

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Zoran T. Paunić

**UTICAJ BIOIMPEDANTNE SPEKTROSKOPIJE
NA KARDIOVASKULARNE POKAZATELJE I
KVALITET ŽIVOTA KOD HRONIČNIH
BOLESNIKA NA LEČENJU HEMODIJALIZOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Zoran T. Paunić

**INFLUENCE OF BIOIMPEDANCE
SPECTROSCOPY ON CARDIOVASCULAR
PARAMETERS AND ON QUALITY OF LIFE IN
CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor:

Prof. dr Nada Dimković, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Višnja Ležaić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Dekleva - Manojlović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dejan Petrović, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Zahvalnice

Na početku, želim da se zahvalim **Mentoru, prof. dr Nadi Dimković**, na stručnoj pomoći, ohrabrenju i stalnoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije, kao i **članovima komisije** koji su mi u završnoj fazi pisanja teze dali savete za unapređenje ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem **Prof. dr Nataši Marković-Nikolić** i **Prof. dr Milici Dekleva – Manojlović** koje su vođene kolegijalnim entuzijazmom i željom da pomognu obavile kompletne kardiološke preglede svih pacijenata u studiji. Takođe, dragocenu pomoć su pružile kolege sa Odeljenja nefrologije KBC Zvezdara.

Bez ogromne pomoći izvanrednih **medicinskih sestara sa Odeljenja nefrologije i kardiologije KBC Zvezdara, kao i funkcionalne dijagnostike pulmologije** bilo bi nemoguće obaviti i prikupiti ovako veliki broj podataka i analiza i njima se neizmerno zahvaljujem na entuzijazmu i dobroj volji da pomognu.

Želim takođe da se zahvalim **rukovodstvu Specijalne bolnice za hemodijalizu “Fresenius Medical care Beograd”**, koje je podržalo izradu moje doktorske teze i odobrilo korišćenje BCM aparata za merenje volemije kod pacijenata koji su učestvovali u studiji.

Posebno se zahvaljujem **Dr Nikoli Laziću** na nesebičnoj pomoći, neverovatnoj energiji i nemejljivoj, drugarskoj podršci.

Ing. Srđanu Orestijeviću takođe dugujem veliku zahvalnost na dragocenoj pomoći u izradi “online” baze, bez koje bi prikupljanje i obrada podataka bila neuporedivo teža. Za pomoć da ova teza bude spremna za “štampanje” čak i u terminu “u 5 minuta do 12” neizmerno sam zahvalan **gospodinu Milanu Markoviću** i mom kumu **Dr Zoranu Petroviću**.

Veliki je spisak ljudi kojima dugujem ogromnu zahvalnost na bodrenju i strpljenju, a među njima je na prvom mestu **moja porodica**, a zatim **najbliži prijatelji**, koji su me sve vreme bodrili i podržavali u trenucima gubitka elana i optimizma.

Mnogi su me bodrili i podržavali, ali **moja supruga Mila** bila je „vetar u leđa“, a ponekad i nežni „tornado u leđa“ da ovaj projekat uspešno završim do kraja.

UTICAJ BIOIMPEDANTNE SPEKTROSKOPIJE NA KARDIOVASKULARNE POKAZATELJE I KVALITET ŽIVOTA KOD HRONIČNIH BOLESNIKA NA LEČENJU HEMODIJALIZOM

Rezime

Uvod. Hipervolemija (*overhydration*, OH) kod bolesnika na hemodijalizi (HD) predstavlja poznat faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Smatra se da je merenje OH metodom bioimpedantne spektroskopije (BIS) pouzdana metoda kvantitativnog utvrđivanja bilo kog poremećaja volemije i da može biti od koristi u prevladavanju poznatih nedostataka standardne kliničke procene tzv. "suve težine" kod HD pacijenata. U više studija je opisano da OH izmerena BIS-om koja je veća od 15% zapremine ekstracelularne tečnosti (ECV) normalno hidriranog tela, tj. relativna OH (ROH) > 15%, predstavlja prediktor za smrtni ishod kod ovih bolesnika. U pojedinim studijama je nađeno da smanjenje ROH ispod tog nivoa može pozitivno uticati na hipertenziju i na pojedine parametre funkcije i morfologije leve srčane komore (LV). Na osnovu ovih podataka razvijen je koncept aktivne kontrole volemije (AKV) koji predstavlja jasan plan kako da se rezultati dobijeni BIS merenjem koriste pri donošenju kliničke odluke o postdijaliznoj težini i u kom intervalu je potrebno da se dalje kontroliše ROH kod tog bolesnika. Randomizirane prospektivne studije koje istražuju uticaj BIS merenja i AKV koncepta na detaljnije ispitane parametre srčane funkcije i mehanike kod HD pacijenata, kao i na njihov kvalitet života vezan za zdravlje (HrQoL) su i dalje retke.

Cilj. Cilj istraživanja je da se ispita da li implementacija AKV-a, a na osnovu BIS merenja, može popraviti neke kardiološke parametre i HrQoL kod HD bolesnika. Pored toga, tokom poststudijskog kliničkog praćenja proceniće se prognostički značaj izmerenih poremećaja volemije.

Materijal i metode. Sprovedena je unicentrična randomizirana prospektivna studija koja je trajala 9 meseci i obuhvatila 83 HD bolesnika (48 M) kojima ranije nije rađeno BIS merenje. Procena srčane funkcije i strukture je rađena dvodimenzionalnom Doppler ehokardiografijom i *spackle tracking* modalitetom. Urađene su i analize srčanih

biomarkera, a HrQoL je ocenjivan korišćenjem upitnika KDKOL-SF verzija 1.3. Kliničko praćenje posle studije je trajalo 36 meseci.

Rezultati. Studiju su završili 73 pacijenta (38 u Aktivnoj grupi - AFM grupa i 35 u Kontrolnoj grupi). Samo u Aktivnoj grupi je na kraju studije došlo do redukcije mase LV (indeksirane na 2,7 stepen telesne visine - $LVMl^{2.7}$), sa $62,8 \pm 19,7$ g / m² na $57,7 \pm 16,9$ g / m², p <0.01), kao i poboljšanja globalnog radijalnog *strain*-a (GRS), sa $18,6 \pm 10,2\%$ na $21,8 \pm 12,2\%$ (p <0,05). Sistolni pritisak desne komore (RVSP) je porastao samo u Kontrolnoj grupi (sa $34,8 \pm 10,2$ mmHg na $38,8 \pm 8,3$ mmHg, p <0,05). Vrednost N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) je porasla statistički značajno samo u Kontrolnoj grupi sa 5810,0 (3339,0-15627,0) pg/ml na 8024,0 (4433,0-17467,0) pg/ml (p <0,04). Procenat pacijenata sa rezidualnom funkcijom bubrega (RFB) ostao je isti u Aktivnoj grupi, dok je u kontrolnoj grupi smanjen za 38% (p = 0,063). Kod pacijenata do 65 godina, pozitivni efekti primene AKV koncepta su bili još više izraženi. Njihov prosečni ROH (Av_ROH) se smanjio sa $12,7 \pm 7,6\%$ na $10,0 \pm 5,6\%$ (p <0,01), indeks zapremine LV na kraju sistole (LVESV) sa $41,2 \pm 13,9$ na $36,0 \pm 13,5$ ml / m²; p <0,05) i $LVMl^{2.7}$ sa $59,6 \pm 17,8$ g / m^{2.7} na $55,1 \pm 15,5$ g / m^{2.7} (p <0,05). U istoj grupi se popravila ejekciona frakcija LV (LVEF, sa $41,4 \pm 10,5$ na $44,2 \pm 9,4\%$, <0.05), kao i globalni longitudinalni *strain* (GLS, sa $-9.7 \pm 4.0\%$ na $-10.9 \pm 3.8\%$, p <0.05) i GRS (sa $18,7 \pm 11,1\%$ na $23,0 \pm 13,3\%$, p <0,05). Vrednost NT-proBNP je pala sa 4614 (1247-26072) pg/ ml na 3073 (1455-8877) pg/ml, dok se u Kontrolnoj grupi povećala sa 5574 (3255-15421) pg/ml do 8024 (3268-17467) pg/ml (p <0,05). Došlo je do poboljšanja u dimenziji mentalnog zdravlja u okviru HrQoL kod pacijenata u Aktivnoj grupi čija je Av_ROH na kraju studije bila u preporučenom opsegu. Dimenzije fizičkog zdravlja i uticaja bolesti bubrega su bile bolje kod pacijenata sa očuvanom RFB na kraju studije. Tokom perioda kliničkog praćenja posle studije, 14 (19%) pacijenata je imalo kardiovaskularne incidente. ROC analize su pokazale da je nivo Av_ROH veći od 13% imao prognostički značaj za ove događaje sa 64% osetljivošću 64% i specifičnošću 70% (AUC = 0,72, p <0,05). Prosečna postdijalizna hipervolemija (Av_postROH) veća od -3% takođe je imala prognostički značaj za ove događaje sa osetljivošću od 71% i specifičnošću od 75% (AUC 0.73, p <0.01). Nivo NT-proBNP-a veći od 7350 pg/ml (osetljivost 72%, specifičnost 60%, AUC = 0.72, p = 0.01) i Troponina T (TNT) iznad 0,067 ng/ml (osetljivost 71%, specifičnost 75%, AUC

= 0,80; $p < 0,01$) su takođe su snažni prediktori kardiovaskularnih događaja. U ovom periodu, 11 bolesnika je umrlo (15%): 7 (47%) od kardiovaskularnog uzroka smrti. U pogledu opšte smrtnosti, sva 4 navedena parametra i gore navedene *cut-off* vrednosti su imale statistički značajnu prognostičku vrednost: za $Av_ROH > 13\%$ verovatnoća preživljavanja u trogodišnjem periodu je iznosila 73% (nasuprot 92% za $Av_ROH < 13\%$; $p < 0,05$); za $Av_postROH > -3\%$ je bila 69% (prema 94% za $Av_postROH < -3\%$, $p < 0,01$); za $NT\text{-}proBNP > 7350$ pg/ml 76% (prema 93% za $NT\text{-}proBNP < 7350$ pg/ml, $p < 0,05$); za $TnT > 0,067$ ng/ml 68% (prema 94% za $TnT < 0,067$ ng/ml, $p < 0,01$). Vrednosti GLS od -8,5% (osetljivost 71%, specifičnost 68%, $AUC = 0,74$, $p < 0,05$) i LVEF od 40% (osetljivost 71%, specifičnost 71%, $AUC = 0,79$, $p < 0,05$) su bile jedini dovoljno osetljivi prediktori kardiovaskularne smrtnosti. Navedeni *cut-off* GLS (-8,5%) bio je i značajan prediktor opšteg mortaliteta (verovatnoća preživljavanja 81% ako je $GLS > -8,5$ naspram 96% ako je manji; $p < 0,05$). U *Cox* regresionom modelu proporcionalnog rizika pacijenti sa nivoom TNT preko 0,067 ng/ml imali su 5,6 puta veći rizik od smrtnog ishoda bilo kog uzroka.

Zaključak: Bioimpedančna spektroskopija (BIS) pruža pouzdane i korisne informacije o statusu volemije kod bolesnika na hroničnom lečenju hemodijalizom. Primena koncepta aktivne kontrole volemije (AKV) ima pozitivne efekte na srčanu funkciju i morfologiju, očuvanje rezidualne funkcije bubrega i kvalitet života kod bolesnika na hemodijalizi. Naše istraživanje je pokazalo i da BIS-om određeni nivoi volemije imaju prognostički značaj za preživljavanje i mogu biti od pomoći u planiranju lečenja ovih bolesnika. Treba ipak imati na umu da određivanje telesnog sastava ovom metodom nikako nije dovoljan i samostalan test, već se mora koristiti u kontekstu kliničke procene lekara i rezultati njome dobijeni moraju se tumačiti individualno i prilagođeno svakom bolesniku. Detaljna ehosonografska procena srčanog statusa i funkcije, kao i određivanje srčanih biomarkera pružaju dodatne informacije u određivanju optimalne težine pacijenata na dijalizi i pomažu u predviđanju neželjenih kardiovaskularnih događaja i smrti. Koncept aktivne kontrole volemije u svakodnevnoj kliničkoj praksi pomaže u donošenju kliničkih odluka o optimalnoj težini pacijenta i pozitivno utiče na njihov klinički tok.

Ključne reči: hipervolemija, aktivna kontrola volemije, bioimpedantna spektroskopija, NT-proBNP, Troponin T, mehanika leve komore; ehokardiografija; kvalitet života vezan za zdravlje; hemodijaliza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Nefrologija

INFLUENCE OF BIOIMPEDANCE SPECTROSCOPY ON CARDIOVASCULAR PARAMETERS AND ON QUALITY OF LIFE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Abstract

Introduction. Hypervolemia (or overhydration, OH) is well known risk for high cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis (HD) patients. Bioimpedance Spectroscopy (BIS) assessment of body composition is considered as a reliable method for the quantitative determination of dysvolemia and that it could overcome the shortcomings of clinical assessment of so called „dry weight“ in this population. There are many citations that BIS determined OH greater than 15% of the normally hydrated body extracellular volume (ECV) i.e. OH/ECV is related to increased mortality in HD population. It has also been reported that the reduction of OH to the value under aforementioned level can positively affect the hypertension and some aspects of the left ventricle (LV) function and morphology. Based on these data, the concept of active fluid management (AFM) has been developed as a clear plan of implementation of the results of BIS volumetric measurements in making a clinical decision on optimal weight and further volume controls in HD patients. Randomized prospective studies that investigate the influence of BIS measurements and AFM concept on more detailed parameters of heart function and mechanics in HD patients and their health-related quality of life (HrQoL) are still rare.

Aim. The aim is to check if the implementation of AFM guided by BIS measurements, leads to cardiovascular benefit in HD patients and their HrQoL. In addition, during the post-study clinical follow-up the prognostic significance of dysvolemia will be investigated.

Material and methods. The single center randomized prospective study lasted 9 months and included involved 83 (48M) BIS naive patients. Cardiac structural and functional characteristics were obtained using two dimensional Doppler echocardiography and spackle tracking modality. In addition, cardiac markers were measured and HrQoL was assessed

by using KDQOL-SF Version 1.3 questionnaire. The post-study follow up period lasted 36 months.

