Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Anemia in chronic kidney disease

Kristijan Mužić[1*], Sanjin Rački[2]

[1]Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Ispostava "Dr. Dinko Kozulić", Mali Lošinj

[2]Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka

Prispjelo: 21. 5. 2010.
Prihvaćeno: 28. 9. 2010.

Sažetak. Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bolesti bubrega (KBB), a pogoršava se s napredovanjem bolesti. Anemija može, ako nema proteinurije, biti prvi znak bolesti bubrega. Kod svih bolesnika s KBB i anemijom potrebna je dijagnostička obrada koja može otkloniti druge uzroke bolesti. Dokazana je direktna povezanost koncentracije hemoglobina i stadija zatajenja bubrežne funkcije, a ranija pojava anemije učestalija je u dijabetičara. Rano liječenje anemije moglo bi usporiti napredovanje KBB. Anemija je neovisan činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s KBB. Povezana je s hipertrofijom lijeve klijetke i kongestivnim zatajenjem srca u bolesnika s KBB, ali i bez bubrežne bolesti. Liječenje anemije može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika je dokazano i poboljšanje postojećeg oštećenja. Anemija je posljedica kroničnog zatajenja srca i kroničnog zatajenja bubrega, ali i stanje koje pogoršava zatajenje oba organska sustava, što čini začarani trokut nazvan "srčanobubrežni anemija sindrom". Smanjena koncentracija hemoglobina u dijabetičara je neovisan čimbenik rizika u nastanku srčanožilnih komplikacija, a može nepovoljno utjecati i na kronične komplikacije šećerne bolesti. Novija istraživanja ukazuju da je postizanje viših vrijednosti hemoglobina rizično jer može uzrokovati razvoj teških srčanožilnih događaja. Nejasno je jesu li različiti učinci ispravka anemije posljedica postignutih vrijednosti hemoglobina ili lijekova za stimulaciju eritrocitopoeze koji uzrokuju brojne pleotropne učinke. Liječenje anemije u bolesnika s KBB temelji se na smjernicama.

Ključne riječi: anemija, kronično zatajenje bubrega, lijekovi za stimuliranje eritropoeze, srčanožilne bolesti

Abstract. Renal anemia is the result of chronic kidney disease (CKD) and deteriorates with disease progression. If there is no proteinuria, anemia may be the first sign of kidney disease. In all patients with anemia and CKD diagnostic evaluation is required. Prior to diagnose a renal anemia, it is neccesary to eliminate possible other causes. A direct correlation between the concentration of hemoglobin and stage of renal failure is well known. Early anemia is common in diabetic patients. The correction of anemia may slow the progression of CKD. Anemia is an independent risk factor for developing cardiovascular disease in patients with CKD. It is associated with left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in patients with or without kidney disease. In some patients correction may slow the deterioration of cardiac function and has been proven to amelliorate the existing damage. Anemia is the result of chronic heart failure and chronic renal failure. It is also a condition that worsens function of both organic systems and makes the vicious triangle called "cardiorenal anemia syndrome". Decreased concentration of hemoglobin in diabetic patients is an independent risk factor for cardiovascular complications and may adversely affect the chronic complications of diabetes. Recent publications suggest that targeting to the higher value of hemoglobin is controversial, because it can lead to an increased risk of serious cardiovascular events. It is still unclear whether different effects of anemia correction are the result of hemoglobin values which are achieved or whether erythropoiesis stimulating agents cause numerous pleotropic events. Treatment of the anemia in patients with chronic kidney disease is based on the current guidelines.

Key words: anemia, cardiovascular disease, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agent

Adresa za dopisivanje:
***Kristijan Mužić, dr. med.**
Dom zdravlja Primorsko-goranske županije
Ispostava "Dr. Dinko Kozulić"
Priko 69, 51 550 Mali Lošinj
e-mail: kristijan.muzic@ri.t-com.hr

http://hrcak.srce.hr/medicina

UVOD

Nedavno provedena velika istraživanja pokazuju da svaki deseti čovjek na svijetu ima kroničnu bubrežnu bolest (KBB). Obilježavaju je rastuća prevalencija i incidencija, veliki troškovi nadomještanja bubrežne funkcije, značajno smanjena kvaliteta života i prijevremena smrt. Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bolesti bubrega i javlja se u ranoj fazi, a pogoršava se s napretkom bolesti[1-2]. Kao komorbidno stanje ili komplikacija drugih bolesti, anemija i u KBB može biti posljedica manjka ili poremećaja transporta željeza, vitamina B12 ili folne kiseline. No, primarni uzrok anemije povezane s KBB manjak je eritropoetina (EPO). Anemija može, ako nema proteinurije, biti prvi znak bolesti bubrega. Drugi mehanizmi pomoću kojih KBB može dovesti do anemije su upala, skraćen životni vijek eritrocita (oko 80 dana kod bolesnika na dijalizi u odnosu na 120 dana kod zdravih osoba) te gubitak krvi tijekom dijalize[3-4].

Anemija je neovisan činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega uz šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, hiperlipoproteinemiju i pušenje. Ispravak anemije može usporiti propadanje srčane funkcije i smanjiti napredovanje kroničnog bubrežnog zatajenja, učestalost srčanožilnih komplikacija, bolničkog liječenja i smrtnosti.

