

KAKO PREVENIRATI I LIJEČITI PROTEINSKO-ENERGETSKU POTHANJENOST U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLEŠĆU BUBREGA – OSVRT HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU NA PREPORUKE MEĐUNARODNOG DRUŠTVA ZA PREHRANU BUBREŽNIH BOLESNIKA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, SANJIN RAČKI¹, PETAR KES, DRAGAN LJUTIĆ², BOŽIDAR VUJIČIĆ¹, VESNA LOVČIĆ³, LIDIJA ORLIĆ¹, INGRID PRKAČIN⁴, JOSIPA RADIĆ², MARKO JAKIĆ⁵, DRAGAN KLARIĆ⁶ i MARIJANA GULIN⁷

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ¹Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ²Klinički bolnički centar Split, Zavod za nefrologiju, Split; ³Opća bolnica Bjelovar, Odjel za neurologiju, Bjelovar; ⁴Klinička bolnica Merkur, Zavod za hitnu medicinu, Zagreb; ⁵Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za nefrologiju, Osijek; ⁶Opća bolnica Zadar, Odjel za nefrologiju, Zadar i ⁷Opća bolnica Šibenik, Odjel za nefrologiju, Šibenik, Hrvatska

Proteinsko-energetska pothranjenost (PEP) se često nalazi u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) i povezana je s lošim kliničkim ishodima u osoba na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji. Čitav niz različitih čimbenika utječe na nutritivski i metabolički status bolesnika s KBB uključujući anoreksiju, gadljivost prema hrani, značajna ograničenja u prehrani zbog problema s metabolizmom fosfora ili kalija. Održavanje odgovarajućeg statusa uhranjenosti bolesnika s KBB zahtijeva različite terapijske mjere s ciljem ispravljanja poremećaja te sprječavanje gubitka proteina i energije. Potrebno je individualno pristupiti svakom bolesniku, optimizirati unos prehrambenih tvari hranom, ispraviti metaboličke poremećaje poput acidoze i sistemne upale. Izuzetno je važno osigurati odgovarajuću dozu dijalize. Nadomjesna primjena prehrambenih tvari oralno, enteralno ili parenteralno daje se u slučaju nemogućnosti održavanja nutritivnog statusa peroralnim unosom standardnih obroka. Primjena anaboličkih steroida, hormona rasta i fizičke aktivnosti u kombinaciji s nadomjesnim prehrambenim pripravcima ili bez njih mogu poboljšati proteinske zalihe i predstavljaju mogući dodatni pristup liječenju PEP. Stimulatori apetita, protuupalne intervencije i noviji anabolički pripravci pojavljuju se kao novi oblici liječenja. Njihov učinak još treba potvrditi u daljnjim istraživanjima.

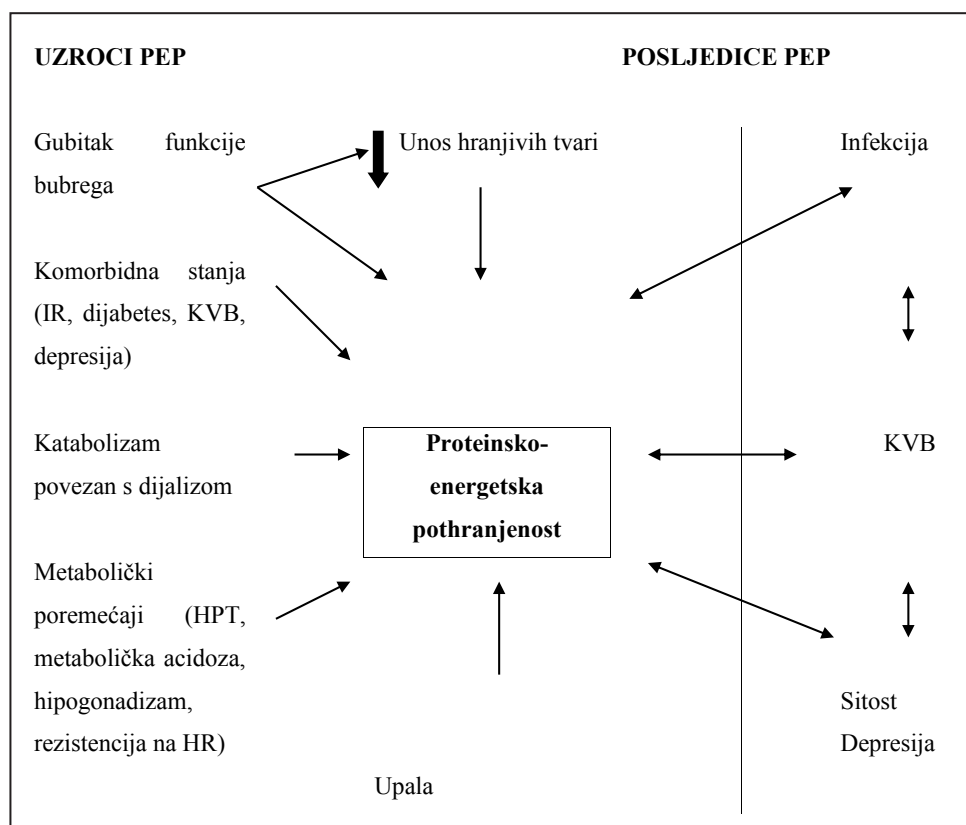
Ključne riječi: prehrana, dijaliza, proteinsko-energetski gubitak, oralna nadomjesna terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Bolesnici sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) imaju značajno povišenu stopu poboljšavanja i smrtnosti u odnosu na opću populaciju čemu u značajnoj mjeri doprinosi i proteinsko-energetska pothranjenost (PEP). Brojne studije upućuju na to da je PEP tijesno povezan s lošim kliničkim ishodima i da

