

# Procjena statusa uhranjenosti i oksidativnog stresa u bolesnika liječenih hemodijalizom

---

Ilić Begović, Tanja

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:171:098733>

*Rights / Prava:* [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-02**



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET  
UNIVERSITAS STUDIOURUM SPALATENSIS  
FACULTAS MEDICA

*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**TANJA ILIĆ BEGOVIĆ, dr.med.**

**PROCJENA STATUSA UHRANJENOSTI I OKSIDATIVNOG  
STRESA U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2022.**

Ova doktorska disertacija izrađena je na Zavodu za nefrologiju i hemodializu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split te pri Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split i uz suradnju istraživačke grupe Temeljna i primjenjena istraživanja iz područja farmacije Medicinskog fakulteta u Splitu.

**Voditeljica rada:** doc. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med., specijalist opće interne medicine,  
subspecijalist nefrolog

## **ZAHVALE**

*Iskrena zahvala mojoj dragoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Josipi Radić, na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju koje mi je pružala tijekom izrade ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se medicinskom osoblju Zavoda za nefrologiju i hemodializu na strpljenju i pomoći prilikom prikupljanja podataka, izvođenja mjerena te uzrokovanja krvi.*

*Zahvaljujem se prof.dr.sc Darku Modunu i doc.dr.sc. Ani Šešelji Perišin na pomoći oko izrade pokazatelja oksidativnog stresa.*

*Zahvaljujem se doc.dr.sc. Leidi Tandari te osoblju Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku na susretljivosti i pomoći oko laboratorijske obrade uzoraka prikupljenih u istraživanju.*

*Osobitu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji, a posebno mome suprugu Denisu, djeci Megan i Lukasu koji su mi bili velika podrška te su podnosili moje odsustvo koje je bilo potrebno da dovršim ovu doktorsku disertaciju.*

*Na kraju, hvala ti dragi Bože na snazi i strpljenju koje mi daješ.*

## SADRŽAJ:

|  |    |
|--|----|
| 1.UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Konična bubrežna bolest.....  | 2  |
| 1.1.1. Definicija KBB-a.....   | 2  |
| 1.1.2. Epidemiologija i etiologija KBB-a.....                                  | 2  |
| 1.1.3. Klasifikacija i stupnjevanje KBB-a.....                                 | 3  |
| 1.1.4. Klinička slika KBB-a.....   | 4  |
| 1.1.5. Komplikacije i posljedice KBB-a.....                                    | 5  |
| 1.2. Nadomještanje bubrežne funkcije hemodializom.....                         | 12 |
| 1.2.1. Početak liječenja s HD-om.....  | 12 |
| 1.2.2. Krvožilni pristup za liječenje s HD-om.....                             | 13 |
| 1.2.3. Mehanizmi HD postupka.....  | 13 |
| 1.2.4. Uredaj za HD.....   | 14 |
| 1.2.5. Vrste i modaliteti HD-a.....  | 16 |
| 1.2.6. Doza i učestalost HD-a .....  | 16 |
| 1.2.7. Biokompatibilnost, endotoksemija i primjena ultračistog dijalizata..... | 17 |
| 1.2.8. Komplikacije vezane uz postupak HD-a.....                               | 18 |
| 1.3. Poremećaji statusa uhranjenosti bolesnika liječenih hemodializom.....     | 18 |
| 1.3.1. Procjena statusa uhranjenosti.....                                      | 18 |
| 1.3.2. Antropometrijska mjerena.....   | 19 |
| 1.3.3. Analiza sastava tijela.....   | 20 |
| 1.3.4. Biokemijski pokazatelji za procjenu statusa uhranjenosti.....           | 22 |
| 1.4. Proteinsko-energetska pothranjenost u KBB-u.....                          | 25 |
| 1.4.1. Definicija, učestalost i etiologija PEP-a.....                          | 25 |
| 1.4.2. Klinička obilježja PEP-a.....   | 27 |
| 1.4.3. Prevencija i liječenje PEP-a.....                                       | 29 |
| 1.4.5. Sarkopenija i sarkopenijska pretilost.....                              | 30 |
| 1.5. Oksidativni stres u KBB-u.....  | 32 |
| 1.5.1. Patofiziologija OS-a .....  | 32 |
| 1.5.2. Metode za utvrđivanje OS-a.....   | 39 |
| 1.5.3. OS u bolesnika s KBB-om.....  | 42 |
| 1.5.4. Povezanost OS-a s upalom u KBB-u.....                                   | 43 |
| 1.5.5. Povezanost OS-a s pothranjenošću, upalom i aterosklerozom.....          | 44 |

|   |     |
|---|-----|
| 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....   | 47  |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI.....   | 49  |
| 3.1.Ispitanici.....   | 50  |
| 3.2. Postupci.....  | 52  |
| 3.2.1. Antropometrijska mjerenja.....   | 52  |
| 3.2.2. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza.....   | 53  |
| 3.2.3. Mjerenje sastava tijela.....   | 55  |
| 3.2.4. Upitnici za procjenu statusa uhranjenosti.....   | 58  |
| 3.2.5. Mjerenje doze dijalize.....  | 60  |
| 3.3. Statističke metode.....  | 60  |
| 4. REZULTATI.....   | 61  |
| 4.1. Opće karakteristike bolesnika.....   | 61  |
| 4.2. Promjene pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS-a.....   | 65  |
| 4.2.1. Promjene antropometrijskih pokazatelja i pokazatelja sastava tijela.....   | 65  |
| 4.2.2. Promjene laboratorijskih pokazatelja tijekom praćenja.....   | 68  |
| 4.2.3. Promjene doze EPO-a i doze dijalize tijekom praćenja.....  | 70  |
| 4.2.4. Promjene biomarkera OS-a tijekom praćenja.....   | 71  |
| 4.2.5. Promjene statusa uhranjenosti procijenjene standardiziranim<br>upitnicima.....   | 72  |
| 4.3. Povezanost pokazatelja statusa uhranjenosti s biomarkerima OS-a.....   | 73  |
| 4.3.1. Povezanost antropometrijskih pokazatelja i pokazatelja sastava tijela s<br>biomarkerima OS-a.....                                      | 73  |
| 4.3.2. Povezanost laboratorijskih pokazatelja s biomarkerima OS-a .....   | 74  |
| 4.3.3. Povezanost dobi, duljine liječenja HD-om, doze HD-a i upitnika za<br>procjenu statusa uhranjenosti s biomarkerima OS-a.....            | 76  |
| 4.4. Povezanost pokazatelja sastava tijela s antropometrijskim i laboratorijskim<br>pokazateljima statusa uhranjenosti te dozom dijalize..... | 77  |
| 4.5. Prediktivnost pokazatelja statusa uhranjenosti i OS-a.....   | 80  |
| 5. RASPRAVA.....  | 83  |
| 6. ZAKLJUČCI.....   | 92  |
| 7. SAŽETAK.....   | 95  |
| 8. SUMMARY.....   | 98  |
| 9. LITERATURA.....  | 101 |

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 127 |
| 11. PRIVITCI.....  | 133 |

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

|         |  |
|---------|--|
| ACEI    | inhibitori angiotenzin konvertaze (engl. <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> )           |
| ACR     | omjer albumina i kreatinina u mokraći (engl. <i>Albumin to creatinine ratio</i> )                    |
| ADPKD   | adultna policistična bolest bubrega (engl. <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease</i> )     |
| AGEs    | produkti uznapredovale glikozilacije (engl. <i>Advanced glycolisation products</i> )                 |
| AOPP    | produkti uznapredovale proteinske oksidacije (engl. <i>Advanced oxidation protein products</i> )     |
| ARB     | blokatori angiotenzinskih receptora (engl. <i>Angiotensin receptor blocker</i> )                     |
| AVF     | arteriovenska fistula  |
| AVG     | arteriovenski graft  |
| BIS     | bioimpedancijska spektroskopija (engl. <i>Bioimpedance spectroscopy</i> )                            |
| BCM     | analizator sastava tijela (engl. <i>Body composition monitor</i> )                                   |
| CARR U  | Carratelijeve jedinice (engl. <i>Carratelli units</i> )  |
| CAT     | katalaza (engl. <i>Catalase</i> )  |
| CKD-MBD | poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (engl. <i>Chronic kidney disease-mineral bone disease</i> ) |
| CRP     | C-reaktivni protein  |
| CVI     | cerebrovaskularni inzult   |
| DMS     | dijalizno-malnutričijski zbroj (engl. <i>Dialysis malnutrition score</i> )                           |
| DTNB    | 5,5'-ditiobis2-nitrobenzojeva kiselina   |
| d-ROMs  | reaktivni kisikovi metaboliti (engl. <i>Derivatives of reactive oxygen metabolites</i> )             |
| EPO     | eritropoetin   |
| ESA     | lijekovi za stimulaciju eritropoeze (engl. <i>Erythropoetic stimulating agents</i> )                 |
| eGFR    | procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )     |
| FM      | masno tkivo (engl. <i>Fat mass</i> )   |

|        |   |
|--------|---|
| FRAP   | sposobnost plazme da reducira željezo (engl. <i>Ferric-reducing ability of plasma</i> )                     |
| FTI    | indeks masnog tkiva (engl. <i>Fat tissue index</i> )  |
| FGF 23 | čimbenik rasta fibroblasta 23 (engl. <i>Fibroblast growth factor 23</i> )                                   |
| FTM    | masa masnog tkiva (engl. <i>Fat tissue mass</i> )   |
| GFR    | glomerularna filtracija (engl. <i>Glomerular filtration rate</i> )  |
| GPx    | glutation peroksidaza (engl. <i>Glutathione peroxidase</i> )  |
| GSH    | glutation (engl. <i>Glutathione</i> )   |
| GSSG   | glutation disulfid (engl. <i>Glutathione disulfide</i> )  |
| HD     | hemodializa   |
| HDF    | hemodijafiltracija  |
| HDL    | lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High density lipoprotein</i> )   |
| HF     | hemofiltracija  |
| 4-HNE  | 4-hidroksinonenala (engl. <i>4 hydroxynonenal</i> )   |
| hs-CRP | visoko osjetljivi C reaktivni protein (engl. <i>High sensitivity C-reactive protein</i> )                   |
| IGF 1  | inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. <i>Insulin growth factor 1</i> )                                      |
| IL-6   | interleukin 6   |
| IS     | indoksil sulfat (engl. <i>Indoxyl sulfate</i> )   |
| ITM    | indeks tjelesne mase  |
| KBB    | kronična bubrežna bolest  |
| KDIGO  | poboljšanje globalnih ishoda u bubrežnoj bolesti (engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> )  |
| KDOQI  | inicijativa za kvalitetu ishoda bubrežne bolesti (engl. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> ) |
| Kt/V   | mjera učinkovitosti dijalize  |
| LDL    | lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low density lipoprotein</i> )   |
| LTI    | indeks nemasnog tkiva (engl. <i>Lean tissue index</i> )   |
| LTM    | masa nemasnog tkiva (engl. <i>Lean tissue mass</i> )  |
| MCV    | prosječni volumen eritrocita (engl. <i>Mean cell volume</i> )   |
| MDA    | malondialdehid (engl. <i>Malondialdehyde</i> )  |
| MIS    | malnutričijsko inflamacijski zbroj (engl. <i>Malnutrition inflammation score</i> )                          |

|             |   |
|-------------|---|
| MIA sindrom | sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze (engl. <i>Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome</i> ) |
| MMC         | značajni komorbiditeti (engl. <i>Major comorbidity conditions</i> )   |
| MPO         | mijeloperoksidaza (engl. <i>Myeloperoxidase</i> )   |
| MUAC        | obujam nadlaktice (engl. <i>Mid upper arm circumference</i> )   |
| NFκB        | nuklearni faktor-κB   |
| NADPH       | nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> )                     |
| NO          | dušikov oksid (engl. <i>Nitric oxide</i> )  |
| OH          | hiperhidracija (engl. <i>Overhydration</i> )  |
| 8-OHdG      | 8-hidroksi deoksigvanozin (engl. <i>8-hydroxy-deoxyguanosine</i> )  |
| ox-LDL      | oksidirani lipoproteini niske gustoće (engl. <i>Oxidized LDL</i> )  |
| OS          | oksidativni stres   |
| PD          | peritonejska dijaliza   |
| PEP         | proteinsko-energetska pothranjenost   |
| PMN         | polimorfonukleari (engl. <i>Polymorphonuclears</i> )  |
| PTH         | paratiroidni hormon   |
| PS          | p-krezil sulfat (engl. <i>p-cresyl sulfate</i> )  |
| RAAS        | renin-angiotenzin aldosteronski sustav  |
| RNS         | reaktivni oblici dušika (engl. <i>Reactive Nitrogen Species</i> )   |
| ROS         | reaktivni oblici kisika (engl. <i>Reactive Oxygen Species</i> )   |
| RRF         | ostatna bubrežna funkcija (engl. <i>Residual renal function</i> )   |
| SŽB         | srčano-žilna bolest   |
| SA          | serumski albumin  |
| SGA         | subjektivna općenita procjena (engl. <i>Subjective global assessment</i> )  |
| SHPT        | sekundarni hiperparatiroidizam  |
| SOD         | superoksid dismutaza (engl. <i>Superoxide dismutase</i> )   |
| SŽS         | središnji živčani sustav  |
| SVK         | središnji venski kateter  |
| TAC         | ukupni antioksidativni kapacitet (engl. <i>Total antioxidant capacity</i> )   |
| TBARS       | reaktivne tvari tiobarbiturne kiseline (engl. <i>Thiobarbituric acid reactive substances</i> )                        |
| TBA         | tiobarbiturna kiselina (engl. <i>Thiobarbituric acid</i> )  |

|                   |  |
|-------------------|--|
| TIA               | prolazni ishemski napad (engl. <i>Transient ischemic attack</i> )                      |
| TIBC              | ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>Total iron binding capacity</i> )           |
| TIOLI             | sadržaj tiola na proteinima plazme (engl. <i>Plasma-reduced thiol content</i> )        |
| TNB               | 5-tio2-nitrobenzojeva kiselina   |
| TNF $\alpha$      | čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. <i>Tumor necrosis factor alfa</i> )              |
| TrxS <sub>2</sub> | tioredoksin disulfid (engl. <i>Thioredoxin disulfide</i> )                             |
| TSAT              | saturacija transferinskih receptora (engl. <i>Transferin saturation</i> )              |
| TSF               | debljina kožnog nabora u području tricepsa (engl. <i>Triceps skin fold thickness</i> ) |
| TPTZ              | željezo-2,4,6,tripiridil-s-triazin   |
| UIBC              | nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>Unsaturated iron binding capacity</i> ) |
| URR               | postotak sniženja ureje (engl. <i>Urea reduction rate</i> )                            |
| VLDL              | lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. <i>Very low-density lipoprotein</i> )           |
| WHtR              | omjer struka i visine (engl. <i>Waist to height ratio</i> )                            |

## **1. UVOD**

## **1.1. Konična bubrežna bolest**

Konična bubrežna bolest (KBB) predstavlja javno zdravstveni problem jer gubitkom bubrežne funkcije povećava se rizik od srčano-žilnog pobolijevanja i smrti bolesnika. Povišeni srčano-žilni rizik prisutan je već u ranim stadijima KBB-a dok je sama bolest još neprepoznata, zbog čega bolesnici s KBB-om na početku liječenja dijalizom imaju visoku učestalost pridruženih srčano-žilnih bolesti (SŽB) (1). Uz dobro poznate tradicionalne čimbenike srčano-žilnog rizika poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dobi, pušenja i slično, posljednjih dvadesetak godina utvrđen je čitav niz tzv. netradicionalnih čimbenika rizika koji se smatraju važnima za povišenu pojavnost SŽB i loših ishoda u bolesnika s KBB-om, u koje spadaju poremećaji statusa uhranjenosti i oksidativni stres (OS) (2).

### **1.1.1. Definicija KBB-a**

Po definiciji KBB predstavlja oštećenje ili smanjenje funkcije bubreža tijekom najmanje tri mjeseca, najčešće opisano smanjenjem procijenjene glomerularne filtracije (engl. *Estimated glomerular filtration rate, eGFR*) ispod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Osim smanjenja eGFR, kriteriji za dijagnozu KBB-a mogu biti i albuminurija, abnormalnost sedimenta urina ili biokemijskih pretraga te poremećaji strukture bubreža utvrđeni slikovnim metodama ili patohistološkom analizom bioptata također u trajanju od barem 3 mjeseca (3).

### **1.1.2. Epidemiologija i etiologija KBB-a**

Prema zadnjim podacima globalno procijenjena učestalost KBB-a iznosi 13,4% (11,7-15,1%) s procjenom kako u svijetu postoji oko 4 do 7 milijuna bolesnika u završnom stadiju KBB-a koji zahtijevaju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije (4). U Republici Hrvatskoj (RH) registrirano je oko dvije tisuće bolesnika sa završnim stadijem KBB-a koji se liječe hemodializom (HD), što potvrđuju podaci Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije (5). Prema zadnjim dostupnim podacima registra iz 2018. godine u RH nadomještanje bubrežne funkcije je provođeno HD postupkom kod 1925 (52%) bolesnika, hemodijafiltracijom (HDF) kod 483 (13%), peritonejskom dijalizom (PD) kod 155 (4%) te transplantacijom bubreža kod 1122 (30%) bolesnika (5).

Osobe s KBB-om imaju 83% višu opću smrtnost i 100% višu srčano-žilnu smrtnost nego osobe koje nemaju KBB, s godišnjom stopom smrtnosti od 10% do 20% (6). Bolesnici sa završnim stadijem KBB-a liječeni HD-om suočeni su s neprihvatljivo visokom stopom smrtnosti. Nakon jedne godine liječenja HD-om stopa smrtnosti je 15-20% s petogodišnjim

preživljenjem manjim od 50% (7). Glavni uzrok smrtnosti kod bolesnika s KBB-om su SŽB na koje otpada oko 40% do 50% svih smrti (8).

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija su vodeći uzroci razvoja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije. Ostali česti uzorci su glomerulonefritisi, policistična bolest bubrega, pijelonefritis te opstruktivna uropatija (9). U zemljama razvijenog svijeta predviđa se daljnji porast učestalosti KBB-a kao posljedica globalnog starenja populacije te porasta učestalosti čimbenika rizika za razvoj KBB-a kao što su pretilost, šećerna bolest i arterijska hipertenzija (4).

### 1.1.3. Klasifikacija i stupnjevanje KBB-a

Prema široko prihvaćenoj međunarodnoj klasifikaciji KBB se klasificira u šest stadija prema razini glomerularne filtracije (engl. *Glomerular filtration rate, GFR*) te u tri stadija prema razini albuminurije. GFR se danas najčešće procjenjuje korištenjem jedne od formula koje se temelje na serumskom kreatininu kao biljegu bubrežne funkcije, a uzimaju u obzir i druge parametre koji imaju utjecaj na GFR poput dobi, spola, tjelesne mase ili rase (10).

Za određivanje albuminurije najčešće se koristi omjer albumin/kreatinin (engl. *Albumin to creatinine ratio, ACR*) određen u slučajnom uzorku urina koji se smatra povišenim ako je  $\geq 30$  mg/g. Albuminurija je pokazatelj povećane propusnosti glomerularnih kapilara i rani je znak oštećenja bubrežne funkcije (9). Nadalje, prisutnost albuminurije općenito služi kao pokazatelj sustavne mikrovaskularne bolesti i endotelne disfunkcije (11).

Cilj klasifikacije i stupnjevanja KBB-a je omogućiti kliničaru lakši odabir strategije liječenja, definiranje učestalosti praćenja, učinkovitosti liječenja i predviđanje napredovanja prema završnom stadiju KBB-a te procjene pojavnosti komplikacija KBB-a (12, 13). Znajući kako se za navedene događaje relativni rizik povećava sa smanjenjem razine GFR-a i povećanjem albuminurije formirana je tzv. "heat map", pomoću koje se bolesnici mogu svrstati u 4 kategorije rizika: niski (zeleno), umjereni (žuto), visoki (narančasto) i vrlo visoki (crveno) (**Tablica 1.**) (3). Ova klasifikacija je važna jer iako KBB polagano napreduje, mnogi bolesnici češće umiru od SŽB nego od posljedica same KBB (14).

**Tablica 1.** Klasifikacija KBB-a prema kategorijama vrijednosti GFR-a i albuminurije. Boje od zelene prema crvenoj povećavaju rizik od napredovanja KBB-a (Prilagođeno prema KDIGO: Chapter 1. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Supp.* 2013;3:5-14.) (3).

| Kategorije albuminurije                         |       |                  |                  |                  |
|---|-------|------------------|------------------|------------------|
| GFR kategorije<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |       | A1<br>>30mg/g    | A2<br>30-300mg/g | A3<br>>300mg/g   |
| Stadij 1  | ≥90   | niski rizik      | umjeren rizik    | visok rizik      |
| Stadij 2  | 60-89 | niski rizik      | umjeren rizik    | visok rizik      |
| Stadij 3A                                       | 45-59 | umjeren rizik    | visok rizik      | vrlo visok rizik |
| Stadij 3B                                       | 30-44 | visok rizik      | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |
| Stadij 4  | 15-29 | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |
| Stadij 5  | <15   | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |

#### 1.1.4. Klinička slika KBB-a

Iako KBB u početku može biti asimptomatska, padom GFR-a ispod 60 ml/min dolazi do smanjenja ne samo ekskretorne funkcije, već i endokrine i metaboličke funkcije, što posljedično dovodi do razvoja anemije, metaboličke acidoze, pothranjenosti i poremećaja koštano-mineralnog metabolizma (engl. *Chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MB*). Nadalje, napredovanjem KBB-a prema višim stadijima raste i srčano-žilni rizik te ukupni rizik nastanka neželjenih ishoda i smrti (6).

Glavna klinička manifestacija završnog stadija KBB-a je razvoj tzv. uremičkog sindroma koji je karakteriziran inapetencijom, mučninom i povraćanjem, perikarditisom, perifernom neuropatijom i poremećajima SŽS-a (središnji živčani sustav) te zahtijeva započimanje liječenja nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije (9). Zbog gubitka ekskrecijske funkcije bubrega dolazi do nakupljanja uremičnih toksina koji imaju negativan utjecaj na različite biološke funkcije. Pokazalo se kako najmanje jedan takav toksin djeluje kao supresor apetita, potencijalno pridonoseći razvoju i pogoršanju pothranjenosti (15). Nadalje,

dolazi do poremećaja ravnoteže tjelesnih tekućina te homeostaze elektrolita i acidobaznog statusa uz poremećaja hormonske funkcije bubrega. Sve to vodi k razvoju brojnih komplikacija u sklopu uremijskog sindroma poput anemije, poremećaja koštano-mineralnog metabolizma, ubrzane ateroskleroze, pothranjenosti, dislipidemije, srčano-žilne bolesti, poremećaja neurološkog i imunološkog sustava te kognitivnih poremećaja (6, 16).

### **1.1.5. Komplikacije i posljedice KBB-a**

S obzirom da tijek KBB-a prati razvoj brojnih komplikacija, potrebno je već u ranim stadijima KBB-a ( $GFR < 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ) započeti s praćenjem i liječenjem komplikacija u sklopu KBB-a s ciljem očuvanja bubrežne funkcije i kvalitete života (3).

Sve se više ističe važnost prevencije razvoja srčano-žilnih komplikacija, koje su glavni uzrok smrtnosti i poboljevanja ove skupine bolesnika (17). Čimbenici rizika povezani s progresijom KBB-a preklapaju se s rizičnim čimbenicima za razvoj SŽB-a pa utjecanjem na one čimbenike rizika koji su potencijalno promjenjivi istovremeno utječemo na smanjenje rizika za SŽB u ovoj populaciji bolesnika i na smanjenje rizika napredovanja KBB-a prema završnom stadiju (3).

#### *Srčano-žilne bolesti*

Povećan rizik za razvoj srčano-žilnih događaja u bolesnika s KBB-om posljedica je visoke učestalosti tradicionalnih i netradicionalnih srčano-žilnih čimbenika rizika kao i srčano-žilnih čimbenika rizika vezanih uz sam postupak dijalize. Visok srčano-žilni rizik i smrtnost može se samo djelomično objasniti tradicionalnim čimbenicima rizika poput: arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije, pušenja i dobi (18). Međutim, važno mjesto u patofiziologiji razvoja srčano-žilnih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika imaju i netradicionalni čimbenici rizika poput anemije, kronične upale, OS, endotelne disfunkcije, CKD-MBD, proteinsko-energetske pothranjenosti (PEP), vaskularnih kalcifikacija, hipervolemije, prisutnosti arteriovenske fistule (AVF), inzulinske rezistencije, supkliničke hipotireoze te hiperhomocistinemije (2) (**Tablica 2.**).

**Tablica 2.** Popis tradicionalnih i netradicionalnih čimbenika rizika za razvoj srčano-žilnih bolesti ( Prilagođeno prema Bašić Jukić N. Kronična bubrežna bolest. Hemodijaliza. 1.izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2018:1-23.) (6).

| TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA |  | NETRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA |  |
|--------------------------------|--|----------------------------------|--|
| arterijska hipertenzija        |  |                                  | anemija                                  |
| šećerna bolest                 |  |                                  | kronična upala                           |
| Dislipidemija                  |  |                                  | oksidativni stres                        |
| Pušenje                        |  |                                  | endotelna disfunkcija                    |
| sjedilački način života        |  |                                  | poremećaj koštano-mineralnog metabolizma |
| Dob                            |  |                                  | proteinsko-energetska pothranjenost      |
|                                |  |                                  | vaskularne kalcifikacije                 |
|                                |  |                                  | hipervolemija                            |
|                                |  |                                  | arteriovenska fistula                    |
|                                |  |                                  | inzulinska rezistencija                  |
|                                |  |                                  | supklinička hipotireoza                  |
|                                |  |                                  | povišen homocistein                      |

Zbog svih navedenih čimbenika rizika bolesnici s KBB-om imaju ubrzan proces ateroskleroze koji je povezan s različitim komplikacijama koje prate KBB (19). Tako u nastanku vaskularnih kalcifikacija sudjeluju hiperfosfatemija, hiperkalcijemija, OS, upala, ali i različiti uremički toksini poput indoksil-sulfata (engl. *Indoxyl sulfate, IS*), p-krezil sulfata (engl. *p-cresyl sulfate, PS*), produkata uznapredovale glikozilacije (engl. *Advanced glycolisation products, AGEs*) koji potiču proliferaciju i pretvaranje glatkih mišića krvnih žila u stanice slične osteoblastima što rezultira zadebljanjem i kalcifikacijom stijenke krvne žile (20).

Endotelna disfunkcija kao srž same ateroskleroze javlja se već u ranijim stadijima KBB-a te napredovanjem KBB-a prema završnom stadiju KBB-a raste učestalost endotelne disfunkcije (21). Važnu ulogu u endotelnoj disfunkciji igraju OS i sustavna upala koji su križno povezani te zajedno smanjuju bioraspoloživost dušikova oksida (engl. *Nitric oxide, NO*), povećavaju oksidaciju lipoproteina niske gustoće (engl. *Low density lipoprotein, LDL*) sudjeluju u remodelaciji lezija regulacijom proteaza i antiproteaza te proliferaciji glatkih

mišićnih stanica (22). Uzroci endotelne disfunkcije u KBB-u su multifaktorijski te uključuju različite uremičke toksine kao što su endogeni inhibitori endotelne NO sintetaze, proučeni citokini i OS, AGEs, fosfati, čimbenik rasta fibroblasta 23 (engl. *Fibroblast growth factor 23 FGF23*) te subnormalni nivo zaštitnih čimbenika kao što su Klotho i vitamin D (23). Nadalje važnu ulogu u nastanku endotelne disfunkcije imaju i adipokini tj. citokini porijeklom iz masnog tkiva koji potiču hipertrofiju medije arterija (24). Cijeli je niz metaboličkih i nutritivnih poremećaja koji u KBB-u izravno ili neizravno doprinose nastanku hipertrofije lijeve klijetke, ishemijske bolesti srca, kalcifikacija krvih žila, srčanom popuštanju te drugim manifestacijama SŽB-a (25).

Jedan od primarnih ciljeva u liječenju KBB-a je kontrola i smanjenje čimbenika rizika za razvoj SŽB-a optimalnim liječenje arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije te smanjenjem albuminurije kao nezavisnog prediktora srčano-žilne smrtnosti (26).

Povezanost arterijskog tlaka i smrtnosti pokazuje "U-krivulju", zbog čega je kontrola krvnoga tlaka iznimno važna kod bolesnika s KBB-om kako bi se se zaštitio bubreg te smanjio popratni povišeni ukupni srčano-žilni rizik (27). Brojni su lijekovi na raspolaganju u kontroli arterijske hipertenzije u bolesnika s KBB-om, a posebno je važno istaknuti inhibitore angiotenzin konvertaze (engl. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI*) i blokatore angiotenzinskih receptora (engl. *Angiotensin receptor blocker, ARB*) koji smanjuju proteinuriju, čime se ostvaruje dodatni povoljan učinak na progresiju KBB-a (28). Nadalje, dokazano je kako izravni inhibitori renina umanjuju OS i poboljšavaju funkciju tubula u KBB-u (29). Također, zabilježena je i niža razina C-reaktivnog proteina (CRP) u bolesnika s KBB-om koji se liječe s ACEI (30).

### *Anemija*

Više različitih čimbenika odgovorno je za razvoj anemije u bolesnika s KBB-om. Jedan je od najvažnijih čimbenika u patofiziologiji nastanka anemije u ovoj populaciji bolesnika je nedostatna sinteza eritropoetina (EPO). Nadalje, uremični toksini inhibiraju i proizvodnju i diferencijaciju (sazrijevanje) eritrocita u koštanoj srži bolesnika s KBB-om te potiču hemolizu eritrocita i tako skraćuju životni vijek eritrocita (31). Također, zbog sustavne upale smanjena je apsorpcija i oslobođanje željeza iz zaliha u organizmu (32). Od dodatnih čimbenika koji utječu na razvoj anemije u KBB-u najvažniji su manjak folne kiseline i vitamina B12, hiperparatiroidizam s posljedičnom fibrozom koštane srži i pothranjenost (31).

Rano liječenje anemije može usporiti napredovanje KBB-a, a s obzirom da je anemija neovisni čimbenik rizika za razvoj SŽB-a u bolesnika s KBB-om, korekcija anemije može usporiti i razvoj SŽB-a u ovoj populaciji bolesnika (33).

Anemija u bolesnika s KBB-om liječi se lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (engl. *Erythropoietic stimulating agents, ESA*) i to najčešće s EPO (34). Zbog povećanog iskorištavanja željeza koje je potaknuto eritropoezom potrebna je i nadoknada željeza parenteralnim putem (35). Nedostatak željeza se utvrđuje praćenjem razine serumskog feritina (procjena zaliha željeza) i vrijednostima saturacije transferina (engl. *Transferrin saturation, TSAT*) koji odražava količinu željeza dostupnog za eritropoezu. Glavni nedostatak određivanja transferina je podložnost utjecaju brojnih stanja, poput infekcija, pothranjenosti, stresa i slično (31). Povišena koncentracija feritina iznad  $>500 \mu\text{g/L}$  i smanjeno zasićenje transferina (TSAT  $< 25\%$ ) često je u bolesnika liječenih HD-om povezano s upalom (36).

Jedan od problema u liječenja s ESA je pojava rezistencije na EPO. Učinkovitost liječenja s EPO-om može se procijeniti izračunom omjera između prosječne tjedne doze EPO-a izražene po kilogramu tjelesne mase i koncentracije hemoglobina (37). Primjena EPO-a u tjednoj dozi većoj od 450 i.j./kg tjelesne mase tijekom 4-6 mjeseci uz izostanak postizanja ciljne vrijednosti hemoglobina upućuje na pojavu neučinkovitosti EPO-a (rezistencija na EPO) (38). Rezistencija na EPO se pokazala kao važan prediktor smrtnosti bolesnika liječenih HD-om (39) te je uzrokovana mnogim čimbenicima poput upale, infekcije, OS-a, pothranjenosti, neadekvatne dijalize i hiperparatiroidizma (40, 41). Istraživanja su pokazale kako je rezistencija na EPO povezana s oksidativnim oštećenjem membrane eritrocita, te se stoga i OS smatra uzrokom rezistencije na EPO (42). Nadalje, dokazano je kako endotoksemija prisutna kod bolesnika liječenih HD-om značajno utječe na rezistenciju na EPO (43).

Iako intravenska primjena željeza može potaknuti OS tijekom HD postupka, nema dovoljno dokaza o ozbiljnim neželjenim ishodima pri liječenju intravenskim željezom koji bi nadvladali njegovu dobrobit u liječenju anemije kod bolesnika s KBB-om (44).

#### *Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma*

Već pri padu GFR ispod  $60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  bubrezi gube sposobnost odstranjivanja suvišnog fosfora te nastaje hiperfosfatemija koja potiče porast paratiroidnog hormona (PTH), smanjenje vitamina D i porast FGF23 koji potiče izlučivanje fosfata. Daljnji napredovanjem KBB-a smanjuje se pretvorba vitamina D u aktivni oblik, kalcitriol te njegov manjak uzrokuje i smanjenje broja receptora za vitamin D (9). Dokazano je kako manjak vitamina D ima

negativne učinke na brojne organske sisteme, a sve više se ističe i njegova uloga u metabolizmu skeletnih mišića i sarkopeniji (45). Povišenjem PTH-a organizam pokušava potaknuti fosfaturiju i poboljšati apsorpciju kalcija, ali opet uz problem učinkovitosti zbog rezistencije stanica na djelovanje PTH. Stvara se začarani krug koji u konačnici dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) s izrazito visokim PTH-om, hiperosfatemijom i hipokalcijemijom koji predstavljaju kardinalne značajke uznapredovalog stadija KBB-a.

Istraživanja su pokazala kako se reguliranjem razine PTH-a i balansom kalcija i fosfora mogu smanjiti poboljšanje i smrtnost u bolesnika sa SHPT-om (46). Trenutne mogućnosti liječenja CKD-MBD-a odnose se na reguliranje ravnoteže kalcija i fosfora (propisivanjem adekvatne doze dijalize, unosom hrane siromašne fosforom, vezačima fosfora, analozima vitamina D (najčešće kalcitriol i parikalcitol) i novijim lijekovima kalcimimeticima koji samostalno ili u kombinaciji s kalcitriolom smanjuju vrijednost PTH-a. Kao krajnja mjera regulacije visokih vrijednosti PTH-a pribjegava se se paratiroidektomiji (47). Vezač fosfata sevelamer pokazao se dodatno učinkovit i u smanjenju upale, OS, dislipidemije, vaskularne kalcifikacije, endotelne disfunkcije te smanjenju uremičkih toksina (48). Također, sevelamer djeluje na smanjenje endotoksemije, a smanjenjem endotoksemije dolazi do smanjenja upale što potencijalno može pozitivno utjecati na status uhranjenosti (49). Također, parikalcitriol utječe na smanjenje razine OS-a i upale kod bolesnika liječenih HD-om (50).

### *Metabolička acidoza*

Metabolička acidoza je povezana s nekoliko važnih komplikacija KBB-a kao što su napredovanje KBB-a, povećana resorpcija kosti, pothranjenost, povećani katabolizam skeletnih mišića, poremećaji rada srca, inzulinska rezistencija i sustavno proupatno stanje (51). Zato se u bolesnika s KBB-om preporuča liječenje bikarbonatima kako bi se plazmatske koncentracije bikarbonata održale unutar referentnih vrijednosti (22-26 mmol/l) (3). Takvo liječenje usporava progresiju KBB-a, poboljšava status uhranjenosti, popravlja koštanu arhitekturu te smanjuje smrtnost bolesnika s KBB-om (52, 53).

### *Endokrinološke i metaboličke komplikacije*

U bolesnika sa završnim stadijem KBB-a znatno je poremećen metabolizam glukoze, jednim dijelom zbog poremećenog katabolizma i izlučivanja inzulina, a dijelom zbog smanjene

glukoneogeneze. Tako bolesnici s KBB-om imaju nižu glukozu natašte, smanjenu osjetljivost na inzulin i kompenzatorno veću sekreciju inzulina. Inzulinskoj rezistenciji doprinose metabolička acidoza, uremijski toksini, kronična upala te nedostatak vitamina D (54, 55). Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija povezani su s povećanim srčano-žilnim rizikom te stoga također imaju ulogu u visokom pooboljevanju i smrtnosti bolesnika s KBB-om (56).

S obzirom da bubreg osim u razgradnji endogenog i egzogenog inzulina sudjeluje i u regulaciji ostalih hormona poput hormona štitne žlijezde, kortizola, aldosterona, spolnih hormona, kateholamina te u razgradnji PTH-a i kalcitonina javljaju se i drugi endokrinološki poremećaji. Tako se javlja i supklinička hipotireoza koja je također dokazan prediktor smrtnosti te rizični čimbenik za SŽB (57). Javlju se neznatno povišene ili normalne koncentracije adrenokortikotropnog hormona i kortizola te je povećan slobodni kortizol u plazmi. Povećana koncentracija kortizola može doprinijeti pojavi osteopenije, poremećaju raspodjele masnog tkiva, povećanju katabolizma proteina te povišenom riziku smrtnosti (58).

Povećana razina mokraćne kiseline (hiperuricemija) u bolesnika s KBB-om pristutna je zbog smanjenog klirensa jer se čak 2/3 mokraćne kiseline odstranjuju bubrežima. U fiziološkim koncentracijama mokraćna kiselina ima antioksidativni učinak te zajedno s ostalim antioksidansima izvanstanične tekućine čini obranu organizma od reaktivnih oblika kisika (engl. *Reactive Oxygen Species, ROS*) (59). U povišenoj koncentraciji mokraćna kiselina ima i prooksidativni učinak i djeluje nepovoljno na funkciju endotela (60). Također stimulira mehanizme koji vode upali, vazokonstrikciji, povišenju izlučivanja čimbenika rasta i oksidansa, te mitohondrijalnoj disfunkciji (61, 62). Zbog svega toga hiperuricemija je prediktor smrtnosti te je povezana s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolešću tipa 2, srčanim popuštanjem te SŽB-om (63).

### *Dislipidemija*

Većina bolesnika s uznapredovalom KBB ima hipertrigliceridemiju i hiperkolesterolemiju pri čemu je sastav lipoproteinskih čestica aterogen. Osobito je povišena razina izrazito aterogenih malih i gustih LDL čestica. Tipičan lipidni profil bolesnika s KBB-om su povišeni trigliceridi (TG) koji nastaju povećanim nastajanjem i smanjenom razgradnjom lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. *Very low-density lipoprotein, VLDL*) te sniženi lipoproteini visoke gustoće (engl. *High-density lipoprotein, HDL*) (64). Također, hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija doprinose povećanoj sintezi TG i sniženju HDL-a u bolesnika s KBB-om (65).

S obzirom na to kako bolesnici s KBB-om imaju značajno povišen rizik od srčano-žilne smrtnosti važno je postizanje ciljnih vrijednosti LDL kolesterola. Statini osim utjecaja na dislipidemiju, utječu i smanjenje razine OS-a i upale te poboljšavaju GFR (66).

