

# Povezanost stupnja edukacije i stanja uhranjenosti bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom

---

Katalinić, Lea

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:833885>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Katalinić**

**Povezanost stupnja edukacije i stanja  
uhranjenosti bolesnika liječenih  
kroničnom hemodijalizom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Katalinić**

**Povezanost stupnja edukacije i stanja  
uhranjenosti bolesnika liječenih  
kroničnom hemodijalizom**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2023.**

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju

Voditeljica rada: prof.dr.sc. Nikolina Bašić Jukić

*Zahvaljujem svojoj mentorici i učiteljici, prof.dr.sc. Nikolini Bašić Jukić koja me svojim entuzijazmom, strpljivošću i znanjem još kao studenticu uvela u svijet nefrologije i neumornog kliničkog i znanstvenog rada. Puno hvala na poticanju, podršci i vremenu uloženom u otklanjanje svih nedoumica te čitanje i ispravke rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji – mami Agnezi i tati Mariu na razumijevanju, neizmornoj podršci i bezgraničnom strpljenju. Njima i posvećujem ovaj rad.*

# Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Bubreg .....	2
1.1.1.	Anatomija bubrega .....	2
1.1.2.	Fiziologija bubrega.....	2
1.1.3.	Funkcija bubrega.....	3
1.2.	Zatajanje bubrežne funkcije .....	3
1.2.1.	Akutno zatajanje bubrežne funkcije .....	4
1.2.2.	Kronično zatajanje bubrežne funkcije .....	5
1.2.3.	Metode nadomještanja bubrežne funkcije.....	7
1.3.	Dugoročne posljedice kronične bubrežne bolesti i liječenja dijalizom.....	9
1.4.	Proteinsko-energetska pothranjenost u kroničnoj bubrežnoj bolesti – nov čimbenik rizika	10
1.4.1.	Definicije poremećaja stanja uhranjenosti u kroničnih bubrežnih bolesnika.....	12
1.4.2.	Patofiziologija proteinsko-energetske pothranjenosti.....	12
1.4.3.	Kriteriji za postavljanje dijagnoze proteinsko-energetske pothranjenosti.....	15
1.4.4.	Nutritivne preporuke za bolesnike na dijalizi .....	18
1.4.5.	Ispravljanje proteinsko-energetske pothranjenosti.....	21
2.	HIPOTEZA.....	26
3.	CILJEVI RADA.....	27
4.	ISPITANICI I METODE .....	28
4.1.	Ispitanici.....	28
4.2.	Metode .....	28
4.2.1.	Antropometrijsko ispitivanje .....	28
4.2.2.	Uzimanje uzoraka krvi .....	29
4.2.3.	Provođenje upitnika specifično usmjerenog na sociodemografske odrednice ispitanika, svakodnevne prehrambene navike i pridržavanje režima liječenja .....	29
4.2.4.	Specifična nutritivna edukacija.....	30
4.2.5.	Prikupljeni parametri.....	30
4.3.	Etički aspekti istraživanja.....	31
4.4.	Statistička raščlamba .....	32
5.	REZULTATI .....	33
5.1.	Sociodemografske odrednice ispitanika .....	33
5.1.1.	Dob i spol.....	33
5.1.2.	Stupanj obrazovanja .....	33
5.1.3.	Bračni status i broj članova kućanstva .....	35
5.2.	Klinička obilježja ispitanika na početku praćenja .....	37
5.2.1.	Karakteristike osnovne bubrežne bolesti i dijaliznog liječenja .....	37

5.2.2.	Prisutnost tradicionalnih čimbenika rizika.....	38
5.2.3.	Pridružene srčanožilne bolesti.....	39
5.2.4.	Stupanj suradljivosti .....	40
5.2.5.	Stupanj depresije.....	43
5.2.6.	Antropometrijske karakteristike i MIS zbroj .....	47
5.2.7.	Svakodnevne prehrambene navike i specifični problemi ispitanika .....	50
5.3.	Utjecaj ispitivanih karakteristika populacije na stanje uhranjenosti u dugoročnom praćenju... .....	53
5.3.1.	Utjecaj sociodemografskih odrednica na prihvaćanje preporuka i parametre uhranjenosti.....	54
5.3.2.	Utjecaj odrednica specifičnih za dijalizno liječenje na parametre uhranjenosti .....	64
5.3.3.	Povezanost prehrambenih navika i stanja uhranjenosti.....	77
5.3.4.	Povezanost specifičnog problema i stanja uhranjenosti .....	79
5.4.	Ishod bolesnika u dugoročnom praćenju .....	84
6.	RASPRAVA.....	88
7.	ZAKLJUČAK.....	107
8.	SAŽETAK .....	109
9.	SUMMARY .....	110
10.	LITERATURA .....	111
11.	ŽIVOTOPIS .....	127

## **KRATICE**

AT - arterijski tlak

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

EPO - eritropoetin

GF - glomerularna filtracija

AZB - akutno zatajenje bubrega

KZB - kronično zatajenje bubrega

KBB - kronična bubrežna bolest

NBF - nadomještanje bubrežne funkcije

ŠB - šećerna bolest

SŽB - srčanožilne bolesti

AOB - akutno oštećenje bubrega

KDIGO - engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes

AH - arterijska hipertenzija

GNF - glomerulonefritis

ZSKBB - završni stadij kronične bubrežne bolesti

SAD - Sjedinjene Američke Države

NHANES - engl. National Health and Nutrition Examination Survey

HD - hemodijaliza

PD - peritonealna dijaliza

UF - ultrafiltracija

CAPD - engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis

APD - engl. automated peritoneal dialysis

TM - tjelesna masa

MIA - engl. Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome

PEP - proteinsko-energetska pothranjenost

CRP - C-reaktivni protein

STM - „suha“ tjelesna masa

MIS - engl. Malnutrition-Inflammation Score

SGA - engl. Subjective Global Assessment of Nutrition

EBPG - engl. European Best Practice Guideline on Nutrition

ITM - indeks tjelesne mase

ISRNM - engl. International Society of Renal Nutrition and Metabolism  
SHPT - sekundarni hiperparatireoidizam  
PTH - parathormon  
ESPEN - engl. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism  
ONS - engl. Oral Nutritional Supplement (oralni nutritivni nadomjestak)  
IDPN - engl. Intradialytic Parenteral Nutrition  
OV - opseg vrata  
ON - opseg nadlaktice  
OS - opseg struka  
OB - opseg bokova  
OSB - omjer struk/bokovi  
DNT - debljina nabora kože nad tricepsom  
DNS - debljina nabora kože nad skapulom  
TV - tjelesna visina  
BCM - engl. The Fresenius Medical Care Body Composition Monitor  
LTM - engl. lean tissue mass (udio mišićne mase)  
ATM - engl. adipose tissue mass (udio masnog tkiva)  
MMAS-8 - engl. The Morisky Medication Adherence Scale (Produžena Morisky skala)  
BDI - engl. Beck Depression Inventory (Beckova ljestvica depresivnosti)  
AVF - arteriovenska fistula  
CVK - centralni venski kateter  
DN - dijabetička nefropatija  
HA - hipertenzivna bolest bubrega  
PNF - pijelonefritis  
ADPKD - autosomno dominantna policistična bolest bubrega  
VUR - vezikoureteralni refluks  
GUK - glukoza u krvi  
LTI - engl. lean tissue indeks (indeks mišićnog tkiva)  
FTI - engl. fat tissue indeks (indeks masnog tkiva)  
Hgb - hemoglobin  
USRDS - engl. United States Renal Data System  
DOPPS - engl. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study  
QIDS-SR - engl. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report  
WHO - engl. World Health Organization



nPCR - engl. normalized protein catabolic rate

KDOQI - engl. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

## 1. UVOD

Bubrezi su parni vitalni organi zaslužni za održavanje ravnoteže staničnog okoliša ljudskog tijela. Osim što filtriranjem plazme izlučuju razgradne proizvode metabolizma, imaju i ključnu ulogu u nadzoru nad ravnotežom tjelesnih tekućina i elektrolita, održavanju acidobazne ravnoteže, te proizvodnji eritropoetina i kalcitriola. Stoga ne treba iznenaditi činjenica da u slučaju zatajenja bubrežne funkcije život nije bio moguć sve do otkrića metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Koliko je kronična bubrežna bolest važan javnozdravstveni problem u cijelom svijetu govori podatak kako se posljednjih desetljeća usprkos napretku medicine svaka deseta odrasla osoba suočava s nekim od znakova uznapredovale bubrežne bolesti i njenim komplikacijama. Srčanožilne bolesti najčešći su uzrok smrti u skupini bolesnika na dijalizi. Unatoč liječenju tradicionalnih čimbenika rizika poput arterijske hipertenzije, dislipidemije i hipertrofije lijeve klijetke te stalnom napretku dijaliznih tehnika, stopa smrtnosti i dalje ostaje neobjašnjivo visoka. Pothranjenost se nametnula kao jedan od glavnih netradicionalnih čimbenika rizika u razvoju pridruženih bolesti, a u kasnijem stadiju i smrtnosti bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Iako se pravovremenim prepoznavanjem i ranom intervencijom uvelike može doprinijeti preživljenju bolesnika i poboljšanju kvalitete života, ovaj problem ostaje uvelike zanemaren. Stoga je glavni cilj ove disertacije bio istražiti imaju li kontinuirana edukacija usmjerena specifičnim problemima bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom te stalno praćenje pokazatelja uhranjenosti utjecaja na bolju suradljivost, održavanje optimalne razine stanja uhranjenosti i u konačnici na bolje ishode liječenja.

## **1.1. Bubrežni**

### **1.1.1. Anatomija bubrega**

Oba su bubrega, obavijena čvrstom vezivnom čahuricom i masnim tkivom, smještena retroperitonealno uz stražnju trbušnu stijenku, a protežu se od razine prvog do trećeg lumbalnog kralješka. Masa bubrega zdrave odrasle osobe iznosi oko 150 grama, duljine je 10 do 12 cm i širine 5 do 6 cm što bi se otprilike moglo usporediti s veličinom stisnute šake. Hilus bubrega mjesto je na medijalnoj strani, uleknuće kroz koje prolaze bubrežna arterija i vena, limfne žile, živci i mokraćovod. Na presjeku bubrega razlikuju se dva glavna područja – s vanjske strane uočava se kora, dok unutrašnjost čini srž. Srž bubrega podijeljena je na osam do dvadeset piramida čije se baze nalaze na granici s korom i usmjerene su prema bubrežnoj površini, dok vrhovi (papile) okrenute prema sinusima strše u prostor nakapnice, ljevkastog nastavka gornjeg kraja mokraćovoda [1].

### **1.1.2. Fiziologija bubrega**

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron, a svaki se bubrežni sastoji od otprilike milijun nefrona. Nefron sačinjavaju glomerularno kapilarno klupko i mreža kanalića. Glomerularno klupko okružuje dvostruka Bowmanova čahura u kojoj se nakuplja filtrat. Filtrirana tekućina potom odlazi u sustav kanalića gdje se odvija reapsorpcija elektrolita, tekućine i otopljenih tvari. Sustav kanalića započinje proksimalnim kanalićem koji se nastavlja u Henleovu petlju sastavljenu od silaznog i uzlaznog kraka, a potom distalnim kanalićem na koji se nastavljaju sabirne cijevi koje se kroz vrške papila ulijevaju u bubrežnu nakapnicu i mokraćovod. S obzirom da bubrežni ne može obnavljati nefrone, njihov gubitak je nenadoknadiv i nepovratan. Broj funkcionalnih nefrona smanjuje se uslijed bubrežnog oštećenja ili bolesti, ali je i fiziološka pojava tijekom procesa starenja – tako je poznata činjenica da se nakon 40. godine života broj nefrona svakih deset godina smanjuje za približno 10% [2].

Bubrežna opskrba krvlju je jedinstvena i sačinjavaju je dvije serijski spojene kapilarne mreže – glomerularne i peritubularne, a protok krvi kroz bubrege iznosi oko 22% srčanog minutnog volumena (otprilike 1100 ml/min). Bubrežna arterija ulazi u bubrežni kroz hilus nakon čega se sve više grana dajući interlobarne, arkuatne i interlobularne arterije te aferentne arteriole koje se nastavljaju u glomerularne kapilare. U glomerularnoj kapilarnoj mreži dolazi do filtriranja velike količine tekućine i otopljenih tvari čime započinje proces stvaranja mokraće. Distalni krajevi kapilara u svakom se glomerulu udružuju čineći eferentnu arteriolu. Tim se putem

glomerularni filtrat isplavljuje u mrežu peritubularnih kapilara koje okružuju bubrežne kanaliće. Peritubularne kapilare nastavljaju se u žile venskog sustava tvoreći interlobularne, arkuatne i interlobarne vene te u konačnici bubrežnu venu [3].

### **1.1.3. Funkcija bubrega**

Bubrezi imaju tri osnovne funkcije: ekskrecijsku, metaboličku i endokrinu funkciju. Osnovna funkcija bubrega je ekskrecijska i podrazumijeva odstranjivanje otpadnih tvari unesenih u organizam ili nastalih metabolizmom što je neophodno za održavanje ravnoteže elektrolita i tekućina te za regulaciju arterijskog tlaka (AT) [2].

Druga važna funkcija bubrega je metabolička, odnosno održavanje acidobazne ravnoteže izlučivanjem kisele ili bazične mokraće. Kako u tijelu svakog dana metabolizmom bjelančevina nastane oko 80 mmol nehlapljivih kiselina, izlučivanje bubrezima čini glavni put njihova odstranjivanja iz organizma. Istovremeno, bubrezi moraju spriječiti gubitak hidrogenkarbonatnih iona te su sposobni reapsorbirati gotovo svu količinu hidrogenkarbonata održavajući time glavni puferski sustav izvanstanične tekućine. Već i diskretni poremećaji acidobazne ravnoteže mogu dovesti do klinički značajnih poremećaja koji mogu ugroziti život bolesnika [2,3].

Treća važna funkcija bubrega je endokrina funkcija. Bubrežni proizvodi nekoliko hormona koji djeluju na različita tkiva i organe. Unutar jukstaglomerularnih stanica aferentnih arteriola stvara se renin, čime se pokreće sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) izuzetno važan u regulaciji AT djelujući na sistemsku vazokonstrikciju i zadržavanje natrija i vode. Sljedeći važan hormon je eritropoetin (EPO), glikoprotein neophodan za održavanje odgovarajuće hematopoeze. 90% EPO sintetizira se u stanicama nalik fibroblastima u intersticiju bubrega, dok se preostali dio sintetizira u jetri. Stoga se gubitak bubrežne funkcije odražava razvojem anemije uslijed smanjene proizvodnje EPO. Bubrežni je također mjesto gdje se hidroksilacijom u proksimalnim kanalićima stvara aktivan oblik vitamina D, 1,25-dihidroksikolekalciferol, ključan u očuvanju ravnoteže mineralno-koštanog metabolizma [2,3].

## **1.2. Zatajanje bubrežne funkcije**

Svako oštećenje bubrega vodi do nepovratnog gubitka i smanjenja broja nefrona. Preostali funkcionalni nefroni pokušavaju nadoknaditi taj gubitak povećanjem mase nefrona (hipertrofijom) i hiperfiltracijom za čiju je regulaciju odgovoran RAAS. Dugoročna

posljedica ovog kompenzatornog mehanizma jest povećanje metaboličkih potreba i premašivanje mogućnosti opskrbe što dovodi do pokretanja anaerobnih mehanizama, acidoze, stvaranja kisikovih radikala i razvoja ishemije. Sve to u konačnici vodi gubitku kritične mase nefrona i napredovanju oštećenja bubrežne funkcije. Glomerularna filtracija (GF) je osjetljiv pokazatelj bubrežne funkcije i glavni kriterij po kojem se određuje stadij bubrežne bolesti. Kada je bubrežna funkcija oslabljena, akutno ili kronično, oštećeni nefroni ne mogu u potpunosti obavljati svoju ulogu što se očituje smanjenjem GF. Smanjena GF rezultira volumnim opterećenjem i gomilanjem otpadnih produkata metabolizma, prvenstveno ureje i kreatinina, u krvi. Zbog premale koncentracije bikarbonata koji se ne može regenerirati niti sintetizirati *de novo*, razvija se acidoza. Obzirom na središnju ulogu bubrega u održavanju ravnoteže elektrolita postepeno dolazi do nemogućnosti izlučivanja iona poput kalija, natrija i fosfata što dovodi do njihovog nakupljanja. Daljnjim napredovanjem zatajenja bubrežne funkcije produbljuju se anemija te poremećaj mineralno-koštanog metabolizma. Ovisno o vremenskom okviru unutar kojeg je došlo do oštećenja bubrežne funkcije razlikujemo akutno i kronično zatajenje bubrega (AZB, KZB). AZB definirano je naglim smanjenjem bubrežne funkcije i u većini slučajeva je reverzibilno, ukoliko se na vrijeme otkrije i liječi. KZB obilježava nenadoknativ gubitak funkcionalnog tkiva bubrega koji postepeno napreduje sve do završnog stadija kronične bubrežne bolesti (KBB) i početka liječenja nekim od modaliteta nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) [3].

### **1.2.1. Akutno zatajenje bubrežne funkcije**

Naglo nastalo smanjenje GF unutar nekoliko sati ili dana obilježje je AZB, vodeći do poremećaja regulacije tekućine i elektrolita te gomilanja dušičnih supstanci. Najčešće se javlja u jedinicama intenzivnog liječenja, s učestalošću od 20-50% i stopom smrtnosti do 50%. Posebno ranjivu skupinu za razvoj AZB čine bolesnici visoke životne dobi s pridruženim bolestima (šećerna bolest (ŠB), zloćudne bolesti, anemija, dehidracija, od ranije poznata KBB, srčanožilne bolesti (SŽB), bolesti jetre ili pluća) [4-6].

Prema mjestu nastanka uzroke akutnog oštećenja bubrega (AOB) dijelimo na prerenalne, renalne i postrenalne. Do prerrenalnog AOB, najčešćeg u kliničkoj praksi, dolazi u slučaju poremećaja hemodinamike (smanjenja perfuzije bubrega zbog hipovolemije nastale uslijed dehidracije ili krvarenja, ili smanjenja efektivnog volumena krvi uslijed zatajenja srca ili gubitka tekućine u treći prostor). Renalni (intrinzični) AOB nastaje zbog ishemije ili toksičnog učinka različitih tvari te može zahvatiti bilo koji funkcionalni dio bubrežnog tkiva –

glomerule, kanaliće ili krvne žile. Postrenalni AOB posljedica je mehaničke opstrukcije kanalnog sustava, bilo unutarnje ili vanjske [7].

Nekoliko je uvažениh definicija AOB, a prema KDIGO smjernicama (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) temelji se na porastu vrijednosti serumskog kreatinina za  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  unutar 48 sati, ili porastom za  $\geq 1,5$  puta u usporedbi s ishodišnom vrijednosti serumskog kreatinina tijekom 7 dana, ili smanjenjem diureze  $< 0,5$  ml/kg/h u promatranom vremenskom intervalu. Prema tim se parametrima AZB klasificira u tri podstadija (tablica 1) [8].

**Tablica 1.** Klasifikacija AZB prema KDIGO smjernicama (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012.) [8]

Stadij	Serumski kreatinin	Diureza
1.	1,5-1,9x viši od ishodišnog ILI porast za $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$	$< 0,5$ ml/kg/h u 6-12 sati
2.	2-2,9x viši od ishodišnog	$< 0,5$ ml/kg/h u $> 12$ sati
3.	3x viši od ishodišnog ILI porast za $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ ILI početak nadomještanja bubrežne funkcije	$< 0,3$ ml/kg/h u $\geq 24$ sata ILI anurija koja traje $\geq 12$ sati

### 1.2.2. Kronično zatajenje bubrežne funkcije

KZB definirano je padom GF  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine tijekom najmanje 3 mjeseca. Dijeli se u pet stadija temeljem visine GF, i tri stadija temeljem stupnja albuminurije (tablica 2 i 3). Bubrežno oštećenje može se manifestirati isključivo patohistološkim promjenama vidljivim analizom bioptata bubrežnog tkiva, patološkim sedimentom urina te pojavom proteinurije ili eritrociturije, ili pak patološkim izgledom bubrega pri slikovnim dijagnostičkim metodama [9].

**Tablica 2.** Stadiji KZB obzirom na GF prema KDIGO smjernicama (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013.) [9]

<b>Stadij</b>	<b>Glomerularna filtracija (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Opis</b>
<b>G1</b>	>90	Normalna ili visoka
<b>G2</b>	60-89	Blago smanjena
<b>G3a</b>	45-59	Blago do umjereno smanjena
<b>G3b</b>	30-44	Umjereno do teško smanjena
<b>G4</b>	15-29	Teško smanjena
<b>G5</b>	<15	Zatajenje bubrežne funkcije

**Tablica 3.** Stadiji KZB obzirom na albuminuriju prema KDIGO smjernicama (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013.) [9]

<b>Stadij</b>	<b>Albuminurija (mg/dan)</b>	<b>Opis</b>
<b>A1</b>	<30	Normalna do blago povišena
<b>A2</b>	30-300	Umjereno povišena
<b>A3</b>	>300	Teško povišena

KBB je rastući javnozdravstveni problem u cijelom svijetu te polako poprima razmjere epidemije. Ovo ne treba čuditi jer su kronične bolesti, koje u velikoj mjeri pogađaju i bubrege, u današnje vrijeme sve češće. Među najčešćima su ŠB, arterijska hipertenzija (AH) i glomerulonefritis (GNF). Do oštećenja bubrežne funkcije dovode i stenoza renalne arterije, infektivne, opstruktivne i toksične nefropatije, nasljedne bubrežne bolesti, neoplazme poput multiplog mijeloma, amiloidoza i mnoge druge. Bez obzira na uzrok, fibroza preostalog tkiva bubrega dovodi do progresivnog ožiljkavanja i nastanka završnog stadija kronične bubrežne bolesti (ZSKBB) [10-12].

Čimbenike rizika za nastanak KBB možemo podijeliti u dvije skupine. Prva je skupina nepromjenjivih čimbenika rizika - u nju ubrajamo stariju životnu dob, spol i pozitivnu obiteljsku anamnezu. Drugu skupinu čine promjenjivi čimbenici rizika na koje različitim

metodama možemo utjecati, a ovdje ubrajamo ŠB, AH, dislipidemiju, pretilost, pušenje, anemiju, SŽB [13].

KBB napreduje sporo i podmuklo, najčešće gotovo neprimjetno, zbog čega se najčešće otkriva slučajnim nalazom povišenih dušičnih supstanci. Prezentira se lepezom nespecifičnih simptoma poput slabosti, vrućice, mučnine i povraćanja, gubitkom apetita, umorom, manjkom koncentracije i apatijom. Simptomi koji ukazuju na uznapredovalu bubrežnu bolest su neregulirana AH, poliurija, nokturija, pojava perifernih edema ili edema pluća, normocitna anemija, sklonost krvarenju te infekcijama. Često su najizraženiji upravo simptomi one bolesti koja je primarno dovela do oštećenja funkcije bubrega [12].

Usprkos značajnom pobolu kojem doprinosi, podataka o učestalosti KBB i dalje ima vrlo malo. Prema metaanalizi Zhanga i suradnika ona je u općoj populaciji usporediva u različitim dijelovima svijeta [14]. Promatrajući europsku populaciju, učestalost stadija 3-5 iznosila je 4,7-8,1% uz veće zahvaćanje žena (6,2-10,2%) u usporedbi s muškarcima (3,57-7,2%) [15,16,17,18,19,20]. Podaci su bili slični i za Sjedinjene Američke Države (SAD) gdje je učestalost iznosila 4,5% te je također bila izraženija u žena (5,3%) nego li u muškaraca (3,6%). Prema podacima NHANES III studije (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*), učestalost stadija 1-5 u SAD-u je tijekom perioda od 10 godina pokazivala trend porasta (s 14,5 na 16,8%) dok je učestalost stadija 3-5 bila nepromijenjena [21]. Ovi su rezultati bili usporedivi s rezultatima istraživanja usmjerenih na europsku populaciju. U Hrvatskoj od KBB boluje oko 4500 osoba, a prema podacima Hrvatskog registra NBF 930 bolesnika na milijun stanovnika zahtijeva liječenje jednom od metoda NBF [22].

### **1.2.3. Metode nadomještanja bubrežne funkcije**

Bubrežnu funkciju možemo nadomjestiti dijalizom i transplantacijom bubrega. Dijaliza je postupak kojim se uklanjaju štetni produkti metabolizma te višak elektrolita (kalija, fosfata) i vode iz organizma uz istodobnu nadoknadu tvari koje manjkaju (bikarbonati). Razlikujemo dvije vrste dijalize – hemodijalizu (HD) i peritonealnu dijalizu (PD). Početak liječenja je individualan te ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika, a većina bolesnika započinje liječenje dijalizom kada GF padne ispod 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [23].



## Hemodijaliza

HD je metoda NBF koja se temelji na različitom sastavu dviju tekućina – krvi i otopine za dijalizu, odvojene membranom dijalizatora, a molekule u obje tekućine teže izjednačavanju koncentracijskih gradijenata. Zbog razlike u koncentraciji tvari u tekućinama koje su odvojene polupropusnom membranom dolazi do procesa difuzije kojim se tijelo s jedne strane oslobađa viška toksina i elektrolita, a s druge strane nadomješta manjak drugih tvari potrebnih za normalno odvijanje životnih funkcija. Njena učinkovitost ovisi ne samo o koncentracijskom gradijentu i veličini molekula, već i o karakteristikama polupropusne membrane (debljina, površina, broj i veličina pora) te brzini protoka krvi i otopine za dijalizu. Proces ultrafiltracije (UF) pomaže otplavlivanje suvišnih molekula vode, a temelji se na razlici tlakova s obje strane polupropusne membrane. Proces konvekcije pospješuje uklanjanje malih do srednje velikih molekula iz krvi. Kako bi se poboljšala učinkovitost HD, u uporabu se trajno uvode nove membrane i istražuju novi modeli liječenja. Pronalaženje membrana veće biokompatibilnosti pospješuje uklanjanje većih molekula smanjujući pritom izlučivanje citokina, dok novi modeli uređaja za HD omogućuju veću kontrolu izmjene tvari [24].

## Peritonealna dijaliza

PD iskorištava peritoneum kao „endogenu dijaliznu membranu“ zbog specifičnosti građe koja čitavim nizom kapilara u neposrednoj blizini površine sudjeluje u izmjeni otopljenih tvari i tekućine. U peritonealnu šupljinu se putem katetera utiče otopina posebnih svojstava i osmolarnosti čime se omogućuje izmjena otopljenih tvari procesom difuzije i apsorpcije, te uklanjanje viška tekućine procesom UF. Najčešće korišteni oblici PD su kontinuirana ambulantna PD (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD), koja se provodi tri do pet puta dnevno, i automatizirana PD (engl. *automated peritoneal dialysis*, APD) koja se provodi tijekom noći. Iako je glavni nedostatak prema HD ograničena mogućnost uklanjanja molekula male mase, PD zbog svoje kontinuirane naravi ima i brojne prednosti među kojima je bolja ravnoteža u količini izmijenjenih tvari i tekućine. Najvažnija komplikacija ove metode je bakterijski peritonitis. Iako se brзом dijagnozom i pravilnim odabirom antibiotika može uspješno liječiti, ponavljajući peritonitisi dovode do teškog oštećenja peritonealne membrane i u konačnici onemogućavaju nastavak provođenja postupaka. Ostale komplikacije uključuju infekciju izlazišta i tunela katetera, hernije i potkožno curenje („leak“) dijalizata. Najteža, ali i najmanje česta komplikacija jest

sklerozirajući peritonitis. Ovaj proces značajno remeti crijevnu peristaltiku, dovodi do ileusa i pothranjenosti, a može rezultirati i smrtnim ishodom [25].

## **Transplantacija bubrega**

Transplantacija bubrega je zlatni standard u dugoročnom liječenju bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Usporedbom preživljenja bolesnika na listi čekanja i transplantiranih bolesnika, bez obzira na tehnološki napredak i PD i HD, transplantacija se povezuje sa značajno boljim preživljenjem bolesnika. Stoga je svakog bolesnika potrebno individualno razmotriti i temeljito evaluirati kao potencijalnog primatelja organa. Pri tome treba razlikovati apsolutne i relativne kontraindikacije za transplantaciju. Razlika je u činjenici da relativne kontraindikacije mogu biti „revezibilne“ – prikladnim liječenjem i suzbijanjem komplikacija bubrežne bolesti bolesnika se može osposobiti za transplantaciju. U apsolutne kontraindikacije spadaju nedavno preboljele maligne bolesti (uz izuzetak nemelanotičnih lokaliziranih karcinoma kože), aktivne infekcije, teško zatajenje srca i pluća te pozitivna HLA križna proba primatelja bubrega i potencijalnog darovatelja. Relativne kontraindikacije su neriješiva periferna arterijska i koronarna bolest, aktivni hepatitis B i C, poremećaji koagulacije, bubrežne bolesti s rizikom povratka u presadak i ostale aktivne sistemske bolesti koje značajno povećavaju rizik od poslijetransplantacijskog smrtnog ishoda. U relativne kontraindikacije mogu se ubrojiti i psihijatrijska stanja poput demencija i psihoze te nesuradljivost bolesnika [26].

### **1.3. Dugoročne posljedice kronične bubrežne bolesti i liječenja dijalizom**

Iako su sve bolje mogućnosti liječenja raznih aspekata KBB omogućile duže preživljenje, njeno napredovanje prema završnom stadiju neizbježno dovodi do razvoja brojnih izvanbubrežnih manifestacija koje značajno utječu na kvalitetu života i smrtnost ove skupine bolesnika. Komplikacije su posebice vidljive kod bolesnika liječenih dugogodišnjom dijalizom. S dužim vremenom liječenja pojavljuju se i brojni čimbenici koji ograničavaju mogućnost transplantacije kao dugoročnog rješenja za takve bolesnike. Uz to, razvoj poslijetransplantacijskih komplikacija češći je kod bolesnika koji su dugo na listi čekanja čime su primorani na dugotrajno liječenje dijalizom [27,28].

Posebno je važno staviti naglasak na komplikacije SŽB koje su ujedno i najčešći uzrok smrti bolesnika s KBB. Procjenjuje se da je u dobno i spolno usklađenim skupinama učestalost smrti od SŽB u populaciji bolesnika liječenih dijalizom 10-30 puta veća nego u općoj

populaciji. ŠB i AH kao vodeći uzroci KZB same po sebi doprinose njihovom razvoju [27,29]. Bolesnici kod kojih AH nastaje sekundarno, kao posljedica bubrežne bolesti, u većini je slučajeva lošije kontroliraju i zahtijevaju pojačanu terapiju antihipertenzivnim lijekovima [23]. Uremija, anemija, proteinurija i posljedična dislipidemija, povišene vrijednosti faktora zgrušavanja i homocisteina samo su neki od čimbenika s naglašenim aterogenim potencijalom. Opterećenje suvišnom tekućinom s vremenom dovodi do hipertrofije lijeve klijetke i smanjivanja funkcije miokarda te doprinosi razvoju kalcifikacija koronarnih arterija [23,27].

Obzirom na važnu ulogu EPO u hematopoezi napredovanjem KBB pojavljuje se i anemija kojoj doprinosi i smanjena raspoloživost željeza. Njenom pogoršanju pridonose i nakupljeni metabolički produkti koji djeluju na stanice koštane srži usporavajući proizvodnju i sazrijevanje eritrocita. Oslabljena je i funkcija leukocita što bolesnike dodatno izlaže velikom riziku infekcija [30].

Zbog narušene ravnoteže metabolizma kalcija i fosfata te smanjene proizvodnje aktivnog oblika D vitamina dolazi do razvoja bubrežne osteodistrofije karakterizirane jakim bolovima u kostima i zglobovima, patološkim prijelomima, ali i kalcifikacijama mekih tkiva i krvnih žila [27,31,32].

Stečena cistična bolest bubrega karakterizirana je pojavom višestrukih cista u kronično promijenjenim bubrezima, što može dovesti do krvarenja, infekcija i maligne promjene [33]. Ostale češće komplikacije su uremična neuropatija koja može poprimiti raspon od polineuropatije i sindroma nemirnih nogu do razvoja encefalopatije, poremećaj hormonskog statusa, kožne promjene i uremijski svrbež, anoreksija i gubitak tjelesne mase (TM), pleuralni izljevi te amiloidoza uslijed nakupljanja beta 2-mikroglobulina [34,35].

#### **1.4. Proteinsko-energetska pothranjenost u kroničnoj bubrežnoj bolesti – nov čimbenik rizika**

SŽB značajno pridonose pobolijevanju i smrtnosti kroničnih bubrežnih bolesnika. Sa smrtnošću od gotovo 50% ove su bolesti vodeći uzrok smrti u populaciji bolesnika liječenih dijalizom. Iako su patofiziološki procesi remodelacije vrlo slični i međusobno isprepleteni, uobičajena je podjela ovih komplikacija prema kliničkoj slici u dvije velike skupine - bolesti koje primarno utječu na srčani mišić, i bolesti koje dominantno utječu na krvne žile [36-39]. Niz tradicionalnih i netradicionalnih čimbenika rizika doprinosi razvoju komplikacija SŽB u kroničnih bubrežnih bolesnika. Tradicionalni čimbenici rizika dobro su poznati i definirani Framinghamskom studijom te se koriste u predviđanju ishoda koronarne bolesti u općoj

populaciji. Netradicionalnim čimbenicima rizika smatraju se procesi povezani s uremijom čija uloga postaje sve naglašenija s napredovanjem KBB (tablica 4) [36]. Zanimljivo je da su tradicionalni čimbenici rizika dodatno naglašeni u kroničnih bubrežnih bolesnika upravo zbog kliničkih karakteristika spomenute populacije koju velikim dijelom sačinjavaju osobe starije životne dobi oboljele od ŠB i pridruženih srčanožilnih manifestacija. Unatoč velikim naporima koji se ulažu u liječenje tradicionalnih čimbenika rizika te kontinuiranom poboljšanju metoda NBF, stopa smrtnosti ove skupine bolesnika i dalje je izuzetno visoka. Stanje uhranjenosti se pritom nametnulo kao jedan od najsnažnijih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom [39,40].

**Tablica 4.** Povezanost SŽB s različitim čimbenicima rizika u kroničnih bubrežnih bolesnika (Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:1413-18.) [36]

Patologija	Tradicionalni čimbenici rizika	Netradicionalni čimbenici rizika
<b>Kardiomiopatija</b>	Starija dob Arterijska hipertenzija Valvularna bolest Dislipidemija Pušenje Šećerna bolest	Albuminurija Niska GF Anemija Kronična upala Arterioskleroza Hipervolemija Poremećaj metabolizma Ca i P
<b>Ateroskleroza</b>	Starija dob Muški spol Arterijska hipertenzija Šećerna bolest Dislipidemija Pušenje Smanjena fizička aktivnost Hipertrofija lijeve klijetke	Albuminurija Niska GF Anemija Kronična upala Oksidativni stress Disfunkcija endotela Homocistein Lp(a) Proteinsko-energetska pothranjenost Trombogeni čimbenici Aktivnost simpatikusa Metabolički sindrom
<b>Arterioskleroza</b>	Starija dob Muški spol Pušenje Arterijska hipertenzija Šećerna bolest Dislipidemija	Albuminurija Niska GF Disfunkcija endotela Poremećaj metabolizma Ca i P Metabolički sindrom

#### **1.4.1. Definicije poremećaja stanja uhranjenosti u kroničnih bubrežnih bolesnika**

Poremećaj stanja uhranjenosti smatra se jednom od kasnih komplikacija KBB. Bliskim ispreplitanjem pothranjenosti s kroničnom upalom i pridruženim bolestima, a kasnije i čimbenicima specifičnim za dijalizu, dolazi do ubrzane ateroskleroze i razvoja srčanožilnih komplikacija. Ovaj proces objedinjen je u nazivu MIA sindrom (engl. *Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome*) te se smatra jedinim od značajnih pretkazatelja smrtnosti [41].

Iako se prve naznake poremećaja stanja uhranjenosti javljaju već u ranijim stadijima KBB (najčešće u stadiju G3b), nakon početka dijaliznog liječenja on se dodatno produbljuje, posebice nakon gubitka ostatne bubrežne funkcije [42]. O tome dovoljno govori istraživanje Chertowa i suradnika koje je pokazalo kako svaka godina dijaliznog liječenja povećava rizik smrtnog ishoda za 6% [43]. Prema dostupnoj literaturi, u 18-75% bolesnika liječenih dijalizom prati se pojava nekog od znakova pothranjenosti [44]. Šarolikosti rezultata pritom je uvelike doprinijela neprecizna definicija korištenog nazivlja. Kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze poremećaja uhranjenosti u kroničnih bubrežnih bolesnika 2007. godine u praksu je uveden pojam proteinsko-energetske pothranjenosti (PEP) [45].

PEP karakterizira kontinuirani gubitak mišićne mase i visceralnog masnog tkiva što u konačnici dovodi do značajne redukcije cjelokupne energetske pričuve [45]. S duljinom liječenja dijalizom u većine bolesnika se prati progresivan pad antropometrijskih parametara poput TM te udjela masnog i mišićnog tkiva, dok vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i proupalnih citokina rastu. Oba poremećaja doprinose gubitku serumskog albumina, najvažnijeg pretkazatelja ishoda [46,47,48]. Pokretač niza složenih patofizioloških mehanizama koji do toga dovode jest pothranjenost, nemogućnost održavanja odgovarajućeg unosa hranjivih tvari uslijed anoreksije ili dijetetskih restrikcija. Stoga je PEP kliničko stanje neadekvatnog kalorijskog unosa udruženo s dodatno definiranim laboratorijskim i antropometrijskim parametrima. Kaheksija pritom označava najteži stupanj PEP udružen s fiziološkim, metaboličkim, psihološkim i imunološkim poremećajima i propadanjem [48,49].

#### **1.4.2. Patofiziologija proteinsko-energetske pothranjenosti**

Unatoč brojnim istraživanjima još uvijek nije dovoljno razjašnjeno kako je gubitak mišićne mase povezan sa smrtnim ishodom kroničnih bubrežnih bolesnika. Dok je prekomjerna TM u općoj populaciji jasno prepoznata kao tradicionalan čimbenik rizika za razvoj metaboličkog sindroma i SŽB, njezin je učinak u skupini bolesnika liječenih dijalizom

protektivan i kao takav predstavlja jasan primjer takozvane „obrnute epidemiologije“. Navedeno se naziva i hipotezom „vremenskog raskoraka“ (engl. „*time-discrepancy hypothesis*“) što znači da ova skupina bolesnika u relativno kratkom periodu praćenja stradava od posljedica pothranjenosti te kao takva ne doživi mogućnost dugoročnog negativnog utjecaja čimbenika povezanih s pretilošću. Ovakvo „paradoksalno“ ponašanje objašnjeno je povećanim stvaranjem protuupalnih citokina u masnom tkivu osoba s uremijom, koji se svojim učinkom suprotstavljaju negativnim učincima nagomilanih proupalnih čimbenika. Ipak, treba biti svjestan da „prednost“ u preživljenju imaju samo bolesnici s blagim do umjerenim stupnjem pretilosti neovisno o stadiju KBB te tijekom kraćeg vremenskog periodu nakon početka NBF, dok povećanjem duljine liječenja dijalizom ona značajno doprinosi riziku srčanožilne smrti [50].

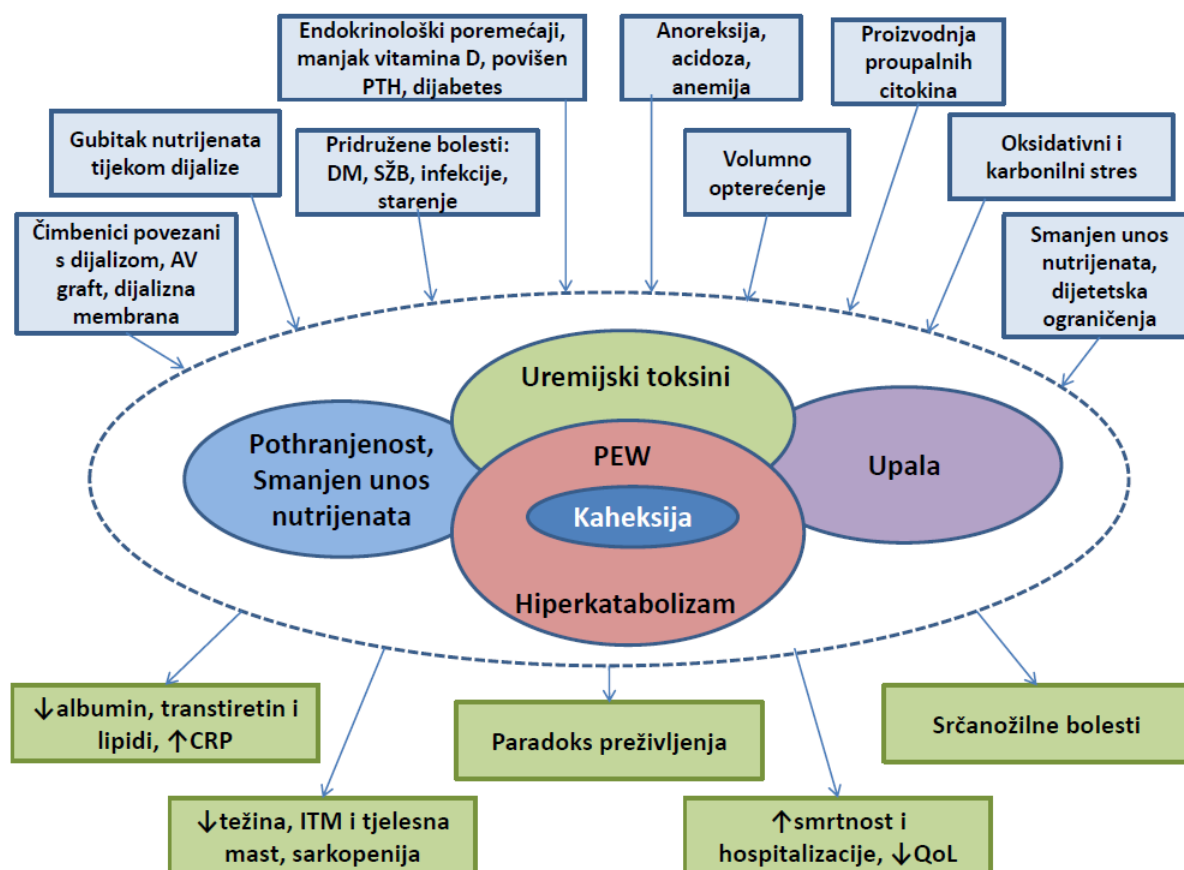
Mehanizmi u podlozi gubitka cjelokupne energetske pričuve su složeni te se ne mogu objasniti isključivo smanjenim unosom nutritivno vrijednih makro- i mikronutrijenata [40]. Uremijom potaknute promjene metabolizma bjelančevina i narušena funkcija probavnog sustava zajedničkim snagama dovode do pogoršanja stanja uhranjenosti i pridonose riziku srčanožilnih i infektivnih komplikacija [51]. Kao jedno od najvećih skladišta glutamina i prolina te veliki proizvođač arginina, serina i tirozina (u manjoj mjeri leucina, treonina i lizina) bubreg je vrlo važan organ u održavanju ravnoteže metabolizma bjelančevina [52,53]. Bubreg utječe i na oksidaciju aminokiselina te sudjeluje u izlučivanju proizvoda njihovog metabolizma. Padom GF dolazi do nakupljanja ovih nusprodukata koji potom doprinose značajnom poremećaju ravnoteže između stvaranja i funkcije bjelančevina [54,55]. Gubitak apetita (anoreksija) je izrazito čest simptom u bolesnika s KBB, a uz mučninu i povraćanje jedan je od prvih simptoma razvijene uremije. Javlja se u 35-50% bolesnika. Smatra se prvim korakom potrebnim za razvoj PEP jer doprinosi spontanom smanjivanju unosa visoko vrijednih hranjivih tvari [56]. Najčešće je posljedica neravnoteže oreksigenih (apetit-stimulirajućih) i anoreksigenih (apetit-inhibirajućih) hormona, nakupljanja uremijskih toksina te poremećaja okusa nastalih uslijed učinka lijekova na okusne pupoljke. Gubitku apetita pridonosi i usporeno pražnjene želuca (gastropareza, posebice značajna u dugogodišnjih dijabetičara), depresija i prisutnost drugih pridruženih sistemskih bolesti [56-58].

Do pojačane energetske potrošnje nadalje dovodi stalna prisutnost kronične upale, jedne od najznačajnijih karakteristika KBB. Serumske koncentracije medijatora akutne faze upale, uključujući proupalne citokine (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF $\alpha$ , IL-8) i CRP, značajno su povišene u bolesnika s KBB. S vremenom se kao odraz poremećaja razvijaju i hipoalbuminija te

hiperferinemija [46,47]. Zbog prekomjernog stvaranja slobodnih radikala kisika i neučinkovitosti zaštitnih mehanizama stanice dolazi do rasplamsavanja oksidativnog stresa i daljnje ozljede tkiva. Nakupljeni citokini, slobodni radikali i ozljeda endotela, metabolička acidoza i poremećaj signalnog puta inzulina značajno ubrzavaju katabolizam bjelančevina, istovremeno inhibirajući njihovu sintezu remećenjem ubikvitinom reguliranog signalnog puta [59]. Sve je više dokaza da reducirana crijevna mikroflora u kroničnih bubrežnih bolesnika dovodi do nakupljanja raznih proupalnih uremijskih metabolita (indoksil-sulfat, amin, amonijak, p-krezil-sulfat i rimetilamin-N-oksidi), dok narušena barijera crijevnog epitela potiče njihovu apsorpciju [60].

Hipermetabolizmu doprinosi i samo liječenje dijalizom. Smatra se da dijalizni postupak pojačava energetske gubitke za dodatnih 12-20%, a spomenuto kataboličko stanje uz pojačanu energetske potrošnje traje i do 2 sata nakon završetka postupka [61]. Svakim postupkom HD u prosjeku se gubi 6 do 12 grama aminokiselina, oko 1-2 grama bjelančevina te 12 do 15 grama glukoze ovisno o karakteristikama dijalizne membrane [62]. Aminokiseline i bjelančevine u jednakom se opsegu gube i provođenjem PD, posebice u epizodama akutnog peritonitisa [63]. Gube se i značajne količine mikronutrijenata, posebice u vodi topivih vitamina poput vitamina C, folne kiseline i vitamina B6 [64]. Stoga se trajnim tehnološkim napretkom nastoji umanjiti negativan učinak dijalize na energetske pričuve. Neke od strategija očuvanja mišićne mase uključuju korištenje biokompatibilnih membrana i ultračistog dijalizata, pridržavanje strogih pravila u pripremi ultračiste vode za dijalizu te češće propisivanje hemodijafiltracije [48].

Udruženi, svi navedeni procesi doprinose gubitku mišićne mase i razvoju PEP, a prikazani su slikom 1. [45,65]



**Slika 1.** Uzroci i posljedice PEP. Iz udžbenika Bašić-Jukić N i sur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, Zagreb 2018. Prilagođeno prema Foque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-398. [45,65]

### 1.4.3. Kriteriji za postavljanje dijagnoze proteinsko-energetske pothranjenosti

Procjena stanja uhranjenosti podrazumijeva kvalitativnu i kvantitativnu procjenu cjelokupne energetske pričuve (udio mišićnog i masnog tkiva u „suhoj“ TM (STM)), status mikronutrijenata (vitamina i minerala) te energetske potreba organizma kako bi se spriječio nastanak PEP [66].

Idealnim biomarkerom mogli bismo smatrati onaj koji ne samo dobro predviđa ishod liječenja, već je jeftin, reproducibilan i lako dostupan, bez mogućnosti utjecaja upale, spola, dobi i sistemskih bolesti na rezultat testa. Do sada nije nađen jedinstven klinički, biokemijski ili nutritivni parametar kojim bi se mogla postaviti definitivna dijagnoza PEP. Stoga se prilikom procjene stanja uhranjenosti bolesnika preporuča korištenje kombinacije različitih antropometrijskih i biokemijskih metoda [45,67,68].