dovodi do povećane stope hospitalizacija i smrtnosti bubrežnih bolesnika (1-3). Dobar opći status bolesnika koji je u velikoj mjeri uvjetovan i nutritivnim statusom omogućava pravodobno planiranje daljnje skrbi, eventualnih promjena metode nadomjesne bubrežne terapije i osigurava najpovoljniji ishod za bolesnika. Primjerice, bolesnik koji je odgovarajuće pripremljen za transplantaciju može očekivati povoljan ishod i brži



Sl. 1. Konceptualni model etiologije i posljedica proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (modificirano prema Ikizler i sur. uz dozvolu). PEP, proteinsko-energetska pothranjenost; IR, rezistencija na inzulin; HPT, hiperparatireoidizam; HR, hormon rasta

oporavak od bolesnika koji u takav postupak ulazi neodgovarajućeg nutritivnog statusa.

Zbog složenosti etiologije PEP u prevenciji i liječenju treba koristiti integrirani pristup, kojim će se ograničiti gubitak proteina i energije, povrh terapija kojima će se izbjegavati daljnji gubici i popuniti već smanjene rezerve (4). Jedan od najznačajnijih radova iz ovog područja za bolesnike na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji je članak Ikizlera i sur. koji prikazuje algoritam za prevenciju i liječenje PEP u bolesnika s KBB (5).

KAKO PREVENIRATI PROTEINSKO ENERGETSKU POTHRANJENOST?

Bolesnici s KBB, osobito oni na nadomjesnom liječenju dijalizom, imaju nedostatan unos proteina i energije hranom (6-8). Neprimjereni unos hranjivih tvari može biti posljedica anoreksije, različitih komorbiditeta koji utječu na funkciju probavnog sustava, depresije, socijalno-ekonomske situacije i izoliranosti bolesnika, no jednako tako i preranog osjećaja sitosti zbog unosa infuzijske tekućine i apsorpcije glukoze pri peritonejskoj dijalizi (PD). Osim neodgovarajućeg unosa proteina i energije, bolesnici su izloženi dodatnom gubitku nutritivnih tvari tijekom postupka dijalize (9,10). Na sl. 1 je prikazan model etiologije i posljedica prote-

insko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (5).

Preporuke za unos hranjivih tvari i minerala iznesene su u tablici 1, prilagođenoj prema radu Ikizlera i sur. (5). U klinički stabilnih bolesnika s KBB stadija 3-5, koji se ne podvrgavaju dijalizi, unosom proteina od 0,6 do 0,8 g/kg idealne tjelesne težine na dan i energije od 30 do 35 kcal/kg idealne tjelesne težine na dan u hrani, mogu se sačuvati njihove rezerve proteina (11,12). Najmanje 50 % unesenih proteina mora biti onih visoke biološke vrijednosti. U starijih bolesnika s KBB i načinom života koji podrazumijeva manje kretanja prihvatljiv je i unos energije od 30 kcal/kg tjelesne težine/dan.

Nadomjesno liječenje dijalizom

Iako je dobro poznato koliko je važna kvalitetna i odgovarajuća doza dijalize na ishode kod bolesnika s KBB, tek su rijetke studije procjenjivale učinak doze dijalize na pokazatelje uhranjenosti. Rezultati studije NCDS (engl. *National Cooperative Dialysis Study*) pokazali su povezanost između manjeg unosa proteina i većih srednjih koncentracija ureje prije i nakon dijalize, što upućuje na povezanost između nedostatne doze dijalize i anoreksije (13). U anuričnih bolesnika na PD također se pokazalo da povećanje doze dijalize poboljša-

Tablica 1.

Preporučeni minimalni unos proteina, energije i minerala u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i onih na liječenju dijalizom. U starijih te manje pokretnih odraslih osoba preporučeni unos energije je 30 kcal/kg/dan. Sve se preporuke odnose na idealnu tjelesnu težinu.