### *Pothranjenost*

Procjenjuje se kako je 18% do 75% bolesnika liječenih HD-om pothranjeno te kako je problem pothranjenosti još uvijek zanemaren i često neprepoznat. Već u ranim stadijima KBB-a bolesnici se suočavaju s brojnim ograničenjima u prehrani uz savjet za pridržavanje jednog od najrestriktivnijih dijetnih režima (67). U sklopu uremije često je prisutna i anoreksija koja dodatno doprinosi smanjenom kalorijskom unosu. Složenost pothranjenosti u KBB-u opisana je pojmom PEP-a koji se definira kao kontinuiran gubitak proteinske mase i energetskih rezervi (68). Procesi koji ga uzrokuju su višestruki te su povezani s upalom i s vremenom dovode do manjka funkcionalnog kapaciteta (69). Kaheksija predstavlja izrazio težak oblik PEP-a. S obzirom na to da je jedan od kriterija za PEP smanjenje mišićne mase (sarkopenija) sve je važnija u procjeni statusa uhranjenosti uporaba metoda za analizu sastava tijela poput bioimpedancijske spektroskopije (engl. *Bioimpedance spectroscopy, BIS*). Osim što nam je BIS važan za utvrđivanje udjela masnog i nemasnog tkiva koje standardne mjera poput indeksa tjelesne mase (ITM) ne razlikuju, također je važan za utvrđivanje volumnog statusa tj. hiperhidracije bolesnika liječenih dijalizom (70).

### *Oksidativni stres i kronična upala*

Izrazito visok rizik poboolijevanja i smrtnosti od SŽB-a u populaciji bolesnika s KBB-om dovodi se u vezu s OS-om i trajno prisutnom kroničnom upalom (71). Znamo da povišeni OS nastaje zbog neravnoteže između proizvodnje oksidansa i oslabljene antioksidativne obrane organizma koja je itekako prisutna kod bolesnika s KBB-om (72, 73, 74). Nadalje, prisutnost uremičkih toksina s prooksidantnom aktivnošću, pothranjenost, sustavna kronična upala, lijekovi, oslabljena antioksidativna obrana te samo liječenje HD-om neki su od čimbenika utječu na povišenje OS-a ovoj populaciji bolesnika (75).

Kronična upala povezana s KBB-om može se definirati kao povišena razina CRP-a u trajanju od barem 3 mjeseca. Etiologija kronične upale u KBB-u je višestruka te uključuje: smanjenu eliminaciju citokina, učestale infekcije, prisutnost središnjeg venskog katetera, OS,

crijevnu disbiozu, metaboličku acidozu, manjak vitamina D te niz čimbenika vezanih uz sam postupak HD-a (endotoksini, čistoća dijalizata, biokompatibilnost dijalizne membrane) (76). Konična upala povezuje se s ubrzanom aterosklerozom, povišenim rizikom za razvoj SŽB-a, PEP-om, anemijom, rezistencijom na EPO te s CKD-MBD-om. Povišenju cirkulirajućih citokina doprinosi i prisutnost viscerale debljine (77).

### *Ostale komplikacije*

Smanjeni libido, erektilna disfunkcija, česte akutne infekcije, estetski problemi i psihološke tegobe utječu na brojne dimenzije kvalitete života koja je u konačnici znatno smanjena u bolesnika liječenih HD-om (78). Psihološki poremećaji poput depresije učestali su kod bolesnika KBB-om te su značajno povezani s umorom, manjkom apetita te gubitkom tjelesne mase. Rano prepoznavanje simptoma depresije i njeno liječenje doprinose prevenciji poremećaja statusa uhranjenosti (79). Nadalje, dokazana je značajna povezanost depresije i kognitivnih poremećaja s pokazateljima statusa uhranjenosti i upale (80).

## **1.2. Nadomeštanje bubrežne funkcije hemodializom**

KBB tijekom vremena postupno napreduje te u konačnici može dovesti do potpunog i trajnog zatajenja bubrežne funkcije (završni stadij KBB-a) u kojem je bubrežna funkcija toliko narušena da je potrebno razmotriti početak nadomeštanja bubrežne funkcije. Dostupne metode nadomeštanja bubrežne funkcije su HD, PD i transplantacija bubrega.

### **1.2.1. Početak liječenja HD-om**

Početak liječenja HD-om razmatra se na temelju kliničkih osobitosti i procijenjene GFR. Ne postoji jednoznačna vrijednost GFR-a koja bi beziznimno zahtijevala početak liječenja HD-om, ali ipak cilj je izbjegći životno ugrožavajuća stanja. Zato je nadoknađivanje bubrežne funkcije najbolje započeti kada bolesnik ima uznapredovalu bubrežnu bolest, no još uvijek se dobro osjeća, nije pothranjen, nema tešku metaboličku acidozu ili neku drugu komplikaciju zatajenja bubrega te nije preopterećen tekućinom. Obično se to događa kada dođe do gubitka 90% ili više bubrežne funkcije tj. kada GFR padne na 5-10 ml/min (81).

Smjernice za poboljšanje globalnih ishoda u bubrežnoj bolesti (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) iz 2012. godine preporučuju početak liječenja dijalizom

kod razvijenih simptoma i znakova koji se pripisuju zatajivanju bubrežne funkcije (serozitis, poremećaj acidobazne ravnoteže ili elektrolita, svrbež); ukoliko ne postoji mogućnost kontrole volumnog statusa ili arterijskog tlaka konzervativnim metodama; progresivno pogoršanje statusa uhranjenosti koje se ne uspijeva popraviti nutritivnim intervencijama te kognitivno pogoršanje (3).

### **1.2.2. Krvožilni pristup za liječenje HD-om**

Osnovni uvjet za početak liječenja HD-om je postojan krvožilni pristup koji se obično kreira na nedominantnu ruku bolesnika. Tri su glavna tipa trajnog krvožilnog pristupa za liječenje HD-om: AVF, arteriovenski graft (AVG) i središnji venski kateter (SVK) (82). Prvi izbor je AVF te se ona smatra “zlatnim standardom” za liječenje HD-om jer osigurava najveći protok krvi, ima najniži rizik za razvoj infekcija i tromboza, odnosno komplikacija, najnižu cijenu, ali i najduži vijek trajanja u usporedbi s graftovima, odnosno kateterima za HD (83). Iako je AVF prvi izbor krvožilnog pristupa za liječenje HD-a, sve veći udio osoba starije životne dobi i dijabetičara nameće potrebu češće uporabe SVK-a kao optimalnih krvožilnih pristupa (84). U usporebi s bolesnicima koji imaju AVF bolesnici s SVK su značajno više izloženi većoj ukupnoj smrtnosti, riziku od fatalnih infekcija te većoj učestalosti srčano-žilnih događaja (85). Također, bolesnici s SVK kao krvožilnim pristupom za liječenje HD-om izloženi su i većoj razini OS-a u usporedbi s bolesnicima koji imaju AVF kao krvožilni pristup (86).

### **1.2.3. Mehanizmi HD postupka**

Hemodializa je postupak kojim se primjenom polupropusnih membrana uklanjuju uremijski toksini ovisno o molekulskoj veličini, odstranjuje višak tekućine, održava acidobazni status i homeostazu elektrolita, dok krvne stanice i visokomolekulske tvari ostaju u krvnom optoku (87). Za transport čestica preko polupropusne membrane koristi se nekoliko osnovnih mehanizama:

- 1. Difuzija:** proces kretanja tvari iz područja više u područje niže koncentracije kroz polupropusnu membranu sve dok se koncentracije ne izjednače
- 2. Konvekcija:** kolektivno gibanje molekula unutar tekućine (nasuprot difuziji koja ovisi o koncentracijskom gradijentu, konvekcija se temelji na ultrafiltraciji)

**3. Ultrafiltracija:** proces koji omogućava da se tekućina za vrijeme HD-a kreće iz odjeljka s krvi u odjeljak s tekućinom za dijalizu kroz polupropusnu membranu, a navedeno je moguće zahvaljujući hidrostatskom tlaku

**4. Adsorpcija** predstavlja dodatni mehanizam uklanjanja određenih molekula tijekom HD-a, pri čemu molekule ne prelaze kroz polupropusnu membranu već se za nju vežu (ovim mehanizmom se može dodatno poboljšati odstranjenje nekih molekula poput beta-2 mikroglobulina, proupalnih citokina, PTH) (88).

Iz toga proizlazi kako se proces HD-a temelji na razlikama u sastavu tekućina s obje strane polupropusne membrane. Principima difuzije i konvekcije uklanjaju se uremički toksini, a procesom ultrafiltracije prekomjerna tekućina iz tijela bolesnika s KBB-om (9).

Klirens tvari tijekom dijalize pokazuje količinu krvi očišćene od promatrane tvari, a mjeri se u mL/min. Ono što utječe na klirens jest brzina protoka krvi (brži protok, viši klirens), brzina protoka dijalizata (brži protok, viši klirens), obilježja dijalizatora (debljina membrane, veličina pora i građa dijalizatora), masi molekula (veće molekule - sporiji prolaz - manji klirens) i o trajanju samog postupka (87). Dulje trajanje postupka dijalize kao i veća tjedna učestalost utječu na bolji klirens malih molekula te pridonose boljoj volumnoj kontroli što posljedično rezultira boljom kvalitetom liječenja kao i manjom smrtnosti u ovoj populaciji bolesnika (17).

#### 1.2.4. Uredaj za HD

Uredaj za provođenje HD postupka sastoji se od:

**1. Dijalizatora:** poliuretanska kapsula unutar koje su smještена šuplja vlakna ili paralelne membranske ploče kao polupropusne membrane za potrebe difuzije suspendirane u dijaliznoj otopini

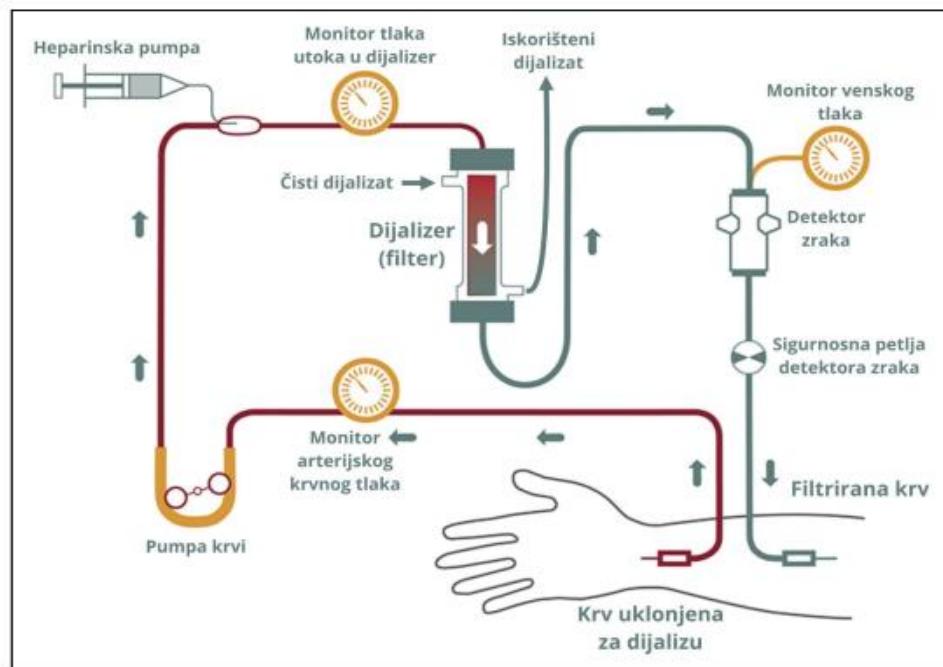
**2. Otopine za dijalizu** (dijalizat) koja sadrži natrij, kalij, kalcij, magnezij-klorid, bikarbonat i glukozu

**3. Sustava cijevi za prijenos dijalizata i krvi**

**4. Mehanizma za pokretanje i mehanički nadzor postupka** (krvna pumpa, monitori tlaka, zamka za zrak, mjerni uređaji koncentracije otopljenih tvari, temperature dijalizata i vrijednosti ureje u dijalizatu) (89).

Na početku HD postupka postavljaju se dvije igle u krvožilni pristup bolesnika, jedna tzv., „arterijska“ linija koja nosi krv iz arteriovenskog pristupa dijalizatoru i druga tzv., „venska“

linija koja prenosi dijализiranu krv natrag bolesniku. Zatim iz “arterijske” linije krvnom pumpom se regulira tok krv prema dijalizatoru koji krv pročišćava te se filtrirana krv vraća “venskom” linijom u bolesnika (**Slika 1.**) Uređajem za HD regulira se protok krv kroz filter i količina odstranjene tekućine iz tijela (ultrafiltracija) prema individualnim potrebama svakog bolesnika liječenog HD-om. Dok prolazi kroz filter krv i tekućina za dijalizu (dijalizat) kreću se u suprotnim smjerovima kako bi se trajno održavao koncentracijski gradijent odnosno kako ne bi došlo do izjednačavanja koncentracije uremijskih toksina s različitih strana polupropusne membrane.



**Slika 1.** Shema postupka hemodialize ( Preuzeto i prilagođeno prema: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (Internet). NIDDK 2021. Dostupno na <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis> (pristupljeno u lipnju 2021.) (90).

Također, potrebno je osigurati krvožilni pristup koji će davati od 200 do 400 ml krvi u minuti. Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprječava se heparinizacijom. Uvjeti u kojima se provodi postupak HD-a moraju biti higijenski, a potrošni materijal koji dolazi u kontakt s krvi bolesnika treba biti sterilan (91).

### **1.2.5. Vrste i modaliteti HD-a**

Razlikujemo nekoliko osnovnih tipova HD: konvencionalna ili niskoprotična (low-flux) HD, visokoučinovita HD, high-flux (visokoprotična) HD i adsorpcijska HD.

Niskoprotična (low flux) je tzv. konvencionalna (standardna) HD i to je najčešće korištena metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Niskoprotične membrane obilježene su visokom propusnošću što znači da male molekule vrlo lako prolaze u oba smjera ovisno o koncentracijskom gradijentu. Kroz ove membrane konvektivni transport je zanemariv pa je odstranjenje srednjih ili većih molekula kao i znatniji protok vode zanemariv (92).

Visokoprotična (high flux) HD koristi membrane koje za razliku od niskoprotične HD imaju veće pore koja omogućuju veće odstranjenje srednjih molekula, veće odstranjenje serumskih endotoksina te rjeđe aktiviraju upalne procese. Unatoč tim prednostima rezultati HEMO studije nisu pokazali značajne razlike u smrtnosti i poboljševanja bolesnika ovisno o tome jesu li liječeni visokoprotičnom ili niskoprotičnom HD, no postojale su naznake smanjene smrtnosti od srčano-žilnih uzroka (93). Isto istraživanje je promatralo i utjecaj modaliteta HD-a na status uhranjenosti te su rezultati ukazali kako postoji utjecaj modaliteta HD-a na određene pokazatelje nutritivnog statusa, ali nažalost bez utjecaja na prevenciju pogoršanja statusa uhranjenosti tijekom vremena (94).

### **1.2.6. Doza i učestalost dijalize**

Ne postoji jasna definicija adekvatne doze HD-a, no većina nefrologa se slaže kako je adekvatna doza HD ona koja pruža što veću duljinu i kvalitetu života, kao i dobru kliničku toleranciju uz minimalne probleme tijekom postupka dijalize i interdijaliznog razdoblja (92). Propisivanje doze HD-a uključuje odluku o sljedećem: tip dijalizne membrane (propusnost, površina), te učestalost i trajanje dijalize. Većina HD bolesnika se liječi konvencionalnom niskoprotičnom HD-om, najčešće 3 puta tjedno po 4 sata (17).

Intenziviranje učestalosti i/ili trajanja pojedinog postupka HD-a pokazalo se kako doprinosi poboljšanju statusa uhranjenosti, kvaliteti života, boljoj kontroli arterijskog tlaka, smanjenju hiperfosfatemije i anemije (95).

Osim ranije spomenutih uremičkih molekula koje su fiziološke, razlikujemo i uremičke toksine tj. tvari koje se dugoročno povezuju s raznim štetnim učincima u organizmu. Istraživanja su pokazale kako kod mlađih bolesnika s dobrim statusom uhranjenosti, s malo pridruženih bolesti te s niskim malnutričko-inflamacijskim zbrojem(engl. *Malnutrition*

*inflammation score, MIS*) treba težiti učinkovitijoj dijalizi poput HDF-a ili HD-a s visokopropusnim i velikim površinama polupropusne membrane jer im takva dijaliza omogućuje najbolje preživljenje, dok od starijih osoba, s kraćim očekivanim trajanjem života, više pridruženih bolesti te lošijim statusom uhranjenosti ista se ne preporučuje (96).

Sve metode koje se upotrebljavaju za određivanju doze dijalize temelje se na klirensu ureje iako ona nije dobar pokazatelj doze dijalize zbog toga jer njena koncentracija ovisi osim o HD-u i o unisu proteina prehranom, brzini katabolizma proteina te ostatnoj bubrežnoj funkciji (engl. *Residual renal function, RRF*). RRF jest preostala funkcija bubrega prisutna i nakon što bolesnici sa završnim stadijem KBB-a započnu liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije. Također, RRF znatno utječe na potrebnu dozu dijalize te je povezana s boljim statusom uhranjenosti, manjim dozama EPO-a, boljom kontrolom kalija te boljom kvalitetom života ove populacije bolesnika (97).

Za ispitivanje učinkovitosti HD postupka najčešće se koristi mjera Kt/V koja je definirana kao umnožak klirensa ureje filtrom za dijalizu (K) i duljine HD-a (t-u minutama) podijeljen s volumenom raspodjele ureje u tijelu (V-u mililitrima) (98). Volumen raspodjele ureje u tijelu okvirno odgovara ukupnoj količini vode u tijelu umanjenu za volumen tekućine koja se tijekom postupka gubi ultrafiltracijom. Smjernice savjetuju da za bolesnike koji se tri puta tjedno liječe s HD-om najmanji preporučeni Kt/V bude 1,2 ako postoji RRF, tj. 1,4 bez nje (99). Istraživanja su pokazala kako povećanje doze dijalize iznad ovih preporuka ne utječe na poboljšanje preživljenja (93), ali dokazano je kako postoji povezanost između doze dijalize i statusa uhranjenosti (100).

Druga alternativa Kt/V-u je omjer smanjenja ureje (engl. *Urea reduction rate, URR*). Prikazuje funkcionalno smanjenje ureje u vrijeme jednog postupka dijalize. Jednostavan je za izračun, ali je manje točan od Kt/V-a jer podrazumijeva kako se volumen raspodjele ureje tijekom HD-a ne mijenja tj. kako ne postoji ultrafiltracija. Dakle, URR od 0,6 označava 40% smanjenje ureje na kraju HD-a s obzirom na početak. URR se prema smjernicama ne preporučuje kao mjera za dozu dijalize zbog manje preciznosti nego Kt/V (99).

### **1.2.7. Biokompatibilnost, endotoksemija i primjena ultračistog dijalizatae**

Osim učinkovitosti dijalize važan utjecaj na status uhranjenosti, OS-a i upalu ima i biokompatibilnost dijaliznih membrana te primjena ultračistog dijalizata (101, 102). Pod pojmom biokompatibilna membrana podrazumijeva se membrana dijalizatora koja izaziva minimalan imunološki odgovor, minimalne interakcije s proteinima i minimalni trombogeni

učinak. Korištenje biokompatibilnih membrana udruženo je s manjom učestalošću reakcija preosjetljivosti, intradijalitičkih hipotenzivnih epizoda, infekcija, sporijim gubitkom preostale bubrežne funkcije, smanjenim katabolizmom proteina, poboljšanim profilom lipida, smanjenjem pobola i smrtnosti (88).

Postoje pokušaji povećanja biokompatibilnosti korištenjem heparinom obloženih dijaliznih membrana koja doprinose smanjenju OS-a (103) ili membrana obloženih vitaminom E koji dovode do smanjenja razine sustavne upale uz smanjenje stupnja anemije (104). Dokazano je kako biokompatibilne dijalizne membrane povoljno utječu i na status uhranjenosti, neovisno o protočnim karakteristikama membrane (101).

Bolesnici liječeni HD-om su izloženi endotoksemiji jer ponavljajući dijalizni postupci potiču sustavni cirkulacijski stres, a ultrafiltracija uzrokuje redukciju splanhičnog protoka unatoč očuvanom arterijskom tlaku te nastaje regionalna ishemija crijevne mukoze koja povećava translokaciju bakterija iz crijeva (43).

Osim iz probavnog trakta kao uzrok endotoksemije prepoznata je i kontaminacija dijalizne vode endotoksinima. S obzirom na to da supstitucijska tekućina ulazi izravno u krvotok bolesnika, potrebno je osigurati visok stupanj mikrobiološke kvalitete ove tekućine. Metaanaliza je pokazala kako primjena ultračistog dijalizata ima povoljan učinak na smanjenje čimbenika upale i OS-a, porast serumskog albumina (SA) i hemoglobina te smanjenje doze EPO-a (102).

### **1.2.8. Komplikacije vezane uz postupak HD**

Komplikacije vezane uz postupak HD-a su sve rjeđe zbog korištenja suvremenih aparata za HD te se najčešće radi o hipotenziji uzrokovanoj prevelikom stopom ultrafiltracije i grčevima mišića. Nadalje, mogu se javiti: mučnina, povraćanje, glavobolja, bol u prsima, svrbež, vrućica, reakcija na dijализator te disekvilibrijski sindrom (89, 105).

## **1.3. Poremećaji statusa uhranjenosti bolesnika liječenih hemodializom**

### **1.3.1. Procjena statusa uhranjenosti**

Prema smjernicama inicijative za kvalitetu ishoda bubrežne bolesti (engl. *Kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI*) za prehranu bolesnika s KBB-om savjetuje se kod svih bolesnika s KBB-om ( $GFR < 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ) dva puta godišnje učiniti procjenu statusa

uhranjenosti kako bi se pravovremeno prepoznali bolesnici pod povišenim rizikom za razvoj od PEP-a (70). Znajući kako je pothranjenost jedan do najjačih prediktora smrtnosti i pobola u bolesnika s KBB-om, nutritivni probir morao bi biti dio svakodnevne dobre kliničke prakse.

Kako je status uhranjenosti određen raznolikim fiziološkim procesima nerealno je očekivati kako bi samo na osnovu jednog pokazatelja mogli razlikovati dobro uhranjenog od pothranjenog bolesnika (106). Također, postoje ograničeni dokazi za preporuku samo jednog alata za procjenu statusa uhranjenosti, već se smatra kako je potrebna sveobuhvatna procjena korištenjem više različitih metoda. Metode za procjenu nutritivnog statusa dijele se na dijetetičke, antropometrijske i biokemijske metode uz klinički pregled (107).

### **1.3.2. Antropometrijska mjerena**

Mjerenje antropometrijskih pokazatelja je praktična, jeftina i neinvazivna tehnika kojom se služimo kako bi opisali tjelesnu masu, veličinu, oblik te razinu pretilosti ili vitkosti. Za procjenu tjelesne mase u svakodnevnoj praksi koristi se ITM koji se izračunava kao omjer tjelesne mase u kilogramima i visine u metrima na kvadrat.

S obzirom kako su bolesnici s KBB-om izloženi povećanom riziku od pothranjenosti važna je procjena mišićne mase i potkožnog masnog tkiva. U te svrhe koristi se mjerena obujma nadlaktice nedominantne ruke u sjedećem položaju (engl. *Mid upper arm circumference, MUAC*) i procjena debljine kožnog nabora u području tricepsa (engl. *Triceps skin fold thickness, TSF*). Uz serumski kreatinin, MUAC se često koristi kao neizravna mjera za udio nemasnog tkiva, dok se TSF smatra neizravnim pokazateljem masnog tkiva (108). Općenito, za procjenu debljine osim ITM-a najčešće se koriste obujam struka, obujam bokova te omjer struka i visine (engl. *Waist to height ratio, WHtR*) koji se izračunava kao omjer obujma struka i tjelesne visine. Istraživanje Zoccalija i suradnika pokazalo je kako su se u procjeni debljine kod bolesnika s KBB-om TSF i WHtR pokazali superiornijima u odnosu na ITM te kako obujam struka pouzdano korelira sa visceralnom debljinom. Isto istraživanje je utvrdilo kako su obujam struka i WHtR bolji prediktori smrtnosti u usporedbi s ITM-om (109). Obujam struka povezan je sa sveukupnom i srčano-žilnom smrtnošću kako u općoj populaciji, tako i kod bolesnika s KBB-om (110).

U preporukama za mjerene antropometrijskih pokazatelja savjetuje se da sva mjerena izvodi jedna osoba te da ih ponavlja kako bi se umanjila vjerojatnost pogreške pri mjerenu.

### 1.3.3. Analiza sastava tijela

Kako je za postavljanje dijagnoze PEP-a važna mišićna masa postoji sve veći interes kliničara za njegovu procjenu. U istraživanjima vezanima za završni stadij KBB-a analiza sastava tijela BIS-om pokazala se kao jednostavna, lako upotrebljiva metoda koja ne zavisi o ispitivaču te se već godinama primjenjuje u istraživanjima bolesnika u završnom stadiju KBB-a (111).

Bioimpedancija je mjera koliko dobro tijelo ometa električni strujni tok. Električna struja malih frekvencija prolazi kroz izvanstanični prostor, dok struja visokih frekvencija prolazi i kroz izvanstanični prostor i kroz staničnu tekućinu (112). Sposobnost razlikovanja tkiva temelji se na udjelu vode u pojedinom tkivu; mišićno tkivo sadržava veliku koncentraciju vode (70-75%) te se ponaša kao električni vodič i stoga je prolazanje signala lakše, dok masno tkivo ima malenu koncentraciju vode (10-20%) te stoga djeluje kao otpornik protoku električne struje. Unatrag desetak godina predstavljen je tzv.” model 3 odjeljka” (engl. *Three compartment model, 3C model*) koji je razvio Chamney sa suradnicima (113) kojima BIS diferencira nemasnu tjelesnu masu (engl. *Lean tissue mass, LTM*) koja označava mišice, kosti, organe i masno tkivo (engl. *Adipose tissue mass, ATM*) te uz pomoć njih računa virtualni entitet koji odražava opterećenje tekućinom tj.hiperhidraciju (engl. *Overhydration, OH*). (**Slika 2.**)

| Hiperhidracija           | OH  |
|--------------------------|-----|
| Ukupna koštana masa      |     |
| Voda u nemasnom tkivu    | LTM |
| Nemasno tkivo / proteini |     |
| Voda u masnom tkivu      | ATM |
| Masnoće                  |     |

**Slika 2.** Distribucija odjeljaka sastava tijela u ”modelu 3 odjeljka” (Preuzeto i prilagođeno od Broers NJ, Martens RJ, Cornelis T, Diederent NM, Wabel P, van der Sande FM i sur. Body composition in dialysis patients: a functional assessment of bioimpedance using different prediction models. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):121-8.) (114).

**Kratice:** OH-hiperhidracija, LTM- nemasna tjelesna masa, ATM-masna tjelesna masa.

Dodatno, LTM i ATM obično se normaliziraju djeljenjem s visinom u metrima kvadratnim i standardno se u literaturi izražavaju kao indeks nemasnog tkiva (engl. *Lean tissue index, LTI*) i indeks masnog tkiva (engl. *Fat tissue index, FTI*). Ovakav algoritam za primjenu BIS-a uključen je u jedan od najcitanijih aparata za multifrekvencijsku BIS, a to je Body Composition Monitor (BCM) koji primjenjuje "model 3 odjeljka". Važno je naglasiti kako BIS ne mjeri izravno sastav tijela već samo električna svojstva tkiva i te podatke koristi za izračun tjelesnih odjeljaka temeljem već poznatih vrijednosti tkivnih koeficijenata (115).

Prilikom liječenja bolesnika HD-om iznimno je važno postizanje tzv."suhe" tjelesne mase koja je definirana kao najniža tjelesna masa koju pacijent može tolerirati bez da razvije simptome hipotenzije ili grčeve. S obzirom na to da je cilj HD-a normalizirati status tekućine u organizmu jako je važna ispravna procjena i uklanjanje one količine tekućine kojom će se doseći suha tjelesna masa bolesnika. Precijenjivanje suhe tjelesne mase može rezultirati hipertenzijom, povećanom smrtnošću, srčanim poremećajima i nezamijećenom promjenom nemasne tjelesne mase, dok podcijenjivanje rezultira hipotenzijom te smanjenjem apetita i unosa hrane što dovodi do pogoršanja statusa uhranjenosti bolesnika (116). Zato prema smjernicama kada je to dostupno savjetuje se korištenje aparata za analizu sastava tijela poput BCM-a (70).

Ranije je BIS bila najčešće korištena kao alat za dokazivanje hiperhidracije te olakšavanje utvrđivanje suhe tjelesne mase kod bolesnika liječenih HD-om, dok su novija istraživanja pokazala kako je BIS odlična metoda za procjenu statusa uhranjenosti bolesnika liječenih HD-om (111). Poznato je kako je u bolesnika liječenih dijalizom značajno veća učestalost niskog LTI nego u općoj populaciji iste dobi (117, 118). Također, utvrđene su i sezonske promjene u sastavu tijela, odnosno viši FTM i niži LTM u zimskim mjesecima (119). Nadalje, rezultati ranijih istraživanja su pokazali značajnu povezanost između pokazatelja sastava tijela i biokemijskih pokazatelja statusa uhranjenosti, poput povezanosti prealbumina s nemasnim tkivom (120).

Poznato je kako su pokazatelji sastava tijela i značajni prediktori neželjenih ishoda u ovoj populaciji bolesnika. Snižen LTI je prediktor smrtnosti, dok je snižen FTI prediktor lošeg ishoda samo u kombinaciji s sniženim LTI (121, 122,123). Nađena je značajna povezanost pokazatelja sastava tijela s pokazateljima upale, osobito ako je prisutno povišenje masnog tkiva uz snižen udio mišićnog tkiva. Omjer FM/LTM povezan je s višim vrijednostima visoko osjetljivog CRP-a (engl. *High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP*) i interleukinom-6 (IL-6)

(124). Nadalje, povezanost masnog tkiva i upalnih pokazatelja bila je izraženija kod bolesnika s izraženom visceralnom pretilošću (125).

#### **1.3.4. Biokemijski pokazatelji za procjenu statusa uhranjenosti**

##### *Serumski kreatinin*

Mjerenje razine kreatinina u serumu prije HD postupka je jedna od biokemijskih metoda za neizravnu procjenu stanja mišićne mase i unosa proteina a također predstavlja i jedan od dijagnostičkih kriterija PEP-a (68). Na serumsku razinu kreatinina utječu spol, dob, rasa, funkcija bubrega, varijacije u metabolizmu kreatinina i sama doza HD-a (126). Serumski kreatinin stoga nije idealan pokazatelj mišićne mase, ali korelira sa staničnom masom mjerrenom BIS-om (127).

##### *Serumski albumin (SA)*

U procjeni statusa uhranjenosti od biokemijskih pokazatelja osobito su važni serumski proteini. SA, prealbumin ili ukupna koncentracija proteina kao nam koriste kao procjena stanja prometa proteina u organizmu. Najcitiraniji biokemijski parametar koji se spominje kao pokazatelj statusa uhranjenosti je SA. Velika meta analiza bolesnika liječenih HD-om pokazala je kako SA značajno korelira sa srčano-žilnom i ukupnom smrtnošću u ovoj populaciji bolesnika (128).

Koncentracija SA rezultat je njegove ukupne sinteze, razgradnje, volumena distribucije te izmjene između unutar i izvanstaničnog prostora kao i njegovih gubitaka. Dnevno se u jetri sintetizira oko 12 do 14 grama SA i njegov poluvijek je oko 20 dana. SA se postepeno izlučuje u krvotok gdje se kroz 7 do 10 dana zbiva izjednačavanje koncentracije između unutar i izvanstaničnog prostora ovisno o tkivu. Više od 50% ukupnog SA nalazi u izvanstaničnom prostoru, a samo 5% je udio dnevno proizvedenog SA. Rasnije navedeno je razlog zbog čega dnevni unos proteina praktički uopće ne utječe na razinu SA (129). SA nije idealni pokazatelj statusa uhranjenosti jer mnoga druga pridružena stanja i bolesti koje imaju za posljedicu smanjenu proizvodnju albumina (zatajenje jetre), gubitak SA probavnim traktom, bubregom, ranama i opeklinama dovode do hipoalbuminemije (130). Također, značajna je i povezanost SA i upale jer SA spada među tzv. negativne proteine akutne faze što znači da se njegova sinteza smanjuje pri odgovoru naupalni proces (131). Kod bolesnika liječenih HD-om

značajno je viša razina proteina akutne faze za razliku od zdrave populacije ili preddijaliznih bolesnika (132) te ona značajno utječe na vrijednosti SA (133).

Razina SA slabo korelira s pokazateljima statusa uhranjenosti poput upitnika subjektivne, općenite procjene nutritivnog statusa (engl. *Subjective global assessment, SGA*), nemasnog tkiva i ITM-a (134). Moguće objašnjenje je u tome da SA reflektira visceralne proteine, a ukupni status uhranjenosti je odraz oboje i visceralnih i somatskih proteina. U stanjima stresa, poput upale, produkcija visceralnih proteina se često odvija na račun razgradnje somatskih proteina koja čine supstrat za sintezu proteina u jetri (134). Osim upale i metabolička acidoza također suprimira sintezu SA (135).

SA ima i značajnu antioksidativnu aktivnost. Predstavlja glavni i dominantni cirkulirajući antioksidans u plazmi koja je stalno izložen OS-u. Svojstvo da djeluje kao "hvatač" slobodnih radikala počiva na prisutnosti ostatnog cisteina (Cys34) koji zbog velike količine SA u plazmi formira najveću frakciju slobodnih sulfhidrilnih skupina u plazmi čak oko 80%, dok je na preostalih 20% vezana disulfidnom vezom neka fiziološka molekula poput homocisteina ili glutationa. U fiziološkim uvjetima dominira u reduciranim oblicima merkaptalbumin (70-80%), dok u patološkim stanjima karakteriziranim s OS-om povećava se *non-merkaptalbumin* (136). U bolesnika liječenih HD-om SA ima reducirani antioksidativni kapacitet praćen redukcijom tiolnih skupina te su snižene vrijednosti reduciranih SA (merkaptalbumina) u plazmi ove populacije bolesnika (137).

#### *Serumski prealbumin*

Iako je SA jedan od najčešće korištenih biokemijskih pokazatelja pothranjenosti, prealbumin se prema novijim istraživanjima pokazao kao važan i osjetljiv pokazatelj statusa uhranjenosti. Prealbumin se također sintetizira u jetri i bolji je pokazatelj statusa uhranjenosti od razine SA budući da je njegova rasprostranjenost u organizmu manja od SA, a poluvijek svega 2-3 dana. Slično kao SA smatra se proteinom akutne faze te se njegova koncentracija može smanjiti u stanjima upale. Važna prednost pred SA je da se niža koncentracija prealbumina, čak i kod normoalbuminemičnih bolesnika pokazala kao važan prediktor smrtnosti bolesnika liječenih HD-om (120). Nažalost, zbog visoke cijene prealbumin se ne koristi rutinski u praćenju bolesnika liječenih HD-om.

Longitudinalna mjerena SA i prealbumina mogu osigurati puno više informacija o riziku neželjenih ishoda bolesnika liječenih HD-om nego njihova jednokratna mjerena (138). Za razliku od SA prealbumin značajno korelira s pokazateljima sastava tijela (139, 120).

#### *Ostali biokemijski pokazatelji statusa uhranjenosti*

Snižene vrijednosti feritina su povezane s lošijim preživljnjem bolesnika liječenih HD-om, ali nažalost povишene vrijednosti feritina često nisu odraz količine željeza u organizmu već su povezane s upalom prisutnom u KBB-u (140). Kod bolesnika liječenih HD-om hipokolesterolemija se pokazala kao značajan prediktor smrtnosti, jer niske razine kolesterola mogu maskirati stanje pothranjenosti i kronične upale (141).

CRP sam po sebi nije pokazatelj statusa uhranjenosti, ali dokazano je kako značajno utječe na biokemijske pokazatelje statusa uhranjenosti poput SA i prealbumina. Važnost CRP-a i proučalnih citokina je u povezanosti sa sintezom proteina i katabolizmom te inhibiciji sinteze proteina u prisustvu upale (133). Određivanje bikarbonata je važno u bolesnika s KBB-om jer metabolička acidozna ima važan utjecaj na mitohondrijsku disfunkciju, pojačava inzulinsku rezistenciju koja ima utjecaj na katabolizma mišića te dovodi do razvoja sarkopenije koja je glavna komponenta PEP-a (142).

#### **1.3.5. Standardizirani upitnici za procjenu statusa uhranjenosti**

Stručnjaci već godinama nastoje razviti brze, učinkovite i jednostavne obrasce za dijagnozu pothranjenosti među raznim skupinama bolesnika. Prvi takav test procjene statusa uhranjenosti je SGA uveden 1982. godine. SGA je polu-kvantitativni sustav bodovanja koji se temelji na anamnezi vezanoj uz prehranu te fizikalnom pregledu (143).

Kalantar-Zadeh i suradnici su 1999. godine koristeći dijelove iz SGA upitnika razvili u cijelosti kvantitativni sustav bodovanja pothranjenosti bolesnika liječenih kroničnom HD te ga nazvali dijalizno-malnutričijski zbroj (engl. *Dialysis malnutrition score, DMS*) (144). DMS se izračunava zbrajanjem odgovora na upitnik koji je podijeljen na dva dijela. Prvi dio upitnika temelji se na podacima koje daje bolesnik o promjeni svoje tjelesne mase, unosu hrane, probavnim simptomima, funkcionalnoj sposobnosti te o prisustvu drugih, pridruženih bolesti. Drugi dio upitnika temelji se na fizikalnom pregledu kojim se procjenjuje smanjenje zaliha masnog tkiva ili gubitak potkožnog masnog tkiva te prisustvo znakova gubitka mišićne mase. Niža vrijednost DMS-a govori u prilog boljem nutritivnom statusu, a viša vrijednost ili porast vrijednosti govori u prilog prisutnosti elemenata pothranjenosti. Isti autori su pokazali kako

vrijednost DMS-a značajno korelira s antropometrijskim i biokemijskim pokazateljima statusa uhranjenosti kao što je ITM, SA i ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *Total iron binding capacity, TIBC*) (144).

Noviji upitnik kojeg su također razvili Kalantar-Zadeh i suradnici se zove MIS. Kombiniranjem SGA s antropometrijskim parametrom ITM-om te biokemijskim pokazateljima SA i TIBC-om razvijen je kvantitativni i sveobuhvatni upitnik koji na objektivniji način procjenjuje status uhranjenosti i upalu. Radi se o sveobuhvatnom sustavu bodovanja koji značajno korelira s hospitalizacijama, smrtnošću, statusom uhranjenosti, anemijom te upalom (145,146). Nadalje dokazana je povezanost MIS-a s kvalitetom života te petogodišnjim preživljjenjem bolesnika liječenih HD-om (147). Utvrđena je i značajna negativna povezanost MIS-a s pokazateljima sastava tijela te tako MIS značajno korelira s LTI, niskim FTI i OH (148).

