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, wskazane jest leczenie hiperlipidemii za pomocą modyfikacji stylu życia, diety oraz farmakoterapii.

1. Zaleca się dietę bogatą w produkty pełnoziarniste o niskim indeksie glikemicznym, produkty z dużą zawartością błonnika, produkty bogate w witaminę E, jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (tj. dieta bogata w oliwę z oliwek, warzywa oraz białka pochodzenia roślinnego zamiast zwierzęcego). Proponowana dieta jest zgodna z wytycznymi ustalonymi dla populacji ogólnej w tym zaburzeniu.
2. Zalecane jest stosowanie terapii statynami, jednak należy zachować ostrożność z powodu interakcji lekowych z terapią immunosupresyjną. Bezwzględnie przeciwwskazane jest jednoczasowe podawanie simwastatyny z inhibitorami kalcyneuryny (wzrost stężenia statyny, ryzyko miotoksyczności), małe ryzyko interakcji występuje w przypadku stosowania rosuwastatyny; takrolimus nie wchodzi w niekorzystne interakcje z atorwastatyną.
3. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych po transplantacji nie jest jednoznacznie określone; zalecenia KDOQI podają wartość < 100 mg/dl.
4. Pierwsze oznaczenie profilu lipidowego powinno być wykonane 2–3 miesiące po przeszczepieniu, 2–3 miesiące po zmianie terapii immunosupresyjnej, a następnie raz w roku.

»Zaleca się dietę bogatą w produkty pełnoziarniste o niskim indeksie glikemicznym, produkty z dużą zawartością błonnika, produkty bogate w witaminę E, jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (tj. dieta bogata w oliwę z oliwek, warzywa oraz białka pochodzenia roślinnego zamiast zwierzęcego). Proponowana dieta jest zgodna z wytycznymi ustalonymi dla populacji ogólnej w tym zaburzeniu«

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze występuje bardzo często u chorych po transplantacji nerki i jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Stabilni klinicznie pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni ograniczyć podaż sodu do 80–100 mmol/d. (4,7–5,8 g chlorku sodu). Chorzy z nadwagą i otyli powinni być zachęcani do redukcji masy ciała.

NADWAGA I OTYŁOŚĆ

W ciągu pierwszego roku po udanym przeszczepieniu nerki pacjenci zwiększają swoją masę ciała o 8–10%. Przyrost masy ciała występuje u większości chorych i skutkuje rozwojem nadwagi i otyłości. W wielu przypadkach są to nadwaga i otyłość połączone z sarkopenią [4]. Termin sarkopenia charakteryzuje utratę funkcji związaną z utratą masy mięśni szkieletowych. Stan ten jest określany jako presarkopenia, gdy wykryta zostaje tylko utrata masy mięśniowej. Jego etiologia jest wieloczynnikowa, ale zwykle sarkopenia stanowi skutek chorób przewlekłych, leczenia immunosupresyjnego, niedożywienia lub braku ruchu, co prowadzi do zaniku mięśni.

Do przyczyn zwiększania tłuszczowej masy ciała u chorych po transplantacji należą: poprawa apetytu, poprawa w odczuwaniu smaku, brak konieczności przestrzegania restrykcyjnej diety, leki steroidowe, brak aktywności fizycznej. Do zmniejszenia wskaźnika beztłuszczowej masy ciała (LTI, *lean tissue index*) przyczyniają się leki steroidowe, brak aktywności fizycznej i niewłaściwa dieta. U chorych z nadwagą i otyłością rośnie ryzyko cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Obserwuje się również gorszą funkcję nerki i co za tym idzie — gorszą przeżywalność przeszczepu, co przekłada się na przeżywalność chorych [5].

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Kontrola diety we wczesnym okresie po przeszczepieniu i konsultacja dietetyczna mogą w znacznym stopniu ograniczyć niekorzystny

»Kontrola diety we wczesnym okresie po przeszczepieniu i konsultacja dietetyczna mogą w znacznym stopniu ograniczyć niekorzystny przybór masy ciała«

przybór masy ciała. Biorcy nerki powinni zostać skierowani do dietetyka jak najszybciej po transplantacji. Powinni otrzymać pisemne i ustne porady dietetyczne w celu uniknięcia przyrostu masy ciała. Pacjenci z nadwagą powinni odbywać regularne wizyty u dietetyka do momentu osiągnięcia należnej masy ciała. Dietetyk powinien indywidualnie zaplanować dietę z umiarkowaną restrykcją kalorii (około 30%) i co miesiąc oceniać postępy leczenia.

Pacjenci po transplantacji z otyłością powinni być leczeni podobnie jak osoby z populacji ogólnej, czyli za pomocą diety o ograniczonej kaloryczności, odpowiedniego wysiłku fizycznego czy farmakoterapii. Leczenie chirurgiczne otyłości u osób po przeszczepieniu jest bardzo ryzykowne i stosowane wyjątkowo rzadko.

Masa ciała pacjenta powinna być oceniana podczas każdej wizyty w poradni transplantacyjnej.

HIPOFOSFATEMIA

Hipofosfatemia jest częsta zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie po transplantacji. Wiąże się z występowaniem powikłań kostnych (takich jak osteomelacja, osteodystrofia).

SUGESTIE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Suplementacja fosforu może zostać rozważona, jeśli hipofosfatemia utrzymuje się pomimo adekwatnej podaży fosforu w diecie. Zarówno stężenie fosforu w surowicy, jak i dawki uzupełniające jego niedobór nie są określone, co wymaga indywidualnego podejścia klinicznego.

Wystąpieniu hipofosfatemii może zapobiec włączenie niewielkich dawek witaminy D (0,25–0,5 μg 1,25-dihydroksywitaminy D).

HIPOMAGNEZEMIA

Hipomagnezemia jest obserwowana u większości chorych po transplantacji nerki, zwłaszcza w pierwszym okresie. Jej występowaniu sprzyja stosowanie inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie takrolimusu. Konieczne jest monitorowanie stężeń magnezu i w przypadku niedoboru — w zależności od jego nasilenia — suplementacja tego pierwiastka za pomocą wlewów dożylnych (we wczesnym okresie po przeszczepieniu) lub w postaci tabletek.

ZABURZENIA STĘŻENIA POTASU

U pacjentów po transplantacji nerki stwierdzane są zaburzenia dotyczące stężeń potasu w surowicy w postaci zarówno niskich, jak i wysokich jego wartości. Zalecenia dietetyczne muszą być uzależnione od uzyskanych wyników badań laboratoryjnych.

ZAPOTRZEBOWANIE NA WITAMINY I MIKROELEMENTY

Ponieważ chorzy po transplantacji prezentują w większości 3.–4., a czasami nawet 5. stadium PChN, obserwowane niedobory mogą przypominać występujące w 3.–5. stadium PChN u chorych z niewydolnością nerek własnych [6]. Cechami różnicującymi są stosowanie leków immunosupresyjnych, leków mogących wpływać na wchłanianie mikroskładników odżywczych oraz bardziej nasilone niż w przypadku niewydolności nerek własnych zaburzenia wynikające z uszkodzenia tkanki śródmiąższowej, co może się przełożyć na większą utratę elektrolitów, witamin i mikroskładników.