	KBB stadij 3-5	KBB 5D (HD)	KBB 5D (PD)
Proteini	0,6 - 0,8 g/kg/dan	>1,2 g/kg/dan	>1,2 g/kg/dan Peritonitis: 1,5 g/kg
Energija	30 – 35* kcal/kg/dan	30 – 35* kcal/kg/dan	30 – 35* kcal/kg/dan uključujući kcal iz dijalizata
Natrij	80 – 100 mmol/dan	80 – 100 mmol/dan	80 – 100 mmol/dan
Kalij	<1 mmol/kg ako je povišen	<1 mmol/kg ako je povišen	Obično nije problem
Fosfor	800 – 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen	800 – 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen	800 – 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen

*Temelji se na razini tjelesne aktivnosti.

va unos hranjivih tvari i nutricionalni status (14). Studija HEMO (engl. *Hemodialysis study*) nije uspjela pokazati učinak veća doze dijalize na nutritivni status bolesnika na hemodijalizi u usporedbi sa standardnom dozom dijalize. Studija ADEMEX (engl. *Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico*) provedena na bolesnicima koji se liječe PD također nije pokazala značajnu razliku u biljezima nutricionalnog statusa između kontrolnih ispitanika i onih s visokim klirensom (15). Trenutno nemamo dokaza da se povećavanjem doze dijalize iznad tih ciljnih vrijednosti nutricionalni status može dalje poboljšati. Ipak, treba naglasiti da veliki broj bolesnika ne doseže ciljne vrijednosti doze dijalize, što se osobito odnosi na pothranjene bolesnike koji nerijetko imaju probleme i od strane vaskularnog pristupa za dijalizu. Uporaba visokoprotčnih membrana pokazala se korisnom u bolesnika s dijabetesom i onih sa serumskim albuminima < 40 g/l u studiji MPO (engl. *Membrane Permeability Outcome Study*), ali ne i u studiji HEMO (16,17).

Kliničko iskustvo nam pokazuje da dobro dijalizirani bolesnici imaju bolji apetit, optimalno održavanje tjelesne težine, te bolju kvalitetu života. Prilikom određivanja doze dijalize, osim brojčanih pokazatelja, treba voditi računa o individualnoj prilagodbi svakom bolesniku s obzirom na životni stil, prehranbene navike i aktualne kliničke probleme.

ISPRAVLJANJE METABOLIČKIH POREMEĆAJA

Metabolička acidoza je jedan od kardinalnih znakova KBB koji pospješuje razvoj PEP pojačavajući katabolizam proteina u mišićima putem supresije signalnog puta inzulin/IGF-1 i aktivacijom sustava ubikvitin-proteasom (18), kao i stimuliranja oksidacije esencijalnih aminokiselina (19). Porast serumskog bikarbonata poboljšava unos proteina i energije hranom, povećava opseg mišića srednjeg dijela nadlaktice i povišuje razinu serumskog albumina te usporava progresiju

KBB tijekom dvije godine u usporedbi s ispitanicima u kojih se razina serumskog bikarbonata održavala na 20 mmol/L. Slijedom toga, razina serumskog bikarbonata u ravnotežnom stanju mora u bolesnika na PD biti veća od 22 mmol/L (20,21). Kako bi se izbjegla alkalozna nakon hemodijalize, koja je u epidemiološkim istraživanjima bila povezana s nepovoljnim ishodima, za takve se bolesnike s PEP preporučuje da ciljna vrijednost bikarbonata prije dijalize bude 22-24 mmol/L (22). I u ovom broju *Acta Medica Croatica* naglašavamo koliko je važno voditi računa o acidobaznom statusu bolesnika, što se u praksi nerijetko zanemaruje.

Sistemna upala i drugi komorbiditeti

Glavni korak u liječenju ustrajne upale je uklanjanje etioloških čimbenika (centralni venski kateteri, neprepoznate infekcije, neodgovarajuća kvaliteta vode za hemodijalizu, imunološka reakcija transplantiranog bubrega čija je funkcija zakazala, ali nije učinjena graftektomija) (23).

Bolesnici s KBB često imaju druge komorbidne bolesti koje mogu nepovoljno utjecati na njihov nutricionalni status. Primjerice, bolesnici s dijabetičkom nefropatijom imaju veću incidenciju PEP od onih bez dijabetesa (24).

U bolesnika s KBB su česti gastrointestinalni poremećaji, a uključuju simptome poput dijabetičke gastropareze, insuficijencije gušterače, mučnine i povraćanja, pretjeranog rasta bakterija u crijevu te osjećaja rane sitosti. Nerijetko se susreću i poremećaji rada štitne žlijezde, kao i kardijalna kaheksija, a oba su stanja povezana sa sistemnom upalom i povećanom potrošnjom energije te je njihovo zbrinjavanje nužno za prevenciju PEP (25,26). Začarani krug kardio-renalne kaheksije teško je prekinuti pri čemu je od ključnog značenja rano prepoznavanje problema i brza terapijska intervencija. Socijalna izolacija, depresija i drugi psihički poremećaji također doprinose razvoju PEP (27,28).

