UNIWERSYTET JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH

SZKOŁA DOKTORSKA

SEKCJA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU

DYSCYPLINA: NAUKI MEDYCZNE

Lek. Kamila Bołtuć-Dziugieł

ZNACZENIE WYBRANYCH NIETRADYCYJNYCH ORAZ ZWIĄZANYCH Z HEMODIALIZĄ CZYNNIKÓW RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW PRZEWLEKLE HEMODIALIZOWANYCH

Rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem

Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Jaroszyńskiego

Kielce rok 2026

Pragnę przede wszystkim podziękować Mojemu Promotorowi,
prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Jaroszyńskiemu,
za nieocenione, wieloletnie wsparcie merytoryczne,
poświęcony czas, wiarę w moje możliwości
oraz inspirację do podejmowania kolejnych wyzwań naukowych.

Moim Rodzicom dziękuję za zaufanie i wiarę we mnie,
które pozwoliły mi podążać obraną drogą.

Mojemu Mężowi Robertowi
dziękuję za nieustające wsparcie i zrozumienie,
dzięki którym mogę rozwijać się zawodowo i prywatnie.

Pracę dedykuję Mojej Córce Oliwii.

SPIS TREŚCI

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....4
2. Dorobek naukowy doktoranta.....5
3. Wykaz użytych skrótów.....10
4. Wstęp.....11
5. Bibliografia.....25
6. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską.....34
7. Komentarz do cyklu publikacji.....52
8. Streszczenie w języku polskim.....56
9. Streszczenie w języku angielskim.....58
10. Analiza bibliometryczna.....60
11. Oświadczenia współautorów „*Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients*".....63
12. Oświadczenia współautorów „*Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor*".....70
13. Oświadczenia współautorów „*Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality*".....77

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Bołtuć K**, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients.* Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, Article ID 6027405, s. 1-6, doi: 10.1155/2020/6027405

IF: 4.711 | MNiSW: 100

2. **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor.* International Urology and Nephrology 2026, Vol. 58, s. 1467-1474. Published online 2025. Doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

IF: 1.9 | MNiSW: 70

3. **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality*. Polish Archives of Internal Medicine / Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025 Vol. 135 no. 10, s. 1-4, 17069, doi: 10.20452/pamw.17069

IF: 4.7 | MNiSW: 200

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej:

<u>Łączny IF: 11.311</u> | <u>MNiSW: 370</u>

2. Dorobek naukowy doktoranta

2.1. Wykaz pozostałych publikacji niewłączonych do rozprawy doktorskiej

1. Bociek A, Starzyk K, Jadach M, **Bołtuć-Dziugieł K**, Roskal-Wałek J, Gala-Błądzińska A, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Patterns of Hemodialysis-Induced Acute Global Longitudinal Strain Deterioration and Their Predictors*. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(8):3004. doi: 10.3390/jcm15083004.
IF: 2.9 | MNiSW: 140

2. **Bołtuć-Dziugieł K**. *Rola lekarza rodzinnego w wczesnej diagnostyce powikłań cukrzycowych*. Diabetologia po Dyplomie. Maj 2026 (artykuł przyjęty do druku)
MNiSW: 5

3. Dziugieł R, **Bołtuć-Dziugieł K**, Jaroszyński A. *Cold as a therapeutic frontier: place of whole-body cryotherapy in modern medicine*. European Journal of Applied Physiology. 2026, s. 1-9, [e-pub ahead of print]. doi: 10.1007/s00421-026-06193-x.
IF: 2.7 | MNiSW: 100

4. Roskal-Wałek J, Gołębiewska J, Mackiewicz J, **Bołtuć-Dziugieł K**, Bociek A, Wałek P, Odrobina D, Jaroszyński A. *Global View of Ocular Parameter Changes Induced by a Single Hemodialysis Session*. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(2):592. doi: 10.3390/jcm15020592.
IF: 2.9 | MNiSW: 140

5. Roskal-Wałek J, Terpiłowska S, Gołębiewska J, Mackiewicz J, **Bołtuć-Dziugieł K**, Bociek A, Wałek P, Biskup M, Odrobina D, Jaroszyński A. *Haemodialysis-Induced Stress Influences Ocular Microcirculation*. Biomedicines. 2026; 14(2):454. doi: 10.3390/biomedicines14020454.
IF: 3.9 | MNiSW: 100

6. Bociek A, Terpiłowska S, **Bołtuć-Dziugieł K**, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Hemodialysis-induced variability of the QRS-T spatial angle reveals distinct electrophysiological patterns in patients with end-stage renal disease*. International Urology and Nephrology. 2026: [e-pub ahead of print]. doi: 10.1007/s11255-026-05060-0.
IF: 1.9 | MNiSW: 70

7. Dziugieł R, **Bołtuć-Dziugieł K**, Bociek A, Bielejewska A, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Beyond freezing: unveiling physiological transformations triggered by a cryochamber exposure*. Polish Archives of Internal Medicine / Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2024; 134(9):16817. doi: 10.20452/pamw.16817.
IF: 4.7 | MNiSW: 200

8. **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Jaroszyński A. *Heat-shock protein 27 (HSP27) not just a biomarker of cardiac and renal diseases*. Acta Angiologica. 2024; 30(3):106–111. doi:

10.5603/aa.97350.
IF: 0.3 | MNiSW: 70

9. Roskal-Wałek J, Gołębiewska J, Mackiewicz J, Bociek A, Wałek P, Biskup M, **Bołtuć-Dziugieł K**, Starzyk K, Odrobina D, Wożakowska-Kapłon B, Jaroszyński A. *The Impact of a Single Haemodialysis Session on the Retinal Thickness and Optic Nerve Morphology*. Diagnostics. 2024; 14(3):331. doi: 10.3390/diagnostics14030331.
IF: 3.3 | MNiSW: 70

10. Boltuc P, Teutonico P, Munaro D, Gentile L, Dziugiel S, Sabbatini S, Merlini RNI, **Boltuc-Dziugiel K**, Di Saverio S. *A secondary aortic graft-enteric fistula: A case report*. Giornale di Chirurgia. 2023; 43(5):e36. doi: 10.1097/IA9.0000000000000036.
IF: 0.4 | MNiSW: 40

11. **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Bielejewska A, Bociek A, Dąbrowski W, Jaroszyński A. *Cryochamber safety – effects of a single session on ECG-derived parameters / Wpływ pojedynczej sesji w kriokomorze na parametry z EKG*. Medical Studies / Studia Medyczne. 2023; 39(1):51–54. doi: 10.5114/ms.2023.126295.
IF: 0.4 | MNiSW: 140

12. **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Jaroszyński A. *Nerka ruchoma: objawy i leczenie*. Medycyna po Dyplomie. 2023; 32(12):76–79.
MNiSW: 20

13. Bociek A, **Bołtuć-Dziugieł K**, Dziugieł R, Jaroszyński A. *Jak poprawić skuteczność terapii diuretykami w niewydolności serca? / How to improve the effectiveness of diuretic therapy in heart failure?* Kardiologia po Dyplomie. 2022; 21(5):37–46.
MNiSW: 5

14. **Bołtuć K**, Świerzyńska A, Jaroszyński A. *Focal segmental glomerulosclerosis as a rare side effect of combined anabolic-androgenic steroid use, high-protein diet and high-intensity anaerobic training*. Polish Annals of Medicine. 2022; 29(2):226–228. doi: 10.29089/2020.20.00177.
MNiSW: 40

15. **Bołtuć K**, Bielejewska A, Coloma-Millar A, Dziugieł R, Bociek A, Perkowska-Ptasińska A, Jaroszyński A. *Case report: Cyclophosphamide in COVID-19 – when an absolute contraindication is an absolute necessity*. F1000Research. 2021; 10:829. doi: 10.12688/f1000research.55625.1.
MNiSW: 70

16. **Bołtuć K**. *Wpływ witaminy D na przebieg ciąży oraz zdrowie matki i dziecka / The influence of the vitamin D during pregnancy and in maternal and child health*. Polski Przegląd Nauk o

Zdrowiu. 2019; 4(61):363–368. doi: 10.20883/ppnoz.2019.71.
MNiSW: 5

17. **Bołtuć K**. *Okrelizumab w leczeniu stwardnienia rozsianego*. Praca zbiorowa pod redakcją Pujer K. Problemy nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Tom 10. Wrocław; Exante Wydawnictwo Naukowe; 2019:17–23. ISBN 978-83-66187-58-0.
MNiSW: 20

18. Bociek A, **Bołtuć K**, Dziugieł R, Bociek M. *Krótkołańcuchowe węglowodany i poliole (FODMAP) w większym stopniu niż gluten są odpowiedzialne za liczne zaburzenia gastroenterologiczne – przegląd piśmiennictwa / FODMAP rather than gluten are responsible for number of gastrointestinal symptoms – systematic review*. Żywienie Człowieka i Metabolizm. 2019; 46(3):254–265.
MNiSW: 5

Całkowity dorobek naukowy:

Łączny IF: 34.711 | MNiSW: 1605

2.2. Udział czynny w konferencjach naukowych

1. **Bołtuć-Dziugieł K.** "*Wpływ pojedynczej sesji w kriokomorze na parametry sercowo-naczyniowe u pacjentów niebędących sportowcami*". XI Forum Młodych Naukowców "Nauki przyrodnicze i medyczne"; Stowarzyszenie Młodych Naukowców. Lublin, 2024 (otrzymane wyróżnienie)

2. **Bołtuć-Dziugieł K.** „*Effects of osmolality abnormalities on the pathophysiology of the brain-heart-kidney axis in hemodialysed patients*". VII Forum Doktorantów Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Kielce, 2024

3. **Bołtuć-Dziugieł K.** "*Potencjalny wpływ osmolalności na patofizjologię osi mózg-serce-nerki u pacjentów dializowanych*". V Forum Doktorantów Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Kielce, 2022

4. **Bołtuć K.** „*Okrelizumab w leczeniu stwardnienia rozsianego*". XXIX Konferencja Studenckich Kół Naukowych "Człowiek i Jego Środowisko"; Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach. Kielce, 08.06.2020 - 10.06.2020

5. **Bołtuć K.** „*Interdyscyplinarne leczenie celiakii*". Ogólnopolska Konferencja Naukowa Problemy Zdrowia Człowieka – Przyczyny, stan obecny, sposoby na przyszłość; Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL. Lublin, 05.06.2020

6. **Bołtuć K.** „*Wpływ witaminy D na przebieg ciąży oraz zdrowie matki i dziecka*". Ogólnopolska konferencja naukowa Nutricib żywność i żywienie – przegląd i badania; Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL. Lublin, 08.06.2019

7. **Bołtuć K.** „*Epidemia XXI wieku, czyli słów kilka o cukrzycy*". V Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Nauki o zdrowiu w teorii i praktyce"; Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Studenckie Koło Naukowe Medyk. Kielce, 05.06.2019

8. **Bołtuć K.** „*Wpływ witaminy D na przebieg ciąży oraz zdrowie matki i dziecka*". XXVIII Konferencja Studenckich Kół Naukowych "Człowiek i jego środowisko"; Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach – Ośrodek Nauki i Kultury Studenckiej. Kielce, 11.04.2019 – 12.04.2019

2.3. Przyznane nagrody

1. Laureatka Stypendium Samorządu Województwa Świętokrzyskiego „*Talenty Świętokrzyskie 2024*”. Kielce, 29.11.2024

2. Laureatka Stypendium Marszałka Województwa Świętokrzyskiego dla studentów kierunku lekarskiego na VI rok studiów. Kielce, 10.2020-06.2021

3. Laureatka Stypendium Rektora dla Najlepszych Studentów na kierunku lekarskim Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach przyznane za wysoką średnią ocen oraz osiągnięcia naukowe w latach 2018-2021

2.4. Działalność dydaktyczna

1. Prowadzenie zajęć klinicznych i seminariów dla studentów kierunku lekarskiego w latach 2021-2022

3. Wykaz użytych skrótów

ACEI – *(angiotensin-converting enzyme inhibitors)* inhibitory konwertazy angiotensyny

ACR – *(albumin-to-creatinine ratio)* wskaźnik albumina/kreatynina

ADMA – asymetryczna dimetyloarginina

AKI – *(acute kidney injury)* ostre uszkodzenie nerek

apo(a) –apolipoproteina(a)

ARB – *(angiotensin receptor blockers)* antagoniści receptora angiotensyny II

CRP – *(C-reactive protein)* białko C-reaktywne

CVD – *(cardiovascular disease)* choroba sercowo-naczyniowa

eGFR – *(estimated glomerular filtration rate)* szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego

ESRD – *(end-stage renal disease)* schyłkowa niewydolność nerek

EUTox – *(European Uremic Toxin Work Group)* Europejska Grupa Robocza ds. Toksyn Mocznicowych

FGF23 – *(fibroblast growth factor 23)* czynnik wzrostu fibroblastów 23

GLP-1 – *(glucagon-like peptide 1)* glukagonopodobny peptyd 1

HbA1c – hemoglobina glikowana

HD – *(hemodialysis)* hemodializa

HDL – *(high-density lipoproteins)* lipoproteiny o wysokiej gęstości

IL-6 – interleukina 6

IS – *(indoxyl sulfate)* siarczan indoksylu

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

LDL – *(low-density lipoprotein)* lipoproteina o małej gęstości

Lp(a) – lipoproteina(a)

MIA – (*malnutrition–inflammation–atherosclerosis*) zespół niedożywienie–stan zapalny–miażdżyca

NF-κB – *(nuclear factor kappa B)* czynnik jądrowy kappa B

NLR – *(neutrophil-to-lymphocyte ratio)* wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy

NO – *(nitric oxide)* tlenek azotu

oxLDL – *(oxidized low-density lipoprotein)* oksydowana lipoproteina o małej gęstości

PChN – przewlekła choroba nerek

PCS – *(p-cresyl sulfate)* siarczan p-krezylu

PTH – parathormon

QTc – skorygowany odstęp QT

ROS – *(reactive oxygen species)* reaktywne formy tlenu

SCD – *(sudden cardiac death)* nagły zgon sercowy

SEVR – *(subendocardial viability ratio)* wskaźnik żywotności podwsierdziowej

SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

TAS/TAC – *(total antioxidant status/total antioxidant capacity)* całkowity status antyoksydacyjny / całkowita zdolność antyoksydacyjna

TNF-α – *(tumor necrosis factor α)* czynnik martwicy nowotworów α

TOS/TOC – *(total oxidant status/total oxidant capacity)* całkowity status oksydacyjny / całkowita zdolność oksydacyjna

VLDL – *(very-low-density lipoproteins)* lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

4. Wstęp

4.1. Definicja, kryteria rozpoznania i klasyfikacja przewlekłej choroby nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN), zgodnie z definicją Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2024 roku, charakteryzuje się utrzymującymi się przez okres dłuższy niż 3 miesiące zaburzeniami struktury lub funkcji nerek [1]. Kryteria rozpoznania PChN przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek (opracowano na podstawie artykułów [1,2])

Rodzaj kryterium	Kryterium	Charakterystyka
Warunek rozpoznania	Czas trwania	Nieprawidłowości utrzymujące się przez ≥ 3 miesiące
Główne	Obniżenie eGFR	eGFR < 60 ml/min/1,73 m²
Główne	Albuminuria	Wydalanie albumin z moczem ≥ 30 mg/g lub ACR ≥ 30 mg/g
Dodatkowe	Nieprawidłowości w osadzie moczu	Zmiany sugerujące uszkodzenie nerek
Dodatkowe	Zaburzenia czynności cewek nerkowych	Cechy upośledzenia funkcji cewek nerkowych
Dodatkowe	Nieprawidłowości strukturalne nerek w badaniach obrazowych	np. blizny nerek, zaciągnięcia obrysu, asymetria wielkości nerek, zmniejszenie wymiarów nerek, torbiele
Dodatkowe	Zmiany potwierdzone histopatologicznie	Zmiany świadczące o uszkodzeniu nerek
Dodatkowe	Stan po przeszczepieniu nerki	Obecność przeszczepionej nerki

Skróty: ACR, albumin-to-creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PChN, przewlekła choroba nerek

PChN klasyfikuje się na podstawie wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz stopnia albuminurii. Wyróżnia się pięć stadiów zaawansowania choroby w zależności od wartości eGFR (G1–G5) oraz trzy kategorie albuminurii (A1–A3). Oba te elementy mają kluczowe znaczenie w ocenie pacjentów z PChN, umożliwiając określenie stopnia zaawansowania choroby oraz związanego z nim ryzyka [3].

4.2. Znaczenie epidemiologiczne i kliniczne PChN

PChN stanowi istotny i narastający problem zdrowia publicznego oraz jedno z ważniejszych wyzwań współczesnej nefrologii, dlatego zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. W 2023 roku szacowano, że dotyczy ona około 788 milionów osób dorosłych na świecie, co stanowi znaczący wzrost w porównaniu z 378 milionami w 1990 roku [1]. Dynamika ta znajduje odzwierciedlenie również w zakresie śmiertelności — w 2017 roku choroba ta była przyczyną około 1,2 miliona zgonów globalnie, a całkowity współczynnik umieralności z jej powodu wzrósł o ponad 40% od początku lat 90. XX wieku [3]. Co istotne, PChN należy do najszybciej narastających przyczyn zgonów na świecie, a według prognoz do 2040 roku może stać się piątą przyczyną utraconych lat życia. W przeciwieństwie do wielu chorób sercowo-naczyniowych, dla których w ostatnich dekadach obserwuje się stopniowy spadek śmiertelności, znaczenie PChN w skali globalnej wciąż rośnie [4].

4.3. Obraz kliniczny i diagnostyka PChN

Często podkreśla się, że „nerki nie bolą". W tym prostym stwierdzeniu zawarta jest istotna prawda kliniczna, ponieważ PChN rozwija się podstępnie i przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Najczęściej rozpoznawana jest na podstawie rutynowych badań przesiewowych obejmujących podstawowe badania biochemiczne z surowicy krwi oraz badanie ogólne moczu. We wczesnych stadiach objawy kliniczne są zwykle skąpe lub nieobecne, a ewentualne dolegliwości mogą wynikać przede wszystkim z choroby podstawowej, takiej jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub kłębuszkowe zapalenie nerek. Wraz z progresją choroby i spadkiem wartości eGFR pojawiają się objawy wynikające z postępującego upośledzenia funkcji nerek, obejmujące między innymi zaburzenia zagęszczania moczu, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze oraz objawy mocznicy. W schyłkowym stadium choroby dochodzi do narastania objawów uogólnionych oraz rozwoju powikłań wielonarządowych, co wiąże się z koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego, najczęściej w postaci dializoterapii [1,2,5]. Zestawienie najczęstszych objawów klinicznych charakterystycznych dla poszczególnych stadiów PChN przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Objawy kliniczne przewlekłej choroby nerek w zależności od kategorii GFR [1,2,5]

Stadium PChN	**Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]**	**Najczęstsze cechy kliniczne**
G1	≥90	Najczęściej objawy choroby podstawowej; często albuminuria i nieprawidłowości osadu moczu; zwykle brak objawów niewydolności nerek
G2	60–89	Zwykle prawidłowe stężenie kreatyniny i mocznika; upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, zwiększona podatność na

Stadium PChN	Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]	Najczęstsze cechy kliniczne
		odwodnienie; może występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc
G3	30–59	Izostenuria, wielomocz, nykturia, wzmożone pragnienie; częste nadciśnienie tętnicze; wzrost stężenia fosforanów i produktów przemiany azotowej; może pojawiać się niedokrwistość, posmak w ustach, utrata łaknienia i nudności
G4	15–29	Wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów; częste upośledzenie łaknienia, nudności i wymioty; zwykle nadciśnienie tętnicze; mogą pojawiać się przerost lewej komory i objawy niewydolności serca; nasilająca się niedokrwistość, osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku
G5	<15	Objawy schyłkowej niewydolności nerek z zajęciem wielu narządów i układów; duże stężenia mocznika i kreatyniny, nasilona kwasica metaboliczna oraz liczne powikłania mocznicowe

Skróty: eGFR, estimated glomerular filtration rate; PChN, przewlekła choroba nerek.

Ze względu na długotrwały, często bezobjawowy przebieg PChN kluczowe znaczenie ma jej aktywne wykrywanie. Podstawę diagnostyki stanowią badania przesiewowe obejmujące badanie ogólne moczu, ocenę albuminurii oraz oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy z wyliczeniem eGFR [2]. Szczególne znaczenie przypisuje się albuminurii, która jest jednym z najwcześniejszych markerów uszkodzenia nerek i może być obecna jeszcze przed wyraźnym obniżeniem eGFR. Jej oznaczanie, najczęściej w postaci wskaźnika albumina/kreatynina (albumin-to-creatinine ratio, ACR) w próbce porannego moczu, ma istotne znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale również prognostyczne, ponieważ stopień albuminurii wiąże się z ryzykiem progresji PChN oraz wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [6]. Badanie ultrasonograficzne nerek może być przydatne, zwłaszcza u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z grup podwyższonego ryzyka, w tym pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym oraz chorobami sercowo-naczyniowymi.

4.4. Leczenie farmakologiczne PChN i leczenie nerkozastępcze

Leczenie PChN, ze względu na złożoną patofizjologię choroby, powinno mieć charakter wielokierunkowy. Obejmuje ono zarówno działania ukierunkowane na spowolnienie progresji uszkodzenia nerek, jak i ograniczenie ryzyka powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych. Istotnym elementem terapii jest redukcja białkomoczu oraz farmakoterapia nefroprotekcyjna,

obejmująca u odpowiednio kwalifikowanych pacjentów inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (angiotensin receptor blockers, ARB), inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i), agonistów receptora GLP-1 oraz finerenonu jako przedstawiciela niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykoidowego [1,7].

Istotne znaczenie ma także profilaktyka progresji choroby i jej powikłań. Obejmuje ona przede wszystkim właściwe leczenie chorób współistniejących, unikanie leków nefrotoksycznych oraz odpowiednią modyfikację stylu życia. Szczególne znaczenie przypisuje się zaprzestaniu palenia tytoniu, utrzymaniu regularnej aktywności fizycznej oraz kontroli masy ciała, ponieważ działania te mogą ograniczać ryzyko sercowo-naczyniowe i spowalniać postęp PChN. Ważną rolę odgrywa również profilaktyka zakażeń, w tym szczepienia ochronne zalecane chorym z PChN, zwłaszcza przeciw grypie, pneumokokom i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B [8].