W odniesieniu do suplementacji można się oprzeć na wytycznych zaprezentowanych w odpowiednim rozdziale niniejszego opracowania (*Zapotrzebowanie na witaminy i mikroelementy w przewlekłej chorobie nerek*).

ZAPOTRZEBOWANIE NA BIAŁKO

Zapotrzebowanie na białko zmienia się w zależności od okresu po transplantacji. We wczesnym okresie zapotrzebowanie na białko jest większe. W późniejszych etapach, ze względu na niewydolność nerki, nadmierne spożycie białka może być niepożądane.

We wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki obserwuje się u chorych ujemny bilans azotowy, wynikający ze stresu metabolicznego towarzyszącego zabiegowi operacyjnemu i stosowania dużych dawek leków steroidowych. Z tego powodu zapotrzebowanie na białko wynosi w tym okresie przynajmniej 1,4 g/kg/d. (zazwyczaj około 1,3–1,5 g/kg/d.).

Podaż kalorii powinna być zawsze adekwatna do podaży białka, wobec czego liczba spożywanych kalorii powinna wynosić około 35 kcal/kg należnej masy ciała/d.

W późniejszym okresie długofalowo zaleca się spożycie białka odpowiadające normom dla osób zdrowych, czyli 0,8–1,0 g/kg/d. W przypadku pogarszania się funkcji przeszczepu zalecenia dotyczące spożycia białka powinny być zbieżne z zaleceniami dla chorych z PChN w poszczególnych jej stadiach (1.–5.).

Wprowadzanie restrykcji białkowych w zaawansowanych stadiach PChN nerki prze-

Tabela 9. Zalecenia dla chorych po przeszczepieniu nerki

Pierwszy miesiąc po przeszczepieniu	
Białko	1,3–1,5 g/kg należnej mc./d.
Kalorie	30–35 kcal/kg należnej mc./d.
Powyżej miesiąca po przeszczepieniu	
Białko	0,8–1,0 g/kg należnej mc./d.
Kalorie	Indywidualnie, aby utrzymać optymalną masę ciała
Węglowodany	50% kalorii
Tłuszcze	30% kalorii
Cholesterol	< 300 mg/d.
Wapń	1200 mg/d.
Fosfor	1200 mg/d.
Sód	2000 mg/d.
Wysiłek fizyczny	> 30 min/d.

szczepionej powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem dietetyka i w połączeniu z suplementacją ketoanalogów aminokwasów.

OCENA STANU ODŻYWIENIA

U chorych po transplantacji nerki, podobnie jak w innych grupach chorych nefrologicznych, wskazane jest wykonanie oceny stanu odżywienia (patrz rozdział *Ocena stanu odżywienia i zasady leczenia niedożywienia w przewlekłej chorobie nerek*).

Zaleca się: pomiar stężenia albuminy w surowicy, pomiar masy ciała, ocenę SGA oraz analizę diety. We wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki pacjent powinien zostać poddany edukacji żywieniowej, a całościowa ocena stanu odżywienia wraz z zebraniem wywiadu żywieniowego przez dietetyka powinna być wykonywana raz w roku.

Podczas wizyt w poradni transplantacyjnej co 6–12 miesięcy powinno się dokonywać oceny BMI; w przypadku gdy BMI > 25 lub < 20, zalecana jest konsultacja dietetyka.

BEZPIECZEŃSTWO PRODUKTÓW SPOŻYWCZYCH

Bakterie przenoszone przez żywność, takie jak *Listeria*, mogą być niebezpieczne dla osób z upośledzoną odpornością. Jest jednak mało danych wskazujących na tego rodzaju zagrożenie u osób po transplantacji nerki. Chorzy po przeszczepieniu powinni przestrzegać ogólnych zasad bezpieczeństwa dotyczącego spożywania żywności.

W tabeli 9 podano zalecenia dietetyczne oraz dotyczące aktywności fizycznej dla pacjentów po przeszczepieniu nerki.

PODSUMOWANIE

Przytoczone zalecenia są w większości opiniami ekspertów oraz opierają się na dostępnych rekomendacjach dla chorych z PChN i dla populacji ogólnej.

Największe znaczenie mają: edukacja chorych, regularna kontrola transplantologa pod kątem zmieniającego się stanu chorego i postępu PChN nerki przeszczepionej oraz systematyczna kontrola dietetyka, zwłaszcza u chorych z nadwagą/otyłością, wyniszczeniem, zaburzeniami lipidowymi i hiperglikemią/cukrzycą.

Wielu chorych po transplantacji przeszczepieniu nerki mimo otyłości może mieć cechy niedożywienia. Ocena stanu odżywienia u chorych po transplantacji ma duże znaczenie ze względu na sarkopeniczny charakter otyłości.

Wprowadzanie restrykcji białkowych w zaawansowanych stadiach PChN nerki przeszczepionej powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem dietetyka.

Zdrowy styl życia, na który składają się aktywność fizyczna i odpowiednia dieta, ma korzystny wpływ na wiele stanów chorobowych, z jakimi zmagają się chorzy po przeszczepieniu nerki.

Piśmiennictwo

1. Chan M., Patwardhan A., Ryan C. i wsp.; Caring for Australasians with Renal Impairment; Dietitians Association of Australia. Evidence-based guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients. J. Ren. Nutr. 2011; 21: 47–51.

2. Chadban S.J., Barraclough K.A., Campbell S.B. i wsp.; Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI). KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Nephrology 2012; 17: 204–214.
3. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients, developed by the New South Wales Renal Services Network, Transplant Working Group, Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT). Dietitians Association of Australia; http://www.daa.asn.au/files/DINER/TransplantNutrition_Guidelines.
4. Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A. i wsp. Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2018; 50: 1786–1789.
5. Małgorzewicz S., Dębska-Slizień A., Czajka B. i wsp. Influence of body mass on kidney graft function in patients after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2016; 48: 1472–1476.
6. Jankowska M., Rutkowski B., Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. Nutrients 2017; 9: E282.

11. ZAPOTRZEBOWANIE NA WITAMINY I MIKROELEMENTY W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

Magdalena Jankowska

Jawne klinicznie niedobory witamin i mikroelementów są niezwykle rzadkie w krajach wysoko uprzemysłowionych. Powszechnie uznaje się jednak, że chorzy z PChN należą do grupy ryzyka rozwoju tego powikłania, obok alkoholików oraz pacjentów z przewlekłą patologią przewodu pokarmowego, osób w wieku podeszłym i pensjonariuszy domów opieki. Wystąpienie kilku spośród wyżej wymienionych czynników ryzyka istotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania niedoborów pokarmowych, także w zakresie mikroskładników odżywczych. Nie zmienia to faktu, że z wyłączeniem witaminy D i żelaza, które nie będą przedmiotem niniejszego opracowania, gdyż wskazania do ich suplementacji nie należą do zaleceń związanych z leczeniem żywieniowym, większość danych dotyczących mikroskładników odżywczych pochodzi z badań o niskiej jakości dowodów, których wyniki są w wielu punktach sprzeczne i trudne do weryfikacji.

PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMIN I MIKROELEMENTÓW W PCHN

Czynniki odpowiedzialne za wzrost ryzyka niedoboru mikroskładników odżywczych przedstawiono w tabeli 10 [1–4].