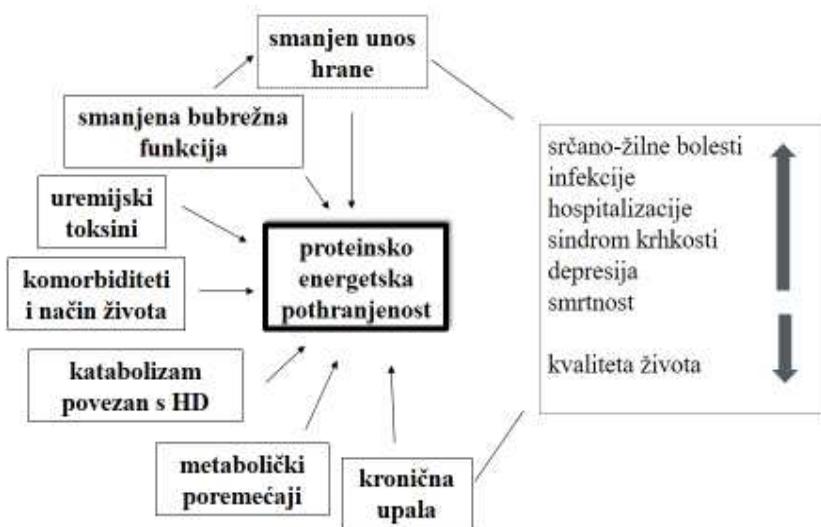
## 1.4. Proteinsko-energetska pothranjenost u KBB-u

### 1.4.1. Definicija, učestalost i etiologija PEP-a

Uz brojne komplikacije u KBB osobito su učestale promjene statusa uhranjenosti i sastava tijela, te su one i snažni prediktori neželenih ishoda u ovoj populaciji bolesnika. Za razliku od pothranjenosti općenito, kod bolesnika s KBB-om pothranjenost je povezana s upalom, trošenjem energijskih zaliha u mirovanju, niskim serumskim vrijednostima SA i prealbumina, gubitkom mišićne mase s ili bez gubitka tjelesne mase te lošim kliničkim ishodom. Iz svega navedenoga je proizašao novi naziv koji se koristi za pothranjenost u KBB a to je PEP (68). Učestalost PEP-a raste s padom GFR-a, pa tako kod stadija 1 i 2 KBB-a je manja od 2 %, dok kod bolesnika sa završnim stadijem KBB-a učestalost PEP-a kreće se od 18% do čak 75% kod bolesnika liječenih dijalizom (149).

PEP kod bolesnika liječenih HD-om nastaje kao posljedica nekoliko različitih čimbenika kao što su smanjen unos hranjivih tvari, povećani gubici ili povećan katabolizam uzrokovani samim procesom HD-a. Nadalje, PEP uključuje prehrambene i metaboličke poremećaje koji se javljaju u bolesnika s KBB-om, a koji dovode do razvoja stanja kroničnog katabolizma te gubitka mišićnog i masnog tkiva (150).

Etiologija PEP-a je vrlo kompleksna te uključuje brojne mehanizme koji su međusobno isprepleteni i dodatno povećavaju rizik za razvoj brojnih drugih bolesti i stanja koje doprinose daljnjoj progresiji PEP-a. Slijedom navedenoga nastaje “začarani krug” pothranjenosti i njenih komplikacija kod bolesnika s KBB-om (**Slika 3.**) (151).



**Slika 3.** Začarani krug pothranjenosti u KBB-u (Preuzeto i prilagođeno prema Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(6):924-33.) (156).

Svakako, jedna od glavnih odrednica u razvoju pothranjenosti u bolesnika s KBB-om je neadekvatni unos hrane koji nastaje zbog abnormalnosti osjetila okusa, gubitka apetita, nakupljanja uremičkih toksina, disregulacije probavnih homeostatskih mehanizama te poremećaja koncentracije regulatora apetita i hipotalamus-a. Također, prisutnost slabosti, visoke životne dobi, drugih kroničnih bolesti ili infekcija pridonose suboptimalnom unosu hrane (152). Poznato je kako je prosječan unos proteina i kalorija kod bolesnika liječenih HD-om daleko ispod preporučenog unosa (153). Iako je nedovoljan unos proteina i kalorija sigurno jedan od glavnih uzroka PEP-a, teško je visoku učestalost PEP-a objasniti samo neadekvatnim unosom hrane. Stoga u etiologiji PEP-a važno mjesto pripada i perzistentnoj kroničnoj upali, metaboličkoj acidozici, povećanoj potrošnji energije u mirovanju te brojnim pridruženim endokrinološkim i metaboličkim poremećajima koji se javljaju u bolesnika s KBB-om (149).

Metabolička acidozica ima važnu ulogu u patogenezi poremećaja statusa uhranjenosti zbog utjecaja na inzulinsku rezistenciju te katabolizam proteina (154). Nadalje, kronična upala značajno utječe na pothranjenost jer doprinosi povećanju energetskih potreba, ali i anoreksiji zbog neravnoteže mehanizama koji kontroliraju apetit i energetsku homeostazu (155). Također, noviji dokazi sugeriraju kako promjena u crijevnoj mikrobioti te crijevna disbioza doprinose nastanku PEP-a u ovoj populaciji bolesnika (156).

Sam postupak HD-a smatra se kataboličkim događajem koji djeluje tako da smanjuje cirkulirajuće aminokiseline, ubrzava razgradnju proteina u cijelom tijelu te u mišićima, stimulira mišiće na otpuštanje aminokiselina i povećava ukupno gubitak proteina u cijelom tijelu i mišićima (157). Istraživanje Ikitzlera i suradnika izračunalo je kako u prosjeku bolesnik po jednom postupku HD-a izgubi 7 grama proteina, što bi godišnje za bolesnika koji se 3 puta tjedno liječi HD-om bilo oko 2 kg nemasnog tkiva (157). Nadalje, kataboličko djelovanje HD-a traje i do 2 sata nakon HD postupka te se povezuje s porastom upalnih pokazatelja i cirkulirajućih citokina. Također, najviši porast cirulirajućih citokina bilježi se i do 6 sati nakon HD postupka (158). Razgradnja proteina prisutna tijekom HD-a povezuje se i s poremećajima porasta hormona poput kortizola (159). Tijekom postupka HD-a raste i potrošnja energije koja je povećana i do 2 sata nakon postupka HD-a (160).

#### **1.4.2. Klinička obilježja PEP-a**

Klinička obilježja PEP-a uključuju snižene serumske vrijednosti SA ili prealbumina, sarkopeniju i gubitak tjelesne mase. Dijagnostički kriteriji za PEP prikazani su u **Tablici 3.**

**Tablica 3.** Dijagnostički kriteriji za PEP predloženi od strane ISRNM (engl. *International Society of Renal Nutrition and Metabolism*) (Preuzeto i prilagođeno prema Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney In Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8.) (68).

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | a) serumska vrijednost <b>serumskog albumina</b> ; < 40 g/L za HD bolesnike (za PD bolesnike i bolesnike s KBB-om neovisne o dijalizi < 38 g/L)   |
| <b>1. Biokemijski pokazatelji</b> | b) serumska vrijednost <b>prealbumina</b> < 300 mg/L (za bolesnike na kroničnoj dijalizi)<br>c) serumska vrijednost <b>transferina</b> < 200 mg/dl (ili TIBC < 2,46 µmol/L)<br>d) serumska vrijednost <b>kolesterol</b> < 2,59 mmol/L |
| <b>2. Tjelesna masa</b>           | a) indeks tjelesne mase (ITM) > 23/kg/m <sup>2</sup><br>b) nemamjerni gubitak suhe tjelesne mase:<br>> 5 % kroz 3 mjeseca ili > 10 % kroz 6 mjeseci   |
| <b>3. Mišićna masa</b>            | a) gubitak <b>mišićne mase</b> : redukcija mišićne mase > 5 % kroz 3 mjeseca ili > 10 % kroz 6 mjeseci<br>b) vrijednosti <b>kreatinina</b><br>c) smanjenje <b>obujma nadlaktice</b> (< 10 %)  |
| <b>4. Unos dijetom</b>            | a) unos <b>proteina</b> dijetom < 1,0 g/kg/dan za dijalizne bolesnike ili < 0,5 g/kg/dan za bolesnike s KBB-om neovisne o dijalizi<br>b) unos <b>energije</b> < 25 kcal/kg/dan u zadnja 2 mjeseca<br>c) gubitak <b>apetita</b>        |

Za postavljanje dijagnoze PEP-a moraju biti zadovoljene tri od četiri spomenute kategorije, uz najmanje jedan kriterij iz svake navedene kategorije.

### **1.4.3. Prevencija i liječenje PEP-a**

Prevencija je najbolji pristup u zbrinjavanju pothranjenih bolesnika te uključuje pravovremenu i redovitu procjenu statusa uhranjenosti valjanim metodama. Održavanje odgovarajućeg statusa uhranjenosti bolesnika s KBB-om zahtijeva sprječavanje gubitka proteina i energije te različite terapijske mjere s ciljem ispravljanja ranije navedenih poremećaja koji poremećaja koji dovode do razvoja i pogoršanja pothranjenosti. Važan je individualni pristup, optimizacija unosa hrane te ispravljanje metaboličkih poremećaja poput acidoze i kronične upale. Izuzetno je važno osigurati odgovarajuću dozu dijalize (161).

Potrebe za proteinima kod bolesnika liječenih HD-om su veće nego kod bolesnika koji nisu na HD-u zbog gubitka proteina dijalizatom pa je preporučena doza proteina za bolesnike liječene HD-om 1,0 do 1,2 grama po kg tjelesne mase (70). Adekvatan unos proteina je važan za postizanje pozitivne ravnoteže dušika, odgovarajuće koncentracija ureje u krvi te općenito poboljšanje antropometrijskih i biokemijskih pokazatelja statusa uhranjenosti (152). Nekontrolirani unos velikih količina bjelančevina može imati negativne posljedice, poput hiperkalemije i hiperfosfatemije, povećanja OS, promjena u endotelnoj funkciji, inzulinske rezistencije, glomerularne hiperfiltracije i pogoršanja simptoma uremije. Nažalost, često je u praksi teško postići adekvatan unos bjelančevina i energije, a istovremeno izbjegći gore navedene negativne učinke velikog unosa bjelančevina i fosfora (162). Zato se u slučaju neadekvatnog unosa često pribjegava primjeni nadomjesnih prehrambenih pripravaka bilo enteralnih i/ili parenteralnih često u kombinaciji s davanjem anaboličkih steroida, hormona rasta te uz adekvatnu fizičku aktivnost. Takav pristup može poboljšati proteinske zalihe i danas čini osnovu liječenju i prevencije razvoja PEP-a (161). Ako se enteralnim pripravcima ne uspije postići zadovoljavajući unos proteina i energije sljedeći korak u postizanju terapijskih nutritivnih ciljeva je intradijalitička parenteralna prehrana koja se primjenjuje tijekom HD postupka te u konačnici totalna parenteralna prehrana.

S obzirom da se postupak HD smatra kataboličkim događajem jedan od važnih koraka u nutritivnoj potpori HD bolesnika je uzimanje obroka tijekom HD postupka. Konzumiranjem obroka tijekom HD postupka može se umanjiti katabolički učinak potaknut HD. Istraživanja su pokazala kako obrok bogat proteinima ili oralni nutritivni pripravak konzumiran tijekom postupka HD smanjuje rizik propuštanja obroka, potiče želju za uzimanjem hrane te poboljšava nutritivni status povećanjem sinteze mišićnih proteina, smanjenjem katabolizma te poboljšanjem ravnoteže proteina (163).

Bolesnici s KBB-om često imaju i poremećaje vitamina, posebice onih topljivih u vodi (najviše vitamina B6, folne kiseline i vitamina C), a gubici se povećavaju postupcima HD-a. Manjak vitamina nastaje polagano te je prema smjernicama potrebno nadomjesno lijeчењe folnom kiselinom, kompleksom vitamina B te vitamina C. Što se tiče vitamina topljivih u mastima smjernice preporučuju nadomještanje vitamina D (70).

#### **1.4.5. Sarkopenija i sarkopenijska pretilost**

Dokazano je kako je smanjenje mišićne mase najvažniji kriterij za PEP i da gubitak mišićne mase snažnije korelira s lošijim ishodima od gubitka masnog tkiva (69). Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom mišićne mase i snage praćen rizikom od neželjenih ishoda poput tjelesnog invaliditeta, pogoršanjem kvalitete života i porastom smrtnosti (164). Mišićno propadanje u kroničnim bolestima spada u tzv. sekundarnu sarkopeniju za razliku od primarne sarkopenije koja se javlja sa starenjem. Za razliku od starenja kod uremične sarkopenije jače je izražena razgradnja proteina.

Analizom sastava tijela BIS-om kod bolesnika s KBB-om je dokazano kako smanjenjem GFR dolazi do sve većeg mišićnog propadanja (165), te se u završnom stadiju KBB učestalost sarkopenije kreće od 20% do 37% (165, 166). Etiologija uremične sarkopenije je multifaktorijska te uključuje hormonske i imunološke promjene, promjene mišićnih vlakana i stanica, upalu, metaboličku acidozu, smanjen unos proteina, tjelesnu neaktivnost, višak angiotenzina II, abnormalnosti signalnog puta inzulin/inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *Insulin growth factor 1, IGF 1*) i ekspresije miostatina (167).

Kao jedan od najvažnijih uzroka mišićnog propadanja kod KBB bolesnika je OS prisutan u uremiji (168). Svega nekoliko istraživanja postoji na temu uremičke miopatije, koje pokazuju kako OS doprinosi mišićnom propadanju bilo putem mitohondrijskih abnormalnosti prisutnih u skeletnom mišiću bolesnika s KBB-om (169) bilo putem uremičkih toksina (170) ili izravnim dokazom povišenih produkata lipidne ili proteinske oksidacije u skeletnom mišiću (169).

Kod bolesnika s KBB-om koji se liječe HD opisan je tzv. "paradoks pretilosti", koji se još naziva i "reverzna epidemiologija". Naime, utvrđeno je kako kod bolesnika s KBB-om viši ITM povezan s boljim preživljnjem, dok je u općoj populaciji korelacija između ITM-a i preživljjenja negativna (171). Objasnjenje za ovaj reverzni epidemiološki paradoks leži u tome da kod bolesnika s niskim ITM-om postoji povećana učestalost PEP-a, upale i pridruženih bolesti. Nažalost, zaštitni učinak visokog ITM-a je ipak ograničen na bolesnike s normalnom ili povišenom mišićnom masom (172). Neka istraživanja ističu kako je "paradoks pretilosti"

prisutan samo kada se pretilost mjeri ITM-om, te upozoravaju da je ITM daleko od idealnog mjerila pretilosti je ne diferencira razliku između mišićnog i masnog tkiva te tako pogrešno klasificira pretile bolesnike (173). Korištenjem BIS-a uočeno je kako bolesnici s duljim stažem na dijalizi pate od smanjenja mišićne mase uz porast udjela masnog tkiva i taj poremećaj je nazvan sarkopenijska pretilost (174). To implicira kako ITM više nije znak dobrog statusa uhranjenosti već često samo maskira sarkopenijsku pretilost te da se praćenjem takvih bolesnika samo korištenjem antropometrijskih pokazatelja poput ITM-a može previdjeti ovaj poremećaj statusa uhranjenosti.

U prilog navedenom govore rezultati istraživanja Honde i suradnika koje je pokazalo kako je PEP ucestao i kod pretilih bolesnika ( $ITM >25$ ) i da analiza sastava tijela ukazuje na povezanost PEP-a s visokim udjelom masnog tkiva i niskim udjelom mišićnog tkiva što je definicija sarkopenijske pretilosti (175).

Nadalje, masno tkivo je prepoznato kao i snažan i neovisan pojačivač kronične upale i OS-a koji su već prisutni u KBB-u (176) što dodatno utječe na smanjenje mišićne mase. Poznato je kako je masno tkivo aktivni endokrini organ koji luči proupatne citokine kao što su IL-6, čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor necrosis factor alfa*,  $TNF\alpha$ ), leptin te protuupalne citokine kao adiponektin (177, 178). Producija citokina iz masnog tkiva potiče stvaranje ROS-a koji onda potiču još veću i nereguliranu produkciju drugih adipokina (179). Kod bolesnika s KBB-om postoji povišena razina i leptina i adiponektina, te je leptin izravno povezan s inzulinskom rezistencijom dok je adiponektin obrnuto je povezan s rizičnim čimbenicima za razvoj metaboličkog sindroma te se tako ponaša kao zaštitni čimbenik od srčano-žilne smrtnosti (180). U KBB-u OS doprinosi smanjenom izlučivanju adiponektina iz masnog tkiva što dodatno doprinosi srčano-žilnoj smrtnosti i metaboličkom riziku (181). Nedostatak analiziranja sastava tijela BIS-om je da se ne može procijeniti visceralkno masno tkivo, a dokazano je kako je abdominalno masno tkivo kod bolesnika liječenih HD-om povezano s upalom i PEP-om čime doprinosi povećanom riziku smrtnosti (182). Naime, visceralkno masno tkivo otpušta 2 do 3 puta više IL-6 nego supkutano masno tkivo, a IL-6 utječe na prelazak akutnog upalnog odgovora u kronični upalni odgovor (183). Povišenom OS-om kod pretilih osoba doprinosi i činjenica kako je kod pretilih osoba smanjena i antioksidativna obrana, osobito aktivnost antioksidatnih enzima (184). Nadalje, pretilost je povezana i s poremećajem metabolizma glukoze, tj. hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom koje pridonose metaboličkim abnormalnostima, OS i vaskularnoj disfunkciji kod pretilih bolesnika (185, 186).

## 1.5. Oksidativni stres u KBB-u

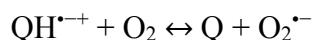
### 1.5.1. Patofiziologija OS-a

OS je definiran neravnotežom između oksidansa i antioksidansa u korist oksidansa što dovodi do poremećaja redoks signalizacije i kontrole i/ili molekularnog oštećenja (187). Dokazano je kako OS sudjeluje u patofiziologiji cijelog niza bolesti poput ateroskleroze, kronične opstruktivne bolesti pluća, Alzheimerove bolesti te karcinoma kroz različite mehanizme putem kojih oksidansi doprinose staničnom oštećenju (188). Međutim, vrlo je varijabilno u kojoj mjeri OS sudjeluje u patogenezi bolesti, kao što je ograničena i učinkovitost intervencija za pojačanje antioksidativne obrane u određenim bolestima (189).

#### *Temeljni mehanizmi OS-a*

OS uključuje cijeli niz kemijskih reakcija kojima nastaju takozvani reaktivni oblici porijeklom iz kisika i dušika. Reaktivni oblici kisika (engl. *Reactive oxygen species, ROS*) označavaju molekule porijeklom iz kisika te uključuju: superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ), vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), hidroksilni radikal ( $\cdot OH$ ), ozon ( $O_3$ ) i singlet kisik ( $^1O_2$ ). Važnu ulogu u OS-u imaju i reaktivni oblici dušika (engl. *Reactive nitrogen species, RNS*) poput dušikova oksida ( $\cdot NO$ ) i peroksinitrita ( $ONOO^-$ ) (190).

Superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) je kisik s dodatnim elektronom koji nastaje redukcijom molekule kisika jednim elektronom primarno tijekom “curenja” elektrona iz mitohondrijskog respiratornog lancu, osobito iz ubisemikinona ( $QH^{\cdot+}$ ) (reakcija 1) (191):



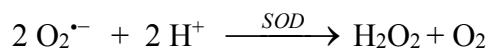
i pod utjecajem enzima NADPH oksidaze (engl. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase*) koji katalizira proizvodnju superoksidu ( $O_2^{\cdot-}$ ) (reakcija 2) (192):



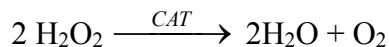
Superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) se kontinuirano stvara u mitohondrijskom respiratornom lancu te je utvrđeno kako 1 do 2% elektrona koji prolaze respiratornim lancem ne uspije se iskoristiti za redukciju kisika do vode već potiče nastajanje superoksidu ( $O_2^{\cdot-}$ ) (193).

Istraživanja su pokazala kako kod bolesnika s KBB-om postoji značajno nastajanje superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) (194), te kako bolesnici sa KBB-om, osobito oni liječeni HD-om imaju disfunkciju mitohondrijskog respiratornog lanca koja bi mogla biti uzrok povišenih ROS-ova prisutnih u ovoj skupini bolesnika (195). Nadalje, superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) smanjuje bioraspoloživost NO-a i stoga ima važnu ulogu u endotelnoj disfunkciji (196).

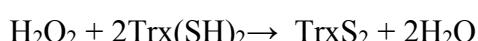
Električno neutralan oblik ROS-a vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) za razliku od superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) lako difundira kroz stanične membrane (197). Glavni izvor vodikova peroksidu ( $H_2O_2$ ) je dismutacija superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) uz katalitičko djelovanje superoksid dismutaze (engl. *Superoxide dismutase, SOD*). Dvije molekule superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) međusobno reagiraju stvarajući vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) i kisik (reakcija 3) (192):



Vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) je središnja molekula u redoks signaliziranju te brzina njegovog nastajanja uvelike određuje hoće li će doći do redoks signaliziranja, OS-a ili neće doći do značajne oksidacije (198). Vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) enzimatski se reducira sa čak 15 različitih enzima. Djelovanjem katalaze (engl. *Catalase, CAT*) koja se najčešće nalazi u peroksisomima, mjestima najveće produkcije vodikova peroksidu ( $H_2O_2$ ) dolazi do njegovog razlaganja na vodu i kisik (reakcija 4) (199):

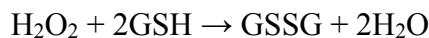


Nadalje, unutarstanična „redoks homeostaza“ primarno se održava pomoću tioredoksina (engl. *Thioredoxin, Trx*) i glutationa (engl. *Glutathion, GSH*) tj. glutation ovisnih enzima poput glutation peroksidaze (engl. *Glutathion peroxidase, GPx*). Pored toga što pružaju zaštitu tiolnim skupinama proteina od oksidacije u uvjetima OS-a ovi sustavi opskrbljuju elektronima enzime koji podliježu tiol-disulfidnoj izmjeni kao dijelu svog katalitičkog ciklusa. Tako postoji pet enzima peroksiredoksina koji koriste tioredoksin (mali protein sa dva ključna cisteina ( $Trx(SH)_2$ ) koji doniranjem elektrona peroksiredoksinima pridonose redukciji štetnog vodikovog peroksidu ( $H_2O_2$ ) (reakcija 5):

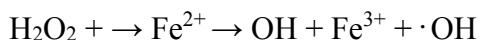


na tioredoksin disulfid (engl. *Thioredoxin disulfide, TrxS<sub>2</sub>*) i vodu (200).

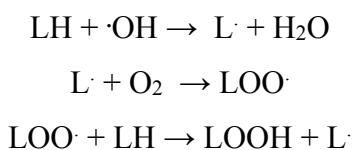
Ostalim enzimima za uklanjanje vodikovog peroksida ( $H_2O_2$ ) pripada i osam enzima GPx-a i peroksiredoksin 6 koji kataliziraju redukciju vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ) do vode i kisika na račun oksidacije GSH-a (reakcija 6).



gdje GSH predstavlja reducirani monomerni glutation, a GSSG glutation-disulfid (engl. *Glutathione disulfide*). GSH je tripeptid aminokiselinskog sastava i predstavlja najvažniji sustav za održavanje redoks ravnoteže u stanicama. Neutralizacija ROS-a omogućena je reverzibilnom oksidacijom tiolnih grupa u disulfidne mostove. Omjer reduciranog (GSH) i oksidiranog oblika (GSSG) u uvjetima homeostaze je 30:1 do 100:1 zahvaljujući djelovanju enzima koji sintetiziraju, transportiraju, održavaju i reguliraju GSH (201). Nadalje, važnost odstranjivanja vodikovog peroksida ( $H_2O_2$ ) je i u tome što je on sklon, u reakciji s metalnim ionima (željezo, bakar) stvarati puno opasniji hidroksilni radikal ( $\cdot OH$ ) (reakcija 7, često se naziva i Fentonova reakcija) (202):



Zato su transportni proteini za metalne ione važan dio antioksidativne obrane. Čak trećina željeza u organizmu vezana je uz transferin, čime se prieđe reakcija s ROS-om. Superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) i vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) su prekursori za produkciju snažnijih oksidansa. Zbog svojeg negativnog naboja superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) ne može ulaziti u unutrašnjost membrana i ne može reagirati u reakcijama peroksidacije lipida. Za razliku od njega hidroksilni radikal ( $\cdot OH$ ) iznimno je snažan oksidans koji brzo oksidira bilo koju molekulu. Jedna od reakcija odgovornih za nastanak OS-a je lipidna peroksidacija. To je lančana reakcija koja može biti potaknuta hidroksilnim radikalom ( $\cdot OH$ ) (reakcije 8-10):



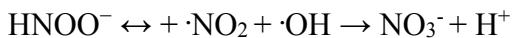
gdje je LH lipid sa alilnim vodikom koji je prisutan u višestruko nezasićenim masnim kiselinama, uključujući arahidonsku kiselinu (203).

Nadalje, jedan od glavnih načina kojim relativno slab oksidans superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ) doprinosi OS-u je to što je prekursor za nastanak peroksinitrita ( $ONOO^-$ ) u reakciji 11:



gdje je  $\cdot NO$  dušikov oksid.

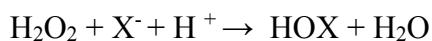
Upravo je neradikal, peroksinitritna kiselina (ONOOH) protonizirani oblik peroksinitrita (ONOO<sup>-</sup>) medijator OS-a u ovom slučaju. Peroksinitritna kiselina (ONOOH) snažan je oksidans, a osobito su reaktivni međuproducti koji nastaju njenim raspadom (reakcija 12):



poput dušikova dioksida ( $\cdot\text{NO}_2$ ) i hidroksilnog radikala ( $\cdot\text{OH}$ ) koji su skloni nasumičnoj oksidaciji različitih molekula (190).

Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), kao i superoksid ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) mogu brzo oslobođiti željezo iz željezosumpornih proteina te tako brzo potaknuti proizvodnju hidroksilnog radikala ( $\cdot\text{OH}$ ), najreaktivnijeg ROS-a (202).

Krajnjim oksidansima smatramo hipohalusnu kiselinu (engl. *Hypohalous acid*, HOX) koja nastaje iz vodikova peroksidu ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) u reakciji 13 koja je katalizirana fagocitnom mijeloperoksidazom (engl. *Myeloperoxidase*, MPO):



gdje  $\text{X}^-$  može biti kloridni ion ( $\text{Cl}^-$ ), bromidni ion ( $\text{Br}^-$ ) ili nešto drugo (204). Takvi krajnji oksidansi igraju glavnu ulogu u oštećenju tkiva upalom posredovanom fagocitima. Naime, u leukocitima se vodikov peroksid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) koristi za oksidaciju kloridnih iona ( $\text{Cl}^-$ ), te pod utjecajem MPO-a nastaje hipoklorit ( $\text{HOCl}$ ):



Nastali hipoklorit ( $\text{HOCl}$ ) snažan je antibakterijski agens koji uništava fagocitirane bakterije (196). Istraživanja su pokazala kako razina MPO enzima korelira s razinom sustavne upale te nam zato služi kao indeks aktivacije leukocita i OS-a. Nakon aktivacije fagocita u perifernoj krvi, tkivima ili tekućinama MPO se snažno otpušta iz leukocita te osim svoje uloge u fagocitozi može uzrokovati oksidativno oštećenje različitih struktura. Istraživanja su pokazala kako kod bolesnika liječenih HD-om postoji povišena serumska vrijednost i aktivnost MPO-a koja korelira s upalom, ubrzanom aterosklerozom i lošijim ishodima (205, 206).

### *Uloga OS-a u patofiziologiji bolesti*

Sveukupno, stvaranje ROS-a integralni je dio metabolizma, a ima ulogu u fiziološkim procesima uključenim u stvaranje energije, regulaciji staničnog rasta, fagocitozi (prethodno opisano), staničnoj signalizaciji i sintezi važnih molekula poput hormona i enzima (207). Također, ako je stanica izložena visokim razinama ROS-a, aktivira se upalni odgovor karakteriziran povećanim razinama TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, povećanom ekspresijom adhezijskih molekula i promotora OS-a. Istraživanja su pokazala jasnu povezanost sustavne upale i OS-a kod bolesnika s KBB-om (208). No, za razliku od gore navedenih korisnih i fizioloških uloga ROS-a, on također oštećuju različite stanične elemente: lipide (peroksidacija), proteine (karbonilacija i križno vezanje aminokiselina) i nukleinske kiseline (mutacija).

Osim što OS sudjeluje primarno u patogenezi bolesti važna je njegova uloga i u progresiji bolesti (189). Dva su osnovna mehanizma preko kojih OS utječe na nastanak bolesti. Prvi uključuje proizvodnju reaktivnih spojeva tijekom OS-a osobito nastanak vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ), peroksinitrita ( $ONOO^-$ ) i hipoklorita ( $HOCl$ ) koji izravno oksidiraju makromolekule uključujući membranske lipide, strukturne proteine, enzime i nukleinske kiseline te tako vode poremećaju funkcije stanica i smrti. Drugi mehanizam odnosi se na poremećaj redoks signaliziranja. Redoks signaliziranje je transdukcija signala u kojoj se oksidansi (poput vodikovog peroksida ( $H_2O_2$ )) ponašaju kao elektrofili i sekundarni glasnici (209). Redoks signaliziranje je sigurnosni aparat koji se „uključuje“ kad se stabilno stanje „redoks homeostaze“ poremeti ili povećanim stvaranjem ROS-a ili smanjenjem aktivnosti antioksidativnog sustava. Regulirano povećanje slobodnih radikala (ROS/RNS) dovodi do privremene neravnoteže koja čini temelj redoks signaliziranja. Takva fiziološka redoks signalizacija uključuje privremeni kontrolirani i reverzibilni pomak redoks stanja prema oksidansima. S druge strane, u stanjima bolesti abnormalno visoke koncentracije ROS-a i/ili RNS-a mogu dovesti do trajnih oštećenja u transdukciji signala i ekspresiji gena koji su tipični za stanje bolesti (188). Tako u prisustvu OS-a nefiziološka produkcija vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ) može uzrokovati poremećaj redoks signaliziranja (210). Stoga upravo zato i postoje mehanizmi zaštite kojima se redoks signalizacija nastoji održati u okvirima fizioloških reakcija.

Sukladno ovim saznanjima izведен je pojam „para-hormeze“ (engl. *Para-hormesis*) koji opisuje fenomen aktivacije mehanizama stimulacije redoks signaliziranja bez nastanka oštećenja, a koji se pokreću u uvjetima tzv. oksidativnog izazova (engl. *Oxidative challenge*), stanje različito od oksidativnog stresa. Sličan izraz je „oksidativni eustres“.

Održavanje redoks homeostaze važno je za stanično funkcioniranje. Donekle u suprotnosti sa značenjem same riječi, homeostaza podrazumijeva niz dinamičkih promjena, a s ciljem održavanja ravnoteže između oksidansa i reducensa, uključujući glutation-tioredoxin sustav i NADPH koji su supstrati za antioksidativne enzime. Učinkovitost antioksidativne obrane leži u održavanju homeostaze držeći proizvodnju i odstranjivanje superoksida ( $O_2^{\cdot -}$ ) i dušikova oksida (NO) u rasponu koji ne dozvoljava značajnu proizvodnju peroksinitrita ( $ONOO^-$ ) i vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ) (211).

### *Antioksidativna obrana*

U normalnim uvjetima učinkovit antioksidativni sustav konstantno pufira oksidativne učinke ROS-a kako bi minimizirao oksidativno oštećenje. Organizam kao odgovor na oksidativno oštećenje pojačava antioksidativnu obranu i povećava svoj kapacitet za neutralizaciju oksidansa i popravak oštećenja nastalih djelovanjem oksidansa (189). Iako postoji podjela antioksidativne obrane na antioksidativne enzime i male molekule antioksidansa glavnu ulogu u antioksidativnoj obrani čine antioksidativni enzimi koji reagiraju tisuću do milijun puta brže s oksidansima nego male molekule (212, 213). Tako prvu liniju obrane od OS-a čine SOD i enzimi koji odstranjuju vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) i lipidne hidroperokside (214). Radi se o skupini nekoliko metaloenzima koji kataliziraju dismutaciju vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ) u kisik i vodu, dok peroksidaze i peroksiredoksini kataliziraju redukciju vodikovih peroksida ( $H_2O_2$ ) koristeći elektrone nukleofilnih tiola, GSH-a i tioredoksina (Trx) (215).

Istraživanja su pokazala kako kod bolesnika s KBB-om je razina SOD-a značajno viša nego kod zdravih dobrovoljaca, neovisno o prisutnosti upale. Nadalje dokazano je i značajno povišenje aktivnosti SOD-a nakon postupka HD (216). Kod bolesnika s KBB-om je dokazana smanjena aktivnost GPx-a (217).

Neenzimatske antioksidante čine brojne jednostavne ili složene molekule koje djeluju na način da popravljaju ili da uklanjuju oksidirane makromolekule (189). U tu skupinu se ubrajaju vitamin C (askorbinska kiselina), vitamin E (alfa-tokoferol), biljni polifenoli, karotenoidi i GSH. Također, važni su i elementi u tragovima bakar (Cu), cink (Zn), selen (Se) i mangan (Mn) koji imaju važnu ulogu za katalitičku enzimsku aktivnost enzima GPx-a (Se) i SOD-a (Zn, Mn, Cu) (188).

O GSH-u je već bilo riječi prethodno. Sadrži sulfihdrilnu skupinu koja je donor elektrona u reakciji sa slobodnim radikalima i na taj način ih stabilizira dok se ona reducira u

disulfidni oblik. Djeluje kao hvatač vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ), hidroksilnog radikala ( $\cdot OH$ ) i kloriranih oksidansa, a eritrociti imaju značajne količine reduciranog GSH te slove kao važna sastavnica antioksidativnog sustava obrane u krvi. Kod bolesnika s KBB-om dokazana je smanjena aktivnost glutation sustava te je nađena jasna poveznost anemije s povišenim pokazateljima OS-a (218).

SA je važni „puferirajući“ antioksidans koji preusmjerava slobodni radikal i oštećenje njime izazvano, s biološki važnijih molekula na sebe. Tu funkciju obavlja preko svojih tiolnih skupina pa tako SA čine najznačajniji izvanstanični izvor tiolnih skupina. Tioli su spojevi koji sadrže funkcionalnu skupinu (sulfhidrilnu skupinu) i mogu se oksidirati preko stvaranja disulfidnih veza (oksidirati). U KBB-u je zbog deplecije tiolnih skupina poremećena antioksidativna obrana (136). Dokazano je kako postupkom HD dolazi do značajnog sniženja tiolnih skupina u plazmi (219). Nadalje, istraživanje Fantija i suradnika također je potvrdilo kako bolesnici liječeni HD-om imaju 20% manju razinu sulfhidrilnih skupina nego zdravi dobrovoljci te kako tioli u plazmi pozitivno koreliraju sa SA, a negativno s dobi bolesnika. Isto istraživanje nije pokazalo povezanost razine tiola s unosom hrane (220).

Dva vitamina koja pokazuju najbolje antioksidativno djelovanje su vitamin C i vitamin E. Vitamin C je vodotopivi antioksidans prve linije koji se nalazi u plazmi te uklanja slobodne radikale doniranjem elektrona, pri čemu nastaje slabo reaktivan azbrojibilni radikal. Također djeluje osnažujući enzimsku aktivnost preko održavanja atoma željeza u aktivnom, feričnom stanju. Nadalje, djeluje i kao kofaktor za nekoliko enzima aktivnih u reakcijama hidroksilacije kolagena i drugih proteina. U fiziološkim koncentracijama inhibira LDL lipidnu peroksidaciju (221). Kod bolesnika s KBB-om postoji manjak vitamina C zbog prehrambenih restrikcija u unosu svježeg voća i povrća radi izbjegavanja hiperkalijemije te zbog gubitka vitamina tijekom postupka dijalize (gubi se i do 50 mg po jednom postupku HD) (18, 72, 74).

Vitamin E je antioksidans topljiv u mastima koji štiti stanične membrane od lipidne peroksidacije. Održava integritet dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina u staničnim membranama i tako pomaže regulaciji bioaktivnosti i signalizaciji povezanoj s membranskim lipidima (222).

U pojedinaca s KBB-om, osim poremećene i smanjene aktivnosti antioksidantnih enzima (216,217,223) postoje i poremećaji i neenzimatskih antioksidansa poput manjka vitamina E i C, selena te smanjene unutarstanične aktivnosti vitamina E (71). Suplementacija vitaminom E kod bolesnika s KBB-om peroralno ili korištenjem dijaliznih membrana obloženih vitaminom E pokazala se korisnim u smanjenju upale, OS-a, rezistencije na EPO te smanjenju neželjenih srčano-žilnih ishoda (104, 224).

Istraživanja su pokazala kako bolesnici liječeni HD-om općenito imaju viši antioksidativni kapacitet nego opća populacija što se potencijalno objašnjava većom razinom mokraće kiseline, ali i činjenicom da je antioksidantna obrana kod ovih bolesnika pojačana kao odgovor na prekomjeran OS (225, 226). Ishii i suradnici su pokazali kako bolesnici s višim antioksidativnim kapacitetom imaju i bolje preživljenje (226).

### 1.5.2. Metode za utvrđivanje OS-a

U istraživanjima OS-a kod bolesnika s KBB-om zadnja dva desetljeća korišten je niz potencijalnih biomarkera za utvrđivanje OS-a. Kombinacija niske koncentracije, ekstremne reaktivnosti i kratkog poluvijeka (poluživot u rasponu od nekoliko nanosekundi do milisekundi) čine otežanim izravno *in vivo* mjerjenje ROS-a. Stoga se većina istraživanja oslanja na otkrivanje krajnjih produkata kemijskih redoks reakcija koje neizravno *in vivo* procjenjuju razinu OS-a. Zato su najčešće biomarkeri OS-a ili molekule koje su modificirane pod utjecajem slobodnih radikala ili molekule antioksidativnog sustava čija je razina poremećena kao odgovor na povišeni OS (71). Većina metoda koje se koriste za procjenu OS-a temelje se na mjerenu koncentraciju relativno stabilnih proizvoda peroksidacije.

#### *Lipidna peroksidacija*

Lipidnu peroksidaciju najčešće uzrokuje hidroksilni radikal ( $\cdot\text{OH}$ ) međutim i pojedini drugi radikali mogu pokrenuti proces peroksidacije. Najispitivaniji pokazatelj lipidne peroksidacije je malondialdehid (engl. *Malondialdehyde*, MDA) koji se tijekom peroksidacije lipida stvara u malim količinama (u zamjetno većim količinama stvara se peroksidacijom mikrosoma jetre). Osim s MDA-a oštećenje lipida može se odrediti mjeranjem 4-hidroksinonenala (4-HNE), F2-izoprostana koji se mogu određivati i u plazmi i u mokraći, te drugih produkata lipidne peroksidacije (203). Za određivanje koncentracije lipidnih peroksida mogu se koristiti spektroskopske tehnike temeljene na određivanju obojenih kompleksa koje ovi proizvodi tvore reakcijom s dodanim reagensima (npr. određivanje MDA korištenjem reaktivne tvari thiobarbiturne kiseline (engl. *Thiobarbituric acid-reactive substances*, TBARS) i mjeranjem apsorbancije UV zračenja na 532 nm) (227, 228). Najveći nedostaci ovih metoda su nestabilnost proizvoda peroksidacije koji se određuje i mogućnost stvaranja artefakata radi uzorkovanja, pohrane i složenosti bioloških uzoraka (203). Inkonkluzivnost u rezultatima lipidne peroksidacije prije i nakon HD-a vjerovatno se javlja zbog relativno kratkog poluvijeka produkata lipidne peroksidacije te zbog relativne nespecifičnosti ovih testova (229).

Povišena lipidna peroksidacija općenito povećava rizik za razvoj ateroskleroze i drugih upalnih bolesti (229). Vrijednost MDA-a veća je na kraju HD postupka što govori u prilog tome da HD postupak potiče lipidnu peroksidaciju (231, 225). Nadalje, u istraživanjima biomarkera OS-a kod bolesnika liječenih HD-om vrijednosti MDA-a pozitivno koreliraju s hs-CRP-om (232).