Procjena stanja uhranjenosti obuhvaća [45,65,69,70]:

- definiranje ciljne STM
- određivanje laboratorijskih parametara (albumina, prealbumina, ukupnih proteina, kreatinina i ukupnog kolesterola) kao biljega visceralnih pričuva
- procjenu mišićne mase kao biljega pričuve somatskih bjelančevina
- izračun nutritivnog zbroja (engl. *Malnutrition-Inflammation Score*, MIS, ili *Subjective Global Assessment of Nutrition*, SGA)
- promjene apetita
- procjenu unosa visokovrijedne hrane korištenjem dijetetskog intervjua i različitih upitnika

Procjenu stanja uhranjenosti potrebno je rutinski provoditi u svih bolesnika s KBB uz periodično ponavljanje, posebno u bolesnika kod kojih je započeta nutritivna intervencija ili su tek započeli liječenje dijalizom. Prema preporuci EBPG smjernica (engl. *European Best Practice Guideline on Nutrition*) reevaluacija stanja uhranjenosti u bolesnika mlađih od 50 godina bez znakova pothranjenosti trebala bi se provoditi svakih 6 mjeseci, dok se učestalije reevaluacije (svaka 3 mjeseca) preporučaju u bolesnika starijih od 50 godina, liječenih dijalizom duže od 5 godina te bolesnika sa znakovima PEP kod kojih je bila potrebna nutritivna intervencija [71]. Hospitalno liječeni bolesnici te bolesnici liječeni nadomjesnom prehranom (bilo putem nazogastrične sonde ili intradijalitičkom parenteralnom potporom) predstavljaju skupinu povećanog rizika te do stabilizacije stanja zahtijevaju gotovo svakodnevnu procjenu terapijskog odgovora [72]. Tablicom 5 prikazane su četiri glavne kategorije za procjenu postojanja PEP. Kako bi se postavila dijagnoza potrebno je ispuniti barem tri od četiri predložene kategorije (uz barem jednu potkategoriju iz svake). U optimalnim uvjetima pojava svakog od kriterija trebala bi biti zabilježena tijekom barem 3 ponavljana mjerenja u razmaku od 2 do 4 tjedna [45,65].

**Tablica 5.** Kriteriji za procjenu PEP u bolesnika s KBB. Iz udžbenika Bašić-Jukić N i sur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, Zagreb 2018. Prilagođeno prema Foque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-398. [45,65]

<b>Kriterij</b>
<p><b>Biokemijski parametri</b></p> <p>a) serumska vrijednost albumina &lt;40 g/L u bolesnika na HD  serumska vrijednost albumina &lt;38 g/L u bolesnika na PD i bolesnika s KBB neovisnih o dijalizi</p> <p>b) serumska vrijednost prealbumina &lt;300 mg/L (samo za bolesnike na dijalizi)</p> <p>c) serumska vrijednost kolesterola &lt;2,59 mmol/L</p>
<p><b>Tjelesna masa</b></p> <p>a) ITM &lt;23 kg/m<sup>2</sup></p> <p>b) nenamjerni gubitak STM &gt;5% tijekom 3 mjeseca ili &gt;10% tijekom 6 mjeseci</p> <p>c) ukupna količina masnog tkiva &lt;10%</p>
<p><b>Mišićna masa</b></p> <p>a) gubitak mišićne mase: smanjena mišićna masa &gt;5% tijekom 3 mjeseca ili &gt;10% tijekom 6 mjeseci</p> <p>b) smanjenje opsega nadlaktice &lt;10%</p> <p>c) vrijednost kreatinina</p>
<p><b>Unos hrane</b></p> <p>a) nenamjerno smanjen unos proteina (&lt;1 g/kg/dan za bolesnike na dijalizi, &lt;0,5 g/kg/dan za bolesnike neovisne o dijalizi)</p> <p>b) nenamjerno smanjen unos energije &lt;25 kcal/kg/dan tijekom posljednja 2 mjeseca</p>

Među biokemijskim parametrima vrijednosti albumina u serumu u mnogobrojnim su epidemiološkim studijama pokazale jaku i konzistentnu korelaciju s neželjenim ishodima liječenja u bolesnika na dijalizi [67]. U istraživanju baziranom na populaciji dijaliznih bolesnika u SAD-u svaki pad vrijednosti serumskog albumina za 1 g/dl bio je povezan s 39% višim rizikom srčanožilne smrti. Ipak, samo postojanje snižene vrijednosti albumina mora pobuditi sumnju, ali nikako nije dovoljno za postavljanje dijagnoze [73]. Dodatno ograničenje u uporabi je i uloga albumina kao negativnog proteina akutne faze što otežava interpretaciju rezultata u bolesnika s aktivnom upalom. Prealbumin (transtiretin), ukupni proteini te ukupni kolesterol također su se pokazali korisnima u procjeni stupnja uhranjenosti. Vrijednosti CRP te cirkulirajućih proupalnih citokina poput IL-1 i IL-6 mogu biti trajno povišeni u stanju pothranjenosti te se ne preporučaju u rutinskoj dijagnostici [40].

U svakodnevnom kliničkom radu je vrlo teško procijeniti točnu zastupljenost masnog i mišićnog tkiva u sastavu STM. Kao komplementarne metode koriste se stoga antropometrijske metode te serumska vrijednost kreatinina i nakupljanje proizvoda razgradnje dušičnih tvari. Od dostupnih antropometrijskih metoda indeks TM (ITM) je zbog svoje

jednostavnosti najčešće korišten parametar za procjenu mišićne mase. Prema preporukama ISRNM (engl. *International Society of Renal Nutrition and Metabolism*) nenamjerni gubitak TM (>5% tijekom 3 mjeseca ili >10% tijekom 6 mjeseci) te ITM <23 kg/m<sup>2</sup> nedvojbena su pokazatelji PEP. Glavni nedostatak ITM je nemogućnost razlikovanja nemasne od masne komponente te utjecaj stupnja hiperhidracije na rezultate o čemu je potrebno voditi računa prilikom interpretacije. Obzirom da PEP uključuje smanjivanje i masne komponente energetske pričuva ISRNM je kao dodatni dijagnostički kriterij predložio i zastupljenost udjela masnog tkiva manju od 10% ukupne TM. Procjeni svakako može pomoći i metoda bioelektrične impedancijske spektroskopije [45,65].

Sve spomenute komponente potrebne za postavljanje dijagnoze PEP objedinjene su u dva upitnika za izračun nutritivnog zbroja – MIS i SGA. Korištenjem ovih alata svaki kliničar na brz i jednostavan način može procijeniti stanje uhranjenosti, a dodatnu vrijednost pruža im korištenje dijetetskog intervjua čime se ne samo može steći dojam o uobičajenim prehranbenim navikama bolesnika već se i postaviti sumnja na nenamjerno smanjivanje unosa visokovrijednih hranjivih tvari [39,75].

#### **1.4.4. Nutritivne preporuke za bolesnike na dijalizi**

Dijeta kroničnih bubrežnih bolesnika ubraja se u najkompleksnije i najrigoroznije programe prehrane u suvremenoj medicini. Prve preporuke vezane uz nutritivnu terapiju pojavile su se sredinom 19. stoljeća te se do danas kontinuirano razvijaju i mijenjaju ovisno o napretku tehnologije i vrsti NBF [76]. Bolesnicima je već samim komplikacijama KBB ograničen unos voća, povrća, orašastih plodova, mahunarki, mliječnih proizvoda i cjelovitih žitarica. Nadalje, uz dijalizne dane veže se i smanjen ukupan dnevni energetske unos, najčešće uslijed iscrpljenosti dijalizom, ali i njenog metaboličkog učinka na organizam. Danas se smatra kako bi trebalo težiti unosu sličnom mediteranskoj prehrani za koju je brojnim studijama pokazano da ne samo umanjuje rizik od srčanožilnih komplikacija već i usporava napredovanje KBB. Kako bi se zadovoljile potrebe za svim makro- i mikronutrijentima te spriječio razvoj komplikacija vezanih uz dijalizno liječenje, individualna nutritivna edukacija i praćenje stanja uhranjenosti trebali bi biti sastavni dio multidisciplinarnog liječenja [77,78]. Temeljem rezultata metaboličkih studija o količini energije potrebne za održavanje stabilnog tjelesnog sastava preporučeni dnevni kalorijski unos za bolesnike na dijalizi iznosi 35 kCal/kg za normalno uhranjene bolesnike mlađe od 60 godina te 30-35 kCal/kg za bolesnike starije od 60 godina [79,80].

Osnovni izvor energije čine ugljikohidrati čiji je unos neophodan za očuvanje pričuve bjelančevina. Oni se metabolizmom razgrađuju do glukoze koja je osnovni izvor energije većine stanica te se u obliku zaliha može spremati do 500 grama glukoze i to 300-400 grama u mišićima, a ostatak u jetri. S obzirom da su probavljivi ugljikohidrati osnovni izvor energije, minimalni unos potreban za sprečavanje ketoze u odraslih osoba iznosi 50-100 g/dan. Kako bi se spriječio gubitak bjelančevina u bolesnika na dijalizi preporuka je da 60% njihova ukupnog dnevnog energijskog unosa bude podrijetlom iz ugljikohidrata [45,77-79]. Iako nisu izvor energije, vlakna također imaju značajnu ulogu u organizmu poticanjem peristaltike crijeva, poboljšavanjem funkciju debelog crijeva, snižavanjem razine kolesterola te postprandijalne razine glukoze i inzulina u krvi. Kod svih bolesnika na dijalizi preporuka za unos vlakana iznosi 20-30 g/dan [80]. Kao poseban problem važno je istaknuti unos fruktoze. Metabolizam fruktoze razlikuje se od metabolizma glukoze, a jedan od njegovih produkata je i mokraćna kiselina. Osim s povećanjem mokraćne kiseline, nekontroliran unos fruktoze povezan je i s pojačanom sintezom triglicerida te masnom jetrom. Ona je uz glukozu sastavni dio disaharida saharoze (stolnog šećera), a u prirodi se nalazi i kao monosaharid u voću, medu i nekim vrstama povrća. Pri tome problem ne predstavlja fruktoza koja se prirodno nalazi u voću, već ona u obliku zaslađivača [82].

S obzirom da se nutritivne potrebe mijenjaju tijekom svakog od stadija KBB važno je bolesnicima ustrajno ponavljati terapijske ciljeve i educirati ih o pravilnoj prehrani. Jedna od promjenjivih preporuka je i ona o unosu bjelančevina jer se potreba za njima povećava pri početku dijaliznog liječenja. Bjelančevine su sastavni dio hrane, ali se razlikuju s obzirom na sastav aminokiselina i udio esencijalnih aminokiselina. Hrana životinjskog podrijetla u svom sastavu ima visoki udio bjelančevina i sadrži sve esencijalne aminokiseline te se zato naziva visokovrijednom, potpunom hranom. Udio bjelančevina u hrani biljnog podrijetla značajno varira, a na njega dodatno utječe i sam način prerade što svakako može modificirati njihova svojstva i kvalitetu. Velik udio bjelančevina sadrže orašasti plodovi, mahunarke i određeni proizvodi od žitarica. Kod klinički stabilnih bolesnika preporučena je unos bjelančevina 1,2–1,5 g/kg/dan. Kako bi se spriječila negativna ravnoteža dušika važno je osigurati dovoljnu količinu svih esencijalnih aminokiselina tako da najmanje 50% unesenih bjelančevina bude visoke biološke vrijednosti. Ovo je također važno iz razloga što razgranate aminokiseline dokazano povećavaju želju za hranom u bolesnika na dijalizi [83].

Masti uz ugljikohidrate predstavljaju važan izvor energije i esencijalnih masnih kiselina te su neophodni za apsorpciju vitamina topljivih u mastima. Ukupan unos masti trebao bi iznositi 25-30% od ukupnog dnevnog kalorijskog unosa pri čemu bi, ovisno o sastavu, unos jednostruko

nezasićenih masnih kiselina trebao biti do 20%, a višestruko nezasićenih do 10% unosa. Unos zasićenih masti trebao bi biti manji od 7%, trans-masnih kiselina manji od 1%, a ukupan unos kolesterola do 200 mg/dan [84]. Rezultati brojnih studija ukazali su na nedvojbenu korist od zamjene zasićenih masnih kiselina onim jednostruko i višestruko nezasićenim. Ukoliko se samo 5% energije podrijetlom iz zasićenih masnih kiselina zamijeni onim jednostruko i višestruko nezasićenim, rizik razvoja srčanožilnih komplikacija može se umanjiti za čak 42%. Potonje djeluje povoljno na profil kolesterola i triglicerida, ali i razinu CRP. Stoga se stabilnim dobro uhranjenim bolesnicima na dijalizi bez pridruženih srčanožilnih komplikacija dva puta tjedno preporuča konzumacija hrane koja je izvor  $\Omega$ -3 masnih kiselina (najčešće je to plava masna riba) [85-87].

Prilagodba unosa tekućine i natrija individualna je i iznimno važna radi što uspješnije kontrole simptoma hiperhidracije, između ostalog edema i nekontrolirane AH. Uglavnom se teži cilju unosa ne većem od 1,0 L + volumen urina u 24 sata, što bi dovelo do interdijalitičkog donosa od 2-3 kg (tj. porasta ne većeg od 3-5% od STM). Preporučeni unos natrija iznosi 2 g/dan (90 mmol) [88,89].

Za većinu bolesnika ograničenje unosa kalija jedan je od glavnih problema s kojim se suočavaju tijekom liječenja. S jedne strane preporuča im se održati unos voća i povrća kao važnog izvora vitamina, minerala i vlakana, no s druge strane ono je i bogat izvor kalija [88,89]. Ostali učestalo korišteni izvori su orašasti plodovi, sjemenke, cjelovite žitarice i čokolada, a vrlo često se nalazi „skriven“ u različitim zamjenama za sol te biljnim ili multivitaminskim dodacima. Jednim postupkom HD gubi se 70-150 mmol kalija, no važno je imati na umu činjenicu da se serumska razina kalija može relativno brzo promijeniti ovisno o potrebama organizma. Općenita je preporuka da se bolesnicima na dijalizi ograniči unos kalija na manje od 2000-2500 mg/dan (1 mmol), što bi u idealnim uvjetima trebalo biti pravilno raspoređeno kroz dan [77,79]. Obzirom da se ne samo odabirom već i pravilnom pripremom (namakanje, kuhanje) prehrambenih namirnica može smanjiti udio kalija u hrani potrebno je trajno educirati i pratiti bolesnike [90].

Gubitak mikronutrijenata, vitamina i minerala neophodnih za normalno odvijanje metaboličkih funkcija stanica vrlo je čest, ali zanemaren problem u kroničnih bubrežnih bolesnika. U bolesnika na HD najčešće je zabilježen nedostatak vitamina B6, folne kiseline i vitamina C jer se uklanjaju postupkom dijalize. Vitamini topivi u mastima poput vitamina A i E se dijalizom ne odstranjuju iz organizma te se njihova razina s vremenom uglavnom povećava [88,91]. Smanjene razine kalcitriola praćene su razvojem sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) [92]. Aktivni oblik vitamina D može se nadomjestiti oralnim

putem ili parenteralno na kraju postupka dijalize kako bi se učinkovito suprimirala proizvodnja parathormona (PTH) [93]. Neželjen učinak ove terapije jest povećanje apsorpcije kalcija i fosfora u gastrointestinalnom sustavu. Mnogi minerali i elementi u tragovima vezani su uz bjelančevine tako da na njihovu razinu utječe dominantno uremija, dok je gubitak tijekom same dijalize minimalan. Najčešće su u neravnoteži uz fosfor, cink, selen, bakar, magnezij, željezo i kalcij [88,91].

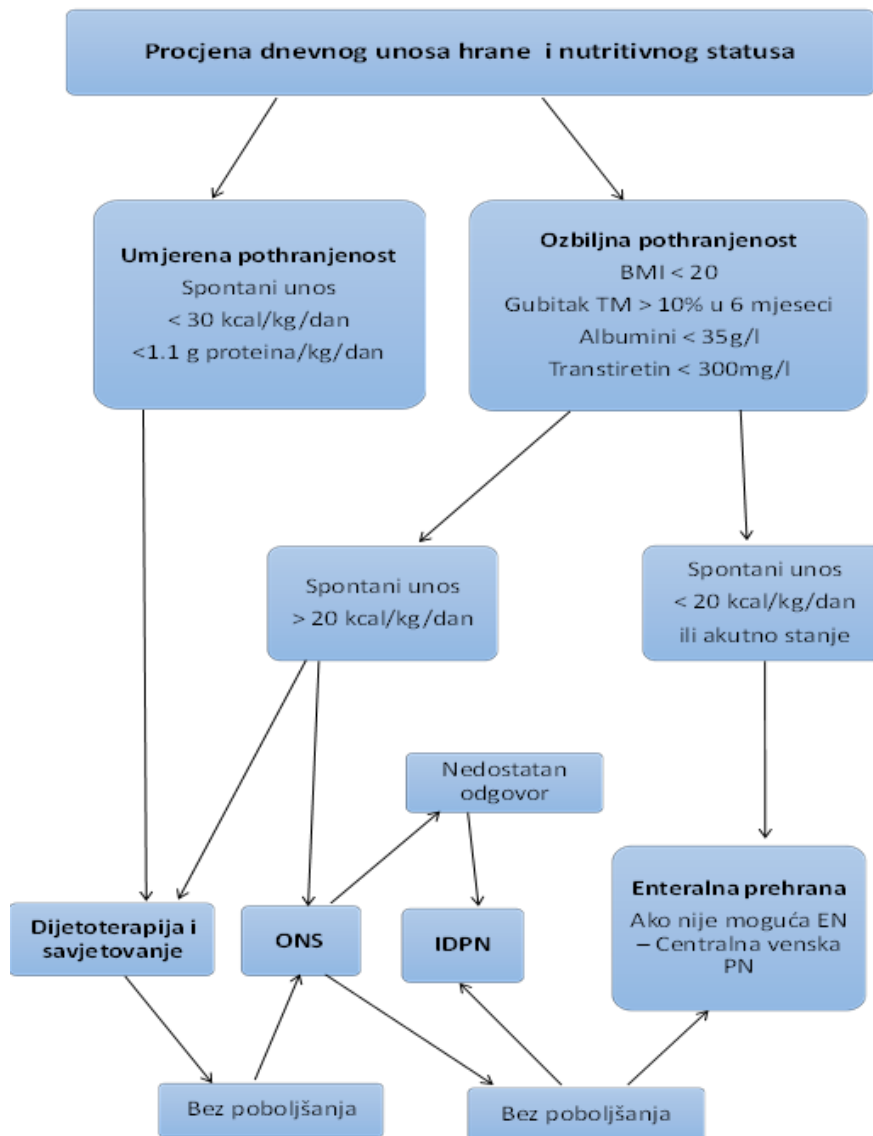
Željezo ima esencijalnu ulogu u mnogim metaboličkim procesima. U bolesnika na dijalizi čest je nedostatak uslijed smanjene dostupnosti feritina, čestog uzorkovanja krvi te intestinalnih gubitaka i gubitaka vezanih uz dijalizu [94]. Kako bolesnici s KBB putem hrane ne mogu unijeti preporučenu količinu željeza, a nadomjesna terapija oralnim pripravcima nema većeg uspjeha zbog loše apsorpcije, najčešće se pribjegava parenteralnoj nadomjesnoj terapiji za vrijeme postupka HD [95].

Sve veće spoznaje o povezanosti poremećaja osi kalcij-fosfor-PTH i nastanka kalcifikacija krvnih žila samo su produbile problem pothranjenosti dodatno osiromašujući jelovnike bolesnika na dijalizi [76,96]. Zbog reducirane GF, najčešće u stadiju G3 KBB, dolazi do smanjene ekskrecije fosfora i smanjene proizvodnje kalcitriola, aktivnog oblika vitamina D. Postepeno dolazi do smanjivanja razine kalcija u krvi što doprinosi mobilizaciji pričuva kalcija iz kostiju, i rezultira razvojem renalne osteodistrofije [31,32,64]. Fosfor se prirodno nalazi u hrani bogatoj bjelančevinama, no on je nažalost i sastavni dio mnogih aditiva i konzervansa (fosfati i polifosfati, fosforna kiselina). Hrana životinjskog podrijetla uključuje mlijeko i mliječne proizvode, meso i ribu, a od hrane biljnog podrijetla to su mahunarke, orašasti plodovi i čokolada. Kod procjene apsolutnog sadržaja prehrambenog fosfora, treba uzeti u obzir kemijsku strukturu (organski prema anorganskom), podrijetlo (životinjski nasuprot biljnom) i omjer fosfornog proteina [78,97,98]. Strategija u kroničnih bubrežnih bolesnika sastoji se od preporuke da se kroz unos hrane bogate visokovrijednim bjelančevinama unese najviše fosfora, uz ograničenje unosa na 800-1000 mg/dan te uvođenje vezača fosfata uz obroke ukoliko je potrebno [71,77]. Posebnu pažnju treba obratiti na hranu koja je bogata fosforom, a u svom sastavu nema bjelančevine. To su ponajprije bezalkoholni gazirani napitci koje treba izbjegavati [98].

#### **1.4.5. Ispravljanje proteinsko-energetske pothranjenosti**

Obzirom da brojni čimbenici utječu na stanje uhranjenosti i metabolički status u kroničnih bubrežnih bolesnika potrebna je kombinacija različitih strategija u liječenju PEP. Nutritivno savjetovanje potrebno je kako bi se oblikovao, a potom i proveo specifičan plan

liječenja. Uz nutritivne preporuke i edukaciju plan liječenja mora sadržavati individualno prilagođenu terapiju dijalizom i ustrajno ponavljanje terapijskih ciljeva što je posebice važno u starijih bolesnika. Plan liječenja prikazan je algoritmom izrađenim prema ESPEN smjernicama (engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, slika 2) [45,65].



**Slika 2.** Algoritam nutritivne potpore. Iz udžbenika Bašić-Jukić N i sur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, Zagreb 2018. Prilagođeno prema ESPEN smjernicama. [45,65]

Naizgled jednostavna, a izuzetno važana mjera u nutritivnoj terapiji jest uvođenje obroka tijekom postupka HD. Time se s jedne strane provodi edukacija uz demonstraciju kvalitetnih namirnica koje je poželjno koristiti u svakodnevnoj prehrani, dok s druge nutritivno bogat obrok tijekom dijalize može povećati želju za hranom, smanjiti katabolički efekt dijalize i poboljšati energetska ravnotežu [99,100]. Specifična terapijska intervencija u obliku

artificijelnog hranjenja odnosno enteralne i/ili parenteralne prehrane nezaobilazan je dio liječenja bolesnika koji peroralnim putem nisu u mogućnosti zadovoljiti povećane dnevne energetske i nutritivne potrebe [69,76,101]. Svaka od navedenih mjera (pojačavanje peroralnog unosa hrane, oralni nutritivni nadomjesci (engl. Oral Nutritional Supplement, ONS), te enteralni i parenteralni nadomjesci) imaju svoje prednosti i nedostatke koji su prikazani tablicom 6 [65,76].

**Tablica 6.** Prednosti i nedostaci različitih nutritivnih intervencija u bolesnika na dijalizi. Iz udžbenika Bašić-Jukić N i sur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, Zagreb 2018. Prilagođeno prema Piccoli GB, Moio MR, Fois A i sur. The Diet and Hemodialysis Dyad: Three Eras, Four Open Questions and Four Paradoxes. A Narrative Review, Towards a Personalized, Patient-Centered Approach. Nutrients 2017;9:372. [45,76]

<b>Intervencija</b>	<b>Prednost</b>	<b>Nedostatak</b>
<b>Povećanje količine/kvalitete hrane</b>	Obrok za vrijeme dijalize poboljšava stupanj uhranjenosti	Teško ju je provesti ukoliko je prisutna pothranjenost povezana s upalnim procesima i aterosklerozom
<b>Nutritivni nadomjesci</b>	Sastavom prilagođeni dijaliznim bolesnicima, mogu biti od velike koristi tijekom liječenja	Mogu umanjiti želju za hranom, te tijekom duljeg vremenskog razdoblja dovesti do zasićenja
<b>Enteralni ili parenteralni nadomjesci</b>	Mogu pomoći kod pojačanih gubitaka u akutnim stanjima, posebice ukoliko prethodne intervencije ne dovedu do rezultata	Mogu umanjiti unos hrane i povećati potrebu za unosom tekućine, kod dugog provođenja često dovode do dodatnih metaboličkih poremećaja

Prvi izbor u liječenju kada se spontani kalorijski unos u pothranjenih bolesnika nakon opetovanog nutritivnog savjetovanja ne uspije povećati na više od 20 kCal/kg/dan i bjelančevina na više od 0,8 g/kg/dan jest uvođenje enteralnog nadomjesnog pripravka. Enteralna prehrana podrazumijeva peroralni unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih pripravaka te unos korištenjem hranidbenih sondi, u želudac, dvanaesnik ili jejunum [69]. ONS su posebno osmišljeni visokoenergetski, polimerni pripravci čiji sastav zadovoljava potrebe bubrežnih bolesnika, istovremeno omogućujući unos dodatnih 7-10 kCal/kg/dan uz 0,3-0,4 grama bjelančevina/kg/dan. Ovakvi pripravci u malom volumenu sadrže visok udio



bjelančevina, standardne količine minerala, vitamina i oligoelemenata, i zanemariv udio kalija, fosfora i natrija. Glavni nedostatak ovih pripravaka jest zasićenje koje se javlja tijekom njihova uzimanja, stoga je dobro povremeno promijeniti korištenu formulaciju [77,102].

Meta-analiza Strattona i suradnika pokazala je da uvođenje enteralnog hranjenja uz dijetoterapiju brže i učinkovitije povećavaju kalorijski unos kao i razinu serumskog albumina za 2,3 g/L [103]. Niz provedenih studija također je pokazao da je primjena ovih pripravaka osim utjecaja na vrijednost serumskog albumina pozitivno utjecala i na antropometrijske parametre te na smanjenje potrebnih doza EPO [104,105]. Kod bolesnika s teškim stupnjem pothranjenosti potrebno je paziti na nastanak „refeeding“ sindroma, opasnog i potencijalno fatalnog metaboličkog poremećaja uslijed kojega dolazi do naglog pomaka tekućine, natrija, kalija, magnezija i fosfora u stanice. Stoga je kod posebno rizičnih bolesnika potrebno postupno povećavati energetske unos uz dodatnu nadoknadu elektrolita i mikronutrijenata te pomno kliničko i laboratorijsko praćenje [65,101].

Ukoliko u bolesnika dođe do razvoja težeg stupnja PEP ili kaheksije sljedeći korak u liječenju jest uvođenje enteralne prehrane putem hranidbene sonde ili pak parenteralne prehrane (same ili u kombinaciji s ONS) [101,106,107]. Ovo je ujedno najzahtjevniji oblik nutritivne potrebe te zahtijeva pomno planiranje provođenja i praćenja bolesnika obzirom na ograničenost pridruženim komplikacijama liječenja. Parenteralna prehrana je oblik nutritivne nadomjesne terapije kojim se krvotokom putem nadoknađuju svi makronutrijenti (glukoza, lipidi i aminokiseline), voda, elektroliti i mikronutrijenti (vitamini i elementi u tragovima). Kod bolesnika na HD parenteralna prehrana se aplicira kontinuirano tijekom postupka putem venske dijalizne linije u cikličkim intervalima, uglavnom 3 puta tjedno kao intradijalitička parenteralna prehrana (engl. *Intradialytic Parenteral Nutrition*, IDPN). Time se osigurava dodatnih 30-60 g aminokiselina i 800-1200 kCal tri puta tjedno. Standardnim formulama mogu se dodati otopine vitamina i minerala, obavezno uz dodatak natrija kako bi se izbjegla hiponatrijemija (75 mmol Na<sup>+</sup> na 1 L otopine) [54,101,106,107]. U glavne prednosti ove terapijske strategije spadaju jednostavnost primjene koja je neovisna o apetitu, lako uklanjanje suvišnog volumena te mogućnost individualne prilagodbe sastava potrebama samog bolesnika. Prema dostupnoj literaturi primjena parenteralne potpore može značajno smanjiti katabolizam bjelančevina, normalizirati amino-profil i poboljšati stanje uhranjenosti bolesnika na dijalizi [106,107]. Međutim, kod pothranjenih bolesnika koji su primali parenteralni nadomjesni pripravak tijekom godinu dana u dvogodišnjem praćenju nije došlo do poboljšanja preživljenja što ukazuje na važnost pravovremene intervencije kod ove zahtjevne skupine bolesnika [108].

Sve veći broj istraživanja ukazuje na važno mjesto tjelovježbe u liječenju bolesnika na dijalizi [109]. Uz narušeno stanje uhranjenosti tjelesna neaktivnost navodi se kao drugi važan uzrok smanjene funkcionalnosti kroničnih bubrežnih bolesnika. Smatra se da stupanj aktivnosti opada za 3,4% svaki mjesec liječenja dijalizom, dok rizik neželjenog ishoda raste za 62% godišnje [110]. Do smanjene tjelesne aktivnosti dovode ne samo ranije spomenuti neželjeni učinci dijalize, već i sami simptomi KBB (malaksalost, slabost i kronična iscrpljenost) te postepeno napredovanje pridruženih bolesti. Napredovanjem KBB stvara se začarani krug u kojem bolesnici s jedne strane postaju sve manje aktivni, dok s druge strane neprekidno gube mišićnu masu i razvijaju klinički očitu sarkopeniju. Sve to rezultira stalno prisutnim umorom, gubitkom snage i fizičke funkcionalnosti [111,112]. Kod provođenja tjelovježbe moraju se slijediti određena pravila – povećanje aktivnosti mora biti postupno i individualno prilagođeno svakom bolesniku te uključivati aerobne vježbe, vježbe otpora i fleksibilnosti. Krajnji cilj trebao bi biti postizanje 30 minuta umjerene tjelesne aktivnosti 5 puta tjedno. Stupanj motiviranosti i suradljivosti te fizička sprema mogu se povećati i provođenjem intradijalitičke tjelovježbe u okviru dijaliznog centra. Radi se o provođenju demonstriranih vježbi u kontroliranim uvjetima tijekom samog postupka dijalize. Ovime se povećava opskrbljenost mišića krvlju uz povećanje kvalitete mišićnih vlakana što dodatno sprečava gubitak bjelančevina dijalizom [113-115].

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza našeg istraživanja je da viši stupanj obrazovanja i kontinuirana edukacija usmjerena prema specifičnim problemima bolesnika liječenih kroničnom HD te stalno praćenje pokazatelja uhranjenosti dovode do povećanja suradljivosti i održavanja optimalne razine stanja uhranjenosti.

### **3. CILJEVI RADA**

Temeljni cilj predloženog istraživanja jest istražiti povezanost stupnja edukacije s prehrambenim navikama i stanjem uhranjenosti bolesnika liječenih metodom kronične HD. Specifični ciljevi su sljedeći:

1. Odrediti povezanost stupnja edukacije i interdijalitičkog donosa te postizanja optimalne doze dijalize
2. Prepoznati ključne probleme s kojima se kronični bubrežni bolesnici suočavaju tijekom liječenja dijalizom
3. Ispitati utjecaj sociodemografskih odrednica na prehrambene navike i stanje uhranjenosti, a samim time i na ishod liječenja.

## **4. ISPITANICI I METODE**

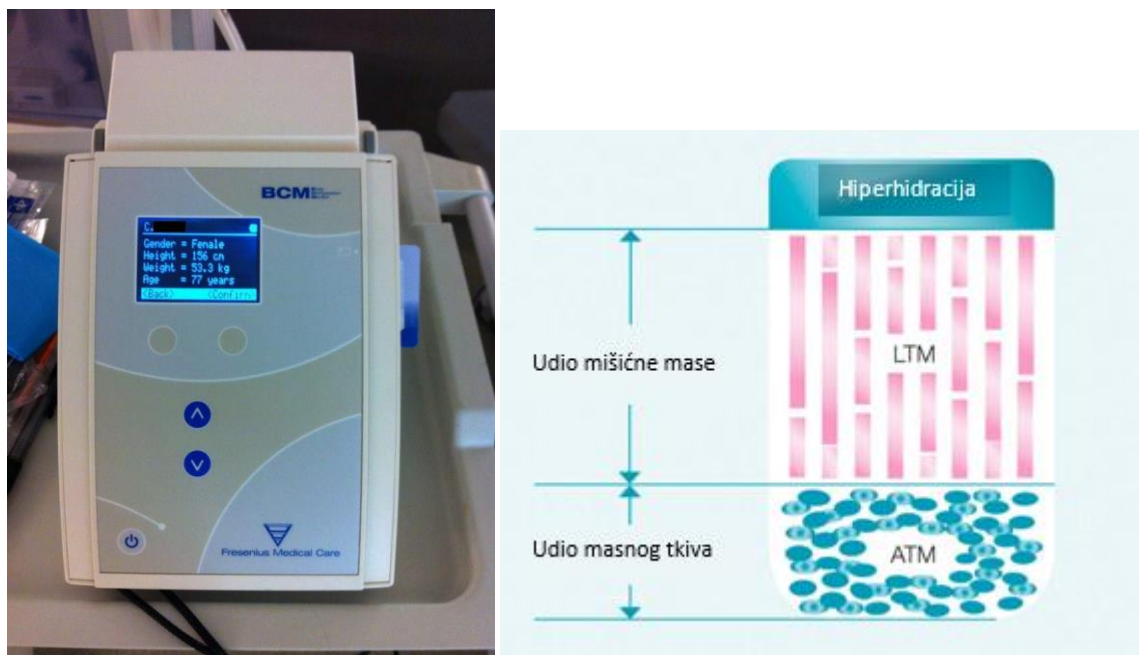
### **4.1. Ispitanici**

Provedeno je 24-mjesečno prospektivno istraživanje u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra KBC „Zagreb“ u bolesnika liječenih metodom kronične HD. Istraživanjem je obuhvaćen 101 bolesnik stariji od 18 godina u ZSKBB, liječen metodom kronične HD i praćen u našem Centru. Kao isključni kriteriji određeni su aktivna infekcija, aktivna imunološka bolest, neliječena i diseminirana maligna bolest te očekivano trajanje života manje od 24 mjeseca.

### **4.2. Metode**

#### **4.2.1. Antropometrijsko ispitivanje**

U početnoj točki praćenja provedeno je opsežno antropometrijsko ispitivanje. Izvršen je klinički pregled bolesnika - metrom su izmjereni opsezi vrata (OV), nadlaktice (ON), struka (OS) i bokova (OB) te prema dobivenim vrijednostima izračunati omjer struk/bokovi (OSB), a kaliperom je određena debljina nabora kože i potkožja nad područjem tricepsa (DNT) i skapule (DNS). Svakom je ispitaniku izmjerena vrijednost AT. Nakon određivanja tjelesne visine (TV) i procjene STM izračunat je ITM prema formuli  $ITM = TM (kg) / TV (m^2)$ . Izračunat je nutritivni zbroj (MIS) te su temeljem rezultata ispitanici podijeljeni u dvije skupine: (1) bolesnici s MIS 0-7 i (2) bolesnici sa zbrojem  $\geq 8$ . Metoda bioimpedancijske spektroskopije (engl. *The Fresenius Medical Care Body Composition Monitor*, BCM) korištena je za utvrđivanje sastava tijela (slika 3) [116].



**Slika 3.** The Fresenius Medical Care Body Composition Monitor – BCM. Iz edukativnog materijala „BCM - Body Composition Monitor Innovation for better outcome“. BCM je bioimpedancijska metoda koja temeljem mjerenja 50 frekvencija raspona od 5 do 1000 kHz i različitih električnih otpora može razlikovati ukupnu tjelesnu tekućinu od izvanstanične tekućine. Dok visokofrekventna struja prolazi kroz ukupnu tjelesnu tekućinu, struja nižih frekvencija ne može proći staničnu membranu. Nadalje, zbog različitog pružanja otpora prolasku struje metoda omogućuje razlučivanje triju glavnih sastavnica tijela – odjeljak tekućine, masnog i mišićnog tkiva. LTM (engl. *lean tissue mass*, udio mišićne mase); ATM (engl. *adipose tissue mass*, udio masnog tkiva) [116].

#### 4.2.2. Uzimanje uzoraka krvi

Tijekom srednjeg dijalitičkog dana prije započinjanja postupka HD uzeti su uzorci seruma i plazme (10-15 ml krvi) kojim su određeni sljedeći parametri: kompletna krvna slika, vrijednosti serumskog kolesterola, triglicerida, elektrolita (natrija, kalija, kalcija, fosfora, glukoze), ukupni i nezasićeni kapacitet vezivanja željeza, feritin te elektroforeza proteina plazme, uključujući udio prealbumina i albumina.

#### 4.2.3. Provođenje upitnika specifično usmjerenog na sociodemografske odrednice ispitanika, svakodnevne prehrambene navike i pridržavanje režima liječenja

U početku istraživanja proveden je upitnik od 16 pitanja s osvrtom na sociodemografske odrednice ispitanika – postignuti stupanj edukacije, prilike u kojima bolesnik živi, bračno stanje i broj članova kućanstva, svakodnevne prehrambene navike,

pridržavanje režima prehrane specifičnog za KBB te redovitog i pravilnog uzimanje terapije (posebice vezača fosfata). Jedno je od pitanja posvećeno i prepoznavanju problema s kojim bolesnik ima najviše poteškoća (primjerice hiperfosfatemija, hiperkalijemija, prevelik unos tekućine / hiperhidracija, AH...).

Temeljem odgovora bolesnici su u daljnjoj analizi podijeljeni u nekoliko podskupina: prema stupnju obrazovanja na nizak (8 godina škole), srednji (12 godina škole), i visok (više od 12 godina škole). Prema bračnom statusu bolesnici su podijeljeni na skupinu samaca i skupinu u zajednici, dok su prema broju članova kućanstva bili dodatno podijeljeni u sljedeće skupne: (1) 1 član, (2) 2 člana, (3) 3 člana, (4) 4 i više članova.

Produženom Morisky skalom (engl. *The Morisky Medication Adherence Scale*, MMAS-8) sastavljenom od 8 pitanja ispitana je suradljivost bolesnika i pridržavanje terapijskog plana [117]. Maksimalan broj bodova je 8 i on označava potpunu nesuradljivost (svi oni koji imaju  $\geq 3$  smatraju se nesuradljivima), dok 0 bodova imaju bolesnici koji su okarakterizirani kao potpuno suradljivi. Bolesnici s 1 i 2 boda smatraju se srednje suradljivima.

Beckovom ljestvicom depresivnosti (engl. *Beck Depression Inventory*, BDI) sastavljenom od 21 pitanja ispitano je postojanje depresije te procijenjen stupanj depresivnosti [118]. U daljnjoj analizi provedeno je stupnjevanje na pet razina – (1) minimalna / normalne oscilacije raspoloženja (BDI zbroj 0-10), (2) blago poremećeno raspoloženje (BDI zbroj 11-16), (3) granična depresija (BDI zbroj 17-20), (4) umjerena depresija (BDI zbroj 21-29), i (5) teška depresija (BDI zbroj  $\geq 30$ ).

#### **4.2.4. Specifična nutritivna edukacija**

Korištenjem ilustrativnih materijala i primjeraka jelovnika provedena je individualna nutritivna edukacija bolesnika obuhvaćenih istraživanjem.

Navedeni postupci provedeni su u tri točke praćenja – na početku istraživanja, nakon 12 mjeseci i nakon 24 mjeseca praćenja.

#### **4.2.5. Prikupljeni parametri**

Korištenjem dostupne medicinske dokumentacije prikupili smo podatke o demografskim obilježjima ispitanika (dob, spol, pridružene bolesti). Temeljem dobi, ispitanici su podijeljeni u četiri skupine: (1) skupina  $\leq 55$  godina, (2) skupina između 56-65 godina, (3) skupina između 66-75 godina, i (4) skupina  $\geq 76$  godina.

Prikupljeni su i svi podaci vezani uz bubrežnu bolest s posebnim osvrtom na karakteristike liječenja HD i samih posebnosti terapijskog režima. U to su uključeni vrsta dijaliznog pristupa (arteriovenska fistula (AVF) / trajni tunelirani centralni venski kateter (CVK)), interdijalitički donos, trajanje postupka, stupanj postignute UF, brzina protoka krvi i dijalizata, vrijednost Kt/V kao pokazatelja kvalitete HD. Prikupljeni su i podaci o korištenoj kroničnoj medikamentoznoj terapiji. S obzirom na visoku zastupljenost srčanožilnih komplikacija u ispitivanoj populaciji zabilježeno je i postojanje tradicionalnih čimbenika rizika u povijestima bolesti naših ispitanika (pušenje, ŠB, AH, pretilost, dislipidemija). Nadalje, promatrani su i klinički parametri važni za procjenu uspješnosti zbrinjavanja bolesnika s KBB – ispravljanje anemije KBB i povezanost ispitivanih karakteristika s potrebnom dozom EPO, liječenje poremećaja mineralno-koštanog metabolizma, kao i zastupljenost problema PEP. Ispitana je povezanost ovih faktora sa stupnjem edukacije i sociodemografskim odrednicama te njihov utjecaj na postizanje suradljivosti i uspjeha liječenja.

### **4.3. Etički aspekti istraživanja**

Istraživanje pod nazivom „Utjecaj stupnja edukacije na status uhranjenosti bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom“ (dio projekta istraživanja volumnog i nutritivnog statusa bolesnika na dijalizi) odobrila su etička povjerenstva Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom istraživanja poštivani su temeljni etički principi uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04), čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u istraživanju. Osigurana je privatnost (medicinska tajna) kao i zaštita tajnosti podataka ispitanika uključenih u istraživanje. Svaki ispitanik je prije odluke o sudjelovanju u istraživanju na njemu razumljiv način informiran o detaljima istraživanja te mu je uručena obavijest s opisom istraživanja, nakon čega je, ukoliko je odlučio sudjelovati, vlastoručno potpisao informirani pristanak u dva primjerka (jedan je zadržao ispitanik, a drugi ispitivač). Obavijest o istraživanju, kao i informirani pristanak načinjeni su prema propisanom obrascu Medicinskog fakulteta.



#### 4.4. Statistička raščlamba

Statistička raščlamba učinjena je u programu Stata/SE 11,2 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, SAD). Kao granica statističke značajnosti prihvaćena je razina od  $p < 0,05$ .

Normalnost raspodjele ispitana je Shapiro-Wilkovim testom, a homogenost varijanci  $F$ -testom. Numerički podaci koji slijede normalnu raspodjelu prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a podaci s nenormalnom raspodjelom medijanom i rasponom. Nominalne varijable izražene su učestalošću i/ili postotkom.

Razlike između dvije nezavisne skupine ispitane su u slučaju kontinuiranih varijabli pomoću Studentovog  $t$ -testa (u slučaju normalno distribuiranih varijabli) ili Mann-Whitney U testa (ako su varijable bile nenormalno distribuirane).

Razlika između više od dva nezavisna uzorka ispitana je analizom varijance (ANOVA testom). Razlike u nominalnim pokazateljima između više od dva uzorka analizirane su pomoću Pearsonovog  $\chi^2$  testa. Povezanost normalno distribuiranih varijabli analizirana je Pearsonovom korelacijom, a nenormalno distribuiranih varijabli Spearmanovom korelacijom. Regresijska analiza je napravljena za parametre za koje je faktorska analiza pokazala da između njih postoji statistički značajna povezanost, osim za one parametre za koje je ta ovisnost poznata.

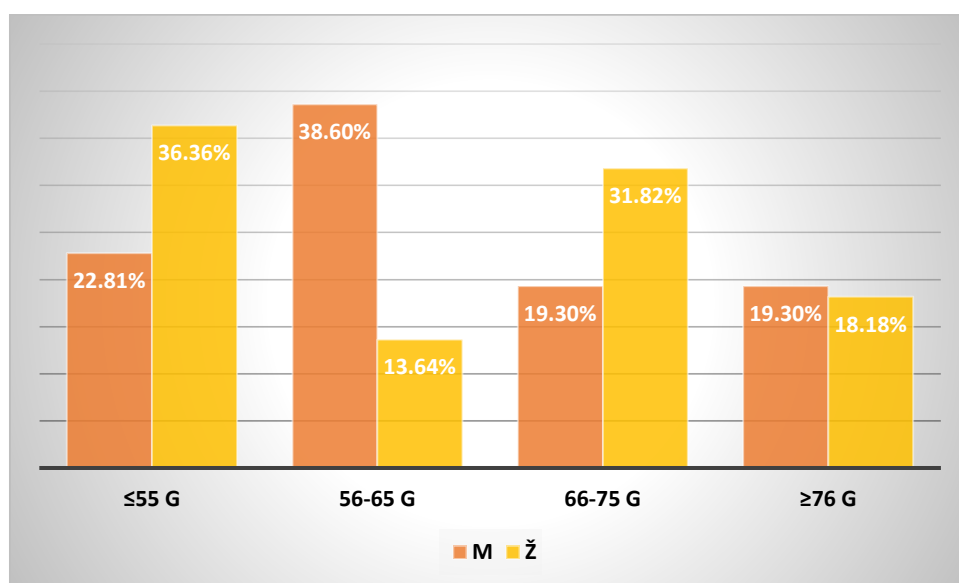
Za izvođenje modela predviđanja negativnog ishoda primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. *Stepwise* logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,1.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Sociodemografske odrednice ispitanika

#### 5.1.1. Dob i spol

Istraživanjem je obuhvaćen 101 ispitanik stariji od 18 godina u ZSKBB, liječen metodom kronične HD. U ukupnom broju ispitanika bilo je 56,4% muškaraca (n=57) i 43,6% žena (n=44). Prosječna dob ispitanika iznosila je 64 godine (raspon 21-87 godina), a muškarci i žene nisu se statistički razlikovali u dobi ( $p=0,4$ ). Temeljem dobi, ispitanici su podijeljeni u četiri skupine što je prikazano slikom 4.

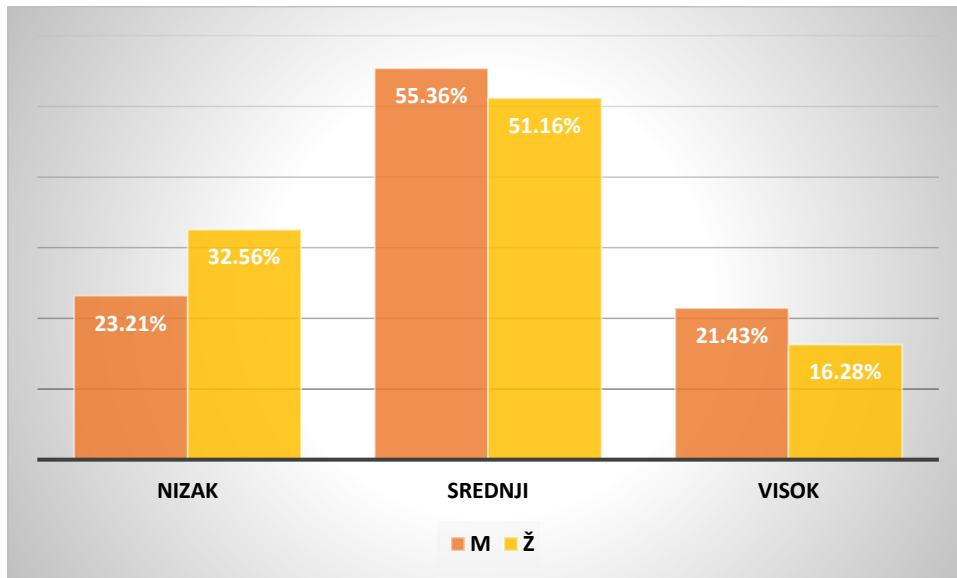


**Slika 4.** Podjela ispitanika prema dobi. Rezultati su prikazani u postotku muških i ženskih ispitanika u pojedinoj dobnoj skupini. Bilo je statistički značajno više muškaraca nego žena u skupini između 56 i 65 godina ( $p<0,05$ ).

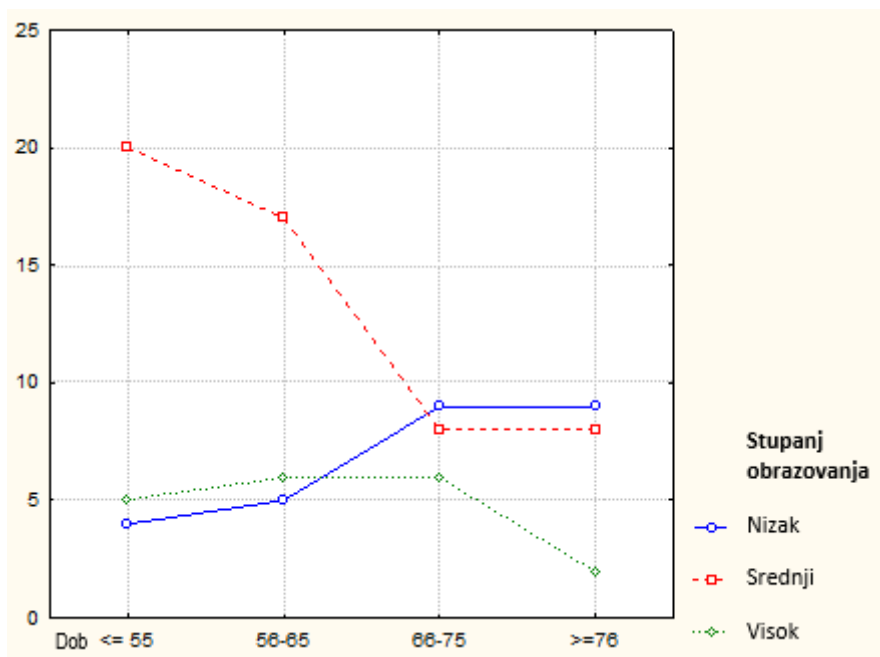
#### 5.1.2. Stupanj obrazovanja

75% ispitanika steklo je srednji ili visok stupanj obrazovanja. Najveći broj ispitanika imao je srednji stupanj obrazovanja (52,47%, n=53). Njih 26,73% (n=27) je imalo nizak stupanj obrazovanja sa završenom osnovnom školom. 18,81% ispitanika (n=19) imalo je visok stupanj stečenog obrazovanja. Hi-kvadrat test nije pokazao statistički značajnu razliku između muškaraca i žena u odnosu na postignut stupanj obrazovanja ( $p=0,55$ , slika 5), dok je promatrajući skupine prema dobnoj raspodjeli postojala statistički granično značajna razlika – u dobi do 65 godina značajno je više bolesnika imalo srednji stupanj obrazovanja, a u dobi iznad 75 godina značajno je manje bilo visoko obrazovanih u usporedbi s nižom i srednjom

stručnom spremom ( $p=0,066$  što ju čini statistički značajnom na razini značajnosti od 90%, slika 6).



