

Received: 2008.12.11
Accepted: 2009.01.26
Published: 2009.02.05

Ćwiczenia fizyczne w rehabilitacji chorych dializowanych

Physical exercise in the rehabilitation of dialysis patients

Tomasz Gołębiowski, Waclaw Weyde, Mariusz Kusztal, Maciej Szymczak, Katarzyna Madziarska, Józef Penar, Ewa Wątopek, Magdalena Krajewska, Beata Strempska, Marian Klinger

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Siedzący tryb życia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu chorych na schyłkową niewydolność nerek w programach przewlekłej dializoterapii i obniżonej zdolności do wykonywania wysiłku w tej populacji, która wynosi 60% w porównaniu do ludzi z prawidłową funkcją nerek. Główną przyczyną obniżonej kondycji fizycznej jest zaburzona funkcja mięśni szkieletowych. Etiologia dysfunkcji mięśni szkieletowych nie jest dobrze poznana. Prawdopodobnych jest wiele czynników, takich jak: wpływ toksyn mocznicowych, niedoboru witaminy D₃, nadczynność przytarczyc i oporność na insulinę w warunkach przewlekłej niewydolności nerek, niedokrwistość, niedobór androgenów, zaburzenia funkcji mitochondriów, niedożywienie, stan przewlekłego zapalenia i wyniszczenia. Udowodniono, iż prowadzenie rehabilitacji fizycznej prowadzi do poprawy kondycji fizycznej, zwiększa możliwości wykonywania czynności w życiu codziennym chorych na schyłkową niewydolność nerek oraz poprawia wskaźniki jakości życia. W pracy przedstawiono sposoby prowadzenia rehabilitacji, ich szczególne zalety, wady oraz możliwe powikłania w kontekście typowych zaburzeń patofizjologicznych dla tej grupy chorych.

Słowa kluczowe:

schyłkowa niewydolność nerek • dializa • rehabilitacja

Summary

A sedentary lifestyle is one of the main causes of low physical capacity and an independent risk factor for death in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis (HD). The physical capacity of ESRD patients is 60% of an age-matched population with normal kidney function. Although muscular dysfunction is of crucial significance in low physical capacity, its etiology is more complex. The influence of uremic toxins, vitamin D₃ deficiency, hyperparathyroidism, anemia, insulin resistance, androgen deficiency, mitochondrial dysfunction, malnutrition, inflammation, and cachexia are all taken into consideration. Physical rehabilitation improves physical proficiency, the performance of daily activities, and quality of life. In this review possible methods of rehabilitation and their advantages, disadvantages, and possible complications are presented.

Key words:

end-stage renal disease • dialysis • rehabilitation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=878846>**Word count:** 4619**Tables:** –**Figures:** –**References:** 66**Adres autora:** dr n.med. Tomasz Gołębiowski, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław; email: klinef@am.centrum.pl**Wykaz skrótów:** **1P MRS** – spektroskopia rezonansu magnetycznego fosforu 31 (phosphorus 31- magnetic resonance spectroscopy); **acetylo-CoA** – acetylokoenzym A; **ATP** – adenozyno trójfosforan; **CKD** – przewlekła niewydolność nerek (chronic kidney disease); **CO** – rzut serca (cardiac output); **CRP** – białko C reaktywne (C-reactive protein); **ESRD** – schyłkowa niewydolność nerek (end-stage renal disease); **MICS** – zespół niedożywienia, zapalenia, wyniszczenia (malnutrition, inflammation, cachexia syndrome); **MRC** – enzymy szlaku oddechowego mitochondriów (mitochondrial respiratory chaine); **MRS** – spektroskopia rezonansu magnetycznego (magnetic resonance spectroscopy); **NIRS** – spektroskopia frakcjonowana (near-infrared spectroscopy); **NKF-K/DOQI** – Amerykańska Narodowa Fundacja Chorób Nerek – Inicjatywa dla Poprawy Wyników Dializoterapii (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative); **RBV** – względna ilość krwi w łożysku naczyniowym (relative blood volume), **VO_{2max}** – maksymalne zużycie tlenu.

PRZESŁANKI SPRZYJAJĄCE PROWADZENIU ĆWICZEŃ FIZYCZNYCH U CHORYCH NA SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚĆ NEREK (END-STAGE RENAL DISEASE –ESRD)

Nowoczesne aparaty do hemodializy, zastosowanie biogodnych błon półprzepuszczalnych w dializatorach, wytwarzanie ultraczystego płynu dializacyjnego umożliwiają znacznie bezpieczniejsze prowadzenie zabiegów hemodializy, zmniejszenie ostrych powikłań oraz znaczne wydłużenie życia. Chorzy dializowani są jednak narażeni na wiele odległych powikłań związanych z długoletnią dializoterapią, do których należą przede wszystkim choroby układu sercowo-naczyniowego i kostno-szkieletowego. Najczęstszą przyczyną zgonu w tej populacji są powikłania miażdżycy, której postęp jest wielokrotnie szybszy niż w populacji ogólnej. Ma to związek nie tylko z typowymi czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, ale także ze swoistymi dla nich czynnikami. Należą do nich zaburzenia wapniowo-fosforanowe, stan niedożywienia i przewlekły stan zapalny. Te dwa ostatnie czynniki są prawdopodobnie przyczyną jeszcze jednego, szczególnego zjawiska odkrytego podczas badań epidemiologicznych w kręgu chorych na schyłkową niewydolność nerek. Stwierdzono bowiem, iż nie tylko chorzy z wysokimi stężeniami cholesterolu i homocysteiny są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, ale także chorzy z bardzo niskimi stężeniami, jako następstwo stanu niedożywienia w warunkach dializoterapii. Zjawisko to ma nazwę odwróconej epidemiologii (reverse epidemiology).

Powszechnie wiadomo, iż istotnym czynnikiem ryzyka wczesnego zgonu w populacji ogólnej głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych jest siedzący tryb życia. O'Hare i wsp. potwierdzili podobną zależność wśród populacji chorych leczonych dializami [42]. Roczna obserwacja 2837 chorych ujawniła, iż w grupie pacjentów prowadzących siedzący tryb życia zmarło 11% w porównaniu

z 5% w grupie prowadzącej aktywny tryb życia, co odpowiadało wzrostowi ryzyka zgonu o 62% w tym okresie. Należy podkreślić, iż chorzy leczeni dializami są szczególnie predysponowani do prowadzenia siedzącego trybu życia, ponieważ spędzają minimum 12 godzin tygodniowo w pozycji leżącej lub półsiedzącej w stacji dializ, większość chorych dowożonych jest do stacji przez publiczne środki transportu, a ponadto tylko niewielki odsetek jest czynnych zawodowo.

Kondycja fizyczna chorych na schyłkową niewydolność nerek

Obniżona sprawność fizyczna jest powszechna u chorych na schyłkową niewydolność nerek. Ocenia się, iż w tej populacji zdolność do wykonywania wysiłku wynosi 60% w porównaniu do ludzi z prawidłową funkcją nerek prowadzących siedzący tryb życia [44]. Przyczyny tego stanu nie są dokładnie poznane. Uważa się, iż w V stadium przewlekłej choroby nerek dochodzi do licznych zaburzeń funkcjonalnych i strukturalnych układu nerwowo-mięśniowego, kostno-szkieletowego, a także sercowo-naczyniowego. Ponadto, częstsze występowanie chorób współistniejących, które pierwotnie upośledzają możliwości wykonywania wysiłku, takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów czy toczeń trzewny i swoiste leczenie np. glikokortykosteroidami dodatkowo upośledza zdolność wykonywania wysiłku.