Wraz z progresją choroby i spadkiem wartości eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m², zwłaszcza w obecności objawów mocznicy, może zaistnieć konieczność wdrożenia leczenia nerkozastępczego w postaci hemodializy, dializy otrzewnowej lub przeszczepienia nerki. Najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego jest hemodializa. Procedura ta wykonywana jest zazwyczaj trzy razy w tygodniu i polega na oczyszczaniu krwi z toksyn mocznicowych oraz nadmiaru płynów przy użyciu dializatora. Do jej przeprowadzenia niezbędne jest wytworzenie odpowiedniego dostępu naczyniowego. Preferowanym dostępem naczyniowym u pacjentów przewlekle hemodializowanych pozostaje przetoka tętniczo-żylna, jednak u części chorych, zwłaszcza w przypadku pilnego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, braku dojrzałej przetoki lub jej niewydolności, konieczne jest stosowanie cewników dializacyjnych zakładanych do żył centralnych. Dostęp ten, choć umożliwia szybkie rozpoczęcie hemodializy, wiąże się z większym ryzykiem powikłań, w tym zakażeń, zakrzepicy oraz zwężeń żył centralnych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwości wytworzenia lub utrzymania przyszłego dostępu naczyniowego. Pomimo szerokiej dostępności i skuteczności w usuwaniu produktów przemiany materii, hemodializa wiąże się z istotnymi obciążeniami hemodynamicznymi oraz metabolicznymi. Alternatywą dla hemodializy jest dializa otrzewnowa, która wykorzystuje błonę otrzewnej jako naturalną półprzepuszczalną błonę dializacyjną. Metoda ta polega na cyklicznym podawaniu i usuwaniu płynu dializacyjnego z jamy otrzewnej za pośrednictwem cewnika, przez co możliwe jest usuwanie toksyn i nadmiaru wody. Dializa otrzewnowa pozwala na większą samodzielność pacjenta i bardziej stabilne warunki hemodynamiczne, jednak wiąże się z ryzykiem powikłań takich jak zapalenie otrzewnej. Najkorzystniejszą metodą leczenia nerkozastępczego jest przeszczepienie nerki, które pozwala na przywrócenie najbardziej zbliżonej do fizjologicznej funkcji nerek oraz poprawę jakości życia pacjentów. Pomimo że liczba wykonywanych transplantacji jest ograniczona, głównie ze względu na niedobór narządów oraz przeciwwskazania medyczne, metoda ta pozostaje złotym standardem leczenia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i wiąże się z najlepszym rokowaniem i wydłużeniem przeżycia w porównaniu z leczeniem dializacyjnym [1,9].

4.5. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z PChN i leczonych nerkozastępczo

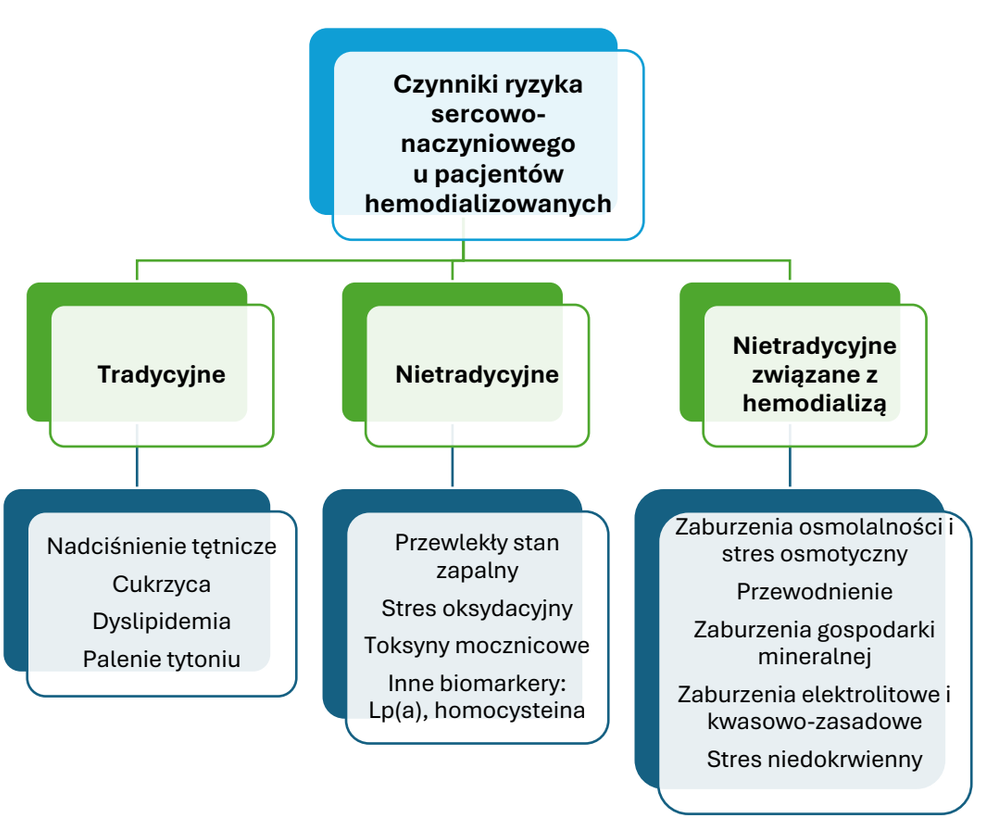
Pacjenci z PChN mają zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [10,11]. Częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z zaawansowaniem PChN — w stadiach G1–G2 wynosi 63,4%, w stadium G3 66,6%, a w najbardziej zaawansowanych stadiach G4–G5 osiąga 75,3%, podczas gdy u osób bez PChN obserwuje się ją znacznie rzadziej (37,5%) [12].

Ryzyko to dodatkowo wzrasta u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających leczenia nerkozastępczego, zwłaszcza hemodializoterapii. W tej grupie chorych istotne znaczenie mają związane z zabiegiem dializy zmiany hemodynamiczne, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej oraz metabolicznej, które mogą sprzyjać arytmiom oraz nasilać niewydolność krążenia. Hemodializa nakłada zatem dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe na już istniejące obciążenie wynikające z samej choroby nerek i jej następstw [13].

4.6. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z PChN, szczególnie leczonych hemodializami, wynika z nakładania się tradycyjnych czynników ryzyka z czynnikami nietradycyjnymi, którym w ostatnich latach poświęca się coraz większą uwagę. Osobną grupę stanowią nietradycyjne czynniki związane bezpośrednio z zabiegiem hemodializy. Z tego względu w dalszej części pracy omówiono trzy główne grupy czynników ryzyka, których syntetyczne zestawienie przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1. Klasyfikacja wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów hemodializowanych. Opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa [11,14–16].



4.6.1. Czynniki tradycyjne

Nadciśnienie tętnicze

Szczególną rolę w patofizjologii PChN oraz związanych z nią powikłań sercowo-naczyniowych odgrywa nadciśnienie tętnicze. Z jednej strony może ono stanowić konsekwencję postępującego uszkodzenia nerek, z drugiej natomiast jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do dalszej progresji PChN [17,18]. Szacuje się, że nadciśnienie tętnicze występuje nawet u 90% pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek [19]. Mechanizmy odpowiedzialne za jego rozwój są złożone i obejmują m.in. retencję sodu i wody, prowadzącą do zwiększenia objętości płynu pozakomórkowego, a także dysfunkcję śródbłonka. Istotną rolę odgrywa również aktywacja układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron, które nasilają wzrost ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z PChN często obserwuje się zwiększoną zmienność wartości ciśnienia tętniczego, co dodatkowo komplikuje proces leczenia i wymaga ścisłego monitorowania. Nadciśnienie tętnicze sprzyja ponadto przerostowi lewej komory, zwiększeniu sztywności tętnic oraz uszkodzeniu śródbłonka, odgrywając tym samym istotną rolę w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego względu właściwa kontrola ciśnienia tętniczego stanowi jeden z podstawowych elementów postępowania ukierunkowanego zarówno na spowolnienie progresji PChN, jak i ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być ustalane indywidualnie, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, obecności białkomoczu oraz chorób współistniejących. W praktyce klinicznej osiągnięcie tych celów może być jednak utrudnione, między innymi z powodu hiperkaliemii, skłonności do hipotonii oraz ograniczonej tolerancji leczenia hipotensyjnego [18].

Cukrzyca

Przewlekła hiperglikemia zwiększa ryzyko chorób makronaczyniowych, w tym choroby wieńcowej, oraz zgonu z ich powodu. Jednocześnie prowadzi do rozwoju uszkodzeń mikroangiopatycznych oraz zwiększenia stężenia reaktywnych form tlenu, co sprzyja skurczowi naczyń i dysfunkcji śródbłonka, przyczyniając się do rozwoju nefropatii cukrzycowej. Obecność PChN u pacjentów z cukrzycą działa jako czynnik wielokrotnie zwiększający ryzyko sercowo-naczyniowe [20–22].

Autorzy zaleceń KDIGO z 2022 roku rekomendują monitorowanie wyrównania glikemii za pomocą odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u chorych na cukrzycę typu 2 co 6 miesięcy w przypadku stabilnego przebiegu choroby i osiągania celów terapeutycznych oraz co 3 miesiące u pacjentów intensywnie leczonych, po modyfikacji terapii lub w sytuacji nieosiągania założonych celów leczenia. Podkreślają jednak, że wskaźnik ten ma ograniczone zastosowanie u pacjentów z zaawansowaną PChN (stadia G4 i G5), w tym u chorych poddawanych leczeniu nerkozastępczemu. Docelowa wartość HbA1c, mieszcząca się w przedziale od <6,5% do <8,0%, powinna być ustalana indywidualnie u pacjentów z PChN nieleczonych dializami, współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z uwzględnieniem ich stanu klinicznego. Wykazano, że utrzymywanie wartości HbA1c w tym zakresie wiąże się z poprawą

przeżycia, zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz wolniejszą progresją PChN [23]. Choć zmiany hemodynamiczne i zaburzenia metaboliczne uznawane są za kluczowe czynniki sprzyjające rozwojowi PChN u pacjentów z cukrzycą, coraz więcej danych wskazuje również na istotny udział przewlekłego stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w tym procesie [24,25].

Palenie tytoniu

Negatywny wpływ palenia tytoniu na rozwój miażdżycowych powikłań naczyniowo-mózgowych oraz sercowo-naczyniowych jest dobrze udokumentowany [26,27]. Do mechanizmów, za pośrednictwem których palenie tytoniu nasila ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z PChN, zalicza się przede wszystkim uszkodzenie śródbłonka oraz aktywację układu współczulnego indukowaną przez nikotynę i inne szkodliwe składniki dymu tytoniowego [28]. W związku z tym zaprzestanie palenia tytoniu stanowi istotny element postępowania mającego na celu spowolnienie progresji PChN oraz ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dyslipidemia

Zaburzenia gospodarki lipidowej, należące do klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, mogą występować u pacjentów z PChN już we wczesnych stadiach choroby, a ich nasilenie wzrasta wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. W tej grupie obserwuje się charakterystyczny profil zaburzeń lipidowych, obejmujący m.in. hipertriglicerydemię, obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (high-density lipoproteins, HDL) oraz podwyższone stężenie cholesterolu w lipoproteinach o bardzo małej gęstości (very-low-density lipoproteins, VLDL), co sprzyja progresji miażdżycy [29].

Podstawę leczenia dyslipidemii stanowi terapia hipolipemizująca, przede wszystkim z zastosowaniem statyn, które obniżają stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein, LDL) i zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że leczenie statynami wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka takich zdarzeń o 22% na każde obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 40 mg/dl (1 mmol/l) [30]. Należy jednak zaznaczyć, że korzyści wynikające z leczenia statynami zmniejszają się wraz z pogarszaniem się funkcji nerek. U pacjentów z zaawansowaną PChN stosowanie wyższych dawek może wiązać się z większym ryzykiem działań niepożądanych, a u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami nie obserwuje się już równie istotnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jak u pacjentów we wcześniejszych stadiach choroby [18].

U pacjentów dializowanych zależność pomiędzy stężeniem lipidów a przeżyciem ma bardziej złożony charakter i może przyjmować kształt krzywej U. Wysokie stężenia cholesterolu odzwierciedlają klasyczne ryzyko miażdżycowe, natomiast bardzo niskie wartości mogą być markerem niedożywienia, przewlekłego stanu zapalnego oraz wyniszczenia białkowo-energetycznego. Dlatego w tej populacji niskie stężenie cholesterolu nie zawsze oznacza korzystne rokowanie, lecz może wskazywać na większe ryzyko zgonu, co wpisuje się w zjawisko tzw. odwróconej epidemiologii czynników ryzyka u chorych dializowanych [31] .

Znaczenie zaburzeń lipidowych w PChN nie ogranicza się wyłącznie do udziału w rozwoju miażdżycy. Coraz więcej danych wskazuje, że nieprawidłowy metabolizm lipidów,

przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny mogą również bezpośrednio uczestniczyć w progresji uszkodzenia nerek [32]. Mechanizmy te sprzyjają aktywacji kaskad zapalnych oraz uszkodzeniu komórek kłębuszków i cewek nerkowych. Dodatkowym czynnikiem nasilającym te procesy jest rosnąca częstość występowania otyłości, która sprzyja przewlekłym zaburzeniom metabolicznym i jest dodatkowym czynnikiem prozapalnym [32,33].

4.6.2. Czynniki nietradycyjne

Przewlekły stan zapalny

Uogólniony stan zapalny obserwowany u pacjentów z PChN może wynikać zarówno ze zwiększonej produkcji mediatorów prozapalnych, jak i ich retencji związanej z upośledzoną funkcją nerek [34]. Przewlekły stan zapalny stanowi jedno z kluczowych ogniw łączących PChN z chorobami sercowo-naczyniowymi, wpływając na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych oraz rokowanie pacjentów [35]. Hemodializa może dodatkowo nasilać stan zapalny poprzez kontakt krwi z błoną dializacyjną, aktywację układu dopełniacza, gromadzenie toksyn mocznicowych oraz utrzymywanie się podwyższonego stężenia czynników prozapalnych. Znaczenie mogą mieć również czynniki związane z dostępem naczyniowym, w tym miejscowa reakcja zapalna po wytworzeniu przetoki tętniczo-żylnej [36].

Najczęściej stosowanym wskaźnikiem stanu zapalnego pozostaje białko C-reaktywne (C-reactive protein, CRP), będące białkiem ostrej fazy wytwarzanym głównie w wątrobie w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych. Jego oznaczenie znajduje szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej ze względu na łatwą dostępność oraz niski koszt pozyskania. Należy jednak podkreślić, że przydatność CRP w ocenie przewlekłego, nisko nasilonego stanu zapalnego u pacjentów hemodializowanych może być ograniczona [37]. Stężenie tego białka pozostaje bowiem pod wpływem wielu czynników współistniejących, takich jak infekcje, urazy czy sam proces dializoterapii, przez co nie zawsze w sposób wiarygodny odzwierciedla przewlekły stan zapalny. Pomimo że istnieją dowody wskazujące, iż CRP jako wykładnik uogólnionego stanu zapalnego jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN [38], dane dotyczące jego rokowniczej przydatności w odniesieniu do nerkowych punktów końcowych oraz związku z progresją PChN pozostają niejednoznaczne [39–41]. Z tego względu poszukuje się innych wskaźników, które mogłyby trafniej oceniać przewlekły stan zapalny oraz jego znaczenie kliniczne u pacjentów przewlekle dializowanych.

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się wskaźnikowi neutrofilowo-limfocytowemu (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR). Jest on definiowany jako iloraz liczby neutrofili i limfocytów oraz uznawany jest za pośredni marker subklinicznego stanu zapalnego. Jego przydatność wykazano w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, m.in. w chorobie niedokrwiennej serca, zaburzeniach rytmu serca oraz nadciśnieniu tętniczym [42–44]. W tych jednostkach chorobowych podwyższone wartości NLR wiążą się z gorszym rokowaniem, krótszym przeżyciem oraz większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Dane dotyczące znaczenia NLR u pacjentów z PChN, zwłaszcza leczonych hemodializą, zaczęły

pojawiać się stopniowo, wskazując na jego potencjalną wartość w ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W piśmiennictwie opisywano zależność pomiędzy podwyższonymi wartościami NLR a przerostem lewej komory, zwapnieniami naczyń i zastawek serca oraz sztywnością tętnic [45,46]. Mimo rosnącego zainteresowania tym wskaźnikiem dane dotyczące jego przydatności w ocenie zaburzeń elektrofizjologicznych mięśnia sercowego, mogących predysponować do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów przewlekle hemodializowanych, pozostawały dotychczas niepełne.

Wśród cytokin prozapalnych analizowanych w kontekście PChN wymienia się również interleukinę 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α, TNF-α). Wykazano, że wyższe stężenia IL-6 u pacjentów dializowanych wiążą się ze zwiększoną sztywnością aorty ocenianą na podstawie prędkości fali tętna szyjno-udowej, predysponując do rozwoju i progresji miażdżycy [47]. Obie cytokiny mogą także nasilać ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23), związanego z zaburzeniami gospodarki fosforanowej i mineralno-kostnej oraz z gorszym rokowaniem w PChN [48,49].

Przytoczone dane wskazują, że przewlekły stan zapalny w PChN nie jest jedynie biernym wykładnikiem odpowiedzi immunologicznej, lecz aktywnym uczestnikiem procesów prowadzących do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Zależności te wpisują się w koncepcję zespołu niedożywienie–stan zapalny–miażdżyca (MIA, *malnutrition–inflammation–atherosclerosis*), w którym przewlekły stan zapalny, zaburzenia stanu odżywienia oraz miażdżyca wzajemnie się nasilają, przyczyniając się do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego i gorszego rokowania u pacjentów z PChN, zwłaszcza leczonych dializami [50].

Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją i akumulacją reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) a zdolnością organizmu do ich neutralizacji przez mechanizmy antyoksydacyjne [51]. U pacjentów z PChN jest on obecny już we wczesnych stadiach choroby, a jego nasilenie wzrasta wraz ze spadkiem eGFR [52]. Dodatkowo nasilone utlenianie podstawowych składników komórkowych, w tym białek, lipidów i węglowodanów, prowadzi do peroksydacji lipidów oraz nagromadzenia końcowych produktów zaawansowanej glikacji, co skutkuje uszkodzeniem tkanek i nasileniem stanu zapalnego. W konsekwencji stres oksydacyjny może przyczyniać się do rozwoju niedokrwistości nerkopochodnej, niedożywienia oraz powikłań sercowo-naczyniowych [53–55].

Coraz więcej badań wskazuje na związek pomiędzy hemodializoterapią a nasileniem stresu oksydacyjnego. Uważa się, że leczenie hemodializą może sprzyjać jego rozwojowi na skutek utraty antyoksydantów przez błonę dializacyjną oraz nagromadzenia produktów utleniania [56,57]. Dodatkowo stres oksydacyjny, wraz z przewlekłym stanem zapalnym, istotnie przyczynia się do uszkodzenia śródbłonka, a tym samym do rozwoju zwapnień naczyń oraz zwiększenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością nerek [58–60].

W ocenie zaburzeń równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej wykorzystuje się m.in. gotowe zestawy testowe pozwalające na oznaczenie całkowitego statusu oksydacyjnego oraz

całkowitego statusu antyoksydacyjnego. Istotne znaczenie przypisuje się również oksydowanym lipoproteinom o małej gęstości (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL), które uznawane są za marker stresu oksydacyjnego, zwłaszcza peroksydacji lipidów, oraz procesów związanych z rozwojem miażdżycy [61].

Toksyny mocznicowe

Toksyny mocznicowe definiuje się jako szkodliwe związki, które gromadzą się w organizmie w miarę postępującego upośledzenia funkcji nerek, podczas gdy w warunkach prawidłowych powinny być wydalane przez zdrowe nerki. Pochodzą one z metabolizmu endogennego, przemian bakteryjnych zachodzących w jelicie oraz ze źródeł egzogennych, w tym z diety [62]. W 2021 roku European Uremic Toxin Work Group (EUTox) zidentyfikowała ponad 100 toksyn mocznicowych. Na podstawie masy cząsteczkowej oraz zdolności do wiązania z białkami klasyfikuje się je jako wolne rozpuszczalne w wodzie związki o małej masie cząsteczkowej, cząstki średnie rozpuszczalne w wodzie oraz substancje związane z białkami [63,64].

Cząstki średnie, obejmujące m.in. β2-mikroglobulinę, parathormon, interleukinę 1β, IL-6 oraz czynnik wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23), stanowią istotną grupę toksyn mocznicowych. Ich eliminacja w klasycznej hemodializie jest trudniejsza niż usuwanie małych cząsteczek, takich jak mocznik czy kreatynina, co wynika przede wszystkim z większej masy cząsteczkowej oraz ograniczeń transportu dyfuzyjnego. Skuteczniejsze usuwanie części tych związków można uzyskać przy zastosowaniu technik wykorzystujących transport konwekcyjny, takich jak hemodiafiltracja, a w pewnym zakresie również dzięki dializie otrzewnowej [65,66]. Dostępne dane wskazują, że ich nagromadzenie może przyczyniać się do progresji PChN i wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego [67]. Szczególną uwagę zwraca FGF23, którego podwyższone stężenie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem na wszystkich etapach PChN, w tym u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, dializowanych oraz po przeszczepieniu nerki, a także pozostaje niezależnie związane z ryzykiem przerostu lewej komory [68].

Niekorzystną rolę w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych przypisuje się również toksynom związanym z białkami, zwłaszcza siarczanowi indoksylu (indoxyl sulfate, IS) i siarczanowi p-krezylu (p-cresyl sulfate, PCS). Związki te powstają w jelicie w wyniku bakteryjnego metabolizmu aminokwasów pochodzących z diety – tryptofanu i tyrozyny – a następnie ulegają dalszym przemianom i gromadzą się w ustroju wraz z postępem niewydolności nerek [69,70].

Nagromadzenie IS i PCS przyczynia się do zwiększonego wytwarzania ROS, aktywacji czynnika jądrowego kappa B (nuclear factor kappa B, NF-κB), nasilenia ekspresji cytokin prozapalnych, zahamowania ochronnych szlaków antyoksydacyjnych oraz dysfunkcji i uszkodzenia śródbłonka [64,70]. W konsekwencji prowadzi to do rozwoju zwapnień naczyń, progresji zmian miażdżycowych oraz niewydolności serca u pacjentów z PChN, a tym samym do zwiększenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [71–74].