Results. Seventy three patients completed the study (38 in the Active group - the AFM group and 35 in the Control group). In the Active group, LV mass was reduced (LV mass indexed at height at $2.7 - LVMI^{2.7}$) from 62.8 ± 19.7 g / m² to 57.7 ± 16.9 g/m² ($p < 0.01$) and global radial strain (GRS) was improved (from $18.6 \pm 10.2\%$ to $21.8 \pm 12.2\%$, $p < 0.05$). In the Control group, right ventricle systolic pressure (RVSP) was increased (from 34.8 ± 10.2 mmHg to 38.8 ± 8.3 mmHg, $p < 0.05$) and so was N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level - from 5810.0 (3339.0-15627.0) pg/ml to 8024.0 (4433.0-17467.0) pg/ml ($p < 0.04$). The proportion of patients with residual renal function (RRF) remained the same in the Active group, while in the Control group it decreased by 38% ($p = 0.063$). In patients up to 65 years of age, average ROH (Av_ROH) decreased from $12.7 \pm 7.6\%$ to $10.0 \pm 5.6\%$ ($p < 0.01$), LV end-systolic volume index (LVESV) decreased from 41.2 ± 13.9 to 36.0 ± 13.5 ml/ m² ($p < 0.05$), and $LVMI^{2.7}$ from 59.6 ± 17.8 g/m^{2.7} to 55.1 ± 15.5 g/m^{2.7} ($p < 0.05$). There were improvement in their LV ejection fraction (LVEF) -from 41.4 ± 10.5 to $44.2 \pm 9.4\%$ (< 0.05), global longitudinal strain (GLS) - from $-9.7 \pm 4.0\%$ to $-10.9 \pm 3.8\%$ ($p < 0.05$) and GRS - from $18.7 \pm 11.1\%$ to $23.0 \pm 13.3\%$ ($p < 0.05$). The NT-proBNP level dropped from 4614 (1247-26072) pg/mL to 3073 (1455-8877) pg/mL, while in the Control Group it increased from 5574 (3255-15421) pg/mL to 8024 (3268-17467) pg/mL ($p < 0.05$). There was an improvement in the mental health dimension within HrQoL assessment in the Active group who's Av_ROH at the end of the study was $\leq 15\%$. The physical health and the impact of kidney disease dimensions were better in patients who had RRF at the end of the study. During the follow up period, 14 (19%) patients had cardiovascular events. ROC analyzes have shown that Av_ROH $> 13\%$ had a prognostic significance for these events with 64% sensitivity and 70% specificity (AUC = 0.72, $p < 0.05$). Average postdialytic ROH (Av_postROH) $> -3\%$ also had a prognostic significance for these events with 71% sensitivity and 75% specificity (AUC 0.73, $p < 0.01$). NT-proBNP > 7350 pg/ml (sensitivity 72%, specificity 60%; AUC = 0.72; $p = 0.01$) and Troponin T (TNT) > 0.067 ng / ml (sensitivity 71%, specificity 75%, AUC =

0.80; $p < 0.01$) were also strong predictors of cardiovascular events. In 3-years follow-up period, 11 patients died (15%): 7 (47%) from cardiovascular cause of death. In terms of all-cause mortality, all 4 aforementioned cut-off values had a statistically significant prognostic value: for $Av_ROH > 13\%$ cumulative survival was 73% (vs. 92% for $Av_ROH < 13\%$; $p < 0.05$); for $Av_postROH > -3\%$ it was 69% (vs. 94% for $Av_postROH < -3\%$, $p < 0.01$); for $NT\text{-}proBNP > 7350$ pg/ml 76% (vs. $NT\text{-}proBNP < 7350$ pg/ml 93%; $p < 0.05$), for $TnT > 0.067$ ng/ml 68% (vs. 94% for $TnT < 0.067$ ng/ml, $p < 0.01$). $GLS > -8.5\%$ and $LVEF < 40\%$ were the only sufficiently sensitive predictors of cardiovascular mortality with 71% sensitivity, 68% specificity (AUC = 0.74; $p < 0.05$), and 71% sensitivity, 71% specificity (AUC = 0.79; $p < 0.05$) respectively. $GLS > -8.5\%$ was a significant predictor of all-cause mortality as well (cumulative survival 81% vs. 96% in $GLS < -8.5\%$; $p < 0.05$). In Cox regression model of proportional hazards, those patients with TnT level over 0.067 ng/ml had 5.6 times increased risk of all-cause death.

Conclusion: Bioimpedance spectroscopy (BIS) provides reliable and useful information about the fluid status in patients on maintain hemodialysis. The implementation of the concept of Active fluid management (AFM) in HD patients has positive effect on their cardiac function and mechanics, their residual renal function preservation and their quality of life related to health. The measured dysvolemia levels obtained by BIS have prognostic significance for their survival and could be useful in planning further treatment. However, one should bear in mind that this method is not omnipotent and cannot be sufficient self-test, but to be used in the context of a clinical assessment. The results obtained by this method must be interpreted individually and tailored to each patient. A detailed echosonographic evaluation of their cardiac status and function, as well as the analyses of cardiac biomarkers provides additional information in determining the optimal weight of dialysis patients and helps in the prediction of unwanted cardiovascular events and deaths. The concept of AFM in daily clinical practice could help in making the clinical decisions about the patient's optimal weight and affects them favorably on their clinical course.

Key words: fluid overload, active fluid management, bioimpedance spectroscopy, NT-proBNP, Troponin T, left ventricular mechanics; echocardiography; health-related quality of life; hemodialysis

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Nephrology

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. SPECIFIČNOSTI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI.....	1
1.1.1. Arterijska hipertenzija kod bolesnika na hemodijalizi	2
1.1.2. Hipertrofija leve srčane komore kod bolesnika na hemodijalizi	3
1.1.3. Dijastolna disfunkcija kod bolesnika na hemodijalizi.....	5
1.1.4. Arterijska hipotenzija	8
1.1.5. Ishemijska bolest srca kod bolesnika na hemodijalizi.....	9
1.1.6. Iznenadna srčana smrt kod bolesnika na hemodijalizi	10
1.2. Poremećaji balansa tečnosti kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi	11
1.2.1. Standardna klinička procena volemije.....	11
1.2.2. Dodatne metode procene volemije.....	12
1.2.3. Bioimpedantna spektroskopija	15
1.3. KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI VEZAN ZA ZDRAVLJE	19
2. CILJEVI RADA.....	21
3. MATERIJAL I METODE.....	22
3.1. BOLESNICI.....	22
3.2. ODREĐIVANJE VOLEMIJE BIS-OM I PRIMENA AKV	23
3.3. TRANSTORAKALNA EHOKARDIOGRAFIJA.....	26
3.4. KLINIČKI I DIJALIZNI PARAMETRI	28
3.5. ANKETA O KVALITETU ŽIVOTA POVEZANOG SA ZDRAVLJEM.....	32
3.6. PRIKUPLJANJE PODATAKA	33
3.7. STATISTIČKE ANALIZE.....	34
4. REZULTATI.....	35
4.1. BOLESNICI - BAZALNI PODACI.....	35
4.2. VOLEMIJA I DIUREZA.....	42
4.3. KRVNI PRITISAK	42
4.4. SIMPTOMI I KLINIČKI ZNACI DISVOLEMIJE.....	44
4.5. KARDIOLOŠKI BIOMARKERI, BIOHEMIJSKI PARAMETRI I NUTRITIVNI STATUS	46
4.6. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI.....	48
4.7. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA OSTVARENOJ VOLEMIJI	50
4.8. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA STAROSTI	52

4.9. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA REZIDUALNOJ BUBREŽNOJ FUNKCIJI.....	55
4.10. PODACI IZ ANKETA O KVALITETU ŽIVOTA VEZANOM ZA ZDRAVLJE.....	57
4.11. MORBIDITET I MORTALITET.....	62
5. DISKUSIJA.....	84
6. ZAKLJUČCI.....	92
7. LITERATURA.....	94

1. UVOD

Pronalazak i opšteprihvaćena klinička primena dijalize (bilo hemodijalize, bilo peritonealne dijalize) tokom šezdesetih godina prošlog veka (1, 2, 3) učinili su da prestanak rada bubrega više nije smrtonosna bolest sama po sebi.

Višedecenijsko iskustvo je jasno pokazalo, međutim, da bolesnici na dijalizi imaju mnogo kraći životni vek u odnosu na ljude sa zdravim bubrezima i da je to najčešće zbog kardiovaskularnih bolesti koje su kod ovih bolesnika 10 do 20 puta češće nego u opštoj populaciji (4). Razlozi koji dovode do ovih bolesti su brojni i kompleksni poremećaji homeostaze, jer dijaliza ne može da zameni sve funkcije bubrega.

Svaki, makar i mali pomak u prevenciji, ispravljanju ili lečenju bilo kojeg od ovih poremećaja mogao bi povoljno da utiče na smanjenje navedenih komorbiditeta, duže preživljavanje i bolji kvalitet bolesnika na dijalizi. Nekim od tih uzroka i pokušaju njihove korekcije je posvećena ova studija.

1.1. SPECIFIČNOSTI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

Kardiovaskularne bolesti imaju veoma visoku prevalencu kod bolesnika na hemodijalizi (5). Ujedno, ove bolesti su osnovni uzrok smrti u populaciji dijaliznih bolesnika u 40 do 50% slučajeva (6, 7).

Pored tradicionalnih faktora rizika za nastanak vaskularnih bolesti (pušenje, dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, nedovoljna fizička aktivnost), kod bolesnika na dijalizi su prisutna još 2 specifična, "netradicionalna" faktora:

1. hronična hipervolemija, ili još bolje rečeno, stanje stalne disvolemije (8) koja je glavni uzrok hipertenzije u ovoj grupi bolesnika i
2. stanje tzv. "uremijske vaskulopatije" (9) koja pogoduje ubrzanom aterosklerozi i arteriosklerozi.

Ovaj uremijski milje karakterišu anemija, poremećaj metabolizma kalcijuma (Ca) i fosfora (P), smanjena elastičnost arterija, malnutricija, nakupljanje različitih uremijskih

toksina (kao što su asimetrični dimetil arginin - ADMA i homocistein), povećan oksidativni stres i faktori hronične inflamacije (10). Koliko je veliki značaj ovih netradicionalnih faktora rizika (koji i nisu još uvek svi poznati) (11), govori i činjenica da se posle uspešne transplantacije bubrega rizik od kardiovaskularne smrti drastično smanjuje (12).

Najvažnije i najčešće kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na lečenju hemodijalizom su: arterijska hipertenzija, hipertrofija leve komore, dijastolna disfunkcija, ishemijska bolest srca, arterijska hipotenzija i iznenadna srčana smrt. Često su pomenuta oboljenja tek evolucionim deo spektra bolesti nastalih na terenu hipertenzije.

1.1.1. Arterijska hipertenzija kod bolesnika na hemodijalizi

Povišen krvni pritisak se i u ovoj populaciji definiše kao vrednost sistolnog pritiska uoči dijalize veća od 140 mmHg, a dijastolnog veća od 90 mmHg (13).

Hipertenzija je prisutna u oko 70% do 90 % bolesnika na dijalizi (14, 15). Ona je, sa jedne strane tzv. klasični uzrok kardiovaskularnih bolesti, a sa druge, i uremijski.

Naime, patogenetski, u 80% do 90% slučajeva, glavni uzrok za hipertenziju je hipervolemija, uz manji ili veći uticaj i aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, dejstva eritropoietina, povećane krutosti arterija, disfunkcije endotela i sindroma povremenog prestanka disanja u snu (*sleep apnea syndrome, SAS*) (13, 16).

Stanju hipervolemije značajno doprinosi unos soli. Kako su to davno objasnili čuveni fiziolozi *Guyton* i *Coleman*, retencija soli dovodi do povećanja cirkulišućeg volumena krvi, srčanog udarnog i minutnog volumena i hipertenzije, a zatim do periferne vazokonstrukcije, i najzad do hipertrofije miokarda, praćene manjom ili većom fibrozom (17, 18). Čak i pre ovih objašnjenja mehanizma nastanka hipertenzije, pionir hemodijalize, Dr *Scribner*, je znao za maksimalnu važnost ova dva faktora, tako da je već 1960. godine uspevao da ultrafiltracijom na dijalizi i restrikcijom soli u ishrani sanira hipertenziju kod prvog bolesnika na hroničnom lečenju hemodijalizom (1). I svi kasniji radovi, sve do današnjih dana, su pokazali da kontrolom nivoa tečnosti u

organizmu ovih bolesnika, kao i redukcijom soli u njihovoj dijeti, može da se ostvari odlična kontrola hipertenzije (19, 20, 21)

Ponekad ovaj efekat nije odmah vidljiv - dešava se da i pored adekvatne kontrole hipervolemije i restrikcije soli, krvni pritisak ostaje visok još nekoliko nedelja, pa i meseci. Istraživanja su pokazala da za to postoji najmanje tri uzroka: 1) slabija dijalizibilnost u krvi prisutnog analoga digitalisa (inhibitora Na-K-adenozin trifosfataze); 2) perzistentna ekspresija cirkulišućeg vazokonstriktora, ADMA, kao i 3) natrijuma koji je ostao vezan za intersticijski matriks na unutrašnjoj strani krvnih sudova (22, 23, 24). Taj natrijum se sporo oslobađa i potrebni su meseci da se vrati na normalan nivo i pored restrikcije njegovog unosa i preskripcije nižeg natrijuma u dijalizatu (24).

Hipertenzija dovodi do hipertrofije miokarda, ishemije miokarda, dijastolne disfunkcije ili srčane slabosti (9).

1.1.2. Hipertrofija leve srčane komore kod bolesnika na hemodijalizi

Prevalenca hipertrofije miokarda leve srčane komore (LVH) kod bolesnika na hemodijalizi je između 60 i 80% pacijenata, u zavisnosti i od metode njenog dijagnostikovanja (ehokardiografski ili magnetnom rezonancom) i od kriterijuma koji se koriste (indeks mase leve komore u odnosu na telesnu površinu ili u odnosu na telesnu visinu^{2,7}) (25, 26, 27, 28, 29, 30).

Patogenetski, LVH kod bolesnika na hemodijalizi je trojaka:

- a) zbog povećanog preopterećenja (*preload*-a) izazvanog: hipervolemijom, anemijom, ponekad prevelikim protokom kroz AV fistulu ili AV graft za hemodijalizu. Ovo opterećenje srca izaziva izduživanje miocita (dodavanje sarkomera u nizu) i ekscentričnu LVH.
- b) zbog povećanog postopterećenja (*afterload*-a), uzrokovanog:
 - povećanom rezistencijom u perifernim arterijama
 - povišenim krvnim pritiskom
 - smanjenom komplijansom velikih arterija („osifikacijom“ aorte, kako kalcifikacije u aorti naziva *Glasscock*) (28)

Povećano postopterećenje srca, ali i drugi mehanizmi koji aktiviraju sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), dovode do zadebljanja zida i koncentrične hipertrofije miokarda (31, 28). Tu su još i uticaj mehaničkog istežanja miocita čak i mimo angiotenzin II posredovanog efekta, zatim oksidativni stres, aktivacija ksantin oksidaze i povećana aktivnost fosfodiesteraze-5 (28).

Naravno da su ova dva patogenetska mehanizma nastajanja LVH povezana, često udružena, i teško je uvek reći koji je primarni. Ipak, kod bolesnika na hemodijalizi svakako da hipervolemija predstavlja dominantan mehanizam (28).

- c) Nevezano za prethodna 2 navedena faktora, uremijski „milje“ (poremećaj PTH-vitamin D odnosa, mikroinflamacija, nagomilavanje analoga digitalisa, aktivacija mTOR puta povećane sinteze proteina u miocitima i mnogi drugi) takođe dovodi do fibroze miokarda i LVH (31).

Sve u svemu, faktori za nastajanje LVH kod HD bolesnika su brojni, kompleksni i isprepletanog uticaja jednih na druge (28).

Hipertrofija leve komore se okrivljuje za većinu smrtnih ishoda u ovoj populaciji. Ona vremenom dovodi do dijastolne disfunkcije, popuštanja srca, a preko fibroze do električnih poremećaja, aritmogenosti i povećanog rizika od iznenadne srčane smrti (28, 32). Dalje, LVH pogoršava i ishemijsku bolest srca (zbog većeg rada miokarda i veće potrošnje kiseonika), a ishemija dalje pogoršava fibrozu (daljim gubitkom miocita) (28). Progresija LVH kod bolesnika na hemodijalizi je direktno povezana sa rizikom od kardiovaskularnih incidenata i mortaliteta, nezavisno od drugih kofaktora (33, 34).

Zato je uspeh u prevenciji ili korekciji hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi vredan primarni cilj svake kliničke studije (28).

Mnogi autori, naročito ranije, su smatrali da su promene kod hipertrofije leve komore ireverzibilne. U poslednjih 20 godina, ta slika se menja – od povoljnog uticaja

korekcije anemije kod ovih bolesnika, boljeg lečenja hipertenzije, do bolje regulisanog metabolizma Ca i P . *London* sa saradnicima je u svom radu našao da redukcija mase leve srčane komore za 24g, dovodi do smanjenja mortaliteta u 5-godišnjem periodu kod ovih bolesnika, za 28% (35).

Ipak, pokatkad se dešava da stanje hipertrofije miokarda ne bude bolje čak ni posle transplantacije bubrega – smatra se da je ova ireverzibilnost posledica tkivno/vaskularnog nepodudaranja (*miss match-a*), kao i ireverzibilno povećane krutosti aorte (35).

Sa druge strane, jasno je da je jedan od glavnih pokušaja zaustavljanja progresije LVH strogo kontrolisana hipervolemija, odnosno njena korekcija (20, 33, 36, 37, 38).

1.1.3. Dijastolna disfunkcija kod bolesnika na hemodijalizi

Dijastola komora normalno traje 2/3 srčane akcije. Ovo je vreme kada se mahom dešava i perfuzija miokarda oksigenisanom krvlju. Svaki poremećaj rastegljivosti, punjenja ili relaksacije leve komore u ovoj fazi je dijastolna disfunkcija (DD) i ima direktne reperkusije na sam miokard.