U zadnje vrijeme u epidemiološkim istraživanjima sve više primjenjuje se spektrofotometrijski test kojim se mjeri razina OS-a mjeranjem koncentracije hidroperoksida (ROOH) u serumu (233). Razina ROOH-a u serumu predstavlja dobar indeks slobodnih radikala jer je indikativna za intermedijarne produkte oksidacije lipida, peptida i aminokiselina. Jedan od testova koji mjeri takve produkte oksidacije je test reaktivnih kisikovih metabolita (engl. *Derivatives of reactive oxygen metabolites, d-ROMs*). Prednost d-ROMs testa je što na njega ne utječe razina mokraćne kiseline te ROOH u serumu dugo ostaju stabilni (čak i godinu dana na -20° do -80°C). U epidemiološkim istraživanjima dokazano je da je d-ROMs dobar prediktor srčano-žilne i ukupne smrtnosti u općoj populaciji (233, 234). Kod bolesnika s KBB-om d-ROMs pokazao se kao značajan prediktor za neželjene srčano-žilne događaje (235). Nadalje, dokazana je značajna povezanost d-ROMs-a s pokazateljima upale (231).

### *Proteinska oksidacija*

Zna se da oksidativno promijenjene aminokiseline i proteini plazme mogu služiti kao važni *in vivo* markeri OS-a. Oksidacija tiolnih skupina smještenih uglavnom na SA smatra se kvantitativno najvećom manifestacijom proteinske oksidacije (236). Stoga se određivanje slobodnih sulfhidrilnih skupina plazmatskih proteina koristi kao najčešća metoda za određivanje proteinske oksidacije. Istraživanje Oberga i suradnika je pokazala kako bolesnici liječeni s HD-om imaju značajno niže vrijednosti reduciranih tiola proteina plazme nego zdravi ispitanici (30). Također, u istom istraživanju tiolne skupine nakon HD postupka pokazale su povišenje vrijednosti gotovo do razine u zdravih ispitanika što nam govori o vjerovatnom utjecaju uremičkih toksina na smanjenje antioksidativne obrane (237). Nadalje kao metode za određivanje proteinske oksidacije mogu se koristiti i porast karbonilacije proteina plazme (238), mjerjenje produkata uznapredovale proteinske oksidacije (engl. *Advanced oxidation protein products, AOPP*) (239), mjerjenje produkata uznapredovale glikozilacije (AGE-s), te produkata DNA oksidacije (najčešće korišteni biomarker je 8-hidroksi deoksiguanozin (engl. *8-hydroxy-deoxyguanosine, 8-OHdG*) (240).

### *Mjerenja antioksidativne obrane*

Antioksidativna obrana se može mjeriti metodama za mjerenje oksidativne i reduksijske sposobnosti plazme ili seruma koje se temelje se na sposobnosti tjelesne tekućine da reducira radikale. Najčešće koristimo mjerenje ukupnog antioksidativnog kapaciteta plazme (engl. *Total antioxidant capacity, TAC*) te predstavlja ukupnu molarnu količinu eliminiranog zadanog slobodnog radikala od strane ispitivanog uzorka, neovisno o antioksidativnoj aktivnosti bilo kojega prisutnog antioksidansa (241). Od ostalih metoda za procjenu antioksidativne obrane mogu se koristiti kvantificiranje antioksidativnih vitamina u plazmi (vitamini C i E), dokazivanje tiolnih skupina na proteinima plazme, mjerenje razine mokraćne kiseline i slično.

Jedna od najpouzdanijih i široko primjenjivanih metoda utvrđivanja ukupnog neenzimatskog antioksidativnog kapaciteta krvne plazme ili seruma koja se može primjenjivati u epidemiološkim istraživanjima temelji se na sposobnosti plazme da reducira željezo (engl. *Ferric reducing ability of plasma, FRAP*). FRAP služi za određivanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta plazme tj. TAC-a. To je kompozitna mjera koja govori o zajedničkoj učinkovitosti svih antioksidansa prisutnih u plazmi. Istraživanje je pokazalo koliko pojedini antioksidans iz plazme doprinosi vrijednosti FRAP-a: mokraćna kiselina (60%), proteini (10%), bilirubin (5%), vitamin C (askorbinska kiselina) (15%), alfa tokoferol (5%) i ostali (5%) (241). Znajući koliki je doprinos vitamina C u vrijednosti FRAP-a iz te metode je razvijena nova metoda za zajedničko mjerenja FRAP-a i vitamina C (FRASC/FRAP) (242). Kod bolesnika liječenih HD-om vrijednosti FRAP-a općenito su više nego kod zdravih ispitanika što se dijelom tumači povišenom vrijednosti mokraćne kiseline kod ove skupine bolesnika (243). Također utvrđeno je kako postupak HD-a dovodi do sniženja vrijednosti FRAP-a (243).

S obzirom da znamo kako je prisutnost tiolnih skupina na proteinima plazme jedan od najvažnijih dijelova antioksidativne obrane mjeranjem sadržaja tiola na proteinima plazme neizravno mjerimo antioksidativni kapacitet plazme. Tioli se mogu mjeriti testom koji dokazuje smanjen sadržaj tiola na proteinima plazme (engl. *Plasma protein-reduced thiol content, TIOLI*) (244, 245). Mjeri se glavni izvor reduciranih ekvivalentnih dostupnih u plazmi (antioksidativni kapacitet). Broj slobodnih tiolnih skupina kao ostataka cisteina u proteinima je mjera dobrog redoks statusa. Zato se ovaj test može koristiti kao test oksidacije ali i antioksidativnog statusa.

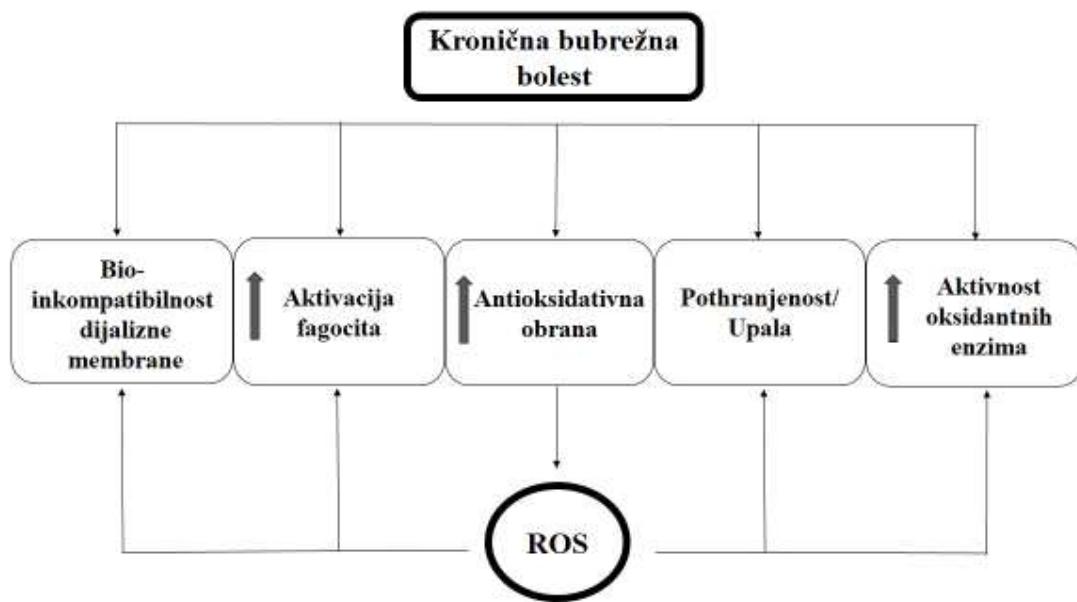
### 1.5.3. OS u bolesnika s KBB-om

OS u KBB-u nastaje kao i kod drugih prooksidantnih stanja zbog prevelikog stvaranja oksidansa zbog aktivacije i *up*-regulacije različitih enzimskih sustava poput NADPH oksidaze, ksantin oksidaze, te mithondrijskog respiratornog lanca. Naime, smatra se kako je povišen OS u KBB-u prvenstveno rezultat povišene produkcije slobodnih radikala, a kako smanjen klirens oksidansa zbog bubrežne disfunkcije i poremećaj antioksidativne obrane igraju smo komplementarnu (dopunsku) ulogu (71). Nadalje, uremia je prooksidantno stanje što se djelomično povezuje s uremičnim toksinima koji također mogu djelovati kao oksidansi te potiču OS i upalu. Utvrđeno je kako uremični toksini čine polimorfonukleare (PMN) podložnjima većoj produkciji slobodnih radikala (246). Uočeno je kako su neutrofili u krvi bolesnika s KBB-om i prije početka postupka HD promijenjeni (“primed”) te imaju viši afinitet za produkciju citokina i slobodnih radikala nego kod zdravih osoba (247). Uz veću produkciju ROS-a koja se javlja kod bolesnika s KBB-om, uočeno je također povišenje produkata oksidacije proteina, lipida i DNA, osobito u bolesnika liječenih HD-om koji su više izloženi oksidaciji.

Patofiziologija povišenog OS-a kod bolesnika liječenih HD-om je multifaktorijalna te je slikovito prikazana na **Slici 4**. Glavni uzrok je ponavljujuća aktivacija PMN-a i monocita uzrokovana postupkom HD-a. No, povišenom OS-u doprinose i višestruke prateće bolesti/stanja koja obično prate potrebu za HD-om kao što su dislipidemija, arterijska hipertenzija, metabolički sindrom, šećerna bolest, poodmakla dob i ateroskleroza koja potiču prooksidantnu aktivnost (248). Arterijska hipertenzija preko aktivacije renin-angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS) *up*-regulira NADPH oksidazu te utječe na disfunkciju mitohondrija. Nadalje, postoji jako puno čimbenika vezanih uz postupak HD-a koji doprinose upali i OS-u poput trajanja HD-a, stupnja anemije, davanja intravenskog željeza i antikoagulansa, prisutnosti SVK-a, te vrsti dijalizne membrane i samom modalitetu HD-a od kojih su neki su navedeni u Uvodu (73).

Jedna od teorija kojom se htjelo objasniti zašto postupak HD-a dovodi do znatnog povišenja OS-a je “*multiple hit*” teorija. Smatra se da tijekom HD-a nastaje “*oxidative burst*” zbog triju razloga: izloženosti krvi dijaliznoj membrani i dijalizatu, amplifikaciji endotoksina i davanju intravenskih lijekova (heparin, željezo) (44, 72). Izloženost krvi dijalizatu i dijaliznoj otopini potiče aktivnost imunološkog sustava s posljedičnom aktivacijom monocita i PMN-a već 15 do 30 minuta nakon početka HD-a koji utječu na pojačanu aktivnost MPO-a i NADPH oksidaze uz posljedični porast ROS-a (249, 250). Dokazano je kako lipopolisharidi iz dijalizne

tekućine također potiču aktivaciju monocita. Poznato je kako bolesnici s KBB-om imaju disfunkciju mitohondrijskog respiratornog lanca te izmijenjenjene PMN što dodatno doprinosi povećanoj produkciji ROS-a tijekom postupka HD-a (251). Tijekom HD dolazi i do povišenja pokazatelja proteinske i lipidne peroksidacije poput MDA-a i ROOH-a (225,242). Istovremeno dolazi i do smanjenja antioksidativne obrane u smislu smanjenja antioksidativnog kapaciteta plazme (225) i sniženja tiola koji su važna sastavnica antioksidativne obrane (30).



**Slika 4.** Čimbenici koji uzrokuju OS kod bolesnika liječenih HD-om. (Preuzeto i prilagođeno prema Ling XC, Kuo KL. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2018; 4:53.) (252).

Uvođenje biokompatibilnih dijaliznih membrana, korištenje visokoprotočnih modaliteta dijalize, primjena ultračistog dijalizata, nadoknada vitamina i minerala neke su od intervencija kojima se nastoji smanjiti povišen OS-a izazvan HD-om.

#### 1.5.4. Povezanost OS-a s upalom u KBB

U bolesnika s KBB-om, dokazana je jasna povezanost OS-a sa sustavnom upalom i obrnuto. Kao najčešći ishod povišenog OS-a javlja se upala, te su istraživanja pokazala kako su u bolesnika s KBB-om OS i upala duboko isprepleteni te djeluju u začaranom krugu tako da međusobno pojačavaju djelovanje jedan drugoga (71).

Više je razloga za gore navedenu povezanost OS-a i upale. Naime, OS izravno potiče transkripcijske čimbenike kao što su nuklearni faktor- $\kappa$ B (NFkB) koji reguliraju izlučivanje proupatnih citokina (253). Potom, tijekom HD stvaranje slobodnih radikala je potaknuto prvenstveno aktivacijom PMN-a koji luče proupatne citokine i CRP koji su u biti posljedica odgovora na povišenje ROS-a nastalo dijalizom. Drugo, ako je stanica izložena visokim razinama ROS-a, aktivira se upalni odgovor karakteriziran povećanim razinama TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, povećanom ekspresijom adhezijskih molekula i promotora OS-a. Sam superoksidni anion može aktivirati NFkB te povećati produkciju citokina koji stimuliraju prekomjernu produkciju ROS-a preko NADPH oksidaze. Osim ROS-a dokazano je i kako pokazatelji lipidne peroksidacije značajno koreliraju s upalnim pokazateljima poput hs-CRP-a (231, 232).

### **1.5.5. Povezanost OS-a s pothranjenošću, upalom i aterosklerozom**

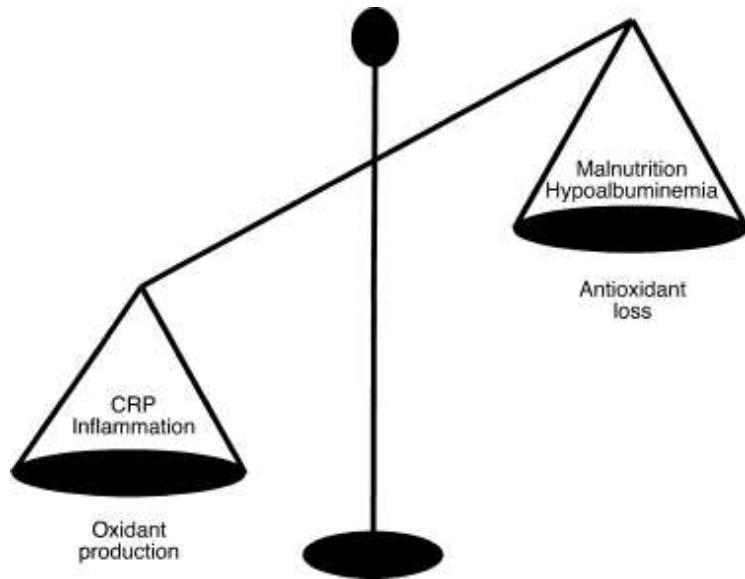
Zadnja dva desetljeća kod bolesnika s KBB-om OS-om je prepoznat kao važan čimbenik u patogenezi ateroskleroze i SŽB-a, ali i komplikacija vezanih uz KBB poput endotelne disfunkcije, anemije i PEP-a (252). Dokazano je kako je OS povišen već u ranim stadijima KBB-a (251), te se povećava s napredovanjem KBB-a (254).

U patofiziologiji srčano-žilne bolesti ove populacije bolesnika prepoznato je kako pothranjenost i upala doprinose povišenom srčano-žilnom riziku te je uveden naziv MIA sindrom (engl. *Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome*) (132). Potonji naziv naglašava izražene aterosklerotske komplikacije ovog kliničkog entiteta. Međudjelovanjem sastavnica ovog sindroma razvija se začarani krug u kojem pothranjenost dovodi do povećanja postojeće upale i ubrzanja procesa ateroskleroze.

Proces aterogeneze u KBB uključuje međudjelovanje oksidiranih lipida plazme i upalnih stanica s disfunktionalnom stijenkom krvne žile. U stijenci krvne žile dolazi do pojačanog stvaranje slobodnih radikala, osobito superoksidnog aniona koji utječe na smanjenje bioraspoloživosti NO-a a time i na nastanka endotelne disfunkcije (221). Nadalje, superoksidni anion utječe i na stvaranje peroksinitrita koji dalje oštećuje stijenku krvne žile te olakšava oksidativnu modifikaciju LDL-a koji igra glavnu ulogu u nastanku aterosklerotskih lezija. OS je izravno povezan s nastankom endotelne disfunkcije jer smanjuje raspoloživost NO-a uz nastanak pratećih poremećaja premeabilnosti stijenke krvne žile s ulaskom oksidiranog LDL-a (engl. *Oxidized LDL, ox-LDL*) u intimu krvne žile (255).

Postoji nekoliko istraživanja koja su ispitivala postojanje razlika između razine OS-a kod pothranjenih i nepothranjenih dijaliznih bolesnika. Ta su istraživanja koristila SA kao

pokazatelj status uhranjenosti te su dokazale povišen nivo OS-a kod pothranjenih bolesnika (256, 257). Nadalje, utvrđeno je kako pothranjeni bolesnici imaju i viši nivo upale te veću prevalenciju karotidnog plaka kao znak ubrzane ateroskleroze (258). Usmjeren tim istraživanjima 2002. godine Himmelfarb je s suradnicima postavio hipotezu kako u sindromu upale, pothranjenosti i ubrzane ateroskleroze OS igra ključnu ulogu (236). Ponudio je objašnjenje kako pothranjenost i upala utječu na povišenje OS-a i srčano-žilnog pobolijevanja kod bolesnika s KBB-om (**Slika 5.**). Naime, kronična sustavna upala je neizravni pokazatelj aktivacije leukocita (povišen hs-CRP) i time povišenja slobodnih radikala a pothranjenost, točnije hipoalbuminemija pridonosi svemu tome zbog smanjene antioksidativne obrane organizma. Kako je ranije navedeno, najveći broj reduciranih tiolnih grupa je smješten na SA, a s obzirom da je Himmelfarb dokazao kako je oksidacija slobodnih tiolnih grupa jedna od najvažnijih točaka koja znatno doprinosi povišenju OS-a u uremiji, sama hipoalbuminemija i time smanjena dostupnost tiolnih grupa značajno smanjuje antioksidativnu obranu plazme (**Slika 5**). Ovu hipotezu podržava činjenica da je kod nefrotskog sindroma nađena izravna korelacija između antioksidativnog kapaciteta plazme i koncentracije SA (259).



**Slika 5.** Pothranjenost i upala pomicu redoks ravnotežu prema oksidativnom stresu i srčano žilnim bolestima (Preuzeto i prilagođeno prema Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(5):1524-38.) (236)

Hipoteza sugerira kako kombinacija upale i hipoalbuminemije ima sinergistički učinak na oštećenje endotela a time i rizik od SŽB jer upala povećava produkciju oksidansa, a hipoalbuminemija rezultira u smanjenom kapacitetu hvatanja oksidansa ( **Slika 5.**)

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

**Glavni ciljevi** istraživanja, u skladu s problematikom istraživanja, su:

1. Utvrditi postojanje promjenjivosti pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS-a kod bolesnika liječenih HD-om tijekom šestomjesečnog praćenja.
2. Ispitati povezanost između pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS-a.
3. Ispitati prediktivnost pojedinih pokazatelja statusa uhranjenosti za pokazatelje sastava tijela i biomarkere OS-a.

**Sporedni ciljevi** istraživanja:

1. Ispitati postojanje promjenjivosti statusa uhranjenosti procijenjenog standardiziranim upitnicima za bolesnike liječene HD-om tijekom šest mjeseci te njihovu povezanost s pokazateljima sastava tijela i biomarkerima OS-a.
2. Ispitati postojanje povezanosti doze dijalize i doze EPO-a s pokazateljima statusa uhranjenosti i biomarkerima OS-a.
3. Ispitati postojanje povezanosti duljine liječenja s HD-om s pokazateljima statusa uhranjenosti i biomarkerima OS-a.

**Hipoteze** ovog istraživanja su sljedeće:

1. Postoji značajna promjenjivost antropometrijskih, laboratorijskih i pokazatelja sastava tijela te biomarkera OS-a tijekom šestomjesečnog praćenja bolesnika liječenih HD-om.
2. Pokazatelji statusa uhranjenosti značajno utječu na pokazatelje OS-a te mogu biti prediktori povišenog OS-a kod bolesnika liječenih HD-om.
3. Postoji značajna povezanost doze dijalize, duljine liječenja HD-om te doze EPO-a s pokazateljima statusa uhranjenosti i biomarkerima OS-a.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog bolničkog centra Split, uz suradnju istraživačke grupe Temeljna i primjenjena istraživanja iz područja farmacije, Medicinskog fakulteta u Splitu čiji je glavni istraživač prof. dr. sc. Darko Modun te Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC Split uz nadzor doc. dr. sc. Leide Tandare, spec. med. biokemije. Koordinator istraživanja bila je doc. prim. dr. sc. Josipa Radić, specijalist nefrolog. Istraživanje je trajalo od početnog probira bolesnika u svibnju 2015. godine, preko prvog mjerena u srpnju 2015. godine, drugog mjerena u listopadu 2015. godine te trećeg mjerena u siječnju 2016. godine. Podaci su prikupljeni kroz razgovor s ispitanicima, korištenjem podataka iz dostupne medicinske dokumentacije, antropometrijskim mjeranjima, laboratorijskim analizama krvi, mjerenjem sastava tijela te provođenjem standardiziranih upitnika za procjenu stanja uhranjenosti u bolesnika liječenih HD-om. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Ovo istraživanje je provedeno u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svakom ispitaniku je pomno objašnjeno o kakvom se istraživanju radi i što ono uključuje te je svaki ispitanik dobrovoljno pristupio istraživanju i potpisao informirani pristanak.

### **3.1. Ispitanici**

Pretragom dokumentacije bolesnika liječenih HD-om u Centru za dijalizu u svibnju 2015. godine utvrđeno je kako u tom trenutku postoji 109 bolesnika koji se liječe postupcima kronične HD 3 puta tjedno u trajanju od 4 sata. Kriteriji uključenja u istraživanje bili su: stabilni bolesnici stariji od 18 godina, liječeni kroničnom HD najmanje 6 mjeseci, bez poremećaja kretanja te koji nisu mijenjali modalitet dijalize (prijelaz s PD-a na HD).

Također, 3 mjeseca prije uključenja nitko od uključenih bolesnika u istraživanje niti tijekom trajanja istraživanja nije primao antibiotike, citotoksične lijekove, krvne pripravke ili kortikosteroide.

Kriteriji isključenja su bili:

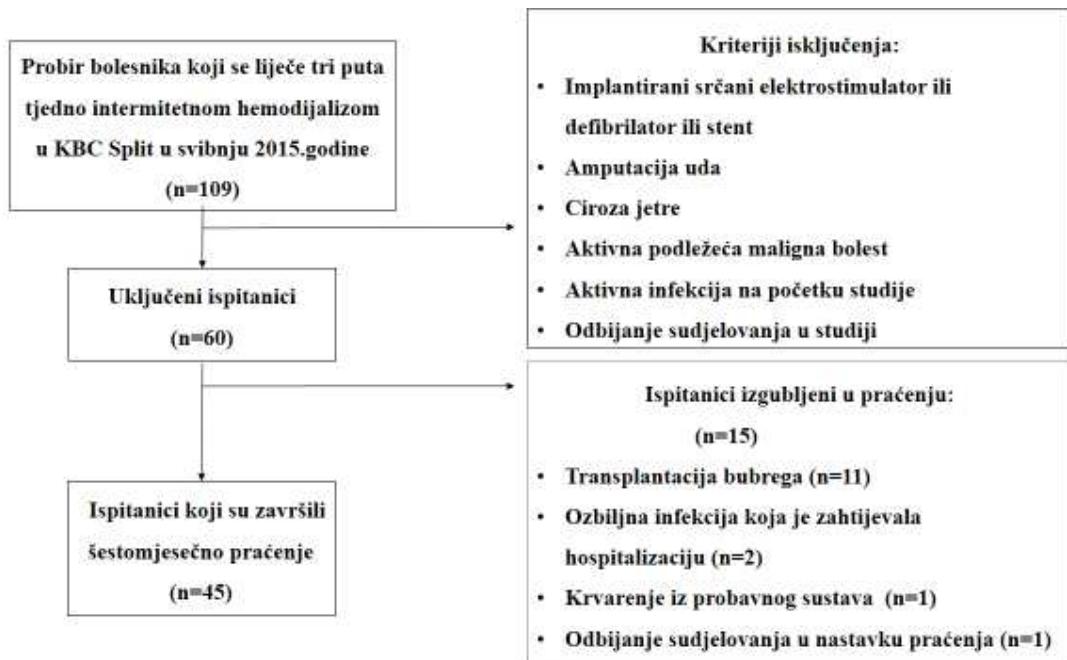
1. implantirani srčani elektrostimulator, defibrilator ili stent
2. amputacija uda
3. ciroza jetre
4. aktivna podležeća maligna bolest
5. aktivna infekcija na početku istraživanja
6. odbijanje sudjelovanja u istraživanju

Nakon probira, kriterije uključivanja u istraživanje zadovoljavala su 63 HD bolesnika, a 60 bolesnika je potpisalo informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Iz dostupne medicinske dokumentacije i/ili iz razgovora s ispitanikom, prikupljeni su podaci o dobi, spolu, duljini liječenja HD-om, osnovnoj bubrežnoj bolesti, pridruženim bolestima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, bolesti štitnjače, itd.), srčano-žilnim bolestima i događajima (infarkt miokarda, moždani udar, periferna vaskularna bolest, dilatativna kardiomiopatija, kronični koronarni sindrom, fibrilacija atrija), pušenju, krvnom pristupu, uzimanju lijekova i tjednoj dozi EPO-a.

Svi bolesnici uključeni u istraživanje liječeni su konvencionalnom HD 3 puta tjedno po 4 sata uz korištenje bikarbonatne dijalizne otopine s brzinama protoka od 500 ml/min i davanjem niskomolekulskog heparina kao standardne antikoagulancije. Tijekom trajanja istraživanja nisu se mijenjali parametri dijalize niti farmakološka terapija, osim doze EPO-a te lijekova za poremećaje koštanog metabolizma čije su doze mijenjane sukladno kliničkim smjernicama. Za liječenje HD-om korišteni su visoko-protočni polisulfonski dijalizatori (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).

Antropometrijska mjerena i procjena nutritivnog statusa obavljana su kod svih ispitanika sat vremena prije srednje tjeđne HD te u isto doba dana za svakog ispitanika (prema rasporedu HD) cijelo vrijeme trajanja istraživanja.

Od 60 uključenih ispitanika tijekom šestomjesečnog praćenja 15 ispitanika nije do kraja završilo istraživanje (11 bolesnika je transplantirano tijekom istraživanja, 2 bolesnika su isključena zbog infekcija koje su zahtjevale bolničko liječenje, jedan bolesnik je isključen zbog krvarenja iz probavnog sustava te je jedan bolesnik odbio daljnje sudjelovanje tijekom istraživanja). Ukupno je 45 bolesnika završilo šestomjesečno istraživanje (**Slika 6.**).



**Slika 6.** Hodogram istraživanja

Procjena veličine uzorka je izračunata uz pomoć G \* Power 3.1.2.( Franz Faul, University in Kiel, Germany). Kako bi razabrali srednji efekt numeričke varijable u sva tri mjerena s razinom značajnosti od 0.05, snagom 0.95 i veličinom učinka 0.25, minimalna veličina uzorka je zahtjevala 44 ispitanika.

### 3.2. Postupci

#### 3.2.1. Antropometrijska mjerena

Sva antropometrijska mjerena izvodila je pristupnica osobno. Svakom ispitaniku izmjerene su tjelesna masa, tjelesna visina, obujam nadlaktice, obujam struka, obujam bokova i debljina kožnog nabora tricepsa. Tjelesna masa i visina izmjereni su koristeći kalibriranu vagu i visinomjer (Seca, Birmingham, UK). Ispitanici su prilikom mjerena stajali uspravno, gledajući prema naprijed opuštenih ramena te je korištena neelastična centimetarska vrpca s preciznošću od 0,5 cm. Obujam nadlaktice mjerena je na nedominantnoj ruci bez AVF-a ili drugih krvožilnih poremećaja, na polovici udaljenosti između ramena i lakta na srednjoj točki između akromiona i olekranona. Obujam struka mjerena je na srednjoj udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka te gornjeg ruba grebena ilijske kosti. Obujam bokova mjerena je na najširem dijelu bokova. Uz pomoć Harpendenova kalipera na desnoj nadlaktici mjerena je debljina kožnog nabora iznad tricepsa.

Iz prikupljenih antropometrijskih mjerena izračunat je ITM koji je izračunat prema formuli  $ITM = \text{tjelesna masa (kg)}/\text{tjelesna visina (m}^2)$ , te omjer obujma struka i visine (WhTR), a koji je izračunat prema formuli  $WhTR = \text{obujam struka (cm)}/\text{tjelesna visina (cm)}$ .

### **3.2.2. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza**

Uzorci krvi za biokemijsku analizu uzimani su nakon barem 4 sata posta i to neposredno prije spajanja bolesnika na uređaj za HD te ordiniranja heparina. Za određivanje ureje nakon HD-a uzimani su uzorci krvi iz arterijske linije dijalizatora 2 minute nakon usporavanja krvne crpke na 50 ml/min (tehnika sporog protoka). Uzorke za hematološku i biokemijsku analizu pristupnica je osobno nosila na Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, a centrifugirane uzorke za analizu biomarkera OS-a na Medicinski fakultet u laboratorij Katedre za farmaciju.

#### *Hematološka i biokemijska analiza*

Svi uzorci krvi namijenjeni hematološkoj i biokemijskoj analizi analizirani su u istom biokemijskom laboratoriju na Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku. Iz uzorka krvi određeni su standardnim laboratorijskim metodama sljedeći parametri: glukoza, ureja, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi, ukupne bjelančevine, SA, kalij, fosfati, kalcij, željezo, TIBC i feritin.

Intaktni PTH (1-84) je mjeran imunološkim testom (Cobas e601, Roche Diagnostics, Germany). Saturacija transferina (TSAT) je izračunata dijeljenjem koncentracije željeza s TIBC-om. Kompletna krvna slika koja je uključivala leukocite, hemoglobin, prosječni volumen eritrocita (engl. *Mean cell volume, MCV*), trombocite je dobivena hematološkim analizatorom (Advia 120, Siemens, Erlangen, Germany). Imunoturbidimetrijom su određeni: hs-CRP (Beckman Coulter, AU680, USA) i prealbumin (Cobas Integra, Roche Diagnostics, Germany). Bikarbonati su određivani analizatorom plinova u krvi (RapidLab 1265, Siemens, Erlangen, Germany).

#### *Analiza biomarkera OS-a*

Dio uzorkovane krvi se centrifugirao, alikvotirao i pohranio na -80° C u laboratorij Katedre za farmaciju gdje je korišten za analizu biomarkera OS-a. Iz prikupljenih uzoraka određeni su sljedeći biomarkeri OS-a:

### *Totalni antioksidativni kapacitet (TAC)*

TAC je mjerен s metodom FRAP-a koja se zasniva na sposobnosti plazme da reducira željezo te time utvrdi antioksidativni kapacitet plazme. Inicijalno FRAP metodu su razvili Benzie i Strain 1997.godine, a u ovom istraživanju korištena je modificirana metoda FRAP/FRASC (engl. *Ferric Reducing/Antioxidant and Ascorbic Acid*) pomoću koje se istovremeno može odrediti antioksidativni kapacitet plazme i koncentracija vitamina C (askorbinske kiseline) gdje je korištena sposobnost plazme da reducira željezo uz pomoć askorbinske kiseline (241). U ovom testu, uzorci su tretirani s i bez askorbat oksidaze, a antioksidansi u plazmi su evaluirani kao reduensi  $\text{Fe}^{3+}$  u  $\text{Fe}^{2+}$  koji su kelirani sa tripiridil triazinom (TPTZ) u oblik  $\text{Fe}^{2+}\text{TPTZ}$  kompleks čija je apsorbancija mjerena na 593nm. Rezultati su bili uspoređeni sa standardnom krivuljom različitih koncentracija vitamina C i izraženi kao mikromolarni ekvivalenti vitamina C. Validnost navedenog testa za određivanje vitamina C u hepariniziranoj plazmi je dokazana istraživanjem Chunga i suradnika (260).

### *Lipidna peroksidacija*

Za mjerjenje razine lipidne peroksidacije korišten je test reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline. Ukratko, TBARS metoda se temelji na reakciji MDA-a krajnjeg produkta peroksidacije lipida, s tiobarbiturnom kiselinom (engl. *Thiobarbituric acid, TBA*) (227). Za korekciju pozadinske apsorbancije, vrijednosti apsorbancije na 572 nm su se oduzele od vrijednosti dobivenih na 532 nm, što predstavlja apsorpcijski maksimum od TBA: MDA. Kao standard upotrebljavao se MDA-a u koncentraciji 40, 20, 10, 5, 2,5, 1 i 0,5  $\mu\text{M}$ , a rezultati su bili uspoređeni sa standardnom krivuljom dobivenom pomoću MDA-a i izraženi kao mikromolarni MDA ekvivalenti (228).

### *Mjerenje koncentracije hidroperoksida ( $\text{ROOH}$ )*

Za mjerjenje razine  $\text{ROOH}$ -a korišten je test reaktivnih kisikovih metabolita kojim se mjeri koncentracija ukupnih  $\text{ROOH}$  u krvi. Navedeni d-ROMs test uključuje tretiranje seruma sa solima željeza koje su poznati katalizator za razdvajanje peroksida u radikalne vrste. Prednost je također da na njega ne utječe razina mokraće kiseline. Metodu je prvu opisao Alberti sa sur. 2004. godine (261). Zasniva se na tome da *in vitro* u puferiranoj kiseloj otopini (pH 7.48) ioni željeza otpuštaju se iz serumskih proteina i kataliziraju reakciju transformacije hidroperoksida u alkoksilne i peroksidne radikale. Oni dalje ulaze u reakciju s kromogenom N,N-dietil-p-fenildiaminom. Koncentracija obojenog kompleksa izravno korelira s količinom

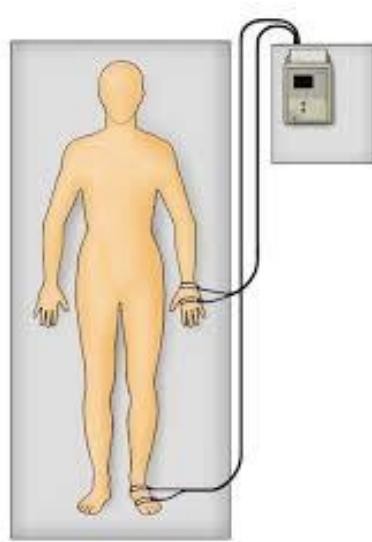
ROOH-a u uzorku. Apsorbancija mjeri se na 505 nm i izražava se u Carratelijevim jedinicama (engl. *Carratelli units, CARR U*). Jedna Carratelijeva jedinica odgovara 0,08 mg/100 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (242). Karakteristike ovog testa su evaluirane i validirane od strane Verdea i suradnika 2004. godine koji su dokazali valjanost ovog testa i kod sideropenične anemije (262).

#### *Mjerenje količine reduciranih tiola na proteinima plazme (TIOLI)*

Korišten je test koji dokazuje smanjen sadržaj tiola na proteinima plazme (TIOLI). Ovaj test mjeri glavni izvor reduciranih ekvivalenta dostupnih u plazmi (antioksidativni kapacitet). Za ovu metodu su zaslužni Ellman i suradnici (244), te je modificirana prema Hu i sur. (245) a opisana je u istraživanju Himmelfarba i sur. (238). Za određivanje GSH-a i tiolnih skupina koristi se Ellmanov reagens (5,5'-ditriobis2-nitrobenzojeva kiselina ili DTNB). U reakciji DTNB-a s tiolnim skupinama oslobađa se 5-tio2-nitrobenzojeva kiselina (TNB) i nastaju miješani disulfidi (između molekule sa -SH skupinom i TNB). Reakcija se odvija brzo i stehiometrijski, jedan mol tiola oslobađa jedan mol TNB-a. TNB u vodenoj sredini pri alkalnom i neutralnom pH ionizira u žuto obojeni anion TNB-. Oslobođeni TNB- se određuje spektrofotometrijski mjerenjem apsorbancije pri 412 nm. Rezultati se izražavaju kao µmol/L glutationa (GSH) po gramu SA.

#### **3.2.3. Mjerenje sastava tijela**

Mjerenje sastava tijela rađeno je sat vremena prije srednje tjedne HD s BCM aparatom (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) koji koristi metodu multifrekvenčiske BIS (263). BCM aparat je dokazan u istraživanjima kao valjni alat za procjenu statusa hidracije i uhranjenosti kod bolesnika liječenih hemodializom (264) (**Slika 7.**). To je ujedno i jedan od najcitanijih aparata za multifrekvenčsku BIS koji primjenjuje "model 3 odjeljka". BCM aparat koristi 50 različitih frekvencija struje. Dobiveni rezultat se množi s 2 i dobije se rezultat cijelog tijela.



**Slika 7.** Izgled BCM aparata (lijevo) i mesta postavljanja elektroda na tijelo ispitanika (desno)

**Tehnika mjerenja:** Za ispravno mjerjenje bolesnik mora ležati na ravnoj površini kroz 2 minute. Nakon toga se postavljaju elektrode na dorzalnu stranu šake i preko zamišljene linije ručnog zgloba. Na nozi se elektrode stavljaju na dorzalnu stranu stopala i preko zamišljene linije skočnog zgloba. Mjerjenje bioimpedancije cijelog tijela radi se na jednoj ruci i jednoj nozi (**Slika 7.**).

Nakon postavljanja elektroda i spajanja s aparatom potrebno je unijeti parametre potrebne u jednadžbi izračunavanja (spol, tjelesna masa, visina i dob bolesnika). Važno je da su svi parametri ispravno izmjereni te unešeni jer krivi unos daje pogrešne rezultate u konačnici. Tjelesna masa koju unosimo je tjelesna masa koju smo izmjerili vaganjem bolesnika prije mjerjenja.

Nakon unosa svih potrebnih podataka, mjerjenje započinje i traje vrlo kratko. Rezultati se mogu očitati već nakon 2 minute. Na ekranu se najprije prikazuje krivulja kvalitete mjerjenja i postotak točnosti. U **Tablici 4.** prikazan je popis varijabli koje je moguće dobiti s BCM monitorom. Nadalje, čitačem kartica koji je spojen na računalo, izmjereni podaci se unose u program „Fluid Management Tool“ koji nam omogućuje pohranu mjerjenja bolesnika s BIS-om i njihovu kasniju analizu. U programu se može vidjeti nekoliko grafičkih prikaza za svakog bolesnika poput grafičkog prikaza sastava cijelog tijela, hidracije, hidracijske reference, nutričijske reference itd.

**Tablica 4.** Popis varijabli dobivenih bioimpedancijskom spektroskopijom (Preuzeto i prilagođeno prema BCM Body Composition Monitor, Upute za rukovanje, 2013.) (265).

| Varijabla                                     | Mjerna jedinica   | Objašnjenje                      |
|---|-------------------|----------------------------------|
| OH (engl. <i>Overhydration</i> )              | L                 | hiperhidracija                   |
| UF ( engl. <i>Ultrafiltration</i> )           | ml                | naznačeni volume ultrafiltracije |
| LTI (engl. <i>Lean tissue index</i> )         | kg/m <sup>2</sup> | indeks nemasnog tkiva            |
| FTI (engl. <i>Fat tissue index</i> )          | kg/m <sup>2</sup> | indeks masnog tkiva              |
| LTM (engl. <i>Lean tissue mass</i> )          | kg                | masa nemasnog tkiva              |
| FTM (engl. <i>Fat tissue mass</i> )           | kg                | masa masnog tkiva                |
| ATM (engl. <i>Adipose tissue mass</i> )       | kg                | masa masnog tkiva                |
| BCM (engl. <i>Body cell mass</i> )            | kg                | stanična masa                    |
| TBW (engl. <i>Total body water</i> )          | L                 | ukupna tjelesna voda             |
| ECW (engl. <i>Extracellular body water</i> )  | L                 | izvanstanična tjelesna voda      |
| ICW (engl. <i>Intracellular body water</i> )  | L                 | unutarstanična tjelesna voda     |
| E/I omjer izvanstanične i unutarstanične vode |                   | količnik od ECW i ICW            |
| Kvaliteta mjerena                             | %                 | kvaliteta izmjerene podataka     |

### **3.2.4. Upitnici za procjenu statusa uhranjenosti**

Korištena su dva standardizirana upitnika za procjenju statusa uhranjenosti bolesnika liječenih HD-om.