Kolejną uznaną toksyną mocznicową związaną z ryzykiem sercowo-naczyniowym jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA), której stężenie jest podwyższone u pacjentów z PChN. Uważa się, że akumulacja ADMA hamuje syntezę tlenku azotu (NO), który pełni istotną funkcję ochronną w układzie sercowo-naczyniowym, wpływając na napięcie naczyń oraz ograniczając procesy sprzyjające rozwojowi miażdżycy. Zmniejszenie wytwarzania NO sprzyja rozwojowi zmian miażdżycowych. W grupie pacjentów z PChN ADMA uznawana jest za niezależny czynnik ryzyka zgonu, co podkreśla jej istotne znaczenie w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji [75,76].

Inne biomarkery ryzyka sercowo-naczyniowego

Lipoproteina(a) [Lp(a)] uznawana jest za jeden z najsilniejszych genetycznie uwarunkowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jest syntetyzowana w wątrobie i zbudowana z cząsteczki LDL połączonej z dodatkową apolipoproteiną(a) [apo(a)]. Wykazuje właściwości aterogenne i prozakrzepowe, a jej podwyższone stężenie może w istotny sposób przyczyniać się do progresji PChN i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów [77,78]. Chociaż nerki nie regulują bezpośrednio syntezy ani katabolizmu lipoprotein, PChN prowadzi do zaburzeń profilu lipidowego, obejmujących m.in. hipertriglicerydemię, obniżenia stężenia HDL oraz nagromadzenie LDL i VLDL. Zmianom tym może towarzyszyć wzrost stężenia Lp(a). Jego poziom jest w dużej mierze uwarunkowany genetycznie, jednak u pacjentów z PChN dodatkowe znaczenie może mieć upośledzony klirens tej cząsteczki związany ze spadkiem filtracji kłębuszkowej [79]. Wykazano, że zarówno podwyższone stężenia Lp(a), jak i genetyczne uwarunkowania jej poziomu wiążą się z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z łagodną i umiarkowanie zaawansowaną PChN, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [80]. U chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo stężenie Lp(a) może być nawet kilkukrotnie wyższe niż u pacjentów z mniej zaawansowaną PChN, co dodatkowo podkreśla potencjalną rolę tej lipoproteiny w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych [81].

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym w metabolizmie metioniny. W warunkach prawidłowych jej stężenie zależy od równowagi pomiędzy, wytwarzaniem, przemianami metabolicznymi i eliminacją, natomiast wzrasta m.in. w przebiegu PChN, niedoboru witamin B6, B12 i kwasu foliowego, u osób starszych oraz pod wpływem niektórych leków [82–84]. Znaczenie homocysteiny jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego pozostaje niejednoznaczne. Chociaż hiperhomocysteinemię wiązano ze zwiększonym ryzykiem incydentów wieńcowych i mózgowo-naczyniowych, nie we wszystkich analizach potwierdzono jej niezależną wartość prognostyczną. Podwyższone stężenie homocysteiny obserwowano również u pacjentów z większym ryzykiem choroby wieńcowej, udaru mózgu, niewydolności serca, choroby tętnic obwodowych oraz nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [85–87]. Potencjalne mechanizmy obejmują dysfunkcję śródbłonka, nasilenie stresu oksydacyjnego, zmniejszenie biodostępności NO, wzrost sztywności tętnic, proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, zwiększoną syntezę kolagenu oraz nasilenie procesów prozakrzepowych [88].

4.6.3. Czynniki nietradycyjne związane z hemodializą

Zaburzenia osmolalności i stres osmotyczny

Osmolalność osocza odzwierciedla stężenie substancji osmotycznie czynnych w przestrzeni wewnątrznaczyniowej i odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej organizmu. Efektywna osmolalność, określana również jako toniczność, zależy przede wszystkim od stężenia substancji, które nie przenikają swobodnie przez błony komórkowe i wywołują przemieszczenia wody pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową. Do jej głównych determinant należą substancje endogenne, takie jak sód i glukoza, oraz substancje egzogenne, na przykład mannitol [89]. Nerki pełnią kluczową rolę w regulacji osmolalności, uczestnicząc w kontroli wydalania wody i elektrolitów. U pacjentów z zaawansowaną PChN zdolność ta ulega istotnemu upośledzeniu, co może prowadzić do zaburzeń osmolalności osocza i wtórnych uszkodzeń komórkowych.

Szczególne znaczenie mają zmiany osmolalności zachodzące w trakcie hemodializy, podczas której dochodzi do szybkiego usuwania substancji osmotycznie czynnych oraz przemieszczeń płynów pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową [90]. Zjawiska te mogą prowadzić do rozwoju stresu osmotycznego, rozumianego jako odpowiedź komórek na gwałtowne zmiany stężenia składników osmotycznie czynnych w osoczu. Stres osmotyczny może wpływać na funkcjonowanie komórek poprzez zmianę ich objętości, zaburzenie homeostazy jonowej, destabilizację białek i kwasów nukleinowych, a także nasilenie stresu oksydacyjnego oraz aktywację szlaków zapalnych [91]. Hiperosmolalność może ponadto upośledzać przepływ śródnerkowy i dostarczanie tlenu do komórek nerkowych, prowadząc do ich uszkodzenia [90]. Lou i wsp. wykazali w badaniu opublikowanym w 2024 roku, że podwyższona osmolalność surowicy istotnie wiązała się z pogorszeniem funkcji nerek, rozwojem ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury, AKI) oraz progresją wcześniej istniejącego AKI u pacjentów po przebytym zawale serca [92].

Zaburzenia osmolalności mogą istotnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Szybkie zmiany stężenia substancji osmotycznie czynnych w osoczu prowadzą do przemieszczeń płynowych i zaburzeń elektrolitowych, co sprzyja niestabilności hemodynamicznej, dysfunkcji śródbłonka oraz zaburzeniom elektrofizjologicznym serca, zwiększając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [90,93,94].

Przewodnienie

Przewodnienie jest częstym zjawiskiem u pacjentów przewlekle hemodializowanych i wynika przede wszystkim z upośledzonego wydalania sodu i wody przez niewydolne nerki oraz z okresowego charakteru leczenia nerkozastępczego. Pomiędzy zabiegami dochodzi do kumulacji płynów, a kliniczna ocena tzw. suchej masy ciała bywa trudna i obarczona dużą niedokładnością, co sprzyja utrzymywaniu się przewlekłego, często subklinicznego przeciążenia objętościowego. Dodatkowo przewodnienie częściej obserwuje się u chorych z cukrzycą, niewydolnością serca oraz współistniejącymi incydentami mózgowo-naczyniowymi [95].

Przewodnienie uznaje się za istotny nietradycyjny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych, ponieważ prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, zwiększenia sztywności tętnic oraz przewlekłego przeciążenia wstępnego serca, sprzyjając przerostowi lewej komory i niewydolności serca. W badaniach wykazano również związek przewodnienia ze zwiększonym stężeniem markerów uszkodzenia serca, takich jak NT-proBNP i troponina T, a także z większą częstością incydentów sercowo-naczyniowych oraz wyższą śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową. Co istotne, zależność ta utrzymuje się nawet po uwzględnieniu parametrów echokardiograficznych, co wskazuje, że przewodnienie nie jest jedynie wykładnikiem już istniejącego uszkodzenia serca, lecz samodzielnym czynnikiem pogarszającym rokowanie u pacjentów hemodializowanych [96,97].

Wtórna nadczynność przytarczyc i zaburzenia gospodarki mineralnej

Postępujące upośledzenie funkcji nerek w PChN prowadzi do zaburzeń gospodarki mineralnej m.in. retencji fosforanów, zmniejszenia syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D_3, zaburzeń gospodarki wapniowej oraz kwasicy metabolicznej, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem parathormonu (PTH) i rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc. Zmiany te, zwłaszcza przewlekle podwyższone stężenia PTH i fosforanów, stymulują osteocyty i osteoblasty do zwiększonej ekspresji czynnika wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23). Fizjologicznie FGF23 nasila fosfaturię i hamuje syntezę aktywnej witaminy D_3. W przebiegu PChN przewlekle podwyższone stężenie FGF23 dodatkowo pogłębia zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, podtrzymuje wtórną nadczynność przytarczyc i może prowadzić do nasilenia kalcyfikacji naczyń. W konsekwencji zjawiska te wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, szczególnie u pacjentów leczonych hemodializą [98,99].

Zaburzenia elektrolitowe i kwasowo-zasadowe

Do czynników ryzyka związanych bezpośrednio z hemodializą należą również zaburzenia elektrolitowe i kwasowo-zasadowe, wynikające z gwałtownych zmian składu osocza podczas zabiegu oraz ze składu dializatu. Mogą one wpływać na stabilność elektryczną mięśnia sercowego, sprzyjając zaburzeniom repolaryzacji i arytmiom. Szczególne znaczenie mają zmiany stężeń potasu i wapnia, które oddziałują na potencjał błonowy, przewodzenie bodźców, kurczliwość mięśnia sercowego oraz czas repolaryzacji komór. Zarówno hiper-, jak i hipokaliemia mogą zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu, natomiast stężenie wapnia w surowicy i dializacie może wpływać na stabilność hemodynamiczną, odstęp QT oraz ryzyko incydentów arytmicznych [100].

Istotne znaczenie mają także zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. U pacjentów dializowanych kwasica metaboliczna wynika przede wszystkim z retencji kwasów i anionów niemierzonych. Po zabiegu, w wyniku podaży buforu wodorowęglanowego oraz usuwania tych anionów, może natomiast dochodzić do przesunięcia równowagi w kierunku zasadowicy metabolicznej. Z tego względu skład dializatu, obejmujący m.in. stężenia sodu, potasu, wapnia i wodorowęglanów, powinien być traktowany jako istotny element preskrypcji dializacyjnej i dostosowany do profilu klinicznego chorego [101].

Stres niedokrwienny

Kolejnym czynnikiem związanym bezpośrednio z hemodializą jest niedokrwienie indukowane zabiegiem, wynikające głównie z szybkiej ultrafiltracji, zmniejszenia efektywnej objętości wewnątrznaczyniowej oraz wahań ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu. Zmiany te mogą prowadzić do przejściowego pogorszenia perfuzji mięśnia sercowego. Istotne jest jednak, że niedokrwienie indukowane hemodializą może występować także przy braku istotnych zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych, co wskazuje na rolę zaburzeń mikrokrążenia i ograniczonej rezerwy perfuzyjnej. Funkcjonalnym wyrazem tego zjawiska jest tzw. ogłuszenie mięśnia sercowego indukowane hemodializą, czyli przejściowe, odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory wynikające z niedokrwienia. Powtarzające się epizody niedokrwienne mogą sprzyjać stopniowemu pogorszeniu funkcji skurczowej serca, rozwojowi niewydolności serca, większej podatności na arytmie oraz wyższemu ryzyku niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [102,103].

4.7. Cel pracy

Głównym celem pracy była ocena znaczenia klinicznego wybranych nietradycyjnych oraz zależnych od hemodializy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekle leczonych hemodializą, a także próba identyfikacji czynników modyfikujących ich związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Do celów szczegółowych należały: ocena przewlekłego stanu zapalnego z wykorzystaniem wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego, analiza zaburzeń osmolalności oraz stresu oksydacyjnego u pacjentów przewlekle hemodializowanych, a także określenie przydatności wybranych wskaźników zapalnych, osmotycznych i markerów stresu oksydacyjnego w identyfikacji chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

5. Bibliografia

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2024;105:A1. https://doi.org/10.1016/s0085-2538(24)00110-8.

[2] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association 2019;322:1294–304. https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745.

[3] Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet 2020;395:709–33. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

[4] Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nat Rev Nephrol 2024;20:473–85. https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6.

[5] Wandile PM. Complexity and Management of Chronic Kidney Disease. Open J Nephrol 2023;13:280–91. https://doi.org/10.4236/ojneph.2023.133027.

[6] Heerspink HJL, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, Surapaneni A, et al. Proteinuria or Albuminuria as Markers of Kidney and Cardiovascular Disease Risk. Ann Intern Med 2026;179:32–41. https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-02117.

[7] Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. Adv Ther 2022;39:193–220. https://doi.org/10.1007/s12325-021-02006-z.

[8] Pradhan N, Dobre M. Emerging Preventive Strategies in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Gaps in Knowledge. Curr Atheroscler Rep 2023;25:1047–58. https://doi.org/10.1007/s11883-023-01172-5.

[9] Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. American Journal of Transplantation 2011;11:2093–109. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.

[10] Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? Curr Cardiol Rev 2018;15:55–63. https://doi.org/10.2174/1573403x14666180711124825.

[11] Hassan MB, Siddique S, Maheshwari SK, Neelam F, Neha F, Lohana B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Pathophysiology and interventional

approaches - systematic review. Medicine 2025;104:e46189. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000046189.

[12] Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2022;18:696–707. https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6.

[13] Richardson T, Gardner M, Salani M. Cardiovascular Disease and Dialysis: A Review of the Underlying Mechanisms, Methods of Risk Stratification, and Impact of Dialysis Modality Selection on Cardiovascular Outcomes. Kidney and Dialysis 2025;5. https://doi.org/10.3390/kidneydial5010005.

[14] Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing Diabetes and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47:237–57. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.006.

[15] Tawfik AM, Tawfik HM. Nontraditional risk factors in chronic kidney disease: correlation between creatinine clearance, Framingham risk score, endothelial dysfunction, and inflammation. Egypt J Intern Med 2022;34. https://doi.org/10.1186/s43162-022-00110-2.

[16] Choi Y, Jacobs DR, Kramer HJ, Shroff GR, Chang AR, Duprez DA. Nontraditional Risk Factors for Progression Through Chronic Kidney Disease Risk Categories: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. American Journal of Medicine 2023;136:380-389.e10. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.12.001.

[17] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation 2021;143:1157–72. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.

[18] Vondenhoff S, Schunk SJ, Noels H. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Herz 2024;49:95–104. https://doi.org/10.1007/s00059-024-05235-4.

[19] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US renal data system 2010 annual data report. American Journal of Kidney Diseases 2011;57:A8. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.007.

[20] Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21:273–80. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.003.

[21] Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers 2015;1. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18.

[22] Swamy S, Noor SM, Mathew RO. Cardiovascular Disease in Diabetes and Chronic Kidney Disease. J Clin Med 2023;12. https://doi.org/10.3390/jcm12226984.

[23] KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022;102:S1–127. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008.

[24] Oda Y, Nishi H, Nangaku M. Role of Inflammation in Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Implications. Semin Nephrol 2023;43. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151431.

[25] Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal 2016;25:657–84. https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664.

[26] Ali S, Dave N, Virani SS, Navaneethan SD. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. Curr Atheroscler Rep 2019;21. https://doi.org/10.1007/s11883-019-0794-6.

[27] Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018;13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895.

[28] Cedillo-Couvert E, Ricardo AC. Smoking, Vascular Events, and ESRD in Patients With CKD. American Journal of Kidney Diseases 2016;68:338–40. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.004.

[29] Mathew RO, Rosenson RS, Lyubarova R, Chaudhry R, Costa SP, Bangalore S, et al. Concepts and Controversies: Lipid Management in Patients with Chronic Kidney Disease. Cardiovasc Drugs Ther 2021;35:479–89. https://doi.org/10.1007/s10557-020-07020-x.

[30] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Colaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet 2010:1670–81. https://doi.org/10.1016/S0140.

[31] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker MJC, Jaar B, Fink NE, et al. Association Between Cholesterol Level and Mortality in Dialysis Patients Role of Inflammation and Malnutrition. JAMA - Journal of the American Medical Association 2004.

[32] Giardini E, Moore D, Sadlier D, Godson C, Brennan E. The dual role of lipids in chronic kidney disease: Pathogenic culprits and therapeutic allies. Atherosclerosis 2024;398. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118615.

[33] Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. Metabol Open 2025;27:100375. https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375.

[34] Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. Nat Rev Nephrol 2017;13:344–58. https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.52.

[35] Chan K, Moe SM, Saran R, Libby P. The cardiovascular-dialysis nexus: the transition to dialysis is a treacherous time for the heart. Eur Heart J 2021;42:1244–53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1049.

[36] Wang Y, Gao L. Inflammation and Cardiovascular Disease Associated With Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. Front Pharmacol 2022;13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.800950.

[37] Kato S, Abe T, Lindholm B, Maruyama S. Neutrophil/lymphocyte ratio: A promising prognostic marker in patients with chronic kidney disease. Inflamm Cell Signal 2015. https://doi.org/10.14800/ics.683.

[38] Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney Int. Suppl., vol. 61, Blackwell Publishing Inc.; 2002. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.18.x.

[39] Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. Kidney Int 2005;68:237–45. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00398.x.

[40] Fu EL, Franko MA, Obergfell A, Dekker FW, Gabrielsen A, Jernberg T, et al. High-sensitivity C-reactive protein and the risk of chronic kidney disease progression or acute kidney injury in post–myocardial infarction patients. Am Heart J 2019;216:20–9. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.019.

[41] Upadhyay A, Larson MG, Guo CY, Vasan RS, Lipinska I, O'Donnell CJ, et al. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26:920–6. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq471.

[42] Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, Bekler A, Ozluk OA, Karaagac K, et al. White Blood Cell Subtypes and Neutrophil?Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2015;21:446–52. https://doi.org/10.1177/1076029613507337.

[43] Benites-Zapata VA, Hernandez A V., Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Wilson Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. American Journal of Cardiology 2015;115:57–61. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.008.

[44] Liu X, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu L, Shi H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. Am J Hypertens 2015;28:1339–46. https://doi.org/10.1093/ajh/hpv034.

[45] Angkananard T, Janma J, Wannasiri T, Sangthong P, Changsirikulchai S. Associations of left ventricular systolic dysfunction with the factors among Thai patients on peritoneal dialysis: A cross-sectional study. BMC Nephrol 2019;20. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1418-7.

[46] Cai K, Luo Q, Zhu B, Han L, Wu D, Dai Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in patients with peritoneal dialysis. BMC Nephrol 2016;17:1–7. https://doi.org/10.1186/s12882-016-0394-4.

[47] Desjardins MP, Sidibé A, Fortier C, Mac-Way F, Marquis K, De Serres S, et al. Association of interleukin-6 with aortic stiffness in end-stage renal disease. Journal of the American Society of Hypertension 2018;12:5–13. https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.09.013.

[48] Egli-Spichtig D, Imenez Silva PH, Glaudemans B, Gehring N, Bettoni C, Zhang MYH, et al. Tumor necrosis factor stimulates fibroblast growth factor 23 levels in chronic kidney disease and non-renal inflammation. Kidney Int 2019;96:890–905. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.009.

[49] Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 2018;94:315–25. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.026.

[50] Stenvinkel P, Lindholm1 B, Kaysen2 GA, Bergströ J. Nephrology Dialysis Transplantation Invited Comment Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) Introduction Assessment of malnutrition in CRF. 2000.

[51] Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. Oxid Med Cell Longev 2017;2017. https://doi.org/10.1155/2017/3081856.

[52] Boudouris G, Verginadis II, Simos Y V., Zouridakis A, Ragos V, Karkabounas SC, et al. Oxidative stress in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and the significant role of vitamin C and e supplementation. Int Urol Nephrol 2013;45:1137–44. https://doi.org/10.1007/s11255-012-0334-6.

[53] Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999;55:1899–911. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x.

[54] Haugen E, Nath KA, Nath K. The Involvement of Oxidative Stress in the Progression of Renal Injury. vol. 17. 1999.

[55] Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. vol. 59. 2001.

[56] Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C, Descamps-Latscha B. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. vol. 28. 1985.

[57] Yang CC, Hsu SP, Wu MS, Hsu SM, Chien CT. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. Kidney Int 2006;69:706–14. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000109.

[58] Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2005;352:1685–95.

[59] Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. vol. 62. 2002.

[60] Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis - Role of seniority and intravenous ferrotherapy: Analysis at 4 years of follow-up. Nephrology Dialysis Transplantation 2006;21:984–90. https://doi.org/10.1093/ndt/gfi294.

[61] Lara-Guzmán OJ, Gil-Izquierdo Á, Medina S, Osorio E, Álvarez-Quintero R, Zuluaga N, et al. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages. Redox Biol 2018;15:1–11. https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.017.

[62] Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2021;16:1918–28. https://doi.org/10.2215/CJN.02660221.

[63] Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. Journal of the American Society of Nephrology 2012;23:1258–70. https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175.

[64] El Chamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? Toxins (Basel) 2022;14. https://doi.org/10.3390/toxins14040280.

[65] Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: Room for innovation. Nephrology Dialysis Transplantation 2018;33:iii12–21. https://doi.org/10.1093/ndt/gfy224.

[66] Yamamoto S, Kazama JJ, Wakamatsu T, Takahashi Y, Kaneko Y, Goto S, et al. Removal of uremic toxins by renal replacement therapies: A review of current progress and future perspectives. Ren Replace Ther 2016;2. https://doi.org/10.1186/s41100-016-0056-9.

[67] Massy ZA, Liabeuf S. Middle-molecule uremic toxins and outcomes in chronic kidney disease. Contrib Nephrol 2017;191:8–17. https://doi.org/10.1159/000479252.

[68] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. Journal of Clinical Investigation 2011;121:4393–408. https://doi.org/10.1172/JCI46122.

[69] Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. Oxid Med Cell Longev 2021;2021. https://doi.org/10.1155/2021/6651367.

[70] Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. Toxins (Basel) 2021;13. https://doi.org/10.3390/TOXINS13020142.

[71] Hung SC, Kuo KL, Wu CC, Tarng DC. Indoxyl sulfate: A novel cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. J Am Heart Assoc 2017;6. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005022.

[72] Meijers BKI, Claes K, Bammens B, De Loor H, Viaene L, Verbeke K, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010;5:1182–9. https://doi.org/10.2215/CJN.07971109.

[73] Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. Journal of the American Society of Nephrology 2015;26:876–87. https://doi.org/10.1681/ASN.2013121283.

[74] Liabeuf S, Barreto D V., Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation 2010;25:1183–91. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp592.

[75] Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? American Journal of Kidney Diseases 2005;46:186–202. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.009.