ROZPOZNANIE I KONSEKWENCJE NIEDOBORU WITAMIN I MIKROELEMENTÓW

Niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie jest procesem przewlekłym, który rozpoczyna się na długo przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Czas konieczny do wyczerpania zapasów tkankowych poszczególnych witamin różni się znacząco (od kilku dni w przypadku witaminy B_1 do kilku lat w przypadku witaminy B_{12}). Do konsekwencji niedoboru mikroskładników odżywczych zalicza się: wzrost śmiertelności, miażdżycę, przewlekły stan zapalny, wzmożony stres oksydacyjny, obniżenie odporności, polineuropatię, encefalopatię, niedokrwistość, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśniowe, depresję i bezsenność.

Wymienione objawy są niecharakterystyczne i często trudne do odróżnienia od objawów PChN, co utrudnia rozpoznanie kliniczne. Z kolei oznaczanie mikroskładników odżywczych w płynach ustrojowych u chorych z PChN napotyka liczne trudności metodologiczne i interpretacyjne, a ponadto jest zazwyczaj niedostępne. Wobec tego brak jest możliwości indywidualizowania suplementacji. W tabeli 11 zebrano dostępną wiedzę na temat zmian w stężeniach osoczowych wybranych witamin i mikroelementów u pacjentów z PChN.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA SUPLEMENTÓW WITAMIN I MIKROELEMENTÓW

Zmniejszona filtracja kłębuszkowa, retencja produktów przemiany materii i zmiana flory jelitowej stanowią potencjalne przyczyny powikłań stosowania suprafizjologicznych dawek mikroskładników odżywczych. Zwiększa się liczba dowodów na to, że niekontrolowane przyjmowanie suplementów diety jest obarczone ryzykiem u cho-

Powszechnie uznaje się jednak, że chorzy z PChN należą do grupy ryzyka rozwoju tego powikłania, obok alkoholików oraz pacjentów z przewlekłą patologią przewodu pokarmowego, osób w wieku podeszłym i pensjonariuszy domów opieki. Wystąpienie kilku spośród wyżej wymienionych czynników ryzyka istotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania niedoborów pokarmowych, także w zakresie mikroskładników odżywczych

Tabela 10. Czynniki ryzyka zaburzeń gospodarki mikroskładnikami odżywczymi

Zmniejszona podaż	Jadłowstręt Zaburzenia odczuwania smaku Restrykcje dietetyczne w związku z PChN Czynniki społeczne (samotność, niedołężność, ubóstwo) Depresja
Zaburzenia wchłaniania	Zmniejszona ekspresja transporterów Dysbioza Przewodnienie
Zaburzenia metabolizmu	Wzrost stężenia metabolitów o działaniu antagonistycznym Upośledzone tworzenie postaci aktywnie czynnych
Straty z moczem	Poliuria Przyjmowanie diuretyków
Straty związane z leczeniem nerkozastępczym	Hemodializa Hemodiafiltracja Dializa otrzewnowa Techniki ciągłe
Współchorobowość	Cukrzyca Przewlekłe choroby zapalne
Leki	Leki stymulujące erytropoezę Związki wiążące wapń Metotreksat Trimetoprim Leki immunosupresyjne
Zwiększone zapotrzebowanie	Stres oksydacyjny Przewlekły stan zapalny

Tabela 11. Zmiany stężeń wybranych mikroskładników odżywczych w osoczu lub surowicy chorych z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z osobami zdrowymi [1]

Mikroskładnik	Stadium 3.–5. PChN	Hemodializa	Dializa otrzewnowa
Cynk	↓	↓	⇔
Selen	↓	↓	↓
Mangan	↓	↓	↓/⇔
Miedź	↑	↑	⇔
Witamina B_1	↓	⇔/↑	⇔
Witamina B_2	?	⇔/↓	⇔/↓
Witamina B_3	⇔	⇔	↑/⇔
Witamina B_6	↑	↓	↓
Witamina B_{12}	⇔	⇔	⇔
Kwas foliowy	↑	⇔/↓	⇔/↑
Witamina C	↓	↓	↓

Uznano, że w przypadku chorych leczonych dializami suplementy witamin rozpuszczalnych w wodzie są wskazane, o ile pacjenci ci nie otrzymują innych suplementów żywieniowych. Zgodnie z rekomendacjami nie ma wskazań do stosowania suplementów witamin A, B_{12} oraz E, gdyż uznaje się, że ich źródła pokarmowe są wystarczające do pokrycia dobowego zapotrzebowania na te witaminy u chorych z PChN

rych z PChN [5]. Dotyczy to m.in. tryptofanu, choliny i L-karnityny. Wskazuje to na konieczność weryfikacji suplementów diety przyjmowanych przez pacjentów bez zlecenia lekarskiego.

ZALECENIA TOWARZYSTW NAUKOWYCH DOTYCZĄCE SUPLEMENTACJI

Niewielka liczba publikacji w tej dziedzinie stwarza trudności w formułowaniu zaleceń dotyczących stosowania suplementacji witaminami oraz mikroelementami, jej dawkowania oraz bezpieczeństwa u chorych z PChN. Zalecenia CARI (*Caring for Australasians with Renal Impairment*) [6] oraz *National Kidney Foundation* (NKF/KDOQI) [7] dotyczą jedynie populacji pacjentów pediatrycznych. Uznano, że w przypadku chorych leczonych dializami suplementy witamin rozpuszczalnych w wodzie są wskazane, o ile pacjenci ci nie otrzymują innych suplementów żywieniowych. Zgodnie z rekomendacjami nie ma wskazań do

Tabela 12. Zalecana dzienna suplementacja witamin dla osób z przewlekłą chorobą nerek oraz leczonych za pomocą hemodializy i dializy otrzewnowej

Witamina	Stadium 3.–5. PChN (pacjenci leczeni zachowawczo)	Hemodializa	Dializa otrzewnowa
Tiamina [mg/d.]	1,2	1,2	1,2
Ryboflawina [mg/d.]	1,3	1,3	1,3
Kwas pantotenowy [mg/d.]	5	5	5
Niacyna [mg/d.]	16	16	16
Pirydoksyna HCl [mg/d.]*	5	10	10
Witamina B_{12} [μg/d.]	2,4	2,4	2,4
Witamina C [mg/d.]	90	90	90
Kwas foliowy [mg/d.]	1	1	1
Witamina A	Bez suplementacji	Bez suplementacji	Bez suplementacji
Witamina D	Indywidualnie	Indywidualnie	Indywidualnie
Witamina E [mg/d.]	15	15	15
Witamina K	Bez suplementacji	Bez suplementacji	Bez suplementacji

*10 mg pirydoksyny HCl odpowiada 8,21 mg wolnej pirydoksyny

stosowania suplementów witamin A, B_{12} oraz E, gdyż uznaje się, że ich źródła pokarmowe są wystarczające do pokrycia dobowego zapotrzebowania na te witaminy u chorych z PChN. *European Best Practice Guidelines* (EBPG) [8] oraz wytyczne *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) [9] zalecają dawki suplementów, które odpowiadają rekomendowanemu spożyciu dziennemu dla osób dorosłych. Jest to kompromis, który umożliwia zapobieganie ewentualnym niedoborom (prawdopodobnym z uwagi na przyczyny wymienione w tabeli 10), ale także pozwala na zapewnienie bezpieczeństwa do czasu uzyskania dowodów na brak działań niepożądanych przewlekłej megadawkowej suplementacji (szczególnie w warunkach całkowitego braku resztkowej funkcji nerek). W tabeli 12 zebrano obowiązujące rekomendacje towarzystw naukowych w odniesieniu do suplementacji witamin. Jak dotąd nie wydano zaleceń dotyczących suplementacji mikroelementów (poza żelazem).