Dysfunkcja mięśni szkieletowych (uremic myopathy)

Zaburzona funkcja mięśni szkieletowych prawdopodobnie odgrywa podstawową rolę w upośledzonej zdolności wykonywania wysiłku i jest stwierdzana u 50% chorych w tej populacji [59]. Po raz pierwszy sformułowania „uremic myopathy” użyli Serratrice i wsp. w 1967 r., opisując chorego z przewlekłą niewydolnością nerek, u którego obserwowali narastające osłabienie mięśniowe prawdopodobnie związane ze stanem mocznicy [51].

Definicja tego zaburzenia nie została dokładnie ustalona, ponieważ duża różnorodność objawów i ich nasilenie nie pozwalają na wyodrębnienie pewnych, jednoznacznych symptomów. Ponadto nie ma innych, zarówno biochemicznych jak i laboratoryjnych wskaźników, które mogłyby posłużyć jako test diagnostyczny. Chorzy skarżą się najczęściej na osłabienie mięśniowe, brak wytrzymałości fizycznej, szybkie męczenie, bóle mięśniowe, mimo iż nie stwierdza się istotnych odchyień w badaniu fizykalnym, w badaniach laboratoryjnych i podwyższonych stężeń enzymów mięśniowych. Grupa Campistola, która ma duży wkład w poznaniu przyczyn tego zaburzenia używa określenia „uremic myopathy” w odniesieniu do występowania funkcjonalnych i okazjonalnie strukturalnych zaburzeń mięśni szkieletowych u chorego na przewlekłą niewydolność nerek [5].

Czynniki ryzyka dysfunkcji mięśni szkieletowych

Obniżona wydolność fizyczna obserwowana jest u chorych na przewlekłą niewydolność nerek i zmniejsza się w miarę postępu upośledzenia funkcji filtracyjnej nerek [9]. Jest to widoczne zwłaszcza u pacjentów z filtracją kłębuszkową poniżej 25 ml/min/1,73 m². U chorych na schyłkową niewydolność nerek leczonych dializami brak kondycji fizycznej jest dużo większy, niezależnie od tego, czy chory znajduje się w programie dializ otrzewnowych, czy hemodializy. W obu grupach wydolność fizyczna jest podobna. Wykonanie przeszczepu nerki, co prawda prowadzi po okresie rekonwalescencji do znacznej poprawy, ale ostatecznie wydolność chorych jest niższa (80%) niż zdrowych osób w porównywalnym wieku [44]. Siedzący tryb życia chorego dializowanego predysponuje do obniżonej zdolności wykonywania wysiłku, a u chorych, poddanych przeszczepowi nerki powrót do prawidłowej kondycji jest znacznie utrudniony [26]. Tak więc, propagowanie zwiększonej aktywności fizycznej u chorych, u których planuje się przeprowadzenie przeszczepu powinno stać się jednym z istotnych elementów terapii.

Analizy czynników ryzyka wykazują, iż do grupy chorych o szczególnie małej kondycji fizycznej należą osoby w starszym wieku powyżej 60 r.ż., ze współistniejącą cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym [10], kobiety oraz chorzy z niedokrwistością i niskimi stężeniami albumin w surowicy [53].

Przyczyny dysfunkcji mięśni szkieletowych

Etiologia dysfunkcji mięśni szkieletowych nie jest pewna. Dyskutowanych jest wiele kwestii.

a. Wpływ toksyn mocznicowych

Wpływ toksyn mocznicowych w etiologii dysfunkcji mięśni szkieletowych jest kwestią sporną. Smogorzewski i wsp. uważają, iż średniocząsteczkowe substancje gromadzone u chorych na schyłkową niewydolność nerek działają toksycznie na mięśnie szkieletowe [54], co jest sprzeczne z badaniami Giovanettiego i wsp., którzy podając psom kreatyninę i metylguanidynę nie obserwowali zaburzeń funkcji mięśni. U chorych na ESRD stwierdza się zwiększone stężenie ouabiny, cząsteczki działającej podobnie jak digoksyna, która działając poprzez receptor Na/K ATP-azę

może powodować zmianę stężeń wewnątrzkomórkowych wapnia i potasu [55].

b. Wpływ niedoboru witaminy D₃

Oslabienie jest jednym z częstych objawów krzywicy związanej z niedoborem witaminy D. Suplementacja tej witaminy powoduje ustąpienie dolegliwości związanych z mięśniami i poprawę wydolności fizycznej [50]. U chorych na przewlekłą niewydolność nerek niedobory aktywnej witaminy D₃ są stwierdzane począwszy od II stadium przewlekłej choroby nerek, tj. wtedy, gdy przesączanie kłębuszkowe jest mniejsze niż 60 ml/min/1,73 m². Ze względu na to, iż nie przeprowadzono odpowiednich badań, nie jest pewne czy w warunkach wtórnej nadczynności przytarczyc i zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej podawanie tylko witaminy D₃ może zwiększyć siłę mięśniową.

c. Nadczynność przytarczyc

Już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek obserwuje się wzrost stężenia parathormonu (PTH). Dokładny związek podwyższonych stężeń PTH z zaburzoną funkcją mięśni szkieletowych nie jest znany. Ze względu na obecność receptorów PTH w mięśniach szkieletowych [61] i poprawę funkcji mięśni po zabiegu skutecznej paratyreoidektomii [20] należy przyjąć, iż taki związek jest prawdopodobny. Dodatkowo zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszące wtórnej nadczynności przytarczyc (hiperfosfatemia i hipokalcemia) są przyczyną zaburzeń funkcji mięśni szkieletowych. Wysokie stężenia fosforu predysponują zwłaszcza do incydentów zerwania ścięgien i więzadeł podczas wysiłków fizycznych.

d. Oporność na insulinę w V stadium przewlekłej choroby nerek

U chorych na schyłkową niewydolność nerek obserwuje się zmniejszone wykorzystywanie glukozy do wytwarzania substancji wysokoenergetycznych, co wynika między innymi z zaburzeń tlenowej glikolizy [34,56]. Wynikiem tych zmian są stwierdzane złogi glikogenu w obrazach mikroskopowych i tendencja do kwasicy metabolicznej podczas wysiłku fizycznego, jako następstwo zwiększonego wytwarzania kwasu mlekowego [32].

e. Niedokrwistość

Suplementacja erytropoetyny i żelaza pozwala na normalizację parametrów morfologii u większości chorych. Jak pokazują wyniki badań osiągnięcie nawet zalecanego przez K/DOQI progu stężenia hemoglobiny, tj. 11 g/l prowadzi do zwiększenia siły mięśniowej, wytrzymałości, poprawy parametrów jakości życia, to jednak w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek, w tym samym wieku, chorzy dializowani mają znacznie gorszą kondycję fizyczną [18,66]. Inne badania również potwierdzają, iż terapia rekombinowaną erytropoetyną zwiększa maksymalne zużycie tlenu VO_{2max}, ale istnieje dysproporcja między przyrostem stężenia hemoglobiny a zwiększeniem wydolności fizycznej [11,33,46]. Uzasadnia to twierdzenie, iż niedokrwistość nie jest podstawowym czynnikiem ograniczającym wydolność fizyczną.