U početku blaga anemija ne utječe na kliničko stanje bolesnika, međutim, napredovanjem KBB anemija se pogoršava, a simptomi slabosti, malaksalosti, nepodnošenja napora, slabljenje kognitivnih funkcija i pad kvalitete života postaju sve izraženiji. U bolesnika s vrijednostima glomerularne filtracije ≥ 90, prevalencija anemije iznosi 1,8 %, a padom vrijednosti glomerularne filtracije na 15 – 29 ml/min, prevalencija anemije raste na 44,1 %[2]. Učestalost anemije u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB) još je veće. Bubrežna anemija utječe na kvalitetu života i sveukupno zdravlje čovjeka na brojne načine, budući da narušava transport i iskoristivost kisika u tkivima i organima (tablica 1).

Kod svih bolesnika s KBB i anemijom potrebna je dijagnostička obrada radi liječenja bez obzira na stadij KBB i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije. Vrlo jednostavnim pretragama može se procijeniti stupanj i vrsta anemije kao i aktivnost eritropoetina. Veliko epidemiološko praćenje bolesnika u predijaliznoj fazi (PRESAM) pokazalo je da čak 68 % od preko 4000 uključenih bolesnika kod prvog dolaska u centar za dijalizu ima vrijednosti hemoglobina ≤ 110 g/l[5].

U istraživanjima bolesnika s KBB dokazana je direktna povezanost stupnja anemije (koncentracije Hb) i stadija zatajenja bubrežne funkcije, a ranija pojava anemije česta je u dijabetičara[6].

Anemija je neovisan činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega[7]. Učestalost srčanožilnih bolesti (infarkt miokarda, kongestivno zatajivanje srca, aritmije i moždani udar) kao uzroka smrti dosiže preko 50 % bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji započinju liječenje dijalizom[8]. Istraživanja također ukazuju na mogućnost da pravovremeni ispravak anemije može usporiti napredovanje KBB.

ANEMIJA I NAPREDOVANJE KRONIČNOG BUBREŽNOG ZATAJENJA

Niz istraživanja ukazao je da korekcija anemije produljuje vrijeme do nastanka ZSBB. Rezultati dvaju kliničkih istraživanja nedvojbeno su doka-

Tablica 1. Učinak anemije na organske sustave.
Table 1. *The influence of anemia on different organ systems.*

Učinak na kardiorespiratorni sustav · Dispneja · Tahikardija, palpitacije · Hipertrofija srca · Rizik od nastanka srčane insuficijencije	*Učinak na središnji živčani sustav* · Zamor · Depresija · Poremećaj kognitivne funkcije
Učinak na vaskularni sustav · Bljedilo kože, sluznice i konjunktive	*Učinak na urogenitalni sustav* · Menstrualne tegobe · Gubitak libida

zali da primjena lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE) u predijaliznih bolesnika dovodi do usporavanja napredovanja KBB i odgađa potrebu za dijalizom za prosječno 6 mjeseci u ispitanoj skupini bolesnika.[9] Podanaliza velike RENAAL studije pokazala je da kod bolesnika s težom anemijom kronično bubrežno zatajenje napreduje većom brzinom do potrebe za dijalizom neovisno o provedenom liječenju blokatorom angiotenzinskih receptora ili placebom[10]. Nasuprot tome, Roger i sur. nakon dvogodišnjeg praćenja nisu našli razliku u stupnju napredovanja kroničnog bubrežnog zatajenja u dvije ispitane skupine[11].

Na temelju činjenica potrebno je što ranije pristupiti liječenju anemije primjenom LSE u predijaliznoj fazi što unatoč ograničenim saznanjima usporava napredovanje kroničnog bubrežnog zatajenja.

ANEMIJA I SRČANOŽILNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti povezan s KBB. Prevalencija hipertrofije lijeve klijetke (HLK), dijagnosticirane uz pomoć ehokardiografije, u općoj populaciji je 20 %, dok je u bolesnika s KBB značajno viša, 25 % do 50 %. U osoba s transplantiranim bubregom je oko 50 %, a u bolesnika koji se liječe hemodijalizom (HD) ili peritonejskom dijalizom (PD) je čak oko 75 %[14].

Srčano i bubrežno zatajenje imaju niz zajedničkih uzroka i rizičnih čimbenika. Takva interakcija predstavlja entitet nazvan kardiorenalni sindrom (KRS). Posrijedi je patofiziološki poremećaj u kojem akutno ili kronično smanjenje funkcije jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog smanjenja funkcije drugog organa[15]. Zbivanja u KRS određuju srčanobubrežne poveznice, a to su renin, angiotenzin aldosteronski sustav (RAAS), ravnoteža između dušičnog oksida i reaktivnih radikala kisika (NO ROS), simpatički živčani sustav i stanje kronične upale[16]. Kako bubrežno zatajenje dovodi do relativno smanjenog stvaranje EPO, a srčanobubrežne poveznice smanjuju osjetljivost koštane srži na EPO, anemija je čest nalaz u bolesnika s KRS. Anemija je posljedica kroničnog zatajenja srca (KZS), i kroničnog zatajenje bubrega, ali i stanje koje pogoršava zatajenje oba organska sustava.

Anemija i KRS čine začarani trokut nazvan srčanobubrežni ili kardiorenalni anemija sindrom (KRAS). Anemijom uvjetovana periferna ishemija dovodi do vazodilatacije (sinteza NO) i pada krvnog tlaka. Vazodilatacija preko baroreceptora aktivira simpatički živčani sustav koji dovodi do vazokonstrikcije, tahikardije i porasta srčanog minutnog volumena. Aktivira se i RAAS što za posljedicu ima smanjenje protoka krvi kroz bubrege i smanjenje glomerularne filtracije ali i porast resorpcije natrija i vode. Povećava se izvanstanični volumen tekućine koji je odgovoran za hemodiluciju i daljnje pogoršanje anemije. Povećani minutni volumen srca dovodi do dilatacije i hipertrofije lijeve klijetke i na kraju pogoršanja srčane funkcije. Bubrežna funkcija pogoršava se smanjenjem protoka kroz bubrege i perifernom vazokonstrikcijom, pa je oblikovan začarani trokut[17].