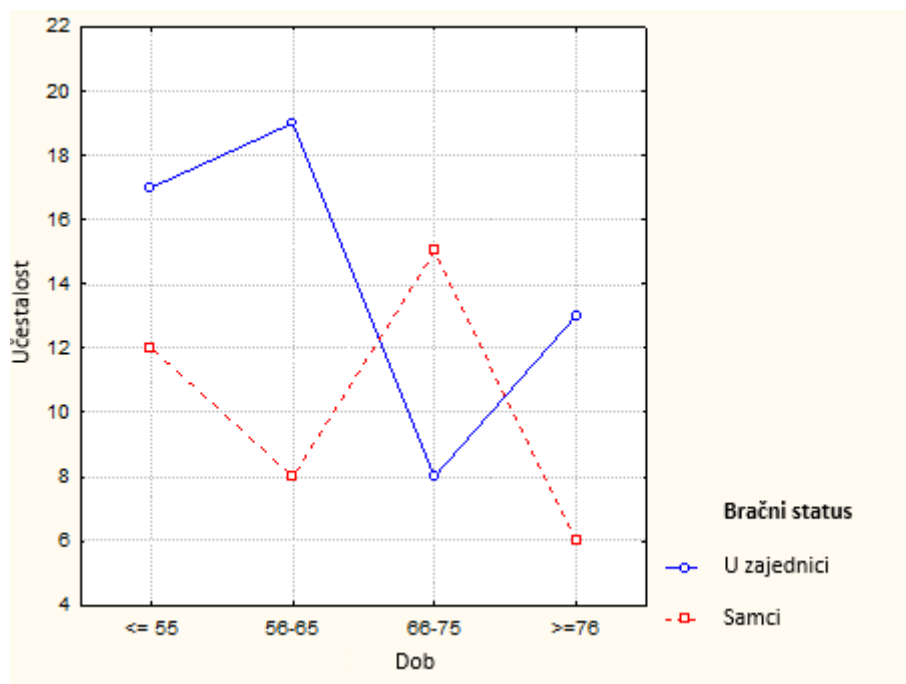
**Slika 5.** Podjela ispitanika prema spolu i stupnju stečenog obrazovanja



**Slika 6.** Učestalost stupnjeva stečenog obrazovanja u pojedinim dobnim skupinama

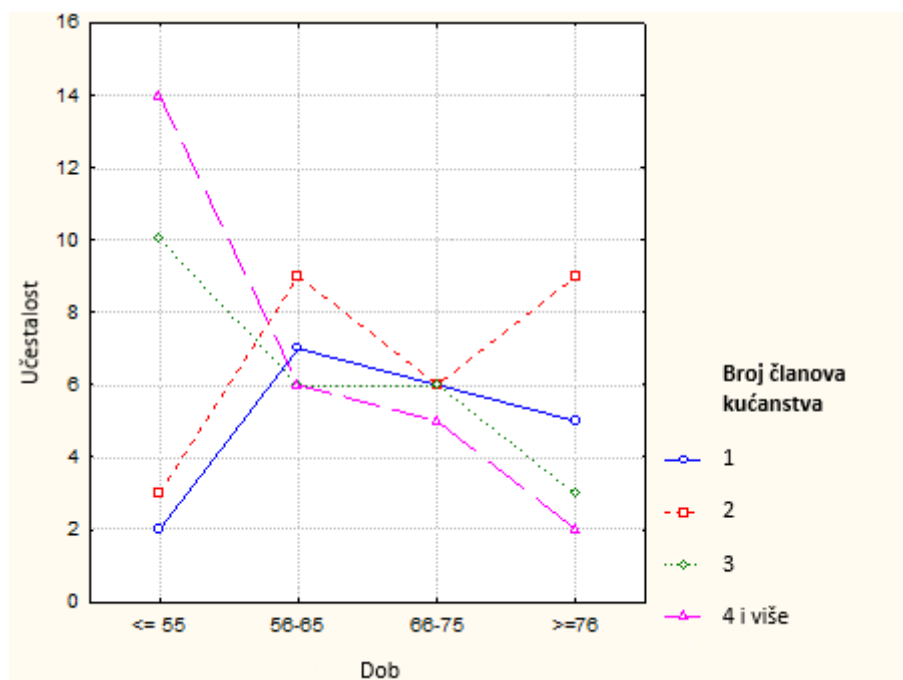
### 5.1.3. Bračni status i broj članova kućanstva

56,44% ispitanika (n=57) bilo je u bračnoj zajednici dok su 40,59% (n=41) bili samci. Hi-kvadrat test je pokazao da se muškarci i žene statistički nisu značajno razlikovali u odnosu na bračni status ( $p=0,214$ ), dok je razlika bila granično značajna u promatranim dobnim skupinama ( $p=0,054$ ; slika 7).



**Slika 7.** Raspodjela ispitanika prema bračnom statusu unutar promatranih dobnih skupina

Prema broju članova kućanstva ispitanike smo podijelili u četiri skupine. 19,8% (n=20) ispitanika živjelo je samo u kućanstvu. Njih 26,7% (n=27) dijelilo je kućanstvo s još jednim članom. 24,8% (n=25) ispitanika živjelo je u kućanstvu s troje, a 26,7% (n=27) s četiri ili više članova. Hi-kvadrat test nije pokazao statistički značajnu razliku u broju članova kućanstva u odnosu na spol ( $p=0,801$ ), no postojala je statistički značajna razlika nakon raspodjele prema dobnim skupinama ( $p=0,027$ , slika 8).

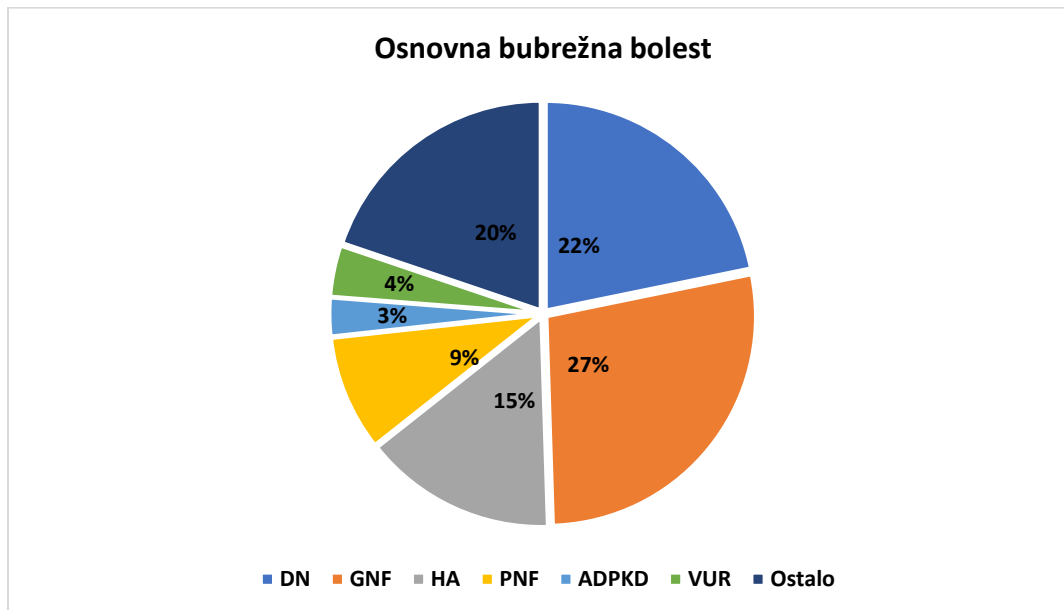


**Slika 8.** Raspodjela ispitanika prema broju članova kućanstva unutar promatranih dobnih skupina

## 5.2. Klinička obilježja ispitanika na početku praćenja

### 5.2.1. Karakteristike osnovne bubrežne bolesti i dijaliznog liječenja

Od primarnih bubrežnih bolesti najzastupljeniji su bili GNF u 27,72% (n=28) ispitanika. Slijedile su dijabetička nefropatija (DN) u 21,78% (n=22) i hipertenzivna bolest bubrega (HA) u 14,85% (n=15) slučajeva. Slika 9 prikazuje podjelu ispitanika prema osnovnoj bolesti bubrega.



**Slika 9.** Podjela ispitanika prema osnovnoj bolesti bubrega. DN, dijabetička nefropatija; GNF, glomerulonefritis; HA, hipertenzivna bolest bubrega; PNF, pijelonefritis; ADPKD, autosomno dominantna policistična bolest bubrega; VUR, vezikoureteralni refluks.

Prosječno vrijeme liječenja HD iznosilo je 51 mjesec (9-456 mjeseci). Postupci su se provodili dva do četiri puta tjedno u trajanju najmanje tri sata. Prosječan Kt/V iznosio je 1,3 (0,62-1,91). Standardni parametri HD uključivali su visokoprotočne dijalizatore izrađene od polisulfonskih vlakana, protok ultračistog dijalizata brzinom 500 ml/min i nadoknadu bikarbonata (bikarbonatna HD). Protok krvne crpke u najvećeg je broja ispitanika (71,29%) iznosio 270-300 ml/min, a kretao se od 200 do >320 ml/min, ovisno o pokazateljima učinkovitosti postupaka. UF je prosječno iznosila 2,7 L (0,5-5 L), što bi značilo da su bolesnici tijekom postupka gubili 3,93% ukupne TM (0,69-6,47%). 62,37% (n=63) ispitanika kao krvožilni pristup imalo je formiranu AVF dok je njih 37,63% (n=37) dijalizirano putem trajnog CVK. 44,55% ispitanika imalo je ostatnu diurezu >300 ml/dan. Specifična terapija korištena u ispravljanju anemije uz postupke HD uključivala je EPO pripravak u 87,13%

(n=88) bolesnika i parenteralni preparat željeza u 96,04% (n=97) bolesnika (skupine bolesnika prema dozi EPO i količini nadoknađenog željeza prikazane su tablicama 7 i 8). 80,2% (n=81) ispitanika u terapiji je imalo propisan neki od vezača fosfata. Nadoknadu nekim od oblika vitamina D primalo je 76,2% (n=77) bolesnika.

**Tablica 7.** Bolesnici razvrstani u tri skupine ovisno o mjesečnoj dozi EPO. 12,87% (n=13) ispitanika nije zahtijevalo terapiju EPO.

Doza eritropoetina	Postotak ispitanika
<b>Skupina 1:</b> Metoksi-polietilenglikol-epoetin beta 0-75 µg; Darbepoetin alfa 10-60 µg; Epoetin alfa ili beta 4000-16000 IJ	32,67%
<b>Skupina 2:</b> Metoksi-polietilenglikol-epoetin beta 100-150 µg; Darbepoetin alfa 80-120 µg; Epoetin alfa ili beta 24000-40000 IJ	34,65%
<b>Skupina 3:</b> Metoksi-polietilenglikol-epoetin beta 175-250 µg; Darbepoetin alfa 160-240 µg; Epoetin alfa ili beta 48000-64000 IJ	19,8%

**Tablica 8.** Bolesnici razvrstani u tri skupine ovisno o mjesečnoj dozi preparata željeza.

Doza željeza	Postotak ispitanika
<b>Skupina 1:</b> bez terapije željezom	36,63%
<b>Skupina 2:</b> željezo u dozi do 100 mg	27,72%
<b>Skupina 3:</b> željezo u dozi $\geq$ 200 mg	31,68%

### 5.2.2. Prisutnost tradicionalnih čimbenika rizika

U ukupnom broju ispitanika bilo je 12,9% (n=13) aktivnih pušača, 9,9% (n=10) bivših pušača i 77,2% (n=78) nepušača. Udio nepušača i aktivnih pušača nije se razlikovao među spolovima niti prema dobnim skupinama ( $p=0,69$ ; i  $p=0,47$ ).

Postavljenu dijagnozu AH imalo je 84,2% (n=85) ispitanika. Prosječna vrijednost AT bila je  $151,54 \pm 28,42$  mmHg za sistolički tlak (90-254 mmHg),  $83,73 \pm 16,36$  mmHg za dijastolički tlak (39-157 mmHg) i  $106,17 \pm 18,9$  mmHg (raspon 56-189 mmHg) za srednji tlak. AH kontrolirana je korištenjem prosječno dva antihiperteziva (0-6).

Prosječna vrijednosti glukoze u krvi (GUK) iznosila je 5,7 mmol/L (raspon 3-18,7 mmol/L). Vrijednosti su bile statistički značajno više u muškaraca ( $p=0,044$ ). Dijagnozu ŠB imalo je

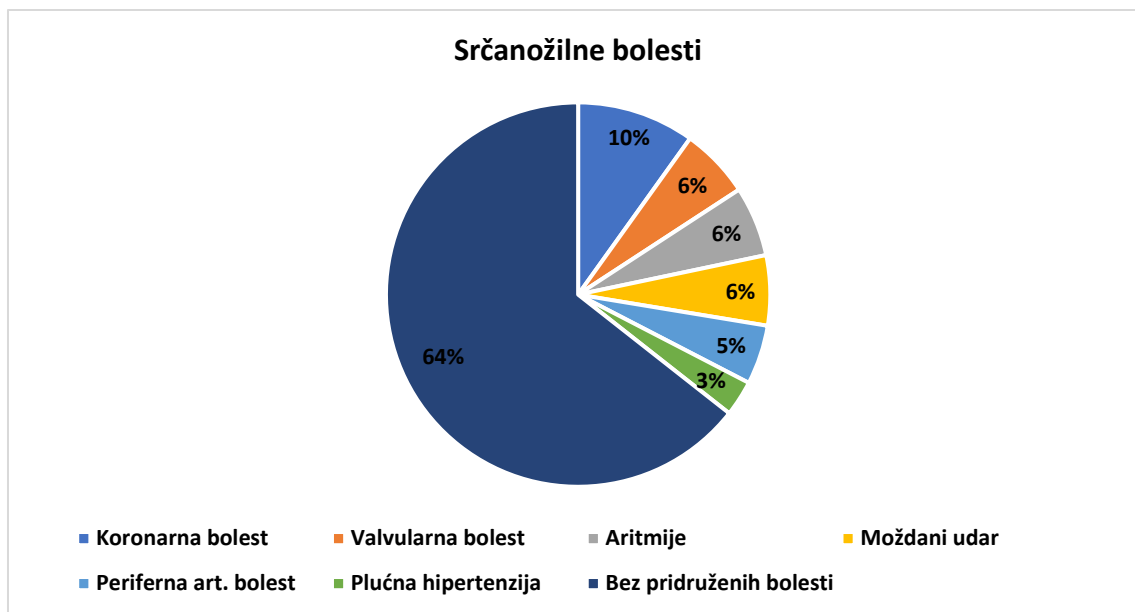
24,85% bolesnika (n=25), od toga samo jedan bolesnik ŠB tip 1. Manji dio dijabetičara liječio se inzulinom (n=6, 24%), a veći dio peroralnim antidijabeticima (n=15, 60%). Četiri bolesnika nisu uzimala nikakvu terapiju za kontrolu ŠB.

Prosječna vrijednost ukupnog kolesterola iznosila je  $4,17 \pm 1,14$  mmol/L (2,2-7,4 mmol/L), a prosječna vrijednost triglicerida  $1,75 \pm 0,93$  mmol/L (0,43-4,46 mmol/L). U ukupnom broju ispitanika 16 osoba (15,84%) imalo je hiperkolesterolemiju (12 ispitanika dominantno na račun povišenih vrijednosti LDL kolesterola), a njih 30 hipertrigliceridemiju. Od tog broja, 10 osoba (9,9%) imalo je mješoviti poremećaj lipida. Uočena je spolna razlika u vrijednostima ukupnog i LDL kolesterola koji su bili viši u žena ( $p=0,007$  i  $p=0,009$ ), dok su povišene vrijednosti triglicerida učestalije bilježene u muškaraca ( $p=0,02$ ). Čak 42,57% (n=43) ispitanika imalo je snižene vrijednosti HDL kolesterola čije su prosječne vrijednosti iznosile  $1,09 \pm 0,45$  mmol/L (0,48-3,95 mmol/L).

### **5.2.3. Pridružene srčanožilne bolesti**

64,4% (n=65) ispitanika nije imalo pridruženih kroničnih bolesti u osobnoj anamnezi. Kod ostalih je najčešća pridružena SŽB bila bolest koronarnih arterija koja je bila prisutna kod 9,9% bolesnika (n=10). Valvularna bolest zabilježena je kod 5,9% (n=6), aritmije kod 5,9% (n=6) i ishemijski moždani udar kod 5,9% (n=6) ispitanika. 5% bolesnika (n=5) imalo je perifernu bolest arterija, a plućnu hipertenziju 3% (n=3). Raspodjela SŽB prikazana je slikom 10.



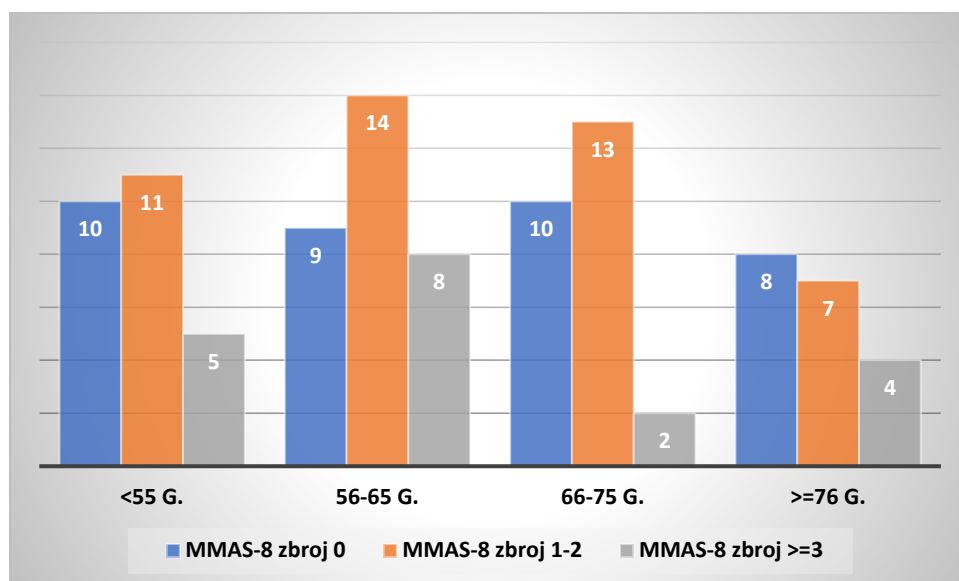


**Slika 10.** Zastupljenost SŽB u ispitanjoj populaciji bolesnika na kroničnoj HD

#### 5.2.4. Stupanj suradljivosti

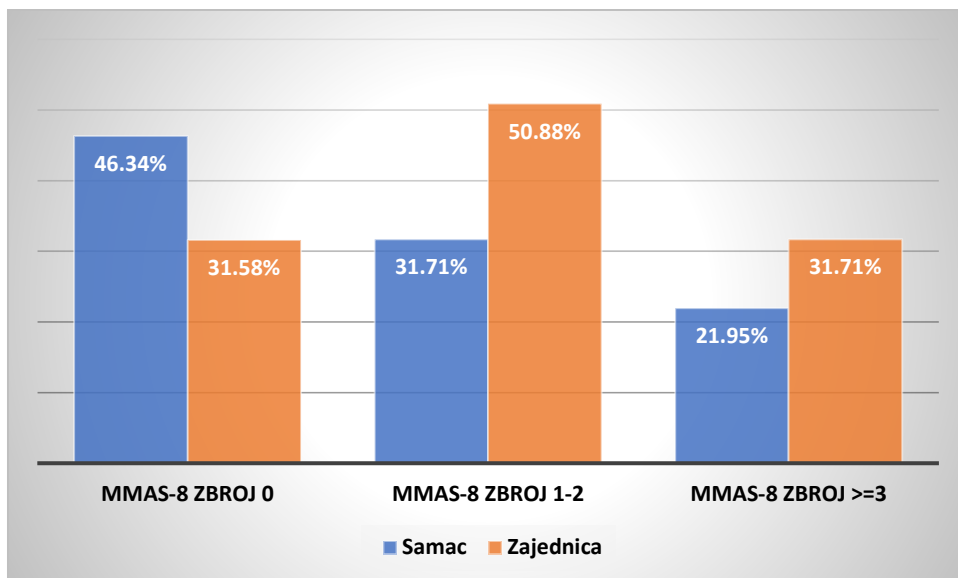
MMAS-8 zbroj prosječno je iznosio 1,5 (raspon 0-5). U promatranoj skupini 36,6% ispitanika (n=37) imalo je visok stupanj suradljivosti. 44,6% (n=45) ispitanika pokazalo je srednji stupanj suradljivosti, a kod 18,8% (n=19) ispitanika razina suradljivosti je bila niska. Hi-kvadrat test pokazao je da nije bilo značajnije razlike u suradljivosti između spolova (p=0,32).

Raspodjela prema dobnim skupinama pokazala je da su bolesnici bili dobro (ili uglavnom dobro) suradljivi neovisno o dobi. Najmanje suradljivima pokazali su se bolesnici u dobi od 56-65 godina sa značajno višim MMAS-8 zbrojem u usporedbi s drugim skupinama (p=0,01). Skupina u dobi od 66-75 godina bila najmanje nesuradljiva (p=0,02). Rezultati su skupno prikazani slikom 11.



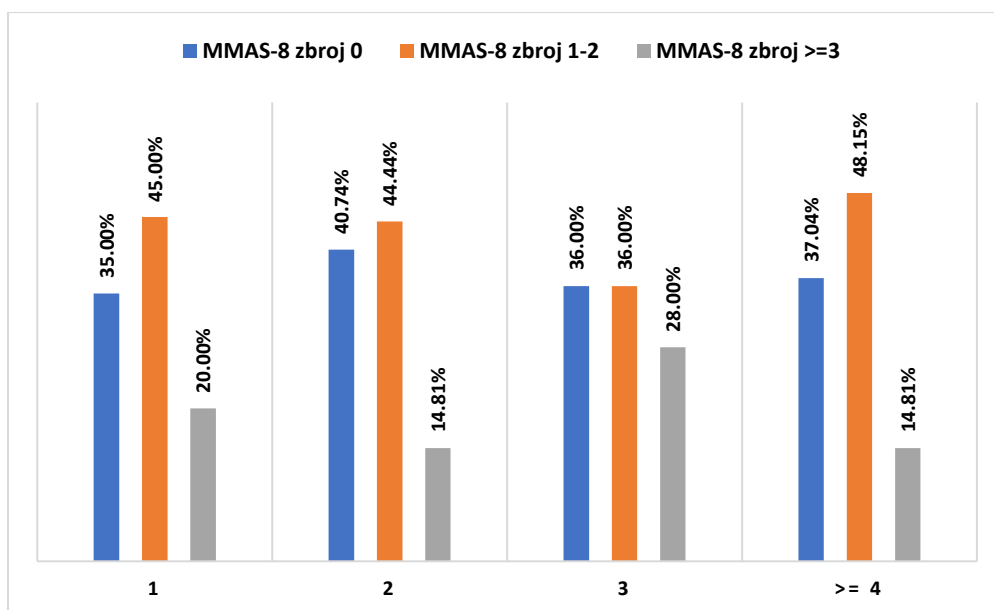
**Slika 11.** MMAS-8 zbroj raspoređen prema dobnim skupinama

Uočena je značajnija razlika u suradljivosti bolesnika koji su samci i onih koji žive u zajednici (slika 12). Bolesnici koji su živjeli sami ukupno su pokazali veću stopu suradljivosti od onih koji su živjeli u zajednici ( $p=0,03$ ). Od 41 bolesnika koji žive samostalno, njih 46,34% ( $n=19$ ) bilo je visoko suradljivo, 31,71% ( $n=13$ ) bilo je srednje suradljivo i 21,95% ( $n=9$ ) nesuradljivo. Bolesnika koji žive u zajednici bilo je 57 te je od njih 31,58% ( $n=18$ ) bilo visoko suradljivo, 50,88% ( $n=29$ ) umjereno suradljivo i 17,54% ( $n=10$ ) niske suradljivosti.



**Slika 12.** MMAS-8 zbroj raspoređen prema životu u zajednici

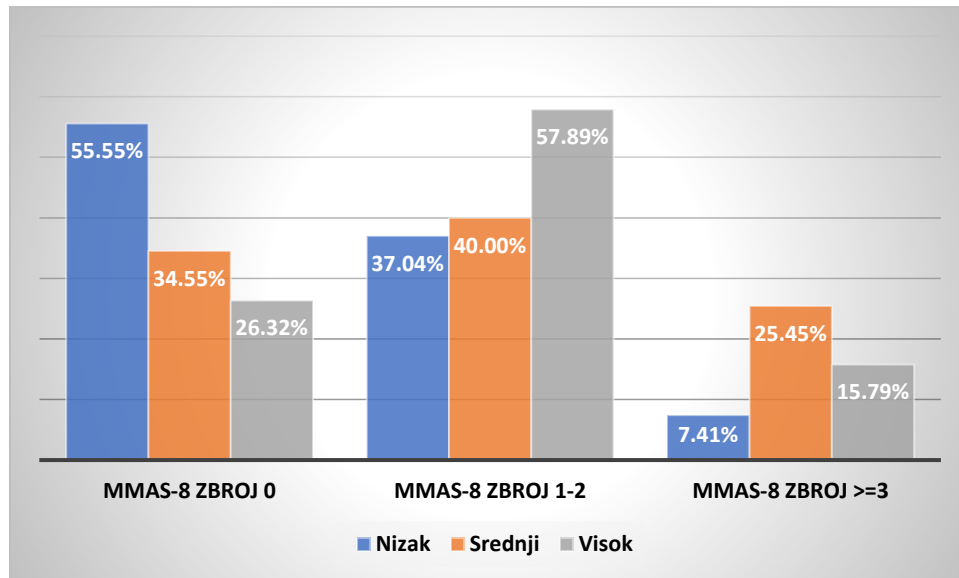
Broj članova kućanstva nije imao značajan utjecaj na suradljivost te su sve skupine pokazivale ravnomjernu raspodjelu ispitanika prema vrijednostima MMAS-8 zbroja (slika 13).



**Slika 13.** MMAS-8 zbroj raspoređen prema broju članova kućanstva

Bolesnici s niskim stupnjem obrazovanja pokazali su najveću stopu suradljivosti (MMAS-8 zbroj 0 kod 55,55% vs. 34,55% vs. 26,32%,  $p < 0,05$ ). Samo 7,41% ( $n=2$ ) ispitanika s niskom stručnom spremom bilo je nesuradljivo. Značajno niža stopa suradljivosti uočena je u bolesnika sa srednjom i visokom stručnom spremom. Najveći broj ispitanika sa srednjom

stručnom spremom bilo je srednje suradljivosti (40%, n=22), 34,55% ispitanika (n=19) pokazalo je visoku suradljivost, a 25,45% (n=14) bilo je nesuradljivo. Svega 26,32% (n=5) visoko obrazovanih bolesnika pokazalo je visoku razinu suradljivosti. Najveći postotak, njih 57,89% (n=11) ocijenjeno je srednje suradljivima, a 15,79% (n=3) je bilo niske suradljivosti.



**Slika 14.** MMAS-8 zbroj raspoređen prema stečenom stupnju obrazovanja

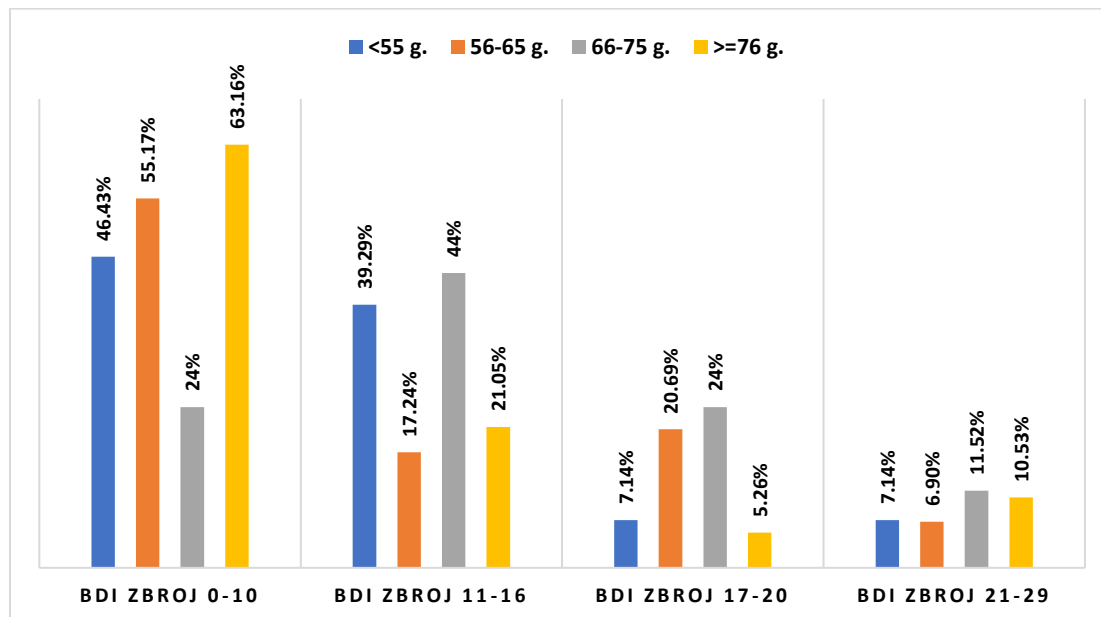
Najčešći uzrok nesuradljivosti bila je zaboravljivost. Gotovo polovica nesuradljivih ispitanika izjavila je da ne uzimaju terapiju redovito jer zaborave (45,31%, n=29). Prisutnost nuspojava kao razlog nesuradljivosti navelo je 34,38% bolesnika (n=22), izbjivanje od kuće i nenošenje lijekova sa sobom njih 17,19%, (n=11), a prestanak uzimanja lijekova jer se osjećaju bolje njih 12,5% (n=8).

### 5.2.5. Stupanj depresije

BDI zbroj je u prosjeku iznosio 11 (0-23). Najveći broj ispitanika je prema BDI zbroju imao normalne oscilacije raspoloženja (46,5%, n=47). Slijedilo je 30,7% (n=31) ispitanika s blagim poremećajem raspoloženja. 14,9% ispitanika (n=15) imalo je graničnu depresiju, njih 7,9% (n=8) umjerenu depresiju, a niti jedan bolesnik nije naveo simptome teške depresije. Samo je jedna bolesnica uzimala terapiju antidepresivima za umjeren stupanj depresije, dok su ostalima uglavnom propisivani benzodiazepini u maloj dozi koje su bolesnici uzimali prema potrebi. Hi-kvadrat test nije pokazao statistički značajnu razliku između spolova (p=0,41).

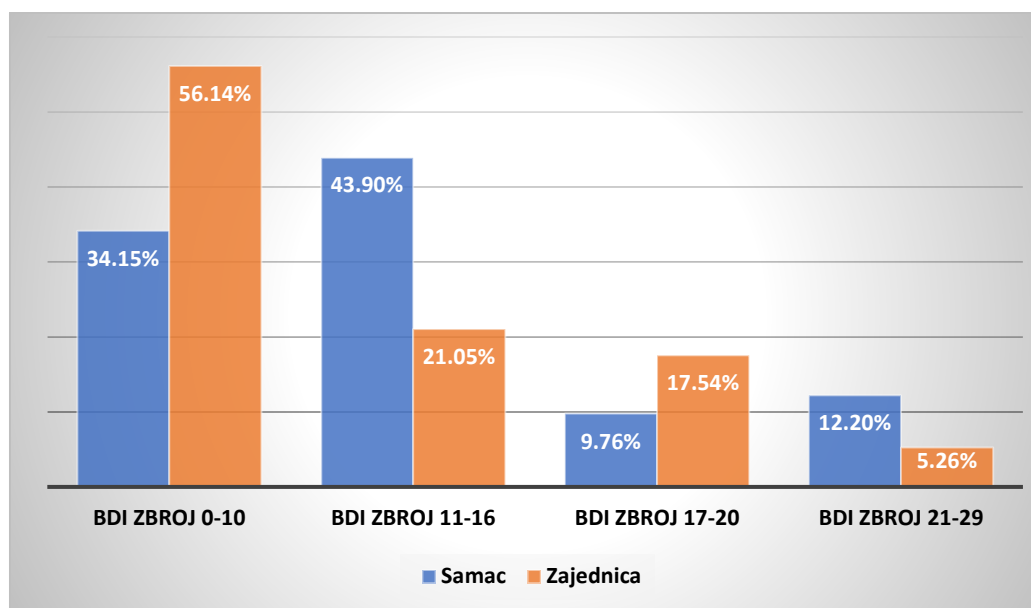
Dobnom raščlambom uočljivo je da su bolesnici u dobi od 66-75 godina značajno češće prijavljivali simptome blago poremećenog raspoloženja i granične depresivnosti. Nešto više

zabilježene granične depresije bilo je i u skupini od 56-65 godina. Najvišu stopu zadovoljstva uz normalne oscilacije raspoloženja prijavila je najstarija skupina ispitanika od  $\geq 76$  godina. Rezultati su skupno prikazani slikom 15.



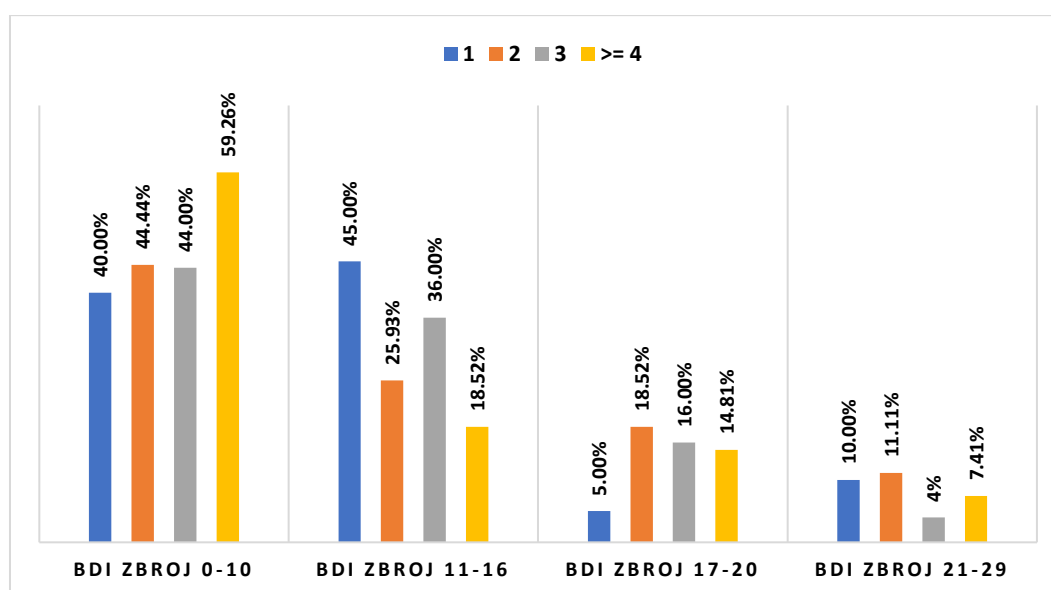
**Slika 15.** BDI zbroj raspoređen prema dobnim skupinama

Uočena je značajna razlika u BDI zbroju između bolesnika koji su samci i onih koji žive u zajednici (slika 16). Bolesnici koji su živjeli u zajednici imali su niži BDI zbroj i češće prijavljivali normalne oscilacije raspoloženja u usporedbi sa samcima (BDI zbroj 0-10 56,14% vs. 34,15%,  $p < 0,01$ ). Sukladno tome, samci su značajno češće prijavljivali simptome blagog poremećaja raspoloženja i granično češće simptome umjerene depresije (BDI zbroj 11-16 43,9% vs. 21,05%,  $p = 0,04$ ; i BDI zbroj 21-29 12,2% vs. 5,26%,  $p = 0,059$ ).



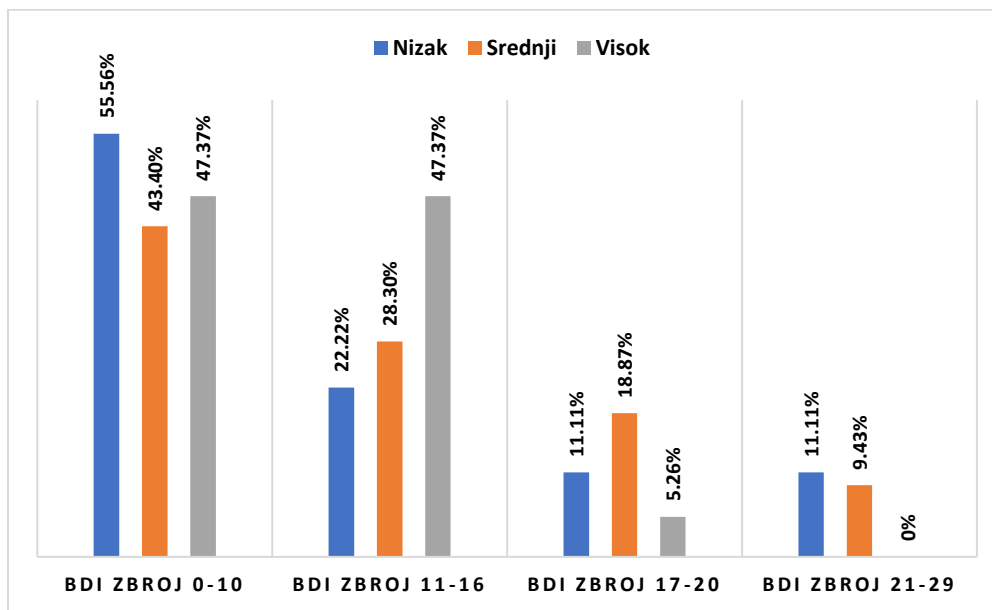
**Slika 16.** BDI zbroj raspoređen prema životu u zajednici

Ispitanici koji su živjeli u kućanstvu s  $\geq 4$  člana imali su značajno češće BDI zbroj 0-10, što znači da su češće pokazivali normalne oscilacije raspoloženja i bili zadovoljniji od ostalih skupina (BDI zbroj 0-10 u 59,26% ispitanika,  $p=0,01$ ). Bolesnici koji su živjeli samostalno značajno češće su imali blagi poremećaj raspoloženja (BDI zbroj 11-16,  $p=0,01$ ), no i značajno manje simptoma granične depresije (BDI zbroj 17-20,  $p=0,05$ ). BDI zbroj od 21-29 i simptome koji ukazuju na umjerenu depresiju u nešto manjem postotku su imali ispitanici koji su živjeli u kućanstvima s 3 ili više članova, no ta razlika nije se pokazala statistički značajnom (slika 17).



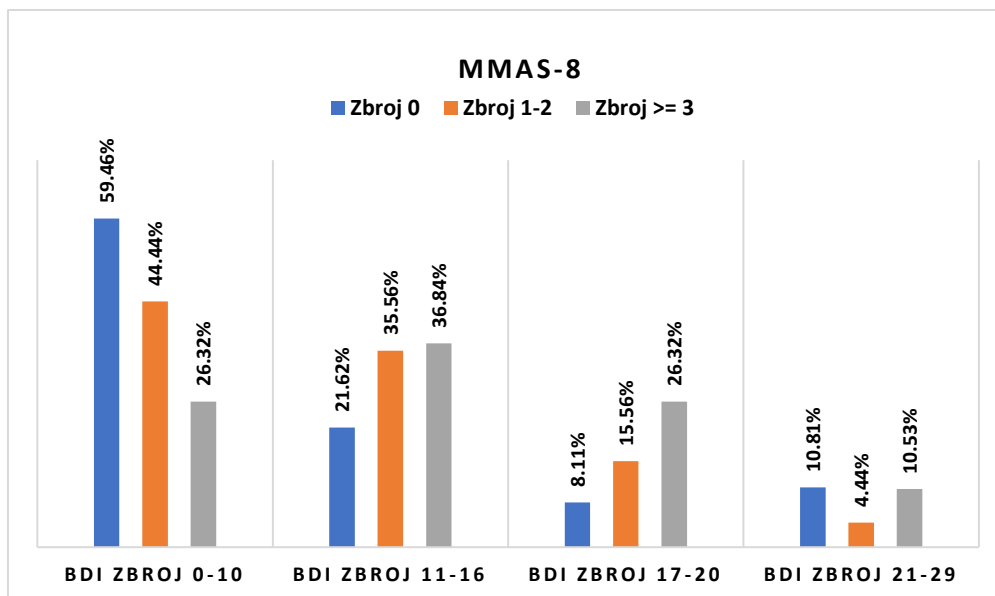
**Slika 17.** BDI zbroj raspoređen prema broju članova kućanstva

Gledano prema stupnju stečene naobrazbe, bolesnici su uglavnom bili ravnomjerno raspoređeni u četiri skupine BDI zbroja te su uglavnom prijavljivali znakove vezane uz normalne oscilacije raspoloženja (slika 18). Bolesnici s visokim stupnjem obrazovanja su u većoj mjeri prijavljivali blagi poremećaj raspoloženja (BDI zbroj 11-16 kod 47,37% vs. 28,3% vs. 22,22%,  $p=0,02$ ), no istovremeno su u toj skupini bili najmanje prisutni znaci granične i umjerene depresije (5,26% vs. 18,87% vs. 11,11%,  $p=0,03$ ; i 0% vs. 9,43% vs. 11,11%,  $p=0,059$ ). Skupina sa srednjom stručnom spremom granično je češće prijavljivala simptome granične depresije (BDI zbroj 17-20 18,87% vs. 11,11% vs. 5,26%,  $p=0,066$ ).



**Slika 18.** BDI zbroj raspoređen prema stupnju obrazovanja

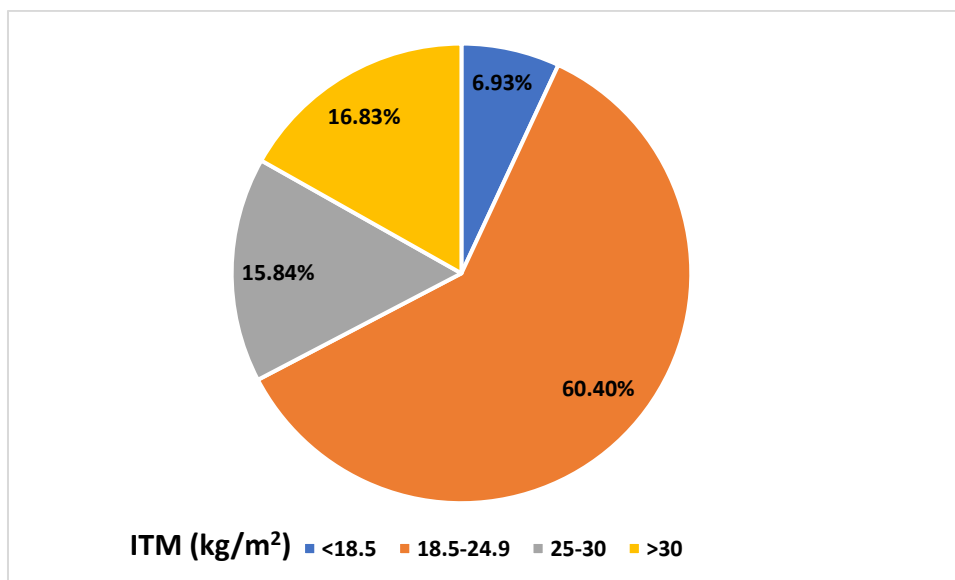
Uspoređujući odnose MMAS-8 i BDI zbroja pokazano je da su najsuradljiviji bolesnici ujedno bili i najmanje depresivni ( $p=0,04$ ). Blaže poremećaje raspoloženja i graničnu depresiju pratila je i manja suradljivost, no razlike nisu bile statistički značajne (slika 19).



*Slika 19.* Odnos MMAS-8 zbroja i BDI zbroja

### 5.2.6. Antropometrijske karakteristike i MIS zbroj

Na početku istraživanja ITM je prosječno iznosio 24,5 kg/m<sup>2</sup> (15,62-51,62 kg/m<sup>2</sup>). Najveći broj ispitanika (60,4%, n=61) bilo je normalnog ITM-a. 6,93% ispitanika (n=7) bilo je pothranjeno s ITM-om <18,5 kg/m<sup>2</sup>. 15,8% (n=16) ispitanika imalo je prekomjernu TM, a 16,8% (n=17) je bilo pretilo (slika 20).



*Slika 20.* Raspodjela ispitanika prema vrijednostima ITM-a



Prema tjelesnom sastavu određenom BCM-om prosjek udjela mišićne (nemasne) mase (engl. lean tissue index, LTI) iznosio je  $12,4 \text{ kg/m}^2$  ( $6,5\text{-}19,9 \text{ kg/m}^2$ ), dok je udio masnog tkiva (engl. fat tissue index, FTI) procijenjen na  $11,3 \text{ kg/m}^2$  ( $1,7\text{-}34,3 \text{ kg/m}^2$ ).

Prosječan OV bio je 38 cm (29-51 cm), ON 27 cm (18-42,5 cm), OS 93 cm (63-139 cm) i OB 100 cm (79-150 cm). OSB je iznosio 1,08 (0,87-1,37). Mjereno kaliperom, DNS prosječno je iznosio 14 mm (4-35 mm), a DNT 14 mm (3-37 mm).

Prilikom prve studijske vizite prosječna vrijednost ukupnih proteina bila je 66 g/L (56-82 g/L), serumski albumin iznosio je prosječno 38,25 g/L (28,8-45,3 g/L), a prealbumin 0,5 g/L (0,3-0,9 g/L).

Prema vrijednostima MIS zbroja, 44 bolesnika su na početku studijskog praćenja imala MIS od 0-7, dok je 51 ispitanik imao izraženiji stupanj upale sa zbrojem  $\text{MIS} \geq 8$ . Prosječna vrijednost MIS zbroja u ukupnom broju ispitanika iznosila je 8 (1-19). Skupina s manjim MIS zbrojem imala je značajno viši ITM ( $27,68$  vs.  $23,32 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,004$ ), dok razlike u vrijednostima albumina nisu bile statistički značajne ( $38,77$  vs.  $37,11 \text{ g/L}$ ,  $p=0,33$ ).

Tijekom 24 mjeseca praćenja i ponavljanje nutritivne edukacije vidljivo je da su živi bolesnici uspjeli sačuvati značajan udio LTI ( $p=0,009$ ). Vrijednost FTI također je ostao održan, no značajnost je bila statistički neznčajna ( $p=0,08$ ). Statistički su se značajnima pokazali i OV, ON i OS ( $p=0,03$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,02$ ) te DNS ( $p=0,01$ ). Održanu mišićnu masu pratile su i vrijednosti prealbumina ( $p=0,02$ ) koje su se pokazale osjetljivijima od vrijednosti ukupnih proteina i serumskog albumina na što ukazuje i sama statistička značajnost. Značajno se poboljšao i MIS zbroj koji je na kraju praćenja iznosio 6 ( $p=0,003$ ). Vrijednosti hemoglobina (Hgb) su također pokazale statistički značajan rast ( $p=0,04$ ) što nije bilo vezano s većom nadoknadom preparata željeza ili dozom EPO. Od ostalih laboratorijskih parametara povezanih sa stanjem uhranjenosti, statističku značajnost pokazali su GUK i vrijednosti kalija ( $p=0,02$ ;  $p<0,001$ ) dok preostali parametri nisu bili statistički značajni. Za izdvojiti je i značajno manji interdijalitički donos u promatranom periodu ( $p=0,01$ ). Rezultati sve tri vizite skupno su prikazani tablicom 8.

**Tablica 8.** Klinička obilježja bolesnika tijekom tri studijske vizite. Rezultati su prikazani kao medijan (IQR). \*Statistički značajna razlika u promatranim parametrima (Hi-kvadrat test  $p < 0,05$ ).