LIJEČENJE PROTEINSKO-ENERGETSKOG GUBITKA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU

Oralna i enteralna nadomjesna prehrana

Nadomjesni prehrambeni pripravci su logična sljedeća stepenica u liječenju bolesnika kojima se standardnim pristupom problemu uhranjenosti ne uspijevaju postići zadani ciljevi. Učinkovitost davanja oralnih nadomjesnih pripravaka ispitala se u brojnim studijama. U metaboličkim je studijama parenteralna (IDPN - od engl. *IntraDialytic Parenteral Nutrition*) i oralna dopunska prehrana (ODP) tijekom dijalize rezultirala usporedivom visokopozitivnom neto ravnotežom na razini cijelog tijela, za razliku od neutralne ili negativne ravnoteže u bolesnika koji nisu dobivali prehranu tijekom dijalize. Anabolički učinci parenteralne primjene prehrambenih tvari izgubili su se u razdoblju nakon dijalize, dok su oralnom primjenom suplemenata postignuti održivi anabolički učinci (29,30).

Izvanredno je važno da se primjenom oralnih nadomjesnih pripravaka osigura dodatnih 7-10 kcal/kg energije na dan i 0,3-0,4 g/kg proteina na dan. Postizanje navedene razine proteina i energije zahtijeva primjenu oralne nadomjesne prehrane dva do tri puta na dan, po mogućnosti jedan sat nakon glavnih obroka.

Studije dizajnirane za ocjenu koristi od oralne primjene nadomjesnih pripravaka za dugoročno poboljšanje ukupnog nutritivnog statusa bolesnika na dijalitičkom liječenju s PEP također su dale ohrabrujuće rezultate. Vrste oralne dopune prehrani uključuju uzimanje redovitih obroka i suplemenata kod kuće ili u jedinici za hemodijalizu te uzimanje aminokiselina u tabletama.

U bolesnika koji ne mogu podnijeti primjenu oralnih nadomjesnih prehrambenih pripravaka oralnim putem može se razmotriti korištenje nazogastričnih sonda, perkutane endoskopske gastrotome ili sonde za jejunostomiju (11,31). Hranjenje na sondu najčešće se koristi pri stanjima poput teške anoreksije ili otežanog gutanja kao posljedice neuroloških bolesti ili bolesti glave i vrata, te u perioperacijskim razdobljima i pri stresu. Specifičnost prehrane kod bubrežnih bolesnika koja u rijetkim teškim slučajevima zahtijeva prehranu putem sonde kako bi se zaobišao opstruirani dio crijeva je sklerozirajući peritonitis. Naša vlastita iskustva s prehranom putem sonde u toj skupini bolesnika su pozitivna.

Meta-analiza učinkovitosti oralne i enteralne primjene suplemenata na kliničke (kvaliteta života, komplikacije, smrtnost), biokemijske (razine serumskog albumina i elektrolita) i nutritivne (unos hrane i antropometrija) ishode koja je uključila 18 studija pokazala je da

dopuna prehrani statistički značajno povećava ukupni unos energije i proteina, a koncentraciju serumskog albumina podiže za prosječno 0,23 g/dL bez štetnih učinaka na status elektrolita (serumski fosfat i kalij) (32).

Parenteralna prehrana za vrijeme dijalize

Parenteralna primjena hranjivih tvari, osobito tijekom postupka hemodijalize, pokazala se sigurnim i prikladnim pristupom za osobe koje ne mogu podnijeti oralnu ili enteralnu prehranu. Više je studija pružilo dokaze o poboljšanju statusa uhranjenosti pri primjeni IDPN (33,34). U situaciji kada je cijena dijalize takva da jedva pokriva osnovne troškove, kao što je u našoj zemlji, glavna zapreka primjeni takvog načina liječenja su visoki troškovi IDPN. Ipak, u svakom većem centru za dijalizu bi se našao tek po koji bolesnik s potrebom za parenteralnom prehranom za vrijeme dijalize, te takve bolesnike treba na odgovarajući način i zbrinuti.

Studija FineS (engl. *French Intradialytic Nutrition Evaluation Study*) je trajala dvije godine i uključivala je 186 ispitanika s PEP koji su primali IDPN tijekom prve godine dana uz ODP ili samo ODP (35). Kontrolne skupine nije bilo zbog etičkih razloga. Primjena IDPN *per se* nije dovela do poboljšanja dvogodišnjeg preživljenja. S druge strane, u obje je skupine uočen porast indeksa tjelesne mase, serumskog albumina i prealbumina te 54 %-tno poboljšanje dvogodišnjeg preživljenja uz smanjenje broja hospitalizacija. To je prvo prospektivno istraživanje koje je pokazalo da povećanje serumskog prealbumina tijekom nadomjesnog oralnog nutritivnog liječenja pozitivno utječe na preživljenje pothranjenih bolesnika na liječenju redovitim hemodijalizom.