Prevalenca DD korelira sa starenjem i hipertenzijom, odnosno LVH, dijabetesom (DM), kao i sa bubrežnom insuficijencijom.

Kod bolesnika na hemodijalizi, pored „tradicionalnih“ faktora rizika za nastanak DD (hipertenzija, starost, LVH, DM), utiču još i poremećaji metabolizma kalcijuma i fosfora, PTH (28), a verovatno i stanja ponavljanih naglih izmena cirkulatorne volemije (takozvanog „ošamućenog“ miokarda karakterisanog segmentnim ispadima kinetike) (39) i mnogi drugi faktori koji se još uvek otkrivaju.

Iako su dijastolna disfunkcija i sistolna insuficijencija po svojoj patogenezi dva odvojena sindroma (40, 41, 42), u kliničkoj praksi se ipak registruju preklapanja, a naročito u dijaliznoj populaciji (42, 43). Tako, 30 do 50% bolesnika sa DD ima, makar i diskretne poremećaje sistolne funkcije, kao što i skoro svi pacijenti sa sistolnom slabošću imaju neki stepen DD (43).

Patofiziologija dijastolne disfunkcije

U dijastoli se komore pune zahvaljujući relaksaciji miokarda, kontrakciji pretkomora i komplijansi i pretkomora i komora. Tu se razlikuju dve faze:

1. Faza ranog punjenja: relaksacija miokarda počinje opuštanjem miofibrila nakon prethodne kontrakcije i ova faza prethodi otvaranju mitralnog zaliska (MV). U ovoj fazi se troši energija, tj. ATP, za aktivno odvajanje kalcijuma iz kompleksa aktin-miozin i za vraćanje kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum. Ova faza se naziva fazom izovolumetrijske relaksacije (IVR). Trajanje IVR (IVRT) se može meriti neinvazivno, ehosonografskim pregledom.

2. Kasnije faze zavise od komplijanse (rastegljivosti), odnosno krutosti komore. Na krutost leve komore utiču njena masa i elastične karakteristike miokarda (ćelijske i vanćelijske komponente). Uvećanje mase LV (LVH) ovde nastaje zbog uvećavanja broja sarkomera u paralelnim nizovima, tako da dolazi do koncentrične LVH. Patohistološka osnova povećane krutosti komora je intersticijska fibroza miokarda. Ona nastaje zbog uvećanja intercelularnog matriksa i kolagena u njemu, kao i zbog smanjene fosforilacije sarkomerskih proteina i promene titina na celularnom nivou (44). Sa pojačanom krutošću komore, brzina protoka krvi u njoj opada. Zato dolazi do ubrzanja rada srca ili pojačanja dijastolnog pritiska punjenja da bi se održao udarni volumen (SV). Pojačanje dijastolnog pritiska punjenja zahteva porast snage kontrakcije leve pretkomore (LA). Dolazi do pseudonormalizacije brzine punjenja, uz produžavanja vremena brzog punjenja. Zbog pojačanog pritiska punjenja prilikom otvaranja MV, LA se postepeno remodeluje i uvećava. Remodelovanje i uvećanje LA je zato marker kako dužine trajanja DD, tako i njene težine. Step en dilatacije LA korelira sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta i to sa srčanom dekompenzacijom, atrijalnom fibrilacijom i ishemijskom bolešću srca (45). Svako uvećanje indeksa zapremine leve pretkomore (LAVI) preko 34 ml/m^2 telesne površine je znak teške dijastolne disfunkcije i nezavisan važan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta (46).

Dijagnostika dijastolne disfunkcije

Sve ove patofiziološke promene je moguće identifikovati i kvantifikovati ehokardiografski, pomoću merenja brzine protoka krvi preko mitralnog ušća *Doppler* sonografijom, zatim tkivnim *Doppler* prikazom (TDI), a u najnovije vreme i merenjem snage torzije (*strain-a*) miokarda.

U fazi ranog punjenja LV, *Doppler*-om se registruje E talas protoka krvi preko mitralnog ušća. On je uzrokovan padom pritiska u LV ispod pritiska u LA i njegova veličina zavisi od razlike ovih pritisaka, komplijanse LV i brzine relaksacije LV.

A talas je izazvan kontrakcijom LA i javlja se odmah posle E talasa. On zavisi od komplijanse LV, pritiska LA i brzine kontrakcije LA. Takođe, oba ova talasa karakteristična za protok krvi u ranoj dijastoli preko mitralnog ušća, zavise i od predopterećenja („preloada“) i postopterećenja srca („afterloada“). Sa smanjenjem LV komplijanse, E brzina pada i odnos E/A se menja. Kada je A talas veći od E, prisutna je DD.

Deceleraciono vreme E talasa je vreme za koje se pritisci u LA i LV izjednače nakon početka E talasa i ono je kraće što je komplijansa LV bolja (normalno iznosi 160–240 ms). Izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT) je period od zatvaranja aortnog zaliska do otvaranja mitralnog. Normalno je 70–90 ms kod odraslih, a produžava se sa smanjenjem komplijanse LV. IVRT zavisi i od srčane frekvence i sistolne funkcije.

Tkivni *Doppler* prikaz (TDI) - Direktno meri brzinu kretanja zida miokarda, prateći signale iz samog miokarda (niske Fr, visoke amplitude), sa lateralne i septalne strane mitralnog anulusa. Razlikuju se sistolni (s') talas, rani dijastolni (e') i kasni dijastolni talas koji je posledica kontrakcije pretkomore (a'). Odnos brzine E talasa preko mitralnog ušća sa e' brzinom kretanja mitralnog anulusa miokarda (E/e' odnos) korelira sa plućnim kapilarnim pritiskom i može poslužiti za neinvazivnu procenu pritiska u LA. Studije su pokazale da je e' marker LV relaksacije, nezavistan od preopterećenja (47).

Tehnika praćenja pojedinih tačaka miokarda (*speckle tracking*) – mogućnost kvantitativne procene tkivne deformacije (*strain-a*) miokarda – pouzdan parametar i sistolne i dijastolne disfunkcije gde korelira sa E/e'.

1.1.4. Arterijska hipotenzija

Snižen krvni pritisak kod bolesnika na hemodijalizi je takođe čest i prediktor je preživljavanja. On može biti prisutan kod ovih bolesnika stalno, tj. i u periodu između dijaliza, kao i u toku same dijalizne procedure.

Interdijalizna hipotenzija

Uzroci za ovu hipotenziju mogu biti pre svega srčano popuštanje, zatim srčane aritmije, kao i autonomna neuropatija. Svi ovi uzroci su u stvari i prediktori lošeg ishoda kod ovih bolesnika, pa ne čudi što studije pokazuju da bolesnici sa hipotenzijom imaju slabije preživljavanje, slično onim bolesnicima (ako ne i više) koji imaju hipertenziju (48).

Intradijalizna hipotenzija

Poznato je da je hemodijaliza često povezana sa hemodinamskom nestabilnošću i da oko 30% HD bolesnika ima bar poneku epizodu ove hipotenzije (49). Ta hipotenzija, uzrokovana prevelikom ili prebrzom ultrafiltracijom dovodi do smanjenja protoka (hipoperfuzije) kroz najznačajnija i najosetljivija vaskularna korita: srce, mozak, creva i bubrega (39) - ako govorimo o rezidualnoj bubrežnoj funkciji to može biti veoma značajno (50).

U slučaju srčanog mišića, ova hipoperfuzija, često udružena sa ishemijom određenog dela miokarda može proći klinički potpuno nezapaženo. Ipak, ona predstavlja prolazni atak tihe ishemije (tzv. „ošamućeni“ miokard - *stunning*). Ponavljana, ova ishemija dalje napreduje u hibernaciju određenog dela miokarda i najzad u nekrozu.

Dalje, ponavljana „tiha“ ishemija može korelirati sa češćim KVS događajima kod ovih pacijenata i može biti okidač za aritmije i iznenadne srčane smrti (51, 39). Najzad, smatra se da može dovesti do sistolne disfunkcije, odnosno smanjenja LVEF (52, 53). Studija *McIntire* i saradnika je pokazala da je *stunning* mnogo češći nego što se očekivalo, pogađajući čak 43 od 70 ispitanika u toj studiji (61%), a što je imalo i veliki prognostički značaj: u narednih godinu dana, njih 12 (28%) je umrlo, a ostali su imali smanjenje segmentne FS, kao i LVEF za 10% (39).

1.1.5. Ishemijska bolest srca kod bolesnika na hemodijalizi

Istraživanja pokazuju da oko 40 % bolesnika na dijalizi ima ishemijsku bolest i da od tog broja opet njih 40 do 50% nema simptome (4, 7, 54).

U stvari, koronarna bolest je kod ovih bolesnika toliko česta, da se dijaliza smatra za jedan od faktora rizika za nju i preporučuje se skrining kod svih bolesnika na dijalizi (7).

I ova bolest kod bolesnika na hemodijalizi ima svoje specifičnosti, tj. može biti posledica kako tradicionalnih faktora (koronarne ateroskleroze), tako i strukturnih i funkcionalnih promena u mikrocirkulaciji i u metabolizmu miokarda.

Sama ateroskleroza kod njih je posledica, opet, sa jedne strane tradicionalnih faktora (starost, pušenje, hiperlipidemija), a sa druge specifičnih, „uremijskih“ (hronična inflamacija, hiperhomocisteinemija, hiperfosfatemija, anemija, nakupljanje inhibitora sintetaze azotnog oksida- asimetričnog dimetilarginina- ADMA i drugi uremijski faktori) (10, 55, 56). Pored klasične ateroskleroze sa plakovima u intimi koronarnih krvnih sudova, ovde se, čak i češće, uočavaju kalcifikacije u mediji, zatim arterije su izdužene i sa multiplim mestima stenoze, kao i sa zahvaćenošću više grana.

Rostand i saradnici su našli i da u 27% slučajeva ishemijska bolest srca kod bolesnika na hemodijalizi nije uzrokovana tipičnom aterosklerozom (57). Smatra se da u tim slučajevima, razloge za ovu bolest treba tražiti u disfunkciji endotela, hiperkoagulabilnosti, poremećaju autoregulacije i redukovanoj rezervi koronarnog protoka (7, 57). Zatim, povećana aktivnost sistema renin-angiotenzin, oksidativni stres, inflamacija i povećana aktivnost simpatikusa u dijaliznih bolesnika takođe imaju udela (7, 10, 39).

Već i u blažim stadijumima hronične bubrežne insuficijencije (HBI), pa i posle transplantacije bubrega, postoji smanjena perfuziona rezerva miokarda. Ovo se javlja i bez evidentne koronarne bolesti, a smatra se da je posledica smanjenog vazodilatatornog kapaciteta koronarnih arterija, zatim već pomenute nesrazmere između veličine miocita, porasta intersticijalnog sadržaja i mikrocirkulacije (58), kao i smanjene komplijanse komora (zbog LVH) i povećane periferne rezistencije i krutosti arterija. Zbog ovih razloga je smanjena i subendokardna perfuzija (52).

Studije su takođe pokazale da ne samo prevelika ili prebrza rata ultrafiltracije, već i da dijalizna procedura, sama po sebi dovodi do smanjenja protoka krvi kroz miokard i ishemije kod nekih pacijenata (52, 53).

I pojava „sleep apnea sindroma“ (a koja je prisutna u 50 do 70% bolesnika na hemodijalizi) može da dovede do ishemijske bolesti miokarda ili njenog pogoršanja, smatra se zbog povećanja oksidativnog stresa, noćne hipoksije, preterane aktivnosti simpatikusa i ubrzanja ateroskleroze (59, 60). Sa druge strane, korekcija hipervolemije kod bolesnika na dijalizi može da popravi i opisani sindrom, pa da i tako utiče na smanjenje rizika od ishemijske bolesti srca (60).

1.1.6. Iznenadna srčana smrt kod bolesnika na hemodijalizi

Kao i mnoge druge kardiovaskularne bolesti, tako je i iznenadna (nagla) srčana smrt (NSS ili SCD na engleskom) mnogo češća kod bolesnika na dijalizi (uzrok smrti kod 25 do 29% ovih bolesnika, odnosno 58% svih kardiovaskularnih smrti kod njih) i u njenoj patofiziologiji učestvuju klasični i specifični, uremijski činioci (61, 62).

Za razliku od SCD u opštoj populaciji, koja nastaje uglavnom na terenu oslabljene sistolne funkcije srca, kod bolesnika na dijalizi, to se u 70% slučajeva dešava uz očuvanu globalnu sistolnu funkciju, a na terenu hipertrofije i fibroze miokarda (28, 51, 63). SCD je kod HD bolesnika oko 6 puta češća nego kod ljudi sa normalnom bubrežnom funkcijom, a duplo je veća nego kod osoba u IV stadijumu HBI (64).

Kompleksni i brojni su faktori koji se okrivljuju za ovako veliki broj iznenadne srčane smrti kod bolesnika na hemodijalizi:

- Kapilarno-miocitna nesrazmera
- Poremećaji elektrolita i sekundarni hiperparatiroidizam
- Ponavljana oštećenja miokarda zbog hipoperfuzije u toku samih dijaliznih tretmana izazvane prevelikom ili prebrzom ultrafiltracijom ili ponavljanim “ošamućenim” stanjem miokarda (65), ali i samim dijaliznim procedurama (53)

- Aritmije
 - Posle duge (vikend) pause (66)
 - Zbog hiper- ili hipokalemije (67)
 - Zbog preniske koncentracije K i Ca u dijaliznoj tečnosti (68)
 - Zbog brze ultrafiltracije.

Jedan od najvažnijih prognostičkih parametara za SCD je progresivno povećanje mase leve komore tokom vremena (28, 69).

1.2. Poremećaji balansa tečnosti kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi

Kardiovaskularne bolesti kod dijaliznih bolesnika pokazuju kompleksnost uzroka i posledica su različitih kombinacija navedenih poremećaja. Jedan od uzroka koji se više puta ponavlja jeste hipertrofija miokarda, a ona je često posledica hronične hipervolemije kod ovih bolesnika. Sa druge strane, ispitivanja su pokazala i da neadekvatno procenjena, odnosno prevelika, ili prebrza ultrafiltracija tokom hemodijalize, takođe ima veoma loše posledice po miokard. Jasno je da jedna objektivna metoda kojom bi volemija mogla da se kvantifikuje i da se individualno prema tome podesi dijalizni tretman, jeste sušta potreba.

Tehničko objašnjenje: Strogo gledano, termin hiperhidratacija (višak vode), odnosno hipohidratacija (manjak vode) se odnose samo na povećanje ili smanjenje količine čiste vode u organizmu, dok se hipervolemija (višak tečnosti) i hipovolemija (manjak tečnosti) odnose na stanje tečnosti (tj. vode i elektrolita) u organizmu (70). U praksi i u literaturi se ovi termini ipak često koriste kao sinonimi, pa će to i ovde biti slučaj.

1.2.1 Standardna klinička procena volemije

Tradicionalna procena stanja volemije u organizmu se zasniva na kliničkom pregledu i simptomima - smatra se da pacijent koji nema povišen pritisak, kao ni periferne edeme, ali ni znake i simptome srčanog popuštanja (dispneju), nema ni viška vode. Problem je u tome što se periferni otoci ispoljavaju tek kada je ta hipervolemija u intersticijumu preko 2,5 do 3 litra (71). Osetljivost pregleda se popravlja ako se uradi kompletan

klinički pregled - provera pritiska u jugularnim venama, fizikalni nalaz na plućima (72), ali to iziskuje dodatno vreme i opet ne mora da ukaže na prikrivenu hipervolemiju, niti moguću preveliku postdijaliznu hipovolemiju (73). Dalje, hipertenzija, ne mora uvek da bude znak hipervolemije, tj. ona može da potiče i od povećane krutosti arterija, pri čemu dalja redukcija volemije može da ugrozi koronarnu perfuziju (74). Takođe, grčevi u mišićima u toku dijalize ili intradijalizna hipotenzija, ne moraju da budu znaci apsolutne hipovolemije - moguće je da se radi o isuviše brznoj ultrafiltraciji tokom hemodijalize, koja prevazilazi brzinu dopune cirkulatorne tečnosti iz intersticijuma (75).