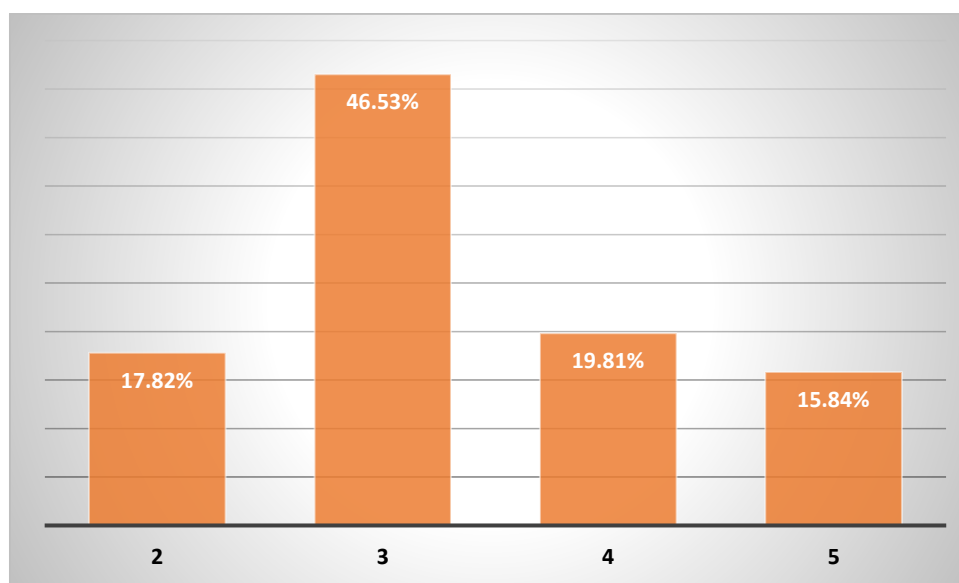
	Medijan (IQR) svi ispitanici			p*
	1. vizita	2. vizita	3. vizita	
TM (kg)	69,3 (56,3 - 81,7)	68,6 (56,5 - 81,5)	69,5 (57,5 - 79,4)	0,28
TV (cm)	167 (160 - 173,5)	168 (160 - 172)	168 (159 - 174)	0,07
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 (21,1 - 27,9)	24,3 (21,2 - 27,7)	25,4 (21,2 - 28,2)	0,50
MIS	8 (6 - 10)	8 (5 - 12)	6 (4,5 - 8,5)	<b>0,003</b>
Kreatinin (μmol/L)	749 (617 - 905,5)	738 (602,8 - 927,3)	736,5 (635,3 - 951,5)	0,57
Ureja (mmol/L)	21 (18,4 - 23,6)	20,9 (18,3 - 24,9)	22,65 (18,6 - 25)	0,26
Urati (mmol/L)	334,5 (301 - 378,8)	329 (288,75 - 372,5)	335,5 (299,5 - 374,8)	0,92
Ukupni proteini (g/L)	66 (64 - 70)	66 (64 - 70,5)	67 (64 - 71)	0,29
Serumski albumin (g/L)	38,25 (35,7 - 40)	38,6 (36,2 - 40,9)	38,4 (35,9 - 40,9)	0,37
Prealbumin (g/L)	0,5 (0,4 - 0,6)	0,5 (0,5 - 0,7)	0,5 (0,4 - 0,7)	<b>0,02</b>
Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L)	3,42 (3,1 - 3,7)	3,51 (3,22 - 3,83)	3,52 (3,2 - 3,9)	0,22
Hgb (g/L)	106 (99 - 116)	110 (104 - 117,25)	114 (103 - 120)	<b>0,04</b>
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	5,9 (4,8 - 7,4)	5,8 (4,88 - 6,93)	5,7 (4,7 - 6,4)	0,32
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	171 (137,5 - 212)	164,5 (130,75 - 200,25)	166 (131 - 209,3)	0,19
Željezo (μmol/L)	11 (8 - 14)	11 (8 - 14)	11,5 (9 - 14,3)	0,71
TIBC	39 (35,5 - 44)	38 (34 - 42,25)	38,5 (34,8 - 42)	0,19
Feritin (μg/L)	391,1 (255,9 - 513,6)	397,5 (249,53 - 523,18)	350,75 (206,1 - 487,5)	0,17
MIRCERA (μg/mj.)	120 (75 - 150)	120 (75 - 175)	120 (50 - 162,5)	0,28
EPOETIN (IU/mj.)	24000 (16000 - 48000)	32000 (20000 - 48000)	32000 (23000 - 48000)	0,87
ARANESP (μg/mj.)	90 (40 - 130)	80 (40 - 200)	100 (40 - 160)	0,46
Željezo (mg/mj.)	100 (0 - 200)	125 (0 - 125)	125 (31,3 - 125)	0,18
Kalcij (mmol/L)	2,2 (2,12 - 2,3)	2,23 (2,1 - 2,3)	2,21 (2,1 - 2,3)	0,23
Fosfor (mmol/L)	1,4 (1,14 - 1,71)	1,46 (1,2 - 1,8)	1,57 (1,3 - 1,8)	0,13
Kalij (mmol/L)	5 (4,45 - 5,4)	5,05 (4,4 - 5,5)	5,3 (4,7 - 5,9)	<b>&lt;0,001</b>
GUK (mmol/L)	5,7 (4,8 - 7,7)	5,9 (4,6 - 7,7)	5 (4,3 - 7,4)	<b>0,02</b>
CRP (mg/L)	4,75 (1,2 - 10,6)	3,5 (1,3 - 8,5)	4,1 (2,1 - 8)	0,26
Kolesterol (mmol/L)	4,05 (3,43 - 4,88)	3,9 (3,3 - 4,8)	3,9 (3,3 - 4,5)	0,21
Trigliceridi (mmol/L)	1,57 (1,03 - 2,22)	1,45 (1 - 2,3)	1,29 (1 - 1,7)	0,64
HDL (mmol/L)	1,01 (0,82 - 1,27)	1,01 (0,8 - 1,3)	1 (0,8 - 1,2)	0,69
LDL (mmol/L)	2,23 (1,7 - 2,8)	2,01 (1,7 - 2,6)	2,16 (1,6 - 2,7)	0,32
Hiperhidracija / L	2,4 (1,6 - 3,4)	2,4 (1,3 - 3,8)	1,9 (0,8 - 3)	<b>0,01</b>
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	12,4 (10,2 - 14,3)	11,1 (9,8 - 13,6)	11,8 (9,8 - 14,1)	<b>0,009</b>
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	11,3 (8,5 - 15,1)	12,05 (9,4 - 15,8)	11,9 (8,8 - 15,9)	0,08
OV (cm)	38 (35 - 41)	40 (35 - 41)	39 (35 - 42)	<b>0,03</b>
ON (cm)	27 (24 - 30)	28 (25 - 31,3)	29 (26 - 32)	<b>&lt;0,001</b>
OS (cm)	93 (83 - 104,5)	95 (85 - 105)	98 (85 - 106)	<b>0,02</b>
OB (cm)	100 (93 - 107)	101 (95,5 - 107)	100,5 (95,9 - 109,3)	0,16
OSB	1,08 (1 - 1,2)	1,07 (1 - 1,2)	1,06 (1 - 1,2)	0,80
DNS (mm)	14 (10 - 21)	13 (9 - 18,5)	15 (10 - 18,5)	<b>0,01</b>
DNT (mm)	14 (10 - 20)	14 (8,5 - 21)	15 (9,5 - 20)	0,58

### 5.2.7. Svakodnevne prehrambene navike i specifični problemi ispitanika

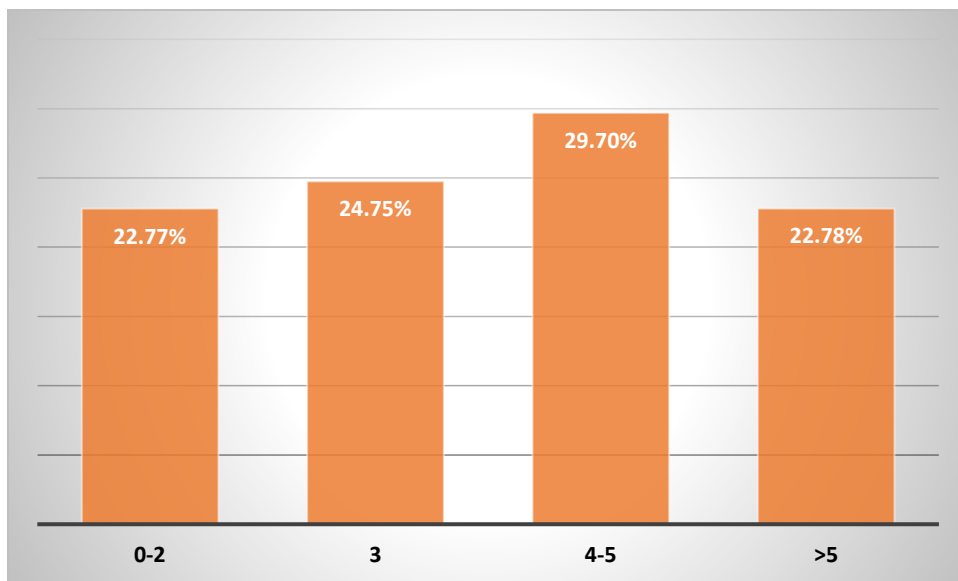
U ukupnom broju ispitanika najviše ih je imalo tri obroka u danu (46,53%, n=47). Čak 82,17% (n=83) ispitanika objedovalo je tri ili više puta dnevno. 17,28% ispitanika (n=18) imalo je dva obroka (6,9%, n=7; i 2%, n=2). Raspodjela ispitanika prema broju obroka u danu prikazana je slikom 21.

79,8% ispitanika (n=80) je redovito konzumiralo doručak, a isti broj ispitanika prijavio je i obavezan obrok neposredno prije ili nakon HD. 20,79% ispitanika (n=21) nisu nikada doručkovali niti su vodili računa o konzumaciji obroka uz HD.

Promatrajući konzumaciju mesa, 77,22% ispitanika (n=78) konzumiralo je mesne obroke 3 ili više puta tjedno, dok je njih 22,78% (n=23) konzumiralo meso najviše dva puta tjedno (slika 22).

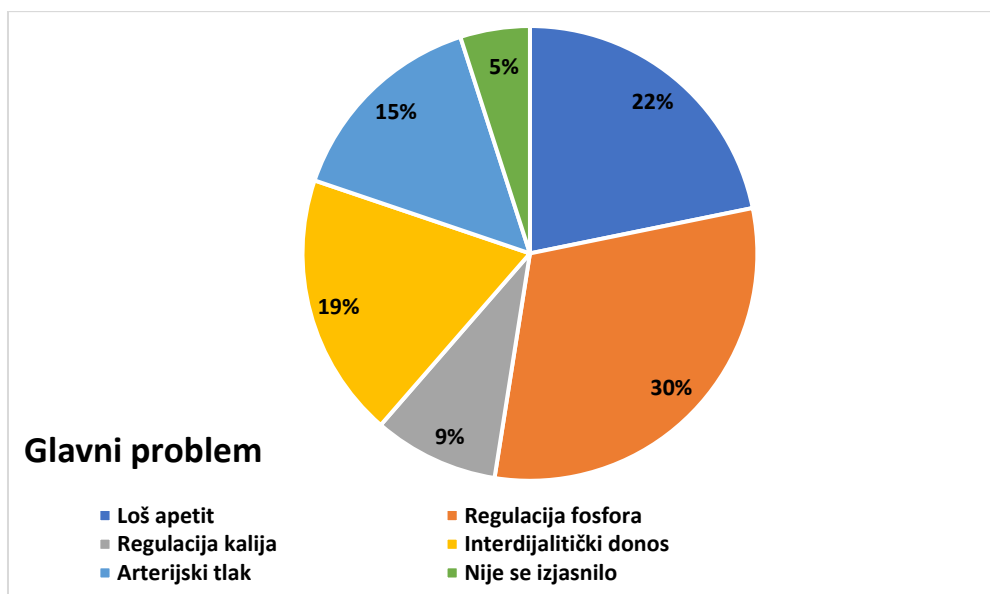


*Slika 21.* Broj obroka u danu



**Slika 22.** Učestalost konzumacije mesa u jednom tjednu

Na pitanje o najvećem problemu vezanom uz dijetetski režim i dijalizno liječenje uvjerljivo najveći broj bolesnika (30,69%, n=31) odgovorio je da imaju problem s regulacijom unosa fosfata. Slijedio je problem oslabljenog apetita kojeg je prijavilo 21,8% ispitanika (n=22) te previsokog interdijalitičkog donosa s kojim je problem imalo 18,81% ispitanika (n=19). 14,85% ispitanika (n=15) kao najveći problem navelo je AH, a iznenađuje podatak da je tek 8,9% bolesnika (n=9) problematičnim smatralo unos kalija (slika 23). Spol, dob, stupanj edukacije, bračni status i broj članova kućanstva nisu statističkom značajnosti utjecali na glavni problem u pridržavanju dijetetskog režima.



**Slika 23.** Raspodjela ispitanika prema glavnom problemu vezanom uz dijetetski režim

ONS je uzimalo 50,49% ispitanika (n=51), dok 49,5% (n=50) nije uzimalo kalorijsku nadoknadu. 34,65% (n=35) uzimalo je ONS barem 3 mjeseca, 6,9% (n=7) 6-12 mjeseci, a 5,94% (n=6) više od 12 mjeseci. Na pitanje o propisanom dnevnom unosu ONS pozitivno se izjasnilo 56 bolesnika (odnosno, više bolesnika od broja koji je naveo da uzima ONS) – 44,55% (n=45) ispitanika uzimalo je jednu bočicu ONS, a njih 10,89% (n=11) 2 ili više bočica dnevno. O razlogu neuzimanja ONS izjasnilo se 27 ispitanika. Od toga je 14,9% ispitanika (n=15) ONS smatralo nevažnim, no nije navelo poseban razlog neuzimanja, 5% ispitanika (n=5) reklo je da im nije propisan, a 3% (n=3) nije bilo u mogućnosti uzimati ga. Samo je 4% ispitanika (n=4) navelo mučninu i nepodnošenje pripravka kao glavni razlog neuzimanja. ONS je tijekom prve dvije vizite učestalije propisivan bolesnicima s visokim stupnjem upale (MIS  $\geq 8$ ), a statističku značajnost potvrdio je i Hi-kvadrat test s vrijednosti  $p=0,02$  i  $p=0,01$ . Tijekom treće vizite ONS je uzimao podjednak broj bolesnika s niskim do umjerenim te visokim stupnjem upale ( $p=0,29$ ; tablica 9). Bolesnici koji su redovito uzimali ONS su po završetku studijskog praćenja imali značajno niži MIS zbroj (MIS 9 (raspon 6-10) vs. MIS 7 (raspon 5-9);  $p<0,001$ ), uspjeli su oporaviti vrijednosti Hgb (106 (97-114) g/L vs. 114 (101-120) g/L;  $p=0,03$ ) te popraviti ON (26 (24-28) cm vs. 28 (25-30) cm;  $p=0,02$ ) i OS (88 (79-100) cm vs. 95,5 (84,1-103,3) cm). Održanost nemasne mase tijela (LTI i FTI) vjerojatno se odrazila i na značajno manji stupanj hiperhidriranosti (2,4 (1,5-3,4) L vs. 1,8 (0,7-3) L).

**Tablica 9.** Broj ispitanika (%) podijeljen prema stupnju upale te uzimanju ONS. \*Statistički značajna razlika u promatranim parametrima (Hi-kvadrat test  $p<0,05$ ).

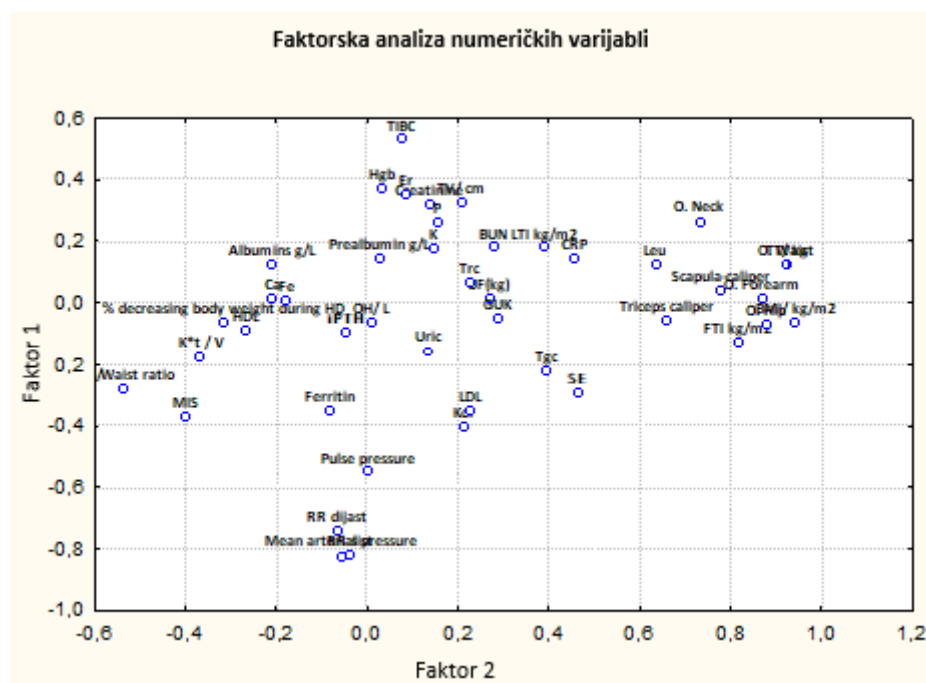
	Broj (%) ispitanika prema tome uzimaju li ONS			p*
	Ne uzimaju	Uzimaju	Ukupno	
<b>MIS vizita 1</b>				
Nizak do umjeren stupanj upale	26 (59)	18 (35)	44 (46)	<b>0,02</b>
Visok stupanj upale	18 (41)	33 (65)	51 (54)	
Ukupno	44 (100)	51 (100)	95 (100)	
<b>MIS vizita 2</b>				
Nizak do umjeren stupanj upale	21 (62)	18 (34)	39 (45)	<b>0,01</b>
Visok stupanj upale	13 (38)	35 (66)	48 (55)	
Ukupno	34 (100)	53 (100)	87 (100)	
<b>MIS vizita 3</b>				
Nizak do umjeren stupanj upale	19 (73)	26 (60)	45 (65)	0,29
Visok stupanj upale	7 (27)	17 (40)	24 (35)	
Ukupno	26 (100)	43 (100)	69 (100)	

Skupina bolesnika bez ONS očekivano je pokazala bolje parametre vezane uz stanje uhranjenosti – imali su višu TM ( $p=0,003$ ), ITM ( $p=0,035$ ) i LTI ( $p=0,041$ ), OV ( $p=0,000$ ), OS ( $p=0,006$ ), OB ( $p=0,042$ ) te veći DNS ( $p=0,002$ ). U komparaciji sa skupinom kojoj je

propisan ONS imali su i značajno niži MIS ( $p=0,002$ ) te viši TIBC ( $p=0,051$ ), što je ukazivalo na ukupno niži stupanj upale. Ove su parametre uspjeli bez uvođenja dodatne nutritivne potpore održati tijekom cijelog studijskog perioda. Zanimljivo, ostali biokemijski parametri vezani uz stanje uhranjenosti (albumin, prealbumin, kolesterol, kalcij, fosfor, kreatinin, ureja...) nisu pokazali statistički značajnu razliku među grupama.

### 5.3. Utjecaj ispitivanih karakteristika populacije na stanje uhranjenosti u dugoročnom praćenju

Faktorskom analizom pokazano je da se numeričke varijable mogu povezati s dva faktora, odnosno dvije grupe međusobno povezanih varijabli. Slikom 23 prikazane su međusobno povezane varijable.



Slika 23. Grafički prikaz međusobno povezanih varijabli

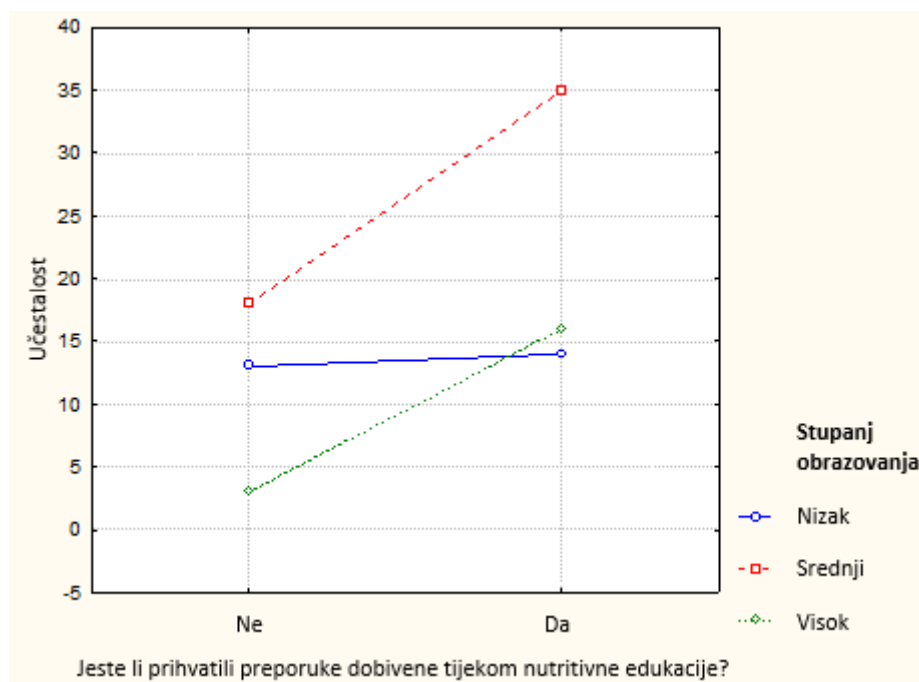
Prvu grupu međusobno statistički značajno povezanih numeričkih parametara činile su TM, ITM, vrijednost leukocita, FTI, OV, ON, OS i OB, OBS te DNS i DNT.

Druga grupa međusobno statistički značajno povezanih numeričkih parametara bile su vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka, tlak pulsa, srednji AT i TIBC.

Prvu grupu čine varijable koje su statistički značajno povezane s faktorom 1, a drugu grupu varijable povezane s faktorom 2 te su u daljnjoj obradi detaljnije analizirane.

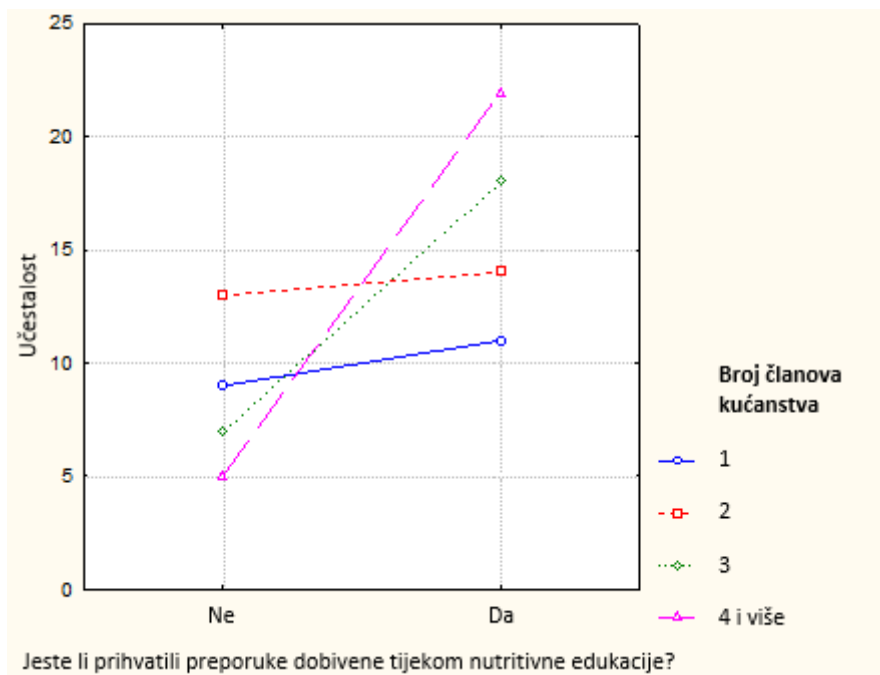
### 5.3.1. Utjecaj sociodemografskih odrednica na prihvaćanje preporuka i parametre uhranjenosti

Dvanaest mjeseci nakon provedene individualne nutritivne edukacije bolesnika obuhvaćenih istraživanjem proveden je upitnik o prihvaćanju datih preporuka. 73,27% (n=74) bolesnika prihvatilo je i aktivno se trudilo primijeniti preporuke, dok ih 26,73% (n=27) nije usvojilo. Kao glavni razlog neprihvaćanja datih preporuka 15 bolesnika navelo je da ih nije smatralo dovoljno važnim, 5 bolesnika istaknulo je da nije dobilo preporuke, 4 bolesnika smatrala su da nemaju dovoljno uvjeta za njihovo usvajanje, a 3 bolesnika smatrala su da su provođenjem preporuka razvili neželjene pojave te su ih odlučili ne slijediti. Nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena u odnosu na primjenu preporuka ( $p>0,05$ ). Dob također nije statistički značajno utjecala na prihvaćanje preporuka ( $p>0,05$ ). Obzirom na stupanj obrazovanja, bolesnici s postignutim niskim stupnjem obrazovanja podjednako su prihvaćali i ne prihvaćali preporuke, dok su bolesnici srednjeg i visokog stupnja obrazovanja statistički granično značajnije više prihvaćali preporuke (slika 24).



**Slika 24.** Prihvaćanje preporuka ovisno o stečenom stupnju obrazovanja

Bračni status nije utjecao na primjenu preporuka ( $p>0,05$ ). Što se tiče broja članova kućanstva, samci te bolesnici koji su živjeli u kućanstvu s 2 člana podjednako su prihvaćali i ne prihvaćali preporuke, dok su bolesnici s 3 i više članova kućanstva statistički granično značajnije više prihvaćali preporuke (slika 25).



**Slika 25.** Prihvaćanje preporuka ovisno o broju članova kućanstva

Tijekom dvogodišnjeg praćenja vidljivo je da su bolesnici koji su usvojili preporuke imali nešto niži ITM (ali u rasponu uredne uhranjenosti) ( $p=0,01$ ) na račun nižeg FTI ( $p=0,01$ ), a samim time imali su i manji OS ( $p=0,02$ ) i DNS ( $p=0,01$ ). S vremenom se u ove skupine bolesnika povećao udio nemasne mase (LTI,  $p=0,02$ ) što je u konačnici bilo praćeno i značajno višim udjelom serumskog albumina ( $p=0,04$ ). Rezultati su zbirno prikazani tablicom 9.

**Tablica 9.** Podjela ispitanika prema prihvaćanju preporuka. \*Statistički značajna razlika u promatranim parametrima  $p<0,05$ .

\*Mann Whitney U test

	Nisu prihvatili	Prihvatili su	P*
<b>1. vizita</b>			
visina	71,4 (58,9 - 86,5)	67,9 (54,4 - 80,5)	0,21
masa	164,5 (157,8 - 168,5)	170 (160 - 175)	0,07
BMI	25,5 (24,1 - 30,4)	23,28 (20,7 - 26,9)	<b>0,01</b>
MIS	8 (5 - 9)	8 (6 - 10)	0,42
Albumini	38,5 (35,8 - 40)	37,9 (35,6 - 39,9)	0,91
Prealbumini	0,5 (0,5 - 0,6)	0,5 (0,4 - 0,6)	0,72
Kolesterol	4 (3,6 - 4,6)	4,1 (3,4 - 5,1)	0,70
Trigliceridi	1,76 (1,3 - 2,5)	1,44 (0,9 - 2,1)	0,14
HDL	0,89 (0,8 - 1,2)	1,08 (0,8 - 1,3)	0,06
LDL	2,16 (1,8 - 2,8)	2,25 (1,7 - 2,9)	0,75
OH/ L	2,5 (1,6 - 3,4)	2,4 (1,7 - 3,6)	0,92
LTI kg/m <sup>2</sup>	12,1 (9,7 - 14,1)	12,5 (10,4 - 14,6)	0,46
FTI kg/m <sup>2</sup>	13,9 (10,2 - 15,7)	10,25 (7,4 - 15)	<b>0,01</b>
OV	39,5 (35,8 - 42)	37 (35 - 40)	0,07
ON	28 (25 - 31)	26 (24 - 30)	0,17
OS	95,5 (88,8 - 110,3)	91 (79 - 103)	<b>0,02</b>
OB	102,5 (95 - 107)	99 (92 - 107)	0,11
OSB	1,08 (1 - 1,1)	1,09 (1 - 1,2)	0,06

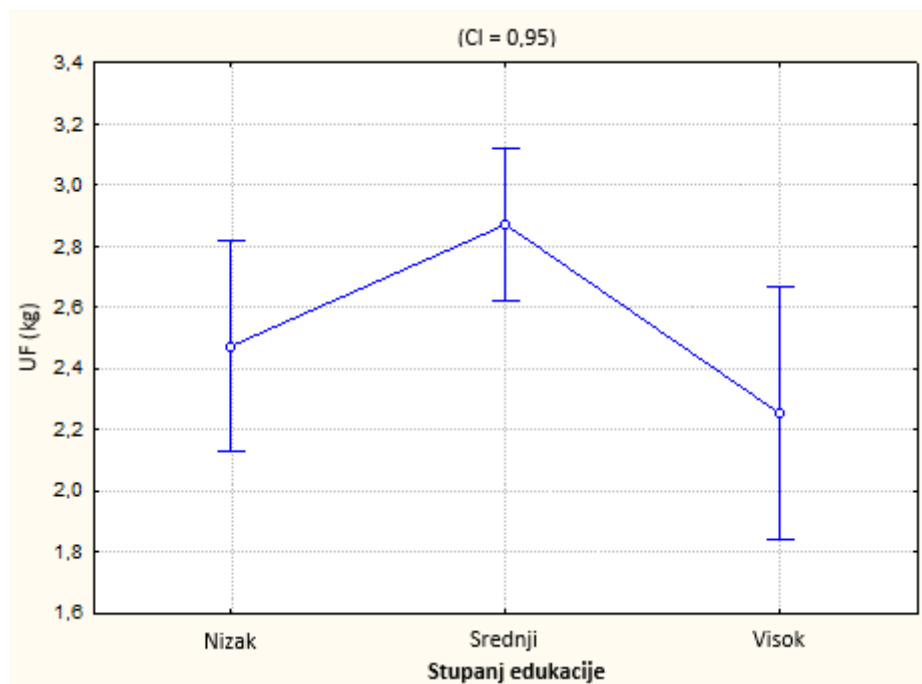


DNS	16,5 (12 - 21)	12 (8 - 20)	<b>0,01</b>
DNT	14 (10,75 - 19,63)	14 (8 - 20)	0,58
<b>2. vizita</b>			
visina	73,5 (61 - 86,5)	67,2 (53,4 - 79,7)	0,15
masa	165 (160 - 170)	170 (160,5 - 174)	0,10
BMI	25,56 (23,25 - 28,38)	23,11 (20,5 - 26,7)	<b>0,03</b>
MIS	9 (5,75 - 12)	8 (5 - 11,5)	0,33
Albumini	37,9 (36,6 - 40,2)	39,25 (36,2 - 41,1)	0,81
Prealbumini	0,6 (0,5 - 0,7)	0,5 (0,5 - 0,7)	0,56
Kolesterol	3,85 (3,38 - 4,5)	3,9 (3,2 - 5,2)	0,37
Trigliceridi	1,52 (1,16 - 2,15)	1,27 (1 - 2,3)	0,51
HDL	0,96 (0,84 - 1,23)	1,04 (0,8 - 1,4)	0,81
LDL	2,03 (1,8 - 2,41)	2,01 (1,6 - 2,9)	0,77
OH/ L	2,4 (1,5 - 4,3)	2,45 (1,1 - 3,8)	0,17
LTI kg/m2	10,7 (9,3 - 13,3)	11,15 (10,2 - 13,6)	<b>0,02</b>
FTI kg/m2	13,4 (11,5 - 17,6)	11 (7,9 - 14,2)	0,10
OV	40 (36,6 - 43)	38 (35 - 41)	0,31
ON	29 (25,3 - 32)	28 (25 - 30)	<b>0,02</b>
OS	100,5 (87 - 110,8)	91 (80 - 102)	0,05
OB	105 (96,5 - 109,8)	100 (94,5 - 105)	0,22
OSB	1,06 (1 - 1,1)	1,08 (1 - 1,2)	0,08
DNS	14,25 (11,3 - 19,3)	12 (7,5 - 18,5)	0,22
DNT	15 (11 - 22)	13 (7,5 - 21)	0,15

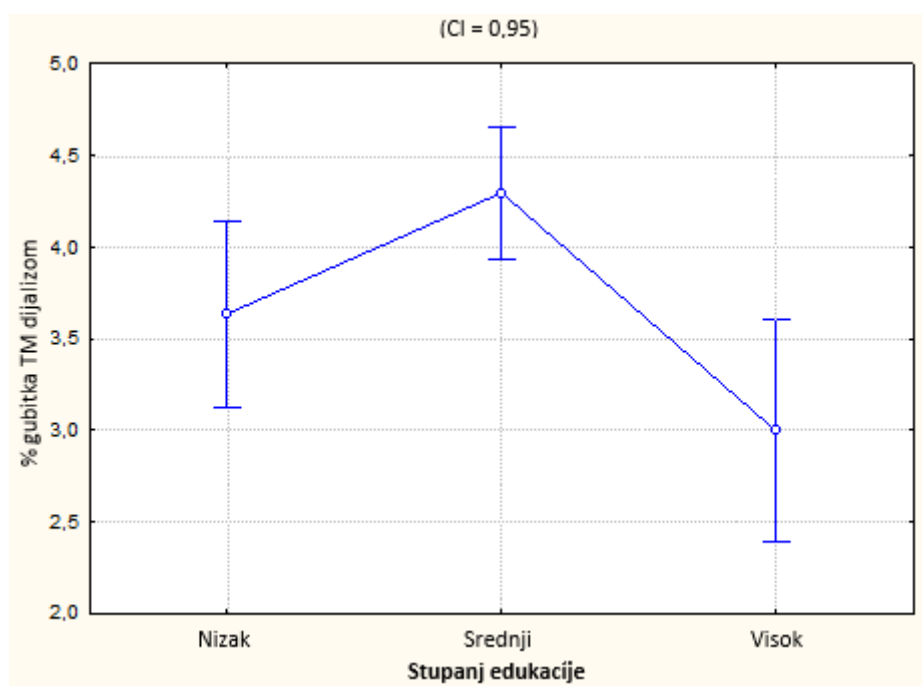
### 3. vizita

visina	73,65 (61,4 - 84,8)	68 (55,3 - 75,8)	0,13
masa	164 (157 - 168)	169 (160 - 174,8)	0,07
BMI	26,3 (24,3 - 29,5)	24,28 (20 - 27,5)	<b>0,03</b>
MIS	7 (6 - 9)	6 (4 - 8)	0,12
Albumini	36,6 (35,6 - 39,5)	39 (36,6 - 41,2)	<b>0,04</b>
Prealbumini	0,5 (0,4 - 0,6)	0,5 (0,5 - 0,7)	0,30
Kolesterol	4,15 (3,3 - 4,7)	3,8 (3,2 - 4,4)	0,44
Trigliceridi	1,47 (1,1 - 2)	1,18 (0,9 - 1,6)	0,08
HDL	0,97 (0,79 - 1,21)	1,01 (0,9 - 1,3)	0,40
LDL	2,2 (1,67 - 2,81)	2,09 (1,6 - 2,6)	0,54
OH/ L	2,1 (1,3 - 3,6)	1,75 (0,8 - 2,9)	0,33
LTI kg/m2	12,4 (9,6 - 14,1)	11,6 (9,9 - 14)	0,44
FTI kg/m2	13 (9,3 - 17,6)	11,05 (8,4 - 15,4)	0,09
OV	42 (36 - 43,5)	38 (35 - 41,5)	<b>0,04</b>
ON	30 (27,5 - 33)	28 (26 - 30,5)	0,11
OS	100 (86 - 111)	96 (83,5 - 104)	0,22
OB	100 (96,25 - 115,5)	101 (94,5 - 108)	0,78
OSB	1,04 (0,94 - 1,15)	1,06 (1 - 1,2)	0,34
DNS	15 (12,5 - 19,5)	12 (8 - 17,8)	0,18
DNT	15 (10 - 20)	14 (8 - 21,5)	0,83

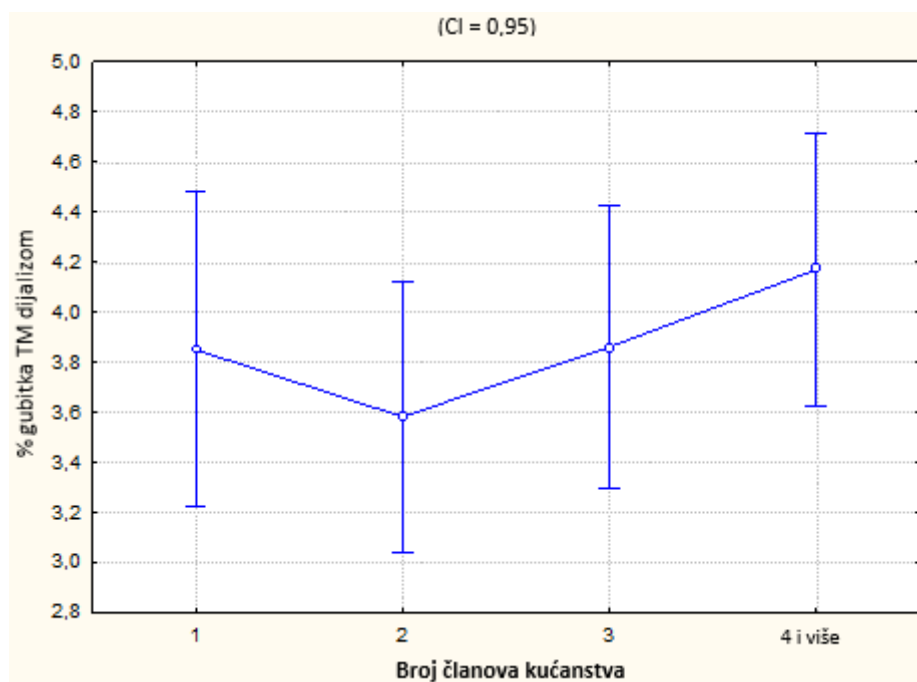
ANOVA test dodatno je pokazao da su se bolesnici s visokim stupnjem obrazovanja značajno bolje pridržavali preporuka vezanim uz interdijalitički donos – kod njih su zabilježene statistički značajno niže UF tijekom postupka HD ( $F=5,8$ ,  $p=0,005$ ), odnosno tijekom postupka su gubili značajno manji postotak TM ( $F=8,16$ ,  $p=0,01$ ; slike 26 i 27). Statistički značajna povezanost nađena je i između UF i broja članova kućanstva – iako su bolesnici s 4 i više člana u kućanstvu imali više UF značajnost je bila tek granična, dok su samci imali značajno više UF tijekom postupka ( $F=4,0743$ ,  $p=0,011$ ; slika 28).



**Slika 26.** Povezanost stupnja obrazovanja i stope UF (ANOVA)

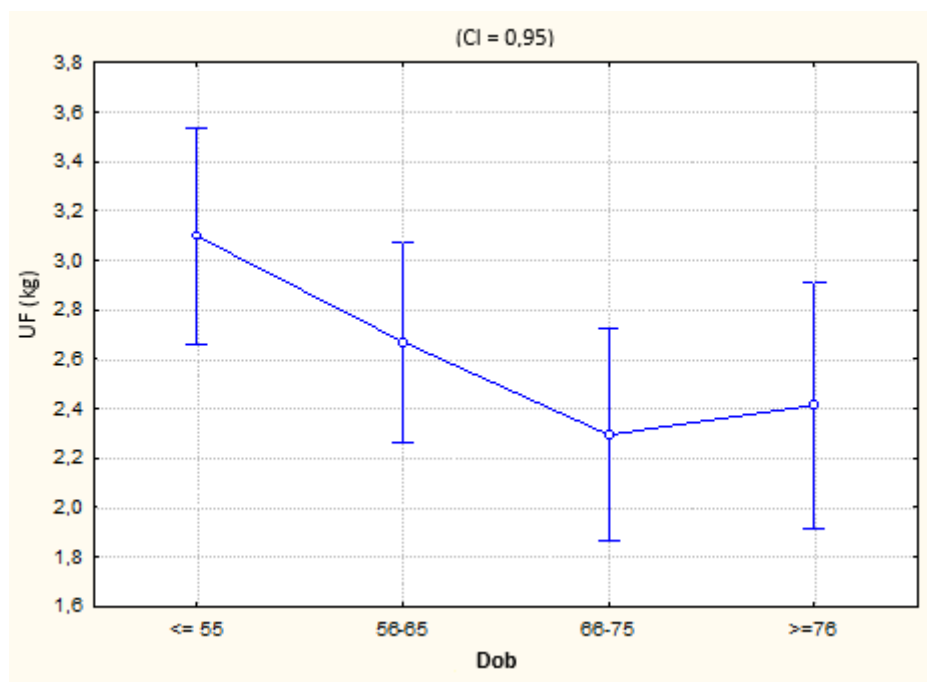


**Slika 27.** Povezanost stupnja obrazovanja i postotka gubitka TM dijalizom (ANOVA)

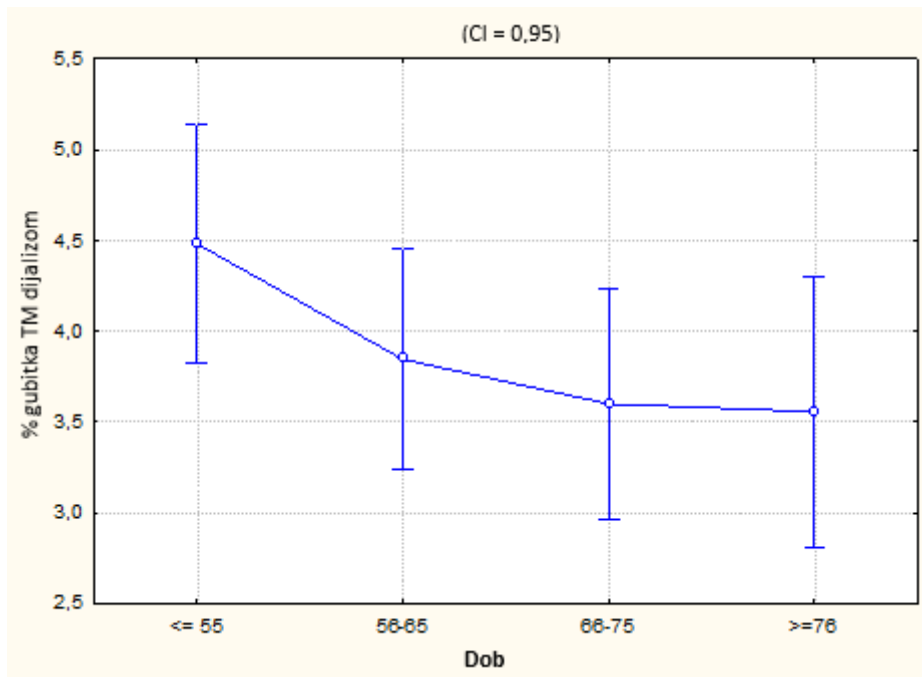


**Slika 28.** Povezanost broja članova kućanstva i postotka gubitka TM dijalizom (ANOVA)

Najmanje stope UF zabilježene su u najstarijoj skupini ispitanika ( $F=3,1558$ ,  $p=0,03$ ), dok je najmlađa skupina imala značajno više UF iako statistički na granici značajnosti. To je ujedno značilo i najmanji odnosno najviši gubitak TM po jednom dijaliznom postupku ( $F=2,8892$ ,  $p=0,04$ ; slike 29 i 30).

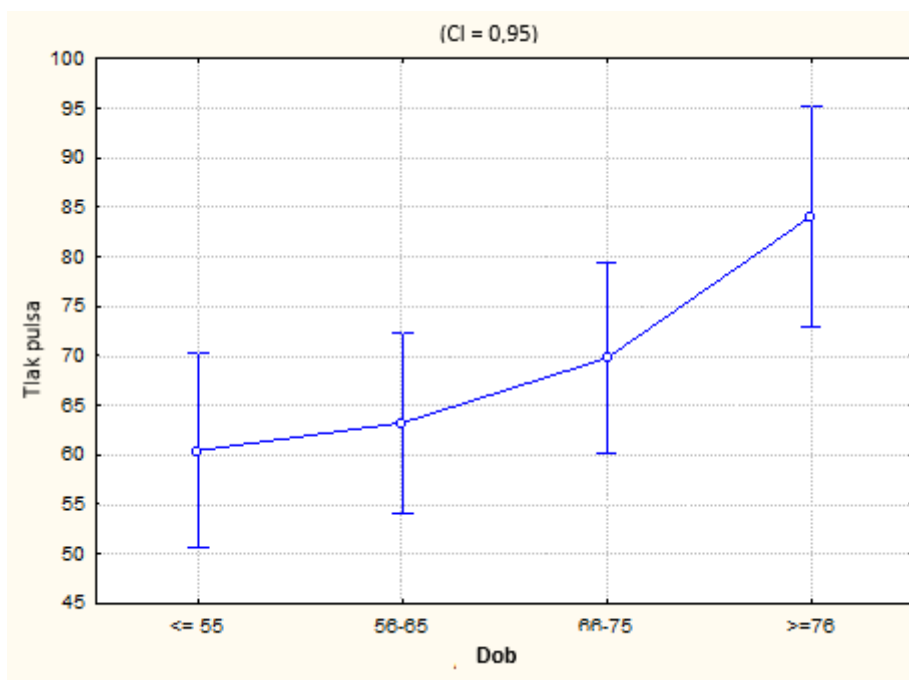


**Slika 29.** Povezanost dobi i stope UF (ANOVA)



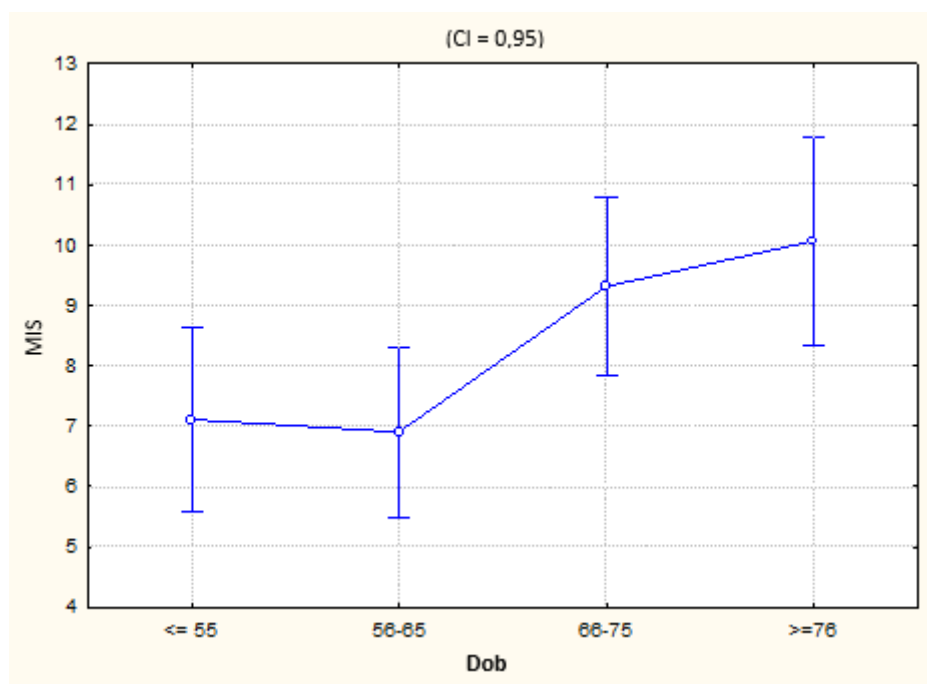
**Slika 30.** Povezanost dobi i postotka gubitka TM dijalizom (ANOVA)

Dob je bila očekivano značajno povezana s tlakom pulsa – najstarija dobna skupina imala je i najviši tlak pulsa što bi značilo i najveću krutost arterija ( $F=2,7619$ ,  $p=0,05$ ; slika 31).



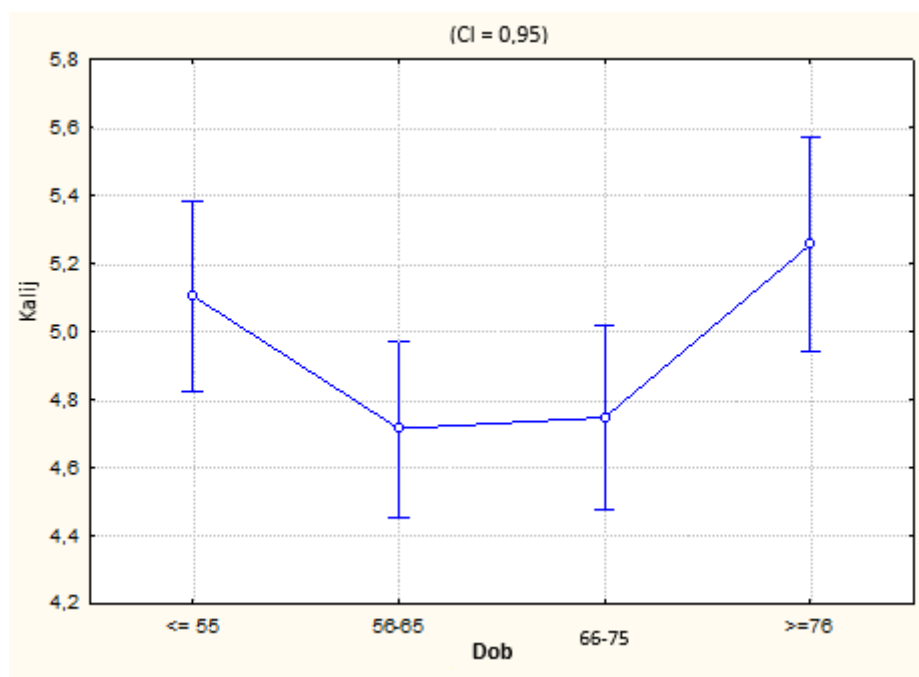
**Slika 31.** Povezanost dobi s visinom pulsog tlaka (ANOVA)

Nadalje, s dobi se očekivano povećao i stupanj upale izražen MIS-om te su najviše vrijednosti imali bolesnici iz najstarije skupine ispitanika ( $F=2,8551$ ,  $p=0,04$ ; slika 32).



