

Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi

Clinical significance of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in the patients on maintenance hemodialysis

Sanjin Rački^{1*}, Božidar Vujičić¹, Ivan Bubić¹, Ines Mrakovčić-Šutić², Petar Kes³, Štefica Dvornik⁴, Žarko Mavrić⁵, Luka Zaputović⁵

Sažetak. Cilj: Ispitati klinički značaj sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze (PUA sindrom) kao čimbenika srčanožilnog rizika u bolesnika na hemodijalizi. **Bolesnici i metode:** Istraživanjem je obuhvaćeno 208 bolesnika liječenih redovitom hemodijalizom na Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Analizirano je 168 bolesnika, od toga 66 s dijagnozom PUA sindroma, temeljenom na PUA zbroju dobivenom odgovarajućom bodovnom ljestvicom. Praćeno je dvogodišnje preživljavanje i pobol bolesnika ovisno o nazočnosti PUA sindroma. Bolesnici s PUA sindromom podijeljeni su u četiri skupine i liječeni atorvastatinom, *online* hemodijafiltracijom (OL-HDF), Helixone[®] membranom ili dosadašnjim postupkom hemodijalize. Analiziran je utjecaj liječenja na sastavnice PUA sindroma nakon 12 i 24 mjeseca praćenja. Statistička analiza kliničkih i laboratorijskih varijabli vršena je primjenom odgovarajućih testova u programskom paketu MedCalc 7,5 (MedCalc, Mariakerke, Belgium). **Rezultati:** Prosječna dob bolesnika bila je 63 ± 13 godina, a spolna zastupljenost podjednaka. Najzastupljenija osnovna bubrežna bolest bila je kronični glomerulonefritis (31,0 %). PUA sindrom bio je nazočan u 39,3 % bolesnika. Smrtnost ovih bolesnika bila je značajno veća (36,4 % vs. 12,7 %, $P = 0,0006$). Najčešći uzrok smrti bile su srčanožilne bolesti (62,2 %), među kojima najčešće infarkt miokarda (24,3 %). Bolesnici liječeni atorvastatinom, OL-HDF, i Helixone[®] membranom imali su značajno bolje preživljavanje od bolesnika liječenih standardnom hemodijalizom ($P = 0,0032$). Nisu nađeni neovisni pretkazivači smrtnosti u bolesnika s PUA sindromom. Liječenje atorvastatinom i OL-HDF nakon 12 i 24 mjeseca značajno je smanjilo serumske vrijednosti C-reaktivnog proteina ($P = 0,0161$; $P = 0,0425$) i interleukina-6 ($P = 0,0005$; $P = 0,021$). **Zaključak:** Atorvastatin, OL-HDF i primjena nove Helixone[®] membrane imaju povoljan učinak u liječenju bolesnika s PUA sindromom.

Ključne riječi: ateroskleroza, atorvastatin, citokini, *online* hemodijafiltracija, PUA sindrom, srčanožilne bolesti

Abstract. Objectives. To evaluate the clinical significance of the Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis (MIA) syndrome as a cardiovascular risk factor in the maintenance hemodialysis patients. **Patients and Methods.** 208 maintenance hemodialysis patients were assessed at the Nephrology and Dialysis Department of the University Clinical Hospital Rijeka. A total of 168 patients were analyzed. The diagnosis of MIA syndrome was established using the MIA score assessed with appropriate scale and it was present in 66 patients. Two-year mortality and morbidity was followed according to presence of MIA syndrome. Patients with MIA syndrome were randomized into 4 groups and treated with atorvastatin, *online* hemodiafiltration (OL-HDF), Helixone[®] membrane, and standard hemodialysis. The MIA syndrome parameters were evaluated after follow-up of 12 and 24 months. A statistical analysis was performed using the appropriate tests using the statistical software MedCalc 7.5 (MedCalc, Mariakerke, Belgium). **Results.** Mean patients age was 63±13 years with equal gender distribution. The most common underlying renal disease was chronic glomerulonephritis

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

²Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁴Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rijeka

⁵Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

Prispjelo: 4. 6. 2010.

Prihvaćeno: 2. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.**
Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Klinika za internu medicinu,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: sanjin.racki@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

(31.0 %). The MIA syndrome was present in 39.3 % of patients. Their mortality was significantly higher (36.4 % vs. 12.7 %, $P = 0.0006$). Causes of death did not differ according to the presence of MIA syndrome. The most common cause of death was cardiovascular disease (62.2 %). The patients treated with atorvastatin, OL-HDF and Helixone[®] membrane had better survival than patients treated with standard hemodialysis ($P = 0.0032$). Independent mortality predictors in the patients with MIA syndrome were not found. Treatment with atorvastatin and OL-HDF significantly reduced serum C-reactive protein levels ($P = 0.0161$; $P = 0.0425$) and serum interleukin-6 levels ($P = 0.0005$; $P = 0.021$) after 12 and 24 months, respectively. **Conclusion.** Atorvastatin, OL-HDF and use of the new Helixone[®] membrane was beneficial in the treatment of patients with MIA syndrome.

Key words: atherosclerosis; atorvastatin; cardiovascular diseases; cytokines; MIA syndrome; online hemodiafiltration

Srčanožilne bolesti učestale su u kroničnom bubrežnom zatajenju i vodeći su uzrok smrtnosti bolesnika na dijalizi. U tih bolesnika nazočno je niz čimbenika srčanožilnih bolesti koje su uzrok visokog pobola i smrtnosti. Osim općih čimbenika rizika, značajni su i specifični, tzv. "uremijski" čimbenici rizika. Jedan od njih je i sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze (PUA sindrom).

Istraživanje je prijavljeno i registrirano u međunarodnoj bazi podataka ISRCTN Register, koji zadovoljava uvjete i sukladno preporukama urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors*), te se vodi pod brojem **ISRCTN61950442** (dostupno na: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN61950442/racki>)

The study is registered in the database ISRCTN Register (ISRCTN61950442), fully complying the statement of the International Committee of Medical Journal Editors and is available at <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN61950442/racki>

UVOD

Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Bolje razumijevanje bubrežnog zatajenja, praćenog tehnološkim i znanstvenim pretpostavkama dijalizne tehnike i transplantacije bubrega, značajno je poboljšalo prognozu i preživljavanje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB). Unatoč poboljšanju tehnologije te kliničkom i znanstvenom napretku u liječenju metodama na-

domještanja bubrežne funkcije (NBF), sve je veća učestalost nebubrežnih komplikacija ZSBB koje bitno utječu na pobol i smrtnost bolesnika. Najvažnije su srčanožilne komplikacije koje najviše utječu na ishod liječenja. Srčanožilne bolesti učestale su u KBZ, osobito u ZSBB, a odgovorne su za 40 – 60 % smrtnosti ZSBB populacije prema podacima internacionalnih i nacionalnih registara¹⁻³.

U ZSBB bolesnika koji se liječe postupcima NBF (dijaliza i transplantacija bubrega) nazočno je niz čimbenika srčanožilnih bolesti koje su uzrok visokog pobola i smrtnosti. U bolesnika sa ZSBB očekivano trajanje života je za otprilike jednu četvrtinu kraće u odnosu na njihove vršnjake bez bubrežnog zatajenja. HRNBF nam daje točne podatke o preživljavanju bolesnika na dijalizi u Republici Hrvatskoj. Najveći utjecaj na smrtnost ima dob bolesnika. Petogodišnje preživljavanje osoba do 50 godina je 84 %, a preživljavanje osoba iznad 65 godina je samo 30 %². Osim toga, značajan čimbenik smrtnosti bolesnika nazočnost je drugih pridruženih stanja i bolesti koji su često uzrokom pobola i opetovanih prijama na bolničko liječenje. Čimbenici rizika za srčanožilne bolesti u bolesnika sa ZSBB obuhvaćaju sve one čimbenike koji pogoduju nastanku ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajivanja srca i hipertrofije lijeve klijetke^{4,5}. Brojni su čimbenici rizika od kojih samo opći, nazočni i u općoj populaciji ne mogu objasniti visoku pojavnost srčanožilnih bolesti u bolesnika sa ZSBB. Osim općih čimbenika rizika, značajni su i rizični čimbenici specifični za KBZ i ZSBB, često se označuju i kao "uremijski" čimbenici rizika, a navedeni su u tablici 1⁶.