Analiza danych z 308 ośrodków biorących udział w badaniu *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) wykazała, że śmiertelność ogólna w poszczególnych ośrodkach dializ korelowała ujemnie z odsetkiem chorych otrzymujących suplementy witamin rozpuszczalnych w wodzie [10]. Także analiza danych 16 345 pacjentów indywidualnych wykazała statystycznie znamienny spadek śmiertelności (ryzyko względne 0,84, p = 0,01) wśród chorych stosujących suplementy witamin rozpuszczalnych w wodzie [10]. Wyniki te, opublikowane w 2004 roku, nie zostały dotychczas potwierdzone w badaniach prospektywnych.

PODSUMOWANIE

Przesłanki patofizjologiczne oraz dostępna wiedza wskazują, że zasoby witamin i mikroelementów u pacjentów z PChN są suboptymalne. Chociaż brak jest wysokiej klasy dowodów, że stosowanie suplementacji mikroskładników odżywczych ma bezpośredni wpływ na zmniejszenie śmiertelności w tej grupie chorych, zgodnie z obowiązującym konsensusem zaleca się doustne podawanie im suplementów witamin (z wyłączeniem witaminy A) w dawkach zbliżonych do rekomendowanego zapotrzebowania dobowego u osób dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Jankowska M., Rutkowski B., Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. Nutrients 2017; 9: E282.
2. Małgorzewicz S., Jankowska M., Kaczkan M. i wsp. Gospodarka witaminami i mikroelementami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wiad. Lek. 2014; 67: 33–38.
3. Jankowska M., Storoniak H., Rutkowski P. Zaburzenia gospodarki witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów hemodializowanych. Forum Nefrol. 2011; 4: 5–13.
4. Jankowska M., Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B. i wsp. Water soluble vitamins and peritoneal dialysis — state of the art. Clin Nutr. 2017; 36: 1483–1489.

5. Castillo-Rodriguez E., Fernandez-Prado R., Esteras R. i wsp. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression. Toxins (Basel) 2018; 10: 300.
6. Pollock C., Voss D., Hodson E., Crompton C.; Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. Nephrology (Carlton) 2005;10 (supl. 5): S177–S230.
7. Group K.W. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. Am. J. Kidney Dis. 2009; 53(3 supl. 2): S11–S104.
8. Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. i wsp. EBPG guideline on nutrition. Nephrol. Dial. Transplant. 2007; 22 (supl. 2): ii45–ii87.
9. Toigo G., Aparicio M., Attman P.O. i wsp. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (cz. 2 z 2). Clin. Nutr. 2000; 19: 281–291.
10. Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Gillespie B.W. i wsp. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am. J. Kidney Dis. 2004; 44: 293–299.

STRESZCZENIE

Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek powstały jako wynik pracy Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. W poszczególnych rozdziałach zebrano i uporządkowano informacje na temat roli diety, oceny stanu odżywienia oraz zaleceń żywieniowych w poszczególnych etapach choroby, w tym po przeszczepieniu nerki. Szczególną uwagę zwrócono na takie problemy, jak hiperfosfatemia oraz zaburzenia dotyczące witamin i mikroelementów w omawianej grupie chorych. Celem autorów było podkreślenie praktycznych aspektów żywienia w przewlekłej chorobie nerek.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 240–278

Słowa kluczowe: żywienie, ocena stanu odżywienia, przewlekła choroba nerek, hiperfosfatemia, witaminy, mikroelementy

Forum Nefrologiczne
2019, tom 12, nr 4, 279–285
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA

Janusz Ostrowski[1, 2], Jan Duława[3], Andrzej Więcek[4], Bolesław Rutkowski[2, 5]

[1]Zakład Historii Medycyny, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
[2]Sekcja Historyczna Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
[3]Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
[4]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
[5]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXVIII — Profesor Franciszek Kokot

Honorary Members of the Polish Society of Nephrology. Part XXVIII — Professor Franciszek Kokot

ABSTRACT

The current paper completes the seventh year of publications on honorary members of the Polish Society of Nephrology. As it is, Polish and foreign scholars awarded by the Society with this highest distinction are usually presented here alternately. As readers of "Forum Nefrologiczne" will probably remember, seven years ago our series began with the presentation of the first President of the Polish Society of Nephrology, Professor Tadeusz Orłowski. The previous issue of "Forum" presented the figure of the outstanding American nephrologist and scientist, John Francis Maher. Professor Maher received the diploma of an honorary member from Professor Franciszek Kokot, the former President of our Society. As a natural follow-up, in the current issue of "Forum Nefrologiczne", the authors face an extremely daunting task of presenting the scientific, didactic, organisational and clinical achievements of the legend of the Polish internal medicine, endocrinology, and above all nephrology, Professor Franciszek Kokot. In his unusually eventful and successful life professor Kokot has been the Head of a clinic, Rector of a university, and is the only Pole to have received the title of an honorary member of the European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association. He is a well-known and extremely valued doctor and scholar with a worldwide reputation. The Professor has been the teacher and mentor for an extremely long list of specialists who have occupied prestigious positions both in and overseas.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 279–285

Key words: Polish Society of Nephrology, honorary members, history of nephrology

Przed siedmiu laty autorzy — członkowie Sekcji Historycznej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) — zainicjowali serię publikacji, w ramach której co kwartał, w kolejnych numerach czasopisma „Forum Nefrologiczne", przedstawiają wybitne postacie ze świata nefrologii, które zostały wyróżnione najwyższym uznaniem w postaci przyznania tytułu członka honorowego przez PTN. Do tej pory na łamach czasopisma zaprezentowano 27 postaci, zarówno z Polski, jak i z zagranicy. W ostatnim numerze opisaliśmy postać Profesora Johna Francisa Mahera, wybitnego amerykańskiego nefrologa, któremu dyplom członka honorowego wręczył w 1992 roku Profesor Franciszek Kokot, ówczesny Prezes PTN. Tym

Adres do korespondencji:
dr hab. Janusz Ostrowski, prof. CMKP
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Zakład Historii Medycyny
ul. Kleczewska 61/63, 01–826 Warszawa
tel.: 54 412 96 00, faks: 54 412 96 10
e-mail: janusz.ostrowski@cmkp.edu.pl

razem zamierzamy przypomnieć jeszcze raz niezwykłe dokonania naukowe wspomnianego już Profesora Franciszka Kokota. Profesor Kokot jest wybitnym polskim internistą, endokrynologiem i przede wszystkim nefrologiem. Przez trzy kadencje był Prezesem Towarzystwa, zasiadał w znaczących gremiach nefrologicznych na świecie, pełnił wysokie funkcje w międzynarodowych towarzystwach naukowych. Wykształcił i wychował ogromną liczbę specjalistów w dziedzinie chorób wewnętrznych i nefrologii, był promotorem blisko 80 doktoratów i opiekunem kilkudziesięciu habilitacji. Do wybrania Profesora Franciszka Kokota na bohatera niniejszej publikacji skłoniła nas jeszcze dodatkowa okoliczność. W listopadzie br. Profesor obchodził 90. rocznicę urodzin. Z tego też powodu w gronie współautorów znajdują się także uczniowie Pana Profesora. O wyjątkowości Jego dokonań może świadczyć również liczba pozycji piśmiennictwa (niepełna), które zostały wykorzystane podczas przygotowywania artykułu.