f. Niedobór androgenów

Zarówno u kobiet jak i mężczyzn leczonych dializami stwierdza się zaburzone wytwarzanie androgenów. Poziom całkowitego i wolnego testosteronu jest obniżony przy prawidłowych stężeniach białek wiążących hormony. Obserwuje się również upośledzone wytwarzanie tych hormonów pod wpływem stymulacji gonadotropin. W jednym z badań podawanie nandrolonu wiązało się ze zwiększeniem masy mięśni i siły mięśniowej [21].

g. Zaburzenia funkcji mitochondriów i problem transportu tlenu do mitochondriów

Kwestia zaburzonej funkcji mitochondriów nie jest do końca wyjaśniona. Thompson i wsp. [60] za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego fosforu 31 (phosphorus 31-magnetic resonance spectroscopy – 31P MRS) wykazali, iż w czasie wysiłku u chorych na ESRD obserwuje się zmniejszenie stężenia fosfokreatyny i akumulację wewnątrzkomórkowego kwasu mlekowego, co wskazuje na dominację procesów beztlenowej glikolizy nad procesami fosforylacji oksydacyjnej. W związku z powyższym autorzy sugerują, że przyczyną zmniejszonej siły mięśniowej u chorych na ESRD jest dysfunkcja mitochondriów. Wykorzystując tę samą metodę Miro i wsp. [37] zaobserwowali podobne zmiany. W badaniu tym stwierdzono zmniejszenie poziomu fosfokreatyny w czasie wysiłku zarówno w grupie chorych dializowanych, jak i grupie osób z prawidłową funkcją nerek. Poziom ATP natomiast obniżał się tylko w grupie chorych dializowanych, czemu towarzyszyło zmniejszenie pH w komórkach mięśni, a powrót wyjściowego stężenia fosfokreatyny dokonywał się dłużej, co mogłoby również potwierdzać występowanie zaburzeń fosforylacji oksydacyjnej i kompensacyjne zwiększenie aktywności szlaków glikolizy beztlenowej. W tym samym badaniu autorzy jednak obserwują porównywalną aktywność enzymów szlaku oddechowego (mitochondrial respiratory chain – MRC) między chorymi leczonymi dializami a osobami z prawidłową funkcją nerek, co przeczy tezie o upośledzonej funkcji mitochondriów. W podsumowaniu autorzy dodają, iż obserwowane zaburzone wytwarzanie ATP prawdopodobnie wynika z upośledzenia transportu tlenu między kapilarami a włóknami mięśni, co raczej nie jest konsekwencją zmniejszonej liczby naczyń (w badaniu wykazano prawidłowy stosunek liczby naczyń do włókien mięśniowych), ale defektu czynności wyżej wspomnianej bariery. Podobnie w innych badaniach wykazano prawidłową funkcję mitochondrium [2,58].

Sala i wsp. [49] wykorzystując spektroskopię rezonansu magnetycznego (magnetic resonance spectroscopy – MRS) do oceny saturacji tlenu mioglobiny w warunkach nieinwazyjnych wykazali, iż u chorych dializowanych w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób, saturacja mioglobiny podczas wysiłku jest niższa przy trzech różnych stężeniach tlenu w dostarczonym powietrzu ($FiO_2=10, 13$ i 21%). Potwierdza to tezę, że to upośledzona wymiana tlenu między łożyskiem naczyniowym a mięśniami, a nie zaburzenia funkcji mitochondrium są odpowiedzialne za małą tolerancję wysiłku fizycznego u chorych dializowanych z powodu ESRD.

W badaniu Matsumoto i wsp. wykorzystującym nieinwazyjną metodę oceny saturacji hemoglobiny i mioglobiny,

czyli frakcjonowaną spektroskopię (near-infrared spectroscopy-NIRS) u dzieci dializowanych poddanych zabiegowi przeszczepienia nerki wykazano, iż największy stopień upośledzenia metabolizmu tlenu występuje u dzieci leczonych dializami. Po przeszczepie nerki szybkość powysiłkowego powrotu wyjściowej saturacji mioglobiny istotnie skraca się, lecz nie osiąga tak krótkich czasów, jak u zdrowych osób [35].

h. Zmiany mikroskopowe w mięśniach szkieletowych

Uszkodzenie struktury mięśni szkieletowych ma prawdopodobnie drugorzędowe znaczenie. Nie u wszystkich chorych na schyłkową niewydolność nerek zmiany te występują. W obrazie histologicznym obserwowano atrofie głównie w grupie włókien typu II (włókna białe szybkie), zwiększoną ilość tkanki łącznej, zwiększone gromadzenie glikogenu [8,14,52]. Struktura włókien może być zaburzona – włókna są rozszczerzone, czasami obserwuje się ubytki włókien (moth-eaten fibers), zwiększoną liczbę kropeł tłuszczu, a w mikroskopie elektronowym utratę miofilamentów, dezorganizację linii Z, utratę prążków I i A, podsarkolemowe zwinięte spiralnie włókna, jądra miocytów położone w części centralnej oraz grubszą błonę wewnętrzną kapilar [64]. Czasami stwierdza się zmiany struktury mitochondrium, które są obrzęknięte, mogą wykazywać zmienioną gęstość matrix. Niektórzy autorzy opisują zmniejszoną liczbę naczyń krwionośnych, lecz nie jest pewne, czy jest to proces wtórny wynikający ze zmniejszenia liczby włókien mięśniowych, czy też ma charakter pierwotny.

Wpływ ćwiczeń na zmiany w mięśniach szkieletowych

Programy ćwiczeń dla chorych na schyłkową niewydolność nerek prowadziły do istotnych zmian mikroskopowych i metabolicznych we włóknach mięśniowych. W jednym z badań [26] po okresie ćwiczeń obserwowano zwiększenie ogólnej liczby włókien mięśniowych, zwłaszcza typu II, cechy aktywacji komórek satelitarnych i komórek endotelium naczyń, proliferację mioblastów, które skupiając się tworzyły nowe włókna wielojądrowe, wzrost liczby naczyń krwionośnych, wzrost liczby mitochondriów, a ponadto zmniejszenie akumulacji glikogenu, co przemawia za aktywacją procesów tlenowych w miocytach.

Uszkodzenie neuropatyczne (uremic neuropathy)

U chorych na przewlekłą niewydolność nerek z funkcją filtracyjną poniżej 12 ml/min obserwuje się objawy uszkodzenia nerwów obwodowych w postaci parastezji, zaburzeń czucia wibracji i odruchów ze ścięgien mięśni, a także osłabienia mięśni [30]. Etiologia tych zaburzeń nie jest dokładnie poznana. W badaniach oceniających zmiany mikroskopowe stwierdza się dużą demielinizację włókien nerwowych, zwłaszcza w ich dalszym odcinku, która pierwotnie jest związana z uszkodzeniem aksonu [15], a to z kolei prowadzi do zwolnienia przewodzenia zarówno we włóknach ruchowych jak i czuciowych [41]. Przypuszcza się, iż substancje średniocząsteczkowe, niedostatecznie usuwane podczas zabiegu dializy, mogą mieć działanie neurotoksyczne [63], ponieważ tylko udany zabieg przeszczepu nerki prowadzi do wycofania się objawów neuropatii [4]. Do tych substancji należą cząsteczki o ciężarze

300–12000 kDa, takie jak parathormon, β 2-mikroglobulina i myoinozytol. Bierze się również pod uwagę zaburzenia jonowe, a szczególnie przewlekle podwyższone stężenie potasu, wywołujące stan przewlekłej depolaryzacji nerwów [30]. Dodatkowo schorzenia, takie jak cukrzyca, skrobiawica, alkoholizm, niedożywienie, toczą trzewny prowadzą poprzez różne mechanizmy do uszkodzenia układu nerwowego.