[76] Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. Ann Med 2006;38:126–36. https://doi.org/10.1080/07853890500472151.

[77] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. J Intern Med 2013;273:6–30. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.

[78] Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:262–72. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2005.-Chronic.

[79] Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. J Lipid Res 2018;59:577–85. https://doi.org/10.1194/jlr.r083626.

[80] Gruber I, Kollerits B, Forer L, Di Maio S, Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, et al. Lipoprotein(a) concentrations and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Results from the German Chronic Kidney Disease study. J Intern Med 2024;296:510–26. https://doi.org/10.1111/joim.20027.

[81] Secondulfo C, Izzo C, Vecchione N, Minelli G, Russo D, Russo D, et al. Apolipoproteins in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant: A Long Unfinished Story. Int J Mol Sci 2025;26. https://doi.org/10.3390/ijms26199664.

[82] Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int 1997;52:10–20. https://doi.org/10.1038/ki.1997.298.

[83] Desouza C, Keebler M, Mcnamara DB, Fonseca V. Drugs Affecting Homocysteine Metabolism Impact on Cardiovascular Risk. n.d.

[84] Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. Eur J Pediatr 1998.

[85] Vasan RS, Beiser A, D'agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. Plasma Homocysteine and Risk for Congestive Heart Failure in Adults Without Prior Myocardial Infarction. n.d.

[86] Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Homocysteine - Is it still an important risk factor for cardiovascular disease? Kardiol Pol 2015;73:1092–6. https://doi.org/10.5603/KP.2015.0229.

[87] Brattstrom L, Wilcken D EL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr 2000:315–23.

[88] Cimmino G, Natale F, Alfieri R, Cante L, Covino S, Franzese R, et al. Non-Conventional Risk Factors: "Fact" or "Fake" in Cardiovascular Disease Prevention? Biomedicines 2023;11. https://doi.org/10.3390/biomedicines11092353.

[89] Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states. Pediatric Nephrology 2023;38:1013–25. https://doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1.

[90] Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, Bielacz M, Sołek-Pastuszka J, Kotfis K, et al. Potentially detrimental effects of hyperosmolality in patients treated for traumatic brain injury. J Clin Med 2021;10. https://doi.org/10.3390/jcm10184141.

[91] Finan JD, Leddy HA, Guilak F. Osmotic stress alters chromatin condensation and nucleocytoplasmic transport. Biochem Biophys Res Commun 2011;408:230–5. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.131.

[92] Luo X, Tang Y, Shu Y, Xu B, Liu JX, Lv Z. Association between serum osmolality and deteriorating renal function in patients with acute myocardial infarction: analysis of the MIMIC- IV database. BMC Cardiovasc Disord 2024;24. https://doi.org/10.1186/s12872-024-04159-5.

[93] Rohla M, Freynhofer MK, Tentzeris I, Farhan S, Wojta J, Huber K, et al. Plasma osmolality predicts clinical outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2014;3:84–92. https://doi.org/10.1177/2048872613516018.

[94] Kaya H, Yücel O, Ege MR, Zorlu A, Yücel H, Günes H, et al. Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Kardiol Pol 2017;75:316–22. https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0168.

[95] Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. Journal of the American Society of Nephrology 2006;17:2034–47. https://doi.org/10.1681/ASN.2005101085.

[96] Schwermer K, Hoppe K, Kałużna M, Dopierała M, Olszewska M, Nealis J, et al. Overhydration as a modifiable cardiovascular risk factor in patients undergoing hemodialysis. Pol Arch Intern Med 2021;131:819–29. https://doi.org/10.20452/pamw.16071.

[97] Onofriescu M, Siriopol D, Voroneanu L, Hogas S, Nistor I, Apetrii M, et al. Overhydration, cardiac function and survival in hemodialysis patients. PLoS One 2015;10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135691.

[98] Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. New England Journal of Medicine 2008;359:584–92. https://doi.org/10.1056/nejmoa0706130.

[99] Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2013;9:641–9. https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.147.

[100] Timofte D, Tanasescu M-D, Balcangiu-Stroescu A-E, Balan D, Tulin A, Stiru O, et al. Dyselectrolytemia-management and implications in hemodialysis (Review). Exp Ther Med 2020;21. https://doi.org/10.3892/etm.2020.9534.

[101] Havlin J, Schück O, Charvat J, Slaby K, Horackova M, Klaboch J, et al. Acid-base disorders associated with serum electrolyte patterns in patients on hemodiafiltration. Nephrologie et Therapeutique 2015;11:551–7. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.04.008.

[102] Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: Determinants and associated outcomes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2009;4:914–20. https://doi.org/10.2215/CJN.03900808.

[103] McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CSR, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008;3:19–26. https://doi.org/10.2215/CJN.03170707.

6. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

Check for updates

Hindawi
Mediators of Inflammation
Volume 2020, Article ID 6027405, 6 pages
https://doi.org/10.1155/2020/6027405

Research Article

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients

Kamila Bołtuć,[1] Arkadiusz Bociek,[1] Robert Dziugieł,[1] Martyna Bociek,[2] Tomasz Zapolski,[3] Wojciech Dąbrowski,[4] and Andrzej Jaroszyński[1]

[1]*Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland*
[2]*Faculty of Medical Science, Higher School of Economy, Law and Medical Science of Professor Edward Lipiński in Kielce, Poland*
[3]*Department of Cardiology, Medical University of Lublin, Poland*
[4]*Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical University of Lublin, Poland*

Correspondence should be addressed to Andrzej Jaroszyński; jaroszynskiaj@interia.pl

Received 2 July 2020; Accepted 24 August 2020; Published 3 September 2020

Academic Editor: Jacek Cezary Szepietowski

Copyright © 2020 Kamila Bołtuć et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction. Cardiovascular diseases (CVDs) are a leading cause of death in chronically hemodialyzed (HD) patients. In this group, inflammation exerts significant impact on the prevalence of CVD morbidity and mortality. Spatial QRS-T angle is an independent and strong predictor of CV events, including sudden cardiac death (SCD), both in general population and HD patients. Pathogenesis of widened QRS-T angle is complicated and is not well established. *Objectives.* The study is aimed at evaluating whether inflammation process can contribute to the wide QRS-T angle. *Patients and Methods.* The retrospective study was performed on 183 HD patients. The control group consisted of 38 patients. Demographic, biochemical, vectorcardiographic, and echocardiographic data were evaluated in all patients. Inflammation process was expressed as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), as well as C-reactive protein (CRP). *Results.* Both NLR (3.40 vs. 1.95 ($p < 0.0001$)) and spatial QRS-T angle (50.76 vs. 93.56 ($p < 0.001$)) were higher in the examined group, compared to the control group. Similarly, CRP was higher in the examined group than in the control group (8.35 vs. 4.06 ($p < 0.001$), respectively). The QRS-T angle correlated with NLR, CRP, some structural echocardiographic parameters, parathormone (PTH), and calcium (Ca) concentrations. Multiple regression analysis showed that NLR is an independent QRS-T angle predictor ($r = 0.498$, $p = 0.0027$). The ROC curve analysis indicated the cut-off point of NLR equaled 4.59, where the sensitivity and specificity were the highest for predicting myocardial inhomogeneities expressed as widened QRS-T angle. *Conclusion.* The NLR, as an inflammation marker, may indicate myocardial inhomogeneities in HD patients.

1. Introduction

CVD is the most common cause of death in patients chronically receiving HD [1, 2]. Chronic inflammation is highly prevalent in this group and plays a prominent role in CVD morbidity and mortality [1–3]. Moreover, it seems that inflammation has a greater impact for CVD prevalence in HD patients, compared to general population [1, 2].

The spatial QRS-T angle is an independent predictor of CVD risk, including SCD, both in general population and in HD patients. Moreover, it is a death indicator for cardiovascular causes and is also an important factor for general risk of death [4–10]. The spatial QRS-T angle is measured between the vectors of ventricular depolarization and repolarization and it can be determined from standard 12-lead electrocardiogram [6, 9, 11]. Pathogenesis of widened QRS-T angle is complicated and not well established [6]. The studies show that HD patients have abnormally wide QRS-T angle [9, 10]. It is thought that inflammation can play a role in this process [12].

CRP is an acute-phase protein and the most common marker of inflammation. It is produced by macrophages and hepatocytes [13, 14]. However, in recent years, there was an increase of interest in other inflammatory indicators, including NLR [13, 15]. NLR reflects the presence of systemic inflammation [16, 17]. NLR is easy to determine and it can be

based on simple morphology. Its major benefit is a possibility for retrospective calculation [18, 19]. NLR is a quotient of an absolute neutrophil count to absolute count of leucocytes [16, 20]. The norm of NLR is still undetermined, but usually NLR ≥ 4.5 stands for increased risk of death [16, 19]. Previous studies demonstrated that higher NLR values are associated with coronary and periaortic calcification in HD patients, which is an important CVD morbidity and mortality risk factor [1].

The study is aimed at evaluating whether the inflammation process can contribute to wide QRS-T angle.

2. Patients and Methods

The retrospective study was performed on 183 ESRD patients treated by hemodialysis. The following exclusion criteria were applied: HD treatment for less than 3 months (to include only patients with ESRD), advanced neoplastic diseases reducing life expectancy to below a year, and patients displaying symptoms of acute infections at baseline (to reduce the possible influence of transient factors on the NLR value). Given that estimating the population size meeting the criteria used in our study was impossible, the sample size calculation was not performed. All available HD patients in Lublin were included. The control group included 38 patients with normal GFR values. The groups did not differ in sex and age structure.

Results of routinely performed transthoracic echocardiography and electrocardiography (ECG) (vectorcardiography (VCG)) were used. Patients underwent these examinations according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging [21] every 6 months, as described elsewhere [9]. Based on planar measurements, left ventricle stroke volume (SV), cardiac output (CO), stroke index (SI), left ventricle ejection fraction (EF), E/E', cardiac index (CI), left ventricle mass index (LVMI), left atrial volume index (LAVI), left ventricle mass (LVM), left atrial volume (LAV), left ventricle end-diastolic and end-systolic volumes (LVEDV and LVESV, respectively) were estimated. To calculate the body surface, the Gehan and George formula was used, as described in detail elsewhere [22, 23].

The digital ECG examination records, obtained with use of Cardiax device (IMED Co. Ltd., Budapest, Hungary), were used. Based on the recorded surface 12-lead resting ECG, the vectorcardiographical parameters were estimated by transforming them into Frank's orthogonal leads, according to inverse Dower matrix [24]. Using the Cardiax software, the spatial QRS-T angle was calculated from the maximum QRS and T vectors. Wider than normal QRS-T angle was established as over 116 degrees for females and over 130 degrees for males [25].

Using automated analyzers, the following biochemical parameters were examined: blood morphology, electrolytes, creatinine, Ca, PTH, CRP, and lipid profile. NLR was calculated as quotient of the absolute number of neutrophils to the absolute number of lymphocytes. These tests were carried out no more than a month prior to the echocardiographic and ECG examinations.

Table 1: Basic biochemical parameters of the examined patients.

Parameter	Mean (X) ± standard deviation (SD) or median (M) (minimum–maximum)
Age (years)	64.96 ± 10.92
Hemoglobin (g/dl)	10.45 ± 1.58
Hematocrit (%)	31.71 ± 5.04
Neutrophils ($\times 10^3/\mu$l)	4.18 ± 1.72
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu$l)	1.49 ± 0.53
Neutrophil-lymphocyte ratio	3.40 ± 1.29
C-reactive protein (mg/l)	8.35 (0.11-86.9)
Parathormone (pg/ml)	392.04 (8-1235)
Calcium (md/dl)	4.09 ± 0.36
Potassium (mEq/l)	5.12 ± 1.00
Ferritin (μg/l)	867.79 ± 482.04
Cholesterol (mg/dl)	188.3 ± 37.35
LDL cholesterol (mg/dl)	114.8 ± 30.11
HDL cholesterol (mg/dl)	43.82 ± 17.08
Triglycerides (mg/dl)	176.3 ± 59.27

Data are expressed as the mean ± SD, except for PTH and CRP, which are expressed as the median and ranges.

Table 2: Correlations of selected parameters with spatial QRS-T angle.

Parameter	r	p value
Left ventricle mass index	0.61	<0.001
Left atrial volume index	0.46	<0.001
E/E'	0.61	<0.001
Left ventricle ejection fraction	-0.675	<0.001
QRS duration	0.431	<0.001
QTc	0.54	<0.001
Neutrophil-lymphocyte ratio	0.498	<0.001
Parathormone	-0.201	0.021
Calcium	-0.349	<0.001
C-reactive protein	0.411	<0.001

The Bioethical Commission at Medical University in Lublin, Poland, approved this study with decision number: KE-0254/74/2016.

The normality of distribution of the variables was checked with the Shapiro-Wilk test. The variables with normal distribution were presented as the mean ± SD, and these which did not fulfill the normality criterion were presented as the median and range. Pearson's correlation test and multivariable logistic regression were used to the statistical analysis. The aim of the multiple regression analysis was to identify independent predictors of QRS-T angle. Due to the most accurate correlation with QRS-T angle in the Pearson

4792, 2020, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6072405 by National Health Fund in Poland, Wiley Online Library on [24/11/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

4792, 2020, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6027405 by National Health Fund in Poland, Wiley Online Library on [24/11/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Table 3: Detailed analysis of multiple regression analysis describing the dependence between QRS-T angle and parameters selected based on Pearson's correlations presented in Table 2.

$N = 183$	$R = 0.807$; $R^2 = 0.651$; corrected $R^2 = 0.633$; $F(7.136) = 36.289$; $p < 0.0001$					
	$b*$	SD of $b*$	b	SD of b	t	p
			136.142	24.211	5.623	<0.001
Left ventricle mass index (LVMI)	0.505	0.084	1.174	0.196	5.977	<0.001
Left atrial volume index (LAVI)	0.034	0.071	0.033	0.068	0.478	0.634
Left ventricle ejection fraction (EF)	-0.355	0.078	-0.861	0.189	-4.562	<0.001
Parathormone (PTH)	0.046	0.068	0.002	0.003	0.683	0.500
Neutrophil-lymphocyte ratio	-0.159	0.052	-2.646	0.865	-3.060	0.003
Calcium (Ca)	-0.053	0.068	-3.226	4.086	-0.790	0.431

SD: standard deviation.

test, left ventricle mass index, left atrial volume index, ejection fraction, PTH, NLR, and Ca were chosen to the multiple regression analysis. Due to a correlation with abovementioned variables and weak correlation with QRS-T angle in the Pearson test, other echocardiographic measurements and CRP were excluded. Also, ROC curve analysis was performed in order to determine the sensitivity, specificity, and cut-off point of NLR as a predictor of QRS-T angle. The considered level of significance was established as p value < 0.05. The entire analysis was performed with the TIBCO Software Inc. (2017) Statistica (data analysis software system), version 13 (http://statistica.io).

3. Results

There were 99 (54.1%) men and 84 (45.9%) women with an average age of 69.4 years. Patients had the following causes of kidney failure: diabetes mellitus ($n = 82$), glomerulonephritis ($n = 37$), hypertensive nephropathy ($n = 16$), polycystic kidney disease ($n = 6$), obstructive nephropathy ($n = 5$), chronic pyelonephritis ($n = 4$), and unknown/unsure ($n = 32$).

The basic biochemical parameters are presented in Table 1. Both the QRS-T angle and NLR were higher in the examined group, compared to the control group (50.76 vs. 93.56 ($p < 0.001$) and 3.40 vs. 1.95 ($p < 0.0001$), respectively). Similarly, CRP was higher in the examined group than in the control group (8.35 vs. 4.06 ($p < 0.001$), respectively).

Out of the whole group of the examined patients, 82 suffered from diabetes, 124 from hypertension, and 37 used nicotine. The following pharmacological treatment was used: ACE-I/ARB ($n = 131$), β-blockers ($n = 125$), statins ($n = 139$), and diuretics ($n = 43$).

The spatial QRS-T angle correlated with LVMI, LAVI, E/E`, EF, QRS duration, QTc, NLR, PTH, Ca, and CRP. The correlations of the abovementioned parameters with QRS-T are presented in Table 2.

Multiple regression analysis ($r = 0.81$, $p < 0.0001$) showed that NLR, but not CRP, was an independent indicator of the QRS-T angle ($p = 0.0027$). The details of the abovementioned analysis are shown in Table 3.

The ROC curves of NLR as predictor of the QRS-T spatial angle were performed. The analysis showed the AUC equal 0.601 and the sensitivity/specificity equal 0.677/0.601. The cut-off point was 4.59, so the value of NLR equal 4.59 has the biggest sensitivity and specificity. The ROC curves are presented in Figure 1 and described in details in Table 4.

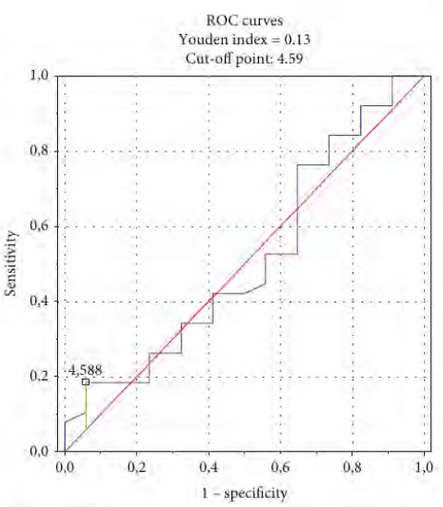


Figure 1: The ROC curves present sensitivity and specificity of NLR in predicting the spatial QRS-T angle.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study that shows the relation between inflammation process, expressed as NLR, and QRS-T angle, which is considered the indicator of myocardial inhomogeneities. Moreover, our study revealed that NLR is a better marker than CRP in predicting the widening of the spatial QRS-T angle.

Cardiovascular diseases are very common in HD patients, and SCD, especially, is the main cause of death [26]. Additionally, in HD patients, compared to the healthy controls, abnormally wide spatial QRS-T angle was observed, which affected mortality as well. Pathomechanisms between CVD and chronic kidney disease (CKD) are complicated, multifactorial, and yet not completely understood. Various

Table 4: The detailed description of ROC curve analysis.

	Area under curve	95% confidence interval (CI)	Sensitivity/specificity	Cut-off point
Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)	0.601	0.569-0.662	0.677/0.601	4.59

processes, such as vascular calcification [1], endothelial dysfunction [27], and chronic inflammation, among others, significantly contribute to development of these diseases [28]. There is a variety of inflammatory markers, such as CRP [29]; however, they are expensive and imprecise. It is difficult to obtain other inflammatory markers, like interleukin 2 (IL-2) [30] and interleukin 6 (IL-6) [6], in clinical practice, even though they might be more accurate [31]. Moreover, measuring the most common biomarker, which is CRP, with basic technique may not detect low-grade inflammatory process in patients with CKD [29]. It may explain why CRP does not correlate with the QRS-T angle. Thus, there is a need to find a simple, inexpensive, and precise marker, which can estimate the risk of CVD and SCD, especially in CKD patients treated with hemodialysis. Our study confirms that NLR can be that.

Spatial QRS-T angle is perceived as a measure of a global myocardial inhomogeneities [32]. It is a significant and independent predictor of CVD and all-cause mortality [5–8, 11, 33–37]. The results reported by Yamazaki et al. revealed that the QRS-T angle, contrary to classical cardiovascular and ECG risk factors, is the strongest marker of the increased risk of fatal cardiac incidents, including SCD [11]. Its border values differ depending on the sex, but due to different marking methods, they are not strictly standardised [9]. It is thought that abnormal spatial QRS-T angle is defined as ≥116 degrees in females and ≥130 degrees in males [6, 10, 25]. In our study, we have demonstrated that HD patients, but not healthy subjects, had increased values of the QRS-T angle. Owing to the fact that widend QRS-T angle pathogenesis in this group of patients has not been extensively investigated, there is little knowledge about it. However, it is believed that inflammatory process plays an important role in the widening of the spatial QRS-T angle and, consequently, SCD occurance in HD patients. Therefore, NLR, with the highest sensitivity and specificity among other inflammatory biomarkers, seems to be the most precise.

NLR, as a commonly available marker of inflammation, has a great prognostic value for many different conditions and diseases [1, 2, 16, 29, 38–44], including cardiovascular disorders [20, 40, 42, 45]. Previously published studies have revealed that increased NLR values are observed in patients with hypertension [45], aneurysms in ascending aorta [20], and stable coronary artery disease [42]. According to the study performed by Benites-Zapata et al., high NLR levels were associated with increased mortality in patients with acute heart failure and increased heart transplantation risk [46]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [43], psoriasis [38], vitamin D deficiency [41], which is observed in the early stages of CKD [47], and also Behcet disease [44] are also associated with elevated NLR values. Moreover, NLR correlates with coronary and thoracic periaortic calcification in ESRD [1] and is an independent factor for increased carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), reflecting arterial stiffness, as well as cardiovascular mortality in patients undergoing peritoneal dialysis (PD) [19].

NLR level ≥3.5 among HD patients [16] and ≥4.5 in general population [19] is associated with all-cause and cardiovascular mortality, which is in agreement with our examination. Thus, the NLR may be the new, easily obtained, and promising indicator of inflammation and can identify the high risk of cardiovascular diseases [16] and mortality in chronic HD patients early on [3, 16, 18]. The most common inflammatory marker, which is CRP, is not as precise as NLR [39]. Additionally, Dawood et al. did not find the correlation between CRP and the QRS-T angle [48], similarly as in our paper. It seems that NLR and CRP may determine various pathways of inflammatory condition, which is in accordance with results of Kwon et al. [15]. ROC analysis in our study showed that NLR greater than 4.59 is the best cut-off point value for an increased QRS-T angle and it is in agreement with previous studies by Durmus et al. [49] and Vano et al. [50]. Despite the fact that its pathogenesis is not fully known and needs further examination, NLR is thought to be a better indicator of myocardial inhomogeneities reflected by the wide spatial QRS-T angle than CRP, which is also consistent with other studies [16, 29, 39].

Our study has revealed that NLR is an inexpensive, easily obtained, and precise biomarker of inflammation reflecting myocardial inhomogeneities assessed as a widened QRS-T angle.

5. Limitations

This study has some limitations. Firstly, the group of patients was relatively small; nevertheless, it was big enough to conduct the above analysis. Secondly, among inflammation markers that may affect the QRS-T angle, only NLR and CRP were measured. The third limitation of this study was that certain parameters were marked only once. The assessment of NLR over time could probably positively affect its usefulness in QRS-T angle prediction in HD patients.