Profesor Franciszek Kokot urodził się 24 listopada 1929 roku w Oleśnie Śląskim na Opolszczyźnie, w wielodzietnej rodzinie Franciszka i Franciszki z domu Kostka. Tam rozpoczął naukę w szkole powszechnej, która została jednak przerwana przez wybuch II wojny światowej. Już jako dziecko był świadkiem okropności wojny. W 1947 roku ukończył Państwowe Gimnazjum Męskie w Oleśnie, a rok później zdał eksternistycznie egzamin dojrzałości w Państwowym Gimnazjum im. Adama Mickiewicza w Lublińcu. Ze względu na trudne warunki materialne już w tym czasie pracował, udzielając korepetycji, pomagając w żniwach czy zbierając owoce leśne. Początkowo myślał o podjęciu studiów na Politechnice Śląskiej, ponieważ najlepsze rezultaty osiągał w matematyce, fizyce i chemii. Jednak za namową dyrektora gimnazjum w tym samym roku rozpoczął studia na Wydziale Lekarskim Akademii Lekarskiej w Rokitnicy Bytomskiej (taką nazwę nosił początkowo, po utworzeniu w 1948 roku, obecny Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach) w grupie 110 studentów pierwszego roku. Już jako student rozpoczął pracę na uczelni. Początkowo była to praca na pół etatu na stanowisku laboranta w Katedrze Chemii Ogólnej, kierowanej przez prof. Stanisława Prebendowskiego. Za syntezę kwasu krokonowego otrzymał stypendium naukowe, które umożliwiło mu lepszy komfort studiowania. Następnie przeniósł się do Katedry Farmakologii, gdzie pracował pod kierunkiem

Rycina 1. Profesor Franciszek Kokot (fot. Czesław Czapliński ©2003)

prof. Józefa Jeske. W grudniu 1953 roku ukończył studia medyczne z wyróżnieniem i otrzymał tytuł lekarza (ryc. 1) [1, 2].

Ze swoją macierzystą uczelnią związał się na całe swoje zawodowe życie. Bezpośrednio po studiach pracował jako wolontariusz w III Klinice Chorób Wewnętrznych Śląskiej Akademii Medycznej (ŚAM), kierowanej wówczas przez wybitnego polskiego internistę prof. Kornela Gibińskiego. W 1957 roku został adiunktem, w 1963 roku, po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego, zatrudniono go jako docenta etatowego. W 1965 roku objął kierownictwo nad Oddziałem Nefrologicznym Kliniki, a w 1972 roku został zastępcą dyrektora Instytutu Chorób Wewnętrznych na Wydziale Lekarskim ŚAM. Od sierpnia 1974 roku był p.o. Kierownika III Kliniki Chorób Wewnętrznych. Po restrukturyzacji Akademii, od 1975 roku kierował Kliniką Nefrologii, w 1981 roku przekształconą w Katedrę i Klinikę Nefrologii, następnie zaś przemianowaną w 1997 roku na Klinikę Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii (od roku 2015 Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych). Funkcję tę pełnił do 2000 roku, kiedy to przeszedł na emeryturę, pracując jednak nadal w Klinice w nie-

Od 1975 roku kierował Kliniką Nefrologii, w 1981 roku przekształconą w Katedrę i Klinikę Nefrologii, następnie zaś przemianowaną w 1997 roku na Klinikę Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii

pełnym wymiarze godzin. W latach 60. minionego wieku stworzył stację dializ przy Klinice, był także twórcą pierwszej sanatoryjnej stacji dializ w Wysowej. Definitywnie zakończył pracę na Uczelni oraz w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w 2016 roku.

Zawodowa edukacja doktora Franciszka Kokota w zakresie medycyny rozwijała się bardzo szybko. Już w 1955 roku uzyskał I stopień specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w 1958 roku II stopień specjalizacji. W 1987 roku uzyskał specjalizację w zakresie nefrologii, a w 1998 w zakresie endokrynologii. W 1957 roku obronił pracę doktorską *Czynność nerek w sztucznej hibernacji* i otrzymał stopień kandydata nauk medycznych. Po pięciu latach, w 1962 roku, na podstawie dorobku naukowego, rozprawy habilitacyjnej *Studia nad działaniem rtęciowych środków moczopędnych* i po kolokwium habilitacyjnym Rada Wydziału Lekarskiego nadała mu stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych, w następnym roku zatwierdzony przez Ministra Zdrowia. W 1969 roku Rada Państwa nadała Profesorowi tytuł naukowy profesora nadzwyczajnego, a w 1982 roku tytuł naukowy profesora zwyczajnego nauk medycznych. Profesor Kokot zajmował się nie tylko własnym kształceniem, ale także przyczynił się w istotnym stopniu do uzyskania specjalizacji II stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych i nefrologii przez około 100 osób. Wypromował również blisko 80 doktorantów i 24 doktorów habilitowanych, spośród których 14 osób uzyskało tytuł naukowy profesora nauk medycznych. Obejmował opieką także habilitacje zagraniczne, które uzyskało sześciu lekarzy z Halle, Rostoku, Jeny i Berlina (ryc. 2).

W czasie swojej pracy w Akademii odbył również wiele staży naukowych w znanych ośrodkach zagranicznych. W latach 1959–1960 odbył półroczny staż w Klinice Terapeutycznej na Uniwersytecie w Genewie w Szwajcarii, w 1970 roku przez dwa miesiące szkolił się w St. Mary's Hospital i Middlesex Hospital w Londynie, a także dwukrotnie — w latach 1978 i 1986 — przebywał w Stanach Zjednoczonych w charakterze *visiting professor*.

Profesor Kokot piastował także najwyższe funkcje w ŚAM. W latach 1980–1982 był prorektorem ds. szkolenia podyplomowego, a w latach 1982–1984 pełnił najwyższą uczelnianą funkcję rektora. Był członkiem Komitetu Badań Naukowych, Centralnej Komisji Kwalifikacyjnej ds. Kadr Naukowych czy Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułu Naukowego. Profesor Franciszek Kokot jest też członkiem rzeczywistym Polskiej Akademii Nauk oraz członkiem czynnym Polskiej Akademii Umiejętności.