1.2.2. Dodatne metode procene volemije

Merenje širine donje šuplje vene

Širina donje šuplje vene (*Vena Cava Inferior*, VCI) određena ultrazvučnim pregledom, u njenom proksimalnom delu, trebalo bi da daje indirektno uvid u pritisak u desnoj pretkomori, odnosno u cirkulatornom volumenu krvi. U literaturi se navodi da indeks ove širine (VCI_e; količnik dijametra VCI u ekspirijumu i telesne površine, BSA) veći od 11,5 mm/m² korelira sa srednjim pritiskom u desnoj pretkomori većim od 7mmHg, odnosno sa značajnom hipervolemijom, dok ovaj indeks manji od 8 mm/m² korelira sa značajnom cirkulatornom hipovolemijom (76, 77).

Problemi sa ovom metodom su:

1. nije potpuno standardizovana- neki autori mere prečnik donje šuplje vene pri mirnom disanju (77), dok drugi koriste trenutke maksimalnog inspirijuma i ekspirijuma (78) ili kratak „šmrk“ tokom udisaja (79)
2. ovom metodom se daje procena samo intravaskularnog statusa, tj. cirkulatorne ali ne i ukupne volemije, jer do „vaskularnog popunjavanja“ tečnošću iz intersticijuma dolazi najmanje za 1 do 2 sata posle dijalize, pa i kasnije (77, 80, 81, 82)
3. stanja trikuspidne regurgitacije, hipoalbuminemija ili sepsa (sa kapilarnim „curenjem“ u intersticijum) smanjuju senzitivnost metode (73, 80)

Rentgenski snimak srca i pluća

Ova metoda je visoko specifična za stanja hipervolemije, a najčešće se zapažaju: dilatirani krvni sudovi u gornjim lobusima, uvećano srce, intersticijalni edem, uvećana plućna arterija, pleuralni izliv, alveolarni edem, prominentna gornja šuplja vena i Kerlijeve linije. Problem je što nekada prođe i nekoliko sati dok se ove promene ne ispolje na rentgenskom (RTG) pregledu. U 20 do 40% slučajeva hipervolemije, RTG promene izostaju (83).

Senzitivnost dalje opada zbog lošeg stanja bolesnika (koji ne može da stoji) ili neadekvatne tehnike snimanja (portabl aparati).

Takođe, ovom metodom se ne može odrediti stanje hipovolemije.

Najzad, ovo snimanje izlaže pacijenta dodatnom jonizovanom zračenju i ne može se često ponavljati.

Ipak, kada se na RTG snimku nađu promene koje su znak hipervolemije, onda to može imati i veoma ozbiljan prognostički znak: u opštoj populaciji, kardiotorakalni indeks > 60% je važan prognostički znak - predstavlja veliki rizik za mortalitet u sledećih 5 godina (83).

Ultrazvučni pregled pluća

Ovo je metoda o kojoj se danas dosta govori i očekuje se da može da znatno doprinese u proceni stanja volemije i ozbiljnosti eventualno nađene hipervolemije. Ona je dobre osetljivosti za otkrivanje zastoja na plućima i pre kliničke slike, i dobro korelira sa sistolnom funkcijom srca, ali ne mora uvek da korelira sa generalnom hipervolemijom. Naime, moguće je da se radi i o povećanoj propustljivosti pluća zbog nekog uremijskog toksina (84), pa zato ne dolazi uvek do poklapanja sa određivanjem suve težine bioimpedantnom spektroskopijom (85).

Pregled zahteva dobru obučenost, zavisi od ispitivača (subjektivan je) i traje od 6 do 15min (pregleda se 28 sektora i sabira se broj znakova „kometa“ koje se uoče pri pregledu) (86).

Metoda ima manju specifičnost kada su u pitanju gojazni pacijenti, kao i oni sa fibrozom pluća ili sa edemom potkožnog tkiva (87). Ona ne daje podatke o kriterijumu za hipovolemiju, niti pruža kvantitativan predlog kolika bi težina kod pacijenta trebalo

da bude. Očekivanja su da bi mogla da ima veliki prognostički značaj kod bolesnika na dijalizi i u toku su prospektivne studije u ovom smislu (85, 88).

Monitoring hematokrita

Ovo je metoda pri kojoj se optičkim instrumentom određuje stanje hematokrita i plazme u očitanoj uzorku krvi. Na ovaj način se dobijaju podaci o trenutnom stanju intravaskularne volemije, ali ne i o stanju ukupne ekstracelularne količine tečnosti (89). Studije su pokazale da je dobar za procenu i kontrolu brzine ultrafiltracije kod pojedinih bolesnika i u tom smislu bi mogao da posluži u prevenciji intradijalzne hipotenzije (90). Ova metoda, međutim, ne može da pruži odgovor kada je u pitanju kvantitativno određivanje postdijalzne težine (90).

Kardiobiomarkeri

C reaktivni protein (CRP) je dobro poznati marker akutne inflamacije, ali takođe korelira i sa stanjima hronične inflamacije kojoj po nekim autorima pripada i stanje hronične hipervolemije kod bolesnika na dijalizi. U pojedinim radovima, naime, vrednost CRP korelira sa prečnikom VCI kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi ili sa ekstracelularnom volemijom određenom bioimpedantnom spektroskopijom (91, 92, 93). Kao objašnjenje za ovu povezanost hronične inflamacije i hipervolemije, spekuliše se sa edemom creva u ovim stanjima i oslabljenom barijerom prema crevnim endotoksinima (94). Vrednost CRP-a, odnosno njegove novije, osetljivije varijante, *high sensitive* CRP- a (hs-CRP), jeste parametar inflamacije i može da ima prognostički značaj kod bolesnika na dijalizi, ali nije specifična za stanje volemije kod ovih bolesnika.

Natriuretski peptidi se oslobađaju u krvotok kao posledica istezanja miocita u atrijumu (atrijalni natriuretski peptid, ANP), odnosno u komorama (moždani natriuretski peptid, BNP) i deluju na bubrege dovodeći do natriureze, pojačane glomerulske filtracije i indirektno, preko snižavanja renina i angiotenzina II, do vazodilatacije. U opštoj populaciji ovi peptidi su odlični markeri srčane slabosti i imaju veliki prognostički značaj. I kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi, nivo natriuretskih peptida u krvi (ali sa višim *cut-off*-om) korelira sa srčanom

insuficijencijom, kao i sa progresijom bubrežne insuficijencije u tzv. „kardiorenalnom sindromu“. Kod bolesnika na dijalizi, nivo natriuretskih peptida korelira sa hipervolemijom, ali i sa hipertrofijom miokarda i dijastolnom disfunkcijom. Smatra se da je pouzdaniji marker u ovoj grupi pacijenata biološki neaktivni N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), koji je veći peptid od BNPa i sa skoro šest puta dužim poluživotom, odnosno da ukazuje na dugotrajnije i značajnije hemodinamske promene (95). Ovaj biomarker dobro korelira sa rizikom od mortaliteta kod bolesnika na dijalizi (96, 97). Pokazalo se, međutim, da jedno merenje NT-proBNPa nije pouzdan parametar stanja volemije, jer zavisi kako od volemije, tako i od stepena oštećenja miokarda (98). Serijsko praćenje ovog markera, može dobro da korelira sa stanjem volemije procenjenim bioimpedancom (97).

Srčani troponini T i I su poznati kardiološki biomarkeri koji ukazuju na oštećenje miokarda, ali su kod bolesnika na hemodijalizi, često i nespecifično povišeni. To naročito važi za troponin T (TnT). U velikoj prospektivnoj studiji, od 733 asimptomatska bolesnika, čak njih 82% je imalo povišenu vrednost TnT, dok je troponin I (TnI) bio povišen kod 6%. Postoje radovi gde vrednost TnT korelira sa stanjem volemije kod bolesnika na dijalizi (99). Istovremeno, povišena vrednost TnT je imala veliki prognostički značaj, povezan kako sa kardiovaskularnim, tako i sa opštim mortalitetom kod ovih bolesnika (100, 101, 102).

Problemi sa korišćenjem ovih kardioloških biomarkera, NT-proBNPa i TnT-a, u proceni stanja volemije kod bolesnika na dijalizi su njihova visoka cena, još uvek prisutan nedostatak jasnog kriterijuma normalnog opsega kod bolesnika na hemodijalizi i slaba specifičnost (37, 100, 103, 104, 105).

1.2.3. Bioimpedantna spektroskopija

Bioimpedanca (ili bioimpedansa) predstavlja ukupni otpor tkiva i tečnosti protoku mikroamperazne naizmenične struje kroz telo. Ovaj otpor se sastoji iz dve komponente: rezistencije (rezistencije) tečnosti (i u njoj rastvorenih elektrolita i supstanci) i reaktancije (reaktancije) ćelijskih membrana različitih tkiva.

Načelno, pri veoma niskoj frekvenci, struja će prolaziti samo kroz vanćelijski prostor, dok se ćelijske membrane ponašaju kao kondenzatori. Pri veoma visokoj frekvenci, kapacitivnost ćelijskih membrana je zasićena i struja prolazi i kroz unutarćelijski i kroz vanćelijski prostor. Na osnovu izmerene reaktance (koja je direktno srazmerna masi živih ćelija nemasnog tkiva u organizmu) i rezistencije (koja je obrnuto proporcionalna količini tečnosti između dve elektrode prislonjene na kožu) može se, indirektno, zaključiti o stanju hidriranosti (106).

Do pre dvadeset pet godina uglavnom su se koristili aparati sa mogućnošću analize bioimpedance jednofrekventne struje (BIA metoda), koji su davali procenu o ukupnoj količini tečnosti u organizmu (TBV), a onda na osnovu antropometrijskih merenja o ICV i ECV. Ta merenja su i u zdravoj populaciji imala preveliku standardnu grešku (od 1,4 do 3,5L), a pogotovu nisu bila pouzdana kod bolesnika, sa nestabilnim i često promenljivim odnosom ECV i ICV (107, 108). Malo kasnije, pokušalo se sa vektorskom analizom bioimpedance kod primene jednofrekventne struje (BIVA metoda) i tako se dobijao prvi utisak o hidriranosti, ali ne i kvantitativni podatak o količini viška ili manjka tečnosti u organizmu (89, 106).

Tek je primenom multifrekventne (spektroskopijske) bioimpedance (bioimpedantne spektroskopije, BIS) bilo moguće dobiti pouzdane i lako reproducibilne rezultate merenja pojedinih odeljaka tečnosti u organizmu.

Postoje dve metode koje rade na principu BIS. Jedna je tzv. "BIS celog tela", gde se elektrode postavljaju na zglob šake i stopala sa iste strane tela i uz pomoć odgovarajućih matematičkih i fizioloških modela tkiva, dobijaju podaci o masi suvog (nemasnog) i masnog tkiva, o ukupnoj količini vode u organizmu (TBV) i o količini vode u ćelijama ovih tkiva, tj. o izmerenoj vanćelijskoj vodi (ECV) i o unutarćelijskoj vodi (ICV) (106, 109, 110). Potencijalni problem kod ove metode su ekstremno gojazni pacijenti, naročito oni sa abdominalnim tipom gojaznosti, kod kojih su telesna geometrija i telesna gustina drugačiji, pa podaci dobijeni BCM-om nisu uvek dovoljno pouzdani, tj. mahom pokazuju veću hipervolemiju od realne, čak i uz korekcije matematičkog modela u BCM-u (107, 109, 111).

Druga metoda bioimpedantne spektroskopije je segmentna BIS, kojom se mere odvojeno količine vode u ekstremitetima i trupu, ponekad i sa osam elektroda, koja je dosta precizna, ali pregled duže traje i u praksi nije pokazala neku prednost u odnosu na

BIS celog tela. Segmentna bioimpedanca ima svoje mesto u kliničkim ispitivanjima, kao i kada je potrebno praćenje hidratacije u toku dijalize u realnom vremenu, jer se njome može odrediti tačno kada je uspostavljena normovolemija u toku jedne hemodijalizne sesije (106, 112).

Aparat koji radi na principima bioimpedantne spektroskopije celog tela i čija je pouzdanost proverana, kako u merenjima količine tečnosti, tako i u proceni telesnog sastava, jeste *Body Compositon Monitor* (BCM) proizvođača *Fresenius Medical Care* (113, 114, 115). Rezultati koji su dobijeni pomoću BCM-a su najpre upoređeni sa referentnim „zlatnim metodama“ za određivanje: TBV u organizmu (radio izotopskom metodom pomoću deuterijuma), ECV (dilucionom metodom pomoću natrijum bromida), ICV (pomoću radioaktivnog izotopa kalijuma) i mase masnog i nemasnog tkiva (pomoću dvostuko-energetske apsorpcimetrije X zraka – DEXA metode) (116). Dodatno je aparat validiran i poređenjem rezultata ovih merenja sa detaljnom kliničkom procenom viška tečnosti kod bolesnika na dijalizi, kao i poređenjem sa ostvarenom ultrafiltracijom tokom dijalize (116, 117).

Aparat BCM za merenje koristi multifrekventni opseg struja (50 različitih frekvenci, od 5 do 1000 kHz). Iz podataka o izmerenoj ECV i očekivanoj normalnoj ECV za osobu određenog telesnog sastava i uzrasta, dobija se podatak o višku tečnosti u ECV (109, 110). Ovako procenjen višak ECV i njegova redukcija odlično koreliraju sa regulacijom visokog krvnog pritiska kod većine bolesnika na dijalizi (78).

Prednost ove metode je što daje kvantitativne podatke o optimalnoj („normalnoj“) količini tečnosti u organizmu i o trenutnoj, izmerenoj količini tečnosti (112). Na taj način, metoda bi mogla da pomogne ne samo u određivanju „suve“ težine u ovoj populaciji, već, kao deo kliničkog algoritma, i da posluži za duže očuvanje rezidualne bubrežne funkcije (118).

Ranije je postojala dilema da li nestabilan elektrolitski sastav koji je karakterističan za ovu populaciju, kao i anemija, tj. niži broj crvenih krvnih zrnaca u cirkulaciji, mogu uticati na tačnost merenja (111), ali su kasnija istraživanja pokazala da pomenuti faktori ne utiču na kvalitet i pouzdanost merenja (37, 38, 115). Drugi problem je već naveden – metoda ne daje dovoljno pouzdane podatke kada su u pitanju ekstremno gojazni pacijenti, odnosno promenjene telesne geometrije. Potencijalan problem je i to što ovo

merenje zahteva stabilne, mirne uslove- ukoliko se pregled vrši posle jela ili neposredno posle promene položaja tela ispitanika, rezultati neće biti pouzdani jer dolazi do preraspodele ekstraćelijske tečnosti u trup (posle jela), odnosno u noge (posle ustajanja) (112). Takođe, promene u temperaturi kože ili tela mogu dovesti do većih odstupanja u merenju- promena telesne temperature za 1°C uzrokuje promenu od 2% u rezistenci, a to je oko 0,34L ECV-a i 0,5L ICV-a ako se radi o prosečnoj osobi od 70kg (111). Dalje, moguće greške pri unosu podataka o telesnoj visini, mogu da utiču na tačnost merenja – oko 140 ml ECV i 210 ml ICV na svakih 1cm visine, dok su kod pogrešno unete težine te greške znatno manjeg praktičnog značaja.

U poređenju sa drugim, „ne-standardnim“ metodama određivanja volemije, primena BIS daje najprecizniju procenu stanja volemije, u odnosu na merenja VCI i procene promene volumena krvi (78).

Rezultati volemije određene BIS-om dosta dobro koreliraju sa NT-proBNP i donekle sa VCI merenjem, kao i sa UZ pluća. Izostanak bolje povezanosti rezultata merenja dobijenih BIS-om i VCI se može lako objasniti činjenicom da merenje VCI pokazuje samo intravaskularnu komponentu volemije, pa tako izostaje njena korelacija sa opštom hipervolemijom ne samo kod bolesnika na dijalizi, već i recimo u nefrotskom sindromu (119). Ultrazvučni pregled pluća, kao što je već rečeno, ne mora da se poklapa sa generalnom hipervolemijom i on govori o rasporedu tečnosti u plućima.