6. Conclusion

Inflammation may play a role in pathogenesis of myocardial inhomogeneities in HD patients. Thus, NLR as marker of inflammation and the independent predictor of spatial QRS-T angle might indicate this clinical state in the analyzed group of patients.

Data Availability

All data used and/or analyzed in the present study are presented in the manuscript or available from the corresponding author on request.

4792, 2020, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6027405 by National Health Fund in Poland, Wiley Online Library on [24/11/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was supported by the Medical University of Lublin (award number: 232; recipient: Andrzej Jaroszyński). The funding was used for data collection.

References

[1] K. Turkmen, F. Ozcicek, A. Ozcicek, E. M. Akbas, F. M. Erdur, and H. Z. Tonbul, "The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients," *Hemodialysis International*, vol. 18, no. 1, pp. 47–53, 2014.

[2] A. Ozcicek, F. Ozcicek, G. Yildiz et al., "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a possible indicator of epicardial adipose tissue in patients undergoing hemodialysis," *Archives of Medical Science*, vol. 1, no. 1, pp. 118–123, 2017.

[3] C. Catabay, Y. Obi, E. Streja et al., "Lymphocyte cell ratios and mortality among incident hemodialysis patients," *American Journal of Nephrology*, vol. 46, no. 5, pp. 408–416, 2017.

[4] C. J. W. Borleffs, R. W. C. Scherptong, S.-C. Man et al., "Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle," *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 2, no. 5, pp. 548–554, 2009.

[5] J. A. Kors, I. Kardys, I. M. van der Meer et al., "Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population," *Journal of Electrocardiology*, vol. 36, pp. 113-114, 2003.

[6] M. K. de Bie, M. G. Koopman, A. Gaasbeek et al., "Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients," *Europace*, vol. 15, no. 2, pp. 290–296, 2013.

[7] P. M. Rautaharju, C. Kooperberg, J. C. Larson, and A. LaCroix, "Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative," *Circulation*, vol. 113, no. 4, pp. 481–489, 2006.

[8] P. M. Rautaharju, C. Kooperberg, J. C. Larson, and A. LaCroix, "Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative," *Circulation*, vol. 113, no. 4, pp. 473–480, 2006.

[9] A. Jaroszyński, J. Furmaga, T. Zapolski, T. Zaborowski, S. Rudzki, and W. Dąbrowski, "The improvement of QRS-T angle as a manifestation of reverse electrical remodeling following renal transplantation in end-stage kidney disease patients on haemodialysis," *BMC Nephrology*, vol. 20, no. 1, pp. 441–448, 2019.

[10] N. J. Schoenmaker, W. F. Tromp, J. H. van der Lee, M. Offringa, J. C. Craig, and J. W. Groothoff, "Quality and consistency of clinical practice guidelines for the management of children on chronic dialysis," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 12, pp. 3052–3061, 2013.

[11] T. Yamazaki, V. F. Froelicher, J. Myers, S. Chun, and P. Wang, "Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population," *Heart Rhythm*, vol. 2, no. 1, pp. 73–78, 2005.

[12] C. Voulgari, N. Tentolouris, D. Papadogiannis et al., "Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 59, no. 2, pp. 159–165, 2010.

[13] J. C. Yombi, P. E. Schwab, and E. Thienpont, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) distribution shows a better kinetic pattern than C-reactive protein distribution for the follow-up of early inflammation after total knee arthroplasty," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 24, no. 10, pp. 3287–3292, 2016.

[14] M. K. Wasko, M. Struminski, K. Bobecka-Wesolowska, and J. Kowalczewski, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio shows faster changing kinetics than C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty," *Journal of Orthopaedic Translation*, vol. 10, pp. 36–41, 2017.

[15] J. H. Kwon, J. W. Jang, Y. W. Kim et al., "The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis," *BMC Gastroenterology*, vol. 15, no. 1, pp. 1–7, 2015.

[16] H. Li, X. Lu, R. Xiong, and S. Wang, "High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients," *Mediators of Inflammation*, vol. 2017, 8 pages, 2017.

[17] J. Kuźniar-Placek, M. Pacyna, and A. Jaroszyński, "Znaczenie wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego," *Folia Cardiologica*, vol. 11, no. 6, pp. 525–528, 2017.

[18] M. Yaprak, M. N. Turan, R. Dayanan et al., "Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients," *International Urology and Nephrology*, vol. 48, no. 8, pp. 1343–1348, 2016.

[19] X. Lu, S. Wang, G. Zhang, R. Xiong, and H. Li, "High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis," *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 43, no. 2, pp. 490–499, 2018.

[20] Ö. Cem, S. Yilmaz, A. Korkmaz, T. Fahrettin, I. Sahin, and V. Demir, "Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio in newly diagnosed nondiabetic hypertensive patients with ascending aortic dilatation," *Blood Pressure Monitoring*, vol. 21, no. 4, pp. 238–243, 2016.

[21] R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al., "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28, no. 1, pp. 1–39.e14, 2015.

[22] T. Zapolski, J. Furmaga, A. P. Wysokiński, A. Wysocka, S. Rudzki, and A. Jaroszyński, "The atrial uremic cardiomyopathy regression in patients after kidney transplantation – the prospective echocardiographic study," *BMC Nephrology*, vol. 20, no. 1, p. 152, 2019.

[23] E. A. Gehan and S. L. George, "Estimation of human body surface area from height and weight," *Cancer Chemotherapy Reports Part 1*, vol. 54, no. 4, pp. 225–235, 1970.

[24] G. E. Dower, "A lead synthesizer for the frank system to simulate the standard 12-lead electrocardiogram," *Journal of Electrocardiology*, vol. 1, no. 1, pp. 101–116, 1968.

[25] R. W. C. Scherptong, I. R. Henkens, S. C. Man et al., "Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on

4792, 2020, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6027405 by National Health Fund in Poland, Wiley Online Library on [24/11/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

sex and heart rate," *Journal of Electrocardiology*, vol. 41, no. 6, pp. 648–655, 2008.

[26] D. Jain, H. K. Aggarwal, S. Goyal, J. Sen, and S. Seth, "Evaluation of serum homocysteine level and its relation with carotid intima-media thickness in patients of chronic kidney disease," *Medical Studies*, vol. 33, no. 4, pp. 247–253, 2017.

[27] J.-i. Oyama, D. Nagatomo, G. Yoshioka et al., "The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea," *Journal of Cardiology*, vol. 67, no. 3, pp. 295–302, 2016.

[28] A. Jaroszyński, A. Jaroszyńska, T. Zaborowski, A. Drelich-Zbroja, T. Zapolski, and W. Dąbrowski, "Serum heat shock protein 27 levels predict cardiac mortality in hemodialysis patients," *BMC Nephrology*, vol. 19, no. 1, pp. 359–359, 2018.

[29] S. Kato, T. Abe, B. Lindholm, and S. Maruyama, "Neutrophil/-lymphocyte ratio: a promising prognostic marker in patients with chronic kidney disease," *Inflammation and Cell Signaling*, vol. 3, article e683, 2015.

[30] A. Laurence, C. M. Tato, T. S. Davidson et al., "Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation," *Immunity*, vol. 26, no. 3, pp. 371–381, 2007.

[31] S. X. Leng, J. E. McElhaney, J. D. Walston, D. Xie, N. S. Fedarko, and G. A. Kuchel, "ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research," *Journals of Gerontology-Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 63, no. 8, pp. 879–884, 2008.

[32] C. Voulgari, S. Pagoni, S. Tesfaye, and N. Tentolouris, "The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice," *Current Cardiology Reviews*, vol. 9, no. 3, pp. 197–210, 2013.

[33] W. Dabrowski, A. Jaroszynski, A. Jaroszynska, Z. Rzecki, T. T. Schlegel, and M. L. N. G. Malbrain, "Intra-abdominal hypertension increases spatial QRS-T angle and elevates ST-segment J-point in healthy women undergoing laparoscopic surgery," *Journal of Electrocardiology*, vol. 50, no. 2, pp. 214–222, 2017.

[34] A. TorbalDe, J. A. Kors, G. Van Herpen et al., "The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain," *Cardiology*, vol. 101, no. 4, pp. 199–207, 2004.

[35] Z.-m. Zhang, R. J. Prineas, D. Case, E. Z. Soliman, P. M. Rautaharju, and ARIC Research Group, "Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study)," *American Journal of Cardiology*, vol. 100, no. 5, pp. 844–849, 2007.

[36] W. Whang, D. Shimbo, E. B. Levitan et al., "Relations between QRS|T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)," *American Journal of Cardiology*, vol. 109, no. 7, pp. 981–987, 2012.

[37] T. Zapolski, A. Jaroszyński, A. Drelich-Zbroja et al., "Left atrial volume index as a predictor of ventricle repolarization abnormalities in adult dialyzed patients," *Hemodialysis International*, vol. 16, no. 2, pp. 220–232, 2012.

[38] M. Yurtdaş, Y. T. Yaylali, Y. Kaya, M. Özdemir, İ. Özkan, and N. Aladağ, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis," *Echocardiography*, vol. 31, no. 9, pp. 1095–1104, 2014.

[39] E. Zhang, M. Gao, J. Gao et al., "Inflammatory and hematological indices as simple, practical severity predictors of microdysfunction following coronary intervention: a systematic review and meta-analysis," *Angiology*, vol. 71, no. 4, pp. 349–359, 2020.

[40] M. Doıan, A. Akyel, T. Çimen et al., "Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and saphenous vein graft disease in patients with coronary bypass," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 21, no. 1, pp. 25–29, 2013.

[41] E. M. Akbas, A. Gungor, A. Ozcicek, N. Akbas, S. Askin, and M. Polat, "Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio," *Archives of Medical Science*, vol. 4, no. 4, pp. 721–727, 2016.

[42] O. K. Uysal, C. Turkoglu, D. Y. Sahin et al., "The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 21, no. 4, pp. 329–333, 2015.

[43] M. López-Sánchez, J. Dorca, and S. Santos, "Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review," *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 13, pp. 3651–3662, 2018.

[44] Z. Zhang, Q. Su, L. Zhang, Z. Yang, Y. Qiu, and W. Mo, "Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Behcet disease," *Medicine*, vol. 98, no. 52, article e18443, 2019.

[45] M. Karaman, S. Balta, S. A. AY et al., "The comparative effects of valsartan and amlodipine on VWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension," *Clinical and Experimental Hypertension*, vol. 35, no. 7, pp. 516–522, 2013.

[46] V. A. Benites-Zapata, A. V. Hernandez, V. Nagarajan, C. A. Cauthen, R. C. Starling, and W. H. Wilson Tang, "Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure," *American Journal of Cardiology*, vol. 115, no. 1, pp. 57–61, 2015.

[47] H. K. Aggarwal, D. Jain, A. Mittal, S. Pawar, and R. Ver, "The prevalence of vitamin D deficiency in pre-dialysis patients with chronic kidney disease," *Medical Studies*, vol. 2, pp. 75–81, 2015.

[48] F. Z. Dawood, F. Khan, M. P. Roediger et al., "Electrocardiographic spatial QRS-T angle and incident cardiovascular disease in HIV-infected patients (from the Strategies for the Management of Antiretroviral Therapy [SMART] study)," *The American Journal of Cardiology*, vol. 111, no. 1, pp. 118–124, 2013.

[49] E. Durmus, T. Kivrak, F. Gerin, M. Sunbul, I. Sari, and O. Erdogan, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 105, no. 6, pp. 606–613, 2015.

[50] Y.-A. Vano, S. Oudard, M.-A. By et al., "Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: fact or fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients," *PLoS One*, vol. 13, no. 4, article e0195042, 2018.

4792, 2020, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6027405 by National Health Fund in Poland, Wiley Online Library on [24/11/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

International Urology and Nephrology
https://doi.org/10.1007/s11255-025-04817-3

NEPHROLOGY – ORIGINAL PAPER

Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor

Kamila Bołtuć-Dziugieł[1] · Robert Dziugieł[1] · Joanna Roskal-Wałek[1,2] · Agnieszka Bociek[1] · Sylwia Terpiłowska[3] · Wojciech Dąbrowski[4] · Andrzej Jaroszyński[1]

Received: 3 April 2025 / Accepted: 29 September 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Purpose End-stage renal disease (ESRD) patients undergoing hemodialysis (HD) face a significantly higher risk of cardiovascular-related mortality compared to the general population. Osmotic stress, defined as the strain caused by rapid shifts in plasma solute concentration, occurs during HD and places additional burden on the cardiovascular system. Our study aimed to assess the effect of this HD-induced osmotic stress on cardiovascular parameters.

Methods A total of 46 ESRD patients treated with HD were included in the study. For each patient, plasma osmolality, blood pressure, digital electrocardiography, and subendocardial viability ratio (SEVR) were measured before and after a single HD session.

Results Plasma osmolality decreased by 18.59 mOsm/kg (5.8%) after a single HD session ($p < 0.0001$), reflecting HD-related osmotic stress. A prolongation of the corrected QT (QTc) interval by 8.0 ms ($p = 0.0001$) and an improvement in SEVR by 14.5% ($p = 0.0004$) were also observed. Changes in plasma osmolality correlated with alterations in QTc interval ($r = 0.434$, $p = 0.005$), urea ($r = 0.461$, $p = 0.002$), and SEVR ($r = -0.439$, $p = 0.004$), among others. Multiple regression analysis identified osmolality change as an independent predictor of SEVR and QTc interval changes. Interestingly, changes in urea were not significant, possibly due to urea rebound or other osmotic factors.

Conclusion Our study revealed that changes in plasma osmolality are reliable predictors of the QTc interval and SEVR. Interestingly, changes in urea were not significant, possibly due to the phenomenon of "urea rebound" or the influence of other osmotic factors. Hemodialysis-related osmotic changes appear to affect cardiovascular parameters, potentially predisposing patients to cardiac events.

Keywords Osmotic stress · Cardiovascular parameters · Hemodialysis · QTc interval

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is an increasing global health issue primarily fueled by factors like obesity, hypertension, and diabetes mellitus [1–3]. The prediction that CKD will be the 5th leading cause of years of life lost by 2040 indicates a concerning rise in its impact on mortality and public health [4]. There is a reciprocal relationship between CKD and cardiovascular disease. The risk of cardiovascular mortality is much greater in patients undergoing hemodialysis (HD) compared to the general population, and it is the highest among other comorbid conditions [5, 6].

At the molecular level, the detrimental effects of plasma hyperosmolality arise primarily from cellular dehydration, protein destabilization, disruption of intracellular ion homeostasis, and metabolic dysregulation. These changes

✉ Kamila Bołtuć-Dziugieł
kbdziugiel@gmail.com

1 Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, 25-317 Kielce, Poland

2 Ophthalmology Clinic, Voivodeship Regional Hospital, 25-736 Kielce, Poland

3 Department of Surgical Medicine with the Laboratory of Medical Genetics, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, 25-317 Kielce, Poland

4 First Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital No. 4, 20-090 Lublin, Poland

Published online: 09 October 2025

can trigger apoptotic pathways, promote endothelial dysfunction, and increase oxidative stress, particularly impairing cardiac and renal function [7]. Plasma hyperosmolality has been shown to significantly increase mortality in patients with acute coronary syndrome [8] and is also considered predictive of short-term outcomes in patients undergoing coronary stenting [9].

Physiologically, the kidneys play a central role in maintaining osmolality and are especially vulnerable to disturbances in this balance. Patients with end-stage renal disease (ESRD) on HD, particularly those with minimal or absent residual kidney function, have a diminished ability to regulate water balance in response to arginine vasopressin (AVP). AVP is the key hormone that preserves plasma osmolality by promoting renal water reabsorption when osmolality rises [10, 11]. Assessment of plasma osmolality should ideally be performed using cryoscopy, which is considered the gold standard method [12, 13]. Whereas the normal range for plasma osmolality in the general population is 275–290 mOsm/kg, ESRD patients on HD typically present with elevated pre-dialysis levels between 291 and 339 mOsm/kg. During HD, plasma osmolality can decrease by as much as 33 mOsm/kg [14, 15]. Osmotic stress not only impairs kidney function but may also compromise cardiac performance, increasing the risk of malignant arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) [7, 9, 16]. Nevertheless, the mechanisms linking changes in plasma osmolality with cardiac risk remain incompletely understood, underscoring the need for further investigation.

The aim of our study was to assess the effects of changes in osmolality on electrocardiographic parameters associated with cardiovascular risk.

Methods

Between March 2022 and May 2022, a prospective observational study took place at the Provincial General Hospital in Kielce. The Bioethical Commission at Jan Kochanowski University in Kielce approved this study (6/2022), which adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Before participation, all individuals provided written informed consent.

Adult patients with ESRD treated with HD were admitted into the study. The exclusion criteria were HD lasting less than 3 months, advanced neoplastic disease, severe liver damage, recent myocardial infarction or a stroke, and cardiac arrhythmias such as atrial fibrillation. Also, severe infection or exacerbation of a chronic disease within 1 month before the study excluded the patient from participating in the study.

Each patient underwent a full range of examinations that were assessed twice, before and after HD. To determine the plasma osmolality, blood samples were taken immediately before and after HD from either arteriovenous fistula or vascular catheter. Plasma osmolality was measured using Osmometr 800 CLG (Trident-Med s.c. Warsaw, Poland). From the obtained blood samples, several biochemical parameters were estimated. The patient's body weight was measured at two times points: before and after the HD. The volume of ultrafiltration was measured and recorded post-HD.

Cardiax device (IMED Co Ltd., Budapest, Hungary) was used to obtain a surface 12-lead resting electrocardiograms (ECGs) with derived vectocardiograms (VCGs). Each recording lasted 1 min and was then automatically averaged to form a single beat, which was subsequently transformed into three orthogonal leads (*X*, *Y*, *Z*) using the inverse Dower method [17, 18]. Subsequently, the spatial QRS-T angle was automatically possessed from the maximum spatial QRS and T vectors. As the correct value, values below 100° for men and 90° for women were accepted [17, 19–21]. Moreover, from the Cardiax commercial software, corrected QT (QTc) interval was obtained using the Bazzet formula. A QTc interval exceeding 440 ms in males and 460 ms in females was considered prolonged.

The following parameters were determined using the AtCor Sphygmocor Xcel device (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia): brachial systolic blood pressure, brachial diastolic blood pressure, central systolic blood pressure, central diastolic blood pressure, central pulse pressure, and central mean pressure. In addition, the subendocardial viability ratio (SEVR) was determined by non-invasive pulse wave analysis. It was recorded in the carotid artery by pressing the tonometer against the patient's neck at the strongest pulse point. It is one of the few acknowledged devices that ensure ease of measurement, repeatability with a relatively low cost [22].

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the data. Continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed data, or as median with interquartile ranges (IQR) for non-normally distributed data. The Shapiro–Wilk test was used to assess the distribution of the variables. For variables with a normal distribution, the Student's *t* test was used. For variables with a non-normal distribution, the Wilcoxon signed-rank test was used. Depending on the data distribution, either the Pearson or Spearman correlation coefficient was calculated. Multiple stepwise regression analysis was performed to estimate the potential influence of plasma osmolality on the changes in selected cardiovascular parameters. A p value < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were

performed using STATISTICA 13 software (TIBCO Software Inc., Tulsa, OK, USA).

Results

Characteristics of the study group

A total of 48 chronically hemodialyzed patients (25 women and 23 men) were initially included in the study. Two participants did not finish the study due to health reasons; therefore, 46 patients (23 women and 23 men) were ultimately included in the study. Among the included patients, the causes of ESRD were diabetes mellitus ($n=10$), glomerulonephritis ($n=9$), hypertension ($n=15$), polycystic kidney disease ($n=4$), vasculitis ($n=2$), and unknown/uncertain causes ($n=6$). The baseline characteristics of the group are presented in Table 1.

Effect of hemodialysis on the osmolality, and biochemical and cardiovascular parameters

The impact of the HD session on biochemical parameters is depicted in Table 2. Plasma osmolality, body weight, urea, and creatinine levels significantly decreased post-dialysis. As expected, a significant reduction in potassium and phosphorus levels was noted after HD, whereas a significant increase in both hemoglobin and hematocrit levels after HD was observed. Calcium and C-reactive protein (CRP) showed a small but statistically significant increase post-HD.

Both the corrected QT (QTc) interval and the SEVR improved after the HD session. There was also a significant increase in heart rate (HR) and a decrease in central systolic pressure. The mean changes in spatial QRS-T angle, QRS duration, and index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) were not significant ($p>0.05$).

Table 1 Baseline characteristics of the study group

Patients' characteristics	Summary statistics
Gender	
Females (%)	23 (50%)
Males (%)	23 (50%)
Age (years)	
Mean (SD)	60.71 ± 13.11
HD duration (years)	
Mean (SD)	4.29 ± 3.25
Ultrafiltration volume (l)	
Mean (SD)	2.22 ± 1.06
Kt/v	
Mean (SD)	1.64 ± 0.31

HD hemodialysis, *SD* standard deviation

Analysis of the correlation between osmolality and selected parameters

Changes in plasma osmolality correlated with changes in the spatial QRS-T angle, QRS duration, QTc interval, urea levels, central mean pressure, and SEVR. The correlations between these parameters and changes in osmolality are presented in Table 3. However, there were no significant correlations between changes in urea levels and the other parameters listed.

The results of the multiple regression analysis, showing the independent variables influencing the estimated SEVR and QTc interval parameters, are presented in Tables 4 and 5, respectively. Osmolality and heart rate (HR) were identified as independent predictors of SEVR, while osmolality was the only independent predictor of the QTc interval. In all the multiple regression analyses, changes in urea levels were not found to be significant.

Discussion

Our study revealed several noteworthy findings. Changes in osmolality emerged as potential independent predictors of changes in SEVR and the QTc interval following HD. In contrast, no significant correlations were observed between urea and the cardiovascular parameters.