Rycina 2. Profesor Franciszek Kokot (fot. Czesław Czapliński©2003)

Profesor Franciszek Kokot cechuje się niezwykle szeroko zakrojonymi zainteresowaniami badawczymi i klinicznymi, takimi jak: gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa, enzymologia kliniczna, patofizjologia nadciśnienia tętniczego i kamicy nerkowej, zaburzenia czynności układu wydzielniczego w ostrej i przewlekłej niewydolności nerek. Warto zwrócić w tym miejscu uwagę na badania nad układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), które wyróżniają się w całym dorobku Profesora i jego Kliniki. Wyniki badań nad układem RAA zostały opublikowane w ponad 200 pracach zamieszczonych na łamach krajowych i zagranicznych czasopism medycznych [3–7].

Na podstawie badań naukowych prowadzonych przez Profesora Kokota oraz jego współpracowników powstała imponująca liczba publikacji. Na bazie analizy bibliometrycznej z września 2016 roku odnotowano, że Franciszek Kokot był autorem i współautorem przeszło 1400 prac naukowych, spośród których ponad 800 stanowiło publikacje pełnotekstowe. Jego ostatnia publikacja dotycząca postępów w nefrologii ukazała się w 2019 roku. Ponad 200 opracowań zostało opublikowanych w czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym. Za najważniejszą publikację napisaną przez innego autora, mającą największy wpływ na własne badania, Profesor Kokot

Profesor Kokot piastował także najwyższe funkcje w ŚAM. W latach 1980–1982 był prorektorem ds. szkolenia podyplomowego, a w latach 1982–1984 pełnił najwyższą uczelnianą funkcję rektora

uważał pracę Klausa Thuraua *The sodium concentration in the macula dense cells as a regulating factor for glomerular filtration*. Nie tylko publikował, ale należał także do wielu komitetów redakcyjnych znaczących czasopism międzynarodowych, takich jak m.in. „Kidney International", „Nephron", „Clinical Nephrology", „Nephrology", „Dialysis & Transplantation", „Nieren und Hochdruckkrankheiten", a także słowackie „Aktuality v nefrologii". Nie sposób wyliczyć wszystkich licznych publikacji książkowych Profesora. Według autorów niniejszego opracowania najważniejsze spośród około 100, w których był autorem, współautorem lub redaktorem, to przede wszystkim: podręcznik dla studentów i lekarzy *Choroby wewnętrzne*, wielokrotnie wydawany i uznawany za najlepszy podręcznik akademicki, *Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii* oraz *Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych*. Z tłumaczeń warto także wymienić powszechnie znaną *Biochemię Harpera*. Wszystkie wymienione publikacje świadczą niewątpliwie o ogromnej wiedzy teoretycznej, klinicznej, praktycznej i dydaktycznej Pana Profesora [8–13].

Profesor Kokot był i jest członkiem bardzo wielu towarzystw naukowych w kraju i na świecie. Najważniejsze z nich to: *International Society of Nephrology* (ISN), gdzie w latach 1987–1990 był członkiem *Nominating Committee*, *European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), gdzie przez trzy kadencje (w latach 1978–1981, 1987–1990 i 1993–1996) był członkiem Zarządu i Międzynarodowego Towarzystwa Internistycznego, oraz polskie Towarzystwo Internistów Polskich, a także Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Z naszego punktu widzenia najbardziej istotny jest — niewątpliwie ogromny — wpływ Profesora na powstanie i rozwój PTN. Profesor był osobą niezwykle zainteresowaną i przekonaną o konieczności powołania do życia naszego Towarzystwa, co nastąpiło we wrześniu 1983 roku podczas założycielskiego Zjazdu PTN w Bydgoszczy. W tym też roku został członkiem Zarządu, w roku 1986 został wiceprezesem, a od 1989 roku przez trzy kadencje pełnił funkcję Prezesa. W tym czasie PTN zyskało niewątpliwie znaczącą pozycję na arenie międzynarodowej. W tym okresie Profesor był także zwolennikiem organizowania konferencji PTN poza ośrodkami akademickimi (ryc. 3). Profesor Franciszek Kokot aktywnie uczestniczył również w organizowaniu zapoczątkowanych

Rycina 3. Profesor Franciszek Kokot podczas uroczystości otwarcia IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTN we Włocławku w 1996 roku (fot. Jan Sieraczkiewicz)

przez prof. Andrzeja Więcka w 2001 roku Katowickich Seminariach „Postępy w Nefrologii i Nadciśnieniu Tętniczym" (ryc. 4). Był m.in. wraz z prof. Więckim współredaktorem 18 tomów „Postępów w Nefrologii i Nadciśnieniu Tętniczym" wydawanych corocznie przez wydawnictwo Medycyna Praktyczna w Krakowie.

Za swoje niebywałe osiągnięcia zawodowe, naukowe, dydaktyczne i organizacyjne Profesor otrzymał ogromną liczbę tytułów, nagród i odznaczeń. Należą do nich niewątpliwie: medal Ludwika Pasteura (przyznany przez Uniwersytet w Strasburgu), medal Jana Ewangelisty Purkyniego (Czechosłowacka Akademia Nauk), złoty medal Franza Volharda (Gesellschaft für Nephrologie), International Distinguished Medal (National Kidney Foundation), medal 900-lecia Uniwersytetu w Bolonii, Międzynarodowa Gwiazda „Merit for Medicine", Fellow of the Royal College of Physicians, „Medal Gloria Medicinae" i wiele innych wyróżnień uczelnianych i resortowych. Wielką wagę przywiązuje Profesor do otrzymanej z rąk Jana Pawła II godności Eques Ordinis Sancti Silvestrii Papae (członka Rycerskiego Zakonu Świętego Papieża Sylwestra). Jest także doktorem honoris causa wielu uczelni

Wielką wagę przywiązuje Profesor do otrzymanej z rąk Jana Pawła II godności Eques Ordinis Sancti Silvestrii Papae (członka Rycerskiego Zakonu Świętego Papieża Sylwestra)

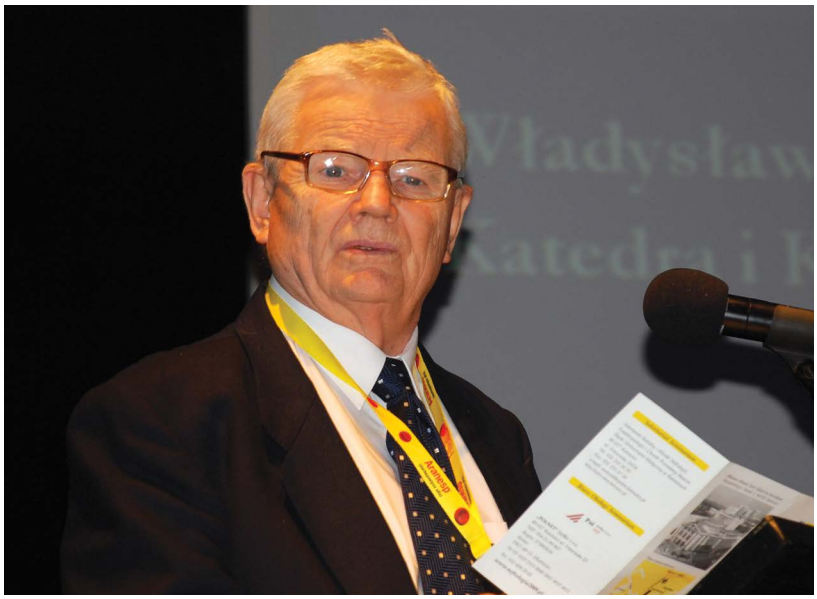
w kraju i za granicą: Akademii Medycznej we Wrocławiu, Śląskiej Akademii Medycznej, Pomorskiej Akademii Medycznej, Akademii Medycznej w Lublinie, Uniwersytetu Pavla Jozefa Šafárika w Koszycach, Akademii Medycznej w Warszawie, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie i Akademii Medycznej w Białymstoku. Został uhonorowany również wieloma znaczącymi odznaczeniami państwowymi, m.in. Krzyżami Wielkim, Komandorskim i Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski [14–16].