#### **Malnutričijsko-inflamacijski zbroj (MIS)**

Za procjenu MIS-a korištena je metoda Kalantar-Zadeha i suradnika (266) koja uz 7 pitanja upitnika SGA-a koristi i dodatna tri parametra: ITM, SA i TIBC.

Upitnik se sastoji od 4 dijela:

#### **A. Osobna anamneza:**

1. Promjena tjelesne mase (tijekom zadnjih 3–6 mjeseci): boduje se s 0 ukoliko nema promjene tjelesne mase ili je gubitak  $< 0,5\% \text{ kg}$ ; s 1 ako je gubitak tjelesne mase  $0,5 – 1,0 \text{ kg}$ , s 2 ako je gubitak  $> 1\%$  ili  $< 5\% \text{ kg}$  ili s 3 boda ako je gubitak tjelesne mase  $> 5\% \text{ kg}$ .
2. Unos hrane: boduje se s 0 ako je apetit bolesnika dobar i bez pogoršanja, s 1 ako je dijeta pacijenta gotovo optimalna i unosi krutu hranu, s 2 ako pacijent ima umjereni gubitak apetita ili je na tekućoj dijeti ili s 3 ako pacijent konzumira samo hipokaloričnu tekuću hranu ili gladuje.
3. Gastrointestinalni simptomi – boduju se s 0 ako simptoma nema i apetit je dobar, s 1 ako su simptomi i apetit slabiji i javlja se povremena mučnina, s 2 ako pacijent povremeno povraća ili ima gastrointestinalne simptome umjerene težine ili s 3 ako su prisutni učestali proljevi ili anoreksija.
4. Poremećaj kondicije (u vezi s unosom hrane) - boduje se s 0 kad je normalan ili poboljšan, s 1 ako pacijent ima povremene poteškoće sa svakodnevnim kretanjem ili kronični umor, s 2 ako postoje poteškoće s inače samostalnim aktivnostima ili s 3 ako je prisutna vezanost uz krevet ili vrlo malo fizičke aktivnosti.
5. Pridružene bolesti (uključujući broj godina liječenja dijalizom) – boduje se s 0 u slučaju trajanja dijalize  $< 1$  godine uz dobro zdravstveno stanje, s 1 ako je trajanje dijalize  $1 – 4$  godine ili je prisutan blagi značajni komorbiditet 0 MMC (engl *Major comorbidity conditions, MMC*), s 2 ako dijaliza traje više od četiri godine ili je prisutan umjereni komorbiditet (1 MMC) ili s 3 boda ako je prisutan težak, višestruki komorbiditet ( $\geq 2$  MMC)

U MMC tj. značajne komorbiditete ubrajamo kongestivno zatajenje srca, AIDS, koronarnu bolest arterija, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, neurološke poremećaje, metastatski karcinom ili nedavnu kemoterapiju.

### **B. Fizikalni pregled:**

6. Smanjenje masne zalihe ili potkožnog masnog tkiva – boduje se s 0 ako je normalno, s 1 ako je blago, s 2 ako je značajno i s 3 ako je ozbiljno.

7. Znakovi mišićne slabosti – boduje se s 0 ako je normalno, s 1 ako je blago, s 2 ako je značajno, te s 3 ako je ozbiljno.

### **C. Indeks tjelesne mase**

8. ITM boduje se s 0 ako je  $ITM > 20 \text{ kg/m}^2$ , s 1 ako je  $ITM 18-19,99 \text{ kg/m}^2$ , s 2 ako je  $ITM 16-17,99 \text{ kg/m}^2$  ili s 3 ako je  $ITM < 16 \text{ kg/m}^2$ .

### **D. Laboratorijski nalazi:**

9. Serumski albumin boduje se s 0 ako iznosi  $\geq 40 \text{ g/L}$ , s 1 ako iznosi  $35-39 \text{ g/L}$ , s 2 ako iznosi  $30-34 \text{ g/L}$  ili s 3 boda ako iznosi  $< 30 \text{ g/L}$ .

10. Serumski TIBC izražen u  $\mu\text{mol/L}$ . Serumski TIBC boduje se s 0 ako iznosi  $> 44,75 \mu\text{mol/L}$ , s 1 ako iznosi  $35,8 - 44,6 \mu\text{mol/L}$ , s 2 ako iznosi  $26,9 - 35,7 \mu\text{mol/L}$  ili s 3 boda ako iznosi  $< 26,8 \mu\text{mol/L}$ .

Svaka komponenta ove kvantitativne metode boduje se ocjenama od 0 (normalno) do 3 (vrlo teško), a ukupni zbroj bodova iznosi od minimalnih 0 do maksimalnih 30 bodova. Što je viši ukupni zbroj bodova (0-30), viši je stupanj pothranjenosti i upale te je viši rizik od obolijevanja i smrtnosti u bolesnika liječenih HD-om, osobito kod vrijednosti MIS-a iznad 5 (266).

### **Dijalizno-malnutričijski zbroj (DMS)**

DMS predstavlja kvantitativnu procjenu (ocjenu) stupnja pothranjenosti bolesnika liječenih HD-om (267). DMS upitnik se sastoji iz dva dijela. Prvi dio DMS upitnika temelji se na podacima koje daje bolesnik o promjeni svoje tjelesne mase, unosu hrane, gastrointestinalnim simptomima, funkcionalnoj sposobnosti te o prisustvu drugih, pridruženih bolesti. Drugi dio DMS upitnika temelji se na fizikalnom pregledu kojim se procjenjuje smanjenje zaliha masnog tkiva ili gubitak potkožnog masnog tkiva te prisustvo znakova gubitka mišićne mase.

DMS upitnik sastoji se od ukupno 7 dijelova:

1. Promjena tjelesne mase
2. Unos hrane
3. Gastrointestinalni simptomi
4. Funkcionalna sposobnost

5. Druge bolesti
6. Zalihe masnog tkiva
7. Mišićna masa.

Svakoj sastavniči upitnika pridružuje se vrijednost od 1 (normalno) do 5 (vrlo teško) te se kao ukupni zbroj za DMS upitnik dobije vrijednost od 7 (normalno) do 35 (teška pothranjenost) (16). Bolesnici sa zbrojem od 7 do 14 smatraju se dobro uhranjenima, sa zbrojem 15 do 21 smatraju se umjerenog pothranjenima, a sa zbrojem od 22 do 35 teško pothranjenima.

### **3.2.5. Mjerenje doze dijalize**

Učinkovitost postupka HD-a procjenjuje se pomoću izračunskih pokazatelja: kinetika ureje ( $Kt/V$ ) i postotak sniženja ureje (URR). Za izračun  $Kt/V$  korištena je Daugirdasova formula druge generacije (268), a za izračun URR formula: 1 - (urea nakon HD/urea prije HD).

## **3.3. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni absolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sredine numeričkih varijabli od interesa su ocijenjene 95% rasponom pouzdanosti (95% CI). Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann-Whitneyev U test (uz Hodges-Lehmann razliku medijana). Za testiranje razlika između tri mjerenja korišten je Friedmanov test (post-hoc Conover test). Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Multivarijatnom linearnom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na varijabilnost pokazatelja sastava tijela i pokazatelja oksidativnog stresa. Nezavisne varijable u regresijskoj analizi su varijable koje su se pokazale značajne ili se kao značajne spominju u literaturi (269).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Odabrana razina značajnosti je Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) i SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

## **4. REZULTATI**

#### **4.1. Opće karakteristike ispitanika**

U istraživanje je uključeno 45 bolesnika liječenih HD-om tri puta tjedno po 4 sata, 15 (33,3%) žena i 30 (66,7%) muškaraca. Srednja dob ispitanika bila je 70 godina, u rasponu od 60,5 do 76,5 godina, a medijan duljine liječenja HD-om bio je 27 mjeseci, u rasponu od 16 do 53,5 mjeseci. Nadalje, putem AVF-a dijализiralo se 27 ispitanika. Srednja suha tjelesna masa bila je 78,1 kg, u rasponu od 63,2 do 86 kg, a prosječna vrijednosti ITM-a 24,76, u rasponu od 22,1 do 27,4. Ostale karakteristike bolesnika prikazane su u **Tablici 5**.

**Tablica 5.** Osnovne karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje (N=45)

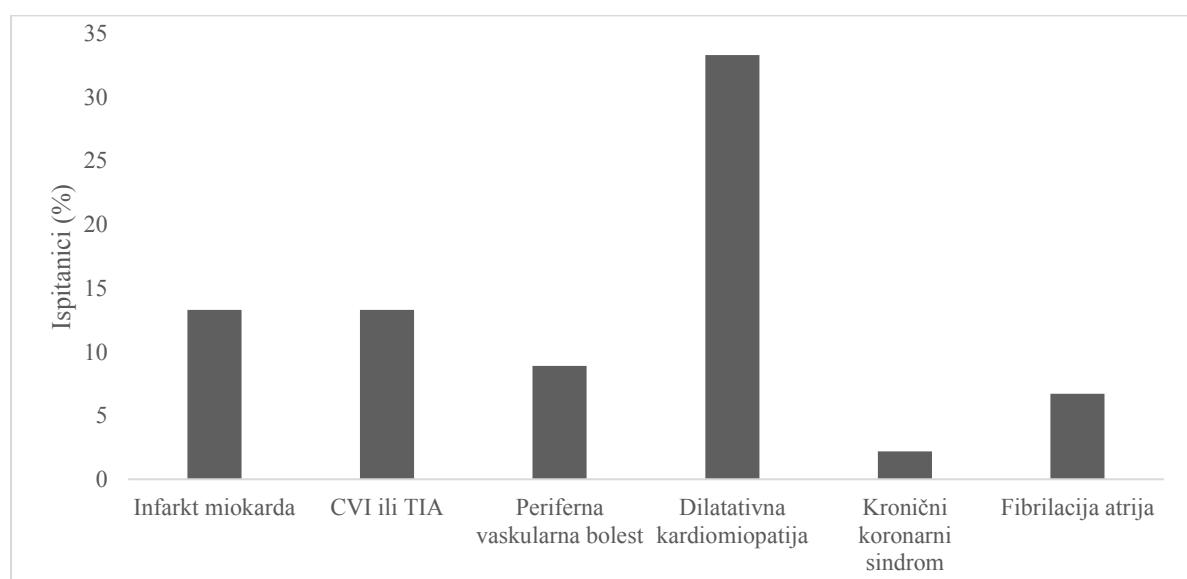
| Varijabla                                       | Medijan* (IKR)<br>N=45 |
|---|------------------------|
| Dob (srednja vrijednost/godine)                 | 70 (60,5-76,5)         |
| Žene / Muškarci (N)                             | 15/30                  |
| Duljina liječenja (srednja vrijednost/ mjeseci) | 27 (16-53,5)           |
| Tjelesno aktivni bolesnici (N (%))              | 23 (51,1)              |
| AVF/ SVK  | 27/18                  |
| Suha tjelesna masa (kg)                         | 78,1 (63,2-86)         |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )                        | 24,76 (22,1-27,4)      |
| Debljina kožnog nabora tricepsa (mm)            | 8 (4-11)               |
| Obujam struka (cm)                              | 101,6 (88,75-107,92)   |
| Obujam bokova (cm)                              | 101,6 (97,5-106,3)     |
| WHtR  | 0,56 (0,52-0,62)       |
| OH (L)  | 2,15 (1,41-3,4)        |
| LTM (kg)  | 41,72 (35,69-52,76)    |
| FTM (kg)  | 18,78 (12,5-26,85)     |
| SA (g/L)  | 35 (32,33-37,83)       |
| Prealbumin (g/L)                                | 0,28 (0,24-0,32)       |
| hs-CRP (mg/L)                                   | 3,87 (1,59-9,27)       |
| d-ROMs (Carrateli jedinice)                     | 483,85 (436,55-513,04) |
| FRAP (ekvivalenti µmol/L vitamina C)            | 576,16 (502,51-634,73) |
| TBARS (nmol/L MDA)                              | 434,46 (400,54-478,87) |
| Vitamin C (µmol/L)                              | 24,74 (19,29-32,72)    |
| TIOLI (µmol/L GSH)                              | 7,8 (6,44-8,76)        |
| DMS   | 10,3 (8,5-12)          |
| MIS   | 8 (5,8-9,5)            |
| Kt/V  | 1,3 (1,15-1,44)        |

\* podaci su prikazani kao medijan (IKR-interkvartilni raspon)

**Kratice:** **Tjelesno aktivni bolesnici**- tri puta tjedno po najmanje 30 minuta, **AVF**-arteriovenska fistula, **SVK**-središnji venski kateter, **ITM**-indeks tjelesne mase, **WHtR**-omjer struka i visine, **OH**-hyperhidracija, **LTM**-masa nemasnog tkiva, **FTM**-masa masnog tkiva, **SA**-serumski albumin, **hs-CRP**-visoko osjetljivi C-reaktivni protein, **d-ROMs**-reaktivni kisikovi metaboliti, **FRAP**-sposobnost plazme da reducira željezo, **TBARS**-reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline, **MDA**-malondialdehid, **TIOLI**-sadržaj tiola na proteinima plazme, **GSH**-glutation, **DMS**-dijalizno-malnutripcijski zbroj, **MIS**-malnutripcijsko-inflamacijnski zbroj, **Kt/V**=kinetika ureje koja se računa prema formuli  $-\ln(R-0,03)+((4,5R)x(UF/W))$  R=ureja poslije HD/ureja prije HD; UF=volumen ultrafiltracije u L; W=težina poslije HD u kg.

Osnovna bubrežna bolest je kod 20 (44,5%) ispitanika bila vaskularna bolest i/ili arterijska hipertenzija, kod 7 (15,5%) šećerna bolest, kod 4 (8,9%) ispitanika adultna policistična bolest bubrega, kod 5 (11,1%) glomerulonefritis te kod 9 (20%) ispitanika radilo se o rijetkim i nepoznatim uzrocima koji su doveli do završnog stadija KBB-a.

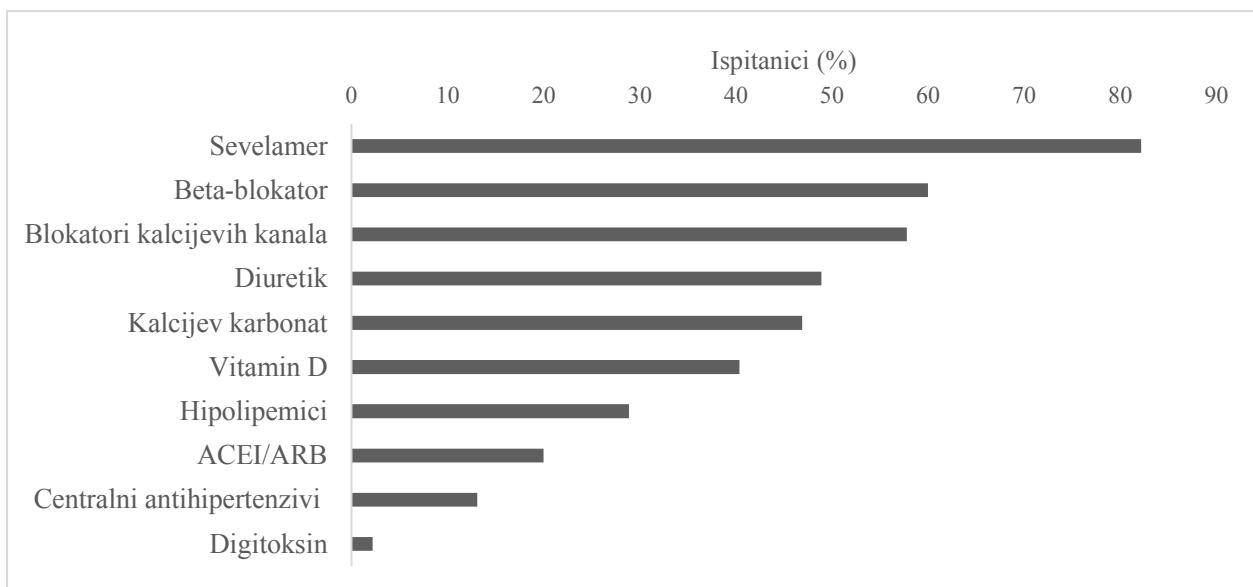
Od 45 ispitanika uključenih u istraživanje u osobnoj anamnezi 35 (77,7%) ispitanika je imalo neku od srčano-žilnih bolesti i/ili događaja od čega njih 6 (13,3%) infarkt miokarda, 6 (13,3%) cerebrovaskularni inzult (CVI) ili tranzitornu ishemiju ataku (TIA), 4 (8,9%) perifernu vaskularnu bolest, 15 (13,3%) dilatativnu kardiomiopatiju, 3 (6,7%) fibrilaciju atrija i 1 (2,2%) dokazani kronični koronarni sindrom (**Slika 8**).



**Slika 8.** Učestalost srčano-žilnih bolesti i događaja kod ispitanika

**Kratice:** CVI- cerebrovaskularni inzult, TIA- tranzitorna ishemija ataka

Od ukupnog broja ispitanika njih 37 (82,2%) je uzimalo sevelamer karbonat, 26 (57,8%) blokator kalcijevih kanala, 27 (60%) beta blokator, 22 (48,9%) diuretik, 21 (46,9%) kalcijev karbonat, 20 (40,4%) vitamin D, 14 (13,1%) centralni antihipertenziv, 13 (28,9%) hipopolipemik, 9 ispitanika (20%) ACEI/ARB, 1 (2,2%) je uzimalo digitoksin (**Slika 9**).



**Slika 9.** Učestalost uzimanja pojedinih skupina lijekova kod ispitanika

**Kratice:** ACEI- inhibitori angiotenzin konvertaze, ARB-blokatori angiotenzinskih receptora

#### 4.2. Promjene pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS-a tijekom praćenja

Praćenje je trajalo šest mjeseci te su kod svih ispitanika provedena ukupno tri mjerena: u lipnju, listopadu i siječnju.

##### 4.2.1. Promjene antropometrijskih pokazatelja i pokazatelja sastava tijela tijekom praćenja

Utvrđene su statistički značajne promjene obujma struka ( $p=0,030$ ), obujma bokova ( $p=0,047$ ) te debljine kožnog nabora tricepsa ( $p=0,012$ ) između prvog i drugog mjerena, drugog i trećeg mjerena te prvog i trećeg mjerena. WHtR se također statistički značajno mijenjao između prvog i drugog mjerena te prvog i trećeg mjerena. Suha tjelesna masa i ITM nisu se statistički značajno mijenjali tijekom praćenja (Tablica 6).

**Tablica 6.** Kretanje vrijednosti antropometrijskih parametara tijekom šestomjesečnog praćenja

| <b>Varijabla</b>                     | <b>Medijan (IKR)</b>   |                          |                          | p*                 |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
|                                      | 1. mjerjenje<br>Lipanj | 2. mjerjenje<br>Listopad | 3. mjerjenje<br>Siječanj |                    |
| Visina (m)                           | 1,75 (1,68-1,8)        | -                        | -                        | -                  |
| Suha tjelesna masa (kg)              | 78,4 (63,5-85)         | 78 (62,5 – 86)           | 78 (63,5-86,75)          | 0,611              |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )             | 24,63 (22,3-27,43)     | 24,52 (22,02-27,36)      | 25,14 (21,99-27,4)       | 0,609              |
| Debljina kožnog nabora tricepsa (mm) | 6 (4-10)               | 8 (4-10)                 | 10 (4-13)                | 0,012 <sup>†</sup> |
| Obujam nadlaktice (cm)               | 27,5 (26-29,75)        | 27,5 (25,75-30)          | 26,5 (26-30)             | 0,458              |
| Obujam struka (cm)                   | 100 (88,25-107)        | 103 (88,5-108,75)        | 102 (89,5-108)           | 0,030 <sup>†</sup> |
| Obujam bokova (cm)                   | 102 (97-105,5)         | 102 (98-106,5)           | 101 (97,5-107)           | 0,047 <sup>†</sup> |
| Omjer struk/bokovi                   | 0,98 (0,9-1,03)        | 0,97 (0,92-1,02)         | 0,96 (0,91-1)            | 0,858              |
| WHtR                                 | 0,55 (0,52-0,62)       | 0,56 (0,52-0,62)         | 0,57 (0,53-0,63)         | 0,02 <sup>‡</sup>  |

\*Friedmanov test (post hoc Conover), podaci su prikazani kao medijan (IKR-interkvartilni raspon)

<sup>†</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca, početno vs. 6 mjeseci, 3 mjeseca vs. 6 mjeseci

<sup>‡</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca, početno vs. 6 mjeseci

**Kratice:** **ITM**- indeks tjelesne mase, **WHtR**-omjer struka i visine

Varijable sastava tijela su se statistički značajno mijenjale tijekom šestomjesečnog praćenja. Vrijednosti pokazatelja nemasnog tkiva: LTI (p<0,001), LTM (p<0,001) i BCM (p<0,001) su se statistički značajno smanjile, a vrijednosti varijabli koje su pokazatelji masnog tkiva: FTI (p<0,001), FTM (p<0,001), ATM (p<0,001) su se statistički značajno povećale od prvog do trećeg mjerjenja, kao i od drugog do trećeg mjerjenja. (**Tablica 7, Slika 10**).

Vrijednost OH ( $p<0,004$ ) statistički se značajno smanjila kroz razdoblje od prvog do drugog mjerjenja te između prvog i trećeg mjerjenja. Volumen UF ( $p=0,022$ ) se značajno smanjio između prvog i trećeg mjerjenja. Vrijednosti kvalitete mjerjenja nisu se značajno mijenjale tijekom praćenja (Tablica 7.).

**Tablica 7.** Kretanje pokazatelja sastava tijela tijekom šestomjesečnog praćenja

| Varijabla                | Medijan (IKR)          |                          |                          | p*                            |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
|                          | 1. mjerjenje<br>Lipanj | 2. mjerjenje<br>Listopad | 3. mjerjenje<br>Siječanj |                               |
| OH (L)                   | 2,65 (2,05-4)          | 1,95 (1,1-3,58)          | 1,85 (1,1-2,63)          | <b>0,004<sup>‡</sup></b>      |
| LTI (kg/m <sup>2</sup> ) | 16,2 (13,55-17,78)     | 14,65 (12,5-17,93)       | 12,5 (10,05-14,15)       | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| FTI (kg/m <sup>2</sup> ) | 6,4 (4,25-10,13)       | 7,9 (5,8-10)             | 11,5 (7,8-14,65)         | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| UF (L)                   | 2,2 (1,77-2,55)        | 2,35 (1,85-2,5)          | 2,5 (2,0-3,0)            | <b>0,022<sup>¶</sup></b>      |
| LTM (kg)                 | 47,7 (39,7-56,23)      | 41,35 (37,93-57,85)      | 36,1 (29,45-44,2)        | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| FTM (kg)                 | 13,65 (9,25-23,45)     | 16,7 (11,1-24,9)         | 26 (17,15-32,2)          | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| ATM (kg)                 | 18,65 (12,5-31,93)     | 22,7 (15,1-33,9)         | 35 (23,3-43,75)          | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| BCM (kg)                 | 27,7 (22,65-32,28)     | 23,95 (21,03-35,58)      | 19,4 (14,5-24,75)        | <b>&lt;0,001<sup>  </sup></b> |
| Kvaliteta<br>mjerjenja   | 96,62 (95,4-97,44)     | 96,52 (95,13-97,63)      | 96,45 (94,18-97,68)      | 0,097                         |

\*Friedmanov test (Post-hoc Conover), podaci su prikazani kao medijan (IKR-interkvartilni raspon)

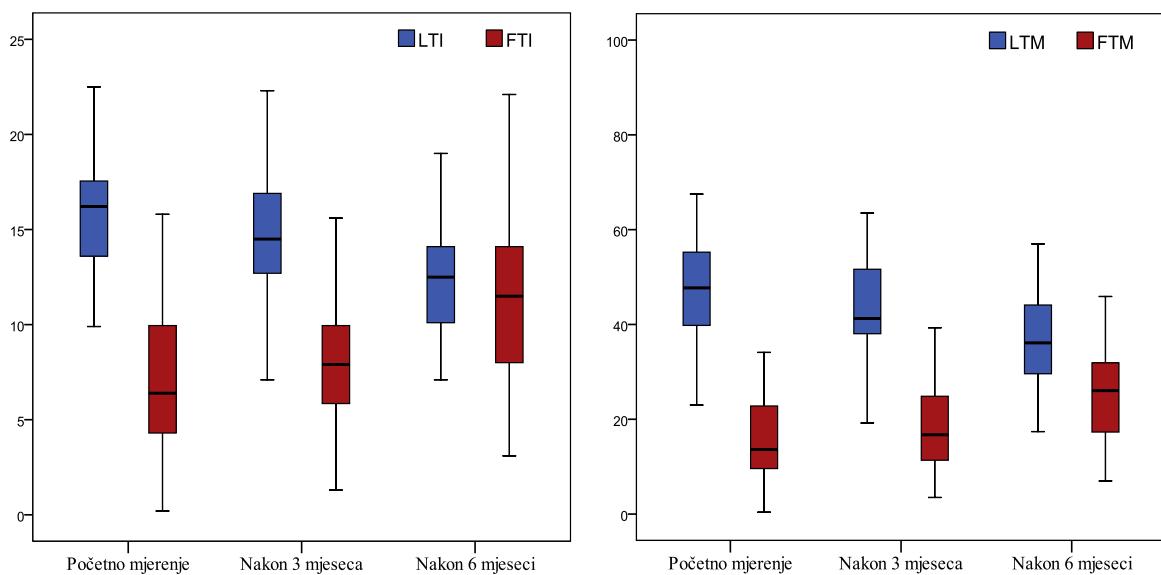
<sup>‡</sup>Na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca, početno vs. 6 mjeseci

<sup>||</sup>Na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike početno vs. 6 mjeseca, 3. Mjeseca vs. 6 mjeseci

<sup>¶</sup>Na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike početno vs. 6 mjeseca

**Kratice:** OH-hiperhidracija, LTI-indeks nemasnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, UF-volumen ultrafiltracije, LTM –masa nemasnog tkiva, FTM –masa masnog tkiva, ATM-masa masnog tkiva, BCM –stanična masa

Tijekom praćenja vrijednosti pokazatelja nemasnog tkiva LTI ( $p<0,001$ ) i LTM ( $p<0,001$ ) su se značajno smanjile uz istovremeno povišenje vrijednosti pokazatelja masnog tkiva FTI ( $p<0,001$ ) i FTM ( $p<0,001$ ) (Slika 10).



**Slika 10.** Kretanje vrijednosti pokazatelja nemasnog tkiva (LTI, LTM) i pokazatelja masnog tkiva (FTI, FTM) tijekom šestomjesečnog praćenja.

**Kratice:** **LTI**-indeks nemasnog tkiva, **LTM**-masa nemasnog tkiva, **FTI**-indeks masnog tkiva, **FTM**-masa masnog tkiva.

#### 4.2.2. Promjene laboratorijskih pokazatelja tijekom praćenja

Hematološki i biokemijski pokazatelji također pokazali su statistički značajne promjene tijekom praćenja. Vrijednost prosječnog volumena eritrocita ( $p=0,047$ ) i ureje na početku HDL-a ( $p=0,002$ ) su se statistički značajno povećale između prvog i trećeg mjerjenja te između drugog i trećeg mjerjenja. Razina željeza ( $p=0,017$ ) se povećala u prava 3 mjeseca praćenja, a razina mokraćne kiseline ( $p=0,030$ ) se značajno smanjila u prva 3 mjeseca praćenja. Vrijednosti ukupnog kolesterola ( $p<0,006$ ) i LDL-a ( $p=0,028$ ) su se značajno povećale od početnog mjerjenja do kraja praćenja te od drugog do trećeg mjerjenja. Nadalje, vrijednost HDL-a ( $p=0,005$ ) se značajno povećala od početnog do zadnjeg mjerjenja. Vrijednosti ukupnih bjelančevina ( $p=0,002$ ) i prealbumina ( $p=0,001$ ) su se značajno smanjile u prva 3 mjeseca praćenja, ali su se ukupno povećale od početnog do zadnjeg mjerjenja. Koncentracija SA ( $p=0,001$ ) se od početnog do zadnjeg mjerjenja statistički značajno smanjila, ali povećala se od drugog do trećeg mjerjenja. Vrijednost umnoška kalcija i fosfora ( $p=0,042$ ) se značajno povećala u prva 3 mjeseca praćenja. Kretanje vrijednosti ostalih laboratorijskih pokazatelja prikazane su u **Tablici 8**.

**Tablica 8.** Kretanje vrijednosti laboratorijskih pokazatelja tijekom šestomjesečnog praćenja

| Varijabla                            | Medijan (IKR)          |                          |                          | p*                  |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
|                                      | 1. mjerjenje<br>Lipanj | 2. mjerjenje<br>Listopad | 3. mjerjenje<br>Siječanj |                     |
| Bikarbonati<br>(mmol/L)              | 21,65 (20,73-22,93)    | 21,2 (19,75-22,65)       | 21,3 (18,45-22,35)       | 0,454               |
| Leukociti<br>(x 10 <sup>9</sup> /L)  | 6,1 (4,85-7,35)        | 6,1 (5-7,6)              | 6,9 (5,7-8,3)            | 0,327               |
| hs-CRP (mg/L)                        | 3,67 (1,63-8,68)       | 3,39 (1,28-9,26)         | 4,56 (1,86-9,87)         | 0,784               |
| Hemoglobin (g/L)                     | 109 (103,5-117)        | 115 (107-121)            | 115 (107-122)            | 0,138               |
| Prosječni volumen<br>eritrocita (fL) | 92,3 (88,25-95,75)     | 93,6 (90,5-97,5)         | 93,1 (89,9-96,7)         | 0,047 <sup>‡</sup>  |
| Željezo (μmol/L)                     | 9,1 (6,15-13)          | 10 (8,05-13,55)          | 9,8 (7,6-12,7)           | 0,017 <sup>§</sup>  |
| TIBC (μmol/L)                        | 41 (38-46)             | 42 (39-46,5)             | 42 (39-46)               | 0,419               |
| Feritin (μg/L)                       | 153,3 (59,05-264,35)   | 118,4 (58,85-180,4)      | 188,5 (104,88-307,88)    | >0,950              |
| TSAT (%)                             | 22,44 (13,98-32,9)     | 23,59 (18,49-34,02)      | 23,33 (17,67-31,22)      | 0,074               |
| PTH (pmol/L)                         | 28,9 (19,4-55,2)       | 41,9 (10,7-82,6)         | 35,85 (20,38-57,38)      | 0,867               |
| Glukoza (mmol/L)                     | 5,5 (4,85-6,95)        | 5,9 (4,9-7,35)           | 6,4 (4,8-8)              | 0,284               |
| Ureja na početku<br>HD (mmol/L)      | 21,7 (18,8-24,05)      | 23,9 (21,35-26,65)       | 25,2 (22-28,1)           | 0,002 <sup>‡</sup>  |
| Ureja na kraju HD<br>(mmol/L)        | 7,7 (5,95-9)           | 7,4 (6,1-9,65)           | 8,4 (7-9,9)              | 0,179               |
| Kreatinin na kraju<br>HD (μmol/L)    | 358 (294,5-425,5)      | 357 (307,5-426)          | 369 (301-417)            | 0,794               |
| Mokraćna kiselina<br>(μmol/L)        | 354 (314,5-398,5)      | 333 (288-370)            | 330 (301-384)            | 0,030 <sup>§</sup>  |
| Ukupni kolesterol<br>(mmol/L)        | 3,4 (3,05-4,4)         | 3,6 (3,05-4,15)          | 3,8 (3,4-4,7)            | 0,006 <sup>  </sup> |
| LDL (mmol/L)                         | 1,76 (1,28-2,49)       | 1,74 (1,23-2,33)         | 1,81 (1,44-2,35)         | 0,028 <sup>  </sup> |
| HDL (mmol/L)                         | 1,04 (0,88-1,19)       | 1,03 (0,86-1,24)         | 1,18 (0,93-1,33)         | 0,005 <sup>¶</sup>  |
| Trigliceridi<br>(mmol/L)             | 1,6 (1,26-2,45)        | 1,5 (1,15-2,1)           | 1,5 (1,1-2,4)            | 0,829               |

|                           |                  |                  |                  |                           |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|
| Ukupne bjelančevine (g/L) | 64 (61-68)       | 65 (63-69)       | 67 (62-69)       | <b>0,002<sup>‡</sup></b>  |
| SA (g/L)                  | 37 (35-40)       | 33 (30-35,5)     | 35 (32-38)       | <b>0,001<sup>  </sup></b> |
| Prealbumin (g/L)          | 0,29 (0,25-0,33) | 0,26 (0,22-0,28) | 0,31 (0,25-0,35) | <b>0,001<sup>‡</sup></b>  |
| Kalij na početku (mmol/L) | 5,2 (4,73-5,8)   | 5,5 (4,95-6,1)   | 5,1 (4,8-5,7)    | 0,178                     |
| Kalcij (mmol/L)           | 2,26 (2,15-2,35) | 2,36 (2,21-2,43) | 2,33 (2,22-2,44) | <b>0,001<sup>‡</sup></b>  |
| Fosfor (mmol/L)           | 1,64 (1,32-1,8)  | 1,65 (1,41-2,01) | 1,67 (1,35-1,92) | 0,489                     |
| Umnožak kalcija i fosfora | 3,46 (3,01-4,26) | 3,88 (3,33-4,76) | 3,78 (3,1-4,65)  | <b>0,042<sup>§</sup></b>  |

\*Friedmanov test (Post-hoc Conover), podaci su prikazani kao medijan (**IQR**-interkvartilni raspon)

<sup>‡</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca, početno vs. 6 mjeseci

<sup>§</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca

<sup>||</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 6 mjeseca, 3. Mjeseca vs. 6 mjeseci

<sup>\*</sup>Na razini P < 0,05 značajne su razlike početno vs. 6 mjeseca

**Kratice:** **hs-CRP**-visoko osjetljivi C-reaktivni protein, **TIBC**-ukupni kapacitet vezanja željeza, **TSAT**-saturacija transferinskih receptora, **PTH**-paratiroidni hormon, **HD**- hemodializa, **LDL**-lipoprotein niske gustoće, **HDL**-lipoprotein visoke gustoće, **SA**-serumski albumin

#### 4.2.3. Promjene doze eritropoetina i doze dijalize tijekom praćenja

Doza dijalize, izražena kao Kt/V i URR te srednja tjedna doza EPO-a nisu se značajno mijenjale tijekom praćenja (**Tablica 9.**).

**Tablica 9.** Kretanje doze eritropoetina i doze dijalize tijekom šestomjesečnog praćenja

| Varijabla     | Medijan (IQR)          |                          |                          | p*    |
|---------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
|               | 1. mjerjenje<br>Lipanj | 2. mjerjenje<br>Listopad | 3. mjerjenje<br>Siječanj |       |
| EPO (i.j./kg) | 48,39 (24,62 – 71,96)  | 43,35 (15,15 – 67,95)    | 46,88 (14,71 – 70,18)    | 0,302 |
| Kt/V          | 1,26 (1,1-1,43)        | 1,3 (1,2-1,46)           | 1,34 (1,17-1,44)         | 0,052 |
| URR (%)       | 66,02 (61,33-70,68)    | 66,96 (63,06-70,8)       | 67,94 (62,5-70,31)       | 0,116 |

\*Friedmanov test (Post-hoc Conover), podaci su prikazani kao medijan (**IQR**-interkvartilni raspon)

**Kratice:** **EPO**-eritropoetin, **Kt/V**=kinetika ureje koja se računa prema formuli  $-\ln(R - 0,03) + ((4,5R)x(UF/W))$  R=ureja poslije HD/ureja prije HD; UF=volumen ultrafiltracije u L; W=težina poslije HD u kg, **URR**-postotak sniženja ureje prema formuli:1-(ureja nakon HD/ureja prije HD)

#### 4.2.4. Promjene biomarkera OS-a tijekom praćenja

Razina d-ROMs-a ( $p<0,023$ ) statistički se značajno povećala između prvog i trećeg mjerjenja. Nadalje, razina TIOLA ( $p<0,018$ ) značajno se povećala od prvog do drugog mjerjenja, ali se i značajno smanjila od drugog do trećeg mjerjenja (Tablica 10.).

**Tablica 10.** Kretanje vrijednosti biomarkera oksidativnog stresa tijekom šestomjesečnog praćenja

| Varijabla                                       | Medijan (IQR)             |                           |                           | p*                       |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|   | 1. mjerjenje<br>Lipanj    | 2. mjerjenje<br>Listopad  | 3. mjerjenje<br>Siječanj  |                          |
| d-ROMs (Caratelli jedinice)                     | 467,15<br>(407,25-494,07) | 484,86<br>(442,83-527,09) | 499,56<br>(459,36-517,97) | <b>0,023<sup>¶</sup></b> |
| FRAP (ekvivalent vitamina C $\mu\text{mol/L}$ ) | 588,04<br>(495,8-636,76)  | 564,74<br>(493,86-634,89) | 575,69<br>(517,86-632,54) | <b>0,828</b>             |
| TBARS (nmol/L MDA)                              | 438,35<br>(395,82-480,67) | 440,85<br>(420-477,55)    | 424,17<br>(385,81-478,38) | <b>0,155</b>             |
| Vitamin C ( $\mu\text{mol/L}$ )                 | 24,65<br>(17,49-32,6)     | 28,06<br>(23,69-34,2)     | 24,52<br>(16,7-31,35)     | <b>0,097</b>             |
| TIOLI ( $\mu\text{mol/L GSH}$ )                 | 7,2 (6,03-7,71)           | 8,21 (6,97-9,76)          | 7,98 (6,31-8,81)          | <b>0,018<sup>‡</sup></b> |

\*Friedmanov test (Post-hoc Conover), podaci su prikazani kao medijan (IQR-interkvartilni raspon)

<sup>¶</sup>Na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike početno vs. 3 mjeseca, početno vs. 6 mjeseci

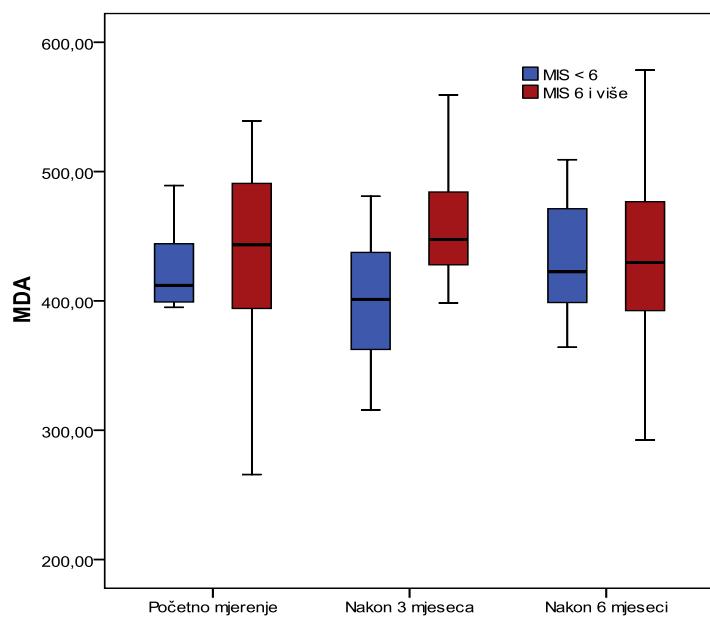
<sup>‡</sup>Na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike početno vs. 6 mjeseci

**Kratice:** d-ROMs-reaktivni kisikovi metaboliti, FRAP-sposobnost plazme da reducira željezo, MDA-malondialdehid, TBARS-reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline, TIOLI-sadržaj tiola na proteinima plazme, GSH-glutation

#### 4.2.5. Promjene statusa uhranjenosti procijenjene standardiziranim upitnicima

S obzirom na vrijednosti DMS-a na početku istraživanja nije bilo niti jednog bolesnika koji je bio teško pothranjen (DMS 22-35), tri bolesnika (5 %) su bila umjereno pothranjena (DMS 15–21), dok su ostali bolesnici bili dobro uhranjeni (DMS 7-14). Istraživanje je pokazalo da nije bilo statistički značajne razlike između pojedinih mjerena u vrijednostima zbroja DMS-a i MIS-a tijekom šestomjesečnog praćenja.