SINDROM POTHANJENOSTI, UPALE I ATEROSKLEROZE (PUA)

Nedavno je ustanovljeno da značajan broj bolesnika u uznapredovanoj fazi KBZ pokazuje biokemijske značajke "kroničnog upalnog stanja" koje je označeno porastom cirkulirajuće razine reaktanta akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid A (SAA) i sekretornih produkata upalnih stanica (citokina i kemokina)⁷. Pretpostavljeno je da "kronično upalno stanje" ne obuhvaća samo aktivaciju upalnih stanica s oslobađanjem medijatora, već i pogoršanu obranu protiv upale i njenih posljedica⁸. S obzirom na

Tablica 1. Srčanožilni čimbenici rizika u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem**Table 1.** Cardiovascular risk factors in the chronic kidney disease patients

Opći čimbenici rizika	“Uremijski” čimbenici rizika	Posebni čimbenici rizika na dijalizi
Starija dob	Proteinurija (mikroalbuminurija)	Intradijalitička hipotenzija
Muški spol		Doza isporučene dijalize
Arterijska hipertenzija	Upala	Promjene ravnoteže elektrolita
Dijabetes	Pothranjenost	
Pušenje cigareta	Disfunkcija endotela	Bioinkompatibilne membrane
Dislipidemija	Oksidativni stres	
Tjelesna neaktivnost	Anemija	Onečišćenje dijalizata
Menopauza	Poremećaj mineralnog metabolizma	
Psihosocijalni stres	Razgradni produkti metabolizma glukoze	
Obiteljska anamneza	Hiperhomocisteinemija	
	Trombogeni čimbenici	
	Povišen izvanstanični volumen	

Prilagođeno prema referenci 6.

Modified according to reference 6.

to da se radi o aktiviranoj akutnoj fazi imunog odgovora koja je definirana trajanjem, intenzitetom i odsustvom specifičnog stimulusa, kao sinonimi se često koriste i “mikroinflamatorno stanje” ili “kronična upala niskog stupnja”⁹. Medijatori akutne faze su proupalni citokini, a dokazano je da čimbenik nekroze tumora alfa (TNF α) i interleukin-1 (IL-1) stimuliraju ekspresiju interleukina-6 (IL-6) koji je odgovoran za povećanu ekspresiju gena za CRP u jetri. Brzina hepatičke sinteze CRP-a jedina je determinanta njegove plazmatske koncentracije⁸. Utvrđeno je da povećana razina CRP-a predstavlja snažan čimbenik rizika za ukupnu i srčanožilnu smrtnost i učestalost hospitalizacija u dijaliznih bolesnika¹⁰⁻¹³. Takva snažna povezanost pothranjenosti, upale i ateroskleroze u

populaciji ZSBB bolesnika liječenih hemodijalizom ukazuje na postojanje sindroma koji se u literaturi naziva sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze (PUA sindrom; engl. *Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome – MIA syndrome*) koji je povezan s visokim pobolom i smrtnosti od srčanožilnih bolesti¹⁴⁻¹⁷.

Pothranjenost u bolesnika na liječenju hemodijalizom predstavlja jedan od čimbenika srčanožilnog rizika. Sniženi serumski albumin, jedan od osnovnih pokazatelja pothranjenosti, predstavlja neovisni čimbenik nepovoljnog ishoda u bolesnika na hemodijalizi¹⁸.

Smatra se da približno 30 – 50 % bolesnika na dijalizi i u predijaliznom periodu ima serološke dokaze aktiviranog upalnog odgovora, ali uzroci

Tablica 2. Potencijalni uzroci upale u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem**Table 2.** Potential causes of the inflammation in the chronic kidney disease patients

Uzroci upale u kroničnom bubrežnom zatajenju (KBZ)	Dodatni uzroci na hemodijalizi
Smanjen bubrežni klirens citokina u KBZ	Infekcije AV fistule ili grafta
Kronično zatajivanje srca	Bioinkompatibilnost dijalizne membrane
Ateroskleroza	Različite upalne bolesti
Neprepoznate infekcije	Aktivacija komplementa C3a i C5a koja stimulira sintezu i oslobađanje citokina
Chlamydia pneumoniae	Aktivacija CD14 receptora
Cytomegalovirus	Endotoksini i citokini-inducirajuće tvari iz kontaminiranog dijalizata
Helicobacter pylori	Povratna filtracija
Tuberkuloza	
Hepatitis B i C	
Dentalne i/ili gingivalne infekcije	

Prilagođeno prema referenci 20.

Modified according to reference 20.

Tablica 3. Reaktanti akutne faze kao čimbenici upale u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću
Table 3. Acute phase reactants as an inflammatory factors in the chronic kidney disease patients

Pozitivni reaktanti akutne faze	Negativni reaktanti akutne faze
Proupalni citokini	Čimbenici uhranjenosti
Interleukin-6	Albumin
TNF α	Transferin ili TIBC
Ostali citokini (interleukin-1b i drugi)	Prealbumin
Ostali pozitivni reaktanti akutne faze	Kolesterol
C-reaktivni protein	Leptin
Serumski amiloid A	Ostali negativni reaktanti akutne faze
Feritin	Histidinom bogat glikoprotein
Fibrinogen, α 1-antitripsin, haptoglobin	

Skraćenice: TNF α – čimbenik nekroze tumora alfa; TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza
Prilagođeno prema referenci 20. / Modified according to reference 20.

upale nisu u potpunosti razjašnjeni. Još uvijek nije riješeno pitanje je li za visoki nivo CRP-a odgovoran neki sustavni čimbenik povezan s uremijom i/ili promijenjen uremijom ili odgovor treba tražiti u čimbenicima ovisnim o dijalizi¹⁹. Mogući uzroci upale, povezani s KBZ i s HD, prikazani su u tablici 2, a u tablici 3 prikazani su reaktanti akutne faze čija serumska koncentracija predstavlja čimbenik upale u bolesnika s KBZ²⁰.

Ateromatозна žilna bolest i kronično upalno stanje su međusobno povezani pozitivnom povratnom spregom. Osnovna lezija ateroskleroze, ateromatозni plak, predstavlja leziju sa značajnom upalnom komponentom. Iako u osnovi upalna bolest, sama ateroskleroza predstavlja patomorfološki supstrat koji je osnova za razvoj brojnih srčanožilnih bolesti koje su iznimno učestale u populaciji bolesnika sa ZSBB²¹.

Dijagnoza PUA sindroma zasniva se na procjeni parametara uhranjenosti, ispitivanju pokazatelja upale, poglavito proteina akutne faze i upalnih citokina te određivanju stupnja ateroskleroze direktnim mjerenjem debljine intime-medije krvnih žila²⁰.

Liječenje PUA sindroma zasniva se na ispravku pothranjenosti, protuupalnom liječenju i modifikacijama postupaka NBF.