Liječenjem anemije u KRAS bitno utječemo na KZS i KZB. Pri liječenju je bitno postizati ciljne vrijednosti hemoglobina uz oprez pri višim vrijednostima hemoglobina u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca[19]. Iako se znaju utjecaji na toleranciju napora, simptome i kvalitetu života, podaci su često oprečni zbog čega se u liječenju anemije bolesnika s KRAS ravnamo po bubrežnoj komponenti sindroma[20-21]. CHOIR studija[20] pokazala je da bolesnici s KZB i korigiranim hemoglobinom od 135 mg/l imaju značajno više štetnih srčanožilnih događaja od bolesnika s Hb 113. Dvije studije, CREATE [21] i ACORD[22], ispitivale su ima li rana i potpuna korekcija anemije bolje rezultate od kasne i nepotpune korekcije anemije. CREATE je nakon trogodišnjeg praćenja pokazala da potpuna korekcija bubrežne anemije u bolesnika s KZB nije imala bolji učinak na srčane komplikacije od djelomične korekcije anemije. ACCORD studija ukazuje da su bolesnici koji su započeli liječenje LSE prije pada Hb ispod 105 g/L imali bolju kvalitetu života od bolesnika koji su započeli liječenje nakon pada Hb i kod kojih je anemija bila korigirana samo djelomično. No nije bilo razlika između dvije podskupine bolesnika u smanjenju mase lijeve srčane klijetke i promjeni klirensa kreatinina. Nije jasno jesu li štetni srčanožilni događaji posljedica visokog hemoglobina ili eritropoetina. S druge strane neke studije potvrđuju da je korekcija anemije u bolesnika s KZS dovela do poboljšanja stadija bolesti po NYHA klasifikaciji, porasta istisne frakcije lijeve klijetke i smanjenja natriu-

retskog peptida te poboljšanje bubrežne funkcije[23,24]. Ti rezultati nisu potvrđeni u nizu drugih studija među kojima je ona Ghallija i sur. gdje su bolesnici uz eritropoetin imali hemoglobin 140 g/L unatoč kojem nisu poboljšali toleranciju napora, stadij KZS, a ni kvalitetu života[25]. Ostaje nejasno jesu li različiti učinci korekcije anemije posljedica postignutih vrijednosti hemoglobina ili lijekova za stimulaciju eritrocitopoeze koji uzrokuju brojne pleotropne učinke. Hematopoetski učinci EPO postižu se u daleko manjim dozama od nehematopoetskih, no možda razlike nastaju zbog različitih učinaka na srce i bubreg ili pak zbog različitog dizajna studija. Stoga ostaje preporuka da se u liječenju bolesnika s KZB i KZS početak liječenja LSE uvijek određuje prema smjernicama za liječenje anemije kod bolesnika s KZB.

ANEMIJA U DIJABETIČKOJ NEFROPATIJI

Anemija se, u odnosu na ostale kronične bolesti bubrega, u dijabetičara javlja ranije i obično je težeg stupnja. Povećani rizik od nastanka anemije u bolesnika sa šećernom bolesti posljedica je promjena u tubulima i međustaničnom tkivu bubrega koje ometaju djelovanje između intersticijskih fibroblasta, kapilara i tubularnih stanica koje je neophodni preduvjet za normalnu hematopoetsku funkciju. Ključni čimbenici u nastanku anemije su funkcionalni manjak eritropoetina i nemogućnost snižene koncentracije hemoglobina da u dijabetičkom okružju potakne dodatnu sintezu tog hormona. Preživljavanje eritrocita dodatno je skraćeno zbog nepravilnosti stanične membrane uzrokovane visokim vrijednostima glukoze u plazmi. Nadalje, razgradni produkti glikolizacije mogu se nakupljati na membrani eritrocita, pojačavajući interakciju s endotelnim stanicama i time skraćujući preživljenje eritrocita[26]. U dijabetičara često postoji apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, vitamina i drugih tvari koje su važne za normalnu hematopoetsku funkciju. U šećernoj bolesti tipa 1, brojna autoimuna protutijela mogu biti prisutna i direktno utjecati na eritropoezu. Protutijela na parijetalne stanice želuca prisutna su u 20 % bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1, što može rezultirati autoimunom gastropatijom i poremećenom apsorpcijom željeza[27]. U istom smislu često djeluju prisutna sistemska upala, rezistencija koštane srži na eritropoetin, uporaba nekih lijekova (ACE) i brojne metaboličke i funkcionalne nenormalnosti eritrocita. Smanjena koncentracija hemoglobina u dijabetičara je neovisni čimbenik rizika u nastanku srčanožilnih komplikacija, a postoje podaci koji svjedoče o tome da nepovoljno utječe i na dijabetičko stopalo, retinopatiju i polineuropatiju te da može ubrzati progresiju DM[28].