Bilo kako bilo, jedino BIS daje kvantitativne mere normovolemije, hiper- i hipovolemije i doprinosi u vođenju daljeg stanja volemije kod ovih bolesnika. Dalje, BIS može da prati promene u hidrataciji nakon neke sprovedene intervencije, kao i da prepozna da je kod bolesnika došlo do smanjenja normalne količine tečnosti zbog gubitka mišićne mase što bi možda klinički prošlo nezapaženo i dovelo do teže hiperhidratacije (106).

Prekretnicu u kliničkoj primeni metode bioimpedantne spektroskopije za određivanje stanja volemije kod bolesnika na hemodijalizi su predstavljale dve kliničke studije objavljene 2009. godine. One su pokazale da:

- 1) hipervolemija pre dijalizne sesije veća od 15% njihove normalne ekstracelularne tečnosti (a to je oko 2,5L kod prosečne osobe od 70kg) korelirala sa dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda tokom 3,5 godišnjeg perioda praćenja, u

odnosu na one pacijente kod kojih je ova predijalizna hipervolemija bila manja (120).

- 2) redukcija ove „kritične“ hipervolemije može i u uslovima redovne standardne kliničke kontrole pacijenata na hemodijalizi, popraviti kontrolu hipertenzije kod ovih bolesnika, smanjiti broj lekova za pritisak koje uzimaju i popraviti ejectionu frakciju njihove leve komore (115).

Na osnovu tih studija, tim eksperata iz *Fresenius Medical Care*-a je razvio koncept Aktivne kontrole stanja volemije (na engleskom, *Active Fluid Management*, AKV) kod bolesnika na dijalizi.

Suština tog koncepta je da se na osnovu merenja volemije metodom BIS, pomoću BCM aparata, odredi individualno suva težina kod bolesnika i da se postepeno oni pacijenti koji su bili u „kritičnoj“ hipervolemiji (preko 15% njihove ekstracelularne tečnosti) uvedu u ovaj poželjan nivo volemije, odnosno da se što više pacijenata na dijalizi održava u ovom rangu hipervolemije, sa pretpostavkom da će se tako povoljno uticati na njihov morbiditet i mortalitet.

Još uvek su, međutim, retke randomizirane prospektivne studije koje bi potvrdile da upotreba BCMa, odnosno koncepta AKV poboljšava kardiološki status dijaliznih bolesnika, kao i da povoljno utiče na njihov kvalitet života (38, 121, 122).

1.3. KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI VEZAN ZA ZDRAVLJE

Uz razvoj lečenja terminalne bubrežne insuficijencije dijalizom, vremenom se pojavila i potreba da se više sazna i o tome kako pacijenti doživljavaju lečenje koje dobijaju, odnosno kako to lečenje utiče na kvalitet života ovih bolesnika. Nekim bolesnicima na lečenju dijalizom je kvalitet života bitniji od preživljavanja (“kvantiteta” života) (80). Instrumenti za merenje kvaliteta života su pružili priliku da se kvantifikuju i bolje shvate pojedini problemi koje pacijenti imaju i da se zatim pokušava različitim merama popraviti ono što je kritično. Pokazalo se i da pojedini parametri kvaliteta života ovako dobijeni imaju veliki prognostički značaj u pogledu rizika za mortalitet i hospitalizacije (123, 124). Razvijeno je više ovakvih instrumenata koji se zasnivaju na upitnicima koje

pacijenti popunjavaju. Jedan od najčešće korišćenih i najviše preporučenih za bolesnike na dijalizi je kratak upitnik o zdravlju povezanom sa bolešću bubrega (KDQOL-SF upitnik) (125, 126). Upitnik se sastoji od 79 pitanja koja se odnose na 19 zdravstvenih domena (skala), a ovi domeni dalje daju podatke o 4 dimenzije zdravlja: fizičkom, mentalnom, problemima vezanim za bolesti bubrega i zadovoljstvo pacijenta (127, 128). Svaki domen se skoruje, od 0 do 100, pri čemu veći skor predstavlja bolje zdravstveno stanje u tom domenu. Ovaj upitnik, preveden i prilagođen je sa uspehom i kod nas je korišćen u više studija (128, 129, 130, 131).

Svakako da na kvalitet života utiče sam postupak specifičnog lečenja kakvo predstavlja hemodijaliza. Prvih decenija primene ove metode, neretko su pacijenti opisivali svoje stanje, naročito posle dijaliznog tretmana, kao toliko teško da “bolje da su umrli”. Prevelika ili prebrza ultrafiltracija, pad krvnog pritiska, grčevi u toku ili posle dijalize samo su neki od dobro poznatih problema koji se mogu desiti kod bolesnika na hemodijalizi. Kvalitet života je ušao i u jednu od definicija “suve” težine, gde se ona definiše kao ona najniža postdijalizna težina do koje se stiže postepeno i pri kojoj pacijent ima najmanje simptoma hipo- ili hipervolemije (132). Zato se može reći i da optimalna suva težina predstavlja parametar dobrog kvaliteta života (80).

2. CILJEVI RADA

1. Primarni cilj: Promene u srčanoj funkciji i morfologiji miokarda i u nivoima kardioloških biomarkera, na početku i na kraju studije u grupi bolesnika kod koje je primenjen koncept AKV i BIS (Aktivna grupa) u odnosu na Kontrolnu grupu bolesnika.

2. Sekundarni ciljevi:
 - Poređenje parametara kvaliteta života povezanog sa zdravljem (procenjenih anketom) na početku i na kraju studije u Aktivnoj u odnosu na Kontrolnu grupu bolesnika
 - Poređenje incidence intradijaliznih neželjenih događaja na početku i na kraju studije u ove dve grupe ispitanika
 - Uticaj primene koncepta AKV i BIS na hipertenziju
 - Uticaj primene koncepta AKV i BIS na očuvanje diureze u posmatranim grupama ispitanika
 - Morbiditet i mortalitet bolesnika u periodu kliničkog praćenja do 36 meseci po završetku studije

3. MATERIJAL I METODE

3.1. BOLESNICI

Za ovu prospektivnu randomizovanu studiju je anketirano 136 bolesnika sa redovnog programa lečenja hemodijalizama u KBC Zvezdara, u periodu od februara 2013. do avgusta 2014. godine. Protokol studije je odobren od strane Etičkih komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“. Svi učesnici u studiji su dali pisanu saglasnost za učešće u njoj, a nakon informisanosti o svrsi, načinu izvođenja i značaju studije.

Ispitanici su kodirani i zatim randomizovani u dve grupe, u odnosu 1:1. Za randomizaciju je korišćen online program koji je dostupan na Web adresi <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm>.

Tako dobijena online lista sa randomizovanim brojevima je zatim kopirana u Excel program na ličnom kompjuteru (jer se online svaki put generišu druge vrednosti i raspored brojeva).

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili sledeći:

- Pacijenti na hroničnom programu hemodijalize kojima do ove studije određivanje stanja volimije BIS metodom nije rađeno
- Stariji od 18 godina
- Na dijalizi duže od 3 meseca
- Sa AV fistulom ili AV graftom kao pristupom za dijalizu
- Kojima je brzina krvne pumpe najmanje 220 ml/min
- Koji idu 3 puta nedeljno na dijalizu

Kriterijumi za neuključivanje u studiju su bili sledeći:

- Atrijalna fibrilacija
- Teška bolest srčanih zalistaka
- Prethodno utvrđena koronarna bolest
- Infiltrativne miokardiopatije

- Cerebrovaskularni incidenti
- Ekstremna gojaznost (indeks telesne mase preko 40 kg/m²)
- Teška pridružena oboljenja: maligniteti, neregulisani dijabetes (definisan kao jutarnja glikemija >10mmol/l), nekontrolisane infekcije, krajnji stadijum srčane, plućne ili jetrine insuficijencije
- Nemogućnost dobijanja odgovarajućih Doppler ehokardiografskih merenja
- Trudnoća.

Od anketiranih pacijenata, 83 je ispunjavalo kriterijume i oni su uključeni u studiju. Period kliničkog praćenja je iznosio 9 meseci.

3.2. ODREĐIVANJE VOLEMIJE BIS-OM I PRIMENA AKV

Određivanje stanja hidratacije (volemije) je rađeno metodom bioimpedantne spektroskopije, pomoću aparata: *Body Composition Monitor* (BCM) proizvođača *Fresenius Medical Care*. Ovo merenje su radili medicinski tehničari iz Centra za dijalizu KBC „Zvezdara“ koji su pre studije uradili posebnu obuku za korišćenje aparata. Ovo merenje je vršeno pred redovnu dijaliznu proceduru, pored bolesničkog kreveta, sa bolesnicima u ležećem položaju, na ravnom i nakon mirovanja od 5 minuta. Ruke i noge bolesnika pri merenju su odmaknute od trupa, elektrode su stavljane na zglob šake ruke na kojoj nije AV fistula i na istostrano stopalo.

Grupe ispitanika u studiji su činili:

- 1. grupa bolesnika** (Aktivna grupa): pacijenti kod kojih je “suva” telesna težina određivana prema izmerenim BCM vrednostima i prema konceptu aktivne kontrole volemije (AKV), a uz poštovanje standardne kliničke procene.

Da bi se prevazišao problem merenja hidratacije BCM modulom uoči različitih nedeljnih dijaliznih sesija (a što utiče na različite stepene hipervolemije kod određenog

ispitanika), algoritmom je predviđeno da se u proceni ove hipervolemije (OH) koristi prosečna nedeljna OH (na engleskom, *Average Weekly Overhydration*, AWOH). Ona predstavlja prosečnu OH na 3 dijalize: na dan BCM merenja, kao i uoči prethodne dve dijalize (izračunava se kao razlika telesne težine (W) na uključenju na dijalizu i BCM-om predložene normalne težine - NW):

$$OH_{D-1} = W_{D-1} - NW;$$

$$OH_{D-2} = W_{D-2} - NW;$$

gde D-1 i D-2 onačavaju dve dijalizne procedure pre dijalize (D) na kojoj je rađeno BCM merenje.

AWOH je onda jednak proseku ove 3 hipervolemije: $(OH_{D-2} + OH_{D-1} + OH_D)/3$.

AWOH (koji je dat u litrima) se dalje normalizuje prema izmerenoj vanćelijskoj tečnosti (ECV) da bi bio objektivan parametar hipervolemije nevezan za telesnu težinu ili telesni sastav.

Prosečna nedeljna relativna hipervolemija (*Average weekly relative OH - Av_ROH*) je dakle: $AWOH/ECV$ (u procentima).

Post-dijalizna hiper- ili hipovolemija (postOH) se izračunava iz telesne težine izmerene posle dijalize (W_{postHD}):

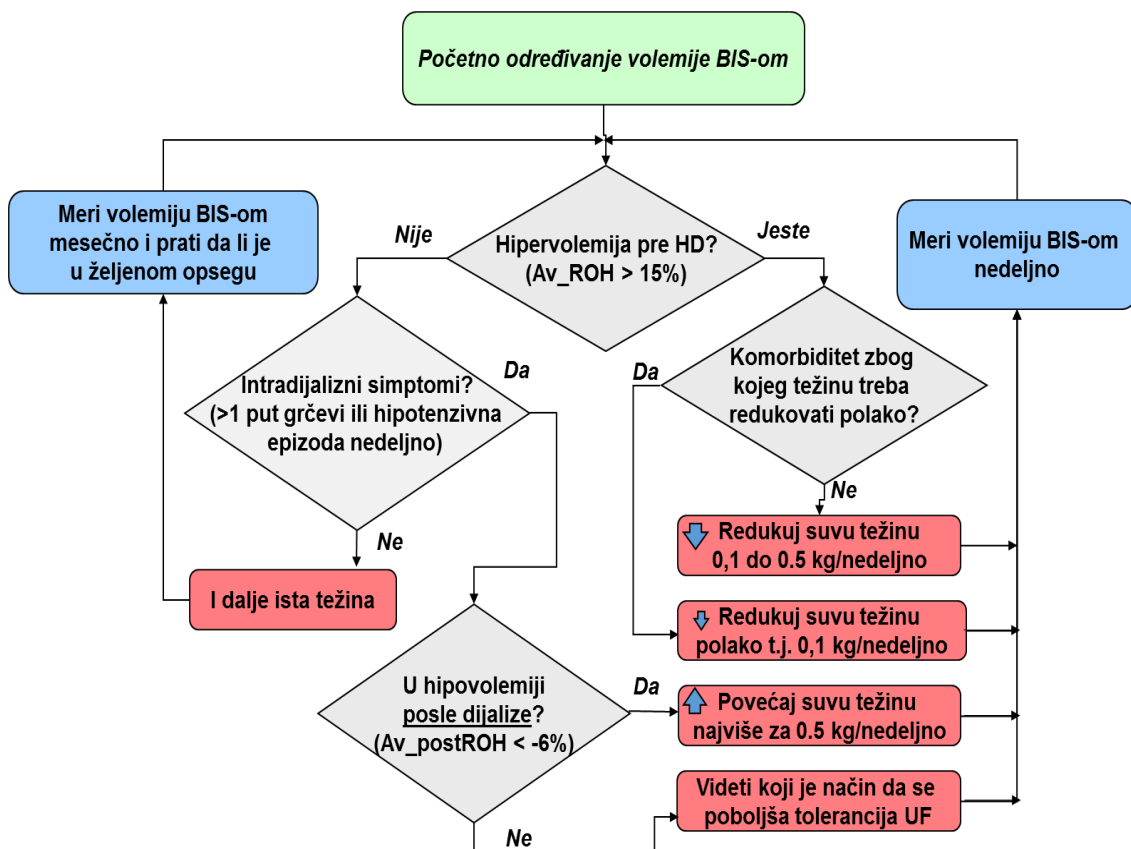
$$postOH = NW - W_{postHD}$$

Prosečna relativna postOH (*Average relative postOH - Av_postROH*) je onda:

$$(OH_{D-2} + OH_{D-1} + OH_D)/(3 * ECV) - \text{u procentima.}$$

Koncept aktivne kontrole stanja volemije (AKV) ima za cilj da “drži” predijaliznu hipervolemiju kod pacijenata u Aktivnoj grupi ispod 15% Av_ROHa, pošto se ova vrednost smatra rizičnom za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Post-dijalizni Av_ROH manji od -6% je uzet kao kriterijum dehidracije ispod kojeg ne bi trebalo ići, prema ranijim studijama, da bi se izbegli simptomi hipovolemije i slabiji kvalitet života i da bi se rezidualna bubrežna funkcija kod ovih bolesnika što duže očuvala, iako čvrstih dokaza za baš ovaj nivo dehidracije nema (38, 114, 120, 133).

Koncept AKV i njegov algoritam (134) su dati na Slici 1.



Slika 1. Algoritam aktivne kontrole volemije (AKV) uz primenu bioimpedantne spektroskopije (BIS)

- 2. grupa bolesnika** (Kontrolna grupa): kod ovih bolesnika je “suva” telesna težina određivana na osnovu kliničke procene ordinirajućih lekara. I ovim pacijentima je vršeno određivanje stanja hidratacije BCM modulom jednom mesečno, ali ordinirajući lekari nisu bili upoznati sa rezultatima ovih merenja.

3.3. TRANSTORAKALNA EHOKARDIOGRAFIJA

Ehokardiografski pregledi su rađeni na početku i na kraju studije (t.j. 9 meseci nakon uključenja) u dan između dijaliza da bi se izbegao uticaj ultrafiltracije ili predijalizne hipervolemije na ova merenja, kao što je preporučeno (135).

Preglede je radila kardiološkinja koja nije znala kojoj grupi (Aktivnoj ili Kontrolnoj) koji pacijent pripada.

Ehokardiografska merenja su rađena pomoću ultrazvučnog aparata *Toshiba ARTIDA Aplio* uz korišćenje fazne multikrekventne sonde (2-4.2 MHz) za kardiološke preglede i u skladu sa preporukama Evropskog i Američkog društva za ehokardiografiju (136).