Cilj ovog istraživanja ispitati je klinički značaj najčešćih čimbenika rizika pobola i smrtnosti, poglavito srčanožilnog, a sadržani su u PUA sindromu.

BOLESNICI I METODE

Istraživanjem je obuhvaćeno 208 bolesnika s dijagnozom ZSBB na liječenju redovitim hemodijalizom najmanje 3 mjeseca na Zavodu za nefrologi-

ju i dijalizu, Klinike za internu medicinu, Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Bolesnici koji su imali barem jedan od sljedećih kriterija nisu uključeni u istraživanje:

- bolesnici s akutnim bubrežnim zatajenjem
- bolesnici u kojih je u svrhu nadomještanja bubrežne funkcije primijenjena metoda peritonealne dijalize i/ili transplantacije bubrega u bilo kojoj fazi liječenja
- bolesnici s klinički i laboratorijski potvrđenom akutnom upalom te
- bolesnici s dokazanom bakterijemijom i/ili kliničkim znacima sepsa.

Probirom je ustanovljeno da 30 bolesnika ima barem jedan od isključnih kriterija. U istraživanje je uključeno 178 bolesnika, od čega je 10 bolesnika izgubljeno u praćenju radi promjene metode nadomještanja bubrežne funkcije ili odlaska u drugi centar. Ukupno je analizirano 168 bolesnika. Oni su na osnovi nazočnosti ili odsutnosti PUA sindroma podijeljeni u dvije skupine. Skupina bolesnika s PUA sindromom (66 bolesnika; 39,3 %) uključena je u drugu fazu istraživanja. U bolesnika bez PUA sindroma praćeno je preživljavanje do kraja istraživanja (102 bolesnika; 60,7 %). Na slici 1 prikazan je probir bolesnika u prvoj fazi istraživanja. Bolesnici koji su zadovoljili uključene kriterije istraživanja analizirani su na nazočnost PUA sindroma. Pri procjeni nazočnosti PUA sindroma korišten je PUA zbroj (engl. MIA score). Za procjenu pothranjenosti korištena je ljestvica subjektivne opće procjene (engl. Subjective Global Assessment, SGA). Njena prilagodba u odnosu na originalnu ljestvicu obuhvaća i neke dodatne čimbenike: indeks tjelesne mase, serumski albumin i

ukupni kapacitet vezanja željeza. Takvu ljestvicu pothranjenosti i upale (engl. MIS, *Malnutrition – Inflammation Score*) predložio je Kalantar-Zadeh²², a sastoji se od 10 kliničkih varijabli.

Konačna procjena uključila je i glavni parametar upale – CRP. Ukupni PUA zbroj sastoji se od 10 varijabli ukupnog maksimalnog zbroja 30. Pet bodova za povišen CRP iznad 6,2 mg/L pribrojio je ispitivač te ukupno iznosi 35 u ovom istraživanju. Procjena pojedinih dijelova provedena je ovako kako slijedi.

1. Promjene tjelesne težine, dijetalne navike, probava i funkcionalni kapacitet procijenjeni su anamnestičkim podacima koje je proveo ispitivač.
2. Pridružene bolesti, uključivši godine liječenja dijalizom, procijenjene su anamnestički i pretragom medicinske dokumentacije bolesnika. Glavne pridružene bolesti obuhvaćale su: zatajivanje srca III. i IV. stupnja, tešku ishemijsku bolest srca, srednju do tešku KOPB, velike neurološke ispade i metastatske maligne bolesti ili primljenu kemoterapiju. Za procjenu navedenih stanja izvršene su primjerene instrumentalne i laboratorijske pretrage.
3. Fizikalni nalaz ocjene pothranjenosti, koje je proveo ispitivač, obuhvatio je procjenu smanjenja zaliha masti ili gubitka potkožne masti (mjereno: ispod očiju, triceps, biceps, prsa) te znake gubitka mišićne mase (mjereno: klavikula, skapula, rebra, kvadriceps, koljena, interkostalno). Mjerenja su provedena za vrijeme ili neposredno nakon postupka hemodijalize. Podaci su dobiveni uporabom standardnog kalipera. Obujam nadlaktice mjereno je plastičnim krojačkim metrom. Nadlaktični mišićni obujam izračunat je prema formuli: obujam nadlaktice – (3,1416 x debljina kožnog nabora tricepsa).
4. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema formuli (omjer tjelesne težine u kilogramima i kvadrata visine tijela u metrima).
5. Laboratorijske pretrage obuhvatile su vrijednosti serumskog albumina, ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *Total Iron Binding Capacity – TIBC*) i CRP.
6. Procjena ateroskleroze učinjena je na osnovi mjerenja debljine stjenke intime-medije glavne karotidne arterije, 1,5 – 2 cm od karotidnog bulbosa, linearnom sondom od 7,5 MHz,

sonografijom visoke rezolucije u B-modu (Siemens, Njemačka), nakon postupka HD, a proveo ju je iskusni ispitivač. Debljina intime-medije definirana je kao sonografski odjek između glavne crte lumena i intime te glavne crte medije-adventicije krve žile. Aterosklerozom su smatrane vrijednosti veće od 1 mm i/ili nazočnost aterosklerotskog plaka²³.

Analiza serumskog albumina, kao i ostalih laboratorijskih parametara u istraživanju, vršena je uzimanjem uzoraka krvi iz venskog kraka krvnog pristupa, centrifugiranjem unutar 2 sata i pohranom seruma na 4 °C. Serumski albumin mjereno je s bromkrezol zelenom metodom²⁴ na aparatu Olympus AU 400 (Olympus, Hamburg, Njemačka) upotrebom Olympus dijagnostičkih reagensa, u skladu s protokolom za Olympus instrumente²⁵. Detektibilni interval za serumski albumin iznosio je 15 – 60 g/L, a raspon normalnih vrijednosti 35 – 52 g/L²⁶. Koncentracija ukupnog kapaciteta vezanja željeza (engl. *TIBC, total-iron binding capacity*) određena je rutinskim biokemijskim metodom na autoanalizatoru Olympus (Olympus, Irska) prema zadanim protokolima. TIBC je određen preko koncentracije željeza u serumu i UIBC-a (engl. *unsaturated iron binding capacity*, nezasaćeni kapacitet vezanja željeza). Izražava se u jedinicama u kojima se izražava i koncentracija željeza (μmol/L), a predstavlja zbroj koncentracije željeza i UIBC-a (TIBC = Fe + UIBC (μmol/L)). Koncentracija željeza i UIBC određeni su fotometrijski kvantitativno²⁷. Vrijednosti CRP-a analizirane su turbidimetrijskom *immunoassay* metodom na aparatu Olympus AU 400 (Olympus, Hamburg, Njemačka), uporabom Olympus dijagnostičkih reagensa, u skladu s visokoosjetljivim CRP protokolom (engl. *high sensitivity CRP*“, hsCRP) za Olympus instrumente²⁴. Granica osjetljivosti za CRP bila je < 1 mg/L, a referentni interval 0,08 – 160,0 mg/L²⁸. Povišenom vrijednosti CRP-a za ispitanu skupinu bolesnika smatrane su vrijednosti veće od 6,2 mg/L¹². Vrijednosti veće od 30 mg/L smatrane su akutnom upalom i predstavljale isključni kriterij za istraživanje.

Bolesnicima su prije podjele u skupine određeni klinički i laboratorijski parametri koji su značajne odrednice PUA sindroma: PUA zbroj, laboratorijski parametri (hemoglobin, leukociti, albumin, CRP, ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL-kolesterol,

HDL kolesterol, kreatinin na početku dijalize, doza isporučene dijalize izražena kao indeks Kt/V, proupalni citokin – IL-6) te debljina stijenke intime-medije karotidne arterije.