POSTTRANSPLANTACIJSKA ANEMIJA

Transplantacija bubrega smatra se metodom izbora u liječenju bolesnika kod kojih je potrebno nadomještanje bubrežne funkcije. Uspostavljanjem funkcije presatka dolazi do izlučivanja suvišne tekućine i razgradnih produkata metabolizma, ali i do uspostave endokrine funkcije bubrega sintezom aktivnog oblika vitamina D i eritropoetina. Nakon uspješne transplantacije bubrega dolazi do postupnog porasta hemoglobina koji normalnu vrijednost dostiže unutar 8 – 12 tjedana po transplantaciji[29]. Takav ishod čest je uz primjerenu funkciju presatka. Međutim u velikog broja primatelja bubrega ne dolazi do uspostave endokrine funkcije bubrega, uz nepotpuno ispravljanje anemije. S obzirom na različite definicije anemije, usporedba rezultata različitih studija je otežana. Prema velikoj europskoj studiji (TRESAM) kriterije za definiciju anemije ispunilo je 38 % ispitanika[30]. Retrospektivna studija Mixa i sur. pokazuje da četiri godine nakon transplantacije 36 % bolesnika ima hematokrit manji od 36 %, što je značajno više u odnosu nakon godinu dana kada je anemija bila prisutna tek u 21 % bolesnika[31]. Sve studije naglašavaju činjenicu nedostatne obrade anemije koja se pripisuje bubrežnoj bolesti.

Postransplantacijska anemija može se podijeliti na ranu i kasnu. Čimbenici koji pridonose razvoju rane anemije, neposredno nakon transplantacije, gubitak su krvi tijekom operacije, postoperativna krvarenja, upala, odgođena funkcija presatka te indukcijska imunosupresivna terapija s posljedičnom supresijom koštane srži. Vjerojatno tome pridonosi i nagli prekid terapije eritropoetinom[32]. Najčešći uzrok kasne posttransplantacijske anemije je loša funkcija presatka ili rezistencija na eritropoetin[33]. Anemija u bolesnika s dobrom funkcijom presatka može biti posljedica uporabe

Tablica 2. Optimalna "ciljna" koncentracija hemoglobina
Table 2. *Optimal "target" hemoglobin level*

Razina Hb > 120 g/L ne preporučuje se bolesnicima s teškom srčanožilnom bolesti (NYHA III-IV), osim ako to ne zahtijevaju simptomi bolesti (npr. ishemijska bolest srca)
Potreban je oprezan pristup pri porastu Hb > 120 g/L u bolesnika sa šećernom bolesti, osobito ako postoji i bolest perifernih krvnih žila.
Bolesnici s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća mogu imati koristi od višeg ciljnog Hb.
Bolest srpastih stanica –Hb oko 70 – 80 g/L
Ciljni Hb ne odnosi se na bolesnike koji se liječe transfuzijama krvi

Skraćenice: NYHA – *New York Heart Association*; Hb – hemoglobin
Abbreviations: NYHA – "New York Heart Association"; Hb – hemoglobin

Tablica 3. Doziranje lijekova za stimulaciju eritropoeze
Table 3. *The dosage of erythropoesis stimulating agents*

Faza	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin alfa	C.E.R.A.
korekcija	50 i.j. / kg TT 3 x tjedno	s.c. 20 i.j. / kg TT 3 x tjedno i.v. 40 i.j./kg TT 3 x tjedno	0.45µg / kg TT tjedno Bez dijalize 0.75µg / kgTT svaka 2 tjedna	0.6µg / kg TT svaka 2 tjedna
održavanje	75 – 300 i.j / kgTT tjedno Bez dijalize 17 – 33 i.j. / kgTT tjedno	Individualno	Na dijalizi: dvostruka prethodna doza svaka 2 tjedna Bez dijalize: dvostruka prethodna doza 1 x mjesečno	dvostruka prethodna doza 1 x mjesečno

Skraćenice: C.E.R.A. – *Continuous Erythropoetin Receptor Activator*; TT – tjelesna težina
Abbreviations: C.E.R.A. – "Continuous Erythropoetin Receptor Activator"; TT – body weight

različitih lijekova. Antiproliferativni lijekovi azatioprin i mikofenolat mogu uzrokovati supresiju koštane srži, kada se uz anemiju mogu javiti i trombopenija i leukopenija. Kalcineurinski inhibitori mogu uzrokovati hemolitičku anemiju zbog razvoja hemolitičko uremijskog sindroma[34]. Postransplantacijskoj anemiji pridonose i blokatori RAAS koji se koriste u cilju smanjenja proteinurije i kao antihipertenzivi. Anemiji pridonose i gubitak krvi, primjerice nakon gastrointestinalog krvarenja te infekcije poput citomegalovirusa i dr. te hemolitička anemija posredovana davateljevim antitijelima na eritrocite primatelja, kod bolesnika koji prime presadak podudarne ali ne i identične krvne skupine[32]. Po dosadašnjim spoznajama, transplantirani bolesnici trebaju biti liječeni eritropoetinom na isti način kao i bolesnici koji se liječe drugim metodama nadomještanja bubrežne funkcije[35].

LIJEČENJE ANEMIJE

Kronična bubrežna bolest i pridružena joj anemija najčešće se kasno otkrivaju u poodmakloj fazi bolesti. S obzirom na javnozdravstveni značaj neophodno je povećati svijest o toj bolesti te potaknuti na ranu dijagnozu i liječenje[9,12,36].