Koristeći M- mod prikazivanja, mereni su prečnik leve komore na kraju dijastole (LVEDD) i na kraju sistole (LVESD), kao i debljine septalnog dela i zadnjeg zida leve komore u dijastoli (IVST, odnosno PWT). Relativna debljina zida (RWT) je računata pomoću standardne formule

$$RWT = 2 \times PWT / IVEDD.$$

Zapremine leve komore (LV) u dijastoli (LVEDV) i u sistoli (LVESV) su merenje korišćenjem modifikovane Simpsonove metode iz apikalnog 4-komorskog i 2-komorskog „preseka“ i indeksirani su u odnosu na telesnu površinu (BSA) - LVEDVI i LVESVI i ejekciona frakcija leve komore (LVEF) je izračunata. Za normalnu vrednost LVEF je smatrana ona koja je bila $\geq 50\%$ (46, 137). Slična metoda – apikalno 4-komorsko i 2-komorsko obeležavanje ivica endokarda je korišćeno za računanje zapremine leve pretkomore (LAV) i indeksa leve pretkomore (LAVI = LAV/BSA) (136).

Masa leve komore (LVM) je računata pomoću *Devereux*-ove formule (138) i indeksirana je na dva načina: prema BSA (LVMI) i prema telesnoj visini (h) stepenovanoj na 2,7 stepen ($LVMi^{2.7}$) (26, 139). Hipertrofija leve komore (LVH) je definisana na osnovu $LVMi^{2.7}$ većeg od $48g/m^{2.7}$ za muškarce, odnosno $44g/m^{2.7}$ za žene (28).

Mereni su sledeći parametri dijastolne funkcije leve komore: vršna brzina ranog E talasa (E), kasnog A talasa (A), lateralne i medijalne brzine e' talasa na mitralnom anulusu (e'lat i e'med), kao i odnos E/A i E/e'. Parametar, tj. odnos E/e' je smatran i kao indirektni pokazatelj pritiska u levoj komori na kraju dijastole (140).

Kriterijumi za dijagnozu dijastolne disfunkcije su sledeći – bilo koji iz navedene 3 grupe (adaptirano prema *Pecois-Filho*- u) (141): Odnos $E/A < 0.8$ ili > 2 ; $e' \geq 8$ cm/s; prosečan $E/e' \geq 8$; $LAVI > 34$ ml/m²).

Za procenu strukture i funkcije desne komore (RV) korišćena su sledeća merenja: dimenzije RV na 4-komorskom preseku, kretanje trikuspidnog prstena u sistoli (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE), sistolni pritisak u desnoj komori (RVSP ili SPDK) i trikuspidna regurgitacija (136).

Merena je i donja šuplja vena (VCI). Na kraju ehokardiografskog pregleda, sa pacijentom u supinacionom položaju i unutar 2,5cm od spoja VCI i desne pretkomore je meren njen anteroposteriorni dijametar (142). Tokom mirnog disanja, snimljen je zapis i onda su iz snimljenih petlji izmereni maksimalni (VCI_e) i minimalni (VCI_i) dijometri donje šuplje vene. Pacijenti tokom ovog snimanja nisu zadržavali vazduh niti radili duboke udahe ili izdahe, da bi se izbegao uticaj različitih disajnih napora (kod različitih pacijenata) na kolapsibilnost VCI (77, 143).

Indeks VCI (VCI_{e_i}) je računat deljenjem VCI_e (u mm) i BSA (u m²). Indeks kolapsibilnosti VCI (VCI-CI, u %) je dobijen pomoću sledeće formule: $[(VCI_e - VCI_i)/VCI_e] \times 100$.

Vršena je procena snage srčanog deformiteta, tzv. tzv. *strain* - ova dvodimenzionalnom tehnikom markiranja određenih tačaka na miokardu i njihovim praćenjem (trasiranjem) tokom srčanog ciklusa - *speckle tracking*-om. *Strain*-ovi su računati korišćenjem *Toshiba 2D Tissue Tracking* softverskog sistema - polu-automatskog algoritma za pomenuto trasiranje miokarda leve komore. Svi *strain*-ovi su računati iz snimaka srčanih ciklusa koji su digitalizovani, sačuvani na hard disku i korišćeni za kasniju (*off-line*) analizu. Globalni longitudinalni strain (GLS) je odraz endokardne mehanike LV i meren je iz 3 konvencionalna apikalna preseka na kraju sistole. Vršni sistolni *strain* je definisan kao najveći deformitet na svakom preseku i računata je njegova prosečna vrednost (144). Globalni radijalni *strain* (GRS) kao indeks radijalnog skraćivanja miokarda je dobijan iz poprečnog kratkog preseka na nivou papilarnih mišića (145).

3.4. KLINIČKI I DIJALIZNI PARAMETRI

Standardni klinički i dijalizni parametri:

Korišćeni su podaci iz standardnih dijaliznih listi bolesnika.

To su sledeći podaci:

- Krvni pritisak pre i posle dijalize: pritisak je meren ručno pre uključenja na dijalizu i posle dijalize, sa pacijentom u ležećem položaju. Korišćeni su podaci o krvnom pritisku izmerenog tog dana kada je rađeno i BCM merenje, kao i na prethodnih 5 tretmana. Za analizu je uziman prosek ovih 6 merenja (tj. dvonedeljni prosek) pre i posle dijalize, na početku studije i na kraju studije.
- Podaci o telesnoj težini: dobitak u težini (*Weight gain*, WG) je meren kao razlika između predijalizne težine i zadate „suve“ težine (DW). Za analize je korišćen prosek tri nedeljna WG podeljen sa „suvom“ težinom, tj. relativni prosečni interdijalizni dobitak u težini (WG_Av, u %).
- Brzina protoka krvi
- Koncentracija natrijuma u dijalizatu
- Simptomi ili klinički registrovani poremećaji neposredno pre, posle ili u toku dijalize, koji bi mogli biti vezani za stanje „disvolemije“:
 - o Simptomi hipovolemije: grčevi, malaksalost, slabost, glavobolja, mučnina, povraćanje, konfuznost, palpitacije u toku dijalize, stenokardije, bolovi u abdomenu
 - o Klinički registrovani poremećaji u toku same dijalize: hipotenzija, hipertenzija, tahikardija (Fr preko 100), nove aritmije. Značajna hipotenzija je definisana kao pad pritiska veći od 20mmHg u odnosu na prethodno izmeren normalni pritisak, ili praćen simptomima koji su zahtevali intervenciju osoblja (prekid ultrafiltracije, davanje infuzije).
 - o Simptomi ili klinički pokazatelji hipervolemije: predijalizna hipertenzija ili sistolni krvni pritisak veći od 160mmHg koji se u toku dijalize normalizuju, prisustvo perifernih otoka, gušenje koje se ultrafiltracijom gubi.

Za kvantifikaciju ovih simptoma i značajnijih kliničkih poremećaja napravljen je „skoring sistem“ (Tabela 1), koji je modifikacija sličnih sistema već korišćenih u nekim studijama (8, 78). „Skorovani“ su simptomi i poremećaji koji su bili registrovani u dijaliznim sveskama u prve 2 i poslednje 2 nedelje studije.

Tabela 1. Skorovi simptoma i kliničkih znakova disvolemije

1. HIPOVOLEMIJA	Negativni bodovi*
1. Hipotenzija vezana za dijalizu i praćenja jednom od sledećih manifestacija:	
1.1. pad sistolnog pritiska > 20 mmHg u odnosu na prethodni koji je bio <140 mmHg	- 1
1.2. koja zahteva infuziju ili i.v. bolus hipertoničnog rastvora (NaCl ili glukoze)	- 1
1.3. koja traje i posle dijalize	- 1
1.4. praćena slabim glasom posle dijalize	- 1
1.5. malaksalost i vrtoglavica posle dijalize	- 1
1.6. bol u ruci gde je AVF ili pojava novog bola u bilo kojoj ruci ili nozi	- 1
1.7. poremećaj srčanog rada na dijalizi	- 2
1.8. stezanje u grudima	- 2
1.9. tromboza AVF	- 2
1.10. mučnina i povraćanje	- 2
1.11. kolaps na dijalizi	- 2
1.12. kolaps posle dijalize	- 2
2. Grčevi	
1. u listovima ili u mišićima bilo kog dela tela na dijalizi	- 1
2. posle dijalize	- 1

2. HIPERVOLEMIJA	„Pozitivni“ bodovi*
1. Krvni pritisak pre dijalize > 140/90 mmHg, koji se u toku dijalize normalizuje	+1
2. Sistolni k.protisak > 160 mmHg koji u toku tretmana pada za ≥ 20 mmHg	+1
3. Testasti otoci diskretni (+/-)	
4. Testasti otoci oko skočnih zglobova (+)	+2
5. Testasti otoci potkolenica (++)	+3
6. Gušenje i dispneja u ležećem položaju	+3
7. Gušenje i dispneja u sedećem položaju	+4

*napomena: negativni i „pozitivni bodovi“ se ne sabiraju, to su dve odvojene varijable

Iz dijaliznih sveski i anketom pacijenata su dobijeni podaci o lekovima za pritisak koje piju i o dozi tih lekova. U tabelu su unete ekvivalentne doze tih lekova po šemi adaptiranoj iz rada Kraemera i saradnika (78) (Tabela2). Ovaj pristup omogućava praćenje i poređenje količine/doze različitih vrsta lekova za pritisak na početku i na kraju studije, kako između različitih pacijenata, tako i kod svakog pojedinog pacijenta, uz ograničenja koja svakako ima (jer postoje inter- i intraindividualne razlike u efektima pojedinih lekova i doza). Diuretici nisu uzimani u obzir, kao lekovi koji se daju i inače, za očuvanje diureze kod ovih bolesnika.

Pored doza lekova, posebnu varijablu je predstavljao i broj vrsta lekova koje pacijenti uzimaju.

Tabela 2. Antihipertenzivni lekovi (AHL) koje su koristili pacijenti tokom studije i količine lekova koje odgovaraju jednoj ekvivalentnoj dozi (1 ED)

AHL (Generičko ime)	1 ED (mg)	AHL (Generičko ime)	1 ED (mg)	AHL (Generičko ime)	1 ED (mg)
Nifedipin	10	Bisoprolol	2.5	Kaptopril	25
Amlodipin	5	Carvedilol	12.5	Enalapril	10
Felodipin	5	Metildopa	250	Ramipril	5
Metoprolol	25	Losartan	25	Fosinopril	10

Na početku i na kraju studije svi ispitanici su skupljali 24h urin u dan između dve dijalize. Podatke o količini izmerene diureze su saopštavali medicinskoj sestri i taj podatak je unet u njihovu Dijaliznu svesku i potom u *Excel* tabelu. Kao parameter očuvane diureze uzimana je vrednost od 200ml dnevno ili više.

Standardni biohemijski parametri: su određivani u Laboratoriji KBC “Zvezdara”, iz uzoraka krvi pacijenata na početku i na kraju studije, pre druge dijalizne procedure i to sledeći: hemoglobin, albumin, ukupni kapacitet zasićenja gvožđem (TIBC), ureja, kreatinin, intaktini paratiroidni hormon (iPTH), kalcijum (Ca), fosfat (P), ukupni holesterol, lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL) i trigliceridi. Dodatno su još određivani bikarbonati u krvi na početku i na kraju studije, na gasnom analizatoru Odeljenja za plućne bolesti KBC “Zvezdara”. Određivana je i “dijalizna doza” – Kt/V, tj. proizvod klirensa ureje tokom dijalize (K) i vremena dijalizne procedure (t) podeljen sa zapreminom distribucije ureje (V). Izračunat je tzv, “Single pool” Kt/V prema Daugirdasovoj formuli (80, 146):

$$Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W_{\text{postHD}}$$

gde je: ln prirodni logaritam; R je količnik ureje pre i posle dijalize, UF je ukupna ultrafiltracija tokom dijalize i W_{postHD} je težina posle dijalize.

Tokom trajanja studije svi pacijenti koji su u njoj učestvovali su nastavili da uzimaju svoju redovnu terapiju kako im je propisao njihov lekar. Modalitet dijalize i dijalizna preskripcija nisu menjani, osim ukoliko je to bila odluka nadležnog lekara na osnovu kliničke procene. Sve promene su registrovane u Dijaliznoj svesci bolesnika.

Kardiološki biomarkeri

Uzorci krvi za određivanje N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-pro-BNP), visoko-senzitivnog C reaktivnog proteina (hs-CRP) i Troponina T (TnT) su uzeti na početku i na kraju studije, pre dijalizne procedure, iz arterijske krvne linije, dan posle ehokardiografskog pregleda. Istog dana uzorci su analizirani u lokalnoj referentnoj laboratoriji.

Troponin T je meren elektrohemi-lucentnim imunuesej “sendvič” (ECLIA) metodom, na automatskom analizatoru (*Cobas 501*; Roche Dijagnostika, Manhajm, Nemačka). Vrednosti hs-CRP-a su određivane pomoću imunoturbidimetrijske metode (*Cobas c501*; Roche Diagnostika, Manhajm, Nemačka). Nivoi NT-proBNP-a su mereni “sendvič” ECLIA metodom na *Cobas e 411* analizatoru (Diagnostika, Manhajm, Nemačka).

3.5. ANKETA O KVALITETU ŽIVOTA POVEZANOG SA ZDRAVLJEM

Ova anketa je urađena na početku i na kraju studije, pomoću tzv. Kratkog upitnika za bubrežne bolesti (*Kidney Diseases Quality of Life short form test*, KDQOL-SF, ver. 1.3, dostupne na Web adresi: http://www.rand.org/health/surveys_tools/kdqol.html) (125).

Upitnik je prethodno adaptiran za naše govorno područje i korišćen u više radova (128, 130, 131). Ovaj upitnik sadrži 79 pitanja raspoređenih u 19 domena - skala. Navedene skale su dalje kategorizovane u 4 kompozitna skora, tj. 4 dimenzije kvaliteta života, kao što je to već rađeno u pojedinim radovima (127, 128). To su sledeće 4 dimenzije:

1. Fizičko zdravlje, koje je obuhvatilo rezultate iz 7 domena: fizička sposobnost, radna sposobnost, aktivnosti ograničene fizičkim stanjem, doživljavanje opšteg zdravlja, bol, energija/zamor i društvena aktivnost.
2. Mentalno zdravlje, koje je obuhvatilo pet domena: emocionalno stanje, kvalitet društvenih aktivnosti, opterećenje bubrežnom bolešću, društvena podrška i aktivnosti ograničene emocionalnim problemima.
3. Bolest bubrega, koje je obuhvatilo sledeće domene: kognitivnu funkciju, simptome/probleme, posledice bubrežne bolesti, seksualnu funkciju, spavanje.
4. Zadovoljstvo pacijenta: njeno/njegovo zadovoljstvo i doživljavanje podrške od strane osoblja na dijalizi.

Veći dobijeni skorovi ukazuju na bolji kvalitet života. Pozitivne promene u skorovima na kraju studije su označavale poboljšanje, a negativne pogoršanje određene dimenzije kvaliteta života.

Jedno dodatno pitanje u Upitniku na kraju studije se odnosilo na pacijentovu ocenu sopstvenog zdravstvenog stanja u poređenju na ono koje je bilo na početku studije.

3.6. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Svakom pacijentu je dodeljen određeni identifikacioni kod da bi se zadržala poverljivost podataka. Podaci o krvnom pritisku, dijaliznoj preskripciji i dijaliznim tretmanima su dobijeni iz Dijaliznih listi i uneti u online bazu podataka koja je specijalno napravljena za ovu studiju. U ovu bazu su uneti i podaci o simptomima i znacima hiper- ili hipovolemije u prve 2 i poslednje 2 nedelje studije. Takođe su uneti i podaci o svim urađenim BIS/BCM merenjima, a njih je bilo ukupno 1105.

Svi bitni podaci su potom preneti u *Excel* tabelu kao bazu podataka. U nju su uneti i podaci o ehokardiografskim merenjima, kao i svi laboratorijski nalazi.

Podaci iz KDQOL-SF ankete su uneti u posebnu *Excel* tabelu, *KDQOL™-36 Scoring Program (v 2.0)*, dostupnu na Web adresi:

http://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys_tools/kdqol/kdqol36-2-template.xls

Ova tabela u sebi već sadrži programe za automatsko računanje skorova i skala (domena), kao i 2 kompozitna skora koji sumiraju bolesnikovu percepciju njegovog fizičkog i mentalnog zdravlja.