Karnityna a zdolność wykonywania wysiłku

Karnityna jest rozpuszczalną w wodzie aminą odkrytą w ekstrakcie mięśni w 1905 r. Biologicznie aktywna L-karnityna bierze udział w licznych reakcjach enzymów zwanych acetylotransferazami karnityny, które uczestniczą m.in. w transporcie grup acetylowych. Prawidłowa dieta zapewnia 2–12 $\mu\text{mol/kg m.c./d}$ karnityny. 1,2 $\mu\text{mol/kg m.c./d}$ jest wytwarzane endogennie w wątrobie. Karnityna występuje w postaci wolnej i nieaktywnego estru. W warunkach prawidłowej funkcji nerek, w surowicy przeważa postać wolna a acetylokarnityna występuje w 20%. Wynika to z 4–8 razy większego nerkowego klirensu estru karnityny, jako wyniku mniejszej resorpcji zwrotnej. Niewydolność nerek prowadzi do zmiany stosunku i zwiększonego stężenia acetylokarnityny w surowicy. Zmiany te są związane z zaburzoną funkcją cewek nerkowych, kwasica metaboliczną i upośledzonym wytwarzaniem ciał ketonowych. Niedobór karnityny u chorych dializowanych jest związany z jej zwiększoną utratą podczas zabiegu hemodializy, zmniejszonym przyjmowaniem w diecie, zaburzonym wchłanianiem jelitowym. Konsekwencje biochemiczne niedoboru tego metabolitu polegają na: akumulacji wolnych kwasów tłuszczowych, upośledzeniu transportu kwasów organicznych, zmianie w metabolizmie mitochondriów – zahamowaniu wydzielania podstawowych enzymów wtórnie do zwiększenia stosunku acetylo-Co/Co-karboksylazy pirogronowej, karboksylazy acetylo-CoA, syntetazy cytrynianowej. Uważa się, iż opisane wyżej zmiany biochemiczne mogą się przyczyniać do poważnych konsekwencji klinicznych. Do najważniejszych z nich zalicza się: zaburzoną funkcję mięśni szkieletowych, cechy kacheksji, nietolerancję glukozy, zaburzenia gospodarki lipidowej, niedokrwiłość oporną na suplementację erytropoetyny (EPO), występowanie niepożądanych objawów w czasie zabiegu hemodializy (skurczy mięśniowych, hipotonii, zaburzenia rytmu serca), kardiomiopatię, wydłużony czas leczenia ran, zmienioną funkcję układu immunologicznego [17].

Jak wykazują wyniki badań suplementacja karnityny u chorych na schyłkową niewydolność nerek przez dożylną podawanie L-karnityny po zabiegu dializy wyrównuje niedobory karnityny, co w konsekwencji może mieć wpływ na wyżej wymienione zaburzenia [3].

Amerykańska Narodowa Fundacja Chorób Nerek – Inicjatywa dla Poprawy Wyników Dializoterapii (NKF-K/DOQI) ze względu na brak wystarczających dowodów nie zaleca rutynowego stosowania karnityny u wszystkich chorych dializowanych, poza następującymi wyjątkami. Karnitynę należy podawać chorym z udowodnionym niedoborem, tj. gdy stężenie wolnej karnityny jest mniejsze niż 20 $\mu\text{mol/l}$, stosunek acetylo-karnityna/wolna karnityna jest większy niż 0,4, oraz w przypadkach, gdy obserwowane są incydenty hipotonii w czasie dializy lub wy-

stępowanie incydentów skurczy. Ponadto wskazane jest jej stosowanie w zmniejszonej wydolności fizycznej, kardiomiopatii i niedokrwiłości odpornej na standardowe leczenie. Dawka L-karnityny powinna wynosić 20 mg/kg m.c. po każdej dializie dożylnie lub doustnie [25].

Zespół niedożywienia, zapalenia, wyniszczenia (MICS – malnutrition, inflammation, cachexia syndrome)

Cechy niedożywienia u chorych na przewlekłą niewydolność nerek stwierdza się już we wczesnych stadiach choroby, a pogłębiają się wraz z progresją niewydolności nerek. W badaniu HEMO obejmującym 1000 chorych stwierdzono, iż u 29% dializowanych stężenie albumin było poniżej 3,5 g/dl, 76% dializowanych przyjmowało w diecie poniżej 28 kcal/kg m.c./d, a 61% spożywało białko w ilości poniżej 1 g/kg m.c./d [48]. Wyniki tego badania pokazują, jak duży odsetek chorych dializowanych ma niedostateczną podaż zarówno energii jak i białka, znacznie mniejsze niż zalecane w rekomendacjach NKF-K/DOQI.

Zespół niedożywienia, zapalenia, wyniszczenia (MICS) to stan charakteryzujący się podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych (białka CRP, IL-6), hipermetabolizmem, obniżonymi stężeniami albuminy, prealbuminy, transferyny, utratą komórek organizmu.

Przyczyny tego zespołu nie są znane. Przypuszcza się, iż istotne znaczenie mogą mieć współistniejące choroby, procesy stresu oksydacyjnego, utrata substancji odżywczych w trakcie dializy, zmniejszone przyjmowanie pokarmów, toksyny mocznicowe, przewodnienie, zmniejszony klirens prozapalnych cytokin i czynniki związane z dializą.

Wystąpienie tego zespołu jest związane z przyspieszonym rozwojem procesów miażdżycowych, zmniejszeniem długoletniego przeżycia, obniżonymi parametrami jakości życia, stanem oporności na leczenie erytropoetyną i zwiększonego ryzyka hospitalizacji [22]. Wykazano również, iż im większy stopień zaburzeń metabolicznych związanych z niedożywieniem chorego dializowanego tym mniejsza jego wydolność i aktywność fizyczna w trakcie wykonywania codziennych czynności [66].

W kilku badaniach potwierdzono skuteczność wysiłku fizycznego w redukcji wskaźników zespołu MICS. Castaneda i wsp. udowodnili, iż trzymiesięczny wysiłek oporowy poprawia stan odżywienia i zmniejsza procesy zapalenia nawet w warunkach małej podaży białek [7]. Do podobnych wniosków doszli Załuska i wsp. w trakcie 6-miesięcznego treningu na stacjonarnym ergometrze w grupie 10 chorych hemodializowanych [65].