Kod svih bolesnika s anemijom i kroničnim zatajenjem bubrega neophodna je dijagnostička obrada koja može otkloniti druge uzroke bolesti. Pri početnoj laboratorijskoj procjeni procjenjuje se tip anemije (Hb, MCV, MCH) eritropoetska aktivnost (Rtc), utvrđuje se razina feritina u plazmi (zalihe željeza), funkcijski manjak željeza (hipokromni Erc, saturacija transferina, Hb u Rtc) te procjenjuje upala (CRP). Dijagnoza bubrežne anemije postavlja se ako postoji značajno oštećenje bubrežne funkcije i ako obradom nije nađen drugi uzrok anemije. Liječenje anemije kod bolesnika

s kroničnom bubrežnom bolešću temelji se na smjernicama[38-41]. Nakon što je postignuta adekvatna razina željeza u serumu bolesnika, temeljno liječenje provodi se lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE). Rani ili potpuni ispravak anemije u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem uz uporabu do sada korištenih LSE (epoetin alfa, epoetin beta, darbopoetin alfa) ispitivala su tri velika istraživanja. CREATE studija[21] pokazala je da bolesnici nisu imali korist od ispravka anemije na vrijednost 130 – 150 g/dL, dok je CHOIR studija[20] ustanovila veću pojavnost velikih srčanožilnih događaja u bolesnika s ispravkom anemije na razinu od 135 g/dL. U trećem velikom istraživanju (TREAT) u bolesnika s dijabetesom, kroničnom bubrežnom bolesti i umjerenom anemijom koji još nisu liječeni dijalizom, utvrđeno je da ispravak anemije nije utjecao na smanjenje smrtnosti ili pak velikih kardiovaskularnih i bubrežnih događaja, ali je bio udružen s većom pojavnošću moždanog udara. Ova činjenica će uvelike utjecati na odluku o potencijalnoj dobrobiti ranog i potpunog ispravka anemije u dijabetičara s kroničnom bubrežnom bolešću[42].

Za liječenje bubrežne anemije postoje i novije mogućnosti pripravkom koji kontinuirano podražuje receptore za eritropoetin i time omogućuje ravnomjernije i jednako učinkovito liječenje. Time se izbjegavaju mogući neželjeni učinci povezani s neravnomjernim (pretjeranim ili premalim) učincima liječenja anemije[43,44]. Recentne metaanalize dovode do zaključka da je viša ciljna vrijednost hemoglobina dvojbena jer može dovesti do povećanog rizika za razvoj moždanog udara, hipertenzije, i tromboze krvožilnog pristupa i vrlo vjerojatno dovodi do povišene smrtnosti, a mehanizmi ostaju nerazjašnjeni. No, također navode da terapija LSE u bolesnika sa simptomatskim kroničnim zatajivanjem srca i blažom anemijom (HB >110g/L) može imati povoljan učinak na klinički ishod[45,46]. Potrebna su veća randomizirana, kontrolirana klinička istraživanja (utjecaj doze LSE, ciljne vrijednosti hemoglobina i pridružena terapija željezom) koja bi potvrdila navedena saznanja. Prema smjernicama Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) lijek koji stimulira eritrocitopoezu treba propisati svim bolesnicima s KBB čiji je Hb stalno, mjereno dva puta u razmaku od 2 tjedna manji od 110 g/L, a kada su isključeni svi drugi uzroci anemije. Optimalna ciljna vrijednost i način primjene pojedinih LSE prikazana je u tablicama 2 i 3. Smjernice se odnose na bolesnike u svim stadijima KBB.

ERITROPOETIN I UČINAK NA HEMATOPOEZU

Eritropoetin (EPO) se stvara u odraslim bubrezima, a njegovu sintezu može potaknuti anemija ili hipoksični stres. Izlučen u cirkulaciju usmjeren je na hematopoetske matične stanice koštane srži, potiče diferencijeciju eritroidne loze i ujedno je čimbenik preživljavanja eritroidnih progenitornih stanica. Ljudski EPO prvi je put izoliran 1977. iz mokraće bolesnika s aplastičnom anemijom[47]. Kloniranje gena za EPO dovelo je do stvaranja rekombinantnog EPO i njegove kliničke uporabe u proteklih dvadeset godina u liječenju anemija. Uz stvaranje EPO u fetalnoj jetri, izražaj gena za eritropoetin u bubregu počinje od 18. tjedna razvoja u ljudi, a pri rođenju kada se mjesto eritropoeze mijenja u koštanu srž, bubreg postaje glavni organ za stvaranje EPO. Stanice bubrega koje stvaraju EPO su intersticijske peritubularne stanice s neuralnim karakteristikama. Izražaj EPO u fetalnoj jetri, odrasloj jetri i odraslim bubrezima može se potaknuti hipoksijom. Hipoksično poticanje stvaranja EPO od 150 puta ili više posljedica je povećanja broja stanica koje stvaraju EPO, a ne povećanja proizvodnje po stanici[48]. Iako je proizvodnja EPO primarno inducirana tkivnom hipoksijom, i drugi čimbenici kao što su upala, RAAS, dušikov oksid, slobodni radikali kisika i simpatički živčani sustav također mogu utjecati na stvaranje EPO. U vrijeme eritroidne diferencijacije hematopoetskih matičnih stanica EPO djeluje vezanjem na svoj receptor (EPOR) smješten na površini eritroidnih progenitornih stanica. Vezanjem na receptore povećava se izražaj vlastitog receptora koji povećava odgovor na EPO kao i drugih čimbenika transkripcije[49]. Izražaj EPOR nije samo na hematopoetskim stanicama, već uključuje endotelna, živčana, mišićna, srčanožilna i bubrežna tkiva. EPO je također povezan s citoprotektivnom i proliferativnom aktivnosti u nehematopoetskim tkivima. U odgovoru na ishemiju ili popravak tkiva uz indirektno povećanje dostave kisika, EPO može izravno stimulirati proliferaciju nehemato-

poetskih progenitorskih stanica ili povećati preživljenje stanica. Studije nehematopoetskih tkiva u životinja ili kulturama stanica daju dokaze o EPOR izražaju i EPO aktivnost izvan diferencijacije eritroidnih stanica[50].