Prema dobivenim vrijednostima PUA zbroja određena je nazočnost ili odsutnost te stupanj PUA sindroma. Granične vrijednosti 10 i 35 odredio je proizvoljno ispitivač:

1. bez PUA sindroma – PUA zbroj ≤ 10
2. prvi stupanj PUA sindroma – PUA zbroj 11 – 25
3. drugi stupanj PUA sindroma – PUA zbroj 26 – 35.

U drugu fazu istraživanja uključeni su samo bolesnici s PUA sindromom. Oni su podijeljeni u 4 skupine:

1. Bolesnici u skupini 1 su uz standardnu hemodijalizu liječeni statinom (atorvastatin).

2. Bolesnici u skupini 2 liječeni su postupkom hemodijalize uz primjenu nove niskoprotočne biokompatibilne sintetske membrane Helixone® (FX class, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Njemačka).

3. Bolesnici u skupini 3 liječeni su postupkom OL-HDF uz primjenu nove biokompatibilne visokoprotočne sintetske membrane Helixone® (FX class, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Njemačka).

4. Bolesnici u skupini 4 kontrolna su skupina i liječeni su niskoprotočnom bikarbonatnom hemodijalizom uz primjenu dotadašnje biokompatibilne sintetske membrane i dotadašnje kriterije liječenja hemodijalizom. Slika 2 prikazuje podjelu bolesnika u skupine.

Tablica 4. Početni demografski, klinički, laboratorijski i parametri dijalize

Table 4. Baseline demographic, clinical, laboratory and dialysis data

	Skupina 1 Atorvastatin (N = 19)	Skupina 2 Helixone® (N = 14)	Skupina 3 OL-HDF (N = 14)	Skupina 4 kontrolna (N = 19)	P
Dob (god.)	70,7 ± 8,4	65,1 ± 6,9	62,6 ± 10,5	68,7 ± 9,9	0,064*
Spol M/Ž	9/10	9/5	8/6	7/7	0,816 [†]
ITM (kg/m ²)	23,4 ± 2,6	24,7 ± 3,4	23,5 ± 3,3	23,3 ± 4,3	0,640*
Trajanje dijalize (mj.)	36,5 ± 37,2	73,2 ± 52,0	62,1 ± 39,2	43,3 ± 38,1	0,055*
Membrana					
Polisulfon 1,3 m ²	9	6	7	10	0,989 [†]
Polisulfon 1,8 m ²	10	8	7	9	0,991 [†]
PUA zbroj	14,1 ± 3,3	14,1 ± 4,3	11,6 ± 1,1	14,1 ± 3,9	0,122*
AV fistula (%)	78	81	87	74	0,544*
Albumin (g/L)	36,2 ± 1,7	36,9 ± 7,9	37,8 ± 8,4	36,9 ± 3,7	0,061*
Hemoglobin (g/L)	104,6 ± 11,3	104,0 ± 20,9	106,8 ± 25,1	101,5 ± 9,8	0,406*
Leukociti (x10 ³ /L)	7,8 ± 2,2	6,9 ± 2,6	7,4 ± 2,9	7,7 ± 2,0	0,135*
CRP (mg/L)	12,8 ± 5,6	14,2 ± 8,5	12,1 ± 8,1	14,7 ± 9,9	0,584*
Kreatinin (μmol/L)	749 ± 115	807 ± 270	777 ± 271	680 ± 217	0,059*
Ukupni kolesterol**	4,3 ± 0,6	4,9 ± 1,3	4,5 ± 1,3	4,5 ± 1,2	0,185*
LDL-kolesterol**	2,6 ± 0,5	3,0 ± 0,8	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,8	0,162*
HDL-kolesterol**	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,227*
Trigliceridi**	2,1 ± 1,0	2,8 ± 1,8	2,5 ± 1,9	2,1 ± 0,9	0,105*
Kt/V	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	0,179*
IL-6 (pg/ml)	26,0 ± 12,1	20,1 ± 21,7	17,3 ± 14,7	18,0 ± 9,4	0,400*
Debljina stijenke intime-medije (mm)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,097*

Napomena: vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD i proporcije

Skraćenice: OL-HDF – online hemodijafiltracija; ITM – indeks tjelesne mase; PUA – pothranjenost, upala i ateroskleroza; CRP – C-reaktivni protein; Kt/V – indeks doze isporučene dijalize; IL-6 – interleukin 6

* ANOVA jednosmjerna analiza varijance

[†] hi-kvadrat test

** mmol/L

Istraživanje je trajalo 24 mjeseca. Analizirani su laboratorijski parametri na početku, nakon 12 i nakon 24 mjeseca.

Primarni ciljevi:

1. preživljavanje bolesnika i uzroci smrti ovisno o nazočnosti PUA sindroma;
2. preživljavanje bolesnika u ispitnim skupinama i kontrolnoj skupini bolesnika s PUA sindromom.

Sekundarni ciljevi:

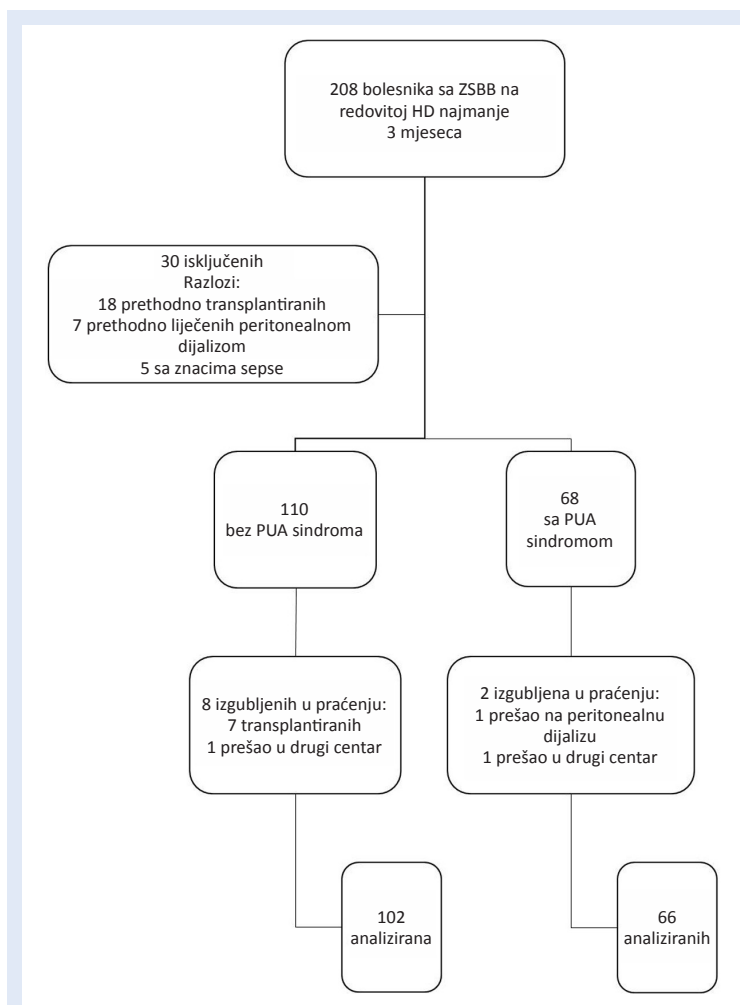
1. određivanje neovisnih pretkazivača smrtnosti bolesnika s PUA sindromom;
2. kretanje glavnih laboratorijskih odrednica PUA sindroma u svakoj skupini bolesnika koji su završili istraživanje (CRP, IL-6) nakon prve godine i na kraju istraživanja;
3. procjena sigurnosti primjene atorvastatina;
4. pobol bolesnika izražen učestalošću i trajanjem hospitalizacija ovisno o nazočnosti PUA sindroma.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