Ovako dobijeni skorovi su preneti u Bazu podataka, kao poseban list u *Excel*-u.

3.7. STATISTIČKE ANALIZE

Statističke analize su rađene korišćenjem IBM SPSS softverkog paketa 19.0 (IBM, USA, 2011).

Kontinuirane varijable su izražavane kao srednja vrednost (\bar{X}) \pm standardna devijacija (SD), osim kardioloških biomarkera i intaktnog paratiroidnog hormona koji su dati kao medijana (interkvartilni rang, IQR).

Kategoričke varijable su izražavane kao procenti i analizirane χ^2 testom uz *Yates*-ovu korekciju za kontinuitet za tabele kontigencije 2x2.

Normalnost distribucije je proveravana *Shapiro-Wilk*-ovim testom (za grupe ispitanika manje od 50).

Povezanost varijabli je testirana *Pearson*-ovim, odnosno *Spearman*-ovim koeficijentom korelacije ako se radilo o varijablama u kojima nije bila normalna distribucija.

Unutargrupna poređenja parametrijskih kontinuiranih varijabli je rađeno uparenim t-testom; za neparametrijske varijable je korišćen *Wilcoxon*-ov test rangova. Za poređenje binarnih varijabli na početku i na kraju studije korišćen je *McNemar*-ov test.

Poređenje parametarskih varijabli između 2 grupe je rađeno t-testom za nezavisne grupe; neparametrijske varijable su poređene *Mann-Whitney*-evim testom. Ako se radilo o poređenju između tri grupe, korišćen je test analize varijanse (ANOVA) za parametrijska obeležja, odnosno *Kruskal Wallis*-ov test za neparametrijska.

Za ispitivanje značajnosti razlika u promenama između dve posmatrane grupe ispitanika korišćena je analiza kovarijanse (ANCOVA). Kao kovarijanse je korišćena vrednost te varijable na početku studije. Podaci su dati kao srednje vrednosti najmanjih kvadrata.

Za ispitivanje prognostičkog značaja pojedinih parametara, korišćena je *Kaplar-Meier*-ova metoda (log rank test), kao i *Cox*-ov proporcionalni hazardni regresioni model.

U svim testovima je vrednost $p < 0,05$ smatrana za statistički značajnu.

4. REZULTATI

4.1. BOLESNICI - BAZALNI PODACI

U studiji je učestvovalo 83 ispitanika i urađeno je ukupno 1105 merenja njihove hidratacije pomoću BIS metode (BCM aparatom).

Pacijenti u obe grupe su bili sličnog uzrasta, predominantno muškarci, sa visokom prevalencom hipertenzije (74%). Nije bilo značajnijih razlika u dijaliznim preskripcijama, kao ni u prosečnoj hipervolemiji bilo pre, bilo posle dijalize, niti u pogledu interdijaliznog dobijanja u telesnoj težini. I srednji arterijski pritisci (MAP, prosečni dvonedeljni) pre i posle dijalize su bili bez statistički značajne razlike po grupama. Hipertrofiju leve komore (LVH) izmerenu ehokardiografski je imalo 69 od 83 ispitanika (83%). Čak 77 bolesnika (93%) je imalo poremećaj dijastolne funkcije (Tabela 3).

Tabela 3. Demografski i osnovni opšti podaci ispitanika na početku istraživanja (n=83)

$\bar{X}\pm SD$; n ili %	Svi ispitanici (n=83)	Aktivna grupa (n=42)	Kontrolna grupa (n=41)	p*
Uzrast (godine); $\bar{X}\pm SD$	56,8 \pm 12,3	56,1 \pm 11,5	57,5 \pm 13,2	0,596
Vreme na HD (meseci); $\bar{X}\pm SD$	87,5 \pm 70,2	79,9 \pm 59,2	95,3 \pm 80,0	0,600
Muškarci; (%)	58	60	56	0,925
Arterijska hipertenzija; (%)	74	76	71	0,573
Diabetes Mellitus (%)	10	12	7	0,737
Pušači (%)	52	60	44	0,190
Diureza \geq 200ml/24h (%)	31	29	34	0,756
HD trajanje (u satima nedeljno); $\bar{X}\pm SD$	12,5 \pm 1,1	12,5 \pm 1,0	12,4 \pm 1,1	0,814

Brzina krvne pumpe (ml/min); $\bar{X} \pm SD$	272 \pm 24	277 \pm 22	267 \pm 25	0,422
Natrijum u dijalizatu (mmol/l); $\bar{X} \pm SD$	142,4 \pm 2,6	142,1 \pm 2,5	142,9 \pm 2,7	0,178
HDF (%)	26	33	20	0,214
Av_ROH (%); $\bar{X} \pm SD$	12,1 \pm 7,0	11,8 \pm 8,0	12,4 \pm 7,0	0,702
Av_ROH > 15% (%)	38	45	32	0,261
Av_postROH < - 6% (%)	43	43	44	1,000
WG_Av (%); $\bar{X} \pm SD$	4,6 \pm 1,6	4,5 \pm 1,4	4,6 \pm 1,7	0,751
MAP pre HD (mm Hg); $\bar{X} \pm SD$	90,4 \pm 10,8	92,5 \pm 10,0	88,4 \pm 11,3	0,083
MAP posle HD (mm Hg); $\bar{X} \pm SD$	82,9 \pm 11,3	84,6 \pm 11,8	81,1 \pm 10,7	0,158
LVH (%)	83	81	85	0,770
DD (%)	93	91	95	0,676

*t test ili χ^2 test u zavisnosti od vrste podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; MAP- prosečan dvonedeljni srednji arterijski pritisak; Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija; Av_postROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize; WG_Av- prosečan nedeljni interdijalizni donos u odnosu na zadatu “suvu” težinu; HD- hemodijaliza; HDF- postdiluciona *online* hemodijafiltracija; LVH- hipertrofija leve komore; DD- dijastolna disfunkcija

Postojala je dobra korelacija volemije određene BIS metodom i vrednosti kardiobiomarkera TnT i NT-proBNP, kako pre (Av_ROH; *Spearman*-ov koeficijent korelacije rho ili $r_s = 0,40$; $p < 0,01$, odnosno $r_s = 0,34$; $p < 0,01$), tako i posle dijalize (Av_postROH; *Spearman*-ov koeficijent $r_s = 0,39$; $p < 0,01$ odnosno $r_s = 0,29$; $p < 0,01$; Tabela 4). Izostala je korelacija interdijaliznog “donosa” u težini (WG_Av), tog tradicionalnog kliničkog standarda pri određivanju “suve” težine, kako sa kardiomarkerima, tako i sa predijaliznom volemijom procenjenom BIS-om. Postojala je, međutim, statistički značajna inverzna korelacija “dobijanja” u težini pre dijalize i

postdijalizne hipovolemije: pacijenti sa većim “donosom” (WG_Av) imali su i veću hipovolemiju, tj. veću ultrafiltraciju (*Spearman*-ov koeficijent $r_s = -0,46$; $p < 0,01$; Tabela 4).

Tabela 4. Korelacije volemije, interdijaliznog donosa u težini, TnT i NT-proBNP, na početku studije

		Av ROH	Av postROH	WG_Av
TnT	Koeficijent korelacije (r_s)	0,403	0,385	-0,050
	p*	0,000	0,000	0,656
	N	83	83	83
NT-proBNP	Koeficijent korelacije (r_s)	0,342	0,292	0,121
	p*	0,002	0,007	0,275
	N	83	83	83
WG_Av	Koeficijent korelacije (r_s)	0,103	-0,463	1
	p*	0,354	0,000	.
	N	83	83	83

**Spearman*-ov rho (r_s) koeficijent korelacije; TnT- Troponin T; nT-proBNP- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; WG_Av- prosečan nedeljni interdijalizni donos u odnosu na zadatu “suvu” težinu

Ispitivanjem koeficijenta korelacije varijabli volemije (Av_ROH, Av_postROH i WG_Av) sa ehokardiografskim (EHO) parametrima, ustanovljena je dobra i statistički značajna korelacija Av_ROH i Av_postROH sa indeksom zapremine leve pretkomore (LAVI). Uz to, prosečna postdijalizna hipovolemija (Av_postROH) je odlično (statistički značajno) korelirala i sa indeksom mase leve komore (LVMI^{2.7}), dok je njena korelacija sa indeksom maksimalnog dijametra donje šuplje vene (VCIE_i) bila na granici statističke značajnosti ($r_s = 0,21$; $p = 0,059$, Tabela 5). Prosečan interdijalizni “donos” u telesnoj težini (WG_Av) nije korelirao značajnije ni sa jednim EHO parametrom. Od biomarkera, najviše statistički značajnih povezanosti sa EHO parametrima je pokazao TnT – sa LAVI, LVMI^{2.7}, LVEF, FS, GLS, E/e’ med i E/e’ lat, a donekle, inverzno i sa GRS ($r_s = -0,19$; $p = 0,081$). Vrednosti NT-proBNP-a su dobro i statistički značajno bile povezane sa ehokardiografski izmerenim LAVI, LVMI^{2.7} i obe vrednosti E/e’, a na granici statističke značajnosti i sa VCIE_i ($r_s = 0,22$; $p = 0,051$). Na Tabeli 5. je dat prikaz *Spearman*-ovih koeficijenata korelacije svih pomenutih varijabli.

Tabela 5. Korelacija markera volemije i kardiobiomarkera sa ehokardiografskim parametrima

		Av_ROH	Av_postROH	WG_Av	hs-CRP	TnT	NTproBNP
LAVI	Koeficijent korelacije (r_s)	0,362**	0,451**	-0,158	0,077	0,249*	0,551**
	p	0,001	0,000	0,154	0,489	0,023	0,000
	N	83	83	83	83	83	83
LVEF (Simpson)	Koeficijent korelacije (r_s)	-0,098	0,009	-0,073	-0,224*	-0,373**	-0,132
	p	0,379	0,938	0,512	0,042	0,001	0,235
	N	83	83	83	83	83	83
LVMI ^{2,7}	Koeficijent korelacije (r_s)	0,157	0,227*	-0,131	0,163	0,319**	0,324**
	p	0,157	0,039	0,237	0,141	0,003	0,003
	N	83	83	83	83	83	83
FS (%)	Koeficijent korelacije (r_s)	0,070	0,079	0,057	0,012	-0,226*	-0,098
	p	0,532	0,477	0,607	0,913	0,040	0,378
	N	83	83	83	83	83	83
GLS (%)	Koeficijent korelacije (r_s)	0,001	-0,163	0,121	0,245*	0,325**	0,147
	p	0,990	0,142	0,275	0,025	0,003	0,184
	N	83	83	83	83	83	83
GRS (%)	Koeficijent korelacije (r_s)	-0,065	-0,065	0,103	-0,094	-0,194	-0,011
	p	0,562	0,564	0,357	0,403	0,081	0,922
	N	82	82	82	82	82	82
VCIe_i	Koeficijent korelacije (r_s)	0,183	0,211	-0,101	-0,086	0,078	0,217
	p	0,102	0,059	0,372	0,444	0,491	0,051
	N	81	81	81	81	81	81
E/e'_med	Koeficijent korelacije (r_s)	0,124	0,158	-0,092	0,193	0,328**	0,480**
	p	0,264	0,154	0,407	0,080	0,002	0,000
	N	83	83	83	83	83	83
E/e'_lat	Koeficijent korelacije (r_s)	0,132	0,194	-0,101	0,152	0,262*	0,421**
	p	0,241	0,085	0,372	0,177	0,019	0,000
	N	80	80	80	80	80	80

****Spearman**-ov rho (r_s) koeficijent korelacije; LAVI- indeks zapremine leve pretkomore; LVEF- Ejekciona frakcija leve komore; LVMI^{2,7}- indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanj na 2,7 stepen; FS- frakciono skraćenje leve komore; GLS- Globalni longitudinalni strain; GRS- Globalni radijalni strain; TAPSE- pomeranje trikuspidnog anulusa u sistoli; VCI- Vena cava inferior; VCIE_i- indeks vene cavae inferior; E/e' med- odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj diastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj diastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa; E/e' lat- E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa

Od 83 ispitanika, njih 26 (31%) je imalo izvestan stepen očuvane rezidualne funkcije bubrega, tj. diurezu od najmanje 200ml/24h - njih 12 (29%) u u Aktivnoj i 14 (34%) u Kontrolnoj grupi (Tabela 3).

To su bili češće muškarci (77% pacijenata sa očuvanom diurezom, *McNemar*-ov test; $p < 0,05$), kao i pacijenti sa značajno kraćim dijaliznim "stažom" (prosečno 43 meseca, naspram 73 meseca u grupi anuričnih, $p < 0,001$). Pacijenti sa očuvanom diurezom su imali u proseku statistički značajno manju predijaliznu hipervolemiju (9%, prema 14% kod anuričnih, *McNemar*-ov test; $p < 0,05$), manji interdijalizni donos (4 naspram 5% kod anuričnih, $p = 0,01$), ali i statistički značajno više vrednosti sistilnog arterijskog pritiska i pre i posle dijalize (133 prema 124 mm Hg, $p < 0,05$, odnosno 123 prema 112 mm Hg, $p < 0,01$). Ipak, broj pacijenata među njima sa LVH je bio manji (73%) nego među anuričnim pacijentima (88%, *McNemar*-ov test; $p = 0,098$). Sa druge strane, pacijenti sa diurezom su češće imali hipertenziju (81% njih nasuprot 63% među anuričnim pacijentima), ali ovo nije bila i statistički značajna razlika. Takođe, bolesnici sa rezidualnom diurezom su imali statistički značajno bolje parametre nutricije - albumin i indeks nemasnog tkiva (LTI) određen pomoću bioimpedantne spektroskopije, iako nešto niži parameter adekvatnosti dijalize- spKt/V (Tabela 6).

Tabela 6. Karakteristike pacijenata sa očuvanom diurezom na početku studije

$\bar{X} \pm SD, N, \%$	Očuvana diureza (n=26)	Anurični (n=57)	p*
Muškarci, N (%)	20 (77%)	28 (49%)	0,017
Vreme na HD (meseci); $\bar{X} \pm SD$	42,5 \pm 36,2	72,6 \pm 36,2	0,000
Av_ROH (%)	9,1 \pm 8,0	13,5 \pm 6,8	0,013
Av_postROH (%)	-5,4 \pm 10,2	-5,0 \pm 10,2	0,869
WG_Av; %, $\bar{X} \pm SD$	3,9 \pm 1,4	4,8 \pm 1,5	0,010
sTApreHD (mm Hg)	133,3 \pm 13,6	124,3 \pm 17,1	0,02
dTApre HD (mm Hg)	74,4 \pm 6,9	71,1 \pm 9,1	0,11
sTAposle HD (mm Hg)	122,6 \pm 12,1	111,9 \pm 18,0	0,007
dTAposleHD (mm Hg)	69,5 \pm 6,9	65,4 \pm 9,5	0,056
MAPpreHD (mm Hg); $\bar{X} \pm SD$	94,0 \pm 8,7	88,0 \pm 11,4	0,042
MAPposleHD (mm Hg); $\bar{X} \pm SD$	87,2 \pm 8,3	80,9 \pm 8,3	0,019
Arterijska hipertenzija; N (%)	21 (81%)	36 (63%)	0,102
LVH; N (%)	19 (73%)	50 (88%)	0,098
Albumin (g/l)	40,7 \pm 3,0	38,3 \pm 6,0	0,052
LTI (kg/m ²)	15,0 \pm 2,6	12,8 \pm 2,5	0,000
spKt/V	1,32 \pm 0,28	1,47 \pm 0,36	0,054

*t test ili χ^2 test u zavisnosti od vrste podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija; Av_postROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize; sTApreHD- prosečni dvonedeljni sistolni krvni pritisak pre dijalize; sTAposleHD- prosečni dvonedeljni sistolni krvni pritisak posle dijalize; dTApreHD- prosečni dvonedeljni dijastolni krvni pritisak pre dijalize; dTAposleHD- prosečni dijastolni krvni pritisak na kraju dijalize; MAPpreHD- prosečni dvonedeljni srednji arterijski pritisak pre dijalize; MAPposleHD- prosečni dvonedeljni srednji arterijski pritisak posle dijalize; WG_Av- prosečan nedeljni interdijalizni donos u odnosu na zadatu "suvu" težinu; LVH- hipertrofija leve komore; LTI - indeks „nemasnog“ tkiva; spKt/V – „single pool“ klirensa ureje i zapremine vode u organizmu

Studiju je završilo 73 od 83 ispitanika. Od desetero bolesnika koji je nisu završili, četvoro je umrlo (3 u Aktivnoj i 1 u Kontrolnoj grupi), dvojica su transplantirani (oba iz Kontrolne grupe), jedna bolesnica iz Kontrolne grupe je prevedena na program lečenja

peritonealnom dijalizom i dvoje je odustalo (po 1 iz obe grupe). Kod jedne bolesnice iz Kontrolne grupe se u toku studije razvio veliki ascit u okviru jetrine insuficijencije i ona je isključena iz studije.