UKŁAD KRAŻENIA A WYSIŁEK

Główną przyczyną zgonu chorych na schyłkową niewydolność nerek są schorzenia mięśnia sercowego (44%), w tym w 20% zawał serca i jego powikłania [40]. Wynika to z występowania wyżej opisanych dodatkowych czynników, które znacznie przyspieszają rozwój zmian miażdżycowych. Prawie u 74% pacjentów rozpoczynających leczenie dializami obserwuje się przerost lewej komory serca, co jak wykazują wyniki badań epidemiologicz-

nych jest istotnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji i zgonu [16,45]. Przyczynami przerostu mięśnia sercowego są – powszechnie występujące: nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość. Oba czynniki należą do potencjalnie odwracalnych po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. W wielu pracach udowodniono, że poprawa niedokrwistości po zastosowaniu ESAs do zakresu stężeń HB 11–12 g/dl prowadzi do obniżenia masy mięśnia sercowego [19] i zmniejszenia ryzyka zgonu w tej populacji [47]. Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 87% chorych na ESRD i jest główną przyczyną choroby niedokrwiennej serca, kardiomiopatii oraz niewydolności mięśnia sercowego [31]. O ile w populacji ogólnej chorych z prawidłową funkcją nerek związek między wielkością nadciśnienia a powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz długością życia jest dobrze poznany, o tyle w populacji chorych dializowanych zarówno z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe ≥ 150 mmHg) jak i niskimi (ciśnienie skurczowe < 120 mmHg) obarczeni są zwiększonym ryzykiem tych powikłań [57]. Dwuszczytowy przebieg krzywej śmiertelności wynika z występowania niewydolności krążenia z obniżoną frakcją wyrzutową w grupie chorych dializowanych z najniższym ciśnieniem tętniczym. Ponadto w tej populacji obserwuje się powszechnie cechy dysfunkcji układu autonomicznego, a zwłaszcza dużą aktywność układu współczulnego i upośledzoną odpowiedź chronotropową z baroreceptorów, co jest czynnikiem dodatkowo ograniczającym funkcję mięśnia sercowego [6]. Zmiany te powodują zmniejszenie współczynnika zmienności tętna (heart rate variability – HRV) – czynnika zagrożenia potencjalnie niebezpiecznymi dla życia zaburzeniami rytmu [13].

Wprawdzie literatura dotycząca wpływu ćwiczeń fizycznych na układ krążenia u chorych dializowanych jest uboga, to nieliczne dane wskazują, iż systematyczny wysiłek prowadzi do wielu korzystnych zmian. Deligiannis i wsp. [12] po zastosowaniu 6-miesięcznego cyklu treningowego obserwowali wzrost objętości wyrzutowej serca i jego frakcji wyrzutowej, co było spowodowane zwiększeniem objętości późnorozkurczowej serca i zmniejszeniem objętości skurczowej. 3-miesięczny wysiłek fizyczny prowadzony podczas zabiegów dializ prowadził również do zmniejszenia oporu i sztywności naczyń obwodowych [39]. Ma to istotne znaczenie, ponieważ w konsekwencji prowadzi to do obniżenia ciśnienia tętniczego zmniejszenia obciążenia serca i zwiększenia przepływu przez naczynia podwiesrdziowe. W niektórych badaniach obserwowano poprawę funkcji układu autonomicznego. W jednym z badań 6-miesięczny trening przyniósł zmniejszenie o 30% HRV i obniżenie częstości akcji serca w okresie wypoczynku [13].

Wysiłek fizyczny w czasie zabiegu dializy

Zastosowanie wysiłku fizycznego w czasie zabiegu hemodializy prowadzi do nakładania się zmian hemodynamicznych będących wynikiem samego procesu dializy i ćwiczeń fizycznych. Podczas większości zabiegów HD konieczne jest zastosowanie ultrafiltracji (UF) w celu odwodnienia chorego, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości wody w organizmie, zmniejszenia rzutu serca i ciśnienia tętniczego krwi. Wydolny układ krążenia jest w stanie skompensować te zmiany przez przyspieszenie akcji serca i zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowe-

go, o ile godzinowa objętość ultrafiltracji nie jest szczególnie duża. Większość chorych dobrze toleruje ultrafiltrację do 1 l/h. Jednak sam wysiłek fizyczny, prowadzi do zmniejszenia względnej ilości krwi w łożysku naczyniowym (relative blood volume-RBV) o 2–3%, jak to przedstawili w eksperymentalnych zabiegach dializ bez UF Banerjee i wsp. [1]. Było to związane ze zwiększeniem przepuszczalności naczyń, zwiększeniem gromadzenia płynów w przestrzeni pozanaczyniowej i rozszerzeniem naczyń. Układ krążenia kompensuje te zmiany poprzez wzrost rzutu serca (cardiac output – CO) i objętość wyrzutową. Moore i wsp. [38] podkreślają możliwość wystąpienia dekompensacji krążenia w związku z sumowaniem się obu efektów – ubytku płynu wewnątrznaczyniowego wynikającego z ultrafiltracji i ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza, gdy ultrafiltracja podczas 4-godzinnej dializy przekracza 2,5 l lub też ćwiczenia prowadzone są w drugiej połowie zabiegu.

PROGRAMY REHABILITACJI

Ćwiczenia rehabilitacyjne mogą być prowadzone w czasie zabiegu HD, w dni wolne od zabiegów HD w specjalnym centrum rehabilitacyjnym, a także w domu chorego.

Rehabilitacja w czasie zabiegu HD

Ze względu na to, iż u większości chorych dializowanych dostęp naczyniowy stanowi przetokę na przedramieniu w ćwiczenia fizyczne mogą być zaangażowane przede wszystkim kończyny dolne. Aczkolwiek różnorodność wykonywanych ćwiczeń jest naturalnie ograniczona przez pozycję leżącą, ale zastosowanie ciężarków, taśm napinających czy cykloergometru zamontowanego na łóżku chorego może być urozmaicona. W niektórych ośrodkach prowadzone są ćwiczenia w obrębie kończyn górnych po stronie przeciwnej do zespolenia, ale ten typ rehabilitacji powinien być prowadzony w pozycji siedzącej.

Zalety rehabilitacji prowadzonej w czasie zabiegu HD

W wielu badaniach udowodniono, iż cykl rehabilitacyjny trwający od 3 do 12 miesięcy poprawia wydolność fizyczną, zwiększa maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}), siłę mięśniową [27], poprawia wskaźniki własnej oceny stanu zdrowia, zmniejsza stany depresyjne [28]. Ponadto obserwowano poprawę koordynacji i giętkości ruchów, a u niektórych starszych osób zwiększenie autonomii w codziennym życiu. W badaniu Millera i wsp. 6-miesięczny cykl treningowy umożliwił zmniejszenie zapotrzebowania na leki nadciśnieniowe u chorych z nadciśnieniem i w ten sposób ograniczenie kosztów leczenia [36]. Kong i wsp. [23] wykazali, iż zastosowanie bardzo intensywnego wysiłku średnio 35 W, trwającego przez godzinę powoduje wzrost wskaźnika Kt/v z 1,00 do 1,15, klirensu mocznika z 63 do 68% i klirensu kreatyniny z 51 do 57%.