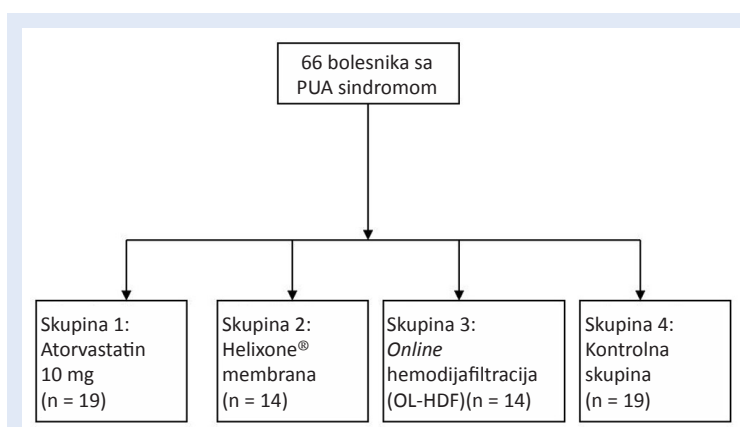
Statistička obrada podataka vršena je primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom. Istraživanje povezanosti među varijablama vršeno je Spearmanovim testom korelacije. Za povezanost dvaju ili više pretkazivača korištena je multipla regresijska analiza. Testiranje značajnosti razlika za dvije nezavisne skupine obuhvatit će t-test, a za zavisne uzorke Wilcoxonov test za parne uzorke. Testiranje značajnosti razlika za više nezavisnih skupina obuhvaćeno je ANOVA testom za jednosmjernu ili dvosmjernu analizu varijance. Preživljavanje je prikazano upotrebom Kaplan-Meyerove krivulje preživljavanja. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $P < 0,05$. Statistička analiza vršena je primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 7,5 (MedCalc, Mariakerke, Belgium)

REZULTATI

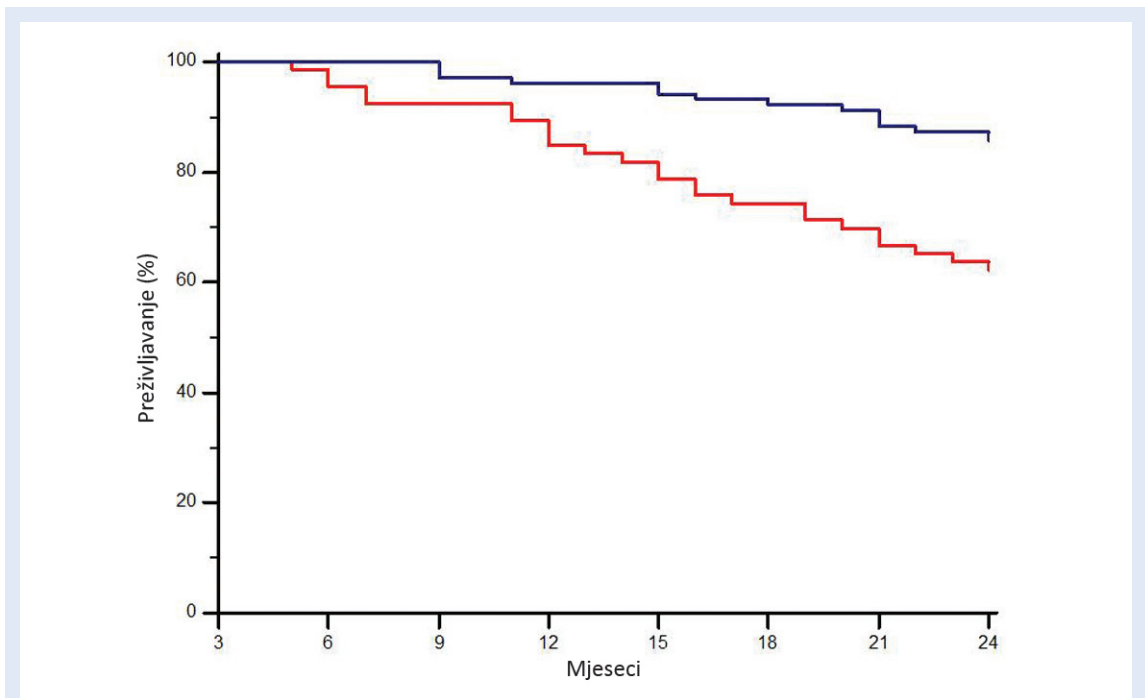
Raspon dobi bolesnika kretao se od 24 do 86 godina, prosječna dob je bila 63 ± 13 godina. Ukupno je bilo 85 (50,6 %) muškaraca i 83 (49,4 %) žena. Najveći broj bolesnika u ovom istraživanju imao je više od 65 godina. Najzastupljenija osnovna bu-



Slika 1. Probir bolesnika u prvoj fazi istraživanja
Figure 1. Patients "flow-chart"

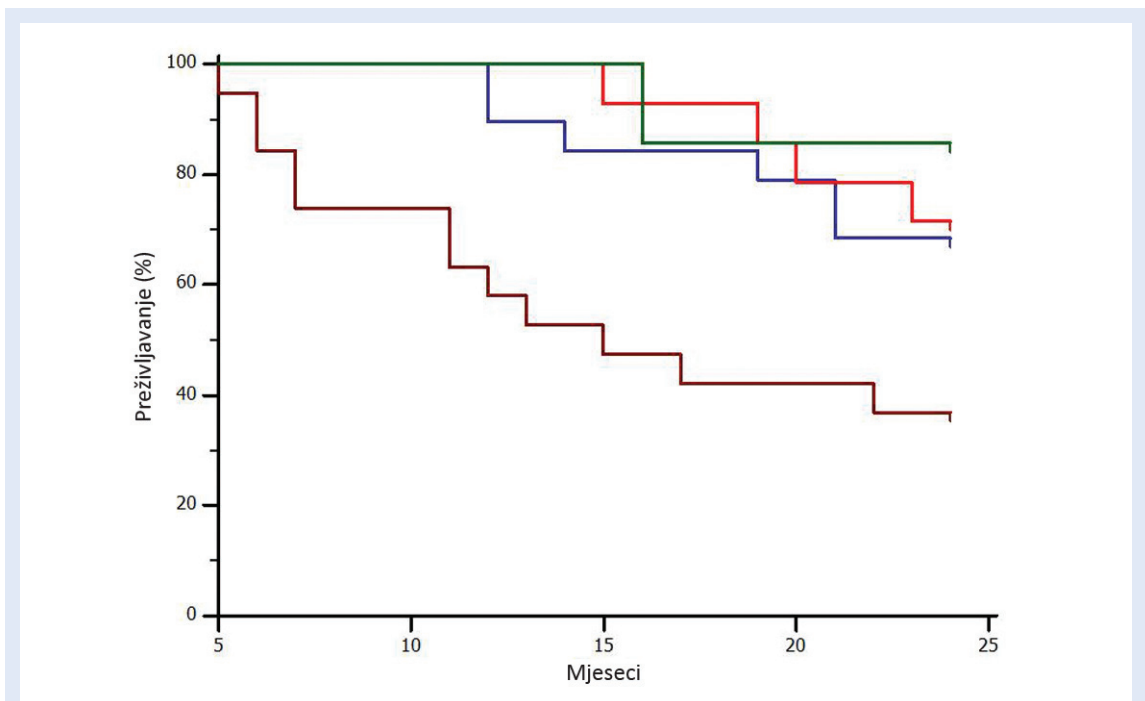


Slika 2. Randomizacija bolesnika u skupine u drugoj fazi istraživanja
Figure 2. Patients randomisation in the second phase of the study



Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja bolesnika s PUA sindromom (crvena linija, N = 66), i bolesnika bez PUA sindroma (plava linija, N = 102) na hemodijalizi (HR = 3,33; 95 % CI 1,84 – 7,15; P = 0,0002; Logrank test).