Pleotropni učinci EPO

Dostupnost rekombinantnog EPO olakšala je studije građe i funkcije EPO te njegove pleotropne aktivnosti. Tretiranjem kultura endotelnih stanica EPO potiče se JAK2 i stvaranje MMP2 te stvaranje žilnih struktura[51]. Istraživanja pokazuju da EPO u kombinaciji s hipoksijom povećava osjetljivost na endotela te modulira izražaj sinteze dušičnog oksida u endotelnim stanicama i potiče oslobađanje NO[52]. Također, estrogenom aktivirano stvaranje EPO i rezultirajući angiogeni odgovor nagovještaju da je EPO jedan od estrogenom reguliranih angiogenih čimbenika koji zajedno s VEGF održavaju cikličku angiogenezu u maternici tijekom reproduktivnog ciklusa. Povišena razina EPO u staklastom tijelu i dijabetičkoj retinopatiji upućuje na moguću uzročnu povezanost. Razine EPO u plazmi i staklastom tijelu ne koreliraju, što ukazuje na lokalne uzroke, iako povećanje endotelnih progenitorskih stanica u krvotoku bolesnika s dijabetičkom retinopatijom ukazuju da sustavna vaskulogeneza pridonosi neovaskularizaciji mrežnice[53]. U više istraživanja ispitivan je učinak EPO na krvožilni sustav. Van der Meer i sur. našli su da je povišena plazmatska koncentracija EPO u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca povezana s lošim ishodom liječenja neovisno o vrijednostima hemoglobina[54]. U drugom se pak istraživanju došlo do zaključka da je u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda vrijednost kreatin kinaze bila bitno niža, a time i smanjena veličina infarkta u onih koji su istovremeno imali i višu apsolutnu koncentraciju EPO u plazmi što govori u prilog zaštitnom djelovanju na ishemijsku ozljedu[55]. U odnosu na živčani sustav u više istraživanja nailazi se na povoljan učinak. Tako se kod bolesnika s multiplom sklerozom poboljšalo kliničko stanje, a kod shizofrenih su se poboljšale kognitivne funkcije. Bolesnici liječeni visokim dozama EPO nakon moždanog udara imali su manje moždano oštećenje i dulje su živjeli od onih koji nisu liječeni EPO[56-58].

TERAPIJA ŽELJEZOM

Gubitak željeza je velik, osobito u bolesnika na hemodijalizi, a liječenje s LSE potiče eritropoezu čime povećava potrebu za željezom. Procjena statusa željeza najčešće se čini uporabom dvaju najčešćih testova. Koncentracija serumskog feritina odražava zalihe željeza u retikuloendotelnim stanicama jetre, slezene i koštane srži. Njegov velik nedostatak je nespecifičnost. Naime, feritin je reaktant akutne faze upale zbog čega njegova koncentracija raste tijekom svake akutne ili kronične upale. Unatoč tome, feritin je i dalje dobar pokazatelj zaliha željeza. Vrijednost od 100 pmol/l smatra se donjom granicom kod koje je potrebno nadomještati željezo u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Gotovo cijelo željezo u plazmi vezano je za transferin. Zasićenje transferinskih receptora (TSAT) izražava se kao postotak ukupnog kapaciteta vezanja željeza (Fe x 100/TIBC). Smatra se da apsolutni manjak željeza izražava koncentracija feritina < 100g/l i TSAT < 20 %. Funkcionalni manjak željeza uzrokovan je povećanom potrebom zbog koje unatoč primjerenim koncentracijama feritina razina TSAT pada ispod 20 %[59]. Dostupnost željeza određuje se također postotkom hipokromnih eritrocita (HRC) i koncentracijom hemoglobina u retikulocitima (CHr). HRC < 2.5 % označava normalnu vrijednost dok HRC >10 % označava jasan funkcionalni nedostatak željeza. Crijevna apsorpcija željeza povećava se razmjerno potrebama. Zbog toga se prednost daje peroralnoj primjeni, kada je to moguće, čime se smanjuje mogućnost preopterećenja željezom. Primjenjuje se u dozi od 200 mg podijeljeno u 2 – 3 doze nevezano za obrok, s obzirom na to da konzumacija hrane može smanjiti apsorpciju i do 50 %.[60] U bolesnika s 4. i 5. stupnjem

Probir na bubrežnu anemiju predstavlja izazov radi varijabilnih vrijednosti hemoglobina. Dokazano je da se fluktuacije vrijednosti hemoglobina kod bolesnika s bubrežnom anemijom u prosjeku javljaju triput godišnje i mogu trajati tjednima. Kod više od 90 % bolesnika barem je jedan slučaj godišnje doveo do potencijalno štetnih vrijednosti Hb.