Primjena oralnih nadomjesnih pripravaka ili parenteralne prehrane tijekom dijalitičkog liječenja bolesnika s PEP ukazuju na sljedeće:

- Nutricijski odgovor na terapiju u izravnoj je korelaciji s početnom težinom PEP.
- Nutricijski odgovor na terapiju u izravnoj je korelaciji s količinom primijenjenih nutrijenata.
- Sistemni upalni odgovor u podlozi ne ometa povoljne učinke dopune prehrani.
- Dijabetičari se razlikuju po odgovoru na nutritivnu terapiju te je stoga potrebno primijeniti individualizirani pristup.
- Način primjene nutritivnih suplemenata (oralno ili parenteralno) ne utječe značajno na odgovor na terapiju sve dok se osiguravaju jednake i primjerene količine proteina i kalorija.
- Optimalne ciljane vrijednosti unosa proteina i energije hranom iznose, redom, >1,2 g/kg/dan i >35 kcal/kg/dan.

- Rutinski pokazatelji nutritivnog statusa, poput serumskog albumina i prealbumina mogu se koristiti kao surogatni biljezi ne samo za nutritivni status već i za broj hospitalizacija, kardiovaskularne ishode te preživljenje.

Davanje aminokiselina u dijalizatu bolesnicima na PD dalo je proturječne rezultate (36-38). Značajnije poboljšanje uočeno je u bolesnika s hipoalbuminemijom (37). Potencijalne komplikacije pri primjeni aminokiselina u dijalizatu ostaju porast koncentracija ureje s posljedičnim pogoršanjem uremijskih simptoma te metabolička acidoza.

Anabolički steroidi i hormoni

Anabolički steroidi stimuliraju sintezu mišićnih proteina poticanjem izraženosti mRNA za androgenske receptore skeletnih mišića i povećavanjem unutarstaničnog sadržaja aminokiselina nastalih razgradnjom proteina (39). Primjenom suprafizioloških doza testosterona, napose u kombinaciji s treningom za jačanje snage, povećavaju se masa tijela bez masti i veličina i snaga mišića (40). Treba naglasiti da su u studijama u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom zabilježene brojne komplikacije, uključujući kardiomiopatiju, hepatocelularni karcinom, hiperkoagulabilnost, neredovite menstruacije, virilizaciju i hirzutizam u žena, atrofiju testisa i neplodnost u muškaraca te slučajeve iznenadne smrti (41). Zbog toga se ne preporučuje primjena anaboličkih steroida duža od šest mjeseci i to uz oprez.

Korištenje hormona rasta je moguće, ali se prije svega preporučuje u djece u kojih je prisutna stečena rezistencija na hormon rasta.

Fizička aktivnost

Tjelovježba u bolesnika s KBB povećava sadržaj mRNA za IGF-I i IGF-II u mišićima, te povećava oksidacijski kapacitet mišića i broj satelitskih stanica potrebnih za regeneraciju mišićnih vlakana (42). Unatoč dokazanoj učinkovitosti tjelovježbe u zdravih osoba starije životne dobi i onih s pojedinim kroničnim bolestima, studije u bolesnika s KBB nisu pokazale konzistentno poboljšanje biljega mišićne mase (43-45).

Učinci tjelovježbe, poput poboljšanja kvalitete, kvantitete i snage mišića te fizičkog funkcioniranja u bolesnika s KBB se ne opažaju konzistentno, što može biti granična metoda za procjenu sastava tijela, ali i neprikladnog intenziteta i/ili trajanja vježbi.

Prema iskustvu liječnika koji vode centre s dostupnim programom tjelovježbe, atmosfera u centru je značajno bolja, a bolesnici zadovoljniji nakon što je uveden program vježbanja. Pokazana je važnost ispravljanja depresije nakon tjelovježbe, a to se može primijeniti i na bolesnike s KBB u kojih je ovaj psihički entitet često prisutan, poglavito u terminalnom stadiju.