Figure 3. Kaplan-Meier survival curve of the patients with MIA Syndrome (red line, N=66) and patients without MIA Syndrome (blue line, N = 102) on the hemodialysis (HR = 3,33; 95 % CI 1,84 – 7,15; P = 0,0002; Logrank test).



Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja bolesnika s PUA sindromom liječenih *online* hemodijafiltracijom (zeleno linija, N = 14), Helixone® membranom (crvena linija, N = 14), atorvastatinom (plava linija, N = 19) i standardnom hemodijalizom – kontrolna skupina (smeđa linija, N = 19); (Chi-square = 13,77; P = 0,0032; Logrank test).

Figure 4. Kaplan-Meier survival curve of the patients with MIA Syndrome treated with *Online hemodiafiltration* (green line, N = 14), Helixone® membrane (red line, N = 14), atorvastatin (blue line, N = 19) and low-flux hemodialysis – control group (brown line, N = 19); (Chi-square = 13,77; P = 0,0032; Logrank test).

Tablica 5. Multipla linearna regresija smrtnosti bolesnika s PUA sindromom kao ovisne varijable na prediktivne čimbenike – demografske, kliničke varijable i odrednice PUA sindroma**Table 5.** Multiple linear regression of the MIA Syndrome patient's mortality as dependent variable on the predictive factors – demographic variables, clinical variables and MIA Syndrome components

Neovisna varijabla	Standardni koeficijent	Standardna pogreška	t – vrijednost	P
Dob	-0,00707	0,00605	-1,168	0,2486
ITM	0,02548	0,02118	1,203	0,2352
Trajanje dijalize	-0,0003107	0,001444	-0,215	0,8306
PUA zbroj	-0,03572	0,01911	-1,869	0,0681
Albumin	0,00008733	0,02313	0,00378	0,9970
Hemoglobin	0,007097	0,005637	1,259	0,2144
Leukociti	-0,0340	0,0365	-0,932	0,3564
CRP	-0,0009213	0,009085	-0,101	0,9197
Kreatinin	0,000684	0,0003918	1,746	0,0875
Ukupni kolesterol	-0,2149	0,3446	-0,624	0,5359
LDL-kolesterol	0,2081	0,4320	0,482	0,6323
HDL-kolesterol	0,5981	0,3775	1,584	0,1200
Trigliceridi	0,0763	0,07925	0,963	0,3407
Kt/V	-0,09662	0,5304	-0,182	0,8562
IL-6	0,0009786	0,004472	0,219	0,8277

Skraćenice: ITM – indeks tjelesne mase; PUA – pothranjenost, upala i ateroskleroza; CRP – C-reaktivni protein; Kt/V – indeks doze isporučene dijalize; IL-6 – interleukin 6

Multipli $r = 0,3351$, prilagođen $R^2 = 0,0604$, F-omjer = 1,2199, $P = 0,284$.

Tablica 6. Vrijednosti C-reaktivnog proteina tijekom istraživanja**Table 6.** Values of the C-reactive protein during the study

Skupina bolesnika	0 mjeseci	12 mjeseci	P	24 mjeseca	P
Atorvastatin (N = 13)	13,9 (5,7 – 19,1)	5,7 (1,8 – 14,5)	0,0269*	8,3 (3,2 – 13,9)	0,0425*
OL – HDF (N = 12)	13,2 (1,2 – 21,4)	10,5 (1,2 – 14,9)	0,3013*	8,1 (1,9 – 11,4)	0,0161*
Helixone® (N = 10)	13,1 (3,2 – 23,9)	7,1 (1,9 – 24,1)	0,4258*	11,3 (3,5 – 22,1)	0,3594*
Kontrola (N = 7)	6,2 (1,4 – 25,4)	5,5 (4,3 – 13,4)	0,4375*	4,5 (2,5 – 26,8)	0,8125*

Napomena: vrijednosti su izražene u mg/L kao medijan i 95 % CI

Skraćenice: OL-HDF – online hemodijafiltracija

* Wilcoxonov test za parne uzorke

Tablica 7. Vrijednosti interleukina-6 tijekom istraživanja**Table 7.** Values of the interleukin-6 during the study

Skupina bolesnika	0 mjeseci	12 mjeseci	P	24 mjeseca	P
Atorvastatin (N = 13)	17,9 (14,9 – 35,9)	7,8 (2,9 – 20,2)	0,001*	11,5 (3,9 – 27,1)	0,0021*
OL – HDF (N = 12)	11,2 (8,3 – 41,6)	8,8 (5,5 – 17,9)	0,0005*	5,4 (2,6 – 12,8)	0,0005*
Helixone® (N = 10)	15,7 (4,3 – 46,8)	9,3 (3,1 – 17,1)	0,0547*	7,7 (1,6 – 20,9)	0,0691*
Kontrola (N = 7)	15,2 (8,6 – 20,8)	11,6 (6,7 – 15,7)	0,0625*	11,5 (5,2 – 19,9)	0,0937*

Napomena: vrijednosti su izražene u pg/ml kao medijan i 95 % CI

Skraćenice: OL-HDF – online hemodijafiltracija

* Wilcoxonov test za parne uzorke

Tablica 8. Broj, trajanje i učestalost hospitalizacija u bolesnika sa i bez sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze tijekom istraživanja**Table 8.** Number, duration and frequency of the hospitalisations with and without MIA Syndrome

	Bolesnici s PUA sindromom (N = 44)	Bolesnici bez PUA sindroma (N = 50)	P
Broj hospitalizacija	108	92	0,0067*
Učestalost hospitalizacija	2,5 ± 1,7	1,8 ± 1,1	0,0185**
Trajanje hospitalizacija	12,3 ± 11,9	12 ± 10,8	0,8983**

Napomena: vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD i proporcije. Broj hospitalizacija izražen je ukupnim brojem svih hospitalizacija, učestalost hospitalizacija kao srednja vrijednost ± SD po bolesniku, a trajanje hospitalizacija u danima kao srednja vrijednost ± SD po pojedinoj hospitalizaciji.