Podjelom bolesnika u dvije skupine s obzirom na vrijednost MIS-a na početku praćenja 10 bolesnika (22,2%) je imalo  $MIS < 6$ , a 35 (77,85%) je imalo  $MIS \geq 6$ . Mjerenje nakon 3 mjeseca (u listopadu) je pokazalo statistički značajne razlike u razini MDA-a (mjerena TBARS testom) između dvije skupine bolesnika s obzirom na vrijednosti MIS-a. HD bolesnici s MIS-om  $\geq 6$  imali su statistički značajno veću razinu MDA-a u usporedbi s bolesnicima s MIS-om  $< 6$  ((401,24 (IQR od 358,08 do 445,64) u odnosu na medijan 447,24 (IQR od 427,51 do 485,88),  $p=0,01$ ) (Slika 11.). Nadalje, nije nađena statistički značajna razlika što se tiče ostalih biomarkera OS-a između početnog mjerenja i mjerenja nakon 6 mjeseci između dvije skupine bolesnika s obzirom na vrijednosti MIS-a .



**Slika 11.** Razlike u vrijednosti MDA-a tijekom šestomjesečnog praćenja kod bolesnika sa zbrojem  $MIS < 6$  i  $MIS \geq 6$ .

**Kratice:** MIS-malnutričijsko inflamacijski zbroj, MDA-malondialdehid

### 4.3. Povezanost pokazatelja statusa uhranjenosti s biomarkerima OS-a

Ispitivanje povezanosti pojedinih pokazatelja rađeno je na kraju šestomjesečnog praćenja koristeći vrijednosti pokazatelja dobivene trećim mjeranjem.

#### 4.3.1. Povezanost antropometrijskih pokazatelja i pokazatelja sastava tijela s biomarkerima OS-a

Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između pokazatelja masnog tkiva FTI ( $\rho=0,383$ ,  $p=0,03$ ) i FTM ( $\rho=0,387$ ,  $p=0,03$ ) s d-ROMs-om, dok je korelacija d-ROMs-a i pokazatelja nemasnog tkiva poput LTI ( $\rho=-0,383$ ,  $p=0,03$ ) imala negativan predznak (**Tablica 11, Slika 12**). Vitamin C je pokazao značajnu pozitivnu korelaciju s pokazateljima nemasnog tkiva: LTI ( $\rho=0,393$ ,  $p=0,03$ ), LTM ( $\rho=0,460$ ,  $p=0,01$ ) i BCM ( $\rho=0,443$ ,  $p=0,01$ ). TBARS je negativno korelirao sa suhom tjelesnom masom ( $\rho=-0,322$ ,  $p=0,04$ ) (**Tablica 11**).

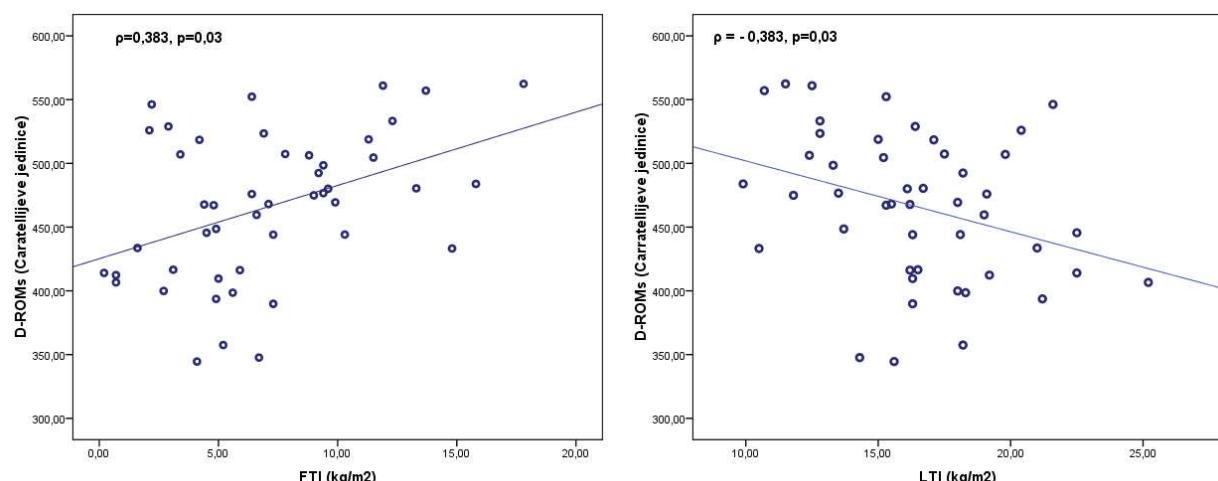
**Tablica 11.** Povezanost antropometrijskih pokazatelja i pokazatelja sastava tijela s pokazateljima OS-a

| Varijabla                            | Spearmanov koeficijent korelacije $\rho$ (p vrijednost)* |  |                          |                                    |                                      |
|--------------------------------------|--|--|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                                      | d-ROMs<br>(Carratelli<br>jedinice)                       | FRAP<br>(ekvivalent<br>vitamina C<br>$\mu\text{mol/L}$ ) | TBARS<br>(nmol/L<br>MDA) | Vitamin C<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | TIOLI<br>( $\mu\text{mol/L}$<br>GSH) |
| Suha tjelesna masa (kg)              | 0,063 (0,68)   | -0,164 (0,29)  | <b>-0,322 (0,04)</b>     | 0,252 (0,10)                       | 0,189 (0,28)                         |
| ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )       | 0,047 (0,76)   | 0,004 (0,98)   | -0,146 (0,35)            | 0,132 (0,39)                       | 0,001 (0,99)                         |
| Obujam nadlaktice (cm)               | -0,119 (0,44)  | -0,083 (0,59)  | -0,177 (0,26)            | 0,142 (0,36)                       | 0,104 (0,55)                         |
| Obujam struka (cm)                   | 0,027 (0,86)   | 0,073 (0,64)   | 0,023 (0,88)             | 0,085 (0,58)                       | 0,253 (0,14)                         |
| Obujam bokova (cm)                   | 0,175 (0,25)   | 0,016 (0,92)   | -0,131 (0,40)            | 0,109 (0,48)                       | 0,090 (0,61)                         |
| Debljina kožnog nabora tricepsa (mm) | 0,069 (0,66)   | -0,023 (0,88)  | -0,143 (0,36)            | -0,123 (0,43)                      | -0,108 (0,49)                        |
| OH (L)                               | -0,202 (0,21)  | -0,045 (0,78)  | -0,001(>0,99)            | -0,133 (0,41)                      | -0,001 (0,99)                        |
| LTI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )       | <b>-0,383 (0,03)</b>                                     | -0,065 (0,73)  | -0,274 (0,14)            | <b>0,393 (0,03)</b>                | 0,001 (0,99)                         |

|                                |                     |               |               |                     |                |
|--------------------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------|----------------|
| FTI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | <b>0,383 (0,03)</b> | 0,099 (0,60)  | 0,028 (0,88)  | -0,082 (0,66)       | -0,009 (0,969) |
| LTM (kg)                       | -0,310 (0,09)       | -0,111 (0,55) | -0,294 (0,11) | <b>0,460 (0,01)</b> | 0,078 (0,68)   |
| FTM (kg)                       | <b>0,387 (0,03)</b> | 0,029 (0,88)  | -0,019 (0,92) | -0,013 (0,94)       | -0,009 (0,96)  |
| BCM (kg)                       | -0,333 (0,07)       | -0,123 (0,51) | -0,312 (0,09) | <b>0,443 (0,01)</b> | 0,062 (0,74)   |
| ATM (kg)                       | <b>0,422 (0,02)</b> | 0,057 (0,76)  | -0,008 (0,97) | 0,025 (0,89)        | -0,001 (0,99)  |

\*Spearmanov koeficijent korelacijske  $\rho$ ; p-vrijednost

**Kratice:** **d-ROMs**-reaktivni kisikovi metaboliti, **FRAP**-sposobnost plazme da reducira željezo, **MDA**-malondialdehid, **TBARS**-reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline, **TIOLI**-sadržaj tiola na proteinima plazme, **GSH**-glutation, **ITM**-indeks tjelesne mase, **OH**-hiperhidracija, **LTI**-indeks nemasnog tkiva, **FTI**-indeks masnog tkiva, **LTM**-nemasna tjelesna masa, **FTM**-masna tjelesna masa, **BCM**-stanična masa, **ATM**-masa masnog tkiva



**Slika 12.** Korelacija d-ROM s indeksom masnog tkiva (FTI) i s indeksom nemasnog tkiva (LTI).

**Kratice:** **d-ROMs**- reaktivni kisikovi metaboliti

#### 4.3.2. Povezanost laboratorijskih pokazatelja s biomarkerima OS-a

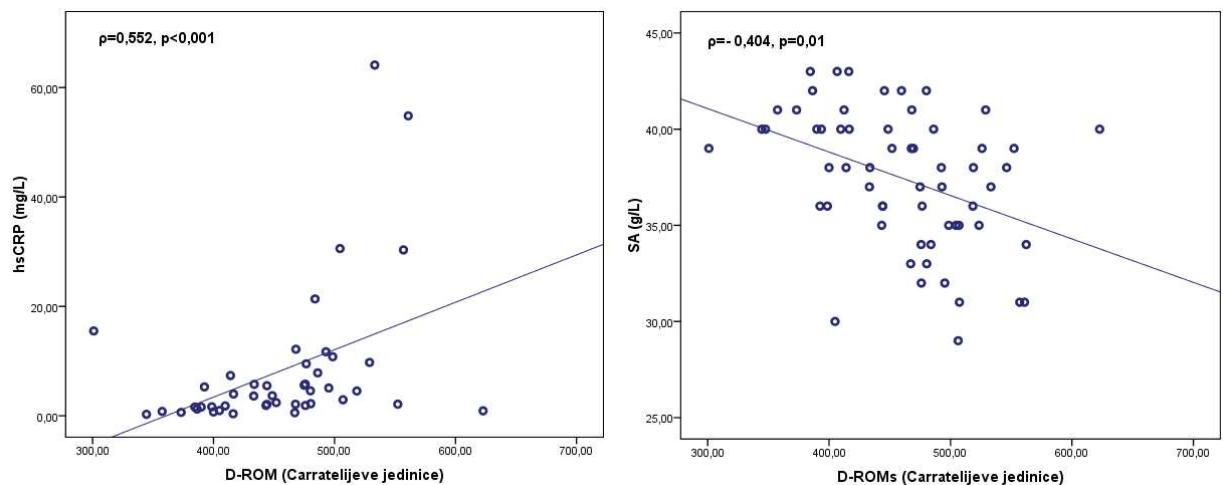
Vrijednosti d-ROMs-a su značajno pozitivne korelirale s pokazateljima lipidnog statusa i to s ukupnim kolesterolom ( $\rho=0,622, p<0,001$ ) i LDL-om ( $\rho=0,593, p<0,001$ ) te se pokazateljima upale, poput leukocita ( $\rho=0,417, p<0,001$ ) i hs-CRP-a ( $\rho=0,571, p<0,001$ ) (Tablica 12, Slika 13.). FRAP i vitamin C pokazali su značajnu negativnu korelaciju s bikarbonatima ( $\rho=-0,344, p=0,02$ ;  $\rho=-0,346, p=0,02$ ). SA je pokazao značajnu negativnu povezanost s d-ROMs-om ( $\rho=-0,404, p=0,01$ ) (Tablica 12, Slika 13.).

**Tablica 12.** Povezanost laboratorijskih pokazatelja s pokazateljima OS-a

| Varijabla                                   | Spearmanov koeficijent korelaciije $\rho$ (p vrijednost)* |  |                       |                                    |                                    |
|---|---|--|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|   | d-ROMs<br>(Carratelli jedinice)                           | FRAP<br>(ekvivalent vitamina C $\mu\text{mol/L}$ ) | TBARS<br>(nmol/L MDA) | Vitamin C<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | TIOLI<br>( $\mu\text{mol/L GSH}$ ) |
| Bikarbonati (mmol/L)                        | 0,023 (0,88)  | <b>-0,344 (0,02)</b>                               | -0,268 (0,08)         | <b>-0,346 (0,02)</b>               | -0,312 (0,07)                      |
| Leukociti ( $\times 10^9/\text{L}$ )        | <b>0,417 (&lt;0,001)</b>                                  | 0,291 (0,05)                                       | -0,057 (0,72)         | 0,267 (0,08)                       | 0,038 (0,83)                       |
| Hemoglobin (g/L)                            | 0,007 (0,96)  | 0,160 (0,30)                                       | 0,206 (0,18)          | 0,186 (0,23)                       | 0,066 (0,69)                       |
| Željezo ( $\mu\text{mol/L}$ )               | -0,140 (0,36)   | 0,008 (0,96)                                       | 0,142 (0,36)          | -0,109 (0,48)                      | 0,128 (0,45)                       |
| TIBC ( $\mu\text{mol/L}$ )                  | 0,083 (0,59)  | -0,271 (0,07)                                      | -0,192 (0,21)         | 0,184 (0,23)                       | 0,014 (0,93)                       |
| Feritin ( $\mu\text{g/L}$ )                 | -0,045 (0,77)   | 0,208 (0,17)                                       | 0,204 (0,19)          | 0,022 (0,89)                       | -0,247 (0,15)                      |
| TSAT (%)                                    | -0,135 (0,38)   | 0,036 (0,81)                                       | 0,154 (0,32)          | -0,129 (0,40)                      | 0,128 (0,45)                       |
| PTH (pmol/L)                                | 0,061 (0,69)  | -0,025 (0,87)                                      | 0,242 (0,11)          | -0,056 (0,72)                      | <b>-0,349 (0,04)</b>               |
| Kreatinin na kraju HD ( $\mu\text{mol/L}$ ) | -0,032 (0,84)   | 0,247 (0,11)                                       | 0,240 (0,12)          | <b>0,510 (&lt;0,001)</b>           | 0,327 (0,05)                       |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)                  | <b>0,622 (&lt;0,001)</b>                                  | -0,027 (0,86)                                      | -0,196 (0,21)         | 0,114 (0,46)                       | -0,094 (0,58)                      |
| LDL (mmol/L)                                | <b>0,593 (&lt;0,001)</b>                                  | -0,060 (0,70)                                      | -0,108 (0,49)         | 0,151 (0,32)                       | -0,208 (0,22)                      |
| HDL (mmol/L)                                | 0,016 (0,92)  | 0,055 (0,72)                                       | 0,178 (0,25)          | -0,144 (0,34)                      | -0,189 (0,26)                      |
| Trigliceridi (mmol/L)                       | 0,187 (0,22)  | 0,084 (0,58)                                       | -0,043 (0,78)         | 0,257 (0,09)                       | 0,323 (0,05)                       |
| SA (g/L)                                    | <b>-0,404 (0,01)</b>                                      | 0,294 (0,05)                                       | -0,001 (0,99)         | -0,03 (0,84)                       | 0,021 (0,90)                       |
| Prealbumin (g/L)                            | -0,250 (0,10)   | 0,199 (0,19)                                       | 0,206 (0,18)          | 0,024 (0,88)                       | 0,169 (0,33)                       |
| Kalcij (mmol/L)                             | 0,011 (0,94)  | 0,159 (0,30)                                       | 0,175 (0,25)          | -0,051 (0,74)                      | <b>-0,335 (0,04)</b>               |
| Fosfor (mmol/L)                             | -0,070 (0,65)   | 0,181 (0,23)                                       | 0,138 (0,37)          | 0,154 (0,31)                       | -0,056 (0,74)                      |
| hs-CRP (mg/L)                               | <b>0,552 (&lt;0,001)</b>                                  | 0,054 (0,73)                                       | 0,159 (0,30)          | 0,023 (0,88)                       | 0,142 (0,42)                       |

\*Spearmanov koeficijent korelaciije  $\rho$  ; p-vrijednost

**Kratice:** d-ROMs-reaktivni kisikovi metaboliti, FRAP-sposobnost plazme da reducira željezo, TBARS-reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline, MDA- malondialdehid, TIOLI-sadržaj tiola na proteinima plazme, GSH-glutation, TIBC-ukupni kapacitet vezanja željeza, TSAT-saturacija transferinskih receptora, PTH-paratiroidni hormon, HDL-hemodijaliza, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće, SA-serumski albumin, hs-CRP-visoko osjetljivi C-reaktivni protein



**Slika 13.** Korelacija d-ROMs-a s hs-CRP-om i SA.

**Kratice:** d-ROMs-reaktivni kisikovi metaboliti, hs-CRP-visoko osjetljivi C-reaktivni protein, SA-serumski albumin

#### 4.3.3. Povezanost dobi, duljine liječenja HD-om, doze HD-a te upitnika za procjenu statusa uhranjenosti s biomarkerima OS-a

Rezultati su pokazali kako postoji pozitivna povezanost između dobi bolesnika i pokazatelja lipidne peroksidacije (MDA) ( $\rho=0,351, p=0,02$ ). Nadalje postoji poveznost i između duljine liječenje HD i MDA ( $\rho=0,324, p=0,02$ ). Pokazatelj doze dijalize Kt/V pokazao je značajnu pozitivnu korelaciju s MDA ( $\rho=0,329, p=0,03$ ) dok je s vitaminom C pokazao značajnu negativnu korelaciju ( $\rho=-0,336, p=0,03$ ) (**Tablica 13.**).

**Tablica 13.** Povezanost dobi, duljine liječenja HD, doze dijalize i upitnika za procjenu statusa uhranjenosti s biomarkerima OS-a

| Varijabla                         | Spearmanov koeficijent korelacije $\rho$ (p vrijednost)* |   |                                  |                                    |                                   |
|-----------------------------------|--|---|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|                                   | d-ROMs<br>(Carrateli jedinice)                           | FRAP<br>(ekvivalent vitaminaC $\mu\text{mol/L}$ ) | TBARS<br>(ekvivalent MDA nmol/L) | Vitamin C<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | TIOLI<br>( $\mu\text{mol/L}$ GSH) |
| Dob (godine)                      | - 0,297 (0,05)   | 0,125 (0,42)                                      | <b>0,351 (0,02)</b>              | <b>-0,384 (0,01)</b>               | <b>-0,341 (0,03)</b>              |
| Duljina liječenja HD-om (mjeseci) | 0,214 (0,16)   | -0,064 (0,68)                                     | <b>0,324 (0,02)</b>              | -0,119 (0,44)                      | -0,127 (0,42)                     |
| EPO (i.j./kg)                     | -0,049 (0,75)  | -0,09 (0,56)                                      | -0,143 (0,36)                    | -0,065 (0,68)                      | -0,109 (0,53)                     |
| Kt/V                              | 0,002 (0,99)   | 0,187 (0,22)                                      | <b>0,329 (0,03)</b>              | <b>-0,336 (0,03)</b>               | -0,331 (0,05)                     |
| URR (%)                           | 0,028 (0,89)   | 0,140 (0,36)                                      | 0,250 (0,10)                     | <b>-0,339 (0,02)</b>               | -0,318 (0,06)                     |
| MIS                               | 0,063 (0,69)   | 0,045 (0,77)                                      | 0,282 (0,07)                     | -0,213 (0,17)                      | 0,085 (0,63)                      |
| DMS                               | -0,031 (0,86)  | -0,106 (0,54)                                     | -0,116 (0,50)                    | 0,214 (0,21)                       | -0,234 (0,18)                     |

\*Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$  ; p-vrijednost.

**Kratice:** **d-ROMs**-reaktivni kisikovi metaboliti, **FRAP**-sposobnost plazme da reducira željezo, **TBARS**-reakтивne supstance tiobarbiturne kiseline, **MDA**- malondialdehid, **TIOLI**-sadržaj tiola na proteinima plazme, **GSH**-glutation, **HD**-hemodializa, **EPO**-eritropoetin, **MIS**-malnutričijsko-inflamacijski zbroj, **DMS**-dijalizno-malnutričijski zbroj, **Kt/V**=kinetika ureje koja se računa prema formuli  $-\ln(R-0.03) + ((4.5R)x(UF/W))$  R=ureja poslije HD/ureja prije HD. UF=volumen ultrafiltracije u L. W=težina poslije HD u kg, **URR**-postotak sniženja ureje prema formuli:  $1 - (\text{ureja nakon HD}/\text{ureja prije HD})$ .

#### 4.4. Povezanost pokazatelja sastava tijela s antropometrijskim i laboratorijskim pokazateljima statusa uhranjenosti te dozom dijalize

Pokazatelji masnog tkiva FTI, FTM, ATM pokazali su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa ITM ( $\rho=0,711$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,738$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,728$ ,  $p<0,001$ ), obujmom nadlaktice ( $\rho=0,455$ ,  $p=0,01$ ;  $\rho=0,503$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,503$ ,  $p<0,001$ ), obujmom struka ( $\rho=0,571$ ,  $p<0,01$ ;  $\rho=0,649$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,649$ ,  $p<0,001$ ), obujmom bokova ( $\rho=0,648$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,758$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,752$ ,  $p<0,001$ ) i WHtR-om ( $\rho=0,641$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,631$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,624$ ,  $p<0,001$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Povezanost antropometrijskih pokazatelja s pokazateljima sastava tijela

| Varijabla                            | Spearmanov koeficijent korelacije $\rho$ (p vrijednost)* |                             |                                  |                  |                                  |                                  |                  |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|
|                                      | OH<br>(L)  | LTI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | FTI<br>(kg/m <sup>2</sup> )      | LTM<br>(kg)      | FTM<br>(kg)                      | ATM<br>(kg)                      | BCM<br>(kg)      |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )             | -0,106<br>(0,55)   | -0,054<br>(0,77)            | <b>0,711</b><br><b>&lt;0,001</b> | -0,019<br>(0,91) | <b>0,738</b><br><b>&lt;0,001</b> | <b>0,728</b><br><b>&lt;0,001</b> | -0,046<br>(0,80) |
| Obujam nadlaktice (cm)               | -0,089<br>(0,62)   | -0,270<br>(0,14)            | <b>0,455</b><br><b>0,01</b>      | 0,085<br>(0,64)  | <b>0,503</b><br><b>&gt;0,001</b> | <b>0,503</b><br><b>&gt;0,001</b> | 0,053<br>(0,77)  |
| Obujam struka (cm)                   | 0,016<br>(0,93)  | 0,015<br>(0,94)             | <b>0,571</b><br><b>&gt;0,001</b> | 0,149<br>(0,41)  | <b>0,649</b><br><b>&lt;0,001</b> | <b>0,649</b><br><b>&lt;0,001</b> | 0,095<br>(0,60)  |
| Obujam bokova (cm)                   | -0,133<br>(0,45)   | -0,079<br>(0,66)            | <b>0,648</b><br><b>&lt;0,001</b> | 0,045<br>(0,80)  | <b>0,758</b><br><b>&lt;0,001</b> | <b>0,752</b><br><b>&lt;0,001</b> | -0,009<br>(0,96) |
| Debljina kožnog nabora tricepsa (mm) | -0,165<br>(0,35)   | -0,265<br>(0,14)            | 0,287<br>(0,11)                  | -0,329<br>(0,06) | 0,258<br>(0,15)                  | 0,266<br>(0,13)                  | -0,297<br>(0,09) |
| WHtR                                 | -0,088<br>(0,62)   | -0,070<br>(0,70)            | <b>0,641</b><br><b>&gt;0,001</b> | -0,044<br>(0,81) | <b>0,631</b><br><b>&gt;0,001</b> | <b>0,624</b><br><b>&gt;0,001</b> | -0,066<br>(0,72) |

\*Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$ ; p-vrijednost.

**Kratice:** OH-hiperhidracija, LTI-indeks nemasnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa nemasnog tkiva, FTM-masa masnog tkiva, ATM-masa masnog tkiva, BCM- stanična masa, ITM-indeks tjelesne mase, WHtR-omjer struka i visine

Biokemijski pokazatelji lipidnog statusa, ukupni kolesterol i LDL pokazali su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa pokazateljima masnog tkiva tj. FTI ( $\rho=0,514$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,452$ ,  $p=0,01$ ), FTM ( $\rho=0,522$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,497$ ,  $p<0,001$ ) i ATM ( $\rho=0,524$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,499$ ,  $p<0,001$ ), a statistički negativnu korelaciju s pokazateljima nemasnog tkiva tj. LTI ( $\rho=-0,457$ ,  $p=0,01$ ) i BCM ( $\rho=-0,379$ ,  $p=0,03$ ).

Što se tiče ostalih biokemijskih pokazatelja statusa uhranjenosti, prealbumin je pozitivno korelirao s pokazateljima nemasnog tkiva LTI ( $\rho=-0,434$ ,  $p=0,01$ ), LTM ( $\rho=-0,467$ ,  $p=0,01$ ), BCM ( $\rho=-0,475$ ,  $p=0,01$ ). Upalni pokazatelji leukociti i hs-CRP nisu značajno korelirali sa pokazateljima sastava tijela (**Tablica 15**).

Pokazatelji doze dijalize: Kt/V i URR negativno su korelirali s OH ( $\rho=-0,360$ ,  $p=0,02$ ;  $\rho=-0,395$ ,  $p=0,01$ ) te pokazateljima nemasnog tkiva tj. LTM ( $\rho=-0,444$ ,  $p=0,01$ ;  $\rho=-0,486$ ,  $p=0,005$ ) i BCM ( $\rho=-0,434$ ,  $p=0,01$ ;  $\rho=-0,476$ ,  $p=0,006$ ) (**Tablica 15, Slika 14**).

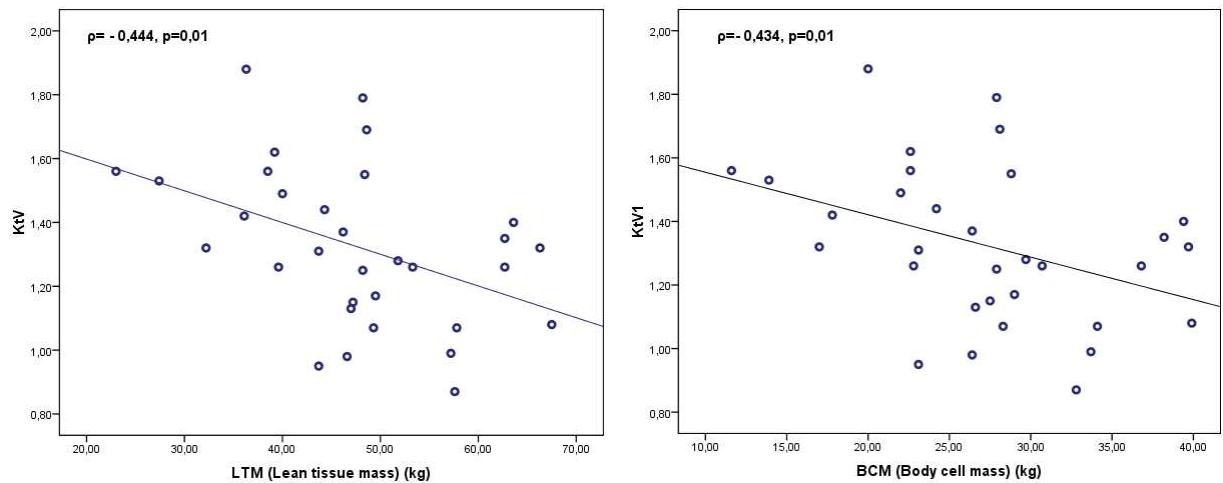
Vrijednosti zbroja upitnika MIS i upitnika DMS te srednja tjedna doza EPO nisu pokazali statistički značajnu povezanost s pokazateljima sastava tijela.

**Tablica 15.** Povezanost laboratorijskih pokazatelja i doze dijalize s pokazateljima sastava tijela

| Varijabla                              | Spearmanov koeficijent korelaciije $\rho$ (p vrijednost)* |                                     |                                    |                                 |                                    |                                    |                                 |
|--|---|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|  | OH<br>(L)   | LTI<br>(kg/m <sup>2</sup> )         | FTI<br>(kg/m <sup>2</sup> )        | LTM<br>(kg)                     | FTM<br>(kg)                        | ATM<br>(kg)                        | BCM<br>(kg)                     |
| Bikarbonati<br>(mmol/L)                | 0,043<br>(0,79)   | -0,259<br>(0,16)                    | 0,100<br>(0,59)                    | -0,243<br>(0,19)                | 0,139<br>(0,45)                    | 0,134<br>(0,47)                    | -0,259<br>(0,16)                |
| Leukociti<br>(x10 <sup>9</sup> /L)     | -0,056<br>(0,75)  | 0,130<br>(0,47)                     | 0,017<br>(0,92)                    | 0,095<br>(0,60)                 | 0,096<br>(0,59)                    | 0,099<br>(0,58)                    | 0,095<br>(0,60)                 |
| Kreatinin na<br>početku HD<br>(mmol/L) | 0,109<br>(0,54)   | 0,137<br>(0,45)                     | -0,048<br>(0,79)                   | 0,315<br>(0,07)                 | 0,074<br>(0,68)                    | 0,066<br>(0,72)                    | 0,253<br>(0,16)                 |
| Ukupni<br>kolesterol<br>(mmol/L)       | 0,019<br>(0,91)   | <b>-0,457</b><br><b>(0,01)</b>      | <b>0,514</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | -0,347<br>(0,05)                | <b>0,522</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | <b>0,524</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | <b>-0,379</b><br><b>(0,03)</b>  |
| LDL<br>(mmol/L)                        | 0,230<br>(0,15)   | <b>-0,531</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | <b>0,452</b><br><b>(0,01)</b>      | <b>-0,362</b><br><b>(0,04)</b>  | <b>0,497</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | <b>0,499</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | <b>-0,388</b><br><b>(0,03)</b>  |
| HDL<br>(mmol/L)                        | -0,200<br>(0,21)  | <b>-0,365</b><br><b>(0,04)</b>      | 0,116<br>(0,53)                    | <b>-0,415</b><br><b>(0,02)</b>  | 0,082<br>(0,66)                    | 0,079<br>(0,67)                    | <b>-0,393</b><br><b>(0,03)</b>  |
| SA (g/L)                               | -0,244<br>(0,16)  | 0,036<br>(0,84)                     | 0,103<br>(0,57)                    | -0,119<br>(0,51)                | -0,054<br>(0,77)                   | -0,054<br>(0,77)                   | -0,067<br>(0,71)                |
| Prealbumin<br>(g/L)                    | <b>-0,369</b><br><b>(0,03)</b>                            | <b>0,434</b><br><b>(0,01)</b>       | -0,323<br>(0,07)                   | <b>0,467</b><br><b>(0,01)</b>   | -0,285<br>(0,11)                   | -0,287<br>(0,11)                   | <b>0,475</b><br><b>(0,01)</b>   |
| hs-CRP<br>(mg/L)                       | -0,032<br>(0,86)  | -0,178<br>(0,32)                    | 0,235<br>(0,19)                    | -0,155<br>(0,39)                | 0,178<br>(0,32)                    | 0,251<br>(0,16)                    | -0,186<br>(0,30)                |
| Kt/V                                   | <b>-0,360</b><br><b>(0,02)</b>                            | -0,237<br>(0,19)                    | -0,094<br>(0,61)                   | <b>-0,444</b><br><b>(0,01)</b>  | -0,21<br>(0,25)                    | -0,212<br>(0,24)                   | <b>-0,434</b><br><b>(0,01)</b>  |
| URR (%)                                | <b>-0,395</b><br><b>(0,01)</b>                            | -0,272<br>(0,13)                    | -0,032<br>(0,86)                   | <b>-0,486</b><br><b>(0,005)</b> | -0,154<br>(0,40)                   | -0,156<br>(0,39)                   | <b>-0,476</b><br><b>(0,006)</b> |

\*Spearmanov koeficijent korelaciije  $\rho$  ; p-vrijednost.

**Kratice:** OH-hiperhidracija, LTI-indeks nemasnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa nemasnog tkiva, FTM-masa masnog tkiva, ATM-masa masnog tkiva, BCM-stanična masa, TIBC-ukupni kapacitet vezanja željeza, TSAT-saturacija transferina, HD-hemodializa, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće, SA-serumski albumin, hs-CRP-visoko osjetljivi C-reaktivni protein, Kt/V=kinetika ureje koja se računa prema formuli  $-ln(R-0.03)+((4.5R)x(UF/W))$  R=ureja poslije HD/ureja prije HD. UF=volumen ultrafiltracije u L. W=težina poslije HD u kg, URR-postotak sniženja ureje prema formuli:1- (ureja nakon HD/ureja prije HD).



**Slika 14.** Korelacija doze dijalize (Kt/V) s pokazateljima nemasnog tkiva (LTM i BCM).

**Kratice:** Kt/V=kinetika ureje koja se računa prema formuli  $-\ln(R-0,03)+((4,5R)x(UF/W))$   
 $R$ =ureja poslije HD/ureja prije HD. UF= volumen ultrafiltracije u L. W=težina poslije HD u kg, **LTM**- masa nemasnog tkiva, **BCM**- stanična masa

#### 4.5. Prediktivnost pokazatelja statusa uhranjenosti i OS-a

Multivarijanta analiza urađena je koristeći vrijednosti pokazatelja dobivenih u trećem mjerenuju.

Multivarijatnom linearnom regresijskom analizom (*Stepwise metoda*) ocijenio se utjecaj pojedinih prediktora na varijabilnost pokazatelja sastava tijela.

- 2,1 % varijabilnosti OH objašnjava hs-CRP
  - 37,2 % varijabilnosti FTI objašnjava obujam bokova, SA, obujam nadlaktice i MIS
  - 40,1 % varijabilnosti FTM objašnjava obujam bokova
  - 9 % varijabilnosti LTI objašnjava debljina kožnog nabora tricepsa, MIS i ukupni kolesterol
  - 3,5 % varijabilnosti LTM objašnjava debljina kožnog nabora tricepsa i d-ROMs
  - 39,9 % varijabilnosti ATM objašnjava obujam bokova
  - 14,8 % varijabilnosti BCM-a objašnjavaju debljina kožnog nabora tricepsa i d-ROMs
- (Tablica 16.)**

**Tablica 16.** Multivarijantha regresijska analiza pokazatelja sastava tijela

| Varijabla sastava tijela                       | $\beta$ | 95% CI           | P      | $R^2_{adj}$ |
|--|---------|------------------|--------|-------------|
| <b>OH</b>                                      |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | 3,47    | 1,9 do 5,03      |        | 0,021       |
| <u>hs-CRP</u> (mg/L)                           | 0,012   | 0,003 do 0,021   | 0,01   |             |
| <b>FTI</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | -64,5   | -80,02 do -48,94 |        | 0,372       |
| <u>Obujam bokova</u> (cm)                      | 0,29    | 0,12 do 0,47     | 0,002  |             |
| <u>SA</u> (g/L)                                | 0,48    | 0,25 do 0,71     | <0,001 |             |
| <u>Obujam nadlaktice</u> (cm)                  | 0,87    | 0,36 do 1,37     | 0,002  |             |
| <u>MIS</u>                                     | 0,65    | 0,26 do 1,04     | 0,003  |             |
| <u>Debljina kožnog nabora tricepsa</u><br>(mm) | 0,18    | 0,003 do 0,37    | 0,04   |             |
| <b>FTM</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | -108,4  | -137,3 do -79,4  |        | 0,401       |
| <u>Obujam bokova</u> (cm)                      | 1,3     | 1,01 do 1,61     | 0,002  |             |
| <b>LTI</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | 16,05   | 12,03 do 20,1    |        | 0,090       |
| <u>Debljina kožnog nabora tricepsa</u><br>(mm) | -0,56   | -0,74 do -0,37   | <0,001 |             |
| <u>MIS</u>                                     | -0,97   | -1,36 do -0,59   | <0,001 |             |
| <u>Ukupni kolesterol</u> (mmol/L)              | 0,82    | 0,06 do 1,58     |        |             |
| <b>LTM</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | 16,05   | 12,03 do 20,1    |        | 0,035       |
| <u>Debljina kožnog nabora tricepsa</u><br>(mm) | -0,56   | -0,74 do -0,37   | 0,03   |             |
| <u>d-ROMs</u> (Caratelli jedinice)             | -0,97   | -1,36 do -0,59   | 0,04   |             |
| <b>ATM</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | -147,4  | -187,1 to -107,8 |        | 0,399       |
| <u>Obujam bokova</u> (cm)                      | 1,8     | 1,41 to 2,19     | <0,001 |             |
| <b>BCM</b>                                     |         |                  |        |             |
| Konstanta                                      | 40,9    | 24,5 to 57,4     |        | 0,148       |
| <u>Debljina kožnog nabora tricepsa</u><br>(mm) | -0,39   | -0,73 to -0,04   | 0,03   |             |
| <u>d-ROMs</u> (Caratelli jedinice)             | -0,04   | -0,075 to -0,006 | 0,02   |             |

$\beta$ , koeficijent regresije; CI, raspon pouzdanosti;  $R^2$ , koeficijent determinacije

**Kratice:** **OH**-hiperhidracija, **hs-CRP**-visoko osjetljivi C-reaktivni protein, **FTI**-indeks masnog tkiva, **SA**-serumski albumin, **MIS**-malnutričijsko-inflamacijski zbroj, **FTM**-masa masnog tkiva, **LTI**-indeks nemasnog tkiva, **LTM**-masa nemasnog tkiva, **d-ROMs**-reaktivni kisikovi metaboliti, **ATM**-masa masnog tkiva, **BCM**-stanična masa

Multivarijatnom regresijskom analizom ocijenio se utjecaj pojedinih prediktora na varijabilnost biomarkera OS-a:

- 13,9 % varijabilnosti d-ROMs-a objašnjava obujam bokova
- 12,2 % varijabilnosti TIOLA objašnjava omjer struk/bokovi i prealbumin (**Tablica 17**).