Stimulatori apetita i protuupalni lijekovi

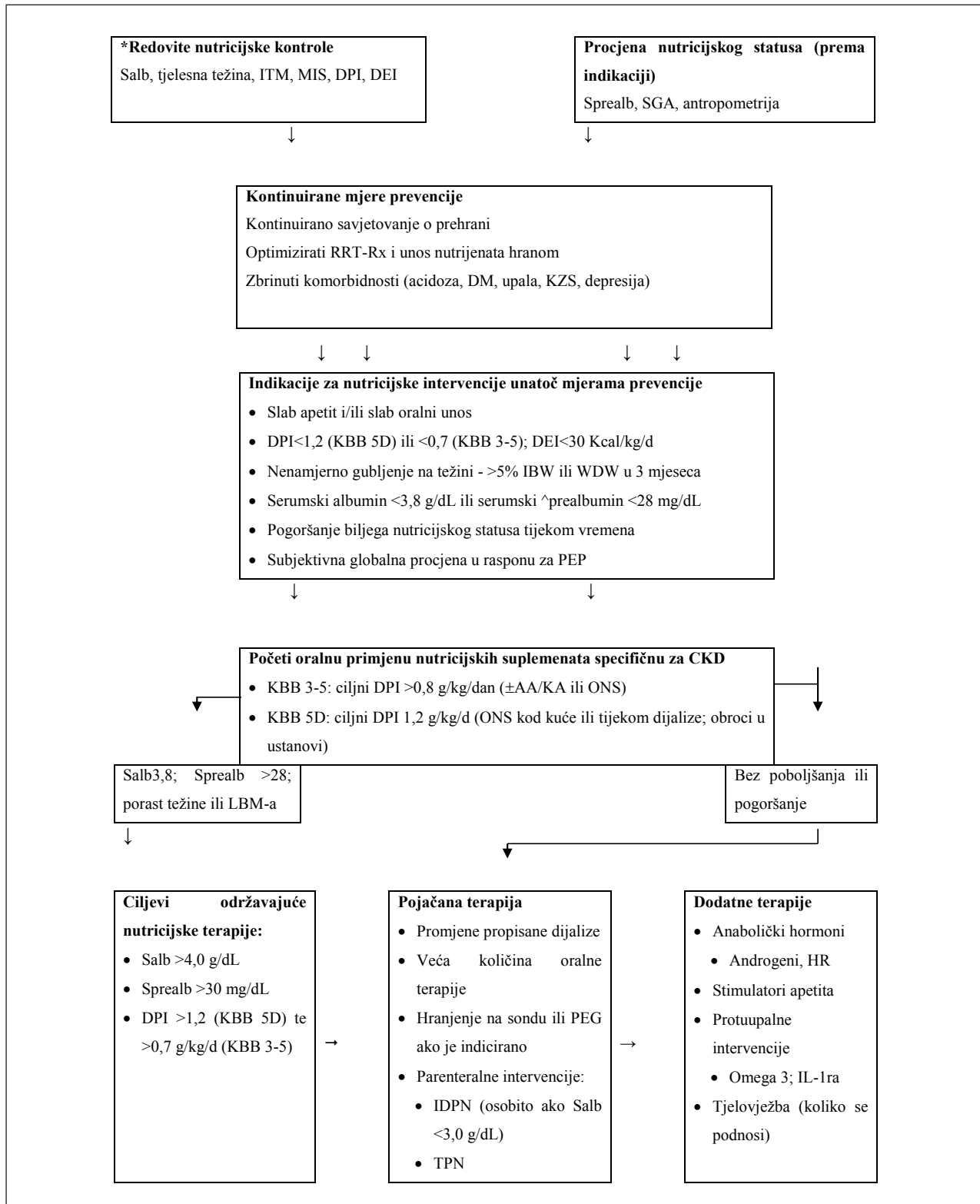
Apetit se može stimulirati različitim pripravcima kao što su grelin, ciproheptadin, megesterol acetat, dronabinol i melatonin. Koriste se u drugim bolestima s izraženim kataboličkim procesima, ali tek su u bolesnika s KBB djelomično ispitani (46). U bolesnika na dijalizi megesterol acetat može stimulirati apetit i inducirati mali porast serumskog albumina, no to nije pokazano u velikim randomiziranim prospektivnim pokusima. Grelin je ispitivao oreksigeni peptid koji se oslobađa ponajviše iz želuca, a povećava apetit i ispravlja energetsku ravnotežu. Iako su u bolesnika s KBB nađene povišene razine grelina, pokazalo se da njegova supkutana primjena dovodi do višestrukog povećanja koncentracije u plazmi i poboljšava kratkoročni unos energije u bolesnika na redovitoj hemodijalizi s blagim do umjerenim PEP (47). To ukazuje na mogućnost postojanja rezistencije na grelin u toj skupini bolesnika.

Životinjski modeli pokazuju učinkovitost čitavog niza protuupalnih lijekova (primjerice pentamidina) na poboljšanje nutritivnog statusa, no za sada nema dokaza o učinkovitosti navedenog oblika liječenja u ljudi. Tražila se za novim terapijskim pristupima koji bi uključivali suzbijanje upale kao važnog čimbenika za razvoj PEP.

Na sl. 2. je prikazan algoritam pristupa bolesniku s pothranjenosti prilagođen prema radu Ikizlera i sur. (5).