Skraćenice: PUA – pothranjenost, upala i ateroskleroza

*Hi-kvadrat test; **t-test

brežna bolest bio je kronični glomerulonefritis u 52 (31,0 %) bolesnika. Dijabetička nefropatija i žilne bolesti bubrega koje dovode do nefroskleroze su po učestalosti na drugom, odnosno trećem mjestu. Ostali uzroci bili su rjeđe zastupljeni. Ispitne skupine bolesnika nisu se razlikovale u demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima koji su praćeni u istraživanju, kao ni u trajanju i parametrima dijalize na početku istraživanja. U tablici 4 prikazani su početni demografski, klinički, laboratorijski i parametri dijalize ispitanika podijeljenih u 4 skupine. Tijekom dvogodišnjeg praćenja bolesnika u istraživanju je umrlo 37 bolesnika (22 %), od čega 13 bolesnika (12,7 %) bez PUA sindroma i 24 bolesnika (36,4 %) s PUA sindromom ($P = 0,0006$; hi-kvadrat test). Na slici 3 prikazani su rezultati preživljavanja bolesnika ovisno o nazočnosti PUA sindroma. Vidljivo je da su bolesnici s PUA sindromom imali značajno lošije preživljavanje. Njihov je rizik dvogodišnje smrtnosti bio 3,33 puta veći nego u bolesnika bez PUA sindroma. Najčešći uzrok smrti bolesnika bile su srčanožilne bolesti (23 ili 62,2 %), među kojima najčešći infarkt miokarda u 9 (24,3 %) bolesnika. Od 24 umrle bolesnika s PUA sindromom najviše ih je liječeno standardnom hemodijalizom – kontrolna skupina (12 bolesnika, 50 %). Najbolje preživljavanje imali su bolesnici na OL-HDF (2 umrle bolesnika, 8,3 %), zatim bolesnici na Helixone® membrani (4 umrle bolesnika, 16,7 %) te bolesnici liječeni atorvastatinom (6 umrlih bolesnika, 25 %). Na slici 4 prikazani su rezultati preživljavanja bolesnika ovisno o podjeli u skupine tijekom istraživanja. Kliničke i laboratorijske varijable nazočne na početku istraživanja ispitane su multiplom regresijskom

analizom na neovisne pretkazivače smrtnosti u bolesnika s PUA sindromom. U tablici 5 prikazani su rezultati multiple regresijske analize 20 neovisnih varijabli na smrtnost bolesnika (ovisna varijabla). Nijedna od analiziranih varijabli nije se pokazala kao neovisni pretkazivač smrtnosti bolesnika. PUA zbroj pokazao je najveći trend prema granici statističke značajnosti ($P = 0,0681$). Kretanje laboratorijskih odrednica PUA sindroma bilo je različito ovisno o skupini bolesnika na početku istraživanja, nakon 12 i 24 mjeseca istraživanja. U tablicama 6 i 7 prikazani su rezultati kretanja CRP-a i IL-6 u sve četiri skupine bolesnika: 13 bolesnika liječenih atorvastatinom, 12 bolesnika liječenih OL-HDF, 10 bolesnika liječenih Helixone® membranom i 7 bolesnika kontrolne skupine liječenih standardnom hemodijalizom.

Tijekom dvogodišnjeg praćenja 44 (66,7 %) bolesnika s PUA sindromom i 50 (49 %) bolesnika bez PUA sindroma barem je jednom hospitalizirano ($P = 0,041$; hi-kvadrat test). Broj, učestalost i trajanje hospitalizacija ovisno o nazočnosti PUA sindroma prikazani su u tablici 8. Vidljivo je da su bolesnici s PUA sindromom bili značajno češće hospitalizirani, ali ne i značajno dulje od bolesnika bez PUA sindroma. Iz ovih rezultata vidljivo je da je pobol bolesnika s PUA sindromom značajno veći u usporedbi s bolesnicima bez PUA sindroma na redovitoj hemodijalizi.

RASPRAVA

Smrtnost ZSBB bolesnika značajno je veća nego u općoj populaciji. Uzrok tomu je veća učestalost čimbenika srčanožilnog rizika u toj populaciji. Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti ZSBB

bolesnika, s učestalošću između 40 – 60 %^{29,30}. U našem istraživanju srčanožilne bolesti bile su uzrokom smrti u visokih 62,2 % bolesnika. PUA sindrom jedan je od najznačajnijih "uremijskih" čimbenika srčanožilnog rizika. U tih bolesnika ubrzan je proces ateroskleroze potaknut složenim procesom aktivacije brojnih čimbenika koji dovode do pothranjenosti i upale^{14,31}. Smrtnost bolesnika povećana je uz nazočnost PUA sindroma³². U našem istraživanju takav je nalaz potvrđen. Brojni su pokušaji liječenja bolesnika s PUA sindromom koji bi mogli utjecati na smanjenje pobola i smrtnosti ove skupine bolesnika. Postupci kojima je moguće utjecati na ishod ove skupine bolesnika uključuju: liječenje pridruženih bolesti, poglavito srčanožilnih, liječenje infekcija, optimiziranje dijaliznog postupka koje uključuje primjenu biokompatibilnih membrana i ultračistog dijalizata i drugo¹⁹. Primjena sintetskih membrana dijalizatora i visokoprotodne hemodijalize bila je povezana sa značajno boljim preživljavanjem bolesnika. U mnogim studijama primjena sintetskih membrana i visokoprotodnih postupaka hemodijalize povezana je s nižom smrtnošću, iako postoje dvojbe u pojedinim nalazima. To zahtijeva daljnje istraživanje na tom području³³. Među lijekovima s povoljnim utjecajem na upalu, primjena statina pokazala se učinkovitom u liječenju bolesnika s PUA sindromom, a njihova primjena značajno je utjecala na smanjenu smrtnost bolesnika³⁴. U našem istraživanju primjena biokompatibilne membrane, optimiziranje dijaliznog postupka i primjena statina imali su utjecaj na smanjenu smrtnost bolesnika s PUA sindromom. CRP ne samo da je pokazatelj već jedan od pokretača upalnog odgovora. Uzevši u obzir činjenicu da medijan koncentracije CRP u općoj populaciji iznosi oko 1,5 mg/L, većina bi bolesnika na hemodijalizi imala znakove kronične upale³⁵, međutim, istraživanja u populaciji ZSBB bolesnika pokazala su da vrijednosti iznad referentnih ne moraju biti znak upalnog procesa. Stoga je značajno određivanje "cut-off" vrijednosti iznad koje bi povišenje vrijednosti CRP-a bilo pretkazivač nepovoljnog ishoda liječenja. Analizirajući podatke iz velike MDRD studije, Menon et al. pokazali su da su bolesnici s KBZ imali veću smrtnost ako su vrijednosti CRP-a bile iznad 3 mg/L³⁶. Chauveau i sur. upo-

trijebili su "cut-off" vrijednost od 5 mg/L i pronašli da 69 % njihovih bolesnika ima povišene vrijednosti³⁷. Tellinge i sur. te Iseki i sur. upotrijebili su 8 odnosno 10 mg/L za "cut-off" vrijednost u svojim istraživanjima^{10,38}. Naša prethodna iskustva govore da je povišena vrijednost CRP-a iznad 6,2 mg/L povezana s višom smrtnosti¹². U svim navedenim istraživanjima koncentracije CRP-a iznad preporučenih "cut-off" vrijednosti bile su u vezi s povišenom smrtnosti bolesnika. U ovom istraživanju, koristeći "cut-off" vrijednost CRP-a

PUA sindrom karakteriziran je proteinsko-energetskom pothranjenošću, mikroupalom, zadebljanjem intimedije krvnih žila uz progresivnu aterosklerozu. C-reaktivni protein i interleukin-6 glavni su reaktanti akutne faze u ovom sindromu. Liječenje se provodi primjenom suvremenih membrana dijalizatora i visokoprotodnim postupcima (*online* hemodijafiltracija) te primjenom statina. Protucitokinsko liječenje za sada nije u kliničkoj praksi.

od 6,2 mg/L, također je zabilježena veća smrtnost u bolesnika s PUA sindromom, iako sam CRP nije bio neovisni pretkazivač smrtnosti, no primjena statina i postupka OL-HDF u ovom istraživanju značajno smanjuje vrijednosti CRP-a tijekom liječenja. Već su ranije u općoj populaciji dobro istraženi učinci statina na CRP kao značajni čimbenik srčanožilnog rizika³⁹. Takvi su rezultati dokazani i u bolesnika s KBZ⁴⁰. U bolesnika s KBZ ovi lijekovi zadržavaju svoj hipolipemički učinak bez neželjenih nuspojava. Analize podataka velikih istraživanja pokazale su da primjena statina smanjuje srčanožilni rizik u bolesnika s KBZ⁴¹. Primjena visokoprotodne dijalize također je pokazala značajan utjecaj na serumske vrijednosti CRP-a. Vasslaki i sur. pokazali su značajan učinak na sniženje pokazatelja upale u bolesnika liječenih s OL-HDF⁴². U ovom su istraživanju serumske vrijednosti CRP-a bile značajno niže u bolesnika liječenih OL-HDF.