Uważa się, iż główną przyczyną takich wyników jest rozszerzenie łożyska naczyniowego w mięśniach szkieletowych, co powoduje zwiększenie powierzchni wymiany dla różnych produktów materii. Mięśnie szkieletowe stanowią 40–45% masy ciała. Ze względu na pozycję leżącą chorego podczas dializy większość mięśni jest nieaktyw-

na. Średni przepływ krwi przez mięśnie będące w stanie spoczynku wynosi 3–4 ml/min/100 g i zwiększa się do 80 ml/min/100 g w trakcie wykonywania skurczów. Tak więc wykonywanie ćwiczeń znacznie zwiększa pole powierzchni wymiany między przedziałami.

Autorzy podkreślają, iż dodatkowym efektem wysiłku fizycznego było – poza zwiększeniem efektywności takiej dializy – zmniejszenie zjawiska odbicia (rebound), czyli poddializacyjnego wzrostu stężeń metabolitów spowodowanego przedostawaniem się tych substancji z kompartmentów o słabym ukrwieniu do krwi po zakończeniu dializy [23]. Wprawdzie dotyczyło to wszystkich trzech substancji badanych, tj. mocznika, kreatyniny, potasu, to szczególnie istotne było zmniejszenie przyrostu stężenia kreatyniny po dializie. Autorzy tłumaczą to zwiększeniem przepuszczalności bariery między kompartmentami w warunkach aktywności mięśni i rozszerzenia naczyń krwionośnych. Jest to widoczne zwłaszcza w przypadku substancji o większej masie cząsteczkowej. Z tego względu to zdolność do przemieszczania kreatyniny, która jest dwukrotnie większą cząsteczką od mocznika poprzez barierę krew/tkanka śródmiąższowa/mięśnie jest bardziej uzależniona od wielkości por.

Pojedyncze prace wskazują, iż ćwiczenia mogą zwiększać tygodniowy klirens fosforanów w płynie dializacyjnym, mimo iż nie obserwuje się zdecydowanych różnic stężeń fosforanów w surowicy [62]. Obserwacja ta może mieć ważne znaczenie kliniczne, ponieważ podwyższone stężenie fosforanów w surowicy jest jednym z czterech niezależnych i możliwych do modyfikacji czynników ryzyka długotrwałego przeżycia (dawka dializy, hematokryt, współpraca chorego w terapii, stężenie fosforanów w surowicy) u chorych w programie przewlekłych hemodializ [43]. Podwyższone stężenie fosforanów prowadzi do powstawania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym oraz zwiększenia chorobowości i śmiertelności z powodu tych chorób.

Dodatkowymi zaletami programów rehabilitacyjnych prowadzonych w stacji dializ są: niewielki odsetek chorych rezygnujących z programu (43% rezygnujących – program poza stacją dializ, 24% – program w stacji dializ, 17% – program w domu) [24], brak konieczności transportu chorych do centrum rehabilitacyjnego oraz mniejsze obawy chorych o pogorszenie stanu zdrowia w wyniku wykonywania wysiłku fizycznego bez opieki lekarskiej.

Wady i skutki uboczne rehabilitacji w czasie zabiegu HD

Prowadzenie średnio intensywne ćwiczeń fizycznych podczas zabiegu hemodializy nie wiąże się z istotnymi powikłaniami. Czasami obserwuje się skurcze mięśniowe i spadek ciśnienia tętniczego, zwłaszcza gdy wysiłek prowadzony jest w 3 lub 4 godzinie dializy lub gdy godzinowa ultrafiltracja przekracza 1 litr. Bardzo rzadko obserwowano zmianę pozycji igły, przekłucia zespolenia i powstania krwiaka. Równie rzadko występowały zaburzenia elektrolitowe oraz kwasica metaboliczna. U chorych z chorobą niedokrwienną serca wskutek zwiększonego zużycia tlenu może dojść do dekompensacji choroby wieńcowej.

Rehabilitacja w dni wolne od zabiegów HD

Ze względu na możliwość korzystania z sali gimnastycznej, basenu, bieżni, siłowni, parku prowadzenie zajęć rehabilitacyjnych w dni wolne od zabiegów HD umożliwia większą różnorodność wykonywanych ćwiczeń. Ponadto możliwość wprowadzenia gier z elementami rywalizacji znacznie poprawia efektywność ćwiczeń. Kouidi i wsp. wykazali przewagę tak prowadzonej rehabilitacji nad cyklem ćwiczeń prowadzonych w stacji dializ za pomocą cykloergometru. W badaniu tym, trwającym 1 rok znacznie większą poprawę obserwowano w zwiększeniu maksymalnego zużycia tlenu VO_{2max} (o 47% grupa chorych ćwiczących poza stacją dializ *versus* 34% grupa chorych ćwiczących w stacji dializ), jak i zwiększeniu czasu wysiłku w zmodyfikowanym teście Bruce'a (o 38% *versus* 26%) [27]. Autor badania podkreśla, iż więcej chorych rezygnowało z programu rehabilitacyjnego prowadzonego w dni wolne od zabiegów HD.

Do wad tego typu programu należy zaliczyć konieczność organizacji transportu do centrum rehabilitacyjnego, koszty związane z wyposażeniem centrum i zatrudnieniem odpowiedniego personelu. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych – głównie kwasicy.

Rehabilitacja w domu

W warunkach ograniczonych środków finansowych na świadczenia rehabilitacyjne zachęcanie chorego do zwiększenia aktywności fizycznej wydaje się najtańszym sposobem na poprawę jego wydolności fizycznej. Ten typ rehabilitacji polega na zaproponowaniu choremu zindywidualizowanego programu zwiększenia aktywności fizycznej w domu. Zalecenia te powinny być dostosowane do możliwości i preferencji chorego. Mogą one obejmować: zwiększenie czasu na aktywność fizyczną poprzez spacerowanie, prace porządkowe w ogrodzie i domu, używanie schodów zamiast windy, wykonywanie planowych i spontanicznych ćwiczeń rozciągających i oporowych, wykonywanie ćwiczeń stosowanych w rehabilitacji sercowo-naczyniowej, np. chodzenie z sukcesywnym wzrostem odległości lub czasu, ćwiczenia na rowerze stacjonarnym w domu.

Do wad tego typu inicjatyw należy brak kontroli lekarskiej, duży odsetek chorych rezygnujących i niewielka efektywność.

WIEDZA LEKARZY NEFROLOGÓW NA TEMAT AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ CHORYCH DIALIZOWANYCH

Na jednej ze światowych konferencji (World Congress of Nephrology w 2003 r.) w anonimowej ankiecie zapytano nefrologów, co sądzą o aktywności fizycznej chorych na schyłkową niewydolność nerek. 95% uważa, iż siedzący tryb życia jest istotnym czynnikiem ryzyka, a aktywność fizyczna jest korzystna dla większości ludzi. 92% uważa, iż aktywność fizyczna jest korzystna u chorych na przewlekłą niewydolność nerek (chronic kidney disease – CKD). 63% nefrologów rozmawia z chorymi o aktywności fizycznej. 52% uważa, iż chorzy dializowani mogą odnieść korzyść z wykonywania ćwiczeń fizycznych. 78% zgadza się, iż to nefrolog powinien zachęcać do wykonywania ćwiczeń, ale tylko 32% proponuje program rehabilitacji [29].

Dane te wskazują, iż większość lekarzy zajmujących się pacjentami dializowanymi wie o korzyściach wprowadzenia wysiłku fizycznego, ale tylko niewielki odsetek proponuje swoim chorym taki typ terapii. Przyczyną tego stanu jest prawdopodobnie w pierwszej kolejności brak czasu z powodu ukierunkowania uwagi na inne problemy chorego, a dopiero na dalszych miejscach jest brak funduszy finansowych i inne przyczyny, głównie natury organizacyjnej.