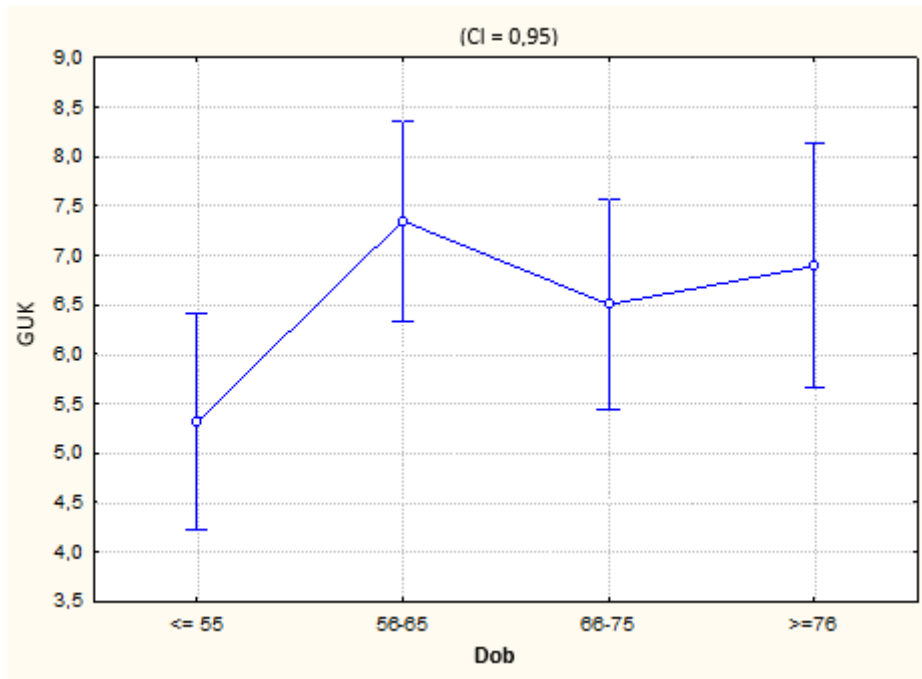
**Slika 32.** Povezanost dobi i stupnja upale izražene MIS zbrojem (ANOVA)

Promatrajući ponašanje biokemijskih parametara povezanih sa stanjem uhranjenosti, ANOVA testom utvrđeno je da su prema dobi rubne skupine ispitanika – oni mlađi od 55 i stariji od 76 godina, imali najviše vrijednosti kalija, no statistička značajnost zadržana je samo u najstarijoj skupini ispitanika ( $F=2,870$ ,  $p=0,04$ ; slika 33).



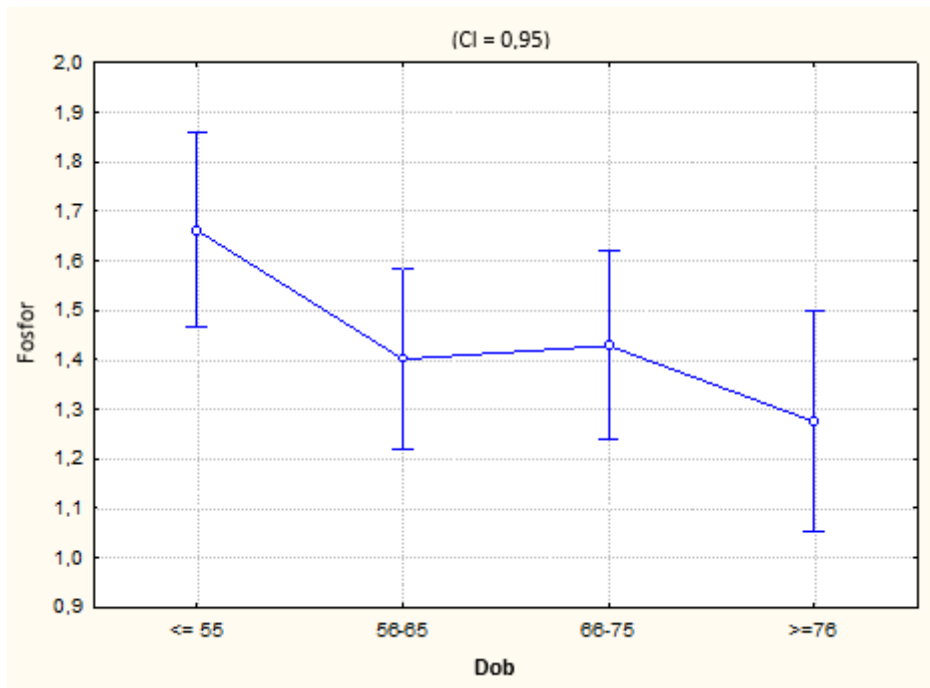
**Slika 33.** Povezanost dobi i razine kalija u krvi (ANOVA)

Vrijednosti GUK rasle su s dobi te je najoptimalnije vrijednosti pokazivala dobna skupina mlađa od 55 godina ( $F=3,3254$ ,  $p=0,03$ ; slika 34).

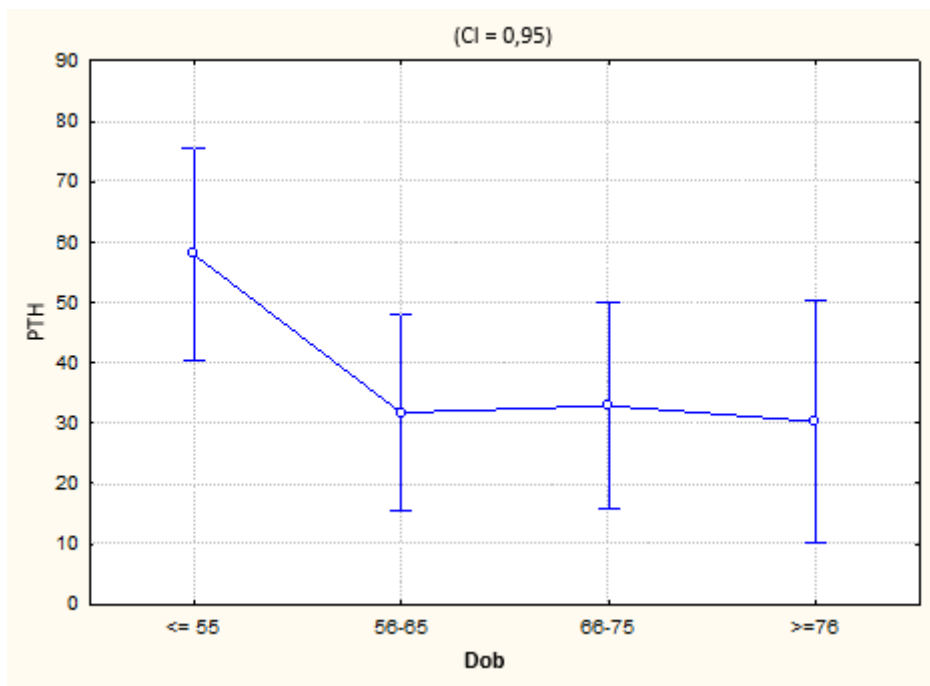


**Slika 34.** Povezanost dobi i razine glukoze u krvi (ANOVA)

Vrijednosti fosfora također su pokazivale statistički značajnu promjenu ovisno o dobi ispitivanih skupina – najviše vrijednosti fosfata imala je skupina ispitanika mlađih od 55 godina, dok su najstariji ispitanici imali najniže vrijednosti fosfora ( $F=3,5001$ ,  $p=0,02$ ; slika 35). Ista je povezanost stoga očekivano zrcalila i na PTH – najmlađa skupina ispitanika imala je najviše vrijednosti PTH, dok su najstariji ispitanici imali najniže vrijednosti ( $F=2,64751$ ,  $p=0,05$ ; slika 36).

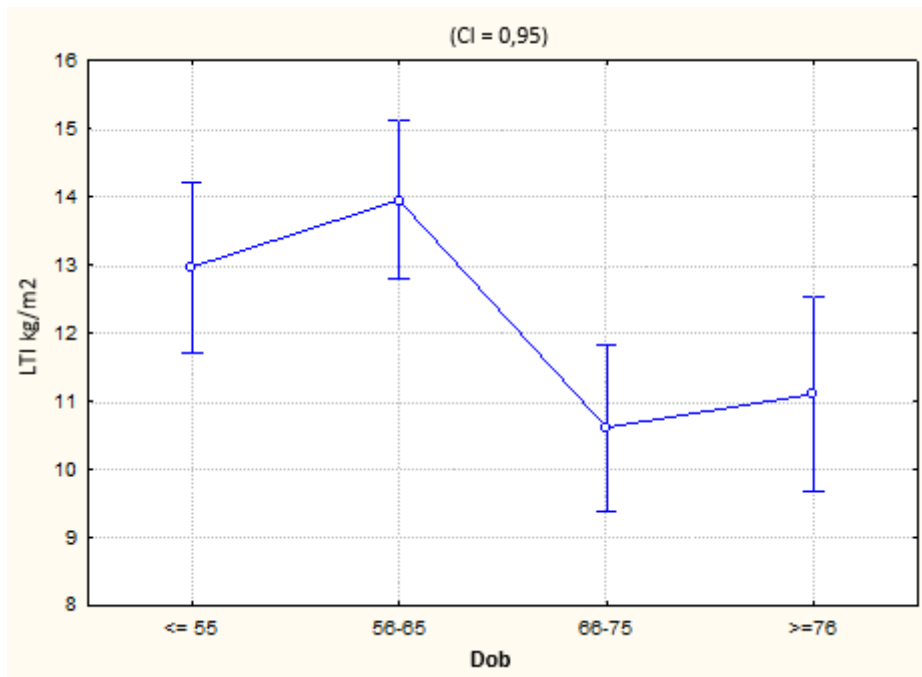


**Slika 35.** Povezanost dobi i razine fosfora u krvi (ANOVA)



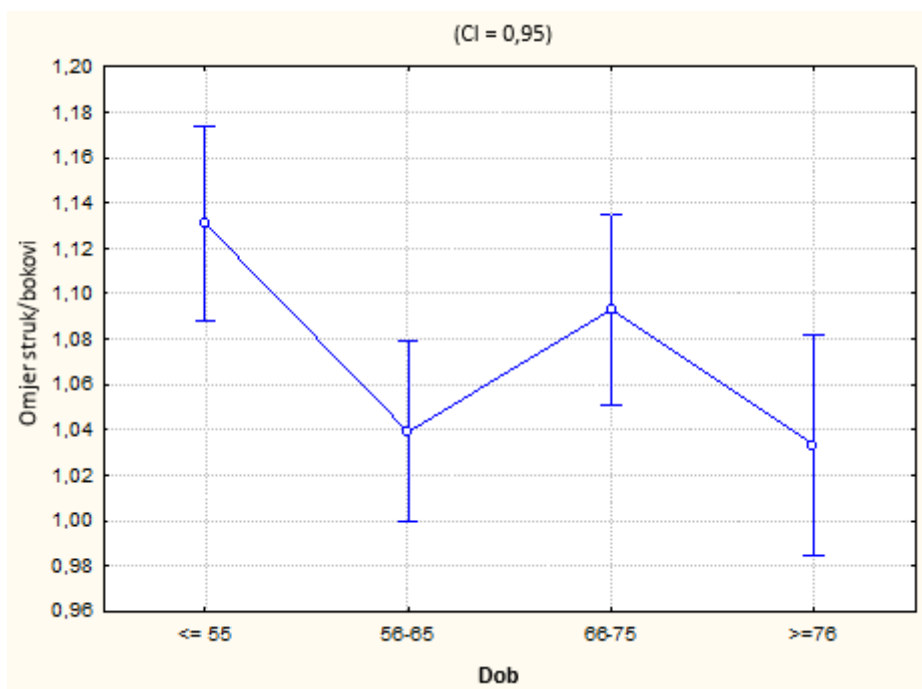
**Slika 36.** Povezanost dobi i razine PTH u krvi (ANOVA)

Ispitanici u dobi do 65 godina imali su najviši udio sačuvanog nemasnog tkiva (LTI) dok je u starijim dobnim skupinama on značajno opadao ( $F=3,645$ ,  $p=0,02$ ; slika 37).



**Slika 37.** Povezanost dobi i udjela nemasnog tkiva (LTI) (ANOVA)

S mlađom dobi je također bio povezan i značajno viši OSB, dok su najstariji ispitanici imali najniži omjer ( $F=3,637$ ,  $p=0,02$ ; slika 38).



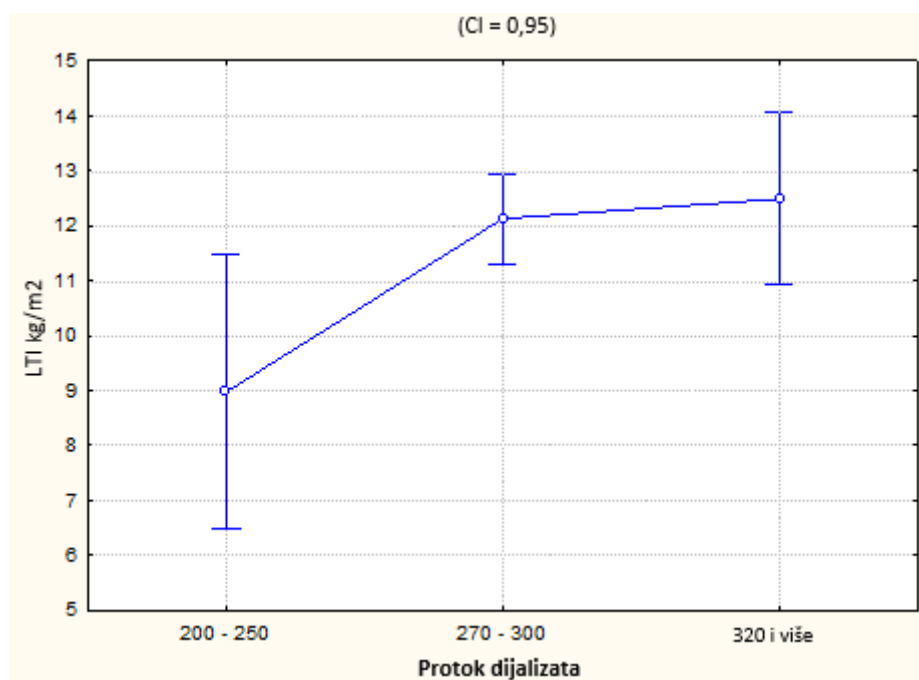
**Slika 38.** Povezanost dobi i omjera struka i bokova (ANOVA)



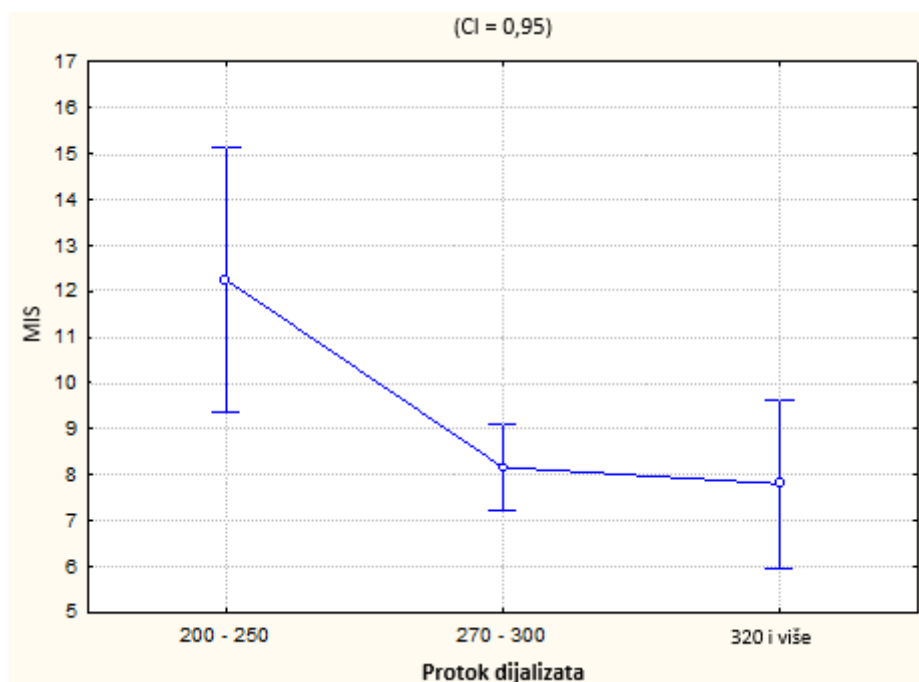
### 5.3.2. Utjecaj odrednica specifičnih za dijalizno liječenje na parametre uhranjenosti

Ispitujući utjecaj odrednica kvalitete dijaliznog liječenja na parametre uhranjenosti statistička analiza pokazala je značajnu povezanost brzine protoka krvne crpke s udjelom nemasne mase (LTI) i MIS zbrojem – postizanje većeg protoka krvne crpke bilo je povezano s većim udjelom LTI ( $p=0,048$ , slika 39) te nižim stupnjem upale (nižim MIS zbrojem,  $p=0,027$ , slika 40).

T-testom je pokazano da je duljina dijaliznog postupka ( $HD \geq 4$  sata) bila vezana uz veću STM ( $72,348 \pm 16,882$  kg vs.  $65,149 \pm 16,795$  kg,  $p=0,044$ ) što se odrazilo i na više vrijednosti kreatinina ( $806,5 \pm 199,916$   $\mu\text{mol/L}$  vs.  $704,314 \pm 179,569$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,013$ ), ali i na ostale pokazatelje uhranjenosti – skupina liječena duljom HD imala je viši LTI ( $13,264 \pm 3,027$   $\text{kg/m}^2$  vs.  $11,007 \pm 2,558$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,001$ ) i DNS ( $16,674 \pm 7,557$  mm vs.  $13 \pm 6,594$  mm,  $p=0,017$ ), dok je OSB bio manji ( $1,063 \pm 0,099$  vs.  $1,113 \pm 0,11$ ,  $p=0,022$ ).



**Slika 39.** Povezanost brzine protoka dijalizata i udjela nemasnog tkiva (LTI) (ANOVA)



**Slika 40.** Povezanost brzine protoka dijalizata i stupnja upale izražene MIS zbrojem (ANOVA)

Skupina bolesnika koja je kao dijalizni pristup imala formiranu AVF imala je statistički značajno više vrijednosti serumskih albumina ( $38,74 \pm 3,087$  mg/L vs.  $36,417 \pm 3,285$  mg/L,  $p=0,001$ ) i prealbumina ( $0,568 \pm 0,148$  mg/L vs.  $0,494 \pm 0,15$  mg/L,  $p=0,027$ ). Vrijednosti fosfata bile su također nešto više ( $1,523 \pm 0,437$  mmol/L vs.  $1,29 \pm 0,411$  mmol/L,  $p=0,01$ ). Ova skupina ispitanika imala je i bolje reguliranu anemiju KBB što se odražavalo statistički značajno višim vrijednostima Hgb ( $109,587 \pm 12,248$  g/L vs.  $103,784 \pm 11,351$  g/L,  $p=0,021$ ). Rezultati su zbirno prikazani tablicom 10.

Ostatna diureza pokazala se također važnom u održavanju optimalnog stanja uhranjenosti. Bolesnici s još održanom diurezom imali su značajno višu STM i ITM ( $27,119 \pm 6,132$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $23,507 \pm 4,126$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ), na račun održanog udjela i masnog (FTI,  $13,691 \pm 5,529$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $11,071 \pm 4,757$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,017$ ), ali i mišićnog tkiva (LTI  $13,16 \pm 3,465$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $11,946 \pm 2,543$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ), dok je MIS zbroj bio značajno niži u usporedbi s bolesnicima koji su izgubili rezidualnu bubrežnu funkciju ( $6,341 \pm 3,329$  vs.  $8,870 \pm 3,047$ ,  $p=0,000$ ). Ostale antropometrijske odrednice vezane uz održano masno tkivo poput OV i ON, OSB te DNS i DNT također su bile značajno više u ispitanika s ostatnom diurezom. Rezultati su sažeti tablicom 11.

**Tablica 10.** Parametri povezani s uhranjenošću podijeljeni prema vaskularnom pristupu (grupa 1 AVF, grupa 2 CVK) \*Statistički značajna razlika u promatranim parametrima <0,05.

\*T-test

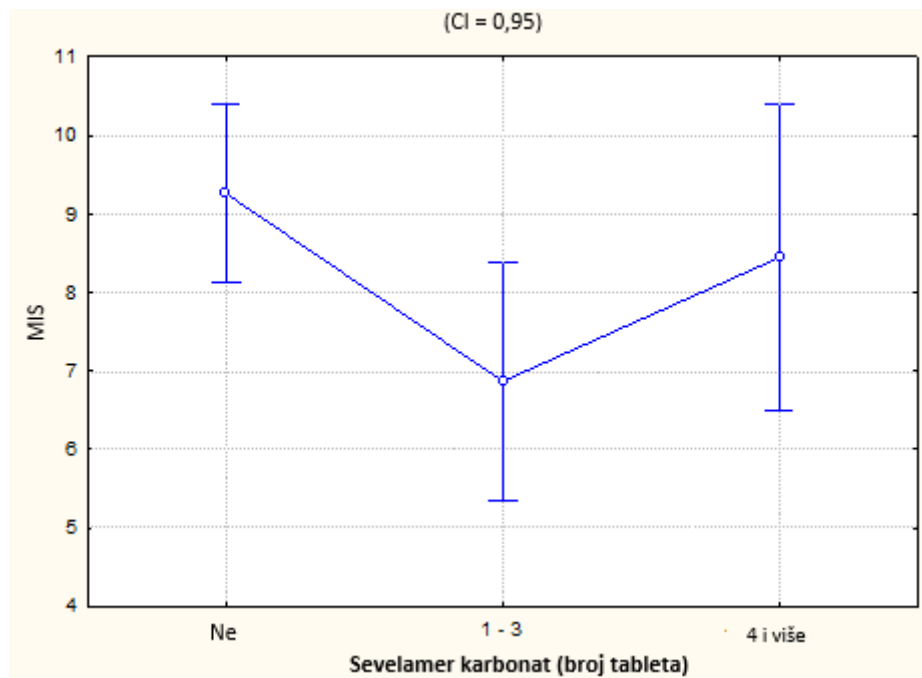
	Vaskularni pristup		P*
	AVF	CVK	
Hgb (g/L)	109,587±12,248	103,784±11,351	<b>0,021</b>
Leukociti (*10 <sup>9</sup> /L)	6,180±1,985	6,381±2,262	0,644
Kreatinin (μmol/L)	778,365±193,933	762,973±208,859	0,710
Trigliceridi (mmol/L)	1,794±0,935	1,682±0,953	0,587
Kolesterol (mmol/L)	4,240±1,088	4,041±1,222	0,422
Fosfor (mmol/L)	1,523±0,437	1,290±0,411	<b>0,010</b>
Albumin	38,740±3,087	36,417±3,285	<b>0,001</b>
Prealbumin	0,568±0,148	0,494±0,150	<b>0,027</b>
CRP (mg/L)	8,095±13,814	8,367±11,077	0,919
TIBC (μmol/L)	40,492±8,839	40,000±7,149	0,774
Feritin (μg/L)	386,370±198,115	388,222±177,147	0,963
STM (kg)	72,314±17,830	65,889±15,420	0,071
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,634±5,867	24,222±4,521	0,211
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	12,675±3,113	12,259±2,991	0,533
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	12,779±5,438	11,521±4,966	0,273
OV (cm)	38,397±4,539	38,230±3,968	0,853
ON (cm)	28,048±4,740	26,703±3,983	0,150
OS (cm)	95,667±15,649	92,054±13,394	0,243
OB (cm)	101,841±12,285	98,730±8,269	0,174
OSB	1,077±0,105	1,085±0,107	0,714
DNS (mm)	16,381±7,930	13,824±6,316	0,098
DNT (mm)	16,286±7,570	14,243±7,912	0,203
MIS	7,254±3,356	8,657±3,378	<b>0,05</b>

**Tablica 11.** Parametri povezani s uhranjenošću podijeljeni prema ostatnoj diurezi \*Statistički značajna razlika u promatranim parametrima <0,05.

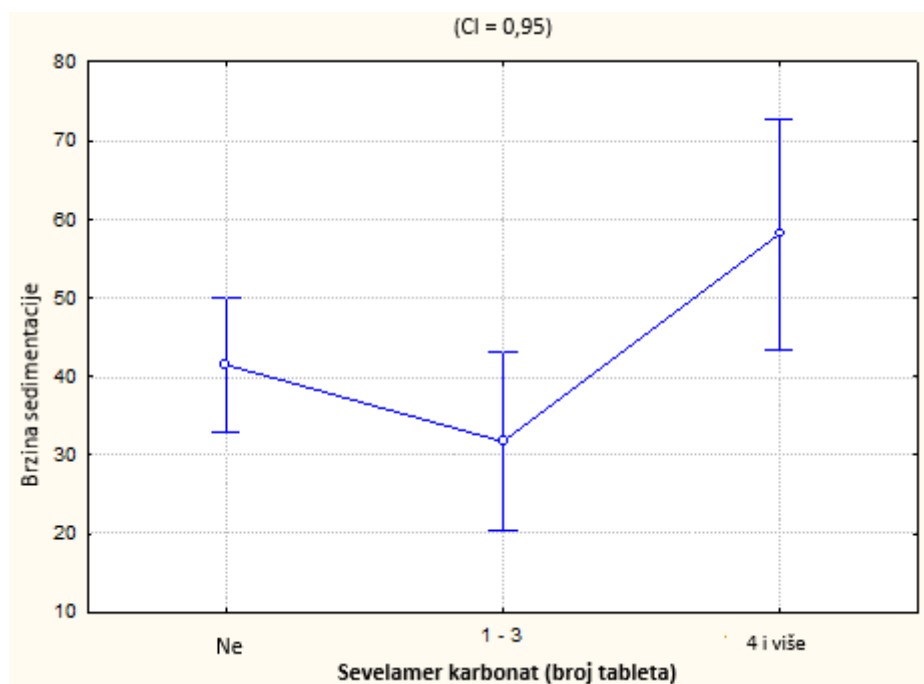
\*T-test

	Ostatna diureza		P*
	≥300 ml	0-200 ml	
Hemoglobin (g/L)	107,711±11,76	107,5±12,705	0,932
Leukociti (*10 <sup>9</sup> /L)	6,82±2,203	5,774±1,863	<b>0,011</b>
Kreatinin (μmol/L)	715,244±202,138	895,164±184,983	<b>0,001</b>
Urat (mmol/L)	354,864±52,582	328,304±73,806	<b>0,046</b>
Kalij (mmol/L)	4,711 ±0,62	5,075±0,651	<b>0,005</b>
Fosfor (mmol/L)	1,436±0,439	1,432±0,442	0,969
Albumin	37,836±3,383	37,9±3,309	0,926
Prealbumin	0,526±0,113	0,556±0,164	0,351
CRP (mg/L)	7,902±15,591	8,366±10,056	0,857
% gubitka na TM tijekom HD	3,342±1,268	4,272±1,438	<b>0,001</b>
STM (kg)	75,578±18,278	65,302±14,769	<b>0,002</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	27,119±6,132	23,507±4,126	<b>0,001</b>
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	13,16±3,465	11,946±2,543	<b>0,005</b>
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	13,691±5,529	11,071±4,757	<b>0,017</b>
OV (cm)	39,422±4,422	37,402±4,030	<b>0,018</b>
ON (cm)	29,111±4,714	26,339±3,914	<b>0,002</b>
OS (cm)	98,689±14,778	90,768±14,001	<b>0,007</b>
OB (cm)	103,267±12,307	98,714±9,429	<b>0,038</b>
OSB	1,055±0,101	1,10 ±0,105	<b>0,032</b>
DNS (mm)	17,5±8,096	13,714±6,407	<b>0,01</b>
DNT (mm)	18,111±7,658	13,357±7,121	<b>0,002</b>
MIS	6,341±3,329	8,870±3,047	<b>0,000</b>

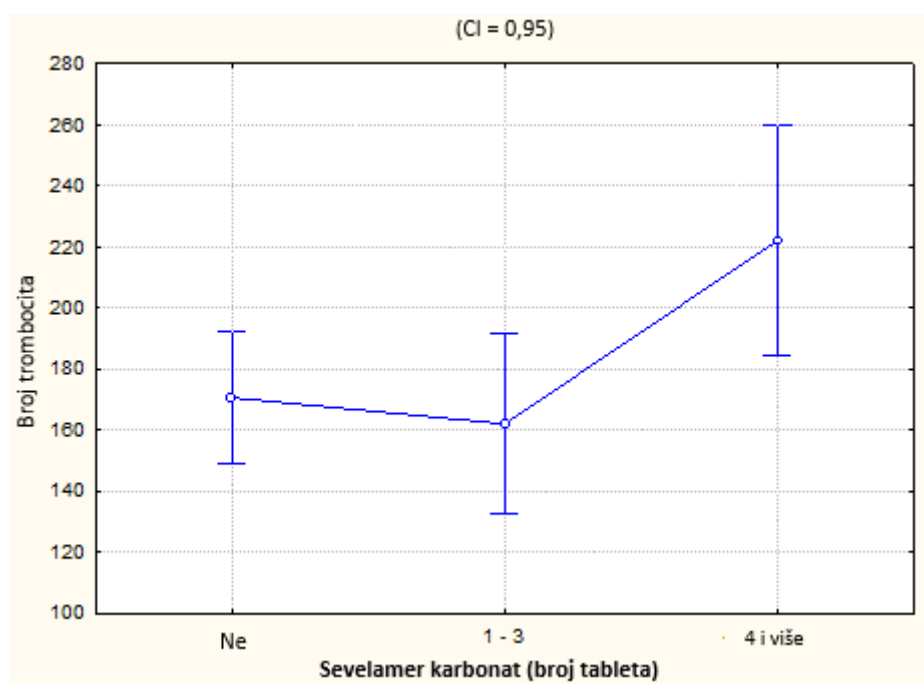
Promatrajući ponašanje laboratorijskih i kliničkih parametara povezanih sa stanjem uhranjenosti i specifične medikamentozne terapije bolesnika na kroničnoj HD, analizom varijance pokazano je da su bolesnici s  $\geq 4$  tablete sevelamer karbonata imali značajno izraženiji stupanj upale izražen povišenim MIS zbrojem ( $F=3,239$ ,  $p=0,048$ ; slika 41), ubrzanom sedimentacijom eritrocita (SE,  $F=4,074$ ,  $p=0,023$ ) i višim brojem trombocita u krvi ( $F=3,56$ ,  $p=0,036$ ; slike 41-43). Ista skupina ispitanika imala je očekivano više vrijednosti fosfata u krvi ( $F=4,216$ ,  $p=0,021$ ; slika 44), ali i nižu vrijednost ureje ( $F=3,303$ ,  $p=0,045$ ; slika 45). Izuzev očekivano značajno viših fosfatemija u bolesnika s kalcijevim karbonatom ( $p=0,0017$ ) te kombiniranim pripravkom kalcijeva acetata i magnezijeva subkarbonata (OsvaRen) ( $p=0,0038$ ) dodatna analiza nije pokazala postojanje drugih značajnijih korelacija. OsvaRen je očekivano bio propisan bolesnicima s višim PTH ( $p=0,002$ ). T-testom ispitane su dodatno razlike između skupine bolesnika koja je svjesno uzimala vezače fosfata i bolesnika koji su netočno naveli da im liječnik nije preporučio njihovo korištenje (iako su bili propisani terapijom). Skupina koja je koristila vezače fosfata prema preporukama liječnika imala je značajno više vrijednosti kreatinina (792,58 vs. 684,05  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,02$ ), ureje (21,802 vs. 17,22  $\text{mmol/L}$ ,  $p=0,001$ ) i urata (347,42 vs. 308,316  $\text{mmol/L}$ ,  $p=0,02$ ) te fosfora (1,51 vs. 1,125  $\text{mmol/L}$ ,  $p=0,000$ ) i kalija (5,051 vs. 4,335  $\text{mmol/L}$ ,  $p=0,000$ ).



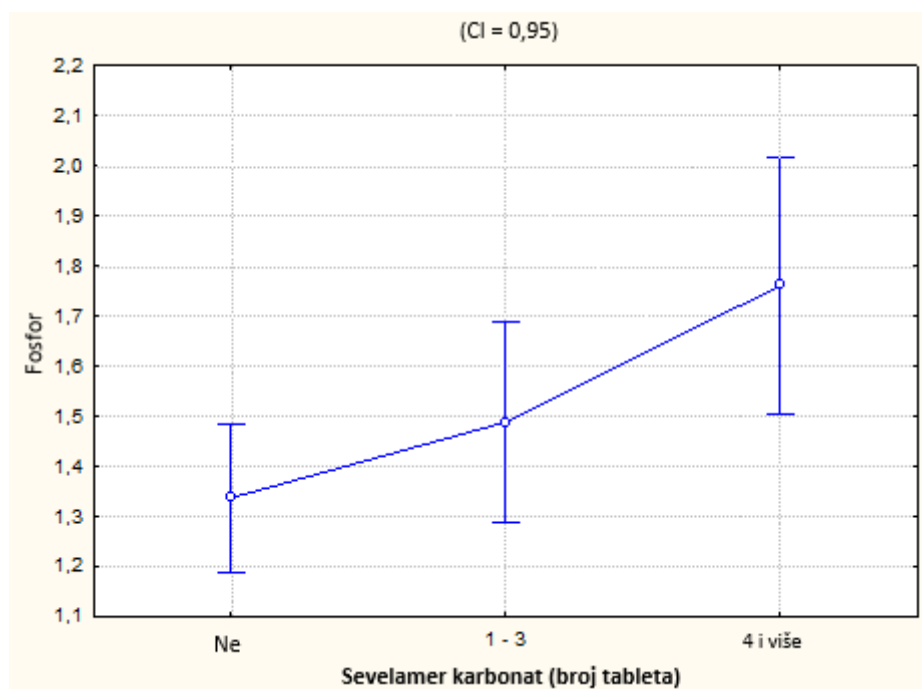
**Slika 41.** Povezanost broja preporučenih tableta sevelamer karbonata i stupnja upale izražene MIS zbrojem (ANOVA)



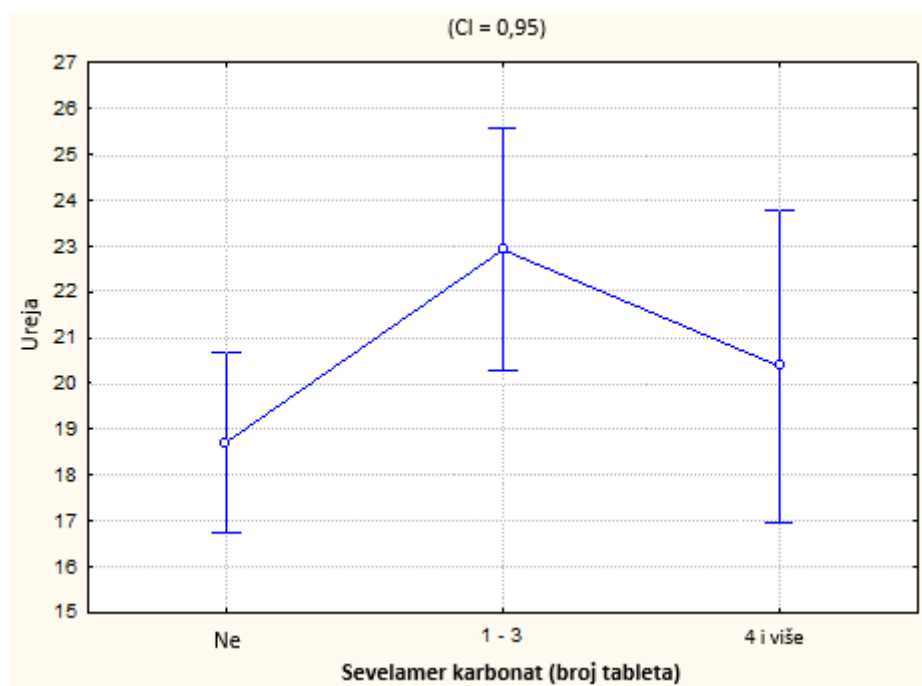
**Slika 42.** Povezanost broja preporučenih tableta sevelamer karbonata i brzine SE (ANOVA)



**Slika 43.** Povezanost broja preporučenih tableta sevelamer karbonata i broja trombocita (ANOVA)



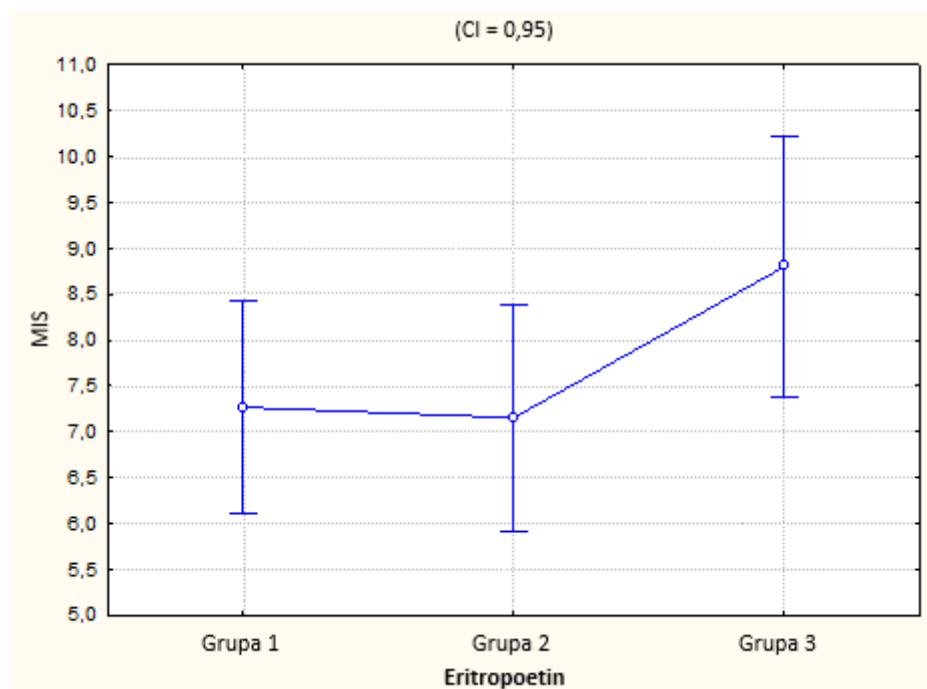
**Slika 44.** Povezanost broja preporučenih tableta sevelamer karbonata i vrijednosti fosfata (ANOVA)



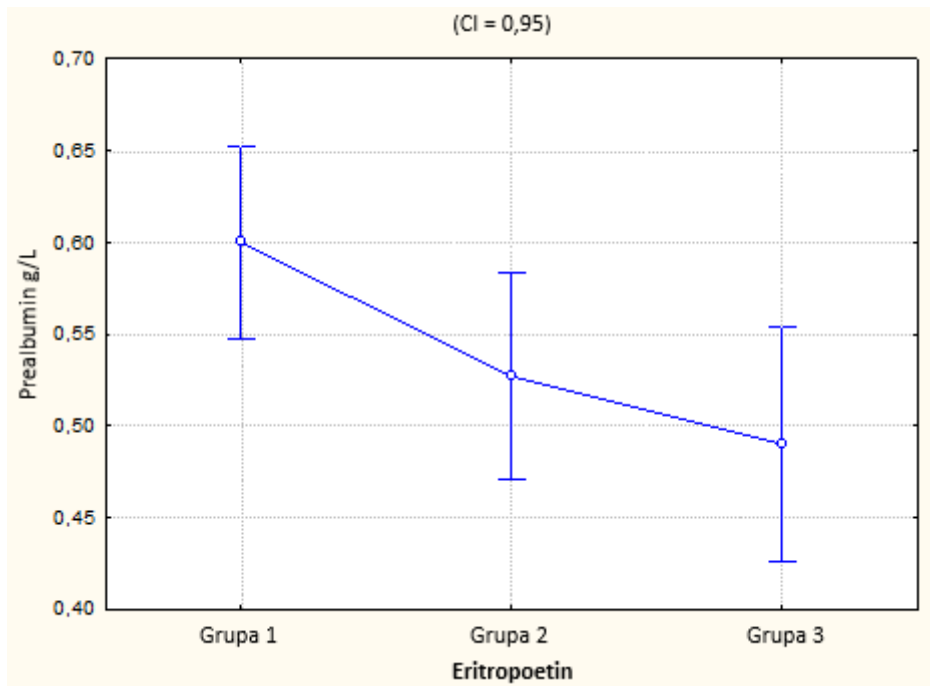
**Slika 45.** Povezanost broja preporučenih tableta sevelamer karbonata i vrijednosti ureje (ANOVA)

Analizirajući prethodno spomenute tri skupine bolesnika podijeljene prema dozama EPO vidljivo je da je skupina s najvišom dozom ujedno imala i značajno viši stupanj upale izražen

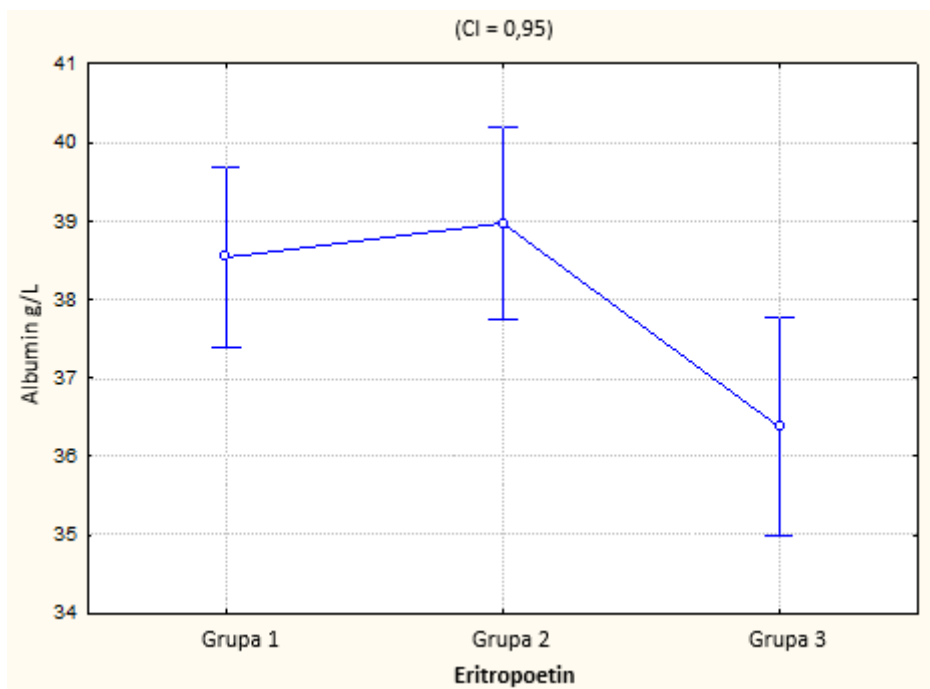
MIS zbrojem ( $F=3,255$ ,  $p=0,047$ ; slika 46). Ista skupina ispitanika imala je i značajno lošiji proteinski status što se odražavalo sniženim udjelom prealbumina ( $F=3,576$ ,  $p=0,035$ ; slika 47) i albumina ( $F=4,308$ ,  $p=0,019$ ; slika 48). Grafički prikazi lijepo prikazuju očekivano kretanje broja eritrocita i vrijednosti Hgb u tri skupine ispitanika – bolesnici s najmanjom dozom EPO imali su očekivano više vrijednosti eritrocita i Hgb, dok su bolesnici s najvišom apliciranom dozom imali značajno niže eritrocite ( $F=7,937$ ,  $p=0,001$ ; slika 49) i Hgb ( $F=11,437$ ,  $p=0,000$ ; slika 50). Ista skupina imala je i suboptimalnije vrijednosti željeza ( $F=3,285$ ,  $p=0,046$ ; slika 51), a zanimljivim se pokazalo da su vrijednosti kalija bile također značajno više u ovih bolesnika ( $F=3,678$ ,  $p=0,032$ ; slika 52).