Profesor Kokot otrzymał także członkostwo honorowe następujących nefrologicznych towarzystw naukowych: Niemiec, Czechosłowacji, Bułgarii, Węgier, Jugosławii, Włoch, Macedonii oraz Polski, a także Polskiego Towarzystwa Położnictwa i Ginekologii, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Towarzystwa Internistów Polskich i Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego oraz — jako pierwszy Polak — ERA-EDTA w Monachium podczas 47. Kongresu Towarzystwa. Podczas 49. Kongresu ERA-EDTA w Paryżu jego wizerunek opublikowano w specjalnym albumie wśród innych wybitnych osobistości (ryc. 5) [17–20].

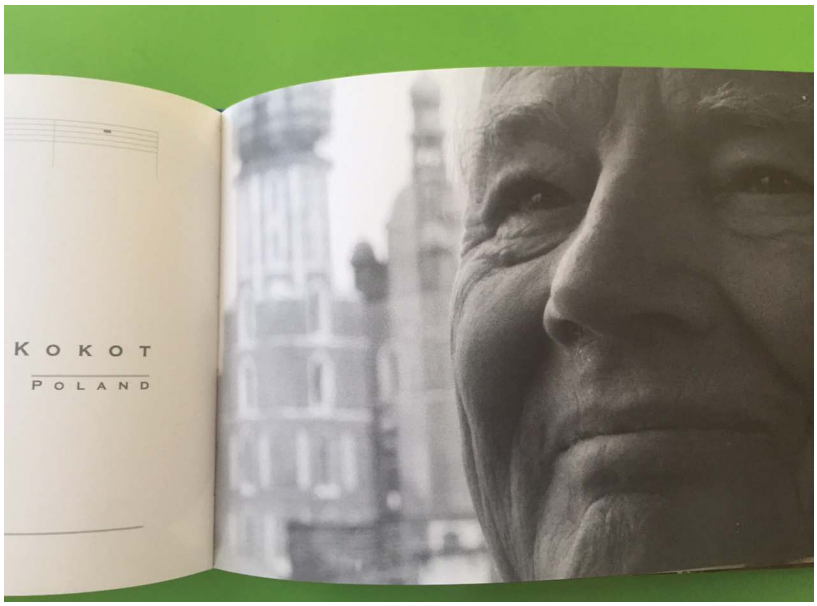
Profesor był żonaty z dr Małgorzatą Kokot (z domu Skrzypczyk), okulistką, i jest ojcem czterech synów — dwóch jest lekarzami (Stefan i Klaudiusz), dwóch — lekarzami stomatologami (Jan i Tomasz).

Profesor Franciszek Kokot to postać, której całe życie, nie tylko to naukowe, wywarło olbrzymie wrażenie i miało ogromny pozytywny wpływ na nas wszystkich. Bez wątpienia jest osobą wybitną i wyjątkową, znaną ze swoich osiągnięć naukowych na niemal całym świecie. Jego znaczący wpływ na rozwój interny, endokrynologii, a zwłaszcza nefrologii zaznaczył się wyraźnie w całej medycynie. W tym miejscu warto przytoczyć znane powiedzenie Pana Profesora: „Nefrologia jest kołem zamachowym medycyny…”. Ostatnie podsumowanie jego działalności zawodowej miało miejsce dziesięć lat temu, w 2009 roku, podczas Katowickiego Seminarium. Prezentujemy te momenty na poniższych zdjęciach (ryc. 6, 7) [21].

Z okazji 90. rocznicy urodzin Pana Profesora Franciszka Kokota autorzy tego — z konieczności skrótowego — opracowania dotyczącego życia Profesora — zwłaszcza zawodowego — w imieniu całej polskiej społeczności nefrologicznej życzą Panu Profesorowi jeszcze wielu lat życia w zdrowiu, poczucia spełniania swojej misji jako Lekarza, Uczonego, Nauczyciela i Wychowawcy, a także świadomości, że to, czego dokonał, budzi powszechny podziw wielu pokoleń lekarzy, zwłaszcza tych, którzy mieli to szczęście, że mogli spotkać Pana Profesora na swej drodze życiowej.



Rycina 4. Profesor Franciszek Kokot podczas Katowickiego Seminarium „Postępy w Nefrologii i Nadciśnieniu Tętniczym” w 2014 roku (fot. Janusz Ostrowski)



Rycina 5. Zdjęcie Profesora Franciszka Kokota zamieszczone w albumie *Portraits of Pioneers* wydanym podczas 49. Kongresu ERA-EDTA w 2012 roku w Paryżu

Rycina 6. Profesor Andrzej Więcek prezentujący dokonania Profesora Franciszka Kokota z okazji jego 80. urodzin (fot. Janusz Ostrowski)

Rycina 7. Profesor Franciszek Kokot podczas urodzinowej gali (fot. Janusz Ostrowski)

STRESZCZENIE

Obecne opracowanie kończy już siódmy rok publikacji dotyczących członków honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Zazwyczaj autorzy prezentują w nich naprzemiennie polskich i zagranicznych uczonych, którzy zostali uhonorowani przez Towarzystwo tym najwyższym wyróżnieniem pozostającym w jego dyspozycji. Jak czytelnicy „Forum Nefrologicznego" zapewne pamiętają, przed siedmiu laty naszą serię rozpoczęliśmy od przedstawienia sylwetki pierwszego Prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Profesora Tadeusza Orłowskiego. W ostatnim numerze „Forum" zaprezentowano postać wybitnego amerykańskiego lekarza nefrologa i uczonego, Johna Francisa Mahera. Profesor Maher otrzymał dyplom członka honorowego z rąk Profesora Franciszka Kokota, byłego Prezesa naszego Towarzystwa. Kontynuując ten wątek, w obecnym numerze „Forum Nefrologicznego" autorzy stają przed niezwykle trudnym zadaniem zaprezentowania dorobku naukowego, dydaktycznego, organizatorskiego i klinicznego legendy polskiej interny, endokrynologii, a przede wszystkim nefrologii — Profesora Franciszka Kokota. Profesor Kokot w swoim niezwykle bogatym życiu pełnił funkcje kierownika kliniki i rektora uczelni, jako jedyny z Polski otrzymał tytuł członka honorowego Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego — Europejskiego Towarzystwa Dializy i Transplantacji. Jest znanym i niezwykle cenionym na całym świecie lekarzem i uczonym. Profesor wychował niezwykle liczną grupę specjalistów, którzy zajmowali bądź zajmują prestiżowe stanowiska w kraju i na arenie międzynarodowej.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 279–285

Słowa kluczowe: Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, członkowie honorowi, historia nefrologii