ZALECENIA K/DOQI DOTYCZĄCE REHABILITACJI FIZYCZNEJ

Zgodnie z zaleceniami NKF-K/DOQI każdy chory znajdujący się w programie przewlekłej dializoterapii powinien być zachęcany do zwiększania aktywności fizycznej przez personel stacji dializ. Rodzaj i natężenie ćwiczeń powinno być indywidualnie dostosowane do ograniczeń wynikających ze schorzeń towarzyszących (np. dotyczących układu krążenia lub układu kostno-szkieletowego). Optymalnym celem jest codzienne wykonywanie wysiłków o średniej intensywności przez 30 min, które pozwalają na zwiększenie siły mięśniowej, zmniejszenie uczucia ogólnego osłabienia i większą autonomię w codziennych czynnościach. Należy regularnie, co 6 miesięcy ocenić aktywność fizyczną chorego. Ocena ta może być oparta o dane z odpowiednich kwestionariuszy (np. SF-36), w którym jednym z parametrów jest stopień wydolności fizycznej (physical functioning). Można również zastosować obiektywne testy np. oceny maksymalnego zużycia tlenu VO_{2max} . Wartości tych parametrów korelują z ryzykiem śmierci i hospitalizacji chorych leczonych dializami,

dlatego ich ocena powinna znaleźć się w harmonogramie badań chorych stacji dializ.

Regularna aktywność fizyczna redukuje podwyższone ciśnienie tętnicze u osób z nadciśnieniem, zmniejsza depresję i niepokój, pomaga w kontroli masy ciała, jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania kości, mięśni, stawów, u starszych ludzi wpływa na zwiększenie siły mięśniowej i niezależne funkcjonowanie w codziennym życiu. Brak aktywności fizycznej jest znanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a także zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy i nadciśnienia. Ćwiczenia fizyczne w istotny sposób powodują zmniejszenie cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu. W jednym z badań wykazano również poprawę funkcji serca u chorych leczonych hemodializami.

W zaleceniach NKF-K/DOQI podkreśla się znaczenie dwóch parametrów związanych z wydolnością fizyczną, które są niezależnymi czynnikami ryzyka hospitalizacji i zgonu. Są to ocena własnych możliwości wykonywania ćwiczeń (self-reported physical functioning) za pomocą kwestionariuszy do badania jakości życia np. SF36 i maksymalne zużycie tlenu VO_{2max} . Ten ostatni parametr oceniany jest podczas próby wysiłkowej na bieżni lub ergometrze za pomocą analizatora wydychanych gazów, a wartość poniżej 17 ml/kg m.c./min jest niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności. NKF-K/DOQI podkreśla, iż brakuje danych dotyczących redukcji hospitalizacji czy śmierci u chorych leczonych dializami i aktywnie wykonujących ćwiczenia fizyczne.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Banerjee A., Kong C.H., Farrington K.: The haemodynamic response to submaximal exercise during isovolaemic haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1528–1532
- [2] Bárány P., Wibom R., Hultman E., Bergström J.: ATP production in isolated muscle mitochondria from haemodialysis patients: effects of correction of anaemia with erythropoietin. *Clin. Sci. (Lond)*, 1991; 81: 645–653
- [3] Bellinghieri G., Santoro D., Calvani M., Savica V.: Role of carnitine in modulating acute-phase protein synthesis in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.*, 2005; 15: 13–17
- [4] Bolton C.F., Baltzan M.A., Baltzan R.B.: Effects of renal transplantation on uremic neuropathy. A clinical and electrophysiologic study. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 1170–1175
- [5] Campistol J.M.: Uremic myopathy. *Kidney Int.*, 2002; 62: 1901–1913
- [6] Casaburi R.: Rehabilitation exercise training in chronic renal failure in nutritional management of renal diseases, red.: Kopple J.D., Massry S.G., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997: 817–842
- [7] Castaneda C., Gordon P.L., Parker R.C., Uhlin K.L., Roubenoff R., Levey A.S.: Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 607–616
- [8] Clyne N., Esbjörnsson M., Jansson E., Jogestrand T., Lins L.E., Pehrsson S.K.: Effects of renal failure on skeletal muscle. *Nephron*, 1993; 63: 395–399
- [9] Clyne N., Jogestrand T., Lins L.E., Pehrsson S.K.: Progressive decline in renal function induces a gradual decrease in total hemoglobin and exercise capacity. *Nephron.*, 1994;67: 322–326
- [10] Clyne N., Jogestrand T., Lins L.E., Pehrsson S.K., Ekelund L.G.: Factors limiting physical working capacity in predialytic uraemic patients. *Acta Med. Scand.*, 1987; 222: 183–190
- [11] Davenport A.: The effect of treatment with recombinant human erythropoietin on skeletal muscle function in patients with end-stage renal failure treated with regular hospital hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993; 22: 685–690
- [12] Deligiannis A., Kouidi E., Tassoulas E., Gigis P., Tourkantonis A., Coats A.: Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int. J. Cardiol.*, 1999; 70: 253–266
- [13] Deligiannis A., Kouidi E., Tourkantonis A.: Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am. J. Cardiol.*, 1999; 84: 197–202
- [14] Diesel W., Emms M., Knight B.K., Noakes T.D., Swanepoel C.R., van Zyl Smit R., Kaschula R.O., Sinclair-Smith C.C.: Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993; 22: 677–684
- [15] Dyck P.J., Johnson W.J., Lambert E.H., O'Brien P.C.: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.*, 1971; 46: 400–431
- [16] Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barré P.E.: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995; 5: 2024–2031
- [17] Guarnieri G., Situlin R., Biolo G.: Carnitine metabolism in uremia. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 38: 63–67
- [18] Guthrie M., Cardenas D., Eschbach J.W., Haley N.R., Robertson H.T., Evans R.W.: Effects of erythropoietin on strength and functional status of patients on hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 1993; 39: 97–102
- [19] Hayashi T., Suzuki A., Shoji T., Togawa M., Okada N., Tsubakihara Y., Imai E., Hori M.: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 250–256
- [20] Joborn C., Rastad J., Stalberg E., Akerström G., Ljunghall S.: Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle Nerve*, 1989; 12: 87–94