**Tablica 17.** Multivariantna regresijska analiza biomarkera OS-a

| Biomaker OS-a                                   | $\beta$ | 95% CI          | P    | $R^2_{adj}$ |
|---|---------|-----------------|------|-------------|
| <b>d-ROMs (Carratelli jedinice)</b>             |         |                 |      |             |
| Konstanta                                       | 197,1   | -27,9 do 424,0  |      | 0,139       |
| <u>Obujam bokova (cm)</u>                       | 2,8     | 0,63 do 5,04    | 0,01 |             |
| <b>TIOLI (<math>\mu\text{mol/L}</math> GSH)</b> |         |                 |      |             |
| Konstanta                                       | -5,85   | -234,3 do 222,6 |      | 0,122       |
| <u>Omjer struk/ bokovi</u>                      | 251,9   | 16,6 do 487,2   | 0,03 |             |
| <u>Prealbumin (g/L)</u>                         | 263,9   | 6,8 do 521,1    | 0,04 |             |

$\beta$ , koeficijent regresije; CI, raspon pouzdanosti;  $R^2$ , koeficijent determinacije

**Kratice:** **d-ROMs**-reaktivni kisikovi metaboliti, **TIOLI**-sadržaj tiola na proteinima plazme, **GSH**-glutation

## **5. RASPRAVA**

Istraživanje je analiziralo promjene pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS-a tijekom šestomjesečnog praćenja bolesnika liječenih HD-om. Dobiveni rezultati pokazali su kako postoje značajne varijabilnosti statusa uhranjenosti i OS-a tijekom praćenja kao i njihova međusobna povezanost.

Tijekom praćenja nisu utvrđene značajne promjene ITM-a i suhe tjelesne mase. Međutim, vrijednosti ostalih antropometrijskih pokazatelja koje su odraz masnog tkiva poput debljine kožnog nabora tricepsa, obujma struka, obujma bokova i WHtR-a značajno su se povećale tijekom praćenja. Poznato je kako korištenje antropometrijskih pokazatelja ne diferencira masno i mišićno tkivo te je uradena analiza sastava tijela korištenjem BIS-a. Rezultati ovog istraživanja su pokazali statistički značajne promjene u sastavu tijela bolesnika liječenih HD-om tijekom šestomjesečnog praćenja. Na kraju praćenja zabilježen je značajni porast pokazatelja masnog tkiva (FTI, FTM i ATM) koji su također značajno pozitivno korelirali s obujmom struka, obujmom nadlaktice, obujmom bokova, WHtR-om i ITM-om. Druga istraživanja provedene na bolesnicima liječenim HD-om su također pokazala korelaciju obujam struka s masnim tkivom (270), ali i s visceralnom debljinom (180). Obujam struka i WHtR-a kod bolesnika liječenih HD-om dokazani su kao značajni prediktori ukupne i srčano žilne smrtnosti (110) što dodatno naglašava njihovu povezanost s visceralnom debljinom. U ovom istraživanju analiza sastava tijela utvrdila je kako je tijekom praćenja uz značajno povišenje pokazatelja masnog tkiva (FTI, FTM i ATM), utvrđeno istovremeno snižavanje vrijednosti pokazatelja nemasnog tkiva (LTI, LTM i BCM). Ovakav obrazac promjene sastava tijela je već ranije potvrđen kod bolesnika liječenih HD-om pokazujući kako s duljinom liječenja bolesnici liječeni HD-om gube mišićnu masu, a dobivaju masno tkivo (sarkopenijska pretilost) (174). Također, rezultati se poklapaju s rezultatima sličnih istraživanja koja su pokazala povišenje FTI uz sniženje LTI tijekom 2-godišnjeg praćenja bolesnika liječenih HD-om (271). Nadalje, iako je više istraživanja pokazalo povezanost niskog LTI sa smrtnošću (121, 22, 272), utvrđeno je kako kombinacija ova dva poremećaja sastava tijela (porast FTI uz smanjenje LTI) zajedno više utječe na veću smrtnost nego svaki poremećaj zasebno (273).

Kod bolesnika s KBB-om opisano je postojanje “paradoksa pretilosti” kojim se htjelo naglasiti kako pretili bolesnici liječenih HD-om imaju bolje preživljjenje (171). Međutim, novija istraživanja su pokazala kako bolje preživljavanje je ograničeno samo na bolesnike koji imaju normalnu ili povišenu mišićnu masu (172).

Jedan od ciljeva u liječenje bolesnika HD-om je rasteretiti bolesnika od suvišne tekućine te postići suhu tjelesnu masu. To se u praksi najčešće postiže vaganjem bolesnika prije i poslije HD postupka te individualnim propisivanjem ultrafiltracije (volumena tekućine koji se ukloni tijekom HD postupka), ali stručne smjernice preporučuju, ukoliko je moguće, koristiti BIS kao metodu procjene volumena tekućine u suvišku (statusa hiperhidracije), odnosno volumena tekućine kojeg je potrebno ukloniti tijekom HD postupka. Iako se suha tjelesna masa nije mijenjala tijekom šestomjesečnog praćenja kod bolesnika liječenih s HD-om u ovom istraživanju, pokazatelji sastava tijela kao i hiperhidracija izmjerena BIS-om su se statistički značajno menjali tijekom praćenja. Hiperhidracija je bila statistički najveća na početnom mjerenu u lipnju. Moguće objašnjenje ovih rezultata je utjecaj godišnjeg doba s obzirom da je prvo mjerjenje rađeno u lipnju kada je unos tekućine bio veći kao posljedica žeđi zbog povišenih vanjskih temperatura. Slične rezultate je pokazalo istraživanje Broersa i suradnika koje je utvrdilo sezonsku varijabilnost sastava tijela i isto pokazalo kako je opterećenje tekućinom najveće u proljeće i ljeto, a najmanje zimi (119). Drugo moguće objašnjenje statistički značajnog smanjenja statusa hiperhidracije je veća suradljivost bolesnika u unosu tekućine tijekom praćenja s obzirom da je bolesnicima jasno vizualiziran volumen suviška tekućine.

Nadalje, kako je ranije navedno ITM je pokazao značajnu pozitivnu korelaciju s pokazateljima masnog tkiva poput FTI, FTM i ATM što isto govori u prilog korištenju BIS-a za procjenu statusa uhranjenosti jer vaganjem bolesnika ne možemo razlikovati pojedine odjeljke sastava tijela te možemo previdjeti gubitak mišićne mase i razvoj poremećaja sastava tijela poput sarkopenijske pretilosti kod bolesnika liječenih HD (111).

Također, rezultati ovog istraživanja su pokazali i sezonsku varijabilnost ostalih pokazatelja sastava tijela. Pokazatelji masnog tkiva (FTI, FTM i ATM) su bili najviši u siječnju, a pokazatelji nemasnog tkiva (LTI, LTM i BCM) u lipnju što je u korelaciji s drugim istraživanjima (111, 274). Iako suha tjelesna masa i ITM nisu pokazali značajnu varijabilnost tijekom praćenja, oba pokazatelja su dosegla najveće vrijednosti u siječnju što je slično rezultatima ranijih istraživanja (111, 274). Naime, smanjena tjelesna aktivnost bi mogla biti jedan od razloga zbog čega je u siječnju bio najveći ITM uz statistički značajan porast masnog te statistički značajno smanjenje mišićnog tkiva. Nažalost, u ovo istraživanje nije bila uključena adekvatna procjena tjelesne aktivnosti kako bi mogli ispitati povezanost sastava tijela i tjelesne aktivnosti. Ipak, poznato je kako bolesnici liječeni HD-om imaju sniženu razinu tjelesne aktivnosti uslijed sjedilačkog načina života (275). Tjelesna neaktivnost ove populacije

bolesnika povezana je s višim rizikom od hospitalizacije i smrti (276, 277) te s poremećajima sastava tijela i smanjenjem mišićne snage (278).

Među biokemijskim pokazateljima statusa uhranjenosti SA i prealbumin su zasigurno dva najčešće korištena pokazatelja nutritivnog statusa u ovoj populaciji bolesnika. Razlog tome je njihova snažna povezanost s ukupnom i srčano-žilnom smrtnosti (120). Međutim, oni su ujedno i negativni proteini akutne faze što znači kako sustavna upala prisutna kao sastavni dio KBB-a itekako utječe na njihove vrijednosti (132, 133, 279), zato longitudinalna mjerena SA i prealbumina nam daju točnije podatke o riziku neželjenih događaja nego jednokratno mjerena navedenih parametara (138). Rezultati ovog istraživanja su pokazali značajnu varijabilnost koncentracije SA i prealbumina tijekom šestomjesečnog praćenja. Koncentracija SA se od početnog mjerena do kraja praćenja statistički značajno mijenjala, s najnižom vrijednosti nakon 3 mjeseca, uz ponovno povišenje koncentracije SA do kraja praćenja. Suprotno rezultatima ovog istraživanja, rezultati ranijeg istraživanja ukazuju na to kako se serumska koncentracija SA povisila, dok se serumska razina prealbumina nije mijenjala tijekom jednogodišnjeg praćenjem bolesnika liječenih HD-om (138). Moguće razlike među navedenim istraživanjima mogu biti posljedica razlike u dobi i karakteristikama ispitanika. Ispitanici u našem istraživanju su bili stariji, koncentracija ulaznog SA je bila viša, prealbumina i CRP-a niža, uz kraći period praćenja.

Nadalje, SA je pokazao statistički značajnu negativnu korelaciju s biomarkerima OS-a poput d-ROMs-a koji je indikator prisustva slobodnih radikala. Potencijalno objašnjenje za ove korelacije bi moglo biti zbog toga što SA predstavlja važan antioksidativni mehanizam te potencijalnim smanjenjem njegove koncentracije organizam je izložen višem nivou OS-a. Povezanost hipoalbuminemije s povišenim biomarkerima OS-a utvrđena je istraživanjem Danielskog i suradnika (256).

Poznato je kako je prealbumin zbog svog kraćeg poluvijeka (2-3 dana) te manje rasprostranjenosti u organizmu osjetljiviji pokazatelj statusa uhranjenosti od SA (133, 279). Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako su bolesnici liječeni HD-om s višom koncentracijom prealbumina imali i više vrijednosti pokazatelja sastava tijela koji su odraz mišićne mase (LTI, LTM i BCM) i manji udio masnog tkiva. Istraživanje Ramboda i suradnika također je pokazalo statistički značajnu negativnu povezanost između viših vrijednosti serumskog prealbumina i postotka ukupne mase masnog tkiva u bolesnika liječenih HD-om (120).

Vrijednosti upalnih pokazatelja hs-CRP-a i leukocita nisu pokazali značajne promjene tijekom praćenja, ali najveće vrijednosti su zabilježene na kraju praćenja u siječnju. Rezultati ranije objavljenih istraživanja ukazuju na to kako su vrijednosti CRP-a i hs-CRP-a bile najniže tijekom ljetnih mjeseci. Ovi rezultati mogu ukazivati kako je niža vrijednost reaktanata akutne upale posljedica manjeg broja infektivnih epizoda u ljetnim mjesecima.

U ovom istraživanju razina mokraćne kiseline pokazala je značajno sniženje vrijednosti tijekom praćenja. Moguće objašnjenje je promjena u unosu hrane u dalmatinskih bolesnika liječenih HD-om jer tijekom ljetnih mjeseci veća je konzumacija voća, ribe i povrća. Rezultati ranijih istraživanja su pokazali kako oni bolesnici koji unose više voća i povrća imaju veće razine mokraćne kiseline kao posljedica ukupno većeg unosa hrane bogate purinima (280). Nažalost, u ovom istraživanju nisu prikupljeni podaci o unosu hrane tijekom praćenja. S obzirom da je mokraćna kiselina snažan hvatač kisikovih radikala u hidrofilnom okolišu, velika kohortna istraživanja su pokazala da su niske i ne prevelike razine mokraćne kiseline prediktori ukupne i srčano-žilne smrtnosti (281). Longitudinalne promjene mokraćne kiseline prate promjene u statusu uhranjenosti tijekom vremena te su povezane s preživljnjem bolesnika liječenih HD-om. Porast razine mokraćne kiseline tijekom vremena je praćen poboljšanjem statusa uhranjenosti i nižom stopom smrtnosti ove populacije bolesnika (282).

Vrijednosti pokazatelja lipidnog statusa su također pokazali značajnu varijabilnost tijekom praćenja te je tijekom istraživanja došlo do značajnog povišenja koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a i HDL-a kolesterola. Nadalje, ukupni kolesterol, LDL i HDL kolesterol pokazali su značajnu pozitivnu povezanost s pokazateljima masnog tkiva, dok su s pokazateljima sastava tijela koji reflektiraju mišićnu masu tj. status uhranjenosti (LTM i BCM) pokazali značajnu negativnu povezanost. Također, ukupni kolesterol i LDL pokazali su pozitivnu korelaciju s biomarkerom OS-a (d-ROMs). Ovi rezultati mogli bi govoriti u prilog negativnog djelovanja masnog tkiva na lipidogram te povišenje OS-a kod bolesnika liječenih HD-om. Slična istraživanja koja su koristile d-ROMs u općoj populaciji pokazala su njegovu povezanost s trbušnom debljinom (283) i metaboličkim sindromom (284). Kod bolesnika s KBB-om korištenjem drugih pokazatelja OS-a (poput F2 izoprostana) također je utvrđena povezanost masnog tkiva s OS-om i upalom (17), te s PEP-om (175).

Laboratorijski pokazatelji poput željeza, MCV-a i kalcija pokazali su značajnu varijabilnost što je u skladu s liječenjem anemije i poremećaja koštano-mineralnog metabolizma koje se sustavno provodi kod bolesnika liječenih HD-om. Dokazano je kako prehrambene navike značajno utječu i na ove pokazatelje (31, 46), ali nažalost zbog prisustva

sustavne upale koja ometa apsorpciju željeza i ostalih komplikacija KBB-a, ovi pokazatelji se kod bolesnika s KBB-om moraju sagledati u drugačijem svjetlu (32).

Od ostalih laboratorijskih parametara fosfati i PTH nisu se značajnije mijenjali tijekom praćenja, što potvrđuje kako su bolesnici u istraživanju adekvatno praćeni i liječeni po smjernicama.

U ovom istraživanju rađena je procjena OS-a koja je uključivala i metode za procjenu povišenih produkata peroksidacije, ali i procjenu antioksidativne obrane kod bolesnika liječenih HD-om. Tijekom praćenja postojala je značajna varijabilnost d-ROMs-a koji reflektiraju razinu ROS-a i prisutnosti reduciranih tiolnih skupina na proteinima plazme koje su važan odraz izloženosti organizma OS-u. Osim što je vrijednost d-ROMs tijekom praćenja pokazala porast vrijednosti te je najveća bila na kraju praćenja u siječnju, sveukupna prosječna vrijednost d-ROMs-a je bila značajno viša nego kod zdrave populacije. Ako znamo da su normalne referentne vrijednosti za d-ROMs 250–300 Carratelijevih jedinica, a vrijednost d-ROMs-a kod bolesnika u ovom istraživanju je prosječno 483,85 Carratelijevih jedinica, jasno je kako su bolesnici liječeni HD-om izloženi većem OS-u negoli zdrava populacija (285).

Nadalje, rezultati ovog istraživanja ukazuju su na statistički značajnu pozitivnu povezanost d-ROMs-a s pokazateljima sastava tijela koji reflektiraju masno tkivo (FTM i ATM). Rezultati multivarijantne analize su pokazali kako je najznačajniji pozitivni prediktor d-ROMs-a bio obujam bokova. Treba naglasiti kako su u ovom istraživanju i bolesnici s većim obujmom bokova imali značajan porast masnog tkiva. Dodatno, regresijskom analizom sastava tijela najznačajniji pozitivni prediktor masnog tkiva bio je obujam bokova, a najznačajniji negativni prediktor mišićnog tkiva bio je d-ROMs. Masno tkivo je potencijalni izvor upale ne samo kod pretilih, već i u završnom stadiju KBB-a te može doprinijeti mitohondrijskoj disfunkciji u uremiji (286). U skladu s ovim rezultatima vrijednosti d-ROMs-a su pokazale i značajnu pozitivnu korelaciju s hs-CRP-om što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja ukazuju na dvosmjeran odnos upale i OS-a (71, 253). Stoga, dobiveni rezultat odnosa upale i sastava tijela mogao bi se objasniti činjenicom kako je masno tkivo prepoznato kao snažan i neovisan pojačivač kronične upale i OS-a koji su već prisutni u KBB-u (176). Stoga u bolesnika liječenih s HD-om OS može biti potaknut masnim tkivom te imati negativan utjecaj na mišićno tkivo što djelomično može objasniti povišenje masnog tkiva uz smanjenje mišićnog tkiva tijekom praćenja u ovoj populaciji bolesnika. Ovi rezultati sveukupno ukazuju na povezanost antropometrijskih, biokemijskih te pokazatelja sastava tijela s biomarkerima OS-a.

Slično kao i za d-ROMs nađena je i značajna varijabilnost u koncentraciji tiola s tim da je najveća koncentracija tiola bila u listopadu. Poznato je kako bolesnici liječeni HD-om imaju značajno nižu vrijednost tiola na proteinima plazme nego u zdravoj populaciji što znači kako bolesnici liječeni s HD-om imaju veće oksidativno oštećenje proteina plazme (238, 256). Naime, Himmelfarb i suradnici su pokazali kako tijekom postupka HD-a dolazi do obnavljanja tiolnih skupina što upućuje na to kako postoji negativno djelovanje uremičkih toksina na antioksidativnu obranu organizma (238).

U ovom istraživanju koncentracija tiola je pokazala značajnu negativnu korelaciju sa životnom dobi bolesnika što je u skladu istraživanjima na zdravoj populaciji koja su pokazale kako sa starenjem slabi antioksidativna obrana organizma (287).

Multivarijantna regresijska analiza na kraju istraživanja pokazala je kako se kao najznačajniji prediktor tiola pokazao prealbumin. Nekoliko istraživanja pokazalo je kako su pothranjeni bolesnici s KBB-om izloženi višem nivou OS-a koristeći kao pokazatelje statusa uhranjenosti SA i prealbumin (256) ili upitnik SGA-a (257). Iako je to sukladno našem rezultatu koji isto pokazuje kako bi prealbumin mogao biti prediktor bolje antioksidativne obrane, ovakve rezultate treba s oprezom interpretirati. Više je razloga tome. Prvo, kako je ranije navedeno na prealbumin i SA značajno utječu upala, status hidracije te prehrambeni unos koji su svi troje značajno poremećeni u KBB-u. Drugo, status uhranjenosti ne može se procijeniti samo na osnovu jednog pokazatelja. Treće, niz je različitih biomarkera OS-a koji se ispituju kod ove skupine bolesnika.

Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajne oscilacije MDA-a mjerene TBARS testom tijekom praćenja. Prethodna saznanja pokazala su kako je koncentracija MDA-a značajno povišena u supkutanom masnom tkivu bolesnika u završnom stadiju KBB-a (288). Suprotno prethodnim istraživanjima, ovo istraživanje pokazalo je kako unatoč značajnom povišenju udjela masnog tkiva nije došlo do značajnijeg povišenja koncentracije MDA-a. Jedan od razloga bi mogao biti taj što u ovom istraživanju MDA je pozitivno korelirao s dozom dijalize izraženom kao Kt/V koji se također nije značajnije mijenjao što govori u prilog adekvatnoj dozi dijalize te adekvatnom odstranjivanju produktata lipidne peroksidacije dijalizom.

U ovom istraživanju bolesnici sa duljim liječenjem HD-om su imali više vrijednosti MDA-a, što bi upućivali da su takvi bolesnici izloženiji OS-u. Takav rezultat je sukladan prethodnim istraživanjima koja su pokazala snažnu povezanost upale i duljine trajanja liječenja

s HD-om sa biomarkerima OS-a (232). Vrijednosti MDA-a su također pozitivno korelirale i sa životnom dobi bolesnika što je ranije navedeno i za tiole, što je sukladno rezultatima epidemioloških istraživanja vezanih uz starenje i OS (289).

Nadalje, TAC koji je iskazan kao FRAP nije pokazao značajnu varijabilnost tijekom šestomjesečnog praćenja. Iako je u Uvodu navedeno da u antioksidativnoj obrani najvažniju ulogu imaju antioksidantni enzimi ipak je poznato je kako unos voća i povrća opskrbuje organizam s niskomolekulskim egzogenim antioksidansima koji mogu doprinijeti ukupnoj antioksidativnoj obrani organizma. Ali s obzirom da bolesnici liječeni s HD-om imaju brojna ograničenja u prehrani te često prehranom ne ostvaruju ciljeve dnevnog kalorijskog i proteinskog unosa (290), također je za očekivati i manji unos antioksidansa hranom. Dodatno, zbog rizika od hiperkalijemije i opterećenja tekućinom postoji smanjena konzumacija voća i povrća u ovoj skupini bolesnika (291). Pothranjenost i hipoalbuminemija smanjuju antioksidativnu obranu (292) te se SA i prealbumin, koji se koriste kao pokazatelji statusa uhranjenosti, imaju značajna antioksidativna svojstva. Iz tih razloga mogu doprinjeti značajno sniženom FRAP-u bolesnika liječenih HD-om (280). Unatoč utvrđenim značajnim varijabilnostima SA, prealbumina i mokraćne kiseline tijekom praćenja, rezultati istraživanja nisu pokazali značajne oscilacije FRAP-a i vitamina C. Ovi rezultati upućuju na to kako mnoge druge tvari prisutne u plazmi doprinose vrijednosti TAC-a kod bolesnika liječenih postupkom HD-a.

Tijekom HD postupka dolazi do značajnog gubitka vitamina C i askorbinski slobodni radikali se stvaraju te doprinose pojačanju OS-a. Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajniju varijabilnost razina vitamina C. Moguće objašnjenje je suplementacija vitaminom C kao dijelom standardnog liječenja bolesnika liječenih HD-om. Ispitana je povezanost razine vitamina C s pokazateljima sastava tijela koja je ukazala na pozitivnu korelaciju vitamina C s pokazateljima koji reflektiraju status uhranjenosti poput LTI, LTM i BCM. Takav rezultat sugerira kako potencijalno bolji status uhranjenosti utječe i na bolju antioksidativnu obranu organizma. Ovu povezanost svakako treba tumačiti sa zadrškom s obzirom na to kako je antioksidativna obrana organizma kompleksna i dominantno je čini aktivnost antioksidativnih enzima (196).

Tijekom praćenja nije bilo značajne varijabilnosti u zbroju MIS-a i DMS-a. Bolesnici sa završnjim stadijem KBB-a su u visokom riziku od PEP-a koji se dijagnosticira kada su vrijednosti MIS>6 (293). Dobiveni rezultati pokazali su kako je skupina bolesnika koja je imala

MIS>6, imala i statistički značajno više vrijednosti MDA u listopadu. Navedeni rezultati upućuju na moguću povezanost između PEP-a i OS-a u ovoj skupini bolesnika.

Važno je naglasiti kako je u multivariantnoj analizi MIS bio značajan pozitivni prediktor za FTI i negativni prediktor za LTI. Također, Wang i sur. su pokazali kako viši MIS značajno korelira s niskim LTI, ali i s niskim FTI (148). Razlike mogu biti posljedica razlika u dobi ispitanika, spolnim razlikama te različitosti regija i sezona u kojima je provedeno istraživanje.

Doza dijalize i doza EPO-a nisu značajnije varirale između pojedinih mjerena. Moguće objašnjenje ovog rezultata leži u činjenici kako su u istraživanje uključivani stabilni bolesnici na kroničnom HD postupku. Nadalje, nađena je značajna negativna povezanost između doze dijalize izražene kao Kt/V s pokazateljima nemasnog tkiva što upućuje na to kako s povećanjem doze dijalize povećava katabolički učinak samog postupka HD-a, dolazi do većeg gubitka proteina, a time i gubitka mišićne mase. Slične rezultate o povezanosti gubitka mišićne mase i doze dijalize izražene kao Kt/V pokazalo je istraživanje Morishita i suradnika (294).

### *Ograničenja i nedostaci istraživanja*

Nekoliko je ograničenja navedenog istraživanja. Jedno od ograničenja istraživanja je da nije bio istražen utjecaj prehrambenih navika na status uhranjenosti te promjena prehrambenih navika tijekom praćenja. Nadalje, nije provedena procjena tjelesne aktivnosti koja može utjecati na sastav tijela bolesnika. Broj bolesnika je bio ograničen jer smo u istraživanje uključili samo stabilne bolesnike liječene HD-om što je znatno ograničilo inicijalni probir bolesnika. Također, trajanje istraživanja je bilo samo 6 mjeseci zbog visoke stope gubitka bolesnika iz istraživanja ponajprije zbog transplantacije bubrega te zbog učestalosti komplikacija dijaliznog liječenja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Tijekom praćenja kod ispitanika je došlo do statistički značajne promjene sastava tijela. Pokazatelji sastava tijela koji reflektiraju masno tkivo (FTI, FTM, ATM) statistički su značajno povećali, dok su se pokazatelji sastava tijela koji reflektiraju status uhranjenosti (LTI, LTM, BCM) statistički značajno smanjili.
2. Pokazatelji masnog tkiva (FTI, FTM, ATM) su pozitivno korelirali sa antropometrijskim pokazateljima poput debljine kožnog nabora tricepsa, obujma struka, obujma bokova, WHtR-a i ITM-a.
3. Analiza biomarkera OS-a je pokazala kako su se tijekom praćenja reaktivni kisikovi metaboliti (d-ROMs) i vrijednosti sadržaja tiola na proteinima plazme (TIOLI) statistički se značajno mijenjali.
4. Nađena je statistički značajna povezanost između d-ROMs-a i pokazatelja masnog tkiva: FTI; FTM i ATM, te d-ROMs-a i pokazatelja upale: leukocita i hs-CRP-a.
5. Nađena je statistički značajna povezanost vrijednosti TIOLA i MDA (mjerena TBARS testom) sa životnom dobi bolesnika, a MDA je bio statistički značajno viši kod bolesnika koji su dulje liječeni HD-om.
6. Prealbumin je značajno pozitivno korelirao sa pokazateljima sastava tijela koji su odraz mišićne mase: LTI, LTM i BCM.
7. Bolesnici liječeni HD-om koji su nakon tri mjeseca praćenja imali MIS  $\geq 6$  imali su statistički značajno višu razinu MDA-a (mjerenu TBARS testom) u usporedbi s onim bolesnicima koji su imali MIS <6.
8. Nađena je značajna negativna povezanost između doze dijalize izražene kao Kt/V s pokazateljima sastava tijela koji reflektiraju mišićnu masu: LTI, LTM i BCM.
9. Multivariatna regresijska analiza je pokazala kako je najznačajniji prediktor d-ROMs-a bio obujam bokova, a najznačajniji prediktor TIOLA prealbumin.

Ovaj rad ističe važnost uporabe analizatora sastava tijela kao relativno jednostavne metode za uvid u sastav tijela bolesnika liječenih HD-om. Uporabom analizatora sastava tijela omogućeno je bolje prepoznavanja poremećaja statusa uhranjenosti nego li korištenjem samo klasičnih antropometrijskih parametara. Serumska vrijednost prealbumina je osjetljiv laboratorijski pokazatelj statusa uhranjenosti, a u ovom istraživanju SA se pokazao i kao značajan prediktor antioksidativne obrane organizma. Novost ovog istraživanja je i korištenje

novijih biomarkera OS-a poput d-ROMs-a te njegova povezanost sa sastavom tijela u ovoj populaciji bolesnika.

Koristi od ovog istraživanja u kliničkoj praksi su prvenstveno u smislu razvijanja veće svijesti o varijabilnosti statusa uhranjenosti te spoznaja kako se u procjenu statusa uhranjenosti mora uključivati više različitih metoda poput BIS-a i laboratorijskih pokazatelja koji reflektiraju nutritivni status bolesnika liječenih HD-om (prealbumina). Također, dokazana povezanost statusa uhranjenosti sa OS-om je važna jer pravovremena nutritivna intervencija bi mogla imati utjecaj na smanjivanje OS-a u bolesnika liječenih HD-om. Znajući kako su pothranjenost i OS važni čimbenici rizika za razvoj srčano-žilnih bolesti, utjecanjem na njih potencijalno bi se mogla umanjiti neprihvatljivo velika smrtnost i poboljševanje ove skupine bolesnika.

## **7. SAŽETAK**

Poznato je kako je kod bolesnika liječenih HD-om poremećaji statusa uhranjenosti i OS-a značajno doprinose ukupnoj i srčano-žilnoj smrtnosti koja je kod ove skupine bolesnika značajno viša nego u općoj populaciji.

Cilj ovog istraživanja je bio istražiti promjenjivost pokazatelja statusa uhranjenosti i OS-a te njihovu međusobnu povezanost tijekom šestomjesečnog praćenja.

U istraživanje je uključeno 45 bolesnika, prosječne dobi 70 godina (raspon 60,5-76,5 godina) liječenih HD-om prosječno 27 mjeseci (16-53,5 mjeseci). Mjerenja antropometrijskih i biokemijskih pokazatelja statusa uhranjenosti, analiza sastava tijela sa BIS-om te procjena statusa uhranjenosti standardiziranim upitnicima za bolesnike liječene HD-om provedeni su u tri puta tijekom 6 mjeseci (lipanj, listopad, siječanj). Nadalje, za procjenu OS-a korišteni su testovi oksidativnog oštećenja molekula poput reaktivnih kisikovih metabolita (d-ROMs) i lipidne peroksidacije (TBARS), ali i pokazatelji antioksidativne obrane organizma poput sadržaja tiola na proteinima plazme (TIOLI) i antioksidativni kapacitet plazme (FRAP) te razina vitamina C. Također ispitano je postojanje utjecaja doze dijalize (mjereno sa Kt/V i URR) i doze EPO-a na statusa uhranjenosti i OS.

Rezultati su pokazali kako je tijekom šestomjesečnog praćenja došlo do značajnog povišenja pokazatelja masnog tkiva: FTI ( $p<0,001$ ), FTM ( $p<0,001$ ) i ATM ( $p<0,001$ ) uz istovremeno smanjenje pokazatelja koji reflektiraju status uhranjenosti: LTI ( $p<0,001$ ), LTM ( $p<0,001$ ) i BCM ( $p<0,001$ ) te hiperhidraciju (OH) ( $p=0,004$ ). Pokazatelji masnog tkiva FTI, FTM, ATM pokazali su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa ITM ( $\rho=0,711$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,738$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,728$ ,  $p<0,001$ ), obujmom nadlaktice ( $\rho=0,455$ ,  $p=0,01$ ;  $\rho=0,503$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,503$ ,  $p<0,001$ ), obujmom struka ( $\rho=0,571$ ,  $p<0,01$ ;  $\rho=0,649$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,649$ ,  $p<0,001$ ), obujmom bokova ( $\rho=0,648$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,758$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,752$ ,  $p<0,001$ ) i WHtR ( $\rho=0,641$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,631$ ,  $p<0,001$ ;  $\rho=0,624$ ,  $p<0,001$ ) Analizom biomarkera OS-a utvrđena je značajna varijabilnost d-ROMs-a ( $p=0,002$ ) i TIOLA ( $p=0,002$ ). Vrijednost d-ROMs-a je pozitivno korelirala pokazateljima masnog tkiva: FTI ( $\rho=0,383$ ,  $p=0,03$ ) i FTM ( $\rho=0,387$ ,  $p=0,03$ ), te upalnim pokazateljima poput leukocita ( $\rho=0,417$ ,  $p<0,001$ ) i hs-CRP-a ( $\rho=0,571$ ,  $p<0,001$ ). Kao značajni biokemijski pokazatelj uhranjenosti prealbumin je pozitivno korelirao s pokazateljima nemasnog tkiva LTI ( $\rho=-0,434$ ,  $p=0,01$ ), LTM ( $\rho=-0,467$ ,  $p=0,01$ ) i BCM ( $\rho=-0,475$ ,  $p=0,01$ ). Pokazatelji doze dijalize: Kt/V i URR negativno su korelirali s pokazateljima koji reflektiraju mišićnu masu: LTM ( $\rho=-0,444$ ,  $p=0,01$ );  $\rho=-0,486$ ,  $p=0,005$ ) i BCM ( $\rho=-0,434$ ,  $p=0,01$ );  $\rho=-0,476$ ,  $p=0,006$ ). Urađenom multivarijantnom regresijskom analizom obujam bokova se pokazao kao najznačajniji prediktor za d-ROMs ( $\beta = 2.8$ ; 95% CI 0,63 do 5,04;

P=0,01), a za TIOLE to je bila vrijednost prealbumina ( $\beta = 263,9$ ; 95% CI 6,8 do 521,1; P=0,04).

Ovo istraživanje pokazalo je kako postoji značajna povezanost između pokazatelja statusa uhranjenosti i biomarkera OS, te kako su pokazatelji statusa uhranjenosti ujedno i značajni prediktori OS-a u bolesnika liječenih HD-om. Također, postoji potencijalni dvosmjeran odnos između biomarkera OS-a i pokazatelja sastava tijela, osobito onih koji reflektiraju masno tkivo.

## **8. SUMMARY**

It is well known that in HD patients disorders of nutritional status and OS significantly contribute to all-cause and cardiovascular mortality in HD patients which is proven to be significantly higher in this group of patients than in general population.

Aim of this study was to assess variability of markers of nutritional status and biomarkers of OS and their possible interactions during six months follow-up.

Study included 45 patients, 70 years of age (60.5 -76.5 years) with median dialysis duration of 25 months (16-53.5 months). During follow-up we measured three times (June, October and Januar) anthropometric and biochemical parameters of nutritional status, body composition analysis and assessment of nutritional status using MIS and DMS nutritional questionnaire for HD patients. Further, OS analysis was performed by using tests showing oxidative damage like reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and products of lipid peroxidation (TBARS) together with tests for assessing antioxidative defence like protein plasma reduced thiol content (THIOLS) and antioxidant capacity of plasma (FRAP) with levels of vitamin C. Also, study assessed influence of dialysis dose (measured with Kt/V and URR) and EPO dose on nutritional status and OS.

Results showed that during follow-up there was a significant increase of body composition markers that reflect adipose tissue: FTI ( $P<0.001$ ), FTM ( $P<0.001$ ) and ATM ( $P<0.001$ ), while simultaneously body composition markers that reflect nutritional status significantly decreased: LTI ( $P<0.001$ ), LTM ( $P<0.001$ ) i BCM ( $P<0.001$ ) as well as overhydration (OH) ( $P=0.004$ ).

Fat tissue body composition markers FTI, FTM and ATM showed statistically significant positive correlation with BMI ( $\rho=0.711$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.738$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.728$ ,  $P<0.001$ ), MUAC ( $\rho=0.455$ ,  $P=0.01$ ;  $\rho=0.503$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.503$ ,  $P<0.001$ ), waist circumference ( $\rho=0.571$ ,  $P<0.01$ ;  $\rho=0.649$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.649$ ,  $P<0.001$ ), hip circumference ( $\rho=0.648$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.758$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.752$ ,  $P<0.001$ ) and WHtR ( $\rho=0.641$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.631$ ,  $P<0.001$ ;  $\rho=0.624$ ,  $P<0.001$ ). Additionally significant variations in levels of d-ROMs ( $P=0.02$ ) and THIOLS ( $P=0.002$ ) were found. Levels of d-ROMs significantly correlated with FTI ( $\rho=0.383$ ,  $P=0.03$ ) and FTM ( $\rho=0.387$ ,  $P=0.03$ ), and inflammation markers like leucocytes ( $\rho=0.417$ ,  $P<0.001$ ) and hs-CRP levels ( $\rho=0.571$ ,  $p<0.001$ ). Significant biochemical marker of nutritional status prealbumin significantly positively correlated with body composition parameters that reflect muscle mass: LTI ( $\rho=-0.434$ ,  $P=0.01$ ), LTM ( $\rho=-0.467$ ,  $P=0.01$ ) and BCM ( $\rho=-0.475$ ,  $P=0.01$ ). Parameters of dialysis dose Kt/V and URR significantly correlated

with body composition markers that reflect muscle mass LTM ( $\rho=-0.444$ ,  $P=0.01$ ;  $\rho= -0.486$ ,  $P=0.005$ ) and BCM ( $\rho=-0.434$ ,  $P=0.01$ ;  $\rho=-0.476$ ,  $P=0.006$ ). Multivariate regression analysis found that hip circumference was the most significant predictor of d-ROMs levels ( $\beta = 2.8$ ; 95% CI 0.63- 5.04;  $P=0.01$ ) and prealbumin was the most significant predictor for THIOLS level ( $\beta = 263.9$ ; 95% CI 6.8- 521.1;  $P=0.04$ ).

In conclusion, this study suggests significant interaction between markers of nutritional status and biomarkers of OS. Furthermore, there is potentially bidirectional relationship between biomarkers of OS and parameters of body composition, especially those parameters that reflect fat tissue.

## **9. LITERATURA**

1. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):2-7.
2. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. 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*. 2008;3(2):505-21.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:19-62.
4. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:3-15.
5. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2017./2018. godinu. dostupno na: <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm> (pristupljeno u siječnju 2021.godine).
6. Bašić Jukić N. Kronična bubrežna bolest. Hemodializa. 1.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018:1-23.
7. United States Renal Data System 2018. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. (dostupno na <https://pharm.ucsf.edu/kidney/need/statistics-pristupljeno u lipnju 2021.godine>).
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 23:351(13):1296-305.
9. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 20th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical; 2018., str. 2113, tablica 305-2.
10. Wang X, Lewis J, Appel L i sur. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2900-9.
11. Boor, P. Albuminuria- a marker of systemic microvascular function. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:449–50.
12. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;397:165-80.
13. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S i sur. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12-21.

14. Jurčić P. Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji. Medicina Fluminensis. 2012;48:151-63.
15. Hörl WH. Genesis of the uraemic syndrome: role of uraemic toxins. Wien Klin Wochenschr. 1998;21:110(15):511-20.
16. Radić J, Ljutic D, Radić M, Kovacic V, Cirković KD, Sain M. Cognitive-psychomotor functions and nutritional status in maintenance hemodialysis patients: are they related? Ther Apher Dial. 2011;15(6):532-9.
17. Klarić D. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. Acta Med Croatica. 2016;70:241-7.
18. Del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis--clinical effects, potential treatment, and prevention. Semin Dial. 2011;24(1):56-64.
19. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD i sur. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(10):1938-66.
20. Zununi Vahed S, Mostafavi S, Hosseiniyan Khatibi SM, Shoja MM, Ardalan M. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology. Vasc Health Risk Manag. 2020;16:167-80.
21. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T i sur. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. Am J Kidney Dis. 2006;47(1):42-50.
22. Toualbi LA, Adnane M, Abderrezak K, Ballouti W, Arab M, Toualbi C i sur. Oxidative stress accelerates the carotid atherosclerosis process in patients with chronic kidney disease. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020;5:245–54.
23. Roumeliotis, S.; Mallamaci, F.; Zoccali, C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. J Clin Med. 2020;9:2359.
24. Kim HW, Belin de Chantemèle EJ, Weintraub NL. Perivascular Adipocytes in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:2220–27.
25. Chmielewski M, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute to cardiovascular disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. Curr Opin Lipidol. 2009;20(1):3-9.
26. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 2019;322(13):1294-304.

27. Marquez DF, Ruiz-Hurtado G, Ruilope L. The impact of antihypertensives on kidney disease. *F1000Res.* 2017;6:611.
28. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE i sur. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244.
29. Renke M, Lizakowski S, Tylicki L. Aliskiren attenuates oxidative stress and improves tubular status in non-diabetic patients with chronic kidney disease-Placebo controlled, randomized, cross-over study. *Adv Med Sci.* 2014;59(2):256-60.
30. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA i sur. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(3):1009-16.
31. Bukimir L, Fišić M, Diminić-Lisica I, Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Acta Med Croatica.* 2016;70:217-24.
32. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142:44-50.
33. Racki S, Maleta I. Role of renal anemia in progression of chronic kidney disease. *Acta Med Croatica.* 2009;63:33-7.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279–335.
35. McClellan W, Aronoff S, Bolton W, Hood S, Lorber D, Tang K, i sur. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1501-10.
36. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: The role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1691-701.
37. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J i sur. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol.* 2006;17:1181-91.
38. Johnson DW, Pollock CA, MacDougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology. (Carlton)* 2007;12:321-30.
39. Nishio A, Chhatkuli BP, Ma JZ, Kalantari K. Higher doses of erythropoietin-stimulating agents and hyporesponsiveness to their effects are associated with increased mortality among prevalent hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013;36(1):29-36.

40. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(3):190-7.
41. Stenvinkel P, Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 5:32-7.
42. Gallucci MT, Lubrano R, Meloni C, Morosetti M, Manca di Villahermosa S, Scoppi P i sur. Red blood cell membrane lipid peroxidation and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1999;52(4):239-45.
43. Harrison LEA, Burton JO, Szeto C-C, Li PKT, McIntyre CW. Endotoxaemia in Haemodialysis: A Novel Factor in Erythropoietin Resistance? *PLoS One*. 2012;7(6):e40209.
44. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial*. 2019;32(1):58-71.
45. Mori K. Maintenance of Skeletal Muscle to Counteract Sarcopenia in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Especially Those Undergoing Hemodialysis. *Nutrients*. 2021;13(5):1538.
46. Martin KJ, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1430-36.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59.
48. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J i sur. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrologia*. 2015;35(2):207-17.
49. Kubotera N, Prokopienko AJ, Garba AO, Pai AB. Endotoxin binding by sevelamer: potential impact on nutritional status. *Int J Nephrol*. 2013;2013:954956.
50. Izquierdo MJ, Cavia M, Muñiz P, de Francisco AL, Arias M, Santos J i sur. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2012;27;13:159.
51. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(2):263-75.

52. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology JASN*. 2009;20(9):2075–84.
53. Sajgure AD, Dighe TA, Korpe JS, Bale CB, Sharma AO, Shinde NS et al. The Relationship between Metabolic Acidosis and Nutritional Parameters in Patients on Hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2017;27(3):190-94.
54. Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):4949-66.
55. Guthoff M, Wagner R, Vosseler D, Peter A, Nadalin S, Häring HU i sur. Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism-a matched cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):670-76.
56. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6):F1087-F1108.
57. Naseem F, Mannan A, Dhrolia MF, Imtiaz S, Qureshi R, Ahmed A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(4):846-51.
58. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Egido J, Lindholm B, Mahillo I, Carrero JJ i sur. Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2014;82(4):247-56.
59. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atheroscleropathy Cardiovasc Diabetol*. 2002; 27(1):3.
60. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014; 2014: 852954.
61. Huang Z, Hong Q, Zhang X, Xiao W, Wang L, Cui S i sur. Aldose reductase mediates endothelial cell dysfunction induced by high uric acid concentrations. *Cell Commun Signal*. 2017;5;15(1):3.
62. Sánchez-Lozada LG, Lanasa MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D i sur. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3-4):e71-8.
63. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol* 2013;14:164.

64. Shoji T, Nishizawa Y. Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients—clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apher Dial.* 2006;10:305–15.
65. Kaysen GA. Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):4-8.
66. Romayne Kurukulasuriya L, Athappan G, Saab G, Whaley Connell A, Sowers JR. HMG CoA reductase inhibitors and renoprotection: the weight of the evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007;1(1):49-59.
67. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić Čunko V. Priručnik za kronične bubrežne bolesnike: Trajno nadomještanje bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2011.
68. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8.
69. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):254-62.
70. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W i sur. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76 (3 Suppl 1):S1-S107.
71. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: does oxidative stress explain the burden? *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9036450.
72. Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif.* 1999;17:99–106.
73. Sangeetha Lakshmi B, Harini Devi N, Suchitra MM, Srinivasa Rao P, Siva Kumar V. Changes in the inflammatory and oxidative stress markers during a single hemodialysis session in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2018;40:534–40.
74. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger CL i sur. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:422–7.

75. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(4):311-21.
76. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):84-92.
77. Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J, Haluzikova D, Mraz M, Lacinova Z i sur. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition*. 2009;25:762–68.
78. Cruz M, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins L, Sesso R. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics*. 2011;66(6):991-5.
79. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):10-5.
80. Guenzani D, Buoli M, Caldironi L, Carnevali GS, Serati M, Vezza C i sur. DREAM Project Group. Malnutrition and inflammation are associated with severity of depressive and cognitive symptoms of old patients affected by chronic kidney disease. *J Psychosom Res*. 2019;124:109783.
81. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49-61.
82. Nissenson AR, Fine RN. Handbook of Dialysis Therapy. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
83. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F i sur. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;8(7):281-94.
84. López Gómez JM. Avances en hemodiálisis clínica: accesos vasculares y pacientes de edad avanzada [Updates in clinical hemodialysis: vascular access and elderly patients]. *Nefrologia* 2008;28 Suppl 5:67-70.
85. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ i sur. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):465-73.
86. Valtuille RA, Rossi G, Gimenez E. Protective Effect of Autologous Arteriovenous Fistulae Against Oxidative Stress in Hemodialyzed Patients. *Cureus* 2021;13(6): e15398.
87. Bašić-Jukić N. Osnovni principi hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 36–44.
88. Mesaroš Devčić I, Bubić I, Rački S. Online hemodijafiltracija - novi standard u liječenju hemodijalizom. *Medicina fiumensis*. 2010;46(4):489-97.

89. Daugirdas JT, Blake PG, Ing T. Handbook of Dialysis, Lippincot Williams & Wilkins, 5.izdanje, 2014; 170-91.
90. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (Internet). NIDDK 2021. Dostupno na <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis> (pristupljeno u lipnju 2021.)
91. Kes, P. Hemodializa: prošlost i sadašnjost.2001. Medicus, 10 (2\_Maligni tumori), 269-82.  
Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/19794>
92. Bašić-Jukić N. Modaliteti izvantjelesne dijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodializa. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 45-60.
93. Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW i sur.. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 47(25):2010–9.
94. Rocco MV, Dwyer JT, Larive B, Greene T, Cockram DB, Chumlea WC i sur. HEMO Study Group. The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2321-34.
95. Haag-Weber M. Treatment options to intensify hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(2):90-5.
96. Piccoli GB, Nielsen L, Gendrot L, Fois A, Cataldo E, Cabiddu G. Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When One Size Does Not Fit All the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status. *J Clin Med.* 2018; 8;7(10):331.
97. Vilar E, Farrington K. Emerging importance of residual renal function in end-stage renal failure. *Semin Dial.* 2011;24(5):487-94.
98. Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int.* 2015; 88(3):466–73.
99. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
100. Azar AT, Wahba K, Mohamed AS, Massoud WA. Association between dialysis dose improvement and nutritional status among hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):113-9.
101. Parker TF 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996;49(2):551-6.

102. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of hDial Transplant. 2013;28(2):438-46.
103. Morena M, Jaussent I, Chalabi L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Badiou S i sur. Biocompatibility of heparin-grafted hemodialysis membranes: impact on monocyte chemoattractant protein-1 circulating level and oxidative status. Hemodial Int. 2010;14(4):403-10.
104. Panichi V, Rosati A, Paoletti S, Ferrandello P, Migliori M, Beati S i sur. A vitamin E-coated polysulfone membrane reduces serum levels of inflammatory markers and resistance to erythropoietin-stimulating agents in hemodialysis patients: results of a randomized cross-over multicenter trial. Blood Purif. 2011;32(1):7-14.
105. Jurić I. Akutne Komplikacije Hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018; 247–59.
106. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. Blood Purif. 2020;49(1-2):202-11.
107. Beck AM, Rasmussen AW, Ovesen LF. Nutritional status in hospitalized younger and elderly patients. Ugeskr Laeger. 2000;29;162(22):3193-6.
108. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB i sur. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(12):2258-68.
109. Zoccali C, Torino C, Tripepi G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(6):641-6.
110. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):1265-72.
111. Broers NJH, Canaud B, Dekker MJE, van der Sande FM, Stuard S, Wabel P i sur. Three compartment bioimpedance spectroscopy in the nutritional assessment and the outcome of patients with advanced or end stage kidney disease: What have we learned so far? Hemodial Int. 2020;24(2):148-61.
112. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A i sur. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. Physiol Meas. 2006;27(9):921-33.

113. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O i sur. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):80–9.
114. Broers NJ, Martens RJ, Cornelis T, Diederent NM, Wabel P, van der Sande FM i sur. Body composition in dialysis patients: a functional assessment of bioimpedance using different prediction models. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):121-8
115. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: Reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:194–99.
116. Ohashi Y, Sakai K, Hase H, Joki N. Dry weight targeting: The art and science of conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018;31(6):551-56.
117. Wieskotten S, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Reference ranges for human body composition and fluid overload. Germany: Fres Medi Care 2013.
118. Marcelli D, Usuyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M i sur; MONitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Consortium. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1192-200.
119. Broers NJ, Usuyat LA, Marcelli D, Bayh I, Scatizzi L, Canaud B i sur. On behalf the MONitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Consortium. Season affects body composition and estimation of fluid overload in haemodialysis patients: variations in body composition; a survey from the European MONDO database. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):676-81.
120. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1485-94.
121. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Risk of overhydration and low lean tissue index as measured using a body composition monitor in patients on hemodialysis: A systemic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2018;40:51–9.
122. Vega A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, Santos A, Galán I i sur. Low lean tissue mass is an independent risk factor for mortality in patients with stages 4 and 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):170-5.
123. Castellano S, Palomares I, Moissl U, Chamney P, Carretero D, Crespo A i sur. Risk identification in haemodialysis patients by appropriate body composition assessment. *Nefrologia.* 2016;36(3):268-74.

124. Lee HS, Kim SG, Kim JK, Lee YK, Noh JW, Oh J i sur. Fat-to-Lean Mass Ratio Can Predict Cardiac Events and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Ann Nutr Metab.* 2018;73:241-9.
125. Delgado C, Chertow GM, Kaysen GA, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B i sur. Associations of Body Mass Index and Body Fat With Markers of Inflammation and Nutrition Among Patients Receiving Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2017;70(6):817-25.
126. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-8.
127. Rymarz A, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Niemczyk S. The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2016;26(2):87-92.
128. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition.* 2010;26(1):10-32.
129. Raguso CA, Dupertuis YM and Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:211–6.
130. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H i sur. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(4):272-80.
131. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1635-41.
132. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):953-60.
133. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17(6):432-7.
134. Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, Lindholm B, Qureshi AR. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(11):1915]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1446-53.

135. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(1):39-45.
136. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;11;582(13):1783-7.
137. Soejima A, Matsuzawa N, Hayashi T, Kimura R, Ootsuka T, Fukuoka K i sur. Alteration of redox state of human serum albumin before and after hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22(6):525–29.
138. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Grimes B, Anand S, McCulloch CE i sur. Longitudinal measures of serum albumin and prealbumin concentrations in incident dialysis patients: the comprehensive dialysis study. *J Ren Nutr.* 2013;23:91–7.
139. Molino A, Heymsfield SB, Zhu F, Kotanko P, Levin NW, Dwyer T i sur. Prealbumin is associated with visceral fat mass in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2013;23(6):406-10.
140. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1 Suppl 1:9-18.
141. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61(5):1887-93.
142. Chalupsky M, Goodson DA, Gamboa JL, Roshanravan B. New insights into muscle function in chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(3):369-76.
143. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11:8-11.
144. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1732–38.
145. Radić J, Bašić-Jukić N, Vujičić B, Klarić D, Radulović G, Jakić M i sur. Anemia Is Correlated with Malnutrition and Inflammation in Croatian Peritoneal Dialysis Patients: A Multicenter Nationwide Study. *Perit Dial Int.* 2017;37(4):472-75.

146. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251-63.
147. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S i sur. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):298-09.
148. Wang WL, Liang S, Zhu FL, Liu JQ, Chen XM, Cai GY. Association of the malnutrition-inflammation score with anthropometry and body composition measurements in patients with chronic kidney disease. *Ann Palliat Med.* 2019;8(5):596-603.
149. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1163-77.
150. Ikizler T. Optimal Nutrition in Hemodialysis Patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(2):181-9.
151. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH i sur. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr.* 2017;36(3):663-71.
152. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH i sur. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;31;7(7):369-84.
153. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J.A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis 512 Patients. *J Ren Nutr.* 2015;25:329-38.
154. Garibotto G, Sofia A, Russo R, Paoletti E, Bonanni A, Parodi EL i sur. Insulin sensitivity of muscle protein metabolism is altered in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Kidney Int.* 2015;88(6):1419-26.
155. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:504-516.
156. Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):924-33.
157. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM i sur. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(1):E107-16.

158. Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergstrom J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membrane on protein catabolism in humans. *Kidney Int.* 1990;38:487–94.
159. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting: the role of ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med.* 1997;335:1897–905.
160. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2646–53.
161. Bašić-Marković N, Šutić I, Popović B, Marković R, Vučak J. [DIET CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE]. *Acta Med Croatica.* 2016;70(4-5):275-81.
162. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1163-77.
163. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(3):157-63.
164. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F i sur. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-3.
165. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW i sur. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr.* 2014;33(1):64-8.
166. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bärany P, Heimbürger O i sur. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;7;9(10):1720-8.
167. Souza VA, Oliveira Dd, Mansur HN, Fernandes NM, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):98-105.
168. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol.* 2021;34(4):1347-2.
169. Gamboa JL, Billings FT 4th, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B i sur. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep.* 2016;4(9):e12780.
170. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Fujimura R, Ishiodori K, Imafuku T i sur. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl

- sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):735-47.
171. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol.* 2006;151:57-69.
  172. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9):2366-72.
  173. Abramowitz MK, Sharma D, Folkert VW. Hidden Obesity in Dialysis Patients: Clinical Implications. *Semin Dial.* 2016;29(5):391-5.
  174. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(6):693-700.
  175. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P i sur. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):633-8.
  176. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):593-9.
  177. Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2006;151:165-74.
  178. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):192-203.
  179. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G i sur. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378-400.
  180. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003;(84):S65-S68.
  181. Barazzoni R, Bernardi A, Biasia F, Semolic A, Bosutti A, Mucci M i sur. Low fat adiponectin expression is associated with oxidative stress in nondiabetic humans with chronic kidney disease--impact on plasma adiponectin concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(1):R47-54.
  182. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Bárány P i sur. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy

- wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):562-8.
183. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14(3):109-19.
184. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E i sur. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-31.
185. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(3):175-9.
186. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
187. Sies H, Jones D. Encyclopedia of Stress 2nd ed. Fink G, editor. 2007;3:45–48. Elsevier; Amsterdam.
188. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
189. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689-709.
190. Patel RP, Freeman BA, Jo H, McAndrew J, Sellak H, Usmar VMD i sur. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Bochim Byophys Acta.* 1999;1441.
191. Boveris A, Cadena E, Stoppani AOM. Role of ubiquinone in the mitochondrial generation of hydrogen peroxide. *Biochem J.* 1976;156:435.
192. Babior BM. The leukocyte NADPH oxidase. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:1023-4.
193. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;108:652-9.
194. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif.* 1998;16(5):290-300.
195. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P i sur. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics.* 2009;21;10:388.

196. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *Faseb J* 1987;1:358-64.
197. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*. 2002;30(6):620-50.
198. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:613-619.
199. Kehler JP, Klotz LO. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Crit Rev Toxicol*. 2015;45(9):765-98.
200. Kang SW, Chae HZ, Seo MS, Kim K, Baines IC, and Rhee SG. Mammalian peroxiredoxin isoforms can reduce hydrogen peroxide generated in response to growth factors and tumor necrosis factor- alpha. *J Biol Chem* 1998;273:6297-02.
201. Samet J, Wages P. Oxidative stress from environmental exposures. *Curr Opin Toxicol*. 2018;7:60-6.
202. Koppenol WH. The centennial of the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med*. 1993;15: 645–51.
203. Štefan L, Tepšić T, Zavidić T, Urukalo M, Tota D, Domitrović R. Lipidna peroksidacija – uzroci i posljedice. *Medicina: glasilo Hrvatskoga liječničkoga zbora* 43,2007: 84-94.
204. Pattison DI, Davies MJ, Hawkins CL. Reactions and reactivity of myeloperoxidase-derived oxidants: differential biological effects of hypochlorous and hypothiocyanous acids. *Free Radic Res*. 2012;46:975–95.
205. Kisic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1069743.
206. Kalantar-Zadeh K, Brennan ML, Hazen SL. Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):59-68.
207. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.
208. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW i sur. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int*. 2001;59(5):1960-6.

209. Forman HJ, Maiorino M, Ursini F. Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry*. 2010;49:835–42.
210. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715–48.
211. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: the Golden Mean of healthy living. *Redox Biol*. 2016;8: 205–15.
212. Forman HJ, Davies KJ, Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic Biol Med* 2014; 66:24–35.
213. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215: 213–19.
214. Fridovich I. Superoxide anion radical ( $O_2^-$ ), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem*. 1997;272:18515–7.
215. Flohé L, Toppo S, Cozza G, Ursini F. A comparison of thiol peroxidase mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Aug 1;15(3):763-80.
216. Stępniewska J, Dołęgowska B, Popińska M, Sałata D, Budkowska M, Gołembiewska E i sur. Prooxidative-antioxidative balance of cells in different types of renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2014;37(1):4-11.
217. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thévenin M, Jaudon MC i sur. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med*. 1996;21:845–53.
218. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F i sur. Oxidative stress in uremia: the role of anemia correction. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S174-7.
219. Pieniazek A, Gwozdzinski L, Zbrog Z, Gwozdzinski K. Alterations in conformational state of albumin in plasma in chronic hemodialyzed patients. *PLoS One*. 2018;19;13(3):e0192268.
220. Fanti P, Giustarini D, Rossi R, Cunningham SE, Folli F, Khazim K i sur. Dietary Intake of Proteins and Calories Is Inversely Associated With The Oxidation State of Plasma Thiols in End-Stage Renal Disease Patients. *J Ren Nutr*. 2015;25(6):494-503.

221. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-478.
222. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43: 4–15.
223. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Cu/Zn superoxide dismutase plasma levels as a new useful clinical biomarker of oxidative stress in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem.* 2005;38(8):700-5.
224. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A i sur. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;7;356(9237):1213-8.
225. Gerardi G, Usberti M, Martini G, Albertini A, Sugherini L, Pompella A i sur. Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(2):104-10.
226. Ishii T, Ohtake T, Okamoto K, Mochida Y, Ishioka K, Oka M i sur. Serum biological antioxidant potential predicts the prognosis of hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):c230-6.
227. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 1990;186:407–21.
228. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Cuccurullo F. Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:331–5.
229. Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: Strengths and limitations. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1745–50.
230. Gutteridge JMC. Free radicals in disease processes. A compilation iof cause and consequence. *Free Radic Res Commun.* 1993;19;141-58.
231. Samouilidou E, Grapsa E. Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. *Blood Purif.* 2003;21(3):209-12.

232. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, i sur. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):335-40.
233. Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M, Abe Y. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2011;34(9):1041-5.
234. Kamezaki F, Yamashita K, Kubara T, Suzuki Y, Tanaka S, Rkouzuma R, Okazaki M, Tasaki H, Otuji Y. Derivatives of reactive oxygen metabolites correlates with high-sensitivity C-reactive protein. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(4):206-12.
235. Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, Fujisue K, Kurokawa H, Sugamura K i sur. The Pivotal Role of a Novel Biomarker of Reactive Oxygen Species in Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e1040.
236. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002;62(5):1524-38.
237. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2009;22(6):636-43.
238. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2000;58:2571-8.
239. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J i sur. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49:1304-13.
240. Domenici FA, Vannucchi MT, Jordão AA Jr, Meirelles MS, Vannucchi H. DNA oxidative damage in patients with dialysis treatment. *Ren Fail*. 2005;27(6):689-94.
241. Benzie IF, Strain JJ. Simultaneous automated measurement of total 'antioxidant' capacity and ascorbic acid concentration. *Redox Rep*. 1997;3:233-8.
242. Benzie IF, Strain JJ. Simultaneous automated measurement of total 'antioxidant' (reducing) capacity and ascorbic acid concentration. *Redox Rep*. 1997;3:233-38.

243. Ruskovska T, Jansen EH, Antarorov R. Evaluation of assays for measurement of serum (anti)oxidants in hemodialysis patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:843157.
244. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82:70–7.
245. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med.* 1993;121:257–62.
246. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová L. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;23:5478708.
247. Ward RA, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1697–702.
248. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1272-80.
249. Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezar J, Shapiro G i sur. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2431-8.
250. 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. *Kidney Int.* 1985;28(2):158-67.
251. Annuk M, Fellstrom B, Akerblom O, Zilmer K, Vihalemm T, Zilmer M. Oxidative € stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol.* 2001;56:308–14.
252. Ling XC, Kuo KL. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2018; 4:53.
253. Jin Jung K, Hyun Kim D, Kyeong Lee E, Woo Song C, Pal Yu B, Young Chung H. Oxidative stress induces inactivation of protein phosphatase 2A, promoting proinflammatory NF-κB in aged rat kidney. *Free Radic Biol Med.* 2016;61:206-17.

254. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A i sur. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:752–60.
255. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(1):208-19.
256. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J i sur. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):286-94.
257. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalussy U. A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(10):2594-600.
258. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L i sur. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.
259. Dogra G, Ward N, Croft KD, Mori TA, Barrett PH, Herrmann SE i sur. Oxidant stress in nephrotic syndrome: comparison of F(2)-isoprostanes and plasma antioxidant potential. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(8):1626-30.
260. Chung WY, Chung JK, Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Plasma ascorbic acid: measurement, stability and clinical utility revisited. *Clin Biochem.* 2001;34:623–7.
261. Alberti A, Bolognini L, Macciantelli D. The radical cation of N,N-diethyl-p-phenylenediamine: a possible indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Intermed.* 2000;26:253–67.
262. Verde V, Fogliano V, Ritieni A, Maiani G, Morisco F, Caporaso N. Use of N,Ndimethyl-p-phenylenediamine to evaluate the oxidative status of human plasma. *Free Radic Res.* 2002;36:869–73.
263. bcm-fresenius.com. Bad Homburg: BCM Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care. (dostupno na: <http://www.bcm-fresenius.com>- pristupljeno u lipnju 2021.godine)

264. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, EuroBCM Study Group. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring study cohort. *PLoS One*. 2011;6: e171483.
265. BCM – Body Composition Monitor. Upute za rukovanje. Fresenius Medical Care; 2013.
266. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1251-63.
267. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1732–8.
268. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:1205–13.
269. Armitage P, Perry G. Statistical methods in medical research. WileyBlackwell. 2000
270. Kittiskulnam P, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Dalrymple LS, Johansen KL. Misclassification of obesity by body mass index among patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:709–11
271. Marcelli D, Brand K, Ponce P, Milkowski A, Marelli C, Ok E et al. Longitudinal Changes in Body Composition in Patients After Initiation of Hemodialysis Therapy: Results From an International Cohort. *J Ren Nutr*. 2016;26(2):72-80.
272. Rymarz A, Gibińska J, Zajbt M, Piechota W, Niemczyk S. Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2018;40(1):231-37.
273. Pommer W. Preventive nephrology: the role of obesity in different stages of chronic kidney disease. *Kidney Dis*. 2018;4:199–204.
274. Ilic Begovic T, Radic J, Radic M, Modun D, Seselja-Perisin A, Tandara L. Seasonal variations in nutritional status and oxidative stress in patients on hemodialysis: Are they related? *Nutrition*. 2021;13;89:111205.

275. Avesani CM, Trolonge S, Deleaval P, Baria F, Mafra D, Faxen-Irving G i sur. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2430–4.
276. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:690–701.
277. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB i sur. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: correlates and associated outcomes. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2010;25:3050–62.
278. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Franssen FM i sur. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transplant*. 2005;5:1957–65.
279. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD i sur. The HEMO Study Group. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1200–11.
280. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D, Gala-Błędzińska A i sur. Redox Balance Correlates with Nutritional Status among Patients with End-Stage Renal Disease Treated with Maintenance Hemodialysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;5:6309465.
281. Hsu WL, Li SY, Liu JS, Huang PH, Lin SJ, Hsu CC i sur. High uric acid ameliorates indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction and is associated with lower mortality among hemodialysis patients. *Toxins*. 2017;9:20.
282. Beberashvili I, Erlich A, Azar A, Sinuan I, Feldman L, Gorelik O i sur. Longitudinal study of serum uric acid, nutritional status, and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1015–23.
283. Na IJ, Park JS, Park SB. Association between Abdominal Obesity and Oxidative Stress in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2019;40(6):395-98.
284. Kotani K, Taniguchi N. The association between reactive oxygen metabolites and metabolic syndrome in asymptomatic Japanese men. *J Clin Med Res*. 2011;3(5):247-51.

285. Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:673–76.
286. Martinez Cantarin MP, Whitaker-Menezes D, Lin Z, Falkner B. Uremia induces adipose tissue inflammation and muscle mitochondrial dysfunction. *Nephrology Dial Transplant.* 2017;32:943–51.
287. Giustarini D, Dalle-Donne I, Lorenzini S, Milzani A, Rossi R. Age-related influence on thiol, disulfide, and protein-mixed disulfide levels in human plasma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1030-8.
288. Gotoh M, Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Takemura K, Ueda A i sur. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:713–7.
289. Akila VP, Harishchandra H, D'souza V, D'souza B. Age related changes in lipid peroxidation and antioxidants in elderly people. *Indian J Clin Biochem.* 2007;22:131-4.
290. Stark S, Snetselaar L, Hall B, Stone RA, Kim S, Piraino B i sur. Nutritional Intake in adult hemodialysis patients. *Top Clin Nutr.* 2011;26:45–56.
291. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, Kamgar M, Lau WL, Moradi H i sur. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial.* 2015;28:159–68.
292. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci.* 2018;63:68–78.
293. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM i sur. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28:380–92.
294. Morishita Y, Kubo K, Haga Y, Miki A, Ishibashi K, Kusano E i sur. Skeletal muscle loss is negatively associated with single-pool Kt/V and dialysis duration in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(6):612-7.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Tanja Ilić Begović

Adresa: Ostravska 5, Split

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Datum rođenja: 20.prosinca 1983.godine

Državljanstvo: hrvatsko

Narodnost: Hrvatica

Kontakt: +385 99 3112681

E-mail: tanja.ilic@yahoo.com, tilic@kbsplit.hr

Bračni status: udata, majka dvoje djece

## **OBRAZOVANJE:**

1990. - 1998. Osnovna škola „Sućidar”, Split

1998. - 2002. Četvrta gimnazija “Marko Marulić”, Split

2002. - 2008. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2012. - 2015. Poslijediplomski studij: “Klinička medicina utemeljena na dokazima”,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

## **RADNO ISKUSTVO:**

2008. - 2009. pripravnički staž, Klinički bolnički centar Split

2009. - 2010. rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ordinacija obiteljske medicine)

2010. – 2011.stručni suradnik u “Krka pharma”

2012. -2015. specijalizant transfuzijske medicine, Klinički bolnički centar Split

2015.- 2020. specijalizant opće interne medicine, Klinički bolnički centar Split

Studeni 2018.- asistent na Katedri Kliničke vještine, Medicinski fakultet Sveučilište u Splitu

Listopad 2020.- specijalist opće interne medicine, Klinički bolnički centar Split

## **JEZICI:**

Hrvatski jezik (materinski jezik)

Engleski jezik (aktivno korištenje u govoru i pismu)

Njemački jezik (B1 stupanj)

## **NAGRADE**

Ožujak 2009. Dekanova nagrada

Lipanj 2014. ESH-ISH Travel Grant, European Society of Hypertension za prezentaciju postera pod nazivom „Blood pressure differences between haemodialysis patients and renal transplant recipients“ na Joint Meeting ESH-ISH Hypertension Athens 13th-16th June 2014.

## EDUKACIJE I SUDJELOVANJA

Lipanj 2014. 24th ESH-ISH Hypertension, poster prezentacija i travel grant, Atena, Grčka

Travanj 2017. „Hands on“ trening: Klinička prehrana, Klinički bolnički centar Zagreb

Rujan 2018. Tečaj 1. kategorije „Ultrasonografska dijagnostika abdomena“, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

Travanj 2018. Praktična znanja za studente, aktivni sudionik-predavač Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Listopad 2018. 7. Hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem DiaTransplant 2018., oralna prezentacija u skupini mlađih znanstvenika s osvojenom nagradom, Opatija, Hrvatska

Listopad 2019. XVIII. Tečaj I. kategorije: Mehanička respiracijska potpora s međunarodnim sudjelovanjem, Opća bolnica Dubrovnik, Hrvatska

Studeni 2019. Multidisciplinarni pristup internističkom bolesniku, aktivni sudionik-predavač, Klinički bolnički centar Split, Hrvatska

Ožujak 2019. Ultrasound in primary, emergency&critical care medicine USLS Winfocus, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Ožujak 2020. Međunarodni tečaj 1. kategorije: Tečaj mehaničke ventilacije Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod, Hrvatska

## DODATNE AKTIVNOSTI

Ljeto 2002, 2003., 2004. i 2005. radila u ugostiteljstvu i turizmu preko student servisa

2003/2004; 2004/2005 demonstratorica na katedrama Građa i razvoj ljudskog tijela 1 i Građa i razvoj ljudskog tijela 2.

2004.-2008. aktivna članica međunarodne studentske organizacije CroMSIC

2004.-2008.volonterka projekta, Teddy Bear Hospital.

## ČLANSTVA

|        |   |
|--------|---|
| 2009.- | Hrvatska liječnička komora (HLK)                                    |
| 2012.- | Hrvatski liječnički zbor (HLZ)                                      |
| 2014.- | Hrvatsko drustvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) |
| 2020.- | Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara (HDND)                |
| 2021.- | European society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN)      |

## ZNANSTVENI INTERESI:

- kronična bubrežna bolest
- klinička prehrana
- intenzivna medicina

**Računalne vještine** 2009. godine položen ECDL tečaj ( European computer driving licence)

## Članci publicirani u časopisima indeksiranim u CC:

1. Ilić T, Gračan S, Arapović A, Capkun V, Subat-Dežulović M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit.* 2011 Jul;17(7):CR355-61.
2. Seasonal Variations of Nutritional Status in Maintenance Hemodialysis Patients. Ilić Begović T, Radić J, Radić M, Kovačić V, Šain M, Ljutić D. *Ther Apher Dial.* 2016 Oct;20(5):468-475.
3. Ilic Begovic T, Radic J, Radic M, Modun D, Seselja-Perisin A, Tandara L. Seasonal variations in nutritional status and oxidative stress in patients on hemodialysis: Are they related? *Nutrition.* 2021 Sep;89:111205

## **Članci publicirani u drugim međunarodno indeksiranim časopisima**

Caktas K., Radic J., Sain M., Ilic Begovic T., Jelicic I., Radic M. Osobitosti nutritivnog statusa bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije lijecenih razlicitim modalitetima nadomjestanja bubrežne funkcije. Acta Med Croatica 2014; 68 (Supl 2): 3-8

### **Sažeci prezentirani na kongresima**

1. Ilić T., Gračan S., Saraga M., Čapkun V., Saraga-Babić M.. „Impact of resistance patterns of uropathogens to antimicrobial prophylaxis” Pediatric Nephrology Mehls, O ; Baum, M (ur.). Heidelberg : Springer, 2009.
2. Ilić Begović T, Radić J., Šain M., Kovačić V., Borić-Škaro D., Radić M. „Blood pressure differences between haemodialysis patients and renal transplantat recipients“ Journal of Hypertension, Volume 32, Suppl 1, PP 12.13, e263, 2014
- 3 .Sain M., Radić J., Kovačić V., **Ilić Begović T.** “Arterial hypertension in elderly and very old patients on hemodialysis“ Journal of Hypertension, Volume 32, Suppl 1, PP 15.20, e298, 2014
4. Šain M., Radić J., **Ilić Begović T.**, Jeličić I..“ Peritoneal dialysis patients had poorer blood pressure control and used more antihypertensive pills than hemodialysis or kidney transplanted patients“15th Congress of International Society for Peritoneal Dialysis, Madrid Spain 7th-10th September 2014.
5. **Ilić Begović T**, Radić J, Šain M, Mohorović I. Acute renal failure caused with Dobrava virus- Case report. BANTAO Journal.2015; 13(Supp 1):19.
6. **Ilić Begović T**, Radić J, Šain M, Kovačić V, Marelja I. Age differences in nutritional status between haemodialysis patients during first year of haemodialysis. BANTAO Journal. 2015; 13(Supp 1):72.

7. Radić J, Pandžić K, **Ilić Begović T**, Šain M, Kovačić V. Influence of diabetic status before and after kidney transplantation on infective complication during first year after kidney transplantation. BANTAO Journal. 2015; 13(Supp 1):61-62.
8. Radic J, Radic M, Jelicic I, **Ilic Begovic T**. Malnutrition among dalmatian maintenance haemodialysis patients. Clinical Nutrition. 2016: 35: S84-S85. (Sažetak u CC časopisu)
9. Radic J, **Ilic Begovic T**, Tandara L, Srđelić A, Radić M. Is higher body mass index reflection of better nutritional status in dialysis patients? Clinical Nutrition. 2016;35: S85. (Sažetak u CC časopisu)
10. Radic J, **Ilic Begovic T**, Tandara L, Ljutic D. Is there difference in nutritional status between Dalmatian haemodialysis and peritoneal dialysis patients? EuroPD book of abstracts Dublin, 2017. page 63.
11. Radic J, **Ilic Begovic T**, Tandara L, Ljutic D. Oscillations of nutritional status in Dalmatian peritoneal dialysis patients - a pilot study. EuroPD book of abstracts Dublin, 2017. page 88.
12. Radić J, **Ilić Begović T**, Tandara L, Modun D. Correlation of nutritional status markers with arterial stiffness in mainentance hemodialysis patients - a pilot study. Abstract book - 7th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy, DiaTransplant 2018, Opatija, Croatia, October 11-14, 2018. (12)
13. Radić J, **Ilić Begović T**, Tandara. Gender differences in nutritional status among dialysis patients, Abstract book - 7th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy, DiaTransplant 2018, Opatija, Croatia, October 11-14, 2018.(41)

## **11. PRIVITCI**

Dijalizno-malnutričijski upitnik

Malnutričijsko inflamacijski upitnik

Ime i prezime:

Datum:

| TV (cm) | SUHA TT<br>(kg) | AMPUTACIJA | DIJABETES | DIUREZA<br>(ml/dan) | DIJALIZIRA SE<br>(tjedno/sat) | VENSKI<br>PRISTUP |
|---------|-----------------|------------|-----------|---------------------|-------------------------------|-------------------|
|         |                 |            |           |                     |                               |                   |

## TIJEKOM DANAŠNJE DIJALIZE

| DIJALIZATOR | OTOPINA | VRSTA<br>DIJALIZE<br>(HD/ HDF) | PROTOK<br>KRVI<br>(ml/min) | NATRIJ | HEPARIN |  |
|-------------|---------|--------------------------------|----------------------------|--------|---------|--|
|             |         |                                |                            |        |         |  |
| TRAJANJE HD | UF (ml) | Kumulativni<br>volumen krvi    |                            | EDEMI  |         |  |

### **POSLJEDNJA 3 MJESECA**

| PROMJENA TEŽINE | OPĆE STANJE | 0 - asimptomatski (potpuno aktivan)<br>1 - simptomatski, (ograničen u napornim fizičkim aktivnostima<br>2 - simptomatski, < 50% vremena tijekom dana provodi u krevetu<br>3 - simptomatski, >50% vremena provodi u krevetu, ali nije vezan za krevet<br>4 - vezan za krevet | Ostale primjedbe |
|-----------------|-------------|---|------------------|
|                 |             |   |                  |

1 – nikad, 2 – ponekad, 3 – rijetko, 4 – često, 5 – gotovo uvijek

| PAD TLAKA | GRČEVI | PREKOMJERNO<br>DONOSI | DODATNA HD | NE DOLAZI NA<br>DIJALIZU | KASNI NA<br>DIJALIZU | RANIJE SE<br>ISKLJUČUJE |
|-----------|--------|-----------------------|------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|
|           |        |                       |            |                          |                      |                         |

Ocijeniti 1 – 5 (VEĆE JE GORE)

| POTHRANJENOST | SVRBEŽ | SURADNJA |   |   |   |   |
|---------------|--------|----------|---|---|---|---|
| —             | —      | —        | — | — | — | — |

| Sveobuhvatni malnutričijsko inflamacijski score (MIS)   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>(A) OSOBNA ANAMNEZA :</b>  |  |  |   |
| <b>1-Promjene suhe težine na kraju dijalize (sveukupna promjena u proteklih 3-6 mjeseci )</b>                                     |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Nema smanjivanja suhe težine niti gubitka težine <0,5 kg  | Minimalni gubitak težine (>0,5 kg ali <1 kg)                   | Gubitak težine više od jednog kg ali <5%                               | Gubitak težine >5%  |
| <b>2-Unos hrane</b>   |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Dobar apetit bez poremećaja unosa hrane   | Ponekad nedovoljan unos čvrste hrane                           | Značajnije smanjen unos, samo tekuća dijeta                            | Samo niskokalorične tekućine do gladovanja                        |
| <b>3- Gastrointestinalni simptomi (GI)</b>  |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Bez simptoma sa dobrim apetitom   | Blagi simptomi, slabiji apetit i povremeno mučnina             | Povremeno povraćanje i blagi GI simptomi                               | Učestali proljevi ili povraćanje ili ozbiljna anoreksija          |
| <b>4- Poremećaj kondicije (u vezi unosa hrane)</b>  |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Normalna ili poboljšana kondicija, dobro se osjeća  | Povremeno poteškoće sa osnovnim kretanjem, često osjećaj umora | Poteškoće sa inače samostalnim aktivnostima (npr. odlazak u kupaonicu) | Vezanost za krevet ili mala do nikakva aktivnost                  |
| <b>5- Komorbiditet uključujući i broj godina na dijalizi</b>  |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Na dijalizi manje od jedne godine, inače zdrav.   | Dijaliza os 1-4 godine, ili blagi komorbiditet (bez MCC)       | Dijaliza >4 godine, ili umjeren komorbiditet (uključujući jedan MCC)   | Svako ozbiljnije stanje, višestruki komorbiditet (2 ili više MCC) |
| <b>(B) FIZIKALNI PREGLED (PREMA SGA KRITERIJIMA):</b>   |  |  |   |
| <b>6- Smanjene masne zalihe ili gubitak potkožnog masnog tkiva (ispod očiju, tricepsu, bicepsu, grudima)</b>                      |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Normalno  | Blago  | Značajno   | Ozbiljno  |
| <b>7- Znakovi mišićne slabosti ( slijepočnice, ključne kosti, skapule, rebra, kvadricepsi, koljena, interosealni mišići šake)</b> |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| Normalno  | Blago  | Značajno   | Ozbiljno  |
| <b>(C) INDEKS TJELESNE MASE:</b>  |  |  |   |
| <b>8- Indeks tjelesne mase: BMI=težina(kg)/visina<sup>2</sup> (m)</b>   |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| BMI≥20 kg/m <sup>2</sup>  | BMI:18-19,99 kg/m <sup>2</sup>                                 | BMI: 16-17.99 kg/m <sup>2</sup>  | BMI<16 kg/m <sup>2</sup>  |
| <b>(D) LABORATORIJSKI NALAZI:</b>   |  |  |   |
| <b>9- Serumski albumin:</b>   |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| ≥ 40 g/L  | 35- 39 g/L   | 30-34 g/L  | <30 g/L   |
| <b>10- Serumski TIBC:</b>   |  |  |   |
| 0   | 1  | 2  | 3   |
| ≥44,75 µmol/L   | 35,8-44,6 µmol/L   | 26,8-35,7 µmol/L   | <26,8 µmol/L  |
| <b>UKUPNI ZBROJ = ZBROJ 10 ELEMENATA (0-30):</b>  |  |  |   |