Cjeloviti pristup liječenju proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

Odgovarajuće liječenje PEP započinje onim što je uvijek najbolje za bolesnika – prevencijom. Prevencija PEP treba započeti još u predzavršnom stadiju KBB, zbog čega je naše Društvo protivnik dijete s vrlo niskim unosom bjelancevina, a to se osobito odnosi na potencijalne kandidate za transplantaciju bubrega. Naime, takve se bolesnike, čak ako se i uspije postići odgoda početka liječenja dijalizom, dovodi u nepovoljan položaj zbog razvoja pothranjenosti, lošeg općeg stanja i imunološkog deficita. To zahtijeva dugotrajniji oporavak nakon početka dijalitičkog liječenja, a u svr-



Sl. 2. Predloženi algoritam nutritivnog zbrinjavanja i potpore bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću (modificirano prema Ikizler i sur, uz dozvolu). *Najmanje svaka tri mjeseca, preporučuje se kontrola jednom mjesečno. Samo za bolesnike s terminalnom bubrežnom bolešću bez rezidualne bubrežne funkcije. Kratice: Salb, serumski albumin (mjeren bromokrezol zelenilom); ITM, indeks tjelesne mase; MIS, malnutricija-upala skor; DPI, unos proteina hranom; DEI, unos energije hranom; Sprealb, serumski prealbumin; SGA, subjektivna globalna procjena; RRT-Rx, propisivanje bubrežne nadomjesne terapije; DM, dijabetes; KZS, kronično zatajivanje srca; KBB, kronična bubrežna bolest; PEP, proteinsko-energetska pothranjenost; LBM, masa tijela bez masti; ONS, oralni nutritivni suplement; PEG, perkutana endoskopska gastrostoma; IDPN, parenteralna prehrana tijekom dijalize; TPN, totalna parenteralna prehrana; HR, hormon rasta; IL-1ra, antagonist receptora za interleukin-1.

hu postizanja boljeg općeg i stanja uhranjenosti prije transplantacije bubrega te primjenu imunosupresijske terapije. Dobro pripremljen bolesnik koji je na odgovarajući način praćen prije dijalize i adekvatno obrađen za stavljanje na Listu čekanja za transplantaciju bubrega ne treba "oporavak" tijekom liječenja dijalizom, nego odmah može u postupak transplantacije.

Naizgled je kontradiktorna prehrana s povećanim unosom proteina u bolesnika na dijalizi zbog problema visokog fosfora. Navedeni se problem može jednostavno riješiti u velikoj dijela bolesnika povećanjem doze vezača fosfora i individualiziranjem propisane terapije prema vrsti obroka koju bolesnik uzima.

Ispravljanje anemije poboljšava i apetit, a dobra uhranjenost i izostanak sistemske upale poboljšavaju odgovor na terapiju eritropoetinom.

Svi navedeni čimbenici pokazuju koliko je izražena međuovisnost ispravljanja različitih poremećaja koji se javljaju u sklopu KBB zbog postizanja primarnog cilja – poboljšanja kvalitete života i preživljenja bolesnika.

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju je stava da svakom bolesniku treba pristupiti individualno, omogućiti mu najbolju trenutno dostupnu skrb i djelovati cjelovito u prevenciji i liječenju PEP.

TRENTAČNO STANJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Broj bolesnika na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji u Republici Hrvatskoj tijekom posljednjih nekoliko godina stagnira (48). Nakon eksponencijalnog porasta broja bolesnika koji se pratio tijekom proteklog desetljeća, sada se broj novopridošlih bolesnika na dijalizi smanjuje. To je u velikoj mjeri posljedica sve boljeg zbrinjavanja bolesnika sa šećernom bolesti, ali i hipertoničara. Ono što nas treba brinuti je status bolesnika u času kada kreću s nadomjesnom bubrežnom terapijom. Nemamo podatke o njihovoj uhranjenosti, vremenu potrebnom da uspostave nutritivnu ravnotežu nakon dugotrajne niskoproteinske dijeta te podataka o utjecaju statusa uhranjenosti na ishod liječenja (učestalost hospitalizacija, transplantacija, preživljenje). Nedovoljno se bavimo nutritivnim statusom i upravo u tom području postoji najveća potreba za izobrazbom nefrologa te ostalih struka koje se bave liječenjem bolesnika s KBB. Održavanje tečajeva trajne izobrazbe je dobar put prema ostvarenju toga cilja. U pripremi je priručnik o prehrani za bolesnike, ali i smjernice Društva koje će olakšati rad liječnicima koji sudjeluju u liječenju ove skupine bolesnika.

ZAKLJUČAK

Bolesnici s KBB izloženi su nizu kataboličkih procesa zbog čega je od kritične važnosti održati unos proteina i energije hranom u skladu s trenutnim potrebama bolesnika. Neophodno je voditi računa o svim nutritivnim oblicima liječenja koji mogu poboljšati status uhranjenosti. Integrirani pristup treba obuhvatiti modulaciju prehrane, tjelovježbu, uz eventualnu primjenu anaboličkih hormona i ostalih specifičnih prehrambenih tvari.