Istraživanja proupalnih citokina u ZSBB bolesnika pokazala su da je lučenje IL-6 najjače povezano s upalnim odgovorom^{43,44}. U ovom je istraživanju pokazan direktan učinak atorvastatina na snižava-

nje vrijednosti IL-6. Vrlo je malo istraživanja do sada pokazalo slične učinke. Jedno od njih dokazalo je također sniženje koncentracije IL-6 za skoro 50 % tijekom 6 mjeseci⁴⁵. Dugoročni učinci do sada nisu istraženi. U našem istraživanju pokazan je učinak tijekom dvogodišnjeg praćenja bolesnika. Primjenom OL-HDF također je zabilježeno značajno smanjenje lučenja IL-6 u bolesnika sa ZSBB^{42,46}. Naše istraživanje potvrdilo je takav nalaz. Razlog je najvjerojatnije u procesu konvekcije, čime se poboljšava klirens srednjih molekula među kojima su neki od navedenih citokina. Osim toga, primjena ultračistog dijalizata u tih bolesnika smanjuje upalni odgovor^{47,48}. Biokompatibilne membrane u pravilu smanjuju upalni odgovor radi smanjene aktivacije imunokompetentnih stanica u dodiru s membranom. Nova biokompatibilna Helixone® membrana također ima takva svojstva⁴⁹. Ona su potvrđena i u ovom istraživanju.

Pobol bolesnika s PUA sindromom izražen je povećanom učestalošću hospitalizacija, opaženom i u ovom istraživanju, zbog različitih razloga. Istraživanja pobola bolesnika s PUA sindromom pokazala su da postoje pretkazivači veće učestalosti hospitalizacija, a to su ponovno već poznate sastavnice PUA sindroma, osobito CRP, IL-6 i serumski albumin, ali i drugi parametri koji utječu na kvalitetu života^{13,22,50-52}.

ZAKLJUČAK

PUA sindrom čest je u bolesnika na redovitoj hemodijalizi sa značajno većim pobolom i smrtnosti. Serumski albumin najvjerodostojniji je pokazatelj stanja uhranjenosti, a interleukin-6 najvjerodostojniji pokazatelj upale. CRP je u značajnoj negativnoj korelaciji s albuminom i pozitivnoj korelaciji s IL-6, stoga se u svakodnevnoj kliničkoj praksi umjesto interleukina-6 kao pokazatelja upale može koristiti CRP. Liječenje atorvastatinom i/ili postupkom OL-HDF u bolesnika s PUA sindromom ima značajni pozitivni učinak na pokazatelje upale. Nova Helixone® membrana u bolesnika s PUA sindromom pokazala se učinkovitijom od polisulfonske membrane u snižavanju serumske koncentracije pokazatelja upale. Bolesnici s PUA sindromom liječeni atorvastatinom, Helixone® membranom ili postupkom OL-HDF imaju značajno bolju kvalitetu života i značajno manju smrtnost.

ZAHVALA

Posebno zahvaljujemo prof. dr. sc. Luki Zaputoviću kao mentoru i voditelju znanstvenog projekta pod naslovom "Aterogeneza i trombogeneza u ishemijskoj bolesti srca", broj 0062015, koji je odobrilo Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, a u sklopu kojeg je provedeno ovo istraživanje.

LITERATURA

1. U. S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010. Available at <http://www.usrds.org> Accessed May 25th, 2010.
2. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Available at <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm> Accessed May 25th, 2010.
3. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Précis. *NDT Plus* 2009;2:514-21.
4. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl. 5):58-68.
5. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906.
6. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 7):2-9.
7. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A. Factors influencing malnutrition in haemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998;53:773-82.
8. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie EG, Glasscock RJ et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000;13:163-75.
9. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales LM, Levin NW and the Hemo Study Group. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:346-52.
10. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-60.
11. Yeun JY, Levine RA, Mantadiluk V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.
12. Rački S, Zaputović L, Mavrić Z, Vujičić B, Dvornik Š. C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:427-33.
13. 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.

14. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;7(Suppl. 11):28-31.
15. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in End-Stage Renal Disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002;20:454-8.
16. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:733-42.
17. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997;43:246-50.
18. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
19. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl. 8): 33-8.
20. Kalantar-Zadeh K, AIP Ikizler P, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-81.
21. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, Diaz-Lopez B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(Suppl. 3):267-73.
22. 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.
23. Kato A, Odamak M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1143-52.
24. Dumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31:87-96.
25. Baudner S, Dali F. Standardization of the measurement of 14 proteins in human serum based on the new IFCC/BCR/CAP international reference material CRM 470. *J Lab Med* 1996;20:145-52.
26. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz textbook of clinical chemistry*. WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 1999;1800.
27. Goodwin JF, Murphy B, Guillemette M. Direct measurement of serum iron and binding capacity. *Clin Chem* 1966;12:47-57.
28. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43:52-58.
29. Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Ž, Gržetić 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.
30. Foley RN, Parfey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl. 3):112-9.
31. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
32. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease-a fire that burns within. In: Ronco C, Brendolan A, Levin NW (eds). *Cardiovascular disorders in hemodialysis*. Contrib Nephrol: Karger, 2005;185-99.
33. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 2002;347:2010-9.
34. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T et al. HMG-coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:119-26.
35. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1615-7.
36. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:766-72.
37. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr* 2003;13:137-43.
38. Tellingén A, Grooteman MPC, Schoorl M, Bartels PC, Schoorl M, van der Ploeg T et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:632-8.
39. Ferri C, Croce G, Cofini V, De Berardinis G, Grassi D, Casale R et al. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007;13:1631-45.
40. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
41. Buemi M, Floccari F, Nostro L, Campo S, Caccamo C, Sturiale A et al. Statins in the prevention of cardiovascular events in patients with renal failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007;7:7-13.
42. Vaslaki RV, Berta K, Major L, Weber V, Weber C, Wojke R, et al. On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a metacentre cross-over study. *Artif Organs* 2005;29:406-12.
43. Bologa RM, Levine DM, Parket TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
44. Pecoits-Filho R, Barany B, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684-8.
45. Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:337-44.

46. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Migliori M, Tessore V, Taccola D et al. Cytokine production in hemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1737-44.
47. Aires I, Matias P, Gil C, Jorge C, Ferreira A. Online hemodiafiltration with high volume substitution fluid: long-term efficacy and security. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:286.
48. Carracedo J, Merino A, Noguera S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R et al. Online hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocyte-derived dendritic cells: a prospective crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-21.
49. Stefoni S, Coli L, Cianciolo G, Donati G, Ruggeri G, Ramazzotti E et al. Inflammatory response of a new synthetic dialyser membrane. *Int J Artif Organs* 2003;26:26-32.
50. Foulks CJ. The effect of intradialytic parenteral nutrition on hospitalization rate and mortality in malnourished hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1994;4:5-10.
51. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2797-806.
52. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1507-19.