Piśmiennictwo

1. Ostrowski J., Rutkowski B. Poczet Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Część XXVII — Profesor John Francis Maher. Forum Nefrol. 2019; 3: 224–227.
2. Czapliński C., Kubicki J. Lekarze w walce o zdrowie. Cz. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
3. Bojko P. www.dokument.slam.katowice.pl (dostęp: 16.07.2007).
4. Rutkowski B. Profesor Franciszek Kokot — Jego wkład w rozwój polskiej nefrologii. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994; 92: 11–13.
5. Heidland A., Ritz E. *Laudatio* Franciszek Kokot. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994; 92: 8.
6. Duława J. (red.). Franciszek Kokot: Lekarz, Uczony, Nauczyciel. Wyd. 2 poszerzone. Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice 2009.
7. Więcek A., Chudek J., Ficek R. Badania nad układem renina–angiotensyna–aldosteron w dorobku naukowym profesora Franciszka Kokota. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003; 4: 1083–1086.
8. Zoccali C. Interview with Prof. F. Więcek; www.ndt-educational.org (dostęp: 2.02.2009),
9. Kokot F. Kariera naukowa — szczęśliwy zbieg okoliczności czy też uporczywe dążenie do przeżywania wielkiej przygody. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003; 4: 1089–1091.
10. Wojciechowski A. Przypadek czy przeznaczenie. Przegl. Urol. 2004; 5: 23–24.
11. Duława J., Więcek A. Profesor dr h.c. Franciszek Kokot. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994; 92: 3–5.
12. Bernheim J. Professor Franciszek Kokot. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994; 92: 6–7.
13. Heidland A., Ritz E. Professor Dr h.c. mult. Franciszek Kokot 65 years. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994; 92: 9–10.
14. Rutkowski B. 50 lat pracy naukowej Franciszka Kokota. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003; 4: 1079–1081.
15. Rutkowski B., Więcek A., Sułowicz W. Profesor Franciszek Kokot — laudacja na 80-lecie urodzin. Nefrol. Dial. Pol. 2009; 4: 183–185.
16. Więcek A., Czekalski S., Rutkowski B. i wsp. Professor Franciszek Kokot, born November 24th 1929 in Olesno Śląskie. NDT Plus. 2009; 2: 437.
17. Ostrowski J., Rutkowski B. 47. Kongres ERA-EDTA w Monachium w 2010 roku — osiągnięcia polskich lekarzy. Nefrol. Dial. Pol. 2011; 15: 1.
18. Duława J. Profesor Franciszek Kokot — Nauczyciel i Wychowawca. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. XVI. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
19. Manitius J. Profesor Franciszek Kokot — wkład w rozwój Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. XVI. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
20. Rutkowski B. Franciszek Kokot — naukowiec i ambasador Polski za granicą. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Medycyna Praktyczna. T. XVI. Kraków 2017.
21. Kokot F. Nefrologia kołem zamachowym rozwoju medycyny ostatniego półwiecza. Nefrol. Dial. Pol. 2003; 1: 1–4.

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

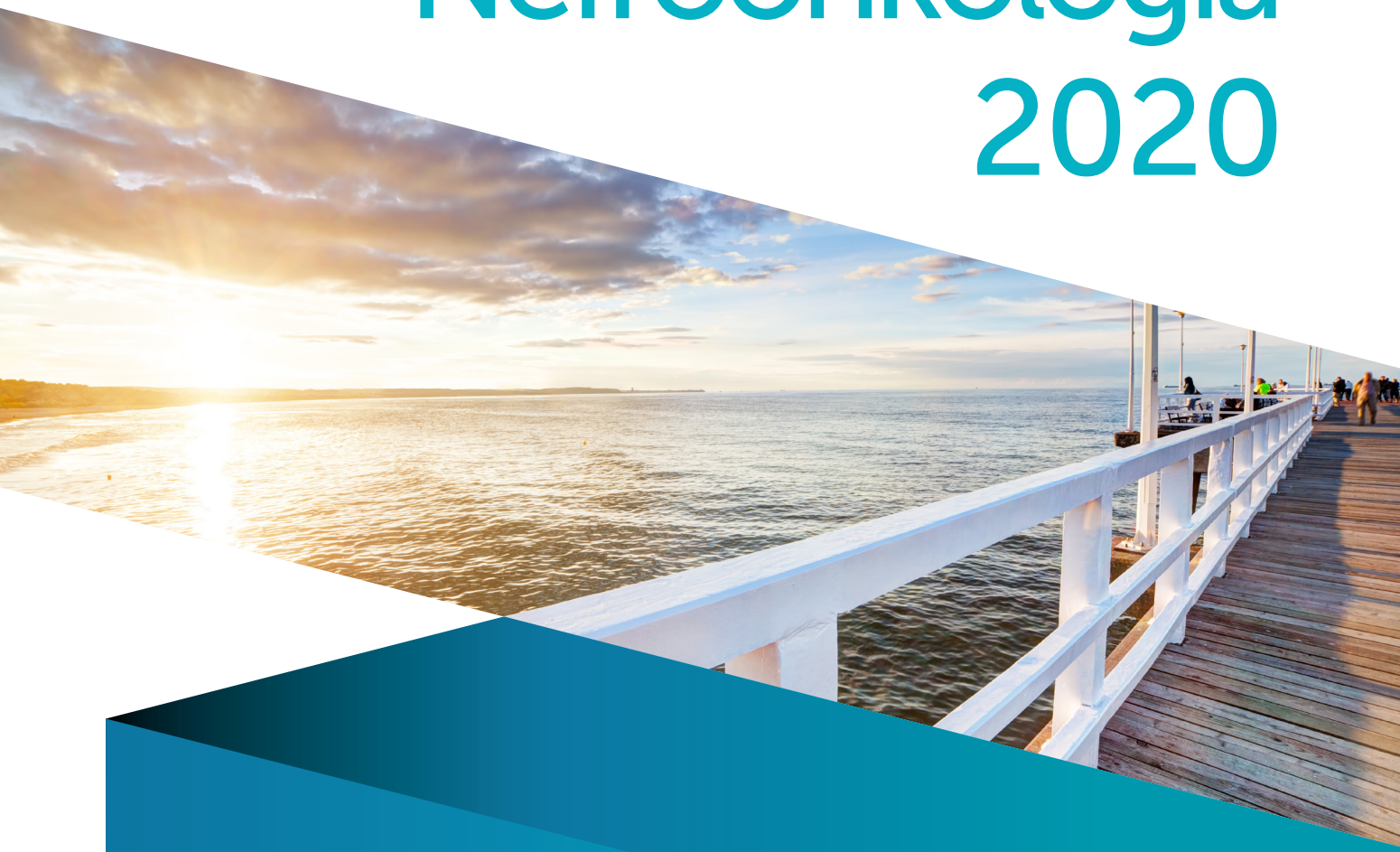
tvmed

- **Ponad 5000 wyemitowanych nagrań**
- **Ponad 300 transmitowanych konferencji**
- **Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów**
- **Ponad 1600 godzin materiałów wideo**

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej w ramach jednej prostej opłaty. Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Nefroonkologia 2020



Gdańsk, 2–3 października 2020 roku

Przewodnicząca Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień

www.nefroonkologia.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

19-0154.001.011