- [21] Johansen K.L., Painter P.L., Sakkas G.K., Gordon P., Doyle J., Shubert T.: Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 2307–2314
- [22] Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G., Avram M.M., Kopple J.D.: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: 864–881
- [23] Kong C.H., Tattersall J.E., Greenwood R.N., Farrington K.: The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 2927–2931
- [24] Konstantinidou E., Koukouvou G., Kouidi E., Deligiannis A., Tourkantonis A.: Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J. Rehabil. Med.*, 2002; 34: 40–45
- [25] Kopple J.D.: National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37: S66–S70
- [26] Kouidi E., Albani M., Natsis K., Megalopoulos A., Gigis P., Guiba-Tziampiri O., Tourkantonis A., Deligiannis A.: The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 685–699
- [27] Kouidi E., Grekas D., Deligiannis A., Tourkantonis A.: Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin. Nephrol.*, 2004; 61(Supl.1): S31–S38
- [28] Kouidi E., Iacovides A., Iordanidis P., Vassiliou S., Deligiannis A., Ierodiakonou C., Tourkantonis A.: Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron.* 1997; 77: 152–158
- [29] Krause R., WGRR-European Working Group on Renal Rehabilitation and Exercise Physiology (affiliated to the ERA-EDTA), KiH-Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Nephrological Centre Berlin-Moabit: Nephrologists' view on exercise training in chronic kidney disease (results of the questionnaire at the WCN 2003). *Clin. Nephrol.*, 2004; 61(Supl.1): S2–S4
- [30] Krishnan A.V., Kiernan M.C.: Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*, 2007; 35: 273–290
- [31] Levin A.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin. Dial.*, 2003; 16: 101–105
- [32] Lundin A.P., Stein R.A., Brown C.D., LaBelle P., Kalman F.S., Delano B.G., Heneghan W.F., Lazarus N.A., Krasnow N., Friedman E.A.: Fatigue, acid-base and electrolyte changes with exhaustive treadmill exercise in hemodialysis patients. *Nephron.* 1987; 46: 57–62
- [33] Maccougall I.C., Lewis N.P., Saunders M.J., Cochlin D.L., Davies M.E., Hutton R.D., Fox K.A., Coles G.A., Williams J.D.: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet.* 1990; 335: 489–493
- [34] Mak R.H., DeFronzo R.A.: Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron.* 1992; 61: 377–382
- [35] Matsumoto N., Ichimura S., Hamaoka T., Osada T., Hattori M., Miyakawa S.: Impaired muscle oxygen metabolism in uremic children: improved after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 48: 473–480
- [36] Miller B.W., Cress C.L., Johnson M.E., Nichols D.H., Schnitzler M.A.: Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 828–833
- [37] Miró O., Marrades R.M., Roca J., Sala E., Masanés F., Campistol J.M., Torregrossa J.V., Casademont J., Wagner P.D., Cardellach F.: Skeletal muscle mitochondrial function is preserved in young patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 1025–1031
- [38] Moore G.E., Painter P.L., Brinker K.R., Stray-Gundersen J., Mitchell J.H.: Cardiovascular response to submaximal stationary cycling during hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 31: 631–637
- [39] Mustata S., Chan C., Lai V., Miller J.A.: Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2713–2718
- [40] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report. (NIH publication no.00-3176): 2000; 583–689
- [41] Nielsen V.K.: The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. *Acta Med. Scand.*, 1973; 194: 445–454
- [42] O'Hare A.M., Tawney K., Bacchetti P., Johansen K.L.: Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 447–454
- [43] Okechukwu C.N., Lopes A.A., Stack A.G., Feng S., Wolfe R.A., Port F.K.: Impact of years of dialysis therapy on mortality risk and characteristics of longer term dialysis survivors. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 533–538
- [44] Painter P., Messer-Rahak D., Hanson P., Zimmerman S.W., Glass N.R.: Exercise capacity in hemodialysis, CAPD and renal transplant patients. *Nephron.* 1986; 42: 47–51
- [45] Paoletti E., Specchia C., Di Maio G., Bellino D., Damasio B., Cassotana P., Cannella G.: The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1829–1834
- [46] Park J.S., Kim S.B., Park S.K., Lim T.H., Lee D.K., Hong C.D.: Effect of recombinant human erythropoietin on muscle energy metabolism in patients with end-stage renal disease: a ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993; 21: 612–618
- [47] Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P., Kilpatrick R.D., McAllister C.J., Aronovitz J., Greenland S., Kalantar-Zadeh K.: Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 1181–1191
- [48] Rocco M.V., Parandani L., Burrows J.D., Cockram D.B., Dwyer J.T., Kusek J.W., Leung J., Makoff R., Maroni B., Poole D.: Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 245–256
- [49] Sala E., Noyszewski E.A., Campistol J.M., Marrades R.M., Dreha S., Torregrossa J.V., Beers J.S., Wagner P.D., Roca J.: Impaired muscle oxygen transfer in patients with chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001; 280: R1240–R1248
- [50] Schott G.D., Wills M.R.: Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet.* 1976; 20: 626–629
- [51] Serratrice G., Toga M., Roux H., Murisasco A., de Bisschop G.: Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients. *Presse Med.*, 1967; 75: 1835–1838
- [52] Shah A.J., Sahgal V., Quintanilla A.P., Subramani V., Singh H., Hughes R.: Muscle in chronic uremia – a histochemical and morphometric study of human quadriceps muscle biopsies. *Clin. Neuropathol.*, 1983; 2: 83–89
- [53] Sietsema K.E., Hiatt W.R., Esler A., Adler S., Amato A., Brass E.P.: Clinical and demographic predictors of exercise capacity in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 76–85
- [54] Smogorzewski M., Piskorska G., Borum P.R., Massry S.G.: Chronic renal failure, parathyroid hormone and fatty acids oxidation in skeletal muscle. *Kidney Int.*, 1988; 33: 555–560
- [55] Sohn H.J., Stokes G.S., Johnston H.: An Na, K ATPase inhibitor from ultrafiltrate obtained by hemodialysis of patients with uremia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1992; 120: 264–271
- [56] Stein P.P., Hunt W.A., Johnson C.M., DeFronzo R.A., Smith J.D.: Insulin resistance in uremia: an *in vivo* and *in vitro* study. *Metabolism.* 1989; 38: 562–567
- [57] Stidley C.A., Hunt W.C., Tentori F., Schmidt D., Rohrschub M., Paine S., Bedrick E.J., Meyer K.B., Johnson H.K., Zager P.G.: Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 513–520
- [58] Thompson C.H., Kemp G.J., Barnes P.R., Rajagopalan B., Styles P., Taylor D.J., Radda G.K.: Uraemic muscle metabolism at rest and during exercise. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994; 9: 1600–1605
- [59] Thompson C.H., Kemp G.J., Taylor D.J., Ledingham J.G., Radda G.K., Rajagopalan B.: Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; 8: 218–222
- [60] Thompson R.T., Muirhead N., Marsh G.D., Gravelle D., Potwarka J.J., Driedger A.A.: Effect of anaemia correction on skeletal muscle metabolism in patients with end-stage renal disease: ³¹P magnetic resonance spectroscopy assessment. *Nephron.* 1996; 73: 436–441
- [61] Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B., Jüppner H., Kronenberg H.M., Potts J.T.Jr., Segre G.V.: Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology.* 1993; 133: 617–623
- [62] Vaithilingam I., Polkinghorne K.R., Atkins R.C., Kerr P.G.: Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 85–89
- [63] Vanholder R., De Smet R., Hsu C., Vogeleere P., Ringoir S.: Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin. Nephrol.*, 1994; 14: 205–218

- [64] Wagner P.D., Masanés F., Wagner H., Sala E., Miró O., Campistol J.M., Marrades R.M., Casademont J., Torregrosa V., Roca J.: Muscle angiogenic growth factor gene responses to exercise in chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001; 281: R539–R546
- [65] Załuska A., Załuska W.T., Bednarek-Skublewska A., Książek A.: Nutrition and hydration status improve with exercise training using stationary cycling during hemodialysis (HD) in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska*, 2002; 57: 342–346

- [66] Zamojska S., Szklarek M., Niewodniczy M., Nowicki M.: Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 1323–1327

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.