**Slika 46.** Povezanost doze EPO i stupnja upale izražene MIS zbrojem (ANOVA)

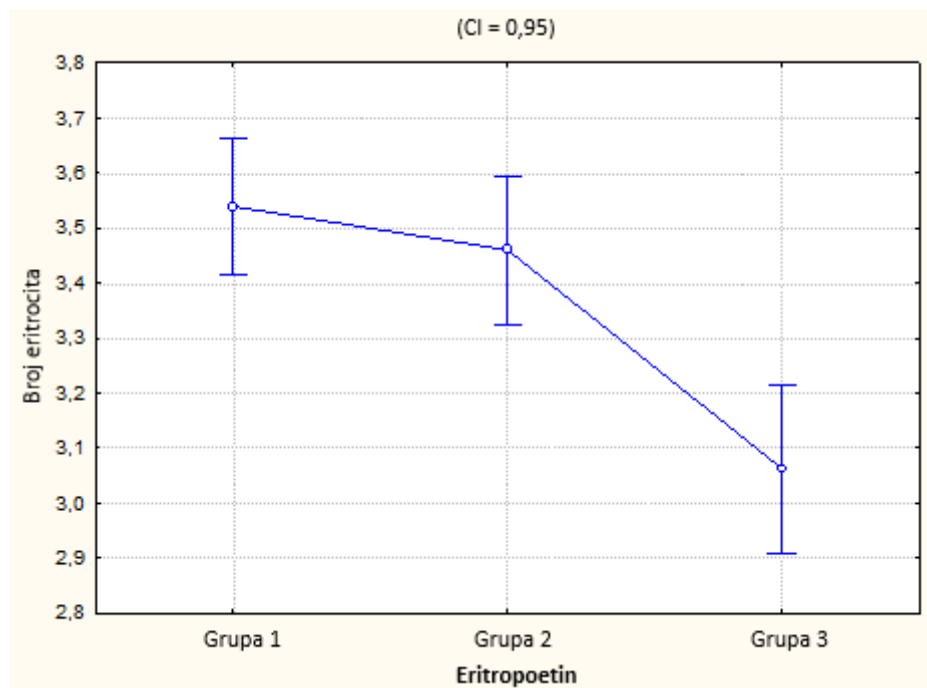


**Slika 47.** Povezanost doze EPO i vrijednosti prealbumina (ANOVA)

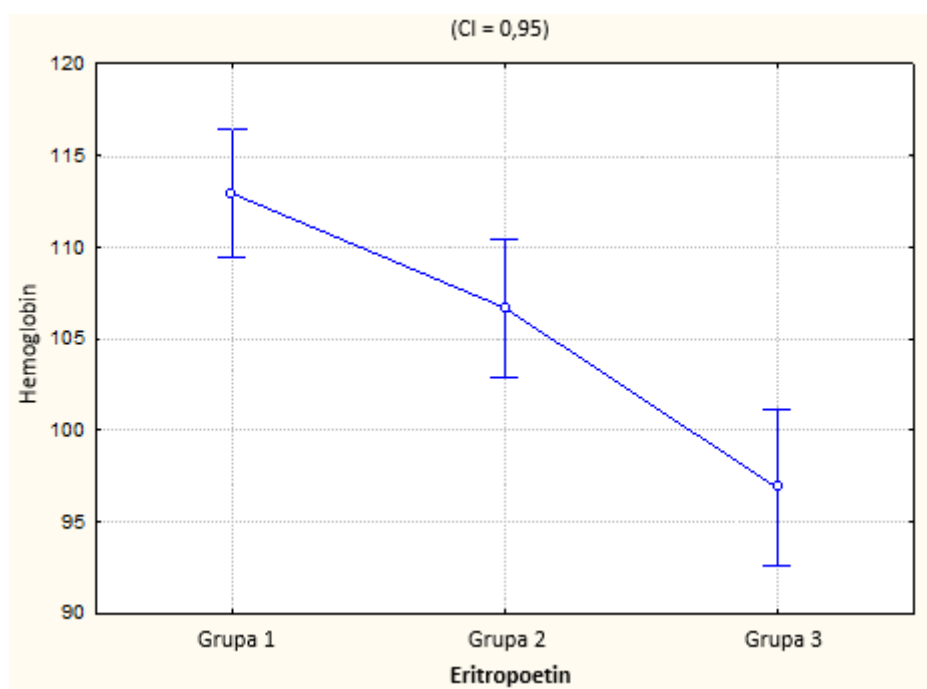


**Slika 48.** Povezanost doze EPO i vrijednosti albumina (ANOVA)

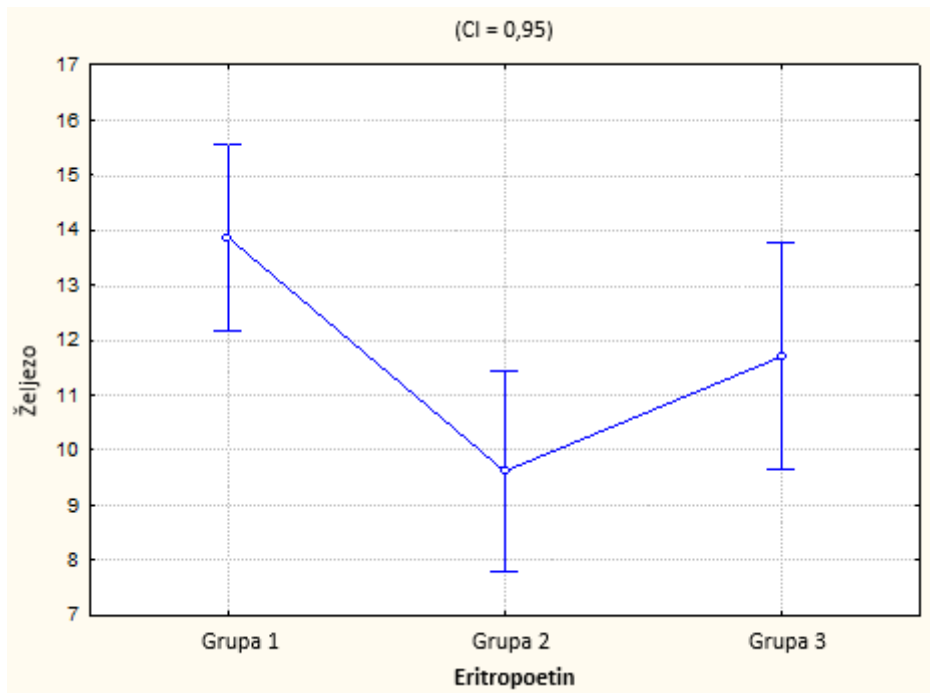




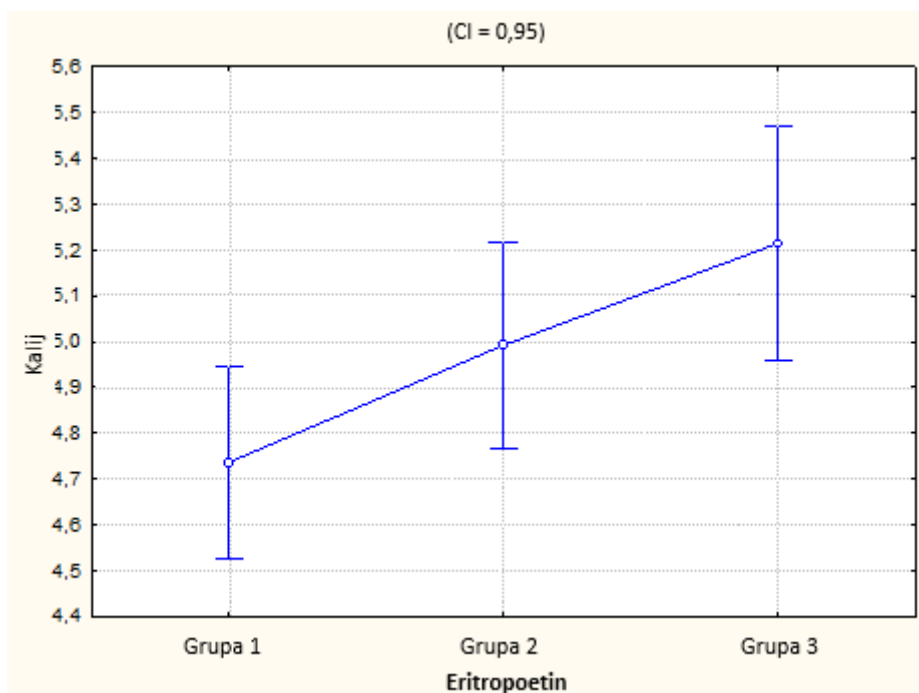
*Slika 49.* Povezanost doze EPO i broja eritrocita (ANOVA)



*Slika 50.* Povezanost doze eritropoetina i vrijednosti hemoglobina (ANOVA)



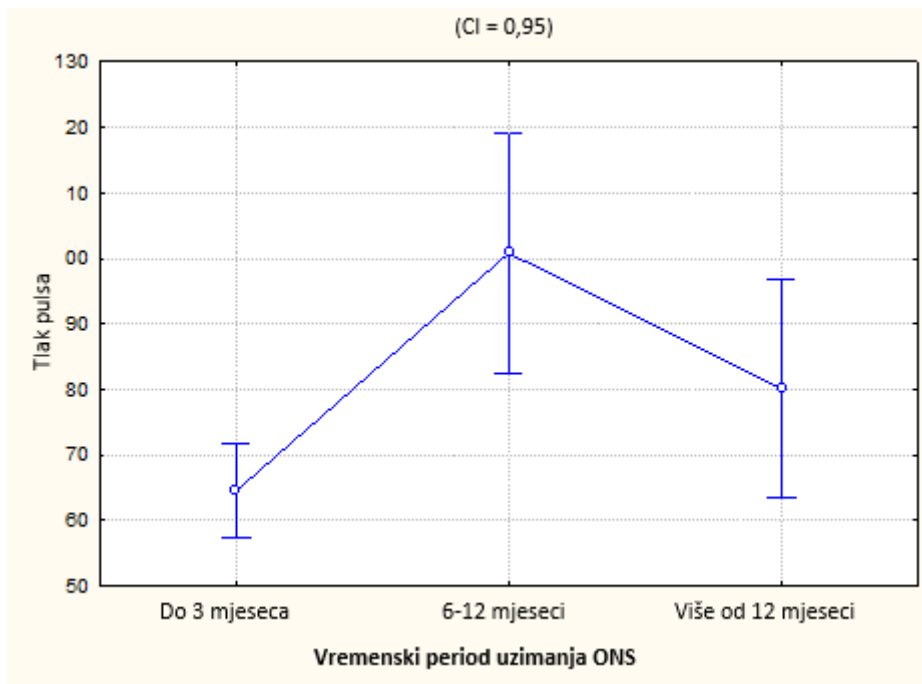
**Slika 51.** Povezanost doze EPO i vrijednosti željeza (ANOVA)



**Slika 52.** Povezanost doze EPO i vrijednosti kalija (ANOVA)

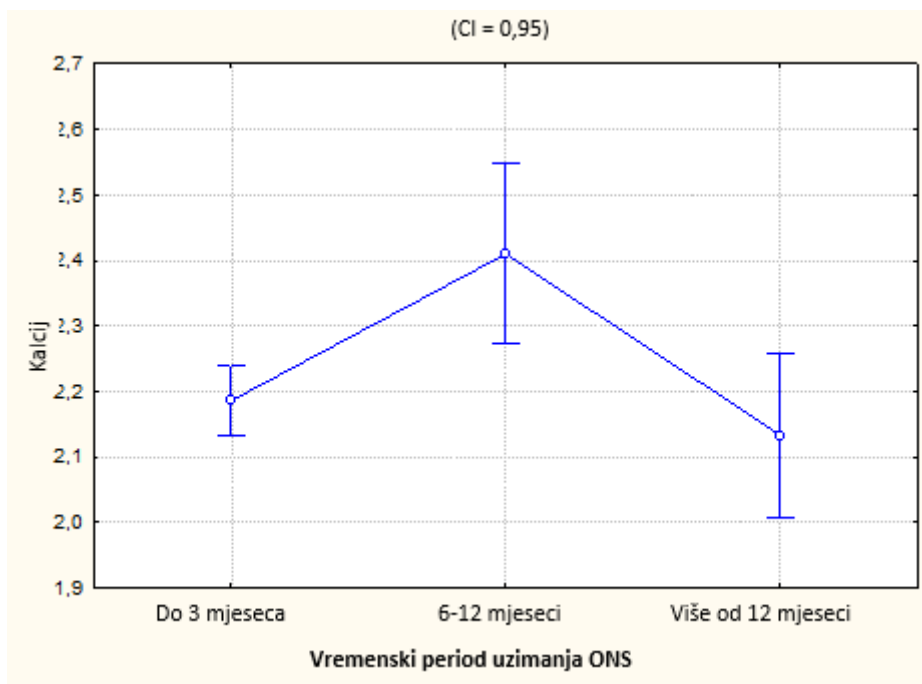
ANOVA je pokazala da su bolesnici koji su ONS uzimali u periodu od 6 do 12 mjeseci imali značajno više vrijednosti pulsog tlaka u komparaciji s druge dvije skupine ( $F=4,872$ ,  $p=0,015$ ; slika 53). T-test dodatno je pokazao da je skupina koja je češće konzumirala ONS

imala značajno više sistoličke vrijednosti AT u komparaciji sa skupinom koja je uzimala 1 bočicu pripravka dnevno ( $169,364 \pm 40,719$  mmHg vs.  $148,267 \pm 21,48$  mmHg,  $p=0,02$ ).

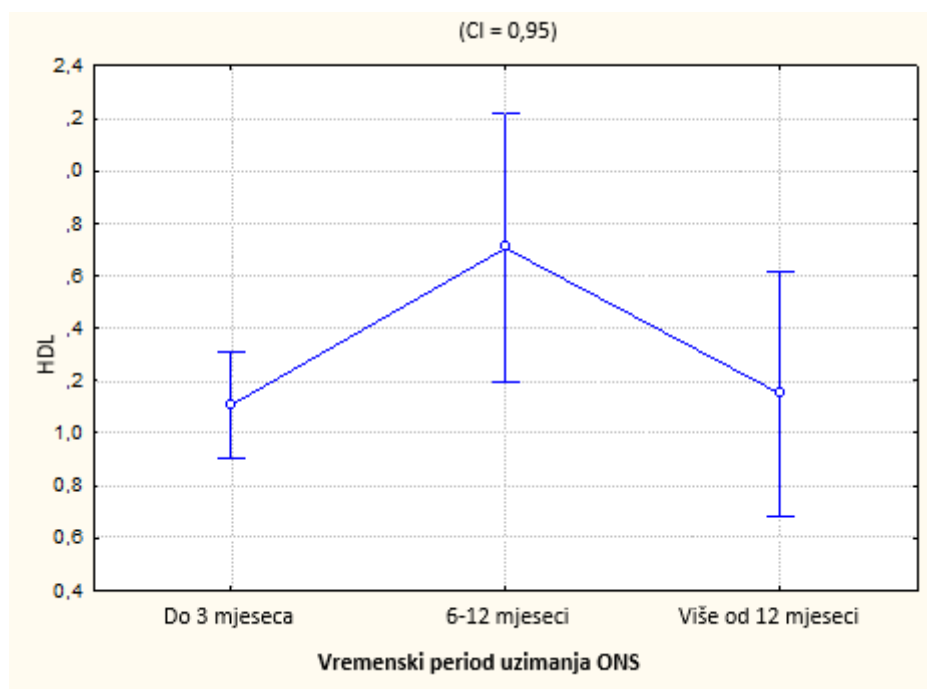


**Slika 53.** Povezanost doze ONS i tlaka pulsa (ANOVA)

Nadalje, ista skupina bolesnika imala je značajno bolje vrijednosti serumskog kalcija ( $F=3,769$ ,  $p=0,036$ ) i HDL kolesterola ( $F=3,946$ ,  $p=0,031$ ; slike 54 i 55).

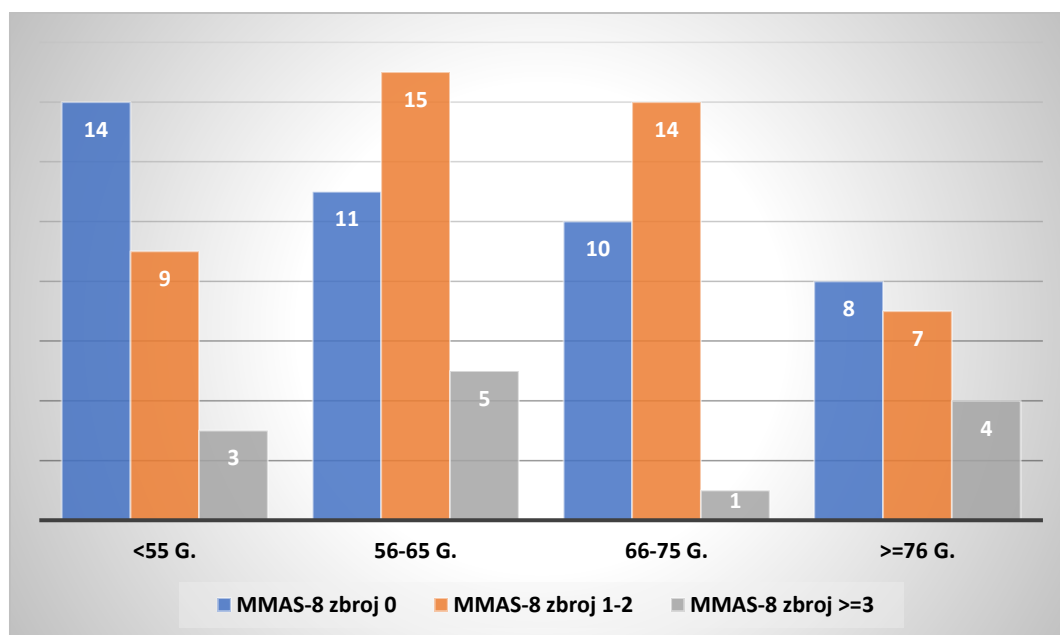


**Slika 54.** Povezanost doze ONS i vrijednosti kalcija (ANOVA)



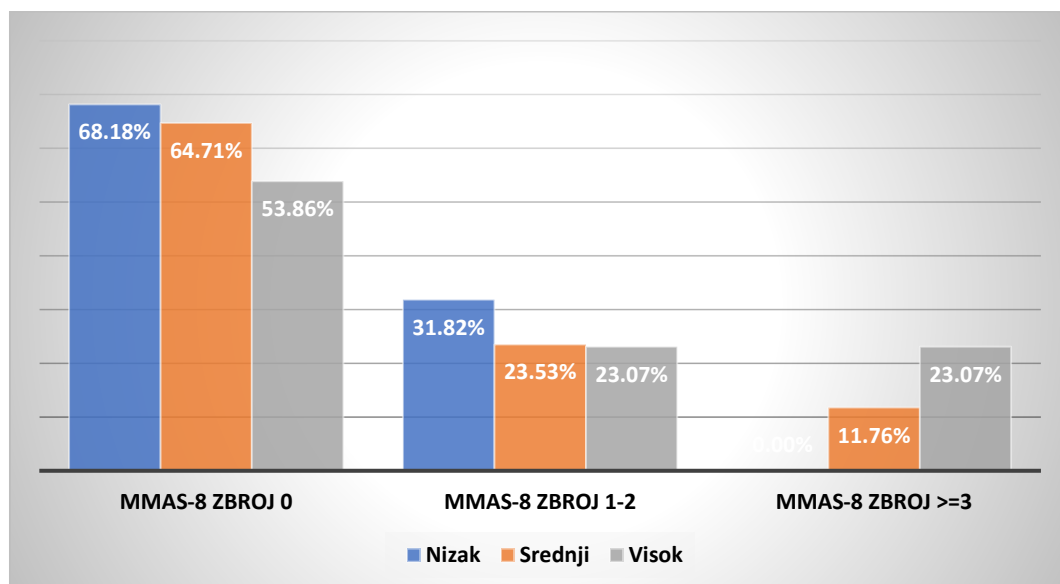
**Slika 55.** Povezanost doze ONS i vrijednosti HDL kolestrola (ANOVA)

Kako se može vidjeti iz inicijalno priloženog grafa međusobno povezanih varijabli, statističkom analizom nije dobiven značajan utjecaj stupnja suradljivosti na promatrane antropometrijske parametre, no bolji MMAS-8 zbroj značajno je doprinio preživljenju što će biti navedeno kasnije. Tijekom perioda praćenja kontinuiranom edukacijom ipak se postigla bolja suradljivost u jednog dijela bolesnika, iako to nije bilo statistički značajno ( $p=0,38$ ) - bili su to bolesnici iz skupine ispitanika do 65 godina koji su inicijalno prema MMAS-8 zbroju bili kategorizirani u ispitanike srednjeg stupnja suradljivosti (slika 56).



**Slika 56.** Prikaz promjene MMAS-8 zbroja prema dobnim skupinama nakon 24 mjeseca praćenja.

Nadalje, preživjeli bolesnici sa srednjim i visokim stupnjem obrazovanja u značajnijoj su mjeri uspjeli popraviti svoju suradljivost nakon specifične edukacije ( $p=0,004$ ), dok je kod skupine nižeg stupnja obrazovanja suradljivost ostala praktički nepromijenjena (oni su i u početku bili visoko suradljivi, slika 57).

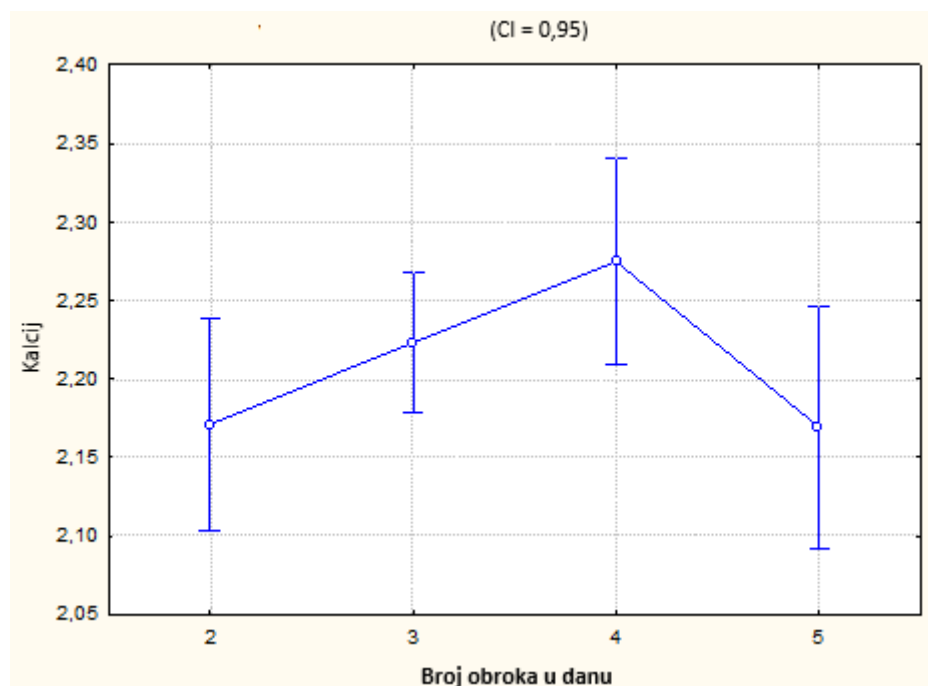


**Slika 57.** Prikaz promjene MMAS-8 zbroja prema obrazovnim skupinama nakon 24 mjeseca praćenja.

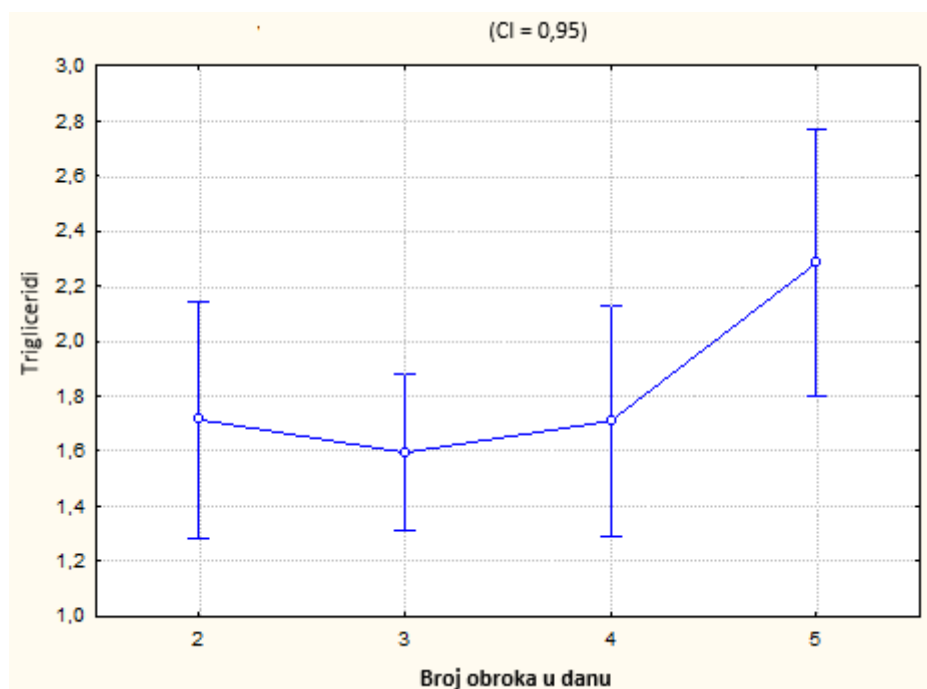
Ispitanici koji su otpočetak bili okarakterizirani nesuradljivima nisu poboljšali svoju suradljivost u liječenju niti nakon 24 mjeseca praćenja. Ispitanici starije životne dobi uglavnom nisu imali motiva raditi na povećanju suradljivosti. Status samca ili suživota u zajednici te broj članova kućanstva nije imao značajnijeg utjecaja na povećanje suradljivosti. Stupanj depresije izražen BDI zbrojem ni u kojoj mjeri nije bio povezan s boljim stanjem uhranjenosti niti s uspješnošću liječenja (što je moguće i zbog velike razlike u veličini skupina – najveći broj ispitanika spadao je u skupinu ispitanika s normalnim oscilacijama ili blagim poremećajem raspoloženja, dok su samo 23 ispitanika prema BDI zbroju imala graničan do umjereni depresivni poremećaj). Tijekom perioda praćenja nije bilo zapaženijih promjena raspoloženja evaluiranog BDI zbrojem te je on ostao praktički nepromijenjen. Najsuradljiviji bolesnici ostali su najmanje depresivni (učestalije su prijavljivali normalan raspon poremećaja raspoloženja), no razlika među skupinama nije bila statistički značajna. Ipak, daljnjom statističkom raščlambom pokazana je značajna razlika između skupina prema ishodima, što je navedeno kasnije.

### 5.3.3. Povezanost prehrambenih navika i stanja uhranjenosti

Analiza varijance pokazala je da su kod bolesnika koji uzimaju 5 obroka dnevno vrijednosti serumskog kalcija i triglicerida bile statistički značajno veće nego kod bolesnika koji uzimaju manji broj obroka dnevno ( $F=3,116$ ,  $p=0,033$  i  $F=4,3030$ ,  $p=0,008$ ; slike 58 i 59).

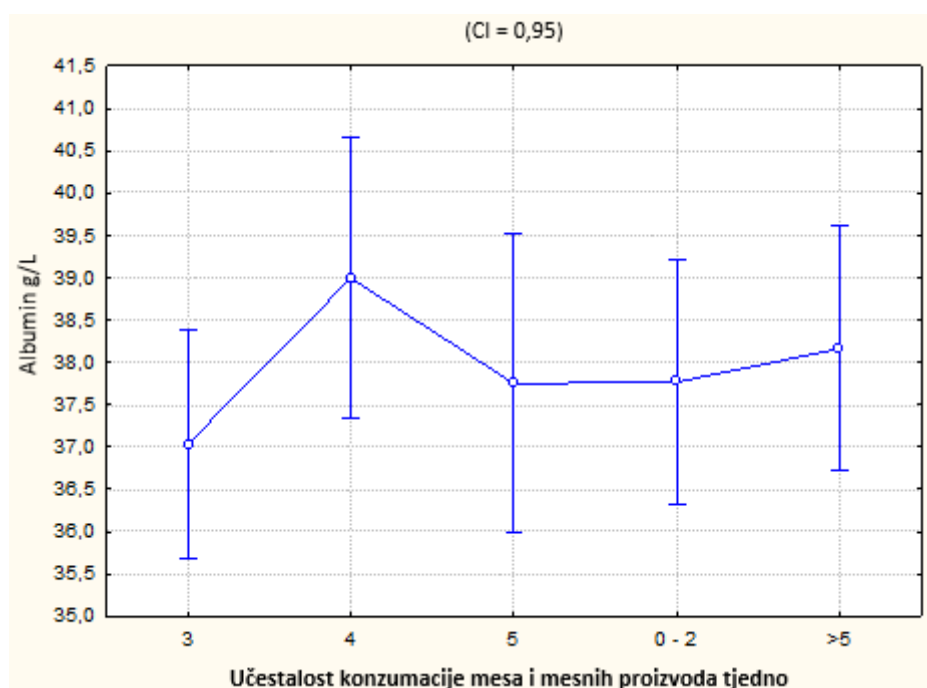


**Slika 58.** Povezanost broja obroka i vrijednosti kalcija (ANOVA)



**Slika 59.** Povezanost broja obroka i vrijednosti triglicerida (ANOVA)

Skupina bolesnika koja je tjedno konzumirala do 4 mesna obroka imala je najbolji albuminski status ( $F=2,549$ ,  $p=0,049$ ; slika 60).



**Slika 60.** Povezanost broja mesnih obroka i vrijednosti albumina (ANOVA)

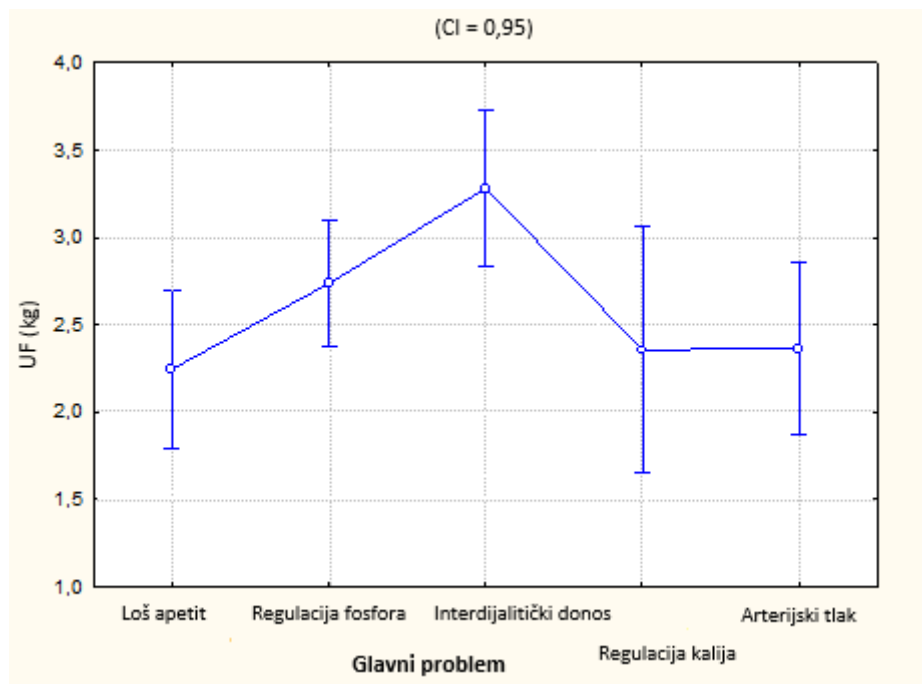
Dodatno provedenim T-testom nije bilo statističke razlike u skupini bolesnika sa ili bez doručka, ponajprije zbog velike razlike između broja bolesnika sa odgovorima „da“ i „ne“.

Skupina bolesnika koja je uzimala obrok za vrijeme HD ili neposredno nakon postupka imala je optimalniji ITM (24,47 vs. 27,569 kg/m<sup>2</sup>, p=0,019) i više vrijednosti kreatinina (793,275 vs. 686,571 μmol/L, p=0,027), što se u konačnici odrazilo i na druge antropometrijske parametre koji su bili značajno niži u komparaciji sa skupinom koja nije imala intradijalitički obrok. Nije pokazana značajna statistička povezanost između broja i kvalitete konzumiranih obroka s drugim biokemijskim i kliničkim parametrima uhranjenosti.

### 5.3.4. Povezanost specifičnog problema i stanja uhranjenosti

Analizom varijance jasno je pokazano da su bolesnici na kroničnoj HD točno prepoznavali specifičan problem s kojim su se prema vlastitom mišljenju najteže nosili tijekom dijaliznog liječenja.

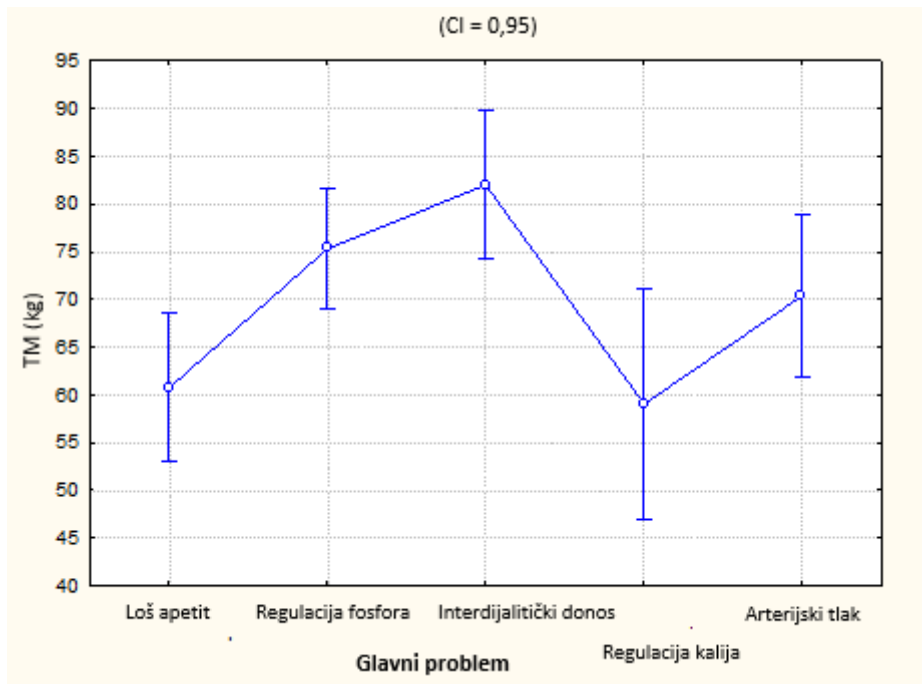
Bolesnici kojima je najveći problem predstavljao interdijalitički donos imali su značajno više UF tijekom postupka (F=2,908, p=0,03; slika 61).



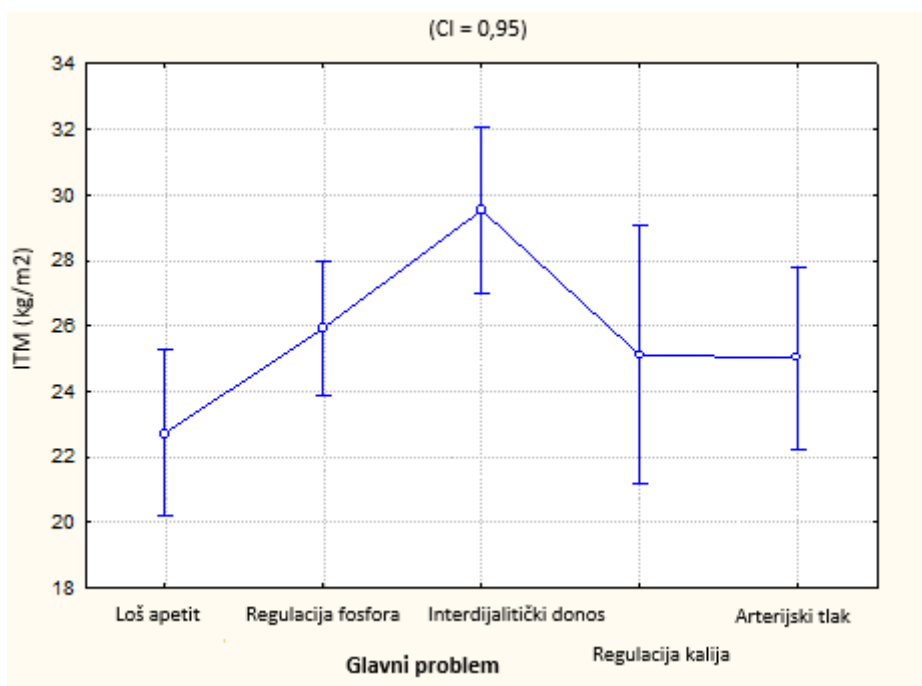
**Slika 61.** Povezanost intradijalitičkog donosa i UF tijekom HD (ANOVA)

Ista skupina ispitanika imala je ujedno i najveću TM (F=5,502, p=0,001), ITM (F=3,778, p=0,009) i FTI (F=2,958, p=0,028), te ON (F=4,545, p=0,003), OS (F=3,782, p=0,009) i OB (F=3,075, p=0,024; slike 62-67).

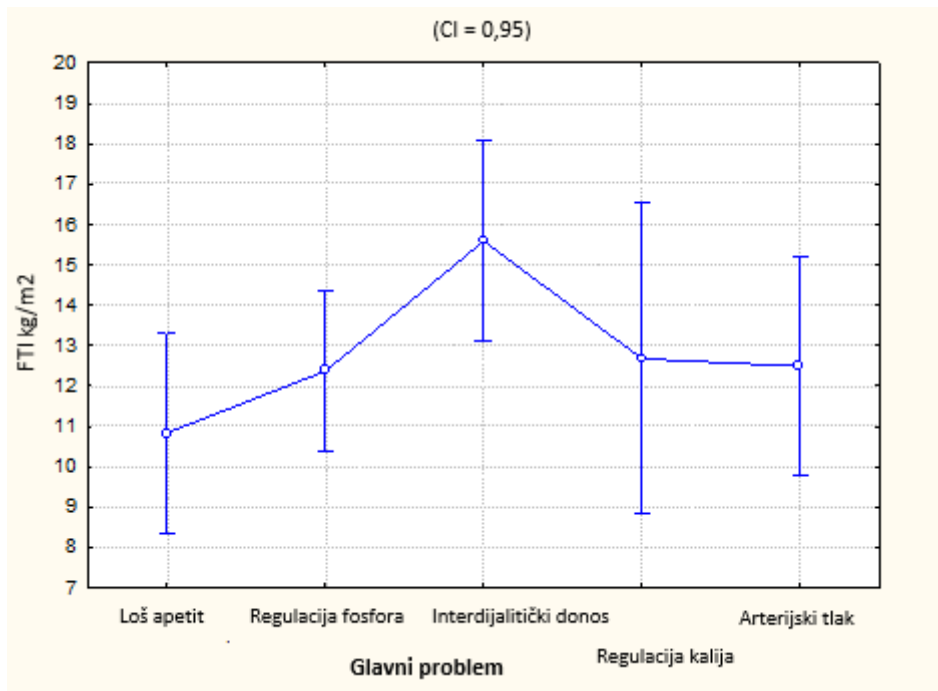




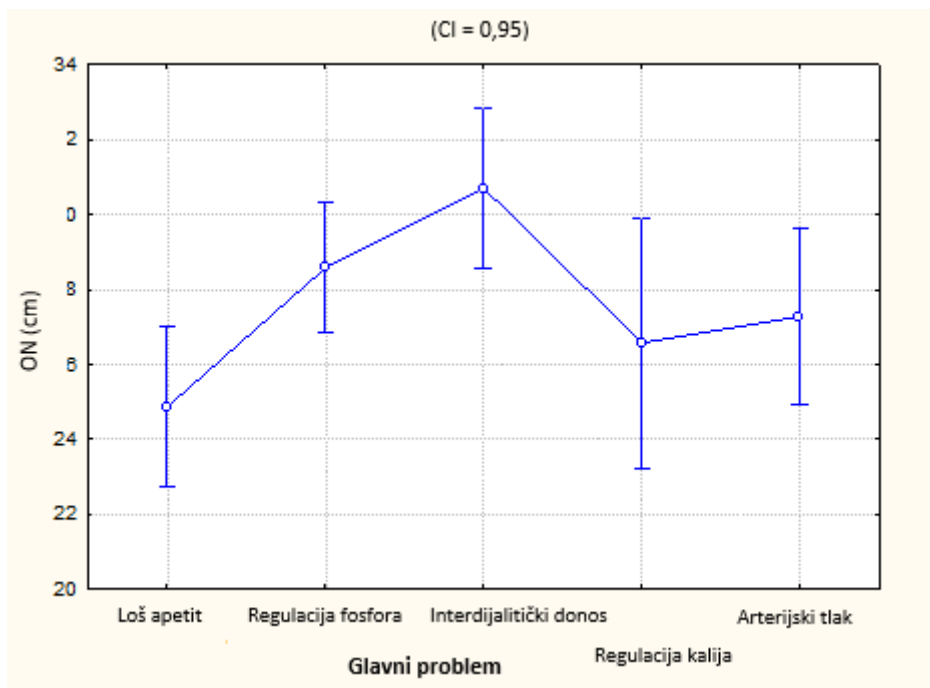
**Slika 62.** Povezanost interdijalitičkog donosa i TM (ANOVA)



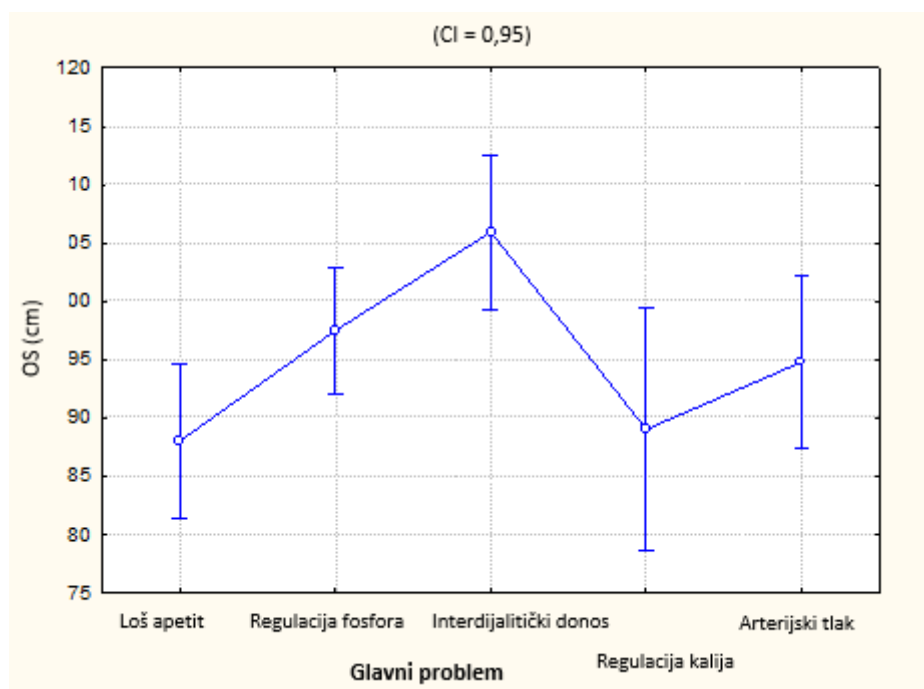
**Slika 63.** Povezanost interdijalitičkog donosa i ITM (ANOVA)



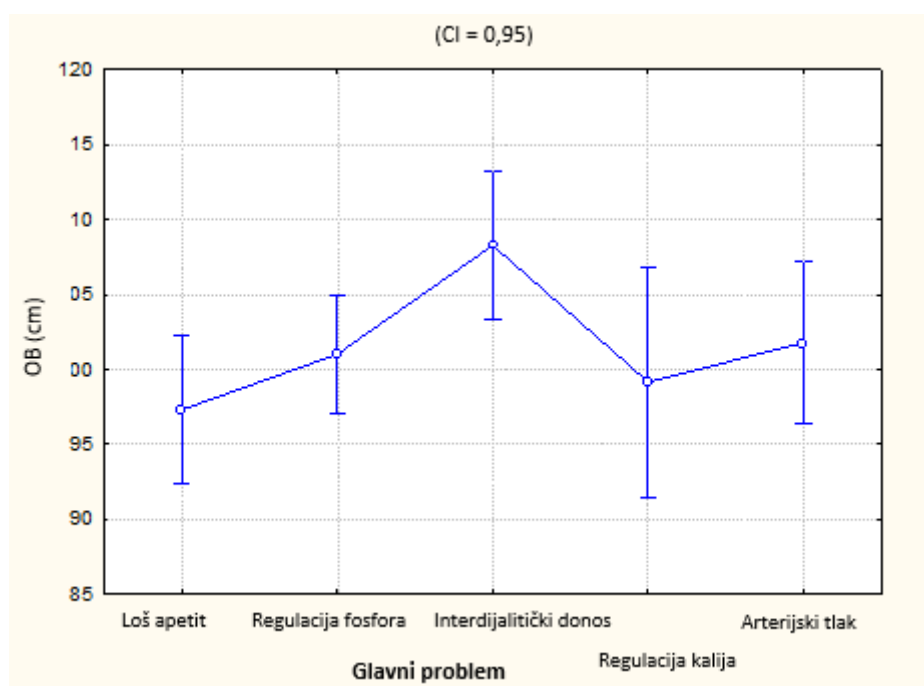
**Slika 64.** Povezanost interdijalitičkog donosa i FTI (ANOVA)



**Slika 65.** Povezanost interdijalitičkog donosa i ON (ANOVA)

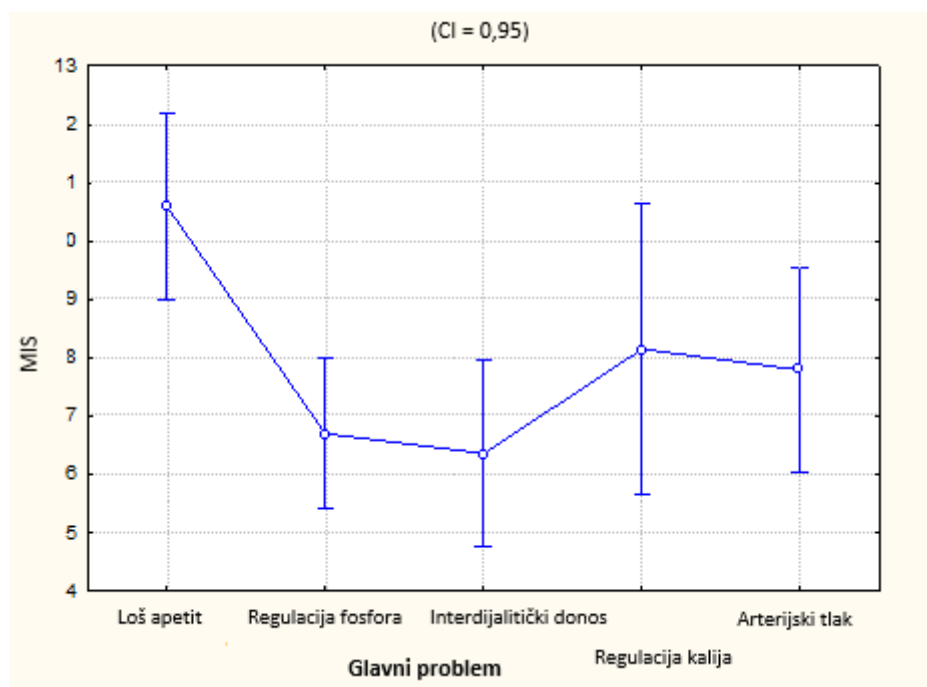


**Slika 66.** Povezanost interdijalitičkog donosa i OS (ANOVA)



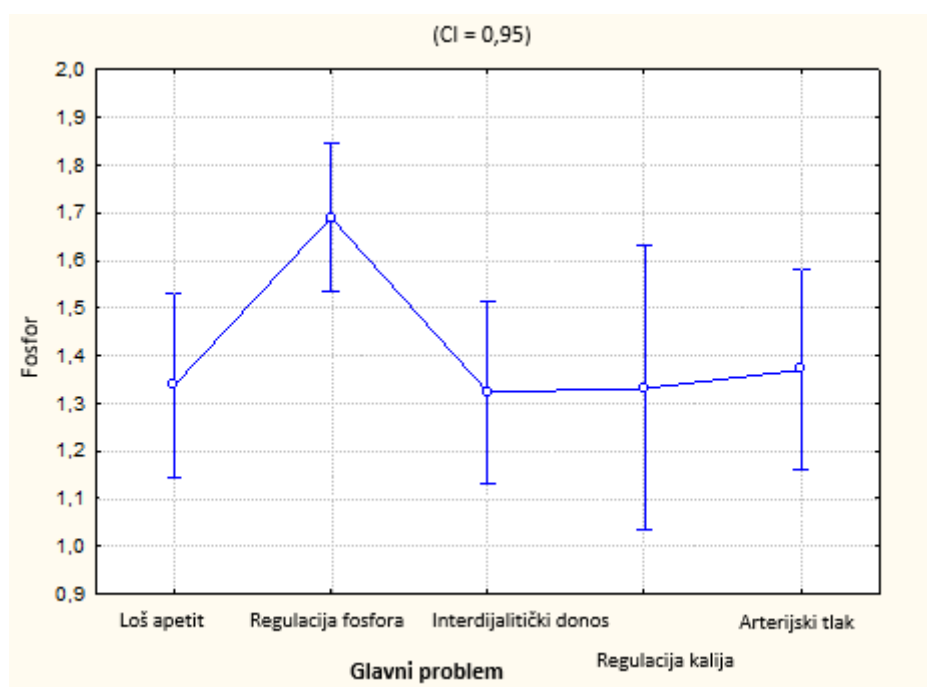
**Slika 67.** Povezanost interdijalitičkog donosa i OB (ANOVA)

Testiranjem je pokazano da su bolesnici s lošim apetitom imali značajno viši MIS u komparaciji s ostalim ispitivanim skupinama ( $F=3,467$ ,  $p=0,014$ ). Najniži MIS imale su skupine s problematičnom regulacijom fosfora i interdijalitičkog donosa što se statistički pokazalo granično značajnim, no klinički izrazito važnim pokazateljem (slika 68).

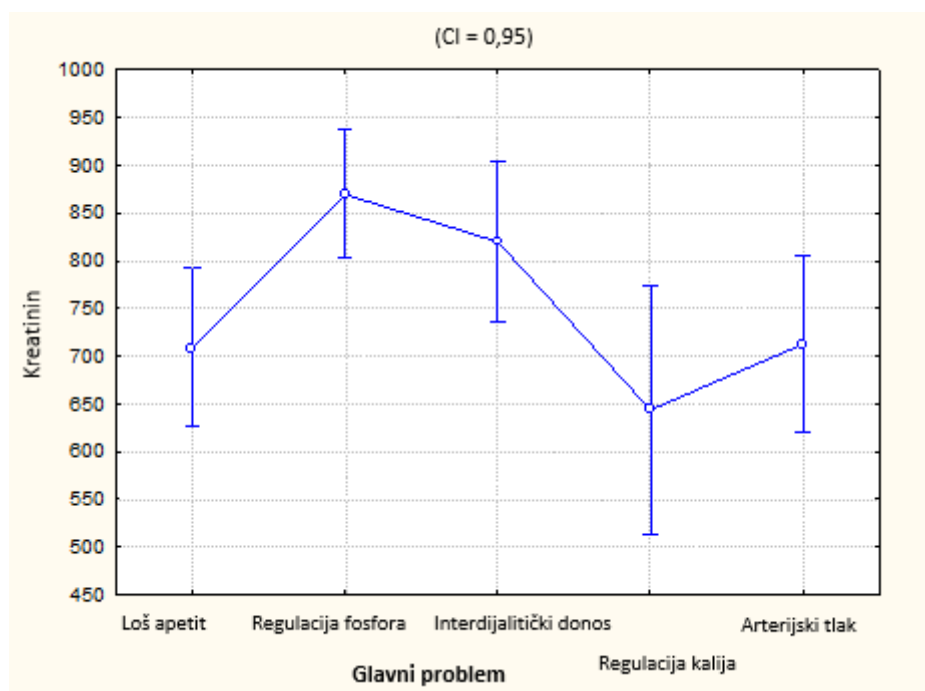


**Slika 68.** Povezanost lošeg apetita i MIS (ANOVA)

Nadalje, bolesnici s višim fosforom u laboratorijskom praćenju točno su naveli da je upravo regulacija fosfora problem s kojim imaju najviše poteškoća ( $F=2,985$ ,  $p=0,027$ ; slika 67). Ista skupina bolesnika imala je i više vrijednosti kreatinina u komparaciji s ostalim bolesnicima što svakako može poslužiti kao indirektni pokazatelj unosa bjelančevinama bogate hrane ( $F=3,812$ ,  $p=0,009$ ; slika 69).