To the best of our knowledge, this is the first time a reverse relationship between changes in osmolality and SEVR has been observed. Additionally, changes in osmolality were predictors of SEVR among the HR changes. SEVR, also known as the Buckberg index, reflects the balance between the myocardial oxygen supply and demand [23], and consequently may provide an indirect prognostic value in assessing long-term cardiovascular risk. This parameter can be calculated by dividing the diastolic pressure–time index (DPTI) with the systolic pressure–time index (SPTI). DPTI is a crucial determinant of subendocardial perfusion, representing myocardial oxygen supply [24], when SPTI reflects myocardial oxygen demand. A higher SPTI value indicates greater myocardial oxygen consumption and an increased risk of myocardial ischemia [25]. Subendocardial myocardial perfusion relies almost entirely on diastolic coronary perfusion and the duration of diastole, both of which are reflected by the DPTI. Thus, a low SEVR value indicates a significant imbalance between myocardial oxygen supply and demand, suggesting reduced subendocardial myocardial perfusion [24]. Onofrei et al. in their recent study observed that age and abdominal circumference were independent predictors of SEVR in the group of hypertensive patients [26]. There is an inverse relationship between SEVR and cardiovascular risk, such that lower SEVR values are linked to higher cardiovascular risk and poorer prognosis,

Table 2 Effect of hemodialysis on plasma osmolality, weight, and selected biochemical and cardiovascular parameters

Parameter	Before HD	After HD	*p* value
Plasma osmolality (mOsm/kg)	320.98 ± 9.23	302.39 ± 7.29	< **0.0001**
Weight (kg)	74.45 (66.10–93.00)	72.45 (64.00–88.00)	< **0.0001**
Urea (mg/dl)	122.80 (105.40–142.60)	34.65 (26.80–45.60)	< **0.0001**
Creatinine (mg/dl)	7.30 (6.19–9.34)	2.50 (2.00–3.35)	< **0.0001**
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	6.85 (5.00–8.90)	21.95 (19.50–33.10)	< **0.0001**
Hemoglobin (g/dl)	10.83 ± 1.19	11.37 ± 1.24	**0.012**
Hematocrit (%)	31.44 ± 4.89	34.20 ± 4.03	**0.002**
Sodium (mmol/l)	138.21 ± 2.46	137.97 ± 2.14	0.678
Potassium (mmol/l)	5.62 ± 0.66	4.24 ± 0.52	< **0.0001**
Calcium (mg/dl)	8.83 ± 0.91	9.15 ± 0.98	**0.008**
Phosphorus (mg/dl)	6.15 ± 1.57	3.87 ± 1.34	< **0.0001**
Magnesium (mmol/l	1.07 ± 0.45	1.01 ± 0.38	0.315
CRP (mg/l)	8.45 ± 9.27	9.3 ± 8.54	**0.003**
Spatial QRS-T angle (°)	69.00 (47.00–126.00)	68.00 (46.00–142.00)	0.267
QTc interval (ms)	449.00 (436.00–469.00)	458.00 (444.00–476.00)	**0.0001**
QRS duration (ms)	71.50 (47.00–126.00)	75.00 (46.00–136.00)	0.307
iCEB	6.22 (3.54–9.06)	6.12 (3.44–9.43)	0.495
SEVR (%)	121.50(101.00–148.00)	136.00(122.00–170.00)	**0.0004**
HR (bpm)	69.59 ± 10.26	75.22 ± 11.09	< **0.0001**
Brachial systolic pressure (mmHg)	148.67 ± 26.57	143.09 ± 28.21	0.12
Brachial diastolic pressure (mmHg)	81.43 ± 14.83	81.07 ± 15.74	0.84
Central systolic pressure (mmHg)	135.54 ± 23.51	127.63 ± 25.04	**0.017**
Central diastolic pressure (mmHg)	82.78 ± 14.90	82.13 ± 16.01	0.733
Central mean pressure (mmHg)	104.15 ± 18.14	100.59 ± 18.70	0.166
End systolic pressure (mmHg)	120.02 ± 21.16	117.07 ± 22.23	0.287

Values in bold indicate statistically significant differences (p<0.05)

Data in brackets are presented as mean (SD) or median with interquartile ranges (IQR) between the first and third quartiles

HD hemodialysis, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *CRP* C-reactive protein, *QTc interval* correlated QT interval, *SEVR* subendocardial viability ration, *iCEB* index of cardio-electrophysiological balance, *HR* heart rate, *bpm* beats per minute.

Table 3 Correlations of selected parameters with the changes of plasma osmolality

	Δ parameter	*r*	*p* value
Δ Osmolality	Δ QRS-T angle	− 0.325	0.038
	Δ QRS duration	− 0.362	0.020
	Δ QTc interval	0.434	0.005
	Δ Urea	0.461	0.002
	Δ Central mean pressure	0.379	0.014
	Δ SEVR	− 0.439	0.004

Delta—the differences between post vs. pre-HD session values

SEVR subendocardial viability ratio

particularly in patients with diabetes or chronic kidney disease [27–30]. In our study, we observed the lowest SEVR value before HD, with an increase occurring after the HD session. These results are consistent with those of a previous study [31]. Koskela et al. reported that patients with CKD and low SEVR are at increased risk of impaired myocardial oxygen demand. Consistent with our findings, they also documented the statistical correlation between SEVR and HR [32]. Moreover, Dębowska et al. observed a strong correlation between the magnitude of SEVR increase and the decrease of overhydration at the end of HD the session. The group of investigators also explained the reason why SEVR tends to increase during HD. According to their study, SEVR increases during dialysis primarily due to a reduction in the overall workload on the left-ventricular muscle, rather than an increase in myocardial perfusion [31].

Osmolality reflects the concentration of solutes in the blood, which influences fluid balance and cellular function. High osmolality indicates a higher solute concentration, often associated with fluid overload or dehydration, both of which significantly affect cardiovascular function [7]. During HD, the removal of excess solutes and fluid alters cardiovascular dynamics. As osmolality decreases, fluid shifts from the interstitial and intracellular spaces into the

Table 4 Factors influencing changes of the QTc interval estimated by multivariate stepwise regression analysis

Dependent variable: Δ QTc interval
$R = 0.376$; $R^2 = 0.141$; corrected
$R^2 = 0.101$; $F(2.43) = 3.532$; $p < 0.038$

	*b**	SD of *b**	*b*	SD of *b*	*t*	*p* value
			2.579432	4.263822	0.60496	0.548
Δ Osmolality	− 0.353419	0.148168	− 0.397970	0.166845	− 2.38526	**0.022**
Δ Central mean pressure	− 0.271745	0.148168	− 0.097598	0.053215	− 1.83404	0.084

Values in bold indicate statistically significant differences (p<0.05)

Delta—the differences between post vs. pre-HD session values

QTc correlated QT, *SD* standard deviation

Table 5 Factors influencing changes of the SEVR estimated by multivariate stepwise regression analysis

Dependent variable: Δ SEVR
$R = 0.368$; $R^2 = 0.136$; corrected
$R^2 = 0.096$; $F(2.44) = 3.455$;
$p < 0.04$

	*b**	SD of *b**	*b*	SD of *b*	*t*	*p* value
			728.7343	231.8065	3.14372	0.002985
Δ Central mean pressure	− 0.121089	0.140223	− 0.1924	0.2228	− 0.86355	0.392520
Δ Osmolality	− 0.351880	0.140223	− 1.8992	0.7568	− 2.50942	**0.012**
Δ Heart rate	0.38999	0.116577	2.3114	0.8017	3.42565	**< 0.001**

Delta—the differences between post vs. pre-HD session values

SEVR subendocardial viability ratio, *SD* standard deviation

vascular compartment, which may reduce cardiac workload and thereby improve SEVR, indicating better myocardial efficiency and perfusion. However, osmolality-driven fluid shifts represent only one part of a more complex hemodynamic and neurohormonal response to HD. Rapid electrolyte changes (particularly in potassium, calcium, and sodium) can directly affect myocardial excitability and repolarization, influencing QTc duration. In parallel, HD is known to activate the sympathetic nervous system, which increases HR and vascular tone and may modulate SEVR. Endothelial function can also be also affected, as shifts in shear stress and oxidative stress during HD can alter vascular reactivity and myocardial oxygen delivery. These interacting mechanisms likely contribute, along with changes in osmolality, to shaping cardiovascular responses during HD [33, 34].

SCD is the leading cause of mortality in patients treated with HD [35]. QTc prolongation after HD may predispose to ventricular arrhythmias by enhancing repolarization instability through electrolyte shifts, osmotic and hemodynamic stress, and sympathetic activation, thereby contributing to the elevated risk of SCD in this population [36]. In our study, consistent with the previous reports, we observed a prolongation of the QTc interval after the HD session [21, 37–40]. Interestingly, while an increase in plasma osmolality alone can impair cardiac function and elevate mortality risk [41], osmolality in our cohort—and typically during HD—declined by approximately 18–33 mOsm/kg [42]. This creates a paradox, as QTc may still lengthen despite decreases in plasma osmolality, suggesting that additional mechanisms are involved. Supporting the role of osmolality in cardiac electrophysiology, Dąbrowski et al. demonstrated that in patients with isolated traumatic brain injury, plasma hyperosmolality exceeding 313 mOsm/kg significantly increased the risk of QTc prolongation, while osmolality above 310 mOsm/kg during osmotic infusion elevated the risk of atrial fibrillation [43]. Taken together, these findings imply that QTc dynamics during HD are likely driven by multifactorial processes, involving osmotic and ionic (electrolyte) shifts as well as neurohormonal responses.

One of the main osmotic substances is sodium; however, we did not observe significant changes in its levels after HD. Despite the significant correlations between plasma osmolality and several cardiovascular parameters, surprisingly, no significant correlation was observed between urea, the primary osmotic agent, and any cardiovascular parameters. The lack of correlation between urea and cardiovascular parameters may be partially explained by the influence of other osmotic factors, likely uremic toxins or metabolic byproducts, which are not routinely examined in clinical practice. They may not be easily removed during HD, and

their accumulation may contribute to a widened osmotic gap, consequently exacerbating osmotic stress and adding to the cardiovascular burden [44–47]. Another possible explanation may lie in the distinct compartmental kinetics of urea during HD. Urea is considered a "non-effective" osmol that equilibrates rapidly between intracellular and extracellular compartments. However, this equilibrium is not immediate, especially during the rapid shifts induced by HD. The phenomenon known as "urea rebound" reflects a post-dialysis redistribution of urea from tissues back into the plasma, leading to a discrepancy between measured plasma urea and the actual systemic burden during HD [48]. This may obscure potential correlations with cardiovascular changes, which are more acutely influenced by real-time hemodynamic and osmotic shifts rather than by delayed urea redistribution. The pathophysiological mechanisms underlying this finding require further investigation, including plasma urea measurements at additional time points during HD session.

Future studies should investigate HD-induced osmotic stress in larger cohorts with extended follow-up and repeated sessions to better clarify its impact on cardiovascular risk. Exploring additional factors, such as electrolyte shifts, other osmotic agents, and neurohormonal responses, could further deepen mechanistic understanding and identify potential targets for intervention. Greater emphasis should be placed on the dynamic changes in calcium, potassium, and bicarbonate, as these electrolytes play a central role in myocardial excitability and repolarization. Importantly, combining low calcium and potassium with high bicarbonate dialysate should be avoided, as such interactions may potentiate arrhythmogenic risk [49]. Future interventional trials may be particularly valuable in testing whether modifying dialysis prescriptions (e.g., adjusting electrolyte composition or targeting osmotic shifts) can mitigate cardiovascular risks. From a clinical perspective, monitoring plasma osmolality alongside the QTc interval and SEVR may help guide personalized HD prescriptions, optimize ultrafiltration, and improve risk stratification to reduce cardiac complications.

Limitations of the study

This study has some limitations. First, the relatively small sample size (n = 46) restricts the generalizability of the findings and reduces the statistical power, particularly for subgroup analyses. Second, as this was a single-session study, temporal relationships between the observed changes cannot be fully established, and the long-term cardiovascular consequences remain unknown. Third, while the estimated cardiovascular parameters provide valuable insights, they are surrogate markers that are primarily used in research contexts rather than routine clinical practice. Importantly, no follow-up data were available to assess clinical outcomes, such as arrhythmias, major cardiac events, or mortality. Another limitation concerns the lack of mechanistic insights—specifically, the absence of a clear explanation as to why urea changes, despite being a primary osmotic agent, were not significantly associated with the outcomes. Finally, potential confounding factors—including concomitant medications, the rate of fluid removal, and the composition of the dialysate—were not fully controlled and should be acknowledged.

Conclusions

Changes in plasma osmolality after an HD session, but not changes in urea, are reliable predictors of cardiovascular risk parameters, including SEVR and the QTc interval. HD-related osmotic changes were found to influence cardiovascular parameters, potentially predisposing patients to cardiac events.

Author contributions Conceptualization: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Joanna Roskal-Wałek, Agnieszka Bociek, and Andrzej Jaroszyński; data curation: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Robert Dziugieł, Joanna Roskal-Wałek, Agnieszka Bociek, and Sylwia Terpiłowska; investigation: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Robert Dziugieł, Joanna Roskal-Wałek, Agnieszka Bociek, and Sylwia Terpiłowska; methodology: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Joanna Roskal-Wałek, Agnieszka Bociek, Sylwia Terpiłowska, and Andrzej Jaroszyński.; project administration: Andrzej Jaroszyński; supervision: Wojciech Dąbrowski and Andrzej Jaroszyński; validation: Andrzej Jaroszyński; writing—original draft: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Robert Dziugieł, and Andrzej Jaroszyński; writing—review and editing: Kamila Bołtuć-Dziugieł, Wojciech Dąbrowski, and Andrzej Jaroszyński. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding This work was supported by Jan Kochanowski University, Kielce, Poland (Grant SUPB.RN.23.025 to A.J).

Data availability Data are provided within the manuscript.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee at which the studies were conducted (approval number 6/2022) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons

licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

References

1. Charles C, Ferris AH (2020) Chronic kidney disease. Prim Care Clin Off Pract 47:585–595. https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001
2. Flagg AJ (2018) Chronic renal therapy. Nurs Clin N Am 53:511–519. https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.07.002
3. Said S, Hernandez GT (2014) The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. J Nephropathol 3:99–104. https://doi.org/10.12860/jnp.2014.19
4. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M et al (2018) Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. Lancet 392:2052–2090. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5
5. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z (2008) Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Clin J Am Soc Nephrol 3:505–521. https://doi.org/10.2215/CJN.03670807
6. Takahama H, Kitakaze M (2017) Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. Am J Physiol Heart Circ Physiol 313:715–721. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00215.2017
7. Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, Bielacz M, Sołek-Pastuszka J, Kotfis K et al (2021) Potentially detrimental effects of hyperosmolality in patients treated for traumatic brain injury. J Clin Med. https://doi.org/10.3390/jcm10184141
8. Aggeli IK, Kapogiannatou A, Paraskevopoulou F, Gaitanaki C (2021) Differential response of cardiac aquaporins to hyperosmotic stress; salutary role of aqp1 against the induced apoptosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 25:313–325. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24397
9. Rohla M, Freynhofer MK, Tentzeris I, Farhan S, Wojta J, Huber K et al (2014) Plasma osmolality predicts clinical outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 3:84–92. https://doi.org/10.1177/2048872613516018
10. Baylis PH (1987) Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.253.5.r671
11. Singh AT, Causland FRM (2017) Osmolality and blood pressure stability during hemodialysis. HHS Public Access Semin Dial 30:506–517. https://doi.org/10.1111/sdi.12629
12. Kültz D (2004) Hyperosmolality triggers oxidative damage in kidney cells. Proc Natl Acad Sci U S A 101:9177–9178. https://doi.org/10.1073/pnas.0403241101
13. Sweeney TE, Beuchat CA (1993) Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.264.3.r469
14. Shimizu K, Kurosawa T, Sanjo T (2008) Effect of hyperosmolality on vasopressin secretion in intradialytic hypotension: a mechanistic study. Am J Kidney Dis 52:294–304. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.024
15. Cernaro V, Lacquaniti A, Lorenzano G, Loddo S, Romeo A, Donato V et al (2012) Apelin, plasmatic osmolality and hypotension in dialyzed patients. Blood Purif 33:317–323. https://doi.org/10.1159/000337104
16. Svenmarker S, Claesson Lingehall H, Malmqvist G, Appelblad M (2024) Plasma hyperosmolality during cardiopulmonary bypass is a risk factor for postoperative acute kidney injury: results from double blind randomised controlled trial. Perfus (United Kingdom) 0:1–9. https://doi.org/10.1177/02676591241240726
17. Cortez DL, Schlegel TT (2010) When deriving the spatial QRS-T angle from the 12-lead electrocardiogram, which transform is more Frank: regression or inverse Dower? J Electrocardiol 43:302–309. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.03.010
18. Edenbrandt L, Pahlm O (1988) Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. J Electrocardiol 21:361–367. https://doi.org/10.1016/0022-0736(88)90113-6
19. Rautaharju PM, Prineas RJ, Wood J, Zhang ZM, Crow R, Heiss G (2007) Electrocardiographic predictors of new-onset heart failure in men and in women free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis in Communities [ARIC] study). Am J Cardiol 100:1437–1441. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.036
20. Borleffs CJW, Scherptong WCR, Man SC, Van Welsenes GH, Bax JJ et al (2009) Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. Circ Arrhythm Electrophysiol 2:548–554. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859108
21. Jaroszynski A, Wysokinski A, Bednarek-Skublewska A, Glowniak A, Ksiazek P, Sodolski T et al (2010) The effect of a single dialysis session on spatial QRS-T angle in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 25:3723–3729. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq247
22. Xie H, Gao L, Fan F, Gong Y, Zhang Y (2024) Research progress and clinical value of subendocardial viability ratio. J Am Heart Assoc 13:1–12. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032614
23. Hoffman JIE, Buckberg GD (2014) The myocardial oxygen supply:demand index revisited. J Am Heart Assoc 3:1–11. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000285
24. Merkus D, Kajiya F, Vink H, Vergroesen I, Dankelman J, Goto M et al (1999) Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. Circulation 100:75–81. https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.1.75
25. Namasivayam M, Adji A, O'Rourke MF (2011) Influence of aortic pressure wave components determined noninvasively on myocardial oxygen demand in men and women. Hypertension 57:193–200. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160200
26. Aursulesei Onofrei V, Ceasovschih A, Anghel RC, Roca M, Marcu DTM, Adam CA et al (2023) Subendocardial viability ratio predictive value for cardiovascular risk in hypertensive patients. Medicina (Kaunas). https://doi.org/10.3390/medicina59010024
27. Siwicka-Gieroba D, Robba C, Poleszczuk J, Debowska M, Waniewski J, Badenes R et al (2021) Changes in subendocardial viability ratio in traumatic brain injury patients. Brain Connect 11:349–358. https://doi.org/10.1089/brain.2020.0850
28. Di Micco L, Salvi P, Bellasi A, Sirico ML, Di Iorio B (2013) Subendocardial viability ratio predicts cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. Blood Purif 36:26–28. https://doi.org/10.1159/000350582
29. Laugesen E, Høyem P, Fleischer J, Kumarathas I, Knudsen ST, Hansen KW et al (2016) Reduced subendocardial viability ratio is associated with unfavorable cardiovascular risk profile in women with short duration of type 2 diabetes. Am J Hypertens 29:1165–1172. https://doi.org/10.1093/ajh/hpw066
30. Jekell A, Kalani M, Kahan T (2022) Skin microvascular reactivity and subendocardial viability ratio in relation to dyslipidemia and

signs of insulin resistance in non-diabetic hypertensive patients. Microcirculation 29:1–9. https://doi.org/10.1111/micc.12747
31. Debowska M, Poleszczuk J, Dabrowski W, Wojcik-Zaluska A, Zaluska W, Waniewski J (2018) Impact of hemodialysis on cardiovascular system assessed by pulse wave analysis. PLoS ONE 13:e0206446. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206446
32. Koskela JK, Vääräniemi K, Tahvanainen AMH, Mustonen J, Mäkelä S, Tikkakoski AJ et al (2022) Disparate information provided by pulse wave velocity versus other measures of aortic compliance in end-stage renal disease. Nephron 146:11–21. https://doi.org/10.1159/000518174
33. Boero R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F (2001) Sympathetic nervous system and chronic renal failure. Clin Exp Hypertens 23:69–75. https://doi.org/10.1081/CEH-100001198
34. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M (2000) Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Circulation 101:1002–1006. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.9.1002
35. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA (2011) Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. Am J Kidney Dis 57:921–929. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.376
36. Antoniou CK, Dilaveris P, Manolakou P, Galanakos S, Magkas N, Gatzoulis K et al (2017) QT prolongation and malignant arrhythmia: how serious a problem? Eur Cardiol Rev 12:112–120. https://doi.org/10.15420/ecr.2017:16:1
37. Sohal PM, Goeal A, Gupta D, Aslam N (2019) Effect of hemodialysis on corrected QT interval and QTc dispersion. Indian J Nephrol. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN
38. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sato H, Nagata K et al (2019) Changes in QTc interval in long-term hemodialysis patients. PLoS ONE 14:1–10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209297
39. Nie Y, Zou J, Liang Y, Shen B, Liu Z, Cao X et al (2016) Electrocardiographic abnormalities and QTc interval in patients undergoing hemodialysis. PLoS ONE 11:1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155445
40. Valentim B, Pereira A, Coelho P, Pereira T (2013) Study of ventricular electrical systole in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis. Arq Bras Cardiol 100:261–268. https://doi.org/10.5935/abc.20130063
41. Briongos Figuero S, Jiménez-Mena M, Ortega Marcos J, Camino López A, Fernández Santos S, De La Cal Segura T et al (2014) Dehydration and serum hyperosmolarity as new predictors of mortality after acute coronary syndrome. Int J Cardiol 172:e472–e474. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.033
42. Causland FWS (2015) Association of predialysis calculated plasma osmolarity with intradialytic blood pressure decline. Am J Kidney Dis 66:499–506. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801473.The
43. Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, Badenes R, Bialy M, Iwaniuk P et al (2020) Plasma hyperosmolality prolongs QTc interval and increases risk for atrial fibrillation in traumatic brain injury patients. J Clin Med 9:1293. https://doi.org/10.3390/jcm9051293
44. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A et al (2020) Dialysis-induced cardiovascular and multiorgan morbidity. Kidney Int Rep 5:1856–1869. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.031
45. Ghoshal S, Parikh A (2021) Dialysis-associated neurovascular injury (DANI) in acute brain injury: practical considerations for intermittent dialysis in the neuro-ICU. Clin J Am Soc Nephrol 16:1110–1112. https://doi.org/10.2215/CJN.15000920
46. Rodrigo F (1977) Osmolality changes during hemodialysis. Ann Intern Med 86:554. https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-5-554
47. Saha M, Allon M (2017) Diagnosis, treatment, and prevention of hemodialysis emergencies. Clin J Am Soc Nephrol 12:357–369. https://doi.org/10.2215/CJN.05260516
48. Spiegel DM, Baker PL, Babcock S, Contiguglia R, Klein M (1995) Hemodialysis urea rebound: the effect of increasing dialysis efficiency. Am J Kidney Dis. https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90620-7
49. Xie H, Zhu PH (2006) Effect of osmotic stress on spontaneous calcium sparks in rat ventricular myocytes. Acta Pharmacol Sin 27:877–887. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00371.x

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

RESEARCH LETTER

Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality

Kamila Bołtuć-Dziugieł[1], Robert Dziugieł[1], Sylwia Terpiłowska[2], Joanna Roskal-Wałek[1,3], Wojciech Dąbrowski[4], Andrzej Jaroszyński[1]

1 Collegium Medicum, Jan Kochanowski University of Kielce, Kielce, Poland
2 Department of Medical Genetics and Laboratory Diagnostics, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University of Kielce, Kielce, Poland
3 Ophthalmology Clinic, Voivodeship Regional Hospital, Kielce, Poland
4 First Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital No. 4, Lublin, Poland

Introduction Chronic kidney disease (CKD) affects approximately 11%–13% of the global population.[1] Ultimately, it can progress to end-stage renal disease (ESRD), which requires renal replacement therapy, such as hemodialysis (HD), among other options. The life expectancy of patients treated with HD remains relatively poor. Cardiovascular disease (CVD) is present in more than 50% of individuals with ESRD undergoing HD,[2] and these patients face a significantly higher risk of cardiovascular mortality. This may be due to the joint presence of risk factors common in the general population along with those specific to ESRD, such as inflammation, accumulation of certain uremic toxins, oxidative stress, and underlying diseases (eg, hypertension and diabetes mellitus).[3]

Oxidative stress is a condition caused by an imbalance between excessive oxidant production—including reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide—and an insufficient antioxidant defense system.[4] The accumulation of these oxidants in CKD patients triggers the activation of inflammatory mediators, which subsequently promote the oxidation and modification of lipids (including oxidized low-density lipoproteins [oxLDLs]), proteins (including homocysteine and myeloperoxidase), carbohydrates, and nucleic acids.[5] Oxidative stress and inflammation in HD patients are closely linked,[6] as phagocytic cells produce various reactive free radicals in response to inflammatory signals. Additionally, both are strongly associated with endothelial dysfunction.[4]

Elevated plasma osmolality and osmotic stress may significantly impair both cardiac and renal function,[7] particularly in HD patients. To our best knowledge, the potential link between changes in plasma osmolality and oxidative stress markers in ESRD patients treated with HD has not yet been widely investigated.