Tablica 4. Izračunavanje potrebe za nadoknadu željeza
Table 4. *Calculations for the iron supplementation*

Za porast koncentracije Hb za 15 g/L potrebno je 250 mg i.v. željeza
Formule za izračunavanje potrebe za željezom:
1. Željezo (mg) = TT(kg) x željena razina Hb (g/L) – sadašnja razina Hb(g/L) x 0.24 + količina za popunjavanje rezervi (odrasli 500 mg, djeca 15 mg/kgTT)
2. Željezo (mg) = željena razina Hb (g/L) – sadašnja razina Hb(g/L) x 15 + količina za popunjavanje rezervi
3. Željezo (mg) = 4.4 x TT(kg) x (željena razina Hb (g/L)-sadašnja razina Hb(g/L))

Skraćenice: TT – tjelesna težina, Hb – hemoglobin
Abbreviations: TT – body weight, Hb – hemoglobin

kronične bubrežne bolesti peroralni preparati željeza često nemaju učinka zbog poremećene crijevne apsorpcije zbog čega se preporučuje intravenska primjena lijeka. Bez obzira na različite terapijske režime treba primijeniti od 250 do 1.000 mg tijekom 12 tjedana. Po europskim smjernicama optimalna je doza 25 do 150 mg željeza i. v. tjedno, a nadziranje statusa željeza preporučuje se mjesečno po većini dostupnih istraživanja (tablica 4).

DODATNE MJERE ZA LIJEČENJE ANEMIJE

Za dobre učinke liječenja bubrežne anemije potrebno je bolesniku osigurati primjerenu dozu isporučene dijalize. Pojedinačna doza hemodijalize, izražena kao Kt/V, treba biti najmanje 1,2, a tjedna doza peritonejske dijalize najmanje 1,8. Najprije je potrebno optimalizirati kovencionalnu dijalizu, a zatim posegnuti za drugim oblicima liječenja[61]. U odnosu na bolesnike liječene hemodijalizom, stupanj anemije kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi općenito je blaži i potrebna je manja doza LSE za održavanje ciljnih vrijednosti hemoglobina. To se povezuje s manjim gubitkom krvi (nema izvantjelesne cirkulacije i upotrebe antikoagulansa), manjim stupnjem upale te poboljšanim odstranjivanjem uremijskih inhibitora eritropoeze peritonejskom dijalizom[62].

Važnu ulogu u prevenciji anemije ima i procjena i praćenje statusa uhranjenosti. Naime, brojna su istraživanja potvrdila da oko 40 % bolesnika liječenih dijalizom ima određeni stupanj pothranjenosti. Za održavanje neutralne ravnoteže dušika, bolesnici na hemodijalizi moraju dnevno unositi najmanje 1,2 g bjelančevina po kilogramu tjelesne težine, a dijabetičari na peritonejskoj dijalizi i do 1,4 g bjelančevina. Ukoliko pravilna prehrana nije dovoljna za postizanje adekvatnog nutritivnog statusa treba posegnuti za enteralnim nadomjesnim pripravcima[63,64]. Unos vitamina i minerala ne povećava koncentraciju hemoglobina, međutim, terapijske doze nekih vitamina mogu poboljšati kontrolu anemije. Kao jaki antioksidant, vitamin E inhibira peroksidaciju lipida i dugoročno štiti od oksidativnog stresa[65]. Vjeruje se da askorbinska kiselina poboljšava anemiju. Iako su studije u vezi primjene vitamina C limitirane, rezultati govore da njegovom uporabom dolazi do porasta koncentracije hemoglobina i saturacije transferina te smanjenim potrebama za LSE[66]. Vitamini B skupine potrebni su za normalnu staničnu proliferaciju. Pravilna prehrana većinom osigurava dovoljne količine ovih vitamina. Smatra se da rutinsko davanje ovih vitamina nema učinka, osim u teškom nedostatku i megaloblastičnoj anemiji. Manjak L-karnitina može dovesti do mišićne slabosti, dislipidemije i refraktorne anemije. Sintetizira se u mozgu, bubrezima, jetri, a odstranjuje se dijalizom. Više je studija dokazalo da uzimanjem L-karnitina raste koncentracija hemoglobina i da se smanjuje potreba za LSE[67]. Njegova uporaba se u aktualnim smjernicama preporučuje za bolesnike koji ne odgovaraju na standardnu terapiju.

Dodatne mjere liječenja mogu poboljšati anemiju smanjujući potrebu za LSE i povećavajući djelotvornost željeza, međutim, njihova rutinska primjena se ne preporučuje zbog potencijalno štetnih učinaka.

ZAKLJUČAK

Bubrežna anemija utječe na kvalitetu života i sveukupno zdravlje čovjeka na brojne načine. Kod

svih bolesnika s anemijom i kroničnim zatajenjem bubrega neophodna je dijagnostička obrada koja može otkloniti druge uzroke bolesti. Saznanja nekih ispitivanja navode da rano liječenje anemije primjenom LSE u predijaliznoj fazi usporava napredovanje kroničnog bubrežnog zatajenja. Ispravak anemije može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika je dokazano i smanjenje hipertrofije lijeve klijetke te smanjenje učestalosti srčanožilnih komplikacija, bolničkog liječenja i smrtnosti. Liječenje anemije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću temelji se na smjernicama. Unatoč nedvojbenim povoljnim učincima ispravka anemije, potreban je oprez kod viših vrijednosti hemoglobina, osobito u dijabetičara, jer može dovesti do povećanog rizika za razvoj moždanog udara, hipertenzije, tromboze krvožilnog pristupa te ukupno povišene srčanožilne smrtnosti. Potrebna su veća klinička istraživanja utjecaja doze lijekova koji stimuliraju eritropoezu, ciljnih vrijednosti hemoglobina i pridružene terapija željezom koja bi potvrdila navedena saznanja.