Održavanjem optimalnog nutritivnog statusa možemo postići bolje preživljenje i manji broj hospitalizacija što je prepoznao i zakonodavac omogućivši našim bolesnicima peroralnu nadomjesnu terapiju na račun nacionalnog zavoda za zdravstveno osiguranje.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. K/DOQI- NKFCKDOQIN. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1-140.
4. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2307-14.
5. 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* 2013; doi: 10.1038/ki.2013.147, u tisku.
6. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD i sur. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis* 2002; 39: 245-56.
7. Kloppenburg WD, de Jong PE, Huisman RM. Low calorie intake in dialysis patients: an alternative explanation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1202-4.
8. Wang AY, Sanderson J, Sea MM i sur. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 834-41.
9. Wright M, Woodrow G, O'Brien S i sur. Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 550-6.

10. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-7.
11. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401-14.
12. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-70.
13. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Rixe DM. Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 1983; 23: 80-8.
14. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Naish PF, Russell GI. Analysis of the effects of increasing delivered dialysis treatment to malnourished peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1743-54.
15. Paniagua R, Amato D, Vonesh E i sur. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
16. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK i sur. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 2010-9.
17. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T i sur. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
18. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447-53.
19. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship THJ. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 632-7.
20. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 9: 2075-84.
21. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H i sur. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1089-95.
22. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70-8.
23. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int* 2009; 76: 1063-9.
24. Cano NJ, Roth H, Aparicio M i sur. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 2002; 62: 593-601.
25. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 227-52.
26. Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, Kamimura MA, Dos Santos Lobao RR, Draibe SA. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2933-9.
27. Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL i sur. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1779-86.
28. Riezebos RK, Nauta KJ, Honig A, Dekker FW, Siegert CE. The association of depressive symptoms with survival in a Dutch cohort of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 231-6.
29. Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS i sur. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E954-65.
30. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3149-57.
31. Cockram DB, Hensley MK, Rodriguez M i sur. Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. *J Ren Nutr* 1998; 8: 25-33.
32. 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.
33. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 912-20.
34. Mortelmans AK, Duym P, Vanderbroucke J i sur. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients: A prospective long-term study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 90-5.
35. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM; French Study Group for Nutrition in Dialysis. 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.
36. Garibotto G, Sofia A, Canepa A i sur. Acute effects of peritoneal dialysis with dialysates containing dextrose or dextrose and amino acids on muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 557-67.
37. Jones M, Hagen T, Boyle CA i sur. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 761-9.
38. Tjiong HL, van den Berg JW, Wattimena JL i sur. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1486-93.
39. Fouque D, Guebre-Egziabher F, Laville M. Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr* 2003; 13: 161-5.
40. Bhasin S, Storer TW, Berman N i sur. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.
41. Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 2004; 64: 725-50.

42. Wang XH, Du J, Klein JD, Bailey JL, Mitch WE. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int* 2009; 76: 751-9.
43. Kopple JD, Wang H, Casaburi R i sur. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2975-86.
44. Cheema B, Abas H, Smith B i sur. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1594-601.
45. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, Olson SW, Cushner HM, Yuan CM. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 606-16.
46. Yeh S, Wu SY, Levine DM i sur. Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 246-51.
47. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ i sur. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76: 199-206.
48. <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm>, pristupljeno 19.9.2013.g.

S U M M A R Y

HOW TO PREVENT PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – POSITION STATEMENT OF THE CROATIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, S. RAČKI¹, P. KES, D. LJUTIĆ², B. VUJIČIĆ¹, V. LOVČIĆ³, L. ORLIĆ¹, I. PRKAČIN⁴, J. RADIĆ², M. JAKIĆ⁵, D. KLARIĆ⁶ and M. GULIN⁷

Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, ¹Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, ²Split University Hospital Center, Department of Nephrology, Split, ³Bjelovar General Hospital, Department of Nephrology, Bjelovar, ⁴Merkur University Hospital, Department of Intensive Care, Zagreb, ⁵Osijek University Hospital Center, Department of Nephrology, Osijek, ⁶Zadar General Hospital, Department of Nephrology, Zadar, and ⁷Šibenik General Hospital, Department of Nephrology, Šibenik, Croatia

Protein-energy wasting (PEW) is a frequent problem in patients with end-stage renal disease, which is associated with adverse outcome. Risk factors for development of PEW in dialysis patients include anorexia, limitations in food intake due to problems with mineral metabolism (hyperphosphatemia, hyperkalemia). Prevention of PEW in dialysis population demands different therapeutic measures to correct abnormalities and to prevent loss of energy and proteins. Therapeutic approach should be individualized based on the specific problems of each patient in order to correct metabolic problems and to optimize food intake. In patients with inability to maintain nutritional status with standard oral feeding, other measures which include oral nutrition supplements and intradialytic parenteral feeding should be applied. Anabolic steroids, growth hormone and adequate oral nutritional supplements, together with physical activity may prevent further catabolism and correct abnormalities. Appetite stimulators, anti-inflammatory interventions and anabolic drugs seem promising; however, their efficacy should be investigated in future clinical trials.

Key words: nutrition, dialysis, protein-energy wasting, oral dietary supplements