Therefore, this study aimed to evaluate the effect of a single HD session on oxidative stress markers and to assess the role of osmolality as a potential early indicator of oxidative stress risk associated with HD.

Patients and methods A prospective observational study was conducted between March and May 2022. The study was approved by the Bioethical Commission at the Jan Kochanowski University of Kielce (6/2022) and adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Exclusion criteria comprised HD duration of less than 3 months, myocardial infarction or stroke within 6 months prior to the study, neoplastic disease, and exacerbation of any chronic disease within 1 month before the study. All adult patients with ESRD undergoing HD who did not meet the exclusion criteria were enrolled (n = 44). All participants provided written informed consent prior to enrollment.

During the study period, all patients attended 4-hour HD sessions 3 times a week, with a dialysate flow rate maintained at a minimum of 500 ml/min and a blood flow rate of at least 300 ml/min. HD was performed using a high-flux polysulfone membrane dialyzer with a surface area ranging from 1.4 to 2.2 m^2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Anticoagulation was achieved with unfractionated heparin.

Blood samples were collected from the arteriovenous fistula or vascular catheter immediately before and after the HD session. Other parameters, such as weight and blood pressure, were measured at the same time points. The volume of ultrafiltration—indicating the fluid removed during HD—was recorded post-HD. Plasma osmolality

Correspondence to:
Kamila Bołtuć-Dziugieł, MD,
Collegium Medicum,
Jan Kochanowski University of Kielce,
al. IX Wieków Kielc 19A, 25-516 Kielce,
Poland, phone: +48 41 349 69 09,
email: kbdziugiel@gmail.com
Received: May 7, 2025.
Revision accepted: July 15, 2025.
Published online: July 24, 2025.
Pol Arch Intern Med. 2025; 135 (10): 17069
doi: 10.20452/pamw.17069
Copyright by the Author(s), 2025

was calculated using the Osmometer 800 CLG (Trident-Med s.c., Warsaw, Poland). The serum total oxidant status / total oxidant capacity (TOS/TOC) and total antioxidant status / total antioxidant capacity (TAS/TAC) were measured photometrically using ready-to-use test kits, following the original manufacturer's instructions (KC5100 and KC5200, respectively; Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany). The TAS/TAC kit evaluates antioxidant capacity by measuring the reaction between sample antioxidants and a known amount of exogenously added hydrogen peroxide (H_2O_2), while the TOS/TOC kit quantifies total lipid peroxides. Interleukin-6 (IL-6) and oxLDL levels were measured using ready-to--use test kits, also following manufacturers' instructions (Diaclone SAS; Besancon, France for IL-6 and Immundiagnostik AG for oxLDL). Optical density (OD) was measured using a Synergy HTX multi-mode reader (BioTek, Santa Clara, California, United States).

Statistical analysis The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of distribution of the examined variables. For normally distributed data, continuous variables are presented as mean with SD, while for non-normally distributed data, variables are presented as median with interquartile range (IQR). The *t* test for dependent samples and the Wilcoxon signed-rank test were used to compare the normally and non--normally distributed variables, respectively. Depending on data distribution, either the Pearson or Spearman correlation coefficient was calculated. Predictors for regression analyses were initially selected based on their significant correlations with the dependent variable (as shown in the correlation matrix), as well as their clinical relevance. Stepwise multiple linear regression analyses were then conducted to evaluate the potential effects of selected independent variables—including changes in plasma osmolality, urea, and C-reactive protein (CRP)—on oxidative stress–related parameters. The final set of predictors in each model was determined by statistical significance during the stepwise procedure. A *P* value below 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.3 software (TIBCO Software Inc., Tulsa, Oklahoma, United States).

Results

Characteristics of the study group Of the 48 patients with ESRD initially recruited for the study, 44 (22 women and 22 men) were ultimately included. The mean (SD) age was 61.25 (12.81) years, and the median (IQR) duration of HD was 3.25 (2–6) years. Diabetes mellitus was the underlying cause of ESRD in 10 individuals. Baseline patient characteristics are provided in Supplementary material, *Table S1*.

Effect of hemodialysis on biochemical, oxidative stress, and inflammatory parameters Following the HD session, there was a significant decrease in plasma osmolality, weight, and the levels of urea, creatinine, and potassium. Conversely, a significant increase was noted in hemoglobin and CRP levels. Additionally, a notable postdialysis increase in oxidative stress markers (oxLDL and TOS/TOC) was observed, accompanied by a reduction in antioxidant markers (TAS/TAC). Detailed data are presented in Supplementary material, *Table S2*.

Correlation between plasma osmolality and selected parameters Changes in plasma osmolality correlated significantly with changes in oxLDL and TAS/TAC. All correlations are shown in Supplementary material, *Table S3*. Interestingly, no significant correlations were found between changes in urea levels and oxidative stress parameters.

Results of the multiple regression analysis, identifying independent predictors of changes in TAS/TAC, TOS/TOC, and oxLDL, are presented in TABLE 1. Changes in plasma osmolality were significant predictors of changes in TAS/TAC, TOS/TOC, and oxLDL levels. While changes in urea showed a weaker association with changes in TAS/TAC, they were not significant predictors of TOS/TOC or oxLDL. Additionally, changes in CRP levels were predictive of changes in either TAS/TAC or TOS/TOC.

Discussion

Our study generated 2 main findings. To the best of our knowledge, this was the first study identifying changes in plasma osmolality as a potential key factor influencing oxidative stress during a HD session. Moreover, we observed a marked exacerbation of oxidative stress following HD.

Osmolality appears to play a critical role in modulating the oxidative balance. Increase in plasma osmolality—whether due to fluid shifts, solute retention, or impaired clearance during HD—may exacerbate oxidative stress by depleting antioxidant defenses, as shown by the significant drop in TAS/TAC. Hyperosmolality induces osmotic stress, which can damage cell membranes and disturb the redox state. Under such stress, cells activate pathways that boost ROS production and overwhelm antioxidant systems by depleting TAS/TAC. Moreover, antioxidants are lost through neutralization of ROS and passage across the dialyzer membrane, further intensifying oxidative stress.[8] Monitoring osmolality in HD patients could serve as an early indicator of oxidative stress risk, and strategies to stabilize osmolality may help mitigate oxidative damage and reduce cardiovascular risk.[9,10] Interestingly, we noted a negative correlation between changes in osmolality and TOS/TOC after HD. The postdialysis reduction in TOS/TOC may suggest that increased osmolality alters the redox balance, leading to oxidative stress by lowering antioxidant defenses rather than directly increasing oxidant levels.

Notably, there were no significant changes in the levels of one of the main

TABLE 1 Factors influencing changes in total antioxidant status/total antioxidant capacity, total oxidant status/total oxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels estimated by stepwise multiple linear regression analysis

Predictor	b	SE	95% CI	β	SE (β)	95% CI (β)	*P* value
Dependent variable: ΔTAS/TAC							
ΔOsmolality, mOsm/kg	−3.01	1.01	−5.04 to −0.94	−0.44	0.15	−0.74 to −0.14	0.006
ΔCRP, mg/l	9.6	4.23	0.03–18.23	0.33	0.14	0.03–0.62	0.03
ΔUrea, mg/dl	0.68	2.76	0.17–1.18	0.4	0.15	0.11–0.7	0.009
R^2 =0.3617; $R^2_{corrected}$ = 0.2999; F(3;31) = 5.854; P = 0.03							
Dependent variable: ΔTOS/TOC							
ΔOsmolality	−18.94	5.4	−29.84 to −7.98	−0.46	0.13	−0.73 to −0.19	0.001
ΔCRP	82.69	23.25	35.5–129.88	0.47	0.13	0.2–0.74	0.001
R^2 =0.3956; $R^2_{corrected}$ = 0.3611; F(2;35) = 11.456; P <0.001							
Dependent variable: ΔoxLDL							
ΔOsmolality	−0.38	0.16	−0.69 to −0.06	−0.35	0.15	−0.65 to −0.05	0.02
ΔUrea	−0.0004	0.04	−0.08 to 0.08	−0.002	0.15	−0.3 to 0.3	0.99
R^2 =0.1242; $R^2_{corrected}$ = 0.0815; F(2;41) = 2.907; P <0.06							

Abbreviations: Δ, difference between post- vs pre-HD session values; CRP, C-reactive protein; oxLDL, oxidized low-density lipoprotein; TAS/TAC, total antioxidant status/total antioxidant capacity; TOS/TOC, total oxidant status/total oxidant capacity

osmoles—sodium—after the HD session. Similarly, changes in another major osmole—urea—did not correlate with oxidative stress markers and were weaker prognostic indicators for antioxidative markers than changes in osmolality. These findings imply that unmeasured osmoles within the osmotic gap—such as organic solutes or anions not routinely assessed—may be pivotal in driving redox imbalance during HD. Identifying these uremic toxins could broaden our understanding of oxidative stress in ESRD and guide future interventions.

Patients with early-stage CKD already face heightened oxidative stress, which worsens as renal function declines and with HD itself.[11] We confirmed that HD itself increases the oxidative burden—evidenced by the increase in TOS/TOC and oxLDL levels—and simultaneously depletes antioxidant capacity, as reflected by lower TAS/TAC. This likely stems from factors such as membrane bioincompatibility, removal of antioxidant molecules, and activation of inflammatory pathways.[12] The resulting oxidative imbalance may contribute to cellular damage, chronic inflammation, and elevated cardiovascular risk—hallmarks in ESRD patients treated with HD.[3]

Elevated CVD mortality in HD patients has been closely linked with endothelial dysfunction and systemic inflammation.[13] Additionally, Jaroszyński et al[14] found that heat shock protein 27 appears to be a marker linking cardiovascular mortality to oxidative stress in patients undergoing HD treatment. Impaired kidney function perpetuates chronic inflammation by weakening antioxidant and anti-inflammatory defenses and impairing toxin clearance, leading to higher levels of acute-phase proteins (eg, CRP, fibrinogen) and proinflammatory cytokines (eg, IL-6, IL-1β, and tumor necrosis factor α).[15] Similarly to other studies, we observed an increase in CRP levels after a single HD session.[16,17] The positive association between the CRP level and TAS/TAC suggests a compensatory upregulation of antioxidant defenses in response to inflammation-driven oxidative stress, though sustained or excessive stress may eventually overwhelm these defenses. This underscores the importance of controlling inflammation as a therapeutic target in HD patients.

The observed increase in oxLDL levels after the HD session supports the thesis that ESRD patients are particularly prone to atherosclerosis.[18] The disease is defined by the presence of atherosclerotic plaques, lipid build-up, and inflammatory cell accumulation within the arterial wall. These changes can reduce stability, potentially causing rupture and resulting in ischemic events. Multiple mechanisms contribute to the development of atherosclerosis, and the accumulation of oxLDLs in the arterial intima is thought to be the first stage in its development. Additionally, oxidative DNA damage has also been implicated in atherosclerosis progression and in the elevated all-cause and cardiovascular mortality seen in HD patients.[19,20]

Limitations The primary limitation of this study is the relatively small sample size. However, it was large enough to conduct the analysis. Secondly, we assessed only selected markers of oxidative stress. Finally, the study lacked follow-up, which restricts the ability to evaluate long-term effects. Future research should involve larger cohorts, a broader range of oxidative stress indicators, and follow-up assessments to confirm and extend these findings.

Conclusions Changes in plasma osmolality—rather than urea levels—appear to be a reliable indicator of oxidative stress during HD sessions in patients with ESRD. The significant increase in oxidative stress and depletion of antioxidant

defenses following HD highlight the need for strategies to minimize oxidative damage. Monitoring osmolality may serve as an early warning signal for heightened oxidative stress in this population. Further studies are needed to validate these observations and explore potential interventions.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at www.mp.pl/paim.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS None.

FUNDING This work was supported by the Jan Kochanowski University of Kielce, Kielce, Poland (grant SUPB.RN.23.025; to AJ and SUPD.RN.24.042; to KB-D).

CONFLICT OF INTEREST None declared.

AI STATEMENT Artificial intelligence was not used in the preparation of this manuscript.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

HOW TO CITE Bołtuć-Dziugiel K, Dziugiel R, Terpiłowska S, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality. Pol Arch Intern Med. 2025; 135: 17069. doi:10.20452/pamw.17069

REFERENCES

1 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11: e0158765.

2 Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: iii28-iii34.

3 Tepel M, Echelmeyer M, Orie NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. Kidney Int. 2000; 58: 867-872.

4 Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging treat to patient outcome. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 1272-1280.

5 Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, et al. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. Semin Dial. 2019; 32: 58-71.

6 Bołtuć K, Bociek A, Dziugiel R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) reflects myocardial inhomogeneities in hemodialyzed patients. Mediators Inflamm. 2020; 2020: 1-6.

7 Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, et al. Potentially detrimental effects of hyperosmolality in patients treated for traumatic brain injury. J Clin Med. 2021; 10: 4141.

8 Daschner M, Lenhartz H, Bötticher D, et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. Kidney Int. 1996; 50: 1268-1272.

9 Fibbi B, Marroncini G, Anceschi C, et al. Hyponatremia and oxidative stress. Antioxidants. 2021; 10: 11-14.

10 Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative stress in ESRD patients on dialysis and the risk of cardiovascular diseases. Antioxidants. 2020; 9: 1-24.

11 Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 48: 752-760.

12 Canaud B, Cristol JP, Morena M, et al. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. Blood Purif. 1999; 17: 99-106.

13 Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis. 2000; 35: 117-131.

14 Jaroszyński A, Jaroszyńska A, Zaborowski T, et al. Serum heat shock protein 27 levels predict cardiac mortality in hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2018; 19: 1-9.

15 Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. J Immunol Res. 2018; 2018: 2180373.

16 Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FW, et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 2916-2922.

17 Koulouridis E, Tzilianos M, Katsarou A, et al. Homocysteine and C-reactive protein levels in haemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2001; 33: 207-215.

18 Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Oxidized LDL to autoantibodies against oxLDL ratio - the new biomarker associated with carotid atherosclerosis and cardiovascular complications in dialyzed patients. Atherosclerosis. 2012; 224: 252-257.

19 Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. Circulation. 2002; 106: 2212-2217.

20 Xu H, Watanabe M, Qureshi AR, et al. Oxidative DNA damage and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2015; 35: 206-215.

7. Komentarz do cyklu publikacji

Cykl publikacji stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej obejmuje trzy prace oryginalne poświęcone ocenie nietradycyjnych i związanych z hemodializą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Wspólnym mianownikiem wszystkich publikacji jest analiza mechanizmów patofizjologicznych mogących odpowiadać za utrzymujące się wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych pomimo postępu leczenia nerkozastępczego. Przedstawione publikacje koncentrują się na trzech wzajemnie powiązanych obszarach: przewlekłym stanie zapalnym, zaburzeniach osmolalności oraz stresie oksydacyjnym. Poszczególne prace stanowią kolejne etapy analizy procesów potencjalnie uczestniczących w rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów hemodializowanych, ze szczególnym uwzględnieniem markerów możliwych do wykorzystania w ocenie ryzyka klinicznego.

Pierwszą pracą wchodzącą w skład cyklu była publikacja pt. „**Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients**”, opublikowana w czasopiśmie *Mediators of Inflammation* w 2020 roku (IF: 4.711; MNiSW: 100). Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 183 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą oraz 38 osób z prawidłową funkcją nerek stanowiących grupę kontrolną. Punktem wyjścia do przeprowadzenia badania było założenie, że przewlekły stan zapalny, powszechnie obserwowany u pacjentów hemodializowanych, może uczestniczyć w rozwoju zaburzeń elektrofizjologicznych mięśnia sercowego, jednak mechanizmy leżące u podstaw tych zależności nie zostały w pełni wyjaśnione. Szczególną uwagę zwrócono na przestrzenny kąt QRS-T, uznawany za niezależny marker ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Celem badania była ocena związku pomiędzy wskaźnikiem neutrofilowo-limfocytowym (NLR), będącym prostym wykładnikiem przewlekłego stanu zapalnego, a niejednorodnością elektryczną mięśnia sercowego ocenianą na podstawie przestrzennego kąta QRS-T. W analizie wykorzystano dane demograficzne, biochemiczne, echokardiograficzne oraz wektokardiograficzne. Wykazano, że zarówno wartości NLR, jak i przestrzennego kąta QRS-T były istotnie wyższe u pacjentów hemodializowanych niż w grupie kontrolnej. Ponadto przestrzenny kąt QRS-T korelował z NLR, CRP, parametrami strukturalno-czynnościowymi serca oraz wybranymi wskaźnikami gospodarki mineralnej.

Za najważniejszy wynik pracy należy uznać wykazanie w analizie wieloczynnikowej, że NLR — w przeciwieństwie do CRP — stanowił niezależny predyktor poszerzenia kąta QRS-T. Wynik ten sugeruje, że NLR może lepiej odzwierciedlać przewlekły, nisko nasilony proces zapalny towarzyszący schyłkowej niewydolności nerek oraz jego potencjalny związek ze zmianami elektrofizjologicznymi mięśnia sercowego. Dodatkowo analiza ROC pozwoliła określić wartość odcięcia NLR równą 4.59 jako najlepiej przewidującą obecność niejednorodności potencjału czynnościowego mięśnia sercowego wyrażonej szerokim kątem QRS-T. Uzyskane wyniki wskazują, że NLR może stanowić łatwo dostępny marker

identyfikujący pacjentów hemodializowanych obciążonych zwiększonym ryzykiem zaburzeń elektrofizjologicznych serca.

Drugą pracą cyklu była publikacja pt. „**Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor**”, opublikowana w czasopiśmie *International Urology and Nephrology* w 2025 roku (IF: 1.9; MNiSW: 70). Praca stanowiła rozwinięcie wcześniejszych badań nad nietradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, koncentrując się na zaburzeniach zachodzących bezpośrednio podczas pojedynczego zabiegu hemodializy. Założono, że gwałtowne zmiany stężenia substancji osmotycznie czynnych w osoczu mogą indukować stres osmotyczny wpływający na funkcję układu sercowo-naczyniowego. Celem pracy była ocena wpływu zmian osmolalności osocza wywołanych pojedynczą sesją hemodializy na wybrane parametry elektrofizjologiczne i hemodynamiczne związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Do badania włączono 46 pacjentów przewlekle leczonych hemodializą. U każdego chorego oceniano osmolalność osocza, ciśnienie tętnicze, parametry elektrokardiograficzne oraz wskaźnik żywotności podwsierdziowej (SEVR) przed i po pojedynczej sesji hemodializy. SEVR, określany również jako indeks Buckberga, odzwierciedla relację pomiędzy podażą tlenu do mięśnia sercowego a jego zapotrzebowaniem metabolicznym, dlatego może być traktowany jako pośredni wskaźnik perfuzji podwsierdziowej i obciążenia hemodynamicznego serca.

W badaniu wykazano, że pojedyncza sesja hemodializy prowadziła do istotnego spadku osmolalności osocza, masy ciała, stężenia mocznika, kreatyniny, potasu i fosforu. Jednocześnie zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc oraz wzrost wartości SEVR. Ponadto zmiany osmolalności korelowały ze zmianami odstępu QTc, przestrzennego kąta QRS-T, czasem trwania zespołu QRS oraz SEVR. W analizie wieloczynnikowej zmiany osmolalności były niezależnym predyktorem zmian QTc oraz jednym z niezależnych predyktorów zmian SEVR, natomiast zmiany stężenia mocznika nie wykazały takiej wartości predykcyjnej.