LITERATURA

1. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hosp Rep 1836;1:338-79.
2. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med 2002;162:1401-8.
3. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. Semin Nephrol 2006;26:283-9.
4. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:991-8.
5. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:89-100.
6. Howard AD, Moore J Jr, Welch PG, Gouge SF. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. Am J Med Sci 1989;297:309-13.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl 3):112-9.
8. Rački S, Zaputović L, Vujicić B, Mavrić Z, Grzetić M, Ravlić-Gulan J. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. Croat Med J 2005;46:936-41.
9. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004;66:753-60.
10. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int 2004;66:1131-8.
11. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:148-56.
12. Portolés J. The beneficial effects of intervention in early renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001;16(Suppl. 2):12-5.
13. Massimetti C, Pontillo D, Feriozzi S, Costantini S, Capezzuto A, Ancarani E. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. Blood Purif 1998;16:317-24.
14. Jungers P, Nguyen Khoa T, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. Nephrol Dial Transplant 1999;14:898-902.
15. Ronco C, House AA, Haapio M Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. Intensive Care Med 2008;34:957-62.
16. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. Eur Heart J 2005;26:11-7.
17. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4:681-6.
18. Silverberg DS, Wexler D. Anemia, the fifth major cardiovascular risk factor. Transfus Med Hemother 2004;31:175-9.
19. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. Circulation 2008;117:975-83.
20. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
21. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355:2071-84.
22. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. Am J Kidney Dis 2007;49:194-207.
23. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. J Am Coll Cardiol 2000;35:1737-44.
24. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. Am Heart J 2006;152:9-15.

25. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. Circulation 2008;117:526-35.
26. Chappey O, Wautier-Pepin MP, Wautier JL. Adhesion of erythrocytes to endothelium in pathological situations: a review article. Nouv Rev Fr Hematol 1994;36:281-8.
27. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. Diabet Med 2000;17:749-51.
28. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:20-30.
29. Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1995;10 (Suppl 6):114-6.
30. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. Am J Transplant 2003;3:835-45.
31. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. Am J Transplant 2003;3:1426-33.
32. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 5):54-58.
33. Sinnamon KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage G, Fogarty DG. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1969-73.
34. Bašić-Jukić N, Jurić I, Brunetta-Gavranić B, Kes P, Bubić-Filipi L, Glavaš-Boras S. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Acta Med Croatica 2008;62(Suppl 1):93-6.
35. Baltar J, Moran N, Ortega F, Ortega T, Rebollo P, Cofan F et al. Erythropoietin safety and efficacy in chronic allograft nephropathy. Transplant Proc 2007;39:2245-7.
36. Lu WX, Jones-Burton C, Zhan M, Salzberg DJ, Moore J Jr, Fink JC. Survival benefit of recombinant human erythropoietin administration prior to onset of end-stage renal disease: variations across surrogates for quality of care and time. Nephron Clin Pract 2005;101:79-86.
37. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 2005;68:1337-43.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disese: Am J Kidney Dis 2006;47(Suppl 3):11-145.
39. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2008;74:1237-40.
40. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 2): 1-47.
41. Kes P, Ljutić D (eds). HDNDT smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, TIPKO, 2008.
42. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019-32.
43. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-47.
44. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, Locatelli F, Mann JF, Canaud B et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. Nephrol Dial Transplant. In press 2010.
45. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2010;153:23-33.
46. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. Cochrane Database Syst Rev 2010;2:7613.
47. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977;252:5558-64.
48. Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. Blood 2008;111:5223-32.
49. Noguchi CT, Wang L, Rogers HM, Teng R, Jia Y. Survival and proliferative roles of erythropoietin beyond the erythroid lineage. Expert Rev Mol Med 2008;10:e36.
50. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain.Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:159-71.
51. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell'Era P et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. Blood 1999;93:2627-36.
52. Beleslin-Cokic BB, Cokic VP, Yu X, Weksler BB, Schechter AN, Noguchi CT. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. Blood 2004;104:2073-80.
53. Friedman EA, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. Am J Kidney Dis 1995;26:202-8.
54. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;44:63-7.
55. Kagaya Y, Ohta J, Shiba N, Sugi M, Oikawa M. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2005;45:1406-12.
56. Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M et al. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. Brain 2007;130:2577-88.
57. Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S, Aust C, Knolle-Veentjer S, Wilms S et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. Mol Psychiatry 2007;12:206-20.

58. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. Mol Med 2002;8:495-505.

59. Bašić-Jukić N, Kes P, Jurić I. Principles of iron therapy in hemodialysis patients. Acta Med Croatica 2006;60:457-62.

60. Piraio-Biroli G, Bothwell TH, Finch CA. Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in men. J Lab Clin Med 1958;9:24-34.

61. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. Am J Kidney Dis 2000;36:1166-74.

62. Hörl WH, Vanrenterghem Y, Canaud B, Mann J, Teatini U, Wanner C et al. Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 3):25-32.

63. Segall L, Covic A, Mardare N, Ungureanu S, Marian S, Busuioc M et al. Nutritional status evaluation in maintenance hemodialysis patients. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2008;112(2):343-50.

64. Hung SC, Tung TY, Yang CS, Tarng DC. High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45:1073-83.

65. Lubrano R, Taccone-Gallucci M, Mazzarella V, Bandino D, Citti G, Elli M et al. Relationship between red blood cell lipid peroxidation, plasma hemoglobin, and red blood cell osmotic resistance before and after vitamin E supplementation in hemodialysis patients. Artif Organs 1986;10:245-8.

66. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009;54:1089-97.

67. Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis. Pol Arch Med Wewn 2007;117:14-9.