**Slika 69.** Povezanost povišenog unosa fosfata i serumske razine fosfora (ANOVA)



**Slika 70.** Povezanost povišenog unosa fosfata i serumske razine kreatinina (ANOVA)

#### 5.4. Ishod bolesnika u dugoročnom praćenju

Tijekom perioda praćenja umrlo je 17 bolesnika, i to tijekom prve dvije vizite (11 bolesnika umrlo je nakon 1. vizite, a 6 nakon 2. vizite). Tijekom treće studijske vizite nije bilo umrlih. Najviša smrtnost uz statističku značajnost očekivano je opažena unutar starijih dobnih skupina – u skupini u dobi 66-75 godina (41%), te skupini  $\geq 76$  godina (35%),  $p=0,06$ . Prosječna dob umrlih iznosila je  $71,58 \pm 8,4$  godina dok su živi bolesnici imali prosječno  $58,64 \pm 16,49$  godina ( $p=0,002$ ). Nije postojala statistički značajna razlika između grupa (živi-umrli) u odnosu na spol ( $p=0,74$ ), stupanj obrazovanja ( $p=0,37$ ) te bračni status ( $p=0,22$ ). 60% umrlih bolesnika živjelo je u kućanstvu s dva člana što je postiglo statističku značajnost ( $p=0,01$ ). Statistički se značajnim pokazao podatak da je najčešća primarna bolest koja je dovela do zatajenja bubrežne funkcije u umrlih bila DN (29%,  $p=0,001$ ), za napomenuti je i to da su svi iz ove skupine bolesnika preminuli od posljedica cerebrovaskularnog infarkta koji je ujedno bio i vodeći uzrok smrti (u 35,29% bolesnika,  $n=6$ ). Slijedili su akutni infarkt miokarda i komplikacije septičnog zbijavanja, svaki zastupljen u 4 bolesnika (23,53%). Za troje bolesnika neposredni uzrok smrti ostao je nepoznat. Ukupno promatrano, gotovo 60% bolesnika sa smrtnim ishodom umrlo je od posljedica srčanožilnih komplikacija. Uspoređujući biokemijske i antropometrijske karakteristike umrlih i živih ispitanika, zbog velike razlike između veličine skupina (umrlih je samo 17, a živih 84), neke od klinički

značajnih razlika nisu se pokazale statistički značajne – stoga su u nastavku istaknute i one čiji je  $p < 0,1$  (statistički značajno na razini značajnosti od 90%).

Skupina umrlih imala je značajno viši MIS u komparaciji sa živim ispitanicima (7 vs. 10;  $p=0,008$ ). Visok stupanj upale odražavao se i na značajno niži udio LTI ( $13,004 \pm 2,967 \text{ kg/m}^2$  vs.  $10,067 \pm 2,291 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0,0001$ ), a samim time i značajno niže vrijednosti serumskog kreatinina ( $789,905 \pm 200,724 \text{ } \mu\text{mol/L}$  vs.  $678,118 \pm 160,511 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,033$ ) i albumina ( $35,2 \pm 2,95 \text{ g/L}$  vs.  $38,9 \pm 3,36 \text{ g/L}$ ;  $p=0,01$ ). Promatrajući ostale antropometrijske pokazatelje, DNT ( $14,24 \pm 7,58 \text{ mm}$  vs.  $16,51 \pm 8,34 \text{ mm}$ ;  $p < 0,001$ ) i ON ( $25 \pm 4,42 \text{ cm}$  vs.  $27,5 \pm 4,82 \text{ cm}$ ;  $p=0,02$ ) također su bili značajno narušeni parametri u skupini umrlih.

Serumske razine fosfora i kalija bile su značajno niže u skupini umrlih (fosfor  $1,47 \pm 0,43 \text{ mmol/L}$  vs.  $1,25 \pm 0,45 \text{ mmol/L}$ ;  $p=0,05$ ; kalij  $4,98 \pm 0,58 \text{ mmol/L}$  vs.  $4,56 \pm 0,9 \text{ mmol/L}$ ;  $p=0,03$ ). Zanimljiv je i podatak koji govori o potrebi primijene vezača fosfata u skupinama živih i umrlih – čak 90% živih ispitanika imalo je propisan vezač fosfata, dok je iz skupine umrlih ispitanika vezače fosfata uzimalo 65% ispitanika ( $p=0,038$ ).

Promatrajući povezanost između svakodnevnih prehrambenih navika i neželjenog ishoda nije nađeno statističke značajnosti – niti broj niti sama kvaliteta i raspoređenost obroka u danu (te ovisno o dijaliznom postupku) nisu bili povezani sa smrtnim ishodom. Redovito uzimanje ONS nije utjecalo na ishode liječenja ( $p=0,69$ ). Ni specifični problem ispitanika tijekom perioda liječenja nije se pokazao značajnim pretkazateljem neželjenog ishoda. Ovdje je ipak važno istaknuti da je 41% ispitanika u skupini sa smrtnim ishodom kao najveći problem navelo loš apetit, no bez postignute statističke značajnosti ( $p=0,29$ ). Nadalje, iako se samo prihvaćanje nutritivnih i terapijskih preporuka nije pokazalo statistički značajno ( $p=0,355$ ), MMAS-8 zbroj ipak ukazuje da je skupina sa smrtnim ishodom bila slabije suradljivosti u odnosu na skupinu koja je nastavila dijalizno liječenje i skupinu koja je u konačnici transplantirana ( $p=0,006$ ). Također, ispitujući stupanj depresije prema BDI zbroju vidljiva je značajna razlika između skupine koja je u konačnici transplantirana te skupine ispitanika koji su nastavili liječenje HD ili umrli. Skupina transplantiranih imala je značajno niži BDI zbroj i značajno su češće prijavljivali normalne oscilacije raspoloženja (BDI 6 (2-13)), dok su bolesnici na HD i bolesnici koji su umrli češće spadali u skupinu s blagim poremećajem raspoloženja ili graničnom depresijom (BDI skupine na HD 11 (7-17); BDI skupine umrlih 11 (4-17);  $p=0,007$ ).

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će doći do negativnog ishoda (zavisna varijabla, prikazano tablicom 12).

**Tablica 12.** Predviđanje vjerojatnosti negativnog ishoda – univarijatna regresijska analiza

Prediktori	$\beta$	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
<b>1. vizita</b>						
visina	-0,05	0,03	2,96	0,09	0,95	0,89 do 1,01
masa	-0,03	0,02	1,89	0,17	0,97	0,94 do 1,01
MIS	0,27	0,09	8,37	<b>0,004</b>	1,3	1,09 do 1,58
Albumin	-0,28	0,09	8,86	<b>0,003</b>	0,76	0,63 do 0,91
Prealbumin	-1,96	2,06	0,91	0,34	0,14	0,003 do 7,89
Kolesterol	0,23	0,25	0,86	0,35	1,26	0,77 do 2,05
Trigliceridi	0,01	0,31	0,002	0,97	1,01	0,55 do 1,86
HDL	0,24	0,58	0,17	0,68	1,27	0,41 do 3,93
LDL	0,24	0,29	0,67	0,41	1,27	0,71 do 2,28
OH/ L	0,28	0,19	2,33	0,13	1,33	0,92 do 1,92
LTI kg/m2	-0,14	0,11	1,57	0,21	0,87	0,70 do 1,08
FTI kg/m2	-0,02	0,06	0,15	0,70	0,97	0,86 do 1,10
OV	0,03	0,06	0,27	0,60	1,03	0,91 do 1,17
ON	-0,19	0,08	5,32	<b>0,02</b>	0,83	0,70 do 0,97
OS	0,01	0,02	0,12	0,73	1,01	0,97 do 1,04
OB	-0,03	0,03	1,001	0,32	0,97	0,92 do 1,03
OSB	-4,72	2,90	2,64	0,10	0,008	0 do 2,64
DNS	-0,07	0,04	2,33	0,13	0,93	0,86 do 1,02
DNT	-4,72	2,90	2,64	0,10	0,009	0 do 2,64
<b>2. vizita</b>						
visina	-0,08	0,04	3,53	0,06	0,93	0,85 do 1,003
masa	-0,03	0,02	1,7	0,19	0,97	0,92 do 1,02
MIS	0,14	0,08	2,93	0,08	1,16	0,97 do 1,37
Albumin	-0,20	0,08	5,55	<b>0,02</b>	0,82	0,69 do 0,97
Prealbumin	-2,57	2,46	1,09	0,39	0,08	0,001 do 9,5
Kolesterol	-0,49	0,39	1,59	0,21	0,61	0,29 do 1,31
Trigliceridi	-0,85	0,61	1,93	0,16	0,43	0,13 do 1,42
HDL	1,55	0,77	4,07	<b>0,04</b>	4,71	1,05 do 21,2
LDL	-0,86	0,54	2,52	0,11	0,42	0,15 do 1,22
OH/ L	0,28	0,22	1,62	0,20	1,33	0,86 do 2,05
LTI kg/m2	-0,21	0,16	1,67	0,20	0,81	0,59 do 1,12
FTI kg/m2	0,01	0,07	0,04	0,84	1,01	0,88 do 1,17
OV	-0,06	0,09	0,34	0,56	0,94	0,78 do 1,15
ON	-0,25	0,12	4,11	<b>0,04</b>	0,78	0,61 do 0,99
OS	-0,007	0,03	0,08	0,78	0,99	0,94 do 1,05
OB	-0,03	0,03	1,04	0,61	0,97	0,92 do 1,03
OSB	-2,75	3,58	0,59	0,44	0,06	0,001 do 70,9
DNS	-0,16	0,09	3,23	0,07	0,85	0,72 do 1,01
DNT	-0,34	0,14	6,24	<b>0,01</b>	0,71	0,54 do 0,92

Za izvođenje modela predviđanja negativnog ishoda primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Koristila se kod odabira pretkazatelja (engl.) *Stepwise* logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,1.

Pet nezavisnih pretkazatelja (svi iz prve vizite) dali su jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (TM, serumski albumin, OV i ON i DNT) (Hosmer – Lemeshow test,  $p=0,83$ ). Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 35,1$   $df=5$   $p<0,001$ ), i u cjelini objašnjava između 38,2 % (po Cox & Snell) i 69,4 % (po Nagelkerke) varijance negativnog

ishoda, i točno klasificira 93,2 % slučajeva. Najjačim pretkazateljima pokazali su se OV (OR = 2,97) i DNT (OR = 1,37; prikazano tablicom 13).

**Tablica 13.** Predviđanje vjerojatnosti negativnog ishoda – multivarijatna regresijska analiza (Stepwise metoda) prediktora

Prediktori	$\beta$	St. pogreška	Wald	P	OR	95% CI
Tjelesna masa	-0,26	0,13	4,25	<b>0,04</b>	0,76	0,59 do 0,99
Albumin	-0,53	0,20	6,71	<b>0,009</b>	0,59	0,39 do 0,87
OV	<b>1,09</b>	0,39	7,46	<b>0,006</b>	<b>2,97</b>	1,36 do 6,49
ON	-0,62	0,28	4,95	<b>0,03</b>	0,53	0,31 do 0,93
DNT	<b>0,32</b>	0,12	7,09	<b>0,008</b>	<b>1,37</b>	1,09 do 1,73
Konstanta	4,60	7,06	0,42	0,51		



## 6. RASPRAVA

S prevalencijom između 5 i 15% KBB postepeno poprima razmjere epidemije te u cijelom svijetu postaje izrazito važan javnozdravstveni problem koji dovodi do značajnog opterećenja zdravstvenih sustava [119]. Sukladno porastu oboljelih od KBB raste i udio bolesnika s potrebom početka dijaliznog liječenja [120]. Iako svjedočimo kontinuiranom razvoju dostupnih terapijskih metoda, napredovanje KBB prema završnom stadiju i u konačnici potreba za dijalizom neizbježno dovode do razvoja brojnih komplikacija koje značajno utječu na kvalitetu života i smrtnost ove skupine bolesnika. Sa smrtnošću od gotovo 50% SŽB su vodeći uzrok smrti u populaciji bolesnika liječenih dijalizom [73]. Unatoč ustrajnom liječenju tradicionalnih čimbenika rizika te kontinuiranom poboljšanju metoda NBF, stopa smrtnosti ove skupine bolesnika i dalje je neobjašnjivo visoka. Istražujući dodatne uzroke ovog fenomena stanje uhranjenosti nametnulo se kao jedan od najsnažnijih netradicionalnih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom. PodaciUSRDS (engl. *United States Renal Data System*) temeljeni na 5058 ispitanika pokazali su da bolesnici koji su od strane svojih liječnika procijenjeni kao neuhranjeni imaju 27% veće šanse razviti fatalan srčanožilni incident, a za svaku izgubljenu jedinicu ITM šansa smrtnog ishoda porasla je za dodatnih 6% [73,120]. Slične zaključke donijela je i studija velike DOPPS kohorte (engl. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) [121]. Ključ razumijevanja značajno lošijih ishoda liječenja u bolesnika s KBB krije se u paradoksalnom utjecaju pretilosti i dislipidemije na ovu skupinu bolesnika, što je još jedan u nizu dokaza da se ova skupina ponaša suprotno uvriježenim očekivanjima. Spoznaja da pretilost ima zaštitnu ulogu u bolesnika s visokim stupnjem KZB, neovisno o dobi, spolu i stupnju pretilosti, bila je u najmanju ruku neočekivana imajući na umu njene pogubne učinke u općoj populaciji [122,123]. Vjeruje se da objašnjenje ovog fenomena leži u činjenici da je pothranjenost značajno problematičnija „na kratke staze“ ubrzavajući tijek bolesti prema neželjenim ishodima liječenja, čime utjecaj tradicionalnih čimbenika rizika uključujući pretilost i dislipidemiju čini značajno manje izraženim. Drugim riječima, uslijed pogubnog utjecaja pothranjenosti na ishode bolesnika na dijalizi ova populacija najčešće ne preživi dovoljno dugo kako bi se ispoljili neželjeni učinci tradicionalnih čimbenika rizika [50]. Ovu spoznaju poduprla je i studija 10-godišnjeg praćenja 206 bolesnika na HD koja je pokazala da je vrijednost serumskog albumina u ovoj skupini značajno superiorniji pretkazatelj smrtnosti u odnosu na debljinu aterosklerotskog plaka mjerenu na zajedničkoj karotidnoj arteriji [124]. Promatrajući stoga ovu hipotezu „vremenskog raskoraka“ (engl. „*time-discrepancy hypothesis*“) nedvojbeno dolazimo do

zaključka da u bolesnika s KBB kod kojih je kratkoročno rizik smrti visok, svaka intervencija s ciljem unaprjeđenja stanja uhranjenosti i sprečavanja daljnjeg energetskeg propadanja ima značajan potencijal poboljšati ishode ove skupine bolesnika [50].

Kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze poremećaja stanja uhranjenosti u bolesnika s KBB 2007. godine donesena je i predstavljena definicija PEP [105]. Riječ je o stanju koje objedinjuje niz poremećaja prehrane i metabolizma vodeći u konačnici do istovremenog propadanja mišićne mase i visceralnog masnog tkiva te iscrpljivanja cjelokupne energetske pričuve organizma [45,105]. Gubitak apetita koji dovodi do značajnog smanjenja unosa visokovrijednih bjelančevina jedan je od najvažnijih uzroka PEP. Nastupa postepeno i posljedica je ispreplitanja već ranije detaljno navedenih metaboličkih poremećaja nastalih napredovanjem zatajenja bubrežne funkcije [56-58]. Važan faktor na koji se ne smije zaboraviti jest i dijaliza koja ne samo potiče katabolizam bjelančevina, već dovodi i do povećanog gubitka aminokiselina dijalizatom. Nažalost, povećan gubitak bjelančevina ne slijedi kompenzatorni mehanizam povećane sinteze što dodatno produbljuje poremećaj prometa bjelančevina stvarajući negativnu bilancu dušične ravnoteže [52,53]. Kronična sistemska upala, pridružene bolesti, akutne komplikacije liječenja i polipragmazija također udruženi pridonose produbljivanju energetskeg manjka ispreplićući se u mrežu kompleksnih patofizioloških zbivanja [45-47,59,60]. Ne manje važna prepreka u pridržavanju strogih dijetetskih preporuka i postizanju adekvatnog nutritivnog unosa jest i loš socioekonomski status velikog broja bolesnika [125]. Jedan od dobro poznatih problema jest i nesuradljivost u populaciji bolesnika na dijalizi – zanimljivo, rezultati istraživanja koja su koristila edukativne i psihološke/bihevioralne metode, ili pak njihovu kombinaciju, bili su izrazito varijabilni u segmentu poboljšanja suradljivosti ispitanika [126-129].

S obzirom na pogubne učinke PEP u kroničnih bubrežnih bolesnika, posebice onih u programu kronične dijalize, od presudne je važnosti razviti strategije što lakše dijagnostike poremećaja stanja uhranjenosti te liječenja usmjerenog ka povećanju dnevnog kalorijskog unosa i unosa bjelančevina visoke biološke vrijednosti uz vođenje računa o istovremenoj pažljivoj regulaciji mineralnog metabolizma. Navedeno predstavlja velik izazov u zbrinjavanju ove skupine bolesnika te neminovno zahtijeva multidisciplinarni pristup. Bez obzira na važnost spomenute problematike te činjenicu da osobne karakteristike liječene populacije mogu značajno doprinijeti ishodu liječenja, broj istraživanja koja su se usmjerila na utjecaj edukacije i socijalnog okruženja bolesnika i dalje je malen, a rezultati dvojbeni. Stoga je glavni cilj našeg istraživanja bio ispitati imaju li kontinuirana edukacija usmjerena specifičnim problemima bolesnika liječenih kroničnom HD te stalno praćenje pokazatelja

uhranjenosti utjecaja na bolju suradljivost, održavanje optimalne razine stanja uhranjenosti i u konačnici na bolje ishode liječenja. Dodatno je istražen i utjecaj sociodemografskih odrednica ispitanika na ove parametre – imaju li postignuti stupanj obrazovanja i socijalno okruženje bolesnika utjecaja na promjenu životnih navika, redovito uzimanje propisane terapije i tijekom liječenja.

Istraživanjem je obuhvaćen 101 ispitanik (56,4% muškaraca) prosječne dobi 64 godine. Osnovna bubrežna bolest bio je GNF u 27,72% bolesnika, a slijedile su DN u 21,78% i HA u 14,85% bolesnika. Prosječno vrijeme NBF iznosilo je 51 mjesec, a visokoprotokna bikarbonatna HD provodila se dva do četiri puta tjedno u trajanju najmanje tri sata. Kao krvožilni pristup korištena je AVF u 62,37% bolesnika. 84,2% bolesnika imalo je postavljenu dijagnozu AH, a oko jedne trećine ispitanika imalo je i neku od drugih pridruženih SŽB (35,64%).

Dobro je poznato da sociodemografske i socioekonomske odrednice (poput stečenog stupnja obrazovanja, statusa zaposlenja i visine primanja te bračnog stanja) mogu poslužiti kao socijalne determinante zdravlja i prosperiteta u općoj populaciji [42,130], kao i njihova povezanost s prevalencijom KBB [131]. U retrospektivnom longitudinalnom istraživanju provedenom na populaciji Ujedinjenog Kraljevstva povećanje siromaštva na lokalnoj razini bilo je praćeno povećanjem incidencije KBB [121], dok su dva velika istraživanja provedena u SAD-u pokazala značajno veću šansu napredovanja KBB prema završnim stadijima u muškaraca bijele rase koji su živjeli u područjima slabije socijalne moći uz lošija novčana primanja [40,45]. Na napredovanje KBB utjecaj je imao i stečeni stupanj obrazovanja – švedsko case-control istraživanje pokazalo je da su niža stručna sprema i niži stupanj obrazovanja povezani s lošijim ishodima liječenja KBB [131]. Također, socijalne determinante pokazale su značajnu povezanost sa smrtnim ishodom kako u podmaklim stadijima KBB tako i u bolesnika na dijalizi [130,131].

Promatrajući specifično ispitivane sociodemografske odrednice naše promatrane populacije, 75% ispitanika steklo je srednji ili visok stupanj obrazovanja (52,47% bolesnika imalo je srednji stupanj obrazovanja). 56,44% ispitanika živjelo je u (bračnoj) zajednici, a prema broju članova kućanstva praktički su bili ravnomjerno raspoređeni u 4 skupine (sam u kućanstvu, dijeljenje kućanstva s još jednom osobom, život u kućanstvu s troje članova te život u kućanstvu s 4 i više članova). Nismo ispitali status zaposlenja i visinu ostvarenog dohotka. Nesuradljivost u slijeđenju polifarmakološke terapije povećava rizik obolijevanja, smrtnosti i hospitalizacije [134]. Upravo dobra suradljivost u uzimanju terapije igra ključnu ulogu u uspješnom liječenju KBB. Iako bolesnici s KBB tijekom svojeg liječenja uzimaju niz

različitih lijekova u svrhu usporavanja napredovanja bolesti i ispravljanja njenih komplikacija (počevši s antihipertenzivima i antidijabeticima, potom nastavljajući s vezačima fosfata, pripravcima vitamina D, kalcimimeticima, suplementima željeza i EPO), istraživanja usmjerenih na utjecaj različitih čimbenika u pridržavanju propisane terapije u bolesnika s KBB i dalje je veoma malo [134,135].

Rezultati naše kohorte usporedivi su s rezultatima drugih istraživanja – općenito se procjenjuje da nesuradljivost dijaliznih bolesnika iznosi između 3-80%, s prosječnom prevalencijom oko 52,5% [136]. Stupanj suradljivosti u naših je bolesnika ispitan MMAS-8 zbrojem koji je prosječno iznosio 1,5. Visok stupanj suradljivosti zabilježen je u 36,6% naših ispitanika. Najveći broj ispitanika bio je srednjeg stupnja suradljivosti (44,6%) dok je nesuradljivih bilo 18,8%.

Nekoliko studija bavilo se i utjecajem socijalnih odrednica na suradljivost. Pritom je dob bila jedna od najčešće spominjanih varijabli. Iako se mlađa životna dob bolesnika uobičajeno povezuje s nesuradljivošću, nekoliko je studija pokazalo da ona može biti jednako učestala i u starijoj populaciji [136-139]. Samački status, stanje po razvodu i obudovljenju također su značajno učestalije bili povezani s nesuradljivošću (obiteljska podrška opetovano je navođena kao bitna karika u pridržavanju terapijskog plana) dok su ženski spol, niži stupanj edukacije i nezaposlenost vrlo rijetko prijavljivani kao čimbenici koji pridonose slabijoj suradljivosti [136]. U našoj kohorti potpuna do umjereno dobra suradljivosti nije značajno ovisila ni o dobi ni o spolu te su dvije po dobi rubne skupine (oni mlađi od 55 godina i stariji od 76 godina) bile uglavnom dobre suradljivosti. Najslabije suradljivima pokazali su se ispitanici srednje dobne skupine od 56-65 godina. Tijekom perioda praćenja, kontinuiranom edukacijom ipak se postigla bolja suradljivost u jednog dijela bolesnika, iako to nije bilo statistički značajno. Ono što je iznenađujuće u usporedbi s ranije navedenim istraživanjima jest činjenica da su u našoj kohorti samci bili značajno suradljiviji od bolesnika koji su živjeli u zajednici - čak 46,34% samaca bilo je visoko suradljivo, dok je najveći broj bolesnika u zajednici bio srednjeg stupnja suradljivosti (50,88%). Raščlambom prema broju članova kućanstva ni ishodišno ni nakon provedene intervencije nije dobiven značajan utjecaj na suradljivost, no prema našem mišljenju potvrđena je važnost socijalne podrške jer su bolesnici iz brojnijih kućanstava ipak granično značajnije prihvaćali date terapijske prijedloge. Promatrajući postignuto obrazovanje, i naša je studija pokazala da viši stupanj edukacije ne mora nužno značiti bolju suradljivost – bolesnici s niskim stupnjem obrazovanja pokazali su najveću stopu suradljivosti (55,56%), dok je istovremeno samo 26,32% visokoobrazovanih bilo visoko suradljivo. Najveći postotak ispitanika s višim stupnjem obrazovanja (srednjom i visokom stručnom

spremom) bio je srednje razine suradljivosti, no ti su ispitanici ipak u konačnici bili skloniji prihvatiti preporuke i u značajnijoj su mjeri ispravili suradljivost nakon specifične edukacije. Ispitanici koji su otpočetak bili okarakterizirani nesuradljivima nisu poboljšali suradljivost u liječenju ni nakon 24 mjeseca praćenja.

Ako znamo da kronični bubrežni bolesnici spadaju u skupinu bolesnika najviše opterećenih dnevnim brojem lijekova koje bi trebali unijeti (prema studiji koja je uključivala bolesnike u programu dijalize diljem SAD-a prosjek unesenih pilula iznosio je 19, a čak četvrtina bolesnika je dnevno unosila >25 pilula), sasvim je jasno zašto problem nesuradljivosti nažalost postaje neizbježan u zbrinjavanju ove skupine bolesnika. Stoga ne treba čuditi da je gotovo polovina naših ispitanika kao najčešći razlog nesuradljivosti istaknula zaboravljivost, a visokih 34,38% ispitanika prisutnost nuspojava lijekova. Kako je problem nesuradljivosti vrlo kompleksan, kvantitativne skale poput MMAS-8 ne mogu u potpunosti istaknuti njegovu višedimenzionalnost. Stoga će se u budućnosti, ne samo prilikom izrade plana istraživanja, već i u svakodnevnom kliničkom radu sve više biti potrebno usmjeriti na kvalitativne podatke koji će uključivati percepciju bolesnika oko potrebe za terapijom (češće uzimanje terapije s “opipljivim” učinkom – primjerice analgetici, antidijabetici, antihipertenzivi; veća suradljivost nakon ustrajnog objašnjavanja potrebe za uzimanjem lijeka, pojašnjavanjem njegovog djelovanja i učenje lakšeg nošenja s neželjenim pojavama), njenom učinkovitošću i neželjenim pojavama (učestalo navođenje mučnine, opstipacije, bolova u abdomenu, opadanje kose, vrtoglavica, slabost, gubitak seksualne želje...) te uvažavati njihov stil života i okolnosti u kojima trenutno žive (često mijenjanje terapijskog plana, zanemarivanje bolesnikovih obaveza i socioekonomske situacije značajno mogu narušiti suradljivost i dovesti do niza neželjenih događaja, dok istovremeno maksimalno iskorištavanje parenteralne terapije tijekom dijaliznog postupka drastično poboljšava ishode). Time će odnos liječnika i bolesnika sigurno postati kvalitetniji što se u novijim studijama također navodi kao važna karika u poboljšanju suradljivosti [140,141].

Neposrednu vezu sa suradljivošću očekivano pokazuju i oscilacije raspoloženja. Unutar populacije kroničnih bolesnika depresivni poremećaji učestaliji su za 1,5-4 puta u usporedbi s općom populacijom, a najčešće su posljedica interakcije brojnih opterećujućih patofizioloških, psiholoških i socioekonomskih čimbenika koje kronična bolest nosi pojedincu. Pretpostavlja se da simptome kliničke depresije ispoljava oko 25% bolesnika na HD. Pritom 25% predstavlja srednju vrijednost dobivenu usporedbom dviju različitih metoda korištenih u postavljanju dijagnoze depresivnog poremećaja – prva jest upitnik za samoprocjenu postojanja depresivne simptomatologije kojim je dijagnoza depresije

postavljena u 39,3% ispitanika, a druga jest klasičan klinički intervju kojim je dijagnoza postavljena u 22,8% slučajeva. Smatra se da je ova razlika najvećim dijelom uvjetovana preklapanjem simptoma depresije i uremije (anemija, umor, poteškoće koncentracije, poremećaji spavanja, oslabljen apetit) što se preciznije može procijeniti razgovorom s bolesnikom [142,143]. Dva su upitnika za samoprocjenu ispitana i validirana za populaciju kroničnih bubrežnih bolesnika - BDI i QIDS-SR (engl. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*). I dalje se kod svrstavanja u pojedine kategorije prema postignutom zbroju navedenih upitnika koriste razgraničenja za opću populaciju. Ipak, istraživanje Hedayatija i suradnika pokazalo je da bi granična vrijednost upravo radi ispreplitanja simptomatologije depresije sa simptomima uremije u bolesnika s KBB trebala biti postavljena više od uobičajene (statističkom raščlambom došli su do BDI zbroja 14 kao odsječne vrijednosti u postavljanju dijagnoze depresije) [144].

U našem smo se istraživanju koristili BDI zbrojem koji je na početku prosječno iznosio 11. Tijekom perioda praćenja BDI zbroj je ostao praktički nepromijenjen. Najveći broj ispitanika pokazivao je normalne oscilacije raspoloženja (46,5%). Relativno mali broj ispitanika (njih 23, tj. 22,77%) imalo je graničnu ili umjerenu depresiju, dok niti jedan nije naveo simptome težeg poremećaja raspoloženja (kao odsječna vrijednost korišten je zbroj  $\geq 17$  dok blagi poremećaj raspoloženja s vrijednostima 11-16 nije shvaćen kao depresija). Uglavnom su to bili ispitanici iz skupine od 56-65 godina te samci, dok je skupina visokoobrazovanih najmanje pokazivala znakove depresije. Nije pokazana statistički značajna razlika između spolova. Prema učestalosti depresivnog poremećaja te češćem dijagnosticiranju u samaca kod kojih izostaje podrška okoline naši su rezultati u potpunosti usporedivi s rezultatima ranije navedenih istraživanja, dok se promatranjem prema dobi i spolu ispitanika uglavnom kose s rezultatima drugih istraživanja – naime, većina navodi mlađu dob i ženski spol kao čimbenike rizika za ispoljavanje depresije što u našoj kohorti nije pokazano. I druga su istraživanja pokazala da je skupina visokoobrazovanih (koji su smatrani i socijalno sigurnijima) uglavnom manje depresivna od onih slabije obrazovanih [145]. Uspoređujući odnos MMAS-8 i BDI zanimljivo je spomenuti da su u našoj interesnoj populaciji najsuradljiviji bolesnici ujedno bili i najmanje depresivni što je postiglo statističku značajnost. Logično je objašnjenje ponudila dostupna literatura – ispoljavanju depresivne simptomatologije u velikoj je mjeri pridonosila upravo (zbog bolesti) prisilna usmjerenost ka sebi i komplikacijama bolesti što je u konačnici rezultiralo zasićenjem i smanjenom suradljivošću [146,147]. Sve to u konačnici vodi izbjegavanju uzimanja medikamentozne terapije, izostanku s dijaliznih postupaka, prekomjernom interdijalitičkom donosu i zanemarivanju dijetetskih preporuka što je

depresivnu simptomatologiju činilo značajnim neovisnim pretkazateljem slabije suradljivosti [148].

Pri procjeni stanja uhranjenosti učinili smo sveobuhvatnu kvalitativnu i kvantitativnu dijagnostiku uključujući mjerenje antropometrijskih karakteristika te određivanje biokemijskih „surogat“ parametara. Korištenjem STM odredili smo ITM ispitanika prema kojem je većina spadala u skupinu klinički normalne uhranjenosti (60,4%), 6,93% bilo je pothranjeno, a 16,8% pretilo – korištena je skala Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO). Da smo koristili preporuke ISRNM prema kojima bi slabije uhranjeni bili svi bolesnici s ITM  $<23 \text{ kg/m}^2$  pothranjenih bi bilo značajno više – 36,63%. Ova očita razlika dodatno doprinosi dobro poznatoj tvrdnji da se antropometrijske mjere same po sebi ne mogu smatrati u potpunosti pouzdanim pokazateljem uhranjenosti jer ne razlikuju mišićnu masu od mase kosti, masnog tkiva i nakupljene tekućine. Stoga smo u praćenju stanja uhranjenosti tijekom istraživanja uz navedene čimbenike koristili i bioimpedanciju kao znatno pouzdaniju i objektivniju metodu [149]. Nadalje, za preciziranje postojanja PEP udruženog s upalom izračunali smo MIS zbroj. Ovaj upitnik temelji se na procjeni 10 komponenti te je u potpunosti kvantitativan, a njegov zbroj može iznositi od 0 do 30. Unatoč širokoj uporabi, još uvijek nije jasno definirana granica koja bi razdijelila skupinu stvarno pothranjenih od skupine urednog statusa uhranjenosti [150]. Do sada provedena istraživanja pokazala su da je u više od polovice bolesnika u programu kronične HD MIS zbroj  $>5$  [151,152]. Ta je vrijednost ujedno označena kao ona koja pouzdano može identificirati bolesnike s povišenim rizikom smrtnog ishoda. Navedeno proizlazi iz studije Hoa i suradnika koji su uporabom modela multivarijatne logističke regresije procijenili da će vjerojatnost jednogodišnje smrtnosti u skupini bolesnika na dugogodišnjoj HD uz MIS zbroj 3, 4 i 5 iznositi 10%, 40% i 80% [152]. Ipak, većina istraživanja kao graničnu vrijednost za sigurnu dijagnozu pothranjenosti koristi MIS zbroj  $>8$  zbog toga što je pokazano da korištenje biomarkera u upitniku (ponajprije albumina) u konačnici može rezultirati hiperdijagnostikom PEP [153]. U našem smo istraživanju stoga kao odsječnu vrijednost koristili MIS  $\geq 8$ . Prema rezultatima, 46,32% bolesnika imala su MIS zbroj od 0-7 i albumin 38,77 g/L. 53,68% bolesnika imalo je MIS  $\geq 8$  uz albumin 37,11 g/L. Bolesnici s nižim MIS zbrojem imali su tijekom cijelog vremena praćenja značajno viši ITM (27,68 vs. 23,32  $\text{kg/m}^2$ ). Više vrijednosti MIS zbroja očekivano su bilježene u najstarijoj skupini ispitanika.

Naši rezultati nalaze se u zlatnoj sredini u usporedbi s rezultatima ranije provedenih istraživanja koja su se bavila ovom problematikom u skupini sličnih karakteristika.

Istraživanje Garcia-Iguacela prvo je 2013. godine istražilo učestalost PEP u španjolskoj

populaciji bolesnika na HD. Od 122 bolesnika uključena u istraživanje 37% bolesnika bilo je pothranjeno, a gotovo polovica ih je imala ITM <23 kg/m<sup>2</sup>. Nije bilo značajne razlike između skupina podijeljenih prema dobi, spolu i pridruženim bolestima. Uočena je pozitivna korelacija između LTM i kreatinina te LTM i albumina. U periodu praćenja zamijećeno je kako s vremenom spontano (bez terapijske intervencije) problem PEP postaje sve veći te se ispoljava u sve većeg broja bolesnika (u dvogodišnjem intervalu porastao je na 41,1%), dok je samo manji broj (ukupno njih 12) uspio spontano oporaviti nutritivni status. Promatrajući ostale biokemijske odrednice uhranjenosti s vremenom je došlo do značajnog pada vrijednosti albumina, kolesterola i PTH. ITM je ostao nepromijenjen što je u stvarnosti bila posljedica hiperhidracije, dok je LTI s trajanjem studije postajao sve niži (zanimljivo, nekoliko mjeseci prije verificiranog gubitka LTI jasno se pratio pad kreatinina). Ustanovljena je i važna veza između slabije uhranjenosti i učestalije rezistencije na EPO [132]. CONTRAST istraživanje koje je uključilo 560 ispitanika iz Nizozemske, Norveške i Kanade pokazalo je prevalenciju PEP od 17% (korištenjem SGA >8), a serumski albumin pokazao se najjačim pretkazateljem neželjenog ishoda u komparaciji s ostalim parametrima vezanim uz pothranjenost i upalu. Kombinacija albumina s kreatininom, ITM i stopa katabolizma bjelančevina kao pokazatelja unosa proteinima bogate hrane (engl. *normalized protein catabolic rate*, nPCR) dodatno je poboljšao predviđanje omjera ugroženosti [154]. Nizozemsko NECOSAD-II istraživanje provedeno na 1601 bolesniku pokazalo je pak relativno nisku stopu umjerene do teške PEP od 28%. Pothranjeni su bili statistički stariji, značajno manje ostatne bubrežne funkcije i opterećeniji pridruženim bolestima. Moguće je da je udio pothranjenih bio i podcijenjen jer su dizajnom istraživanja bile predviđene tri kategorije prema stanju uhranjenosti - skupina uredno uhranjenih (u koje su ubrojeni i oni blago pothranjeni), umjereno i teško pothranjenih [75]. Opservacijsko istraživanje Kalantara-Zadeha i suradnika ispitalo je učestalost PEP u populaciji bolesnika iz okolice Los Angelesa (uključen je 331 bolesnik na HD) - prevalencija je iznosila oko 40%, uz naglasak da je velik broj ispitanika bio latinoameričkog podrijetla [57]. S druge strane, istraživanje provedeno na iranskoj populaciji sastavljenoj od 255 ispitanika našlo je čak 71,4% pothranjenih (korištenjem SGA zbroja >10). Zanimljivo, samo 10,6% ispitanika imao je izraženiju hipoalbuminemiju (vrijednosti <35 g/L) [155]. Malo egipatsko istraživanje uključilo je samo 41 bolesnika u programu kronične HD, no korištenjem MIS zbroja procijenili su da ih je čak 97,5% blago do umjereno pothranjeno dok je samo 2,5% bilo urednog stanja uhranjenosti [156]. Iz ovoga se jasno vidi koliko je problem PEP slojevit i težak za procjenu te zbog čega se ne mogu donijeti općeniti zaključci primijenjivi na globalnoj razini - različita istraživanja služila su se različitim alatima procjene,



koristila su različite odsječne vrijednosti parametra vezanih za stanje uhranjenosti te ispitivala problematiku na ne u potpunosti usporedivim populacijama.

U usporedbi s gore navedenim istraživanjima, naše je istraživanje bilo intervencijsko i trajalo je ukupno 24 mjeseca. Kako bismo preciznije utvrdili svakodnevne prehrambene navike ispitanika poslužili smo se jednostavnim upitnikom o broju i sastavu obroka. 82,17% ispitanika imao je zadovoljavajuć broj obroka ravnomjerno raspoređenih kroz dan, a s brojem obroka rastle su i serumske razine kalcija i triglicerida. Sličan je postotak ispitanika obavezno doručkovao te konzumirao intradijalitički obrok što je bilo vezano uz optimalniji ITM i višu vrijednost kreatinina što se u konačnici odrazilo i na druge antropometrijske parametre. Pitanje o konzumaciji i rasporedu mesnih obroka tijekom tjedna pokazalo se kao odličan surogat za procjenu proteinskog statusa – 77,22% ispitanika koji su konzumirali meso 3 ili više puta tjedno imalo je značajno bolji albuminski status od ispitanika kod kojih mesni obroci nisu bili toliko česti. Potom smo ispitali mišljenje o najvećem problemu vezanom uz dijetetski režim i dijalizno liječenje – najveći broj bolesnika (30,69%) problematičnim je smatrao regulaciju fosfora što se pregledom literature zaista pokazalo kao glavni kamen spoticanja kroničnih bubrežnih bolesnika diljem svijeta. Slijedio je problem oslabljenog apetita (21,8%) te previsokog interdijalitičkog donosa (18,81%), a manji broj bolesnika prijavio je problem u regulaciji AT i razine kalija (14,85 i 8,9%). Bolesnici su s izrazitom točnošću bili sposobni okarakterizirati svoj problem, a sociodemografske odrednice pritom nisu imale nikakav utjecaj. Ovdje treba naglasiti da se (razuman) interdijalitički donos i povišena fosfatemija u pravom kliničkom smislu nisu odrazili negativnim doprinosom ishodima liječenja - dapače, bolesnici s višim interdijalitičkim donosom i višim stopama UF imali su očuvanje energetske rezerve (najviša TM, ITM, FTI te ON, OS i OB). Isto je pokazano i u bolesnika s problematičnom regulacijom fosfora. Ova je skupina imala i značajno više vrijednosti kreatinina iz čega se svakako indirektno može zaključiti o značajno boljem unosu bjelančevina. Obje skupine imale su i značajno niži stupanj upale. S druge strane, skupina bolesnika oslabljenog apetita mahom je bila najlošija upravo u antropometrijskim pokazateljima, a sukladno prijavljenom problemu imali su i najniže stope UF. Sve to je pratio i značajno viši stupanj upale prikazan MIS zbrojem.

Već je ranije naglašavano koliko je nutritivna potpora uz pridržavanje dijetetskog režima važna u održavanju kliničke stabilnosti i dobrog općeg stanja bolesnika u programu kronične dijalize. Iako je dijeta jedan od promjenjivih čimbenika u zbrinjavanju bolesnika s KBB, ona je u mnogočemu limitirajuća što je čini zahtjevnom i izazovnom za provođenje. Dijetetske mjere podrazumijevaju dovoljan unos kalorija i bjelančevina uz istovremenu brigu o

reduciranom unosu soli, kalija, fosfora i vode što rezultira zbunjujućim i povremeno kontradiktornim preporukama te u konačnici nezadovoljenim energetske potrebe bolesnika na dijalizi [157-159]. Smatra se da upravo brojna ograničenja s kojima se bolesnici susreću izazivaju stres i dodatan psihološki pritisak što uz manjak obiteljske podrške, promjene okusa vezane uz uremiju i nedovoljno znanje vezano uz prehranu u konačnici dovode do narušavanja kvalitete dnevnih prehrambenih navika [160,161]. Prema trenutno važećim smjernicama preporučeni dnevni kalorijski unos za bolesnike na dijalizi iznosi 35 kCal/kg za normalno uhranjene bolesnike mlađe od 60 godina, te 30-35 kCal/kg za bolesnike starije od 60 godina, uz dnevni unos bjelančevina od 1,2-1,3 g/kg [79,80,83]. Iako je od definiranja ovih preporuka prošlo 20 godina te se one nisu mijenjale niti revizijom KDOQI skupine (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) iz 2020. godine, većina istraživanja pokazala su da kronični bubrežni bolesnici uglavnom ne uspijevaju održati optimalan energetski unos – ukupan dnevni unos bio manji od preporučenog u 75-85% bolesnika na HD, a čak 89% bolesnika unosilo je suboptimalnu količinu bjelančevina [162,163]. To je u konačnici potvrdila i velika HEMO studija – čak 92% bolesnika imalo je neadekvatan kalorijski unos, a 81% bolesnika nije zadovoljilo dnevne potrebe za bjelančevinama [164].

Poznato je da su bolesnici skloniji slijediti „slobodnije“ preporuke koje se u većoj mjeri uklapaju u njihove ranije navike i uvjerenja (posebice o vrsti hrane i metodama pripreme te ekonomskim izdacima). Stoga je, kako bi se postigli zadani nutritivni ciljevi, potrebno pažljivo planirati edukaciju i intervenciju vodeći računa ne samo o ograničenjima već i osobnim stavovima i mogućnostima svakog pojedinog bolesnika [165]. Zanimljivo je istaknuti da uspjehu pridonosi isticanje pozitivnih učinaka slijeđenja preporuka - ustrajno naglašavanje koristi terapijskog režima poticalo je bolesnike na promjenu životnih navika [166]. S druge strane, korištenje „obrnute psihologije“ kojom su se tijekom savjetovanja naglašavale štetne posljedice nesuradljivosti nije donijela očekivane rezultate. Durose i suradnici su proveli zanimljivo istraživanje u kojem su tijekom edukativnog programa bolesnicima na HD učestalo spominjali ograničenja, zabrane i zdravstvene posljedice neslijeđenja uputa. Rezultati su pokazali da je otprilike trećina ispitanika kršila barem jednu od nutritivnih zabrana (unos fosfora, kalija, soli ili tekućine), a većina je bolesnika bila bolje upoznata s ograničenjima nego li štetnim posljedicama njihovog neprovođenja. Isticanje negativnog konteksta neslijeđenja preporuka dovelo je u konačnici do sticanja novih spoznaja, ali nije rezultiralo pozitivnom promjenom životnih navika (bolesnici su bili educiraniji, no slabije su slijedili sve preporuke, posebice one o unosu fosfora) [167]. S druge strane,

nedavno istraživanje Opiyo i suradnika pokazalo je da suočavanje s negativnim posljedicama nesuradljivosti i naglašavanje individualne odgovornosti svakog bolesnika za uspjeh u liječenju može pomoći u postizanju bolje suradljivosti, ali kada je trebalo izabrati između dijetetskih ograničenja (koja bi možda mogla doprinijeti produljenju života) i kvalitete društvenog života (slijeđenja normi okoline) većina ispitanika je bez dvojbe izabrala kvalitetu društvenog života [165].

Nadalje, preporuke edukativnih programa moraju biti jednoznačne, jasne i provedive - većina istraživanja slaže se da su kronični bolesnici skloni zanemariti i podcijeniti dvosmislene preporuke, ponavljanjem ciljeva postignuta je veća suradljivost, a teško provedive preporuke uz mnoštvo ograničenja (primjerice nemogućnost nabavke pojedinih namirnica) uglavnom su bile zanemarene ili su doprinosile još većoj frustraciji, nezadovoljstvu i nesuradljivosti [165,168]. Važnim se pokazalo i tko je prenosio ključne terapijske poruke – bolesnici su mahom birali prihvaćati savjete koje im je ponudio dobro poznat zdravstveni radnik u kojeg imaju povjerenja. Ukoliko nisu u potpunosti vjerovali stručnjaku, bili su skloniji prihvaćati sugestije sebi bliskih osoba neovisno o tome imaju li one medicinskog znanja i iskustva [165].

U našem je istraživanju provedena strukturirana individualna nutritivna edukacija potpomognuta korištenjem ilustrativnih materijala i primjeraka jelovnika, a provodilo ju je bolesnicima poznato medicinsko osoblje matičnog dijaliznog centra uz aktivno uključivanje kolega dijetetičara. Iako je detaljna edukacija provedena na početku istraživanja, medicinsko osoblje je prema potrebi, tijekom redovitih dijaliznih postupaka, nastavilo ponavljati ciljeve liječenja. Dvanaest mjeseci nakon provedene edukacije 73,27% bolesnika navelo je da je usvojilo i aktivno se trudilo slijediti preporuke. 26,73% nije slijedilo preporuke ne smatrajući ih dovoljno važnim, neki su naveli da ih nisu niti dobili, a neki su bili uvjereni da su im preporuke naštetile dovodeći do neželjenih pojava liječenja. Nažalost, 4 bolesnika možda su i željela usvojiti preporuke liječenja, no radi socijalne i obiteljske situacije nisu imali uvjeta za njihovo provođenje. Promatrajući utjecaj sociodemografskih čimbenika na prihvaćanje preporuka nismo dobili značajnu povezanost s dobi, spolom i bračnim statusom. Bolesnici s višim stupnjevima obrazovanja (srednjim i visokim) statistički su ipak nešto češće prihvaćali preporuke dok su bolesnici niskog stupnja obrazovanja podjednako i prihvaćali i ne prihvaćali preporuke. Kako je već ranije navedeno, zanimljivo je da se broj ukućana pokazao bitnim za češće slijeđenje preporuka (bolesnici koji su živjeli u kućanstvu s 3 ili više članova češće su prihvaćali preporuke što je prema našem mišljenju utvrdilo važnost socijalne podrške bolesniku). Bolesnici koji su prihvatili preporuke do kraja perioda praćenja uspjeli su povećati udio nemasne tjelesne mase (LTI). Iako je njihov ITM bio niži u usporedbi sa skupinom koja

nije prihvatila preporuke, bilo je to isključivo na račun nižeg udjela masnog tkiva, a do kraja istraživanja uspjeli su smanjiti i interdijalitički donos na račun povećanja STM. Ove je promjene popratio značajan porast serumskog albumina i prealbuminske frakcije, a značajno se poboljšao i MIS zbroj koji je na kraju praćenja iznosio 6. Ova je skupina ispitanika imala i bolje reguliranu anemiju kronične bolesti što nije bilo vezano s većom nadoknadom preparata željeza ili dozom EPO.