Nowatorskim elementem pracy było więc wykazanie, że zmiany osmolalności osocza lepiej niż zmiany stężenia mocznika odzwierciedlały zmienność analizowanych parametrów sercowo-naczyniowych. Brak korelacji pomiędzy zmianami stężenia mocznika a parametrami sercowo-naczyniowymi może wynikać z udziału innych czynników osmotycznie czynnych, w tym toksyn mocznicowych oraz produktów przemiany materii, które nie są rutynowo oznaczane w praktyce klinicznej. Związki te mogą być usuwane podczas hemodializy w sposób niepełny, a ich kumulacja może zwiększać lukę osmotyczną, nasilać stres osmotyczny i dodatkowo obciążać układ krążenia. Drugim możliwym wyjaśnieniem jest odmienna kinetyka kompartmentowa mocznika podczas hemodializy. Jako tzw. osmol nieefektywny mocznik łatwo przenika między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową, jednak proces ten nie zachodzi w sposób natychmiastowy. Zjawisko „urea rebound”, czyli ponowna dystrybucja mocznika z tkanek do osocza po zakończeniu dializy, może powodować rozbieżność między jego oznaczonym stężeniem a rzeczywistym obciążeniem osmotycznym w trakcie zabiegu i maskować jego wpływ na zmiany sercowo-naczyniowe indukowane hemodializą.

Uzyskane wyniki wskazują, że w ocenie ostrych następstw hemodializy większą wartość predykcyjną może mieć osmolalność osocza niż analiza pojedynczych osmoli, takich jak sód czy mocznik. Zmiany osmolalności odzwierciedlają łączny efekt zmian stężeń substancji osmotycznie czynnych, przesunięć płynowych oraz obecności związków nie rutynowo oznaczanych w praktyce klinicznej, dlatego może on pełniej charakteryzować obciążenie osmotyczne towarzyszące zabiegowi hemodializy. Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw tej zależności wymagają dalszych badań, obejmujących między innymi oznaczenia stężenia mocznika i osmolalności w dodatkowych punktach czasowych.

Trzecią pracą wchodzącą w skład cyklu była publikacja pt. „**Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality**”, opublikowana w czasopiśmie *Polish Archives of Internal Medicine* w 2025 roku (IF: 4.7; MNiSW: 200). Badanie stanowiło kontynuację wcześniejszych obserwacji dotyczących znaczenia osmolalności, rozszerzając analizę o stres oksydacyjny związany z hemodializą. Celem pracy była ocena związku pomiędzy zmianami osmolalności zachodzącymi podczas hemodializy a nasileniem stresu oksydacyjnego, który odgrywa istotną rolę w uszkodzeniu śródbłonka, progresji miażdżycy oraz rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Do badania włączono 44 pacjentów przewlekle hemodializowanych. Oceniano szereg parametrów biochemicznych w tym osmolalność, stężenie mocznika, kreatyniny, CRP jak również całkowity status antyoksydacyjny / całkowitą pojemność antyoksydacyjną (TAS/TAC), całkowity status oksydacyjny / całkowitą pojemność oksydacyjną (TOS/TOC) oraz stężenie oksydowanych lipoprotein o małej gęstości (oxLDL).

Wykazano, że pojedyncza sesja hemodializy wiązała się z nasileniem stresu oksydacyjnego, manifestującym się wzrostem TOS/TOC i oxLDL oraz jednoczesnym spadkiem TAS/TAC. Zmiany osmolalności korelowały ze zmianami oxLDL oraz TAS/TAC, a w analizie regresji wieloczynnikowej okazały się niezależnym predyktorem zmian TAS/TAC, TOS/TOC oraz oxLDL. Obserwacja ta wskazuje na możliwy związek między zaburzeniami osmolalności a nasileniem stresu oksydacyjnego podczas hemodializy, a tym samym pozwala rozważać osmolalność jako jeden z elementów patofizjologicznego tła tych zaburzeń. W przeciwieństwie do osmolalności, zmiany stężenia mocznika nie wykazywały istotnych korelacji z ocenianymi markerami stresu oksydacyjnego, a ich wartość predykcyjna była ograniczona i słabsza niż w przypadku zmian osmolalności. Stres osmotyczny może zatem stanowić jeden z czynników zaburzających równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną, a w konsekwencji pośrednio wpływać również na funkcję śródbłonka oraz progresję zmian miażdżycowych i kalcyfikacyjnych. Publikacja ta uzupełniła wcześniejsze obserwacje, pokazując, że znaczenie osmolalności może dotyczyć nie tylko parametrów elektrofizjologicznych i hemodynamicznych, ale także procesów związanych ze stresem oksydacyjnym i uszkodzeniem naczyń u pacjentów hemodializowanych.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji wpisuje się w istotny problem kliniczny i epidemiologiczny, jakim jest rosnąca częstość przewlekłej choroby nerek oraz utrzymujące się wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów u pacjentów ze schyłkową

niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Pomimo postępu leczenia nerkozastępczego chorzy ci pozostają grupą szczególnie narażoną na zaburzenia elektrofizjologiczne, niestabilność hemodynamiczną, stres oksydacyjny oraz nagły zgon sercowy. Wyniki prac wchodzących w skład cyklu wskazują, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji nie powinna ograniczać się do klasycznych parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Szczególne znaczenie mogą mieć procesy przewlekłe, takie jak stan zapalny niskiego stopnia wyrażony wskaźnikiem NLR, oraz ostre zmiany indukowane samym zabiegiem hemodializy, zwłaszcza zaburzenia osmolalności i nasilenie stresu oksydacyjnego. Uzyskane wyniki sugerują, że osmolalność osocza może pełniej niż samo stężenie mocznika odzwierciedlać złożone obciążenie związane z hemodializą. Cykl publikacji poszerza zatem rozumienie mechanizmów prowadzących do powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów hemodializowanych i wskazuje kierunek dalszych badań nad bardziej precyzyjną oceną ryzyka w tej grupie chorych.

8. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Przewlekła choroba nerek stanowi narastający problem kliniczny i epidemiologiczny, a pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni hemodializami pozostają grupą szczególnie obciążoną powikłaniami sercowo-naczyniowymi i zwiększonym ryzykiem zgonu. Mimo postępu leczenia nerkozastępczego ryzyko to nie jest w pełni wyjaśnione przez klasyczne czynniki sercowo-naczyniowe. Coraz większe znaczenie przypisuje się czynnikom nietradycyjnym oraz zmianom indukowanym samym zabiegiem hemodializy.

Cel pracy

Celem rozprawy doktorskiej była ocena wybranych nietradycyjnych i związanych z hemodializą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego, zmian osmolalności osocza oraz markerów stresu oksydacyjnego.

Materiał i metody

W pierwszym badaniu, o charakterze retrospektywnym, oceniono 183 pacjentów hemodializowanych oraz 38 osób z prawidłową funkcją nerek. Analizowano zależność pomiędzy wskaźnikiem neutrofilowo-limfocytowym, stężeniem CRP oraz parametrami elektrofizjologicznymi i echokardiograficznymi, ze szczególnym uwzględnieniem przestrzennego kąta QRS-T. W drugiej publikacji oceniono 46 pacjentów przewlekle hemodializowanych przed i po pojedynczej sesji hemodializy, analizując osmolalność osocza, parametry elektrokardiograficzne, ciśnienie tętnicze oraz wskaźnik żywotności podwsierdziowej (SEVR). W trzeciej publikacji badaniem objęto 44 pacjentów hemodializowanych, u których przed i po zabiegu oceniano osmolalność osocza, wybrane parametry biochemiczne oraz markery stresu oksydacyjnego, w tym TAS/TAC, TOS/TOC i oxLDL.

Wyniki

W pierwszym badaniu wykazano, że pacjenci hemodializowani charakteryzowali się wyższymi wartościami NLR oraz szerszym przestrzennym kątem QRS-T w porównaniu z grupą kontrolną. NLR, w przeciwieństwie do CRP, był niezależnym predyktorem poszerzenia kąta QRS-T, a wartość odcięcia NLR wynosząca 4,59 pozwalała na przewidywanie obecności niejednorodności potencjału czynnościowego mięśnia sercowego.

W drugiej publikacji stwierdzono, że pojedyncza sesja hemodializy prowadziła do istotnego spadku osmolalności osocza, wydłużenia odstępu QTc oraz wzrostu wartości SEVR. Zmiany osmolalności korelowały ze zmianami parametrów elektrofizjologicznych i hemodynamicznych, a w analizie wieloczynnikowej były niezależnym predyktorem zmian QTc oraz jednym z niezależnych predyktorów zmian SEVR. Zmiany stężenia mocznika nie wykazywały analogicznej wartości predykcyjnej.

W trzeciej publikacji wykazano, że pojedynczy zabieg hemodializy wiązał się z nasileniem stresu oksydacyjnego, wyrażonym wzrostem TOS/TOC i oxLDL oraz spadkiem

TAS/TAC. Zmiany osmolalności korelowały ze zmianami oxLDL oraz TAS/TAC, a w analizie regresji wieloczynnikowej były niezależnym predyktorem zmian TAS/TAC, TOS/TOC oraz oxLDL. W przeciwieństwie do osmolalności, zmiany stężenia mocznika miały ograniczoną wartość w przewidywaniu zmian markerów stresu oksydacyjnego.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów hemodializowanych powinna uwzględniać nie tylko klasyczne parametry kliniczne i laboratoryjne, lecz także procesy przewlekłe i ostre zmiany indukowane samym zabiegiem hemodializy. NLR może stanowić prosty marker przewlekłego stanu zapalnego związanego z niejednorodnością elektryczną mięśnia sercowego. Dodatkowo osmolalność osocza wydaje się pełniej niż stężenie mocznika odzwierciedlać obciążenie biologiczne towarzyszące hemodializie, obejmujące zmiany elektrofizjologiczne, hemodynamiczne oraz oksydacyjne. Wyniki cyklu publikacji poszerzają zrozumienie patofizjologii powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wskazują na potrzebę dalszych badań nad bardziej precyzyjną oceną ryzyka w tej grupie chorych.

9. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Chronic kidney disease is a growing clinical and epidemiological problem, and patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis remain a group particularly burdened by cardiovascular complications and an increased risk of death. Despite advances in renal replacement therapy, this risk cannot be fully explained by traditional cardiovascular risk factors. Increasing attention is therefore being paid to non-traditional risk factors and to changes induced by the hemodialysis procedure itself.

Aim

The aim of this doctoral dissertation was to assess selected non-traditional and hemodialysis-related cardiovascular risk factors in patients with end-stage renal disease, with particular emphasis on the neutrophil-to-lymphocyte ratio, changes in plasma osmolality, and markers of oxidative stress.

Material and methods

In the first retrospective study, 183 hemodialysis patients and 38 individuals with normal renal function were evaluated. The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, CRP concentration, and selected electrophysiological and echocardiographic parameters was analyzed, with particular focus on the spatial QRS-T angle. In the second publication, 46 patients undergoing maintenance hemodialysis were assessed before and after a single hemodialysis session. Plasma osmolality, electrocardiographic parameters, blood pressure, and the subendocardial viability ratio were analyzed. In the third publication, 44 hemodialysis patients were examined before and after a hemodialysis session. Plasma osmolality, selected biochemical parameters, and oxidative stress markers, including TAS/TAC, TOS/TOC, and oxLDL, were assessed.

Results

In the first study, hemodialysis patients had higher NLR values and a wider spatial QRS-T angle compared with the control group. NLR, unlike CRP, was an independent predictor of QRS-T angle widening, and an NLR cut-off value of 4.59 was identified as the best predictor of myocardial electrical inhomogeneity.

In the second publication, a single hemodialysis session was associated with a significant decrease in plasma osmolality, prolongation of the QTc interval, and an increase in SEVR. Changes in osmolality correlated with changes in electrophysiological and hemodynamic parameters. In multivariable analysis, changes in osmolality were an independent predictor of QTc changes and one of the independent predictors of SEVR changes. Changes in urea concentration did not show a comparable predictive value.

In the third publication, a single hemodialysis session was associated with increased oxidative stress, expressed by an increase in TOS/TOC and oxLDL and a decrease in TAS/TAC. Changes in osmolality correlated with changes in oxLDL and TAS/TAC and, in multivariable

regression analysis, were independent predictors of changes in TAS/TAC, TOS/TOC, and oxLDL. In contrast to osmolality, changes in urea concentration had limited value in predicting changes in oxidative stress markers.

Conclusions

The obtained results indicate that cardiovascular risk assessment in hemodialysis patients should include not only traditional clinical and laboratory parameters, but also chronic processes and acute changes induced by the hemodialysis procedure itself. NLR may serve as a simple marker of chronic inflammation associated with myocardial electrical inhomogeneity. Plasma osmolality appears to reflect the biological burden associated with hemodialysis more comprehensively than urea concentration alone, encompassing electrophysiological, hemodynamic, and oxidative changes. The presented series of publications broadens the understanding of the pathophysiology of cardiovascular complications in patients with end-stage renal disease and highlights the need for further research aimed at more precise risk assessment in this patient population.

10. Analiza bibliometryczna

UNIWERSYTET
Jana Kochanowskiego w Kielcach
BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 19
tel. 41/349-71-55, e-mail: [illegible]

Kielce, dn. 11.05.2026 r.

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa **lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł***

ORCID ID: 0000-0001-7592-656X

I. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wieloośrodkowych, recenzji):

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	JIF Q	IF	Punkty MNiSW
2026	Biomedicines	1	Q2	3.9	100
2026	International Urology and Nephrology	2	Q3	3.8	140
2026	Journal of Clinical Medicine	2	Q1	5.8	280
2025	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej/ Polish Archives of Internal Medicine	1	Q1	4.7	200
2024	Diagnostics	1	Q1	3.3	70
2024	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej/ Polish Archives of Internal Medicine	1	Q1	4.7	200
2023	Studia Medyczne/ Medical Studies	1	Q3	0.4	140
2020	Mediators of Inflammation	1	Q2	4.711	100
Łącznie:		**10**		**31.311**	**1230**

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2023	Medycyna po Dyplomie	1	20
Łącznie:		**1**	**20**

Opisy przypadków:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	JIF Q	IF	Punkty MNiSW
2023	Giornale di Chirurgia	1	Q4	0.4	40
Łącznie:		**1**		**0.4**	**40**

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2022	Polish Annals of Medicine	1	40
2021	F1000Research	1	70
Łącznie:		**2**	**110**

*Na podstawie zweryfikowanej listy publikacji dostarczonej przez Autora.

Prace poglądowe / przeglądowe:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	JIF Q	IF	Punkty MNiSW
2026	European Journal of Applied Physiology	1	Q2	2.7	100
2024	Acta Angiologica	1	Q4	0.3	70
Łącznie:		**2**		**3.0**	**170**

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2022	Kardiologia po dyplomie	1	5
2019	Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu	1	5
2019	Żywienie Człowieka i Metabolizm	1	5
Łącznie:		**3**	**15**

II. Monografie naukowe (autorstwo lub współautorstwo):

A. W języku obcym: **0**

B. W języku polskim: 0

III. Rozdziały w monografiach naukowych:

A. W języku obcym: 0

B. W języku polskim: 1 **MNiSW: 20**

IV. Redakcja wieloautorskiej monografii naukowej:

A. W języku obcym: 0

B. W języku polskim: 0

V. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu:

A. Międzynarodowym: 0

B. Krajowym: 0

Informacje dodatkowe:

VI. Streszczenia pokonferencyjne: 0

VII. Publikacje naukowe niepunktowane: 0

VIII. Publikacje popularnonaukowe: 0

IX. Materiały dydaktyczne: 0

Publikacje w druku:

Opis bibliograficzny publikacji	Przewidywana liczba punktów MNiSW
Bołtuć-Dziugieł K. *Rola lekarza rodzinnego w wczesnej diagnostyce powikłań cukrzycowych*. Diabetologia po Dyplomie. Maj 2026	5

Łączna liczba publikacji:	20
Łączna punktacja Impact Factor:	34.711
Łączna punktacja MNiSW:	1605

Liczba cytowań (Web of Science Core Collection):

sumaryczna liczba cytowań:	22
liczba cytowań bez autocytowań:	10
indeks Hirscha:	3

Liczba cytowań (Scopus):

sumaryczna liczba cytowań:	11
indeks Hirscha:	3
liczba cytowań bez autocytowań:	4
indeks Hirscha bez autocytowań:	1

Podpis osoby zatwierdzającej

DYREKTOR
Biblioteki Uniwersyteckiej
w Kielcach
mgr Andrzej Antoniak

11. Oświadczenia współautorów „*Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients*”

Kielce, 04.05.2026

Lek. Kamila Bołtuć-Dziugieł
Szkoła Doktorska
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 75% i polegał na: analizie piśmiennictwa, opracowaniu danych, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu i jego redakcji.

Kamila Bołtuć-Dziugieł

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Lek. Arkadiusz Bociek
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

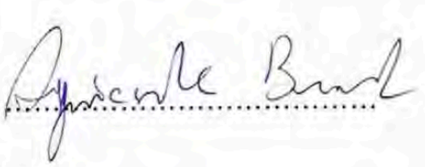
Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 7% i polegał na: opracowaniu metodologii, analizie danych i redakcji manuskryptu.



Podpis

Kielce, 04.05.2026

Lek. Robert Dziugieł

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 3% i polegał na: analizie danych i redakcji manuskryptu.

Robert Dziugieł

.....

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Mgr piel. Martyna Bociek

Akademia Nauk Stosowanych im. prof. Edwarda Lipińskiego

ul. Jagiellońska 109A, 25-734 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 2% i polegał na: analizie danych.

Martyna Bociek

Podpis

Lublin, 04.05.2026

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 3% i polegał na: nadzorze merytorycznym, zbieraniu i analizie danych.

Tomasz Zapolski
Podpis

Lublin, 04.05.2026

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski
I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił 3% i polegał na: przygotowaniu koncepcji badania i nadzorze merytorycznym.

Kierownik
Katedry i I Kliniki Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Prof. dr hab. n med. Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Boltuć K, Bociek A, Dziugiel R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, s. [1-6], [poz.] 6027405 doi: 10.1155/2020/6027405

mój udział wynosił **7%** i polegał na: opracowaniu koncepcji badania, nadzorze merytorycznym, redakcji manuskryptu oraz pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista medycyny rodzinnej
6739579

Podpis

12. Oświadczenia współautorów „*Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor*”

Kielce, 04.05.2026

Lek. Kamila Bołtuć-Dziugieł
Szkoła Doktorska
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis : a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 75% i polegał na: opracowaniu koncepcji badania, analizie piśmiennictwa, realizacji badania, opracowaniu metodologii, przygotowaniu pierwotnej oraz ostatecznej wersji manuskryptu, jak również pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Kamila Bołtuć-Dziugieł

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Lek. Robert Dziugieł

Collegium Medicum,

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis : a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 5% i polegał na: zbieraniu danych, realizacji badania oraz przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu.

Robert Dziugieł

.....

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Dr n. med. Joanna Roskal-Wałek

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis : a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 4% i polegał na: zbieraniu danych i realizacji badania.

Joanna Roskal-Wałek

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Lek. Agnieszka Bociek
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis : a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 4% i polegał na: zbieraniu danych i realizacji badania.

Agnieszka Bociek

Podpis

Kielce, 12.05.2026

Dr hab. Sylwia Terpiłowska, prof. UJK

Zakład Genetyki Medycznej i Diagnostyki Laboratoryjnej

Wydział Lekarski

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział polegał na opracowaniu danych i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Kamilę Bołtuć-Dziugieł jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

PRODZIEKAN
ds. kształcenia
Sylwia Terpiłowska
dr hab. Sylwia Terpiłowska, prof. UJK

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4

ul. Jaczewskiego 8

20-090 Lublin

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugiel K, Dziugiel R, Roskal-Walek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor, International Urology and Nephrology 2025, s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 2% i polegał na: nadzorze merytorycznym i redakcji manuskryptu.

Kierownik
Katedry i I Kliniki Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Prof. dr hab. n med. Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Boltuć-Dziugiel K. Dziugiel R. Roskal-Walek J. Bociek A. Terpiłowska S. Dąbrowski W. Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis : a potential risk factor International Urology and Nephrology 2025. s. [1-8], [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-025-04817-3

mój udział wynosił 7% i polegał na: opracowaniu koncepcji badania, kierowaniu projektem, nadzorze merytorycznym i redakcji manuskryptu.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński specjalista chorób wewnętrznych 6739[illegible]

.....

Podpis

13. Oświadczenia współautorów „*Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality*”

Kielce, 04.05.2026

Lek. Kamila Bołtuć-Dziugieł
Szkoła Doktorska
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Walek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients : shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział wynosił 80% i polegał na: opracowaniu koncepcji badania, analizie piśmiennictwa, realizacji badania, opracowaniu metodologii, przygotowaniu pierwotnej oraz ostatecznej wersji manuskryptu, jak również pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Kamila Bołtuć-Dziugieł

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Lek. Robert Dziugieł

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział wynosił 5% i polegał na: realizacji badania oraz przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu.

Robert Dziugieł

.....

Podpis

Kielce, 12.05.2026

Dr hab. Sylwia Terpiłowska, prof. UJK

Zakład Genetyki Medycznej i Diagnostyki Laboratoryjnej

Wydział Lekarski

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział polegał na: zbieraniu i opracowaniu danych oraz korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Kamilę Bołtuć-Dziugieł jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

PRODZIEKAN
ds. kształcenia

dr hab. Sylwia Terpiłowska, prof. UJK

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Dr n. med. Joanna Roskal-Wałek

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients : shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział wynosił 2% i polegał na: zbieraniu danych.

Joanna Roskal-Wałek

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4

ul. Jaczewskiego 8

20-090 Lublin

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Boltuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Walek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients : shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział wynosił 2% i polegał na: nadzorze merytorycznym i redakcji manuskryptu.

Kierownik
Katedry i I Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski

Podpis

Kielce, 04.05.2026

Prof. dr hab. n med. Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Al. IX Wieków Kielc 19A

25-317 Kielce

Rada Naukowa Instytutu Nauk Medycznych

Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy pt.

Bołtuć-Dziugiel K, Dziugiel R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients : shifting the focus from urea to osmolality Polish Archives of Internal Medicine Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025, s. [1-12], [e-pub ahead of print] doi: 10.20452/pamw.17069

mój udział wynosił 8% i polegał na: opracowaniu koncepcji badania, kierowaniu projektem, nadzorze merytorycznym i redakcji manuskryptu.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński specjalista chorób wewnętrznych nefrolog 6739579

.....

Podpis