Druga istraživanja koja su se temeljila na nutritivnim intervencijama uglavnom su imala dvojbenu uspješnost. Zanimljivo je da su istraživanja o suradljivosti i prihvaćanju preporuka intervencija značajno manje zastupljena u skupini kroničnih bubrežnih bolesnika nego li u skupinama bolesnika s drugim kroničnim bolestima poput šećerne bolesti i arterijske hipertenzije. Kao razlog se uglavnom navode metodološke prepreke i mali broj bolesnika koji pristaje na sudjelovanje što u konačnici dovodi do malenog i statistički nereprezentativnog, nerandomiziranog uzorka. Prospektivno, kontrolirano istraživanje Suttona i suradnika pratilo je 59 bolesnika liječenih metodom PD podijeljenih u dvije skupine slične prema unosu kalorija i bjelancevina – u intervencijskoj skupini provedeno je nutritivno savjetovanje s ciljem podizanja unosa, dok kontrolna skupina nije primila posebne preporuke. Nakon 4 mjeseca praćenja kalorijski i unos bjelancevina u obje su skupine ostali praktički nepromijenjeni, a unatoč jasnim dijetetskim preporukama prehrambene navike u intervencijskoj skupini ostale su iste. Autori su neuspjeh intervencije pokušali protumačiti limitiranošću bolesnika apetitom dok suradljivost i ostale odrednice važne za slijedenje preporuka nisu ispitane [169]. Howren i suradnici su pak pokušali istražiti hoće li bihevioralna intervencija usmjerena na razvoj samokontrole u bolesnika na HD imati utjecaj na ograničavanje interdijalitičkog donosa. Cilj je bio potaknuti ispitanike da samostalno i svjesno modificiraju ponašanje ne bi li time utjecali na pozitivne ishode liječenja. Istraživanje je obuhvatilo 8 dijalitičkih centara u Iowi i Illinoisu u kojem se tada liječilo 878 bolesnika, no u konačnici su (unatoč plaćenom sudjelovanju i to samo u izdvojene dane dijaliznog liječenja) uspjeli regrutirati njih tek 119 i podijelili ih u dvije skupine – jednu (n=61) koja je trebala usvojiti promjene ponašanja temeljene na bihevioralnoj intervenciji i drugu (n=58), kontrolnu, koja je sudjelovala isključivo u strukturiranoj edukaciji vezanoj za određenu problematiku dijaliznog liječenja (logistički problemi vezani za putovanje na HD, nutritivna ograničenja, aktivan život u bolesnika na HD, utjecaj liječenja na dinamiku obiteljskih odnosa...). Sudionici su pritom znali da će biti praćen njihov napredak u određenim točkama praćenja. Ipak, ništa od navedenog nije motiviralo niti jednu od skupina da značajnije promijeni svoj pristup i stavove o liječenju. Zanimljivo je da su bolesnici imali pozitivan stav prema

programu i uglavnom bili suglasni da je bio koristan, dobro strukturiran i širokog raspona tema vezanih za specifične probleme bolesnika na HD. Stoga bi bilo zanimljivo vidjeti bi li došlo do značajnijih zaokreta u ponašanju i suradljivosti bolesnika da je istraživanje trajalo duže [170]. Iako se baziralo na predijaliznoj populaciji (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), svakako je važno spomenuti i istraživanje Katrine Campbell i suradnika koje se usmjerilo na nutritivnu edukaciju provedenu od strane dijetetičara. Studijom je bilo uključeno 56 bolesnika podijeljenih na skupinu vođenu od strane dijetetičara koji je individualno educirao, savjetovao i svakodnevno planirao jelovnik sudionika, te skupinu koja se samoeducirala iz uobičajenih pisanih materijala. Studijom je pokazano da je strukturirano educirana skupina bolesnika lakše uspijevala zadovoljiti nutritivni unos održavši time metabolički aktivnu TM (mjerenu BCM-om) i udio albumina u serumu dok je kontrolna skupina pogoršala sve promatrane parametre [171]. Slične rezultate polučila je i indijska skupina okupljena oko Vijaya – strukturirana edukacija vođena od iskusnog dijetetičara dovela je do lakšeg postizanja nutritivnih ciljeva i održanja nemasne TM uz redukciju SGA zbroja. Porast albuminske frakcije u ispitivanoj skupini odrazio se i na povišene serumske razine Hgb, ureje i kreatinina. Upravo se u ovom istraživanju ključnim pokazalo povjerenje u stručnjaka koji daje preporuke, davanje pisanih i jasno strukturiranih uputa, ponavljanje ciljeva u određenim intervalima i dulje trajanje edukacije (kontrolna skupina dobivala je isključivo usmene upute u trajanju kraćem od 5 minuta, a preporuke su uglavnom uključivale ponavljanje ograničenja u unosu soli i kalija) [172]. Rezultate i vrijednost različitih randomiziranih intervencijskih istraživanja fokusiranih na stanje uhranjenosti i suradljivost u konačnici su pokušali objediniti Murali i suradnici svojom metaanalizom iz 2019. godine. Analizom je uključeno 36 najkvalitetnijih istraživanja (od ukupno njih 1311) – zaključno, intervencije su bile umjerenog i vremenski vrlo kratkotrajnog uspjeha. Nadalje, pokazale su da su se ispitanici uglavnom uspijevali usmjeriti na jedan ili tek nekoliko problema koje su smatrali najvažnijima u svom liječenju, a povećanje zdravstvene pismenosti i bolje poznavanje problematike nisu polučili značajniji uspjeh mjereno poboljšanjem suradljivosti. Indirektno se može zaključiti da sama edukacija bez uključivanja bihevioralne intervencije nema smisla u ovako kompleksnih bolesnika. Stoga je važno kontinuirano ponavljati ciljeve i pozitivno utjecati na razvoj samosvjesnosti i pojedinačne odgovornosti svakog bolesnika ne bi li se postigli optimalni rezultati liječenja i kvalitetniji život bolesnika. Također, zanemarivanje značajnog obiteljskog, socijalnog i zdravstvenog opterećenja pridonosilo je slabijem uspjehu edukacije, no to su ujedno i odrednice na koje je najteže ili praktički nemoguće utjecati. Ipak, nemjerenje uspjeha

samo interdijalitičkim donosom ili laboratorijskim pokazateljima (najčešće fosfatemijom) pridonosilo je pozitivnoj percepciji tjeka liječenja [173].

Nedvojbeno su ustrajna edukacija usmjerena ka promicanju zadanih nutritivnih ciljeva i umjerene tjelesne aktivnosti, obrok tijekom ili neposredno nakon postupka HD i poticanje uzimanja ONS važne mjere u sprečavanju razvoja PEP. Iako se ovakvom intervencijom, kako je pokazalo i naše istraživanje, može usporiti gubitak energetske rezervi činjenica je da ona u velikoj mjeri ovisi o (ne)suradljivosti bolesnika. Ohrabrujući su stoga rezultati koji jasno pokazuju da se prilagodbom parametara dijaliznog postupka mogu poboljšati ishodi liječenja ove specifične skupine bolesnika – težnja za čim kvalitetnijom HD pokazala se jednom od ključnih strategija u održavanju zadovoljavajućeg stanja uhranjenosti. Pokazano je da su kvaliteta dijaliznog pristupa, postizanje većeg protoka krvne crpke i dulji dijalizni postupak bili povezani s većim udjelom nemasne mase i nižim stupnjem upale (nižim MIS zbrojem). Skupina bolesnika s patentnom AVF imala je značajno više vrijednosti serumskih albumina i prealbumina što je indirektni pokazatelj povećanja proteinskih rezervi. Ova skupina ispitanika imala je i bolje reguliranu anemiju KBB. Održavanju rezervi masnog i mišićnog tkiva u KBB pridonosila je i ostatna bubrežna funkcija – skupina bolesnika s ostatnom diurezom imala je značajno višu STM i ITM te niži MIS zbroj u usporedbi s bolesnicima koji su u tu funkciju u potpunosti izgubili.

U usporedbi s prethodno objavljenim istraživanjima, naši rezultati su oprečni onima iz HEMO i MINOXIS studija. HEMO studija bila je najveće randomizirano longitudinalno istraživanje kojoj je cilj bio procijeniti utjecaj doze i parametara HD na odrednice stanja uhranjenosti u 1846 bolesnika. Tijekom trogodišnjeg praćenja zamijećeno je diskretno, ali kontinuirano i postojano pogoršanje nutritivnog statusa, a čvrstih dokaza da bi se intervencijom u parametrima dijaliznog postupka moglo utjecati na ishode nije nađeno. Iako se činilo da je uporaba većih protoka krvne crpke ipak donekle uspjela ublažiti proces kataboličkog propadanja, zaključak je HEMO studije bio da smo u tehničkim odrednicama dijaliznog liječenja praktički dosegli maksimum te je stoga nemoguće očekivati značajnije pomake u cjelokupnom ishodu liječenja [174]. Cilj MINOXIS studije bio je utvrditi jesu li promjene protočnosti HD membrana povezane s oksidativnim profilom i smanjenim stupnjem upale, no analizom prikupljenih podataka nije nađena razlika između tehnika – visokoprotlačna dijaliza nije se pokazala superiornijom u poboljšanju profila Hgb ili biomarkera upale [175]. S druge strane, rezultati Marcusa i suradnika išli su u prilog pretpostavci da bi podizanje protoka krvne crpke i korištenje visokoprotlačnih membrana moglo pozitivno utjecati na apetit i dnevni unos bjelančevina te usporiti kataboličke procese i blagotvorno utjecati na proteinsko-

albuminski omjer [176]. Nadalje, iako je Beerenhout primijetio malu, ali značajnu promjenu nutritivnog statusa usporedbom predilucijske HDF i ultračiste niskoprotočne HD, Schiffel je pokazao da u skupinama ispitanika liječenih identičnom metodom HD samo doza dijalize i korištenje ultračistog dijalizata predstavljaju neovisne odrednice pozitivnog utjecaja na parametre nutritivnog statusa [48,177]. Iako su rezultati dosadašnjih istraživanja kontradiktorni i treba ih tumačiti s oprezom, čini se da bismo usredotočenjem na podizanje kvalitete HD ipak mogli postići bolje uklanjanje toksina čime bi se ublažio stupanj upale i poboljšali ukupni ishodi liječenja.

S obzirom na već spomenute kataboličke procese koji se odvijaju u procesu dijalize potrebno je u zbrinjavanju bolesnika pravovremeno prepoznati i one kojima je potrebno uvođenje nekog od oblika kalorijske potpore – uglavnom se to odnosi na uvođenje ONS. Učinkovitost ONS je višekratno ispitivana, a dobrobit redovite uporabe ovakvih pripravaka odražavala se i na povoljniji profil biomarkera poput albumina, prealbumina i transferina, ali i na antropometrijske odrednice poput STM i udjela mišićne mase u cjelokupnoj građi tijela. Ovi su se učinci zapažali već nakon mjesec dana od uvođenja ONS, a manifestirali su se povećanom tjelesnom funkcionalnošću i poboljšanjem kvalitete života [42].

Dva su velika opservacijska istraživanja u vrlo kratkom intervalu (2012. i 2013. godine) prijavila iste povoljne učinke na preživljenje hipoalbuminemičnih bolesnika na HD nakon uvođenja ONS, iako snaga test ni u jednoj od njih nije bila dovoljno jaka. Stopa smrtnosti je u retrospektivnoj kohorti Lacsona i suradnika sastavljenoj od 4289 usklađenih parova iznosila 30,9% u skupini s ONS prema 37,3% u skupini bez ONS [178]. S druge strane, istraživanje Cheua i suradnika bilo je zamišljeno kao prospektivno opservacijsko istraživanje u kojem se ONS uvodila „s namjerom liječenja“ prema indikacijama zatečenim kod studijskih bolesnika u periodu praćenja. Bolesnici kod kojih je uvedena ONS u konačnici su poboljšali albuminski status i imali manju učestalost hospitalizacija nakon perioda praćenja od jedne godine, no to se nije odrazilo na rizik smrtnog ishoda [179]. Pregledni rad Kalantar-Zadeha i suradnika objedinio je dodatno devet randomiziranih studija u bolesnika na HD kod kojih je u standardnu terapiju uveden i ONS. Od njih devet, osam je studija zamijetilo značajno poboljšanje hipoalbuminemije po uvođenju ONS [104]. Meta-analiza Strattona i suradnika ispitala je učinkovitost oralne i enteralne kalorijske nadoknade na kliničke (kvaliteta života, komplikacije liječenja i smrtnost), biokemijske (vrijednosti albumina i elektrolita u serumu) i nutritivne (kalorijski unos i antropometrijski parametri) ishode. Analizom je bilo obuhvaćeno 5 randomiziranih i 13 nerandomiziranih ispitivanja, a rezultati su ponovno pokazali da je uvođenje nutritivne potpore povezano sa značajnim povećanjem ukupnog peroralnog

kalorijskog unosa te porastom koncentracije albumina u serumu za prosječno 0,23 g/dl, a bez negativnih posljedica po elektrolitski status [103]. U našoj su promatranoj skupini ONS očekivano uzimali bolesnici značajno lošijih parametara vezanih uz stanje uhranjenosti i višeg MIS zbroja. Naši rezultati uz bok su gore navedenim spoznajama – liječenje ONS odrazilo se na boljem profilu MIS zbroja, višim vrijednostima Hgb te održanom ON i OS po završetku studijskog praćenja.

Ipak, redovitost uzimanja ONS u konačnici se nije pokazala utjecajnom na ishode liječenja. Iz navedenog je očito da se upornim traganjem za znacima PEP, ranim prepoznavanjem najugroženijih bolesnika, upornim edukativnim mjerama i pravovremenim uvođenjem kalorijske potpore obrazac energetske gubitka može preokrenuti. Stoga je, ne bi li se usporio njegov višekratno isticani negativni utjecaj na ishode liječenja bolesnika s KBB, potrebno agresivno zagovarati nutritivnu terapiju i poticati bolesnike na pojačan kalorijski unos. Rezultati prikupljeni praćenjem manjih ili većih kohorti ukazuju na nedvojbenu povezanost PEP i visokog rizika smrtnog ishoda bolesnika s KBB. Ipak, zbog velike kompleksnosti i dinamike te isprepletenosti brojnih patofizioloških mehanizama još uvijek nije do kraja razjašnjeno jesu li PEP i smrtnost uzročno povezane ili se tek radi o sekundarnoj pojavi postepenog propadanja tijekom duljeg vremenskog perioda. Ishod je u konačnici isti – prvo dolazi do razvoja sarkopenije, a potom slabljenja funkcionalnog kapaciteta i krhkosti što je očekivano povezano s povišenim rizikom hospitalizacija i smrtnog ishoda [105,180]. Već su ranije izneseni nepobitni dokazi o kontinuiranom i progresivnom gubitku energetske pričuva u bolesnika sa završnim stadijem KBB – stoga je bilo potrebno ispitati koji su to pokazatelji čije bi stalno praćenje i uvid u dinamiku omogućilo rano prepoznavanje znakova PEP te pravovremenu intervenciju.

U našoj je kohorti tijekom perioda praćenja umrlo 17 bolesnika iz starijih dobnih skupina, bez postojanja razlike u odnosu na druge sociodemografske odrednice. Umrli bolesnici statistički su značajno češće u anamnezi imali šećernu bolest čije su komplikacije u konačnici dovele do potrebe za dijaliznim liječenjem. Očekivano su vodeći uzrok smrti bile SŽB. I u našem se istraživanju nemasna TM pokazala važnom karikom ishoda – živi ispitanici imali su održanu LTI što se odrazilo i na veću DNT te veći ON u komparaciji s umrlima. Ovo je istovjetno rezultatu Huang i suradnika koji su manji DNT i ON povezali s višim rizikom ukupne smrtnosti u skupini bolesnika na HD [181]. Sličan je bio i zaključak HEMO studije – ispitanici s ITM >28 kg/m<sup>2</sup> te održanim ON imali su značajno manji rizik neželjenog ishoda [56,174].



Od biokemijskih surogata, skupina preživjelih u našem je istraživanju imala značajno više vrijednosti serumskog kreatinina, albumina, fosfora i kalija. Potonje se odrazilo i na različitu potrebu za primijenom vezača fosfata u skupinama živih i umrlih – čak 90% živih ispitanika imalo je propisan vezač fosfata, dok je iz skupine umrlih ispitanika vezače fosfata uzimalo 65% ispitanika. Iako je dobra regulacija fosfatemije jedan od najvažnijih segmenata liječenja bolesnika s KBB, ovi nam parametri svakako mogu poslužiti kao indirektan pokazatelj kvalitete nutritivnih navika. Vrijednost je praćenja biokemijskih pokazatelja stanja uhranjenosti u mogućnosti zapažanja ranih, često nespecifičnih promjena u metabolizmu i prometu hranjivih tvari koje se kasnije odražavaju na promjenama sastava tjelesnih odjeljaka. Kreatinin u serumu pokazao se dobrom zamjenom za procjenu ukupne LTI, a dobro je poznato da na njegove vrijednosti značajno utječu unos bjelančevina i ostatna bubrežna funkcija [182,183]. Park i suradnici su usporedbom dvije korejske skupine bolesnika na HD s korhortama iz SAD zaključili da su viši serumski kreatinin i viši ITM povezani s boljim ishodima liječenja, a postepen pad vrijednosti kreatinina tijekom vremena bio je čak i bolji indikator smrtnosti od samog gubitka TM. To nam sugerira da je za ishod važan udio očuvane mišićne mase, a ne ukupna masa tijela [184]. Slične rezultate donijela je i HEMO studija uz napomenu važnosti praćenja dinamike kretanja kreatinina tijekom duljeg vremenskog perioda jer velike fluktuacije u kratkom vremenskom periodu uglavnom odražavaju promjenu kvalitete unesene hrane dok u duljem periodu praćenja označava kronični katabolizam i promjene nemasne mase tijela [56,174]. Serumski albumin još je jedan u nizu vrijednih biomarkera na čiju sintezu utječu mišićni status i unos bjelančevinama bogate hrane, no kako se radi i o proteinu akutne faze njegova sinteza može biti potisnuta upalom. Na serumsku koncentraciju albumina značajan utjecaj ima i stanje hidracije [47,185]. Stoga je, obzirom da je albumin biljeg kako pothranjenosti tako i upale, njegova povezanost sa smrtnošću dvojaka čak i kad je stanje hidracije konstantno te prisutnost hipoalbuminemije mora biti znak upozorenja za sve kliničare [186,187].

S obzirom na praktičnost upitnika za subjektivnu procjenu stanja uhranjenosti nije ni čudo što je više istraživanja imalo za cilj procijeniti njihovu vjerodostojnost u predikciji neželjenih ishoda. Najčešće korišteni bili su SGA upitnik Detskyja i suradnika iz 1987. godine, te novija inačica razvijena 1999. godine, MIS zbroj Kalantar-Zadeha i suradnika. NECOSAD studija iz 2009. godine temeljila se na usporedbi skupina različitih SGA zbrojeva (zbroj 6-7 upućivao je na zadovoljavajuć nutritivni status, zbroj 4-5 na umjeren stupanj upale/PEP, a zbroj 1-3 na tešku upalu/PEP) – pokazano je da svaki bod manje u ukupnom zbroju doprinosi značajno višem riziku smrtnog ishoda. Usporedbom skupine uredne uhranjenosti s umjerenom

pothranjenom skupinom omjer rizika iznosio je 1,9%, dok se prema najugroženijoj, teško pothranjenoj skupini on uspeo do 2,6%. Težak stupanj PEP procijenjen SGA zbrojem neovisno je bio povezan s dvostruko većim rizikom smrtnosti tijekom 7 godina praćenja. U vremenski ovisnim analizama ta je povezanost bila još jača, 5 puta, što ukazuje na to da je PEP bio povezan s izrazito visokim rizikom od smrtnosti „na kratke staze“ (praktički od samog početka praćenja) [75]. MIS zbroj također se pokazao vjerodostojnim alatom u predviđanju neželjenih ishoda liječenja, i to superiornijim u odnosu na SGA. Razlog tome jest taj što ovaj zbroj u 10 točaka objedinjuje sve važne odrednice PEP. Pokazano je stoga da korištenje MIS zbroja može predvidjeti rizik smrtnog ishoda gotovo istovjetno vrijednostima IL-6, nešto bolje od CRP te značajno bolje od svake zasebne komponente koja ga sačinjava. S druge strane, MIS zbroj je podjednako dobro korelirao s drugim važnim biomarkerima pothranjenosti poput albumina, serumskog željeza i vrijednosti Hgb [188].

U našem je istraživanju skupina umrlih imala značajno viši stupanj upale izražen MIS zbrojem u komparaciji sa živim ispitanicima. Promatrajući ispitanike umrle nakon 1. vizite, MIS zbroj pokazao se jednim od značajnih prediktora neželjenog ishoda. Ipak, nakon multivarijatne logističke regresije kojom je obuhvaćena cijela skupina umrlih njegova statistička značajnost se izgubila, a pet nezavisnih prediktora dalo je jedinstveni statistički značajan doprinos modelu. Bili su to TM, serumski albumin, OV i ON te DNT. Najjačim prediktorima pokazali su se OV (OR=2,97) i DNT (OR=1,37). 41% ispitanika u skupini sa smrtnim ishodom kao najveći problem navelo je loš apetit, no bez postignute statističke značajnosti. Kako je ovo izrazito važan klinički pokazatelj, moglo bi se spekulirati da je to posljedica velike razlike između skupina (umrlih je bilo samo 17, a živih 84). Istraživanje Kalantara-Zadeha obuhvatilo je 331 bolesnika na HD, a oslabljen apetit pokazao se nedvosmislenim pretkazateljem neželjenog ishoda (četverostruki rizik smrti, veća stopa hospitalizacija i niža kvaliteta života), višeg stupnja upale (anoreksični bolesnici imali su značajno više vrijednosti CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$ ) i lošijeg odgovora na EPO. Moguće je stoga da je upravo odsustvo apetita karika koja nedostaje u punom shvaćanju povezanosti upale i PEP u razvoju paradoksa obrnute epidemiologije [57].

I na kraju, dok se i dalje vode rasprave o tome jesu li PEP i smrtni ishod uzročno povezani ili su samo epifenomen, smatramo da je u svakodnevnom kliničkom radu ipak životno važnije pitanje može li pravovremena nutritivna intervencija pozitivno utjecati na odrednice uhranjenosti, produljiti preživljenje i poboljšati kvalitetu života. Vjerujemo da smo našim istraživanjem pokazali da je odgovor na ovo pitanje oprezno „da“. Iako je izrazito teško dizajnirati kvalitetno kontrolirano, randomizirano istraživanje na ovoj specifičnoj populaciji

bolesnika što nam dodatno otežava dolaženje do relevantne znanstvene potvrde, važno je rukovoditi se kliničkim osjećajem i nedvojbenom činjenicom da pružanje agresivne nutritivne potpore može značajno poboljšati ishod bolesnika i kratkoročno, ali i tijekom duljeg perioda praćenja. Stoga se zanemarivanje ovog segmenta liječenja bolesnika na HD nikako ne može smatrati dobrom kliničkom praksom.

## 7. ZAKLJUČAK

Iz prikazanog istraživanja zaključili smo sljedeće:

1. Većina ispitanika pokazala je srednji stupanj suradljivosti neovisno o dobi i spolu. Najstarija skupina ispitanika bila je najmanje nesuradljiva, dok su ispitanici srednje životne dobi bili najmanje suradljivi. Samci su bili suradljiviji od bolesnika koji su živjeli u zajednici. Bolesnici nižeg stupnja obrazovanja bili su značajno suradljiviji od onih sa stečenim srednjim ili visokim stupnjem obrazovanja.
2. Većina bolesnika prihvatila je i aktivno se trudila primijeniti preporuke dobivene nutritivnom edukacijom, bez razlike u dobi, spolu i bračnom statusu. Bolesnici s nižim stupnjem obrazovanja podjednako su prihvaćali i ne prihvaćali preporuke, dok su bolesnici srednjeg i visokog obrazovanja statistički granično značajnije prihvaćali preporuke. Samci i bolesnici koji su živjeli u kućanstvu s dva člana podjednako su prihvaćali i ne prihvaćali preporuke, dok su bolesnici s više članova kućanstva granično značajnije prihvaćali preporuke.
3. Nakon nutritivne edukacije živi bolesnici su do kraja studijskog perioda praćenja uspjeli sačuvati krtu tjelesnu masu što se u konačnici odrazilo i na druge antropometrijske i biokemijske pokazatelje stanja uhranjenosti te niži MIS zbroj. Ovi bolesnici su imali i značajno bolje kontroliranu anemiju KBB uz manju dozu EPO i preparata željeza.
4. Bolesnici koji su usvojili preporuke uspjeli su povećati udio nemasne tjelesne mase što se odrazilo i na vrijednosti serumskog albumina.
5. Jednostavan upit o zastupljenosti mesnih obroka u tjednom jelovniku pokazao se dobrim surogatom za procjenu kvalitete unosa bjelanjčevina radi značajnog pozitivnog utjecaja na albuminski status.
6. Bolesnici su s visokom točnošću uspijevali prepoznati dominantni problem s kojim se susreću tijekom liječenja, bez značajnog utjecaja sociodemografskih odrednica.
7. Bolesnici s lošim apetitom imali su značajno viši MIS zbroj. 41% bolesnika u skupini umrlih okarakteriziralo je smanjen apetit glavnim problemom liječenja.
8. Skupina umrlih očekivano je imala viši stupanj upale izražen MIS zbrojem te narušene sve antropometrijske i biokemijske parametre stanja uhranjenosti.
9. Glavne odrednice kvalitete dijaliznog liječenja i ostatna bubrežna funkcija pokazale su značajnu povezanost s očuvanjem odrednica stanja uhranjenosti, nižim stupnjem upale i značajno višim vrijednostima Hgb.

10. Nije pokazan značajan utjecaj MMAS-8 zbroja na promatrane antropometrijske parametre. Ipak, tijekom perioda praćenja kontinuiranom edukacijom postignuta je bolja suradljivost u jednog dijela bolesnika (bolesnici iz skupine ispitanika srednje životne dobi) koji su prema inicijalnom MMAS-8 zbroju bili kategorizirani u ispitanike srednjeg stupnja suradljivosti. Ispitanici koji su otpočetak bili okarakterizirani nesuradljivima nisu poboljšali svoju suradljivost u liječenju. Ispitanici starije životne dobi uglavnom nisu imali motiva raditi na povećanju suradljivosti. Status samca ili suživota u zajednici te broj članova kućanstva nije imao značajnijeg utjecaja na povećanje suradljivosti.
11. Stupanj depresije izražen BDI zbrojem ni u kojoj mjeri nije bio povezan s boljim stanjem uhranjenosti niti s uspješnošću liječenja (što je moguće i zbog velike razlike u veličini skupina – najveći broj ispitanika spadao je u skupinu ispitanika s normalnim oscilacijama ili blagim poremećajem raspoloženja). Tijekom perioda praćenja nije bilo zapaženijih promjena raspoloženja evaluiranog BDI zbrojem te je on ostao praktički nepromijenjen.
12. Iako se samo prihvaćanje nutritivnih preporuka nije pokazalo statistički značajno, prema MMAS-8 zbroju skupina umrlih bila je slabije suradljivosti, a umrli su češće spadali u skupinu s blagim poremećajem raspoloženja ili graničnom depresijom.
13. Najboljim pretkazateljima neželjenog ishoda pokazalo se pet nezavisnih odrednica – TM, serumski albumin, OV, ON i DNT. Unutar ovih odrednica, najjačim pretkazateljima pokazali su se OV i DNT.
14. Pravovremena nutritivna intervencija može pozitivno utjecati na odrednice uhranjenosti, produljiti preživljenje i poboljšati kvalitetu života. Pružanje agresivne nutritivne potpore može značajno poboljšati ishod bolesnika i kratkoročno, ali i tijekom duljeg perioda praćenja.

## 8. SAŽETAK

UVOD: Unatoč ustrajnom liječenju tradicionalnih čimbenika rizika te kontinuiranom poboljšanju metoda NBF, stopa smrtnosti bolesnika s KBB i dalje je neobjašnjivo visoka. Stanje uhranjenosti nametnulo se kao jedan od najsnažnijih netradicionalnih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj rada bio je ispitati imaju li kontinuirana edukacija, sociodemografske odrednice i stalno praćenje pokazatelja uhranjenosti utjecaja na bolju suradljivost, održavanje optimalne razine stanja uhranjenosti i u konačnici na bolje ishode liječenja.

ISPITANICI I METODE: Rad je dizajniran kao prospektivno 24-mjesečno istraživanje. Obuhvaćen 101 ispitanik (56,4% muškaraca) prosječne dobi 64 godine liječen kroničnom HD. Provedeno je opsežno antropometrijsko ispitivanje u tri točke praćenja uz ispunjavanje upitnika s osvrtom na sociodemografske odrednice i prehrambene navike, MMAS-8 skalom ispitana je suradljivost, a BDI skalom postojanje depresije. Učinjena je opsežna laboratorijska analiza. Korištenjem ilustrativnih materijala provedena je individualna nutritivna edukacija.

REZULTATI: Živi su bolesnici na kraju praćenja uspjeli sačuvati LTI i FTI što se u konačnici odrazilo i na druge antropometrijske i biokemijske pokazatelje te niži MIS zbroj. 73,27% bolesnika prihvatilo je preporuke dobivene nutritivnom edukacijom. Bolesnici srednjeg i visokog obrazovanja te bolesnici iz brojnijih kućanstava statistički su granično značajnije prihvaćali preporuke. Bolesnici koji su usvojili preporuke uspjeli su povećati udio LTI i serumski albumin, no MMAS-8 nije utjecao na antropometrijske pokazatelje. Glavne odrednice HD i ostatna bubrežna funkcija pokazale su značajnu povezanost s očuvanjem stanja uhranjenosti te s nižim stupnjem upale. BDI zbroj ni u kojoj mjeri nije bio povezan s boljim stanjem uhranjenosti niti s uspješnošću liječenja. Skupina umrlih očekivano je imala značajno viši MIS te lošije stanje uhranjenosti. Najboljim pretkazateljima neželjenog ishoda pokazalo se pet nezavisnih odrednica - TM, serumski albumin, OV i ON i DNT. Najjačim pretkazateljima pokazali su se OV i DNT.

ZAKLJUČAK: Pravovremena nutritivna intervencija pozitivno utječe na odrednice uhranjenosti. Pružanje agresivne nutritivne potpore može značajno poboljšati ishod bolesnika i kratkoročno, ali i tijekom duljeg perioda praćenja. Stoga se zanemarivanje ovog segmenta liječenja bolesnika na HD nikako ne može smatrati dobrom kliničkom praksom.

KLJUČNE RIJEČI: kronična bubrežna bolest, proteinsko-energetska pothranjenost, hemodijaliza, edukacija, ishod

## 9. SUMMARY

**Title: Influence of educational level on the nutritional status of chronic hemodialysis patients, Lea Katalinić, 2023.**

**INTRODUCTION:** Nutritional status has emerged as one of the strongest non-traditional factors associated with adverse outcomes in CKD patients.

**AIM:** The aim was to examine whether continuous education, sociodemographic determinants and constant monitoring of nutritional indicators have an impact on better treatment outcomes.

**PATIENTS AND METHODS:** A prospective 24-month study was conducted (101 patients, 56.4% males, average age 64 years). Extensive anthropometric testing, laboratory analysis, questionnaires (sociodemographic determinants, eating habits, MMAS-8, BDI) and nutritional education were performed.

**RESULTS:** Living patients managed to preserve LTI and FTI, which ultimately reflected on lower MIS. 73.27% of patients accepted nutritional recommendations, more often those with higher education and from a larger households. Patients who followed recommendations were able to increase LTI and serum albumin. MMAS-8 and BDI did not affect anthropometric indicators. HD parameters and residual renal function showed a significant association with preservation of LTI and lower MIS. Five independent determinants – body mass, serum albumin, neck circumference, upper arm circumference and triceps skinfold, were the best predictors of adverse outcomes.

**CONCLUSION:** Timely nutritional intervention has a positive effect on nutritional determinants. Providing aggressive nutritional support can significantly improve patients' outcome, both in the short term and over a longer follow-up period.

**KEY WORDS:** chronic kidney disease, protein-energy malnutrition, hemodialysis, education, outcome

## 10. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. Str. 353-359.
2. Guyton, JE Hall. Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Str. 291-418.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL i sur. *Harrisons principles of internal medicine*. 17. izd. New York: McGrawHill; 2008. Str. 1748-50.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV i sur. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
5. Case J, Khan S, Khalid R, Khan AA. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Practice* 2013;2013:479730.
6. Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K i sur. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study. *Crit Care* 2014;18:R120.
7. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 173-192.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:8.
9. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5-14.
10. <http://who.int/en/>
11. <http://eshonline.org>
12. Levy J, Morgan J, Brown E. *Oxford Handbook of Dialysis*. 4. izd. New York: Oxford University Press; 2001.
13. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;397:165-80.
14. Lamiere N, Jager K, van Biesen W, de Bacquer D, Vanholder R. Chronic kidney disease: an European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S30-8.
15. Viktorsdottir O, Palsson R, Andersdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indriadson OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1799-807.



16. Otero A, Gayoso P, Garcia F i sur. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S16-9.
17. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005;98:S25-9.
18. Hallan SI, Dahl K, Oien CM i sur. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross-sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
19. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M i sur. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006;70:800-6.
20. Van Biesen W, de Bacquer D, Verbeke F i sur. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007;28:478-83.
21. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult USA population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
22. <http://www.hdndt.org/doc/NRNBF-2012.pdf>
23. Kes P, Bašić-Jukić N. Liječenje bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. U: Vrhovac B, ur. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1091-1097.
24. Daugirdas JT. Physiologic principles and urea kinetic modeling. //Handbook of dialysis / Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI. 4. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007, str. 25-59.
25. Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of peritoneal dialysis. //Handbook of dialysis / Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI. 4. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007, str. 323-39.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of the kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
27. Danovitch Gabriel M. Handbook of Kidney Transplantation. 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
28. Levey AS, Atkins R, Coresh J. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives- a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.

29. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):105-10.
30. Rački S, Maleta I. Role of renal anemia in progression of chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009;63(Suppl1):33-7.
31. Pelletier S, Chapurlat R. Optimizing bone health in chronic kidney disease. *Maturitas* 2010;65:325-33.
32. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;76(Suppl 113):S1-130.
33. Grantham JJ. Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:143-52.
34. Said G. Uremic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:607-12.
35. Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T i sur. Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1990;323:1070-1.
36. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:1413-8.
37. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, Chen Chang Y, Ting Chan H, Tsai SP i sur. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371:2173-82.
38. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK i sur. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
39. 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.
40. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D i sur. Protein-Energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1631-54.
41. 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;15:953-60.
42. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2014;84:1096-107.

43. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1176-81.
44. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-81.
45. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8.
46. Panichi V, Migliori M, De Pietro S i sur. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002;91:594-600.
47. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F i sur. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
48. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transpl* 2001;16:1863-9.
49. Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients. What is next? *Semin Dial* 2005; 18:365-369.
50. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44.
51. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999;12:S82-91.
52. Tessari P, Deferrari G, Robaudo C i sur. Phenylalanine hydroxylation across the kidney in humans. *Kidney Int* 1999;56:2168-72.
53. Kopple JD. Phenylalanine and tyrosine metabolism in chronic kidney failure. *J Nutr* 2007;137:S1586-90.
54. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S, Bonanni A, Mannucci I, Verzola D. Amino acid and protein metabolism in the human kidney and in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nutr* 2010;29:424-33.

55. Van de Poll MC, Soesters PB, Deutz NE, Fearon KC, Dejong CH. Renal metabolism of amino acids: Its role in inter-organ amino acid exchange. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 185-97.
56. Burrowes JD, Larive B, Chertow GM. Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the haemodialysis (HEMO) study. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:2765-74.
57. Kalantar Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:299-307.
58. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J i sur. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007;85:695-701.
59. Rajan V, Mitch WE. Ubiquitin, proteasomes and proteolytic mechanisms activated by kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:795-9.
60. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J i sur. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3698-703.
61. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT i sur. 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.
62. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994;46:830-7.
63. Kopple JD, Blumenkrantz MJ, Jones MR, Moran JK, Coburn JW. Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 1982;36:395-402.
64. Chazot C, Kopple JD. *Nutritional Management of Renal Disease // Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure.* Williams & Wilkins, 1997.
65. Katalinić L, Bašić Jukić N. Proteinsko-energetska pothranjenost u bolesnika na hemodijalizi. U: Bašić Jukić N, ur. *Hemodijaliza.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 311-337.
66. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:246-51.

67. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.
68. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Nutrition* 2000;16:585-90.
69. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W. DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2006;25:295-310.
70. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 2004;14:6-19.
71. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT i sur. EBPG Guideline on Nutrition, Nephrology Dialysis Transplantation 2007;22:45-87.
72. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clinical Nutrition* 2021;40:1644-68.
73. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL i sur. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:307-14.
74. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energijske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Lijec Vjesn* 2015;137:1-8.
75. De Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW i sur. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 Study Group. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009;89:787-93.
76. Piccoli GB, Moio MR, Fois A i sur. The Diet and Hemodialysis Dyad: Three Eras, Four Open Questions and Four Paradoxes. A Narrative Review, Towards a Personalized, Patient-Centered Approach. *Nutrients* 2017;9:372.
77. Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P i sur. Priručnik za bolesnike, Prehrana bolesnika koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora; 2014.
78. Biruette A, Jeong JH, Barnes JL, Wilund KR. Modified Nutritional Recommendations to Improve Dietary Patterns and Outcomes in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2017;27:62-70.

79. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_updates/doqi\\_nut.html](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_nut.html)
80. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: Integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc* 2004;104:404-9.
81. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. European Food Safety Authority (EFSA). *EFSA J* 2010;8:1462.
82. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S i sur. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2016;6:e013191.
83. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. European Food Safety Authority (EFSA). *EFSA J* 2012;10:2557.
84. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats. European Food Safety Authority (EFSA). *EFSA J* 2010;8:1461.
85. Bruckert E, Rosenbaum D. Lowering LDL-cholesterol through diet: potential role in the statin era. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:43-8.
86. Burdge G.  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-44.
87. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nut* 2002;88:411-20.
88. Günes E. Medical Nutrition Therapy for Hemodialysis Patients. // Suzuki H. Hemodialysis. In Tech; 2013, str.21-43.
89. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL i sur. Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial* 2015;28:159-68.
90. Vrdoljak I, Panjkota Krbavčić I, Bituh M, Vrdoljak T, Dujmić Z. Analysis of different thermal processing methods of foodstuffs to optimize protein, calcium and phosphorus content for dialysis patients. *J Ren Nutr* 2015;25:308-15.
91. Guo CH, Wang CL, Chen PC. Micronutrient Metabolism in Hemodialysis Patients // Gorette Penido M. Hemodialysis-Different Aspects. In Tech; 2011, str. 173-204.

92. Weiner DE, Kapoian T, Johnson DS. Nutrition, Vitamin D and Health Outcomes in Hemodialysis: time for a feeding frenzy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:546-56.
93. Wiesen K. *Dialysis U: Byham-Gray i sur. Nutrition in Kidney disease*. New York: Springer Sciences and Media; 2014, str. 173-95.
94. Tarng DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999;55:S107-18.
95. Rambod M, Kovesdy CP, Kamyar 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.
96. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:3.
97. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:3.
98. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrology* 2015;16:9.
99. Rafferty A, Wang L, Parsons T, Gray V, Reiboldt W. Effect of dietary education and high energy/protein meals on lean body mass during hemodialysis treatment in hypoalbuminemic hemodialysis patients. *FASEB J* 2016;30(1).
100. Struijk-Wielinga GI, Romijn M, Neelemaat F, Wee PM, Weijs PJM. Providing in-between meals during dialysis treatment contributes to an adequate protein and energy intake in hemodialysis patients: A non-randomized intervention Study. *M J Nutr* 2016;1:006.
101. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009;28:401-14.
102. Sezer S, Bal Z, Tatal E, Uyar ME, Acar NO. Long-Term Oral Nutrition Supplementation Improves Outcomes in Malnourished Patients With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *JPEN* 2014;38:960-5.
103. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D i sur. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:387-405.

104. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K i sur. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:10.1038/nrneph.2011.60.
105. 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;49:202-11.
106. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:483-492.
107. Marsen TA, Beer J, Mann H. German IDPN-Trial group. Intradialytic parenteral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clin Nutr* 2017;36:107-17.
108. Cano NJ, Fouque D, Roth H i sur. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583-91.
109. Tentori F, Elder SJ, Thumma J i sur. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3050-62.
110. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BVR. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;45:690-701.
111. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta analysis. *Am J Nephrol* 2014;40:4780-90.
112. Koufaki P, Mercer T. Assessment and monitoring of physical function for people with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:410-9.
113. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;65:719-24.
114. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on haemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehab Med* 2002;34:40-5.



115. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis in haemodialysis patients. A systematic review and meta-analysis. *Neph* 2011;16:626-32.
116. <https://www.freseniusmedicalcare.com/en/body-composition-monitor/>
117. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension* 2008;10:348-54.
118. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. 2. izd. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
119. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: Heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:331-5.
120. [https://www.usrds.org/2015/download/vol2\\_USRDS\\_ESRD\\_15.pdf](https://www.usrds.org/2015/download/vol2_USRDS_ESRD_15.pdf). 2015 USRDS Annual Data Report. Volume 2.
121. Pifer TB, McCullough KP, Port FK i sur. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOOPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-45.
122. Cabezas-Rodriguez I, Carrero JJ, Zoccali C i sur. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1725-33.
123. Moradi H, Streja E, Kashyap ML, Vaziri ND, Fonarow GC, Kalantar Zadeh K. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1554-62.
124. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010;14:226-32.
125. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 1999;129(Suppl 1):247-51.
126. Kutner NG. Improving compliance in dialysis patients: does anything work? *Semin Dial* 2001;14:324-27.
127. Baraz S, Parvardeh S, Mohammadi E i sur. Dietary and fluid compliance: an educational intervention for patients having hemodialysis. *J Adv Nurs* 2009;66:60-8.
128. Anson HM, Byrd MR, Koch EI. Cognitive behavioral treatment to improve adherence to hemodialysis fluid restrictions: a case report. *Case Report Med* 2009:1-5.

129. Barnett T, Yoong TL, Pinikahana J i sur. Fluid compliance among patients having hemodialysis: can an educational programme make a difference? *J Adv Nurs* 2007;61:300-6.
130. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ, Kritzinger M, Wuister S, Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000;10:7-15.
131. Segall L, Moscalu M, Hogas S i sur. Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:615-21.
132. Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Perez-Gomez MV i sur. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia* 2013;33:495-505.
133. Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2005;149:200-7.
134. Nielsen TM, Frøjk Juhl M, Feldt-Rasmussen B, Thomsen T. Adherence to medication in patients with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative research. *Clin Kidney J.* 2018;11:513-27.
135. Ellis RJB, Welch JL. Medication-taking behaviors in chronic kidney disease with multiple chronic conditions: a meta-ethnographic synthesis of qualitative studies. *J Clin Nurs* 2016;26:586-98.
136. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi ST. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10:e0144119.
137. Leggat JE Jr., Orzol SM, Hulbert-Shearon TE i sur. Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:139-45.
138. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1089-96.
139. Theofilou P. Medication adherence in Greek hemodialysis patients: the contribution of depression and health cognitions. *Int J Behav Med* 2013;20:311-8.
140. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis, *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:39-44.
141. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for

- long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS One* 2013;8:e80633.
142. Zalaj D, Szeifert L, Novak M. Psychological distress and depression in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis* 2012;25:428-38.
143. Shirazian S, Grant CD, Aina O, Mattana J, Khorassani F, Ricardo AC. Depression in chronic kidney disease and end-stage renal disease: similarities and differences in diagnosis, epidemiology, and management. *Kidney Int Rep* 2017;2:94-107.
144. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1662-8.
145. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:6-15.
146. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:216-26.
147. Song MK, Ward SE, Hladik GA. Depressive symptom severity, contributing factors, and self-management among chronic dialysis patients. *Hemodial Int* 2016;20:286-92.
148. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int* 2009;75:1223-9.
149. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J i sur. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86:633-8.
150. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr* 2004;14:191-200.
151. Lopes AA. The Malnutrition-Inflammation Score: a valid nutritional tool to assess mortality risk in kidney transplant patients. *AJKD* 2011;58:7-9.
152. Ho LC, Wang HH, Peng YS i sur. Clinical utility of Malnutrition-Inflammation Score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol*. 2008;28:840-6.
153. Amparo FC, Kamimura MA, Molnar MZ i sur. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:821-8.

154. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP i sur. CONTRAST investigators. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1962-7.
155. Ekramzadeh M, Mazloom Z, Jafari P, Ayatollahi M, Mahdi Sagheb M. Major barriers responsible for malnutrition in hemodialysis patients: challenges to optimal nutrition. *Nephro Urol Mon* 2014;6:e23158.
156. Hegazy IS, El Raghy HA, Abdel-Aziz SB, Elhabashi EM. Study of the effect of dietary counselling on the improvement of end-stage renal disease patients. *EMHJ* 2013;19:45-51.
157. Cunningham SE, Verkaik D, Gross G i sur. Comparison of nutrition profile and diet record between veteran and nonveteran end-stage renal disease patients receiving hemodialysis in veterans affairs and community clinics in metropolitan south-central Texas. *Nutr Clin Pract* 2015;30:698-708.
158. Nazar CM, Anderson J. Extent of malnutrition in end-stage renal disease patients. *J Nephroarmacol* 2014;3:27-8.
159. Pupim LB, Cuppari L. Malnutrition in end-stage renal disease: beyond inadequate nutrient intake. *Nephrol News Issues* 2003;17:66-71.
160. Kim H, Lim H, Choue R. A better diet quality is attributable to adequate energy intake in hemodialysis patients. *Clin Nutr Res* 2015;4:46-55.
161. Shapiro BB, Bross R, Morrison G, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Self-reported interview-assisted diet records underreport energy intake in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015;25:357-63.
162. Moreira AC, Carolino E, Domingos F, Gaspar A, Ponce P, Camilo ME. Nutritional status influences generic and disease-specific quality of life measures in haemodialysis patients. *Nutr Hosp* 2013;28:951-7.
163. Harvinder GS, Chee Wss, Karupaiah T i sur. Comparison of malnutrition prevalence between haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *Mal J Nutr* 2013;19:271-83.
164. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD i sur. Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline. *Am J Kidney Dis* 2002;39:245-56.
165. Opiyo RO, Nyawade SA, McCaul M i sur. Perceptions on adherence to dietary prescriptions for adults with chronic kidney disease on hemodialysis: A qualitative study. *Diseases* 2020;8:29.

166. Opiyo RO, Nyasulu PS, Olenja J i sur. Factors associated with adherence to dietary prescription among adult patients with chronic kidney disease on hemodialysis in national referral hospitals in Kenya: A mixed-methods survey. *Renal replacement* 2019;5:41.
167. Durose CL, Holdsworth R, Watson V, Przygodzka F. Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance. *J Am Diet Assoc* 2004;104:35-41.
168. Gittelsohn J, Vastine AE. Sociocultural and household factors impacting on the selection, allocation and consumption of animal source foods: Current knowledge and application. *J Nutr* 2003;133:S4036-41.
169. Sutton D, Higgins B, Stevens JM. Continuous ambulatory peritoneal dialysis patients are unable to increase dietary intake to recommended levels. *J Ren Nutr* 2007;17:329-35.
170. Howren MB, Kellerman QD, Hills SL, Cvengros J, Lawton W, Christensen AJ. Effect of behavioral self-regulation intervention on patient adherence to fluid intake restrictions in hemodialysis: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2016;50:167-76.
171. Campbell KL, Ash SD, Peter SW, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *AJKD* 2008;51:748-58.
172. Vijaya KL, Nayarana Rao SVL, Mohan PR. Dietary counseling by renal dietitian improves the nutritional status of hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2019;29:179-85.
173. Murali KM, Mullan J, Roodenrys S, Hassan HC, Lambert K, Lonergan M. Strategies to improve dietary, fluid, dialysis or medication adherence in patients with end stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized intervention trials. *PLoS ONE* 2019;14:e0211479.
174. Rocco MV, Dwyer JT, Larive B 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;65:2321-34.
175. Schneider A, Drechsler C, Krane V i sur. The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: Results of the MINOXIS Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:52-9.

176. Marcus RG, Cohl E, Uribarri J. Protein intake seems to respond to increases in Kt/V despite baseline Kt/V greater than 1.2. *Am J Nephrol* 1999;19:500-4.
177. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG i sur. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1155-63.
178. Lacon E Jr., Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60:591-600.
179. Cheu C, Pearson J, Dahlerus C i sur. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:100-7.
180. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP i sur. CONTRAST Investigators. Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:318-25.
181. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S i sur. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:624-9.
182. Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA i sur. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:19-29.
183. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N i sur. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PLoS One* 2014;9:e93286.
184. Park J, Jin DC, Molnar MZ i sur. Mortality predictability of body size and muscle mass surrogates in Asian vs white and African American hemodialysis patients. *Mayo Clin Proc* 2013;88:479-86.
185. Zimmermann J, Herrlinger A, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648-658.
186. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-51.

187. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC i sur. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Neph* 2002;23:S28-36.
188. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J i sur. Association of Malnutrition-Inflammation Score with Quality of Life and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: a 5-Year Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2009;53:298-309.

## 11. ŽIVOTOPIS

Lea Katalinić rođena je 11.03.1988. godine u Zagrebu. Pohađala je osnovnu školu „Ivan Filipović“ i VII. Gimnaziju u Zagrebu, a maturirala je u lipnju 2006. godine s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je akademske godine 2006./2007. i diplomirala u lipnju 2012. godine s odličnim uspjehom. Tijekom studija bila je demonstrator pri Katedrama za internu medicinu i pedijatriju. Pripravnički staž obavila je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb i stručni ispit položila 2013. godine. Specijalizaciju iz nefrologije u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb započela je 2014. godine, i položila specijalistički ispit u prosincu 2019. godine. Od tada radi kao specijalistica nefrologije u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Doktorski poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisala je akademske godine 2013./2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od tada redovito objavljuje radove i sažetke u znanstvenim časopisima te sudjeluje u brojnim domaćim i stranim stručnim skupovima. Kao jedan od istraživača sudjelovala je u više kliničkih studija. Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za bubrege te Hrvatskog društva za hipertenziju.