4.2.VOLEMIJA I DIUREZA

Na kraju studije (posle 9 meseci), bolesnici u Aktivnoj grupi su imali značajnu redukciju hipervolemije u odnosu na početak studije: dok je na početku studije njih 45% imalo $Av_ROH > 15\%$, taj procenat je iznosio 24% na kraju (*McNemar*-ov test; $p < 0,01$). Broj pacijenata koji su tokom studije bili u značajnijoj hipovolemiji posle dijalize ($Av_postROH < -6\%$) je na kraju studije bio u Kontrolnoj grupi još veći nego na početku, dok je njihov broj u Aktivnoj grupi bio tek malo manji posle 9 meseci.

Broj ispitanika sa rezidualnom funkcijom bubrega na kraju studije se smanjio samo u Kontrolnoj grupi i to za 38%, dok u Aktivnoj grupi nije bilo novih anuričnih bolesnika na kraju studije (*McNemar*-ov test, $p=0,063$; Tabela 7).

Kod obe grupe ispitanika je koncentracija Natrijuma u dijaliznoj tečnosti bila značajno niža nego na početku studije i to je bilo i statistički značajno ($p=0.001$; Tabela 7).

Tabela 7. Podaci o dijalizi i volemiji kod ispitanika na početku i na kraju studije

$\bar{X} \pm SD$ ili %	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	p*	0m	9m	p*
Av_ROH (%); $\bar{X} \pm SD$	11,8 \pm 8,3	10,3 \pm 5,8	0,079	12,2 \pm 7,2	11,3 \pm 7,2	0,501
$Av_ROH > 15\%$ ECV; %	17 (44,7)	9 (23,7)	0,003	11 (31,4)	9 (25,7)	0,774
$Av_postROH$ < -6 %; %	16 (42,1)	11 (28,9)	0,267	16 (45,7)	17 (48,6)	1,000

HDF(%)	13 (34,2)	14 (36,8)	1,000	5 (14,3)	7 (20)	0,50
HD trajanje (u satima nedeljno); $\bar{X} \pm SD$	12,5 \pm 1,09	12,53 \pm 1,14	0,922	12,43 \pm 1,07	12,30 \pm 1,02	0,413
Brzina krvne pumpe (ml/min); $\bar{X} \pm SD$	272,6 \pm 21,3	268,0 \pm 27,5	0,217	268,1 \pm 24,0	267,3 \pm 20,6	0,806
Natrijum u dijalizatu (mmol/l); $\bar{X} \pm SD$	142,1 \pm 2,46	140,1 \pm 1,7	<0,001	142,9 \pm 2,7	141,3 \pm 2,7	0,001
Diureza (\geq 200ml); %	10 (26,3%)	10 (26,3%)	1,000	13 (37,1%)	8 (22,9%)	0,063

*t-test ili *McNemar*-ov test u zavisnosti od vrste podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija; Av_postROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize; WG_Av- prosečan nedeljni interdijalizni donos u odnosu na zadatu "suvu" težinu; HD- hemodijaliza; HDF- postdiluciona online hemodijafiltracija; LVH- hipertrofija leve komore; DD- dijastolna disfunkcija

4.3. KRVNI PRITISAK

Srednji arterijski pritisak je porastao u Kontrolnoj grupi prosečno za 1,6 mmHg posle 9 meseci, dok je u Aktivnoj grupi bio u proseku niži za 1,5 mmHg, ali ova razlika nije bila i statistički značajna (Tabela 8).

Smanjen je, međutim, broj bolesnika u Aktivnoj grupi koji je na kraju studije još uvek pio lekove za pritisak (sa 79 na 58%, *McNemar*-ov test, $p < 0,01$; Tabela 8), kao i broj vrsta i ekvivalentne doze lekova za pritisak koje piju, što je bilo statistički značajno ($p < 0,001$; Tabela 8).

Tabela 8. Podaci o krvnom pritisku (u mmHg) i antihipertenzivnoj terapiji kod ispitanika na početku i na kraju studije

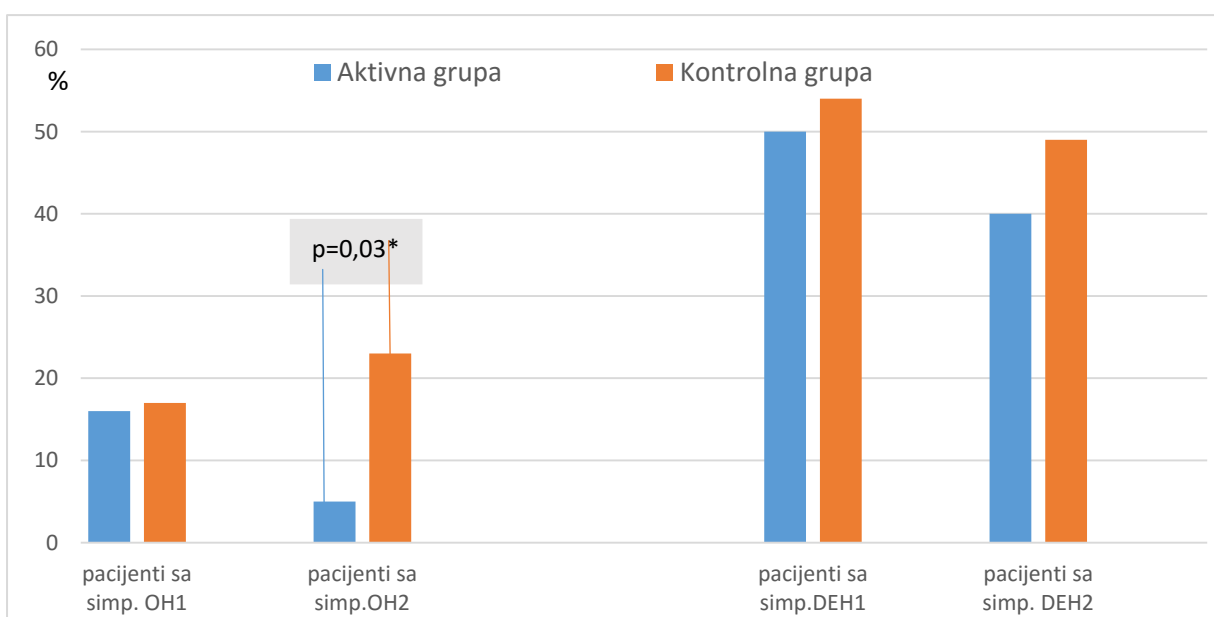
$\bar{X} \pm SD$ ili %	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	p*	0m	9m	p*
sTApredHD (mmHg); $\bar{X} \pm SD$	130,7 ± 15,9	128,6 ± 14,3	0,398	126,4 ± 16,2	130,1 ± 15,2	0,141
dTApredHD(mmHg); $\bar{X} \pm SD$	73,6 ± 8,2	72,5 ± 7,2	0,389	71,4 ± 8,5	71,9 ± 7,7	0,585
sTAposleHD(mmHg); $\bar{X} \pm SD$	117,8 ± 17,7	118,7 ± 14,4	0,782	114,3 ± 15,9	117,9 ± 19,2	0,253
dTAposleHD(mmHg); $\bar{X} \pm SD$	67,9 ± 9,8	68,8 ± 5,9	0,562	65,7 ± 7,9	67,3 ± 9,1	0,252
MAPpredHD(mmHg); $\bar{X} \pm SD$	92,7 ± 10,4	91,2 ± 9,9	0,364	89,7 ± 10,7	91,3 ± 9,2	0,225
MAPposleHD(mmHg); $\bar{X} \pm SD$	84,6 ± 12,1	85,4 ± 18,0	0,655	81,9 ± 10,2	84,1 ± 12,0	0,235
HTA lekove uzima; %	79	58	0,008	74	71	1,0
Broj vrsta HTA lekova	1,5 ± 1,2	0,9 ± 1,1	<0,001	1,2 ± 0,9	1,3 ± 1,0	0,257
Ekvivalentne doze HTA lekova; $\bar{X} \pm SD$	2,8 ± 2,4	1,9 ± 2,1	<0,001	2,5 ± 2,3	2,9 ± 2,6	0,116

*t-test ili *McNemar*-ov test u zavisnosti od vrste podataka \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; sTApredHD- prosečni dvonedeljni sistolni krvni pritisak pre dijalize; sTAposleHD- prosečni dvonedeljni sistolni krvni pritisak posle dijalize; dTApredHD- prosečni dvonedeljni dijastolni krvni pritisak pre dijalize; dTAposleHD- prosečni dijastolni krvni pritisak na kraju dijalize; MAPpredHD- prosečni dvonedeljni srednji arterijski pritisak pre dijalize; MAPposleHD- prosečni dvonedeljni srednji arterijski pritisak posle dijalize; HTA lekovi- lekovi za povišen krvni pritisak

4.4. SIMPTOMI I KLINIČKI ZNACI DISVOLEMIIJE

Broj, odnosno procenat pacijenata u Aktivnoj grupi bolesnika koji su imali znake ili simptome predijalizne hipervolemije je na kraju studije bio manji nego na početku (pad sa 16 na 5%), ali to nije bilo i statistički značajno. Istovremeno je procenat takvih bolesnika u Kontrolnoj grupi porastao sa 17 na 23% i ova međugrupna razlika na kraju studije je bila statistički značajna (*Mann-Whitney test*, $Z = -2,2$; $p < 0,05$; Grafikon 1 i Tabela 9).

Grafikon 1. Prikaz bolesnika sa simptomima i kliničkim znacima hipervolemije ili hipovolemije na početku i na kraju studije (u procentima)



**Mann-Whitney test*, $Z = -2,169$; $p = 0,03$

pacijenti sa simp.OH1 - procenat pacijenata sa simptomima i znacima hipervolemije na početku studije; pacijenti sa simp.OH2 - procenat pacijenata sa simptomima i znacima hipervolemije na kraju studije; pacijenti sa simp.DEH1 - procenat pacijenata sa simptomima i znacima hipovolemije na početku studije; pacijenti sa simp.DEH2 - procenat pacijenata sa simptomima i znacima hipovolemije na kraju studije

Na početku studije je preko polovine svih bolesnika imalo bar jednu epizodu simptomatske hipovolemije u prve 2 nedelje ispitivanja: 50% među pacijentima Aktivne grupe i čak 54% Kontrolne grupe. Ovaj procenat se na kraju studije malo smanjio u obe

grupe - na 40% u Aktivnoj i 49% u Kontrolnoj, ali to nije bilo statistički značajno (Grafikon 1. i Tabela 9). Nešto su manje izraženi bili simptomi kako hipervolemije, tako i hipovolemije kod bolesnika Aktivne grupe na kraju studije u odnosu na početak, dok su se simptomi hipervolemije na kraju studije pogoršali u Kontrolnoj grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu procenta bolesnika sa hipovolemijom na kraju studije među grupama (Grafikon 1. Tabela 9). Skor simptoma hipovolemije se prepolovio u Aktivnoj grupi, a malo pogoršao u Kontrolnoj (Tabela 9), ali bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (*Mann-Whitney* test $Z = -1,357$; $p = 0,124$).

Tabela 9. Simptomi i klinički znaci predijalizne hipervolemije ili intradijalizne i postdijalizne hipovolemije na početku i na kraju studije

$\bar{X} \pm SD$ ili %	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	p*	0m	9m	p*
Broj pacijenata sa OH (%)	6 (15,7%)	2 (5,3%)	0,219	6 (17,1%)	8 (22,9%)	0,754
Skor simptoma/ kliničkih znakova OH	0,3±0,8	0,1±0,2**	0,067	0,3±1,0	0,2±0,4	0,535**
Broj pacijenata sa DEH (%)	19 (50%)	15 (39,5%)	0,481	19 (54,3%)	17 (48,6%)	0,774
Skor simptoma/ kliničkih znakova DEH	-2,4±4,1	-1,2±2,2***	0,089	-2,3±3,0	-2,8±3,9	0,429***

*t test ili McNemar-ov test prema vrsti podataka; ***Mann-Whitney* test za međugrupne razlike, $Z = -2,169$, $p = 0,03$ ****Mann-Whitney* test za međugrupne razlike, $Z = -1,537$, $p = 0,124$; OH – hipervolemija; DEH – hipovolemija

4.5. KARDIOLOŠKI BIOMARKERI, BIOHEMIJSKI PARAMETRI I NUTRITIVNI STATUS

Nivo kardioloških biomarkera se u Aktivnoj grupi na kraju studije nije bitno razlikovao od vrednosti na početku studije. Postojalo je, međutim, bitno pogoršanje nivoa NT-proBNP u Kontrolnoj grupi (*Wilcoxon*-ov test, $Z = -2,08$; $p < 0,05$; Tabela 10).

Tabela 10. Kardiološki biomarkeri na početku i na kraju studije

Medijana (IQR)	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	P*	0m	9m	P*
hs-CRP* (mg/l)	4,02 (1,99-8,55)	4,42 (2,38- 9,04)	0,577	3,86 (1,95-6,44)	4,09 (2,38-7,38)	0,169
TnT* (ng/ml)	0,048 (0,031-0,074)	0,048 (0,031-0,071)	0,689	0,052 (0,038-0,081)	0,052 (0,035-0,077)	0,224
NT-proBNP* (pg/ml)	4527,0 (1449,3-10821,8)	4692,0 (1895,8-10033,8)	0,755	5810,0 (3339,0-15627,0)	8024,0 (4433,0-17467,0)	0,038**

**Wilcoxon*-ov test, ** $Z = -2,08$; Biomarkeri su dati kao medijana i interkvartilni opseg (IQR); hs-CRP- visoko senzitivni C reaktivni protein; TnT- Troponin T; NT-proBNP- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

U pogledu biohemijskih nalaza u krvi, pacijenti u Kontrolnoj grupi su imali značajno bolji hemoglobin na kraju studije u odnosu na početak. Istovremeno, imali su niže nivoe ukupnog holesterola, HDL-a i fosfata u krvi ($p < 0,01$). Svi ispitanici su na kraju studije imali pad u nivou albumina i TIBC-a, ali je taj pad bio veći u Aktivnoj grupi bolesnika ($p < 0,01$). I provera nutricije bioimpedantnom spektroskopijom je pokazala pogoršanje ovih parametara u obe grupe ispitanika- pogoršanje indeksa “nemasnog tkiva” (LTI), uz

povećanje masnog tkiva (FTI), opet nešto izrežanije u Aktivnoj grupi bolesnika nego u Kontrolnoj (Tabela 11). Istovremeno, nijedan pacijent u Aktivnoj grupi nije imao nivo albumina < 35 g/l.

Tabela 11. Biohemijski i nutritivni parametri kod ispitanika na početku i na kraju studije (posle 9 meseci)

X̄±SD ili Medijana (IQR)*	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	p*	0m	9m	p*
Hb (g/dl)	10,5±1,5	10,7±1,4	0,609	9,9±1,7	10,6±1,7	0,032
Albumin (g/l)	40,3±2,9	38,1±4,0	<0,001	39,2±3,4	38,2±2,9	0,092
TIBC (μmol/l)	41,5±6,9	38,7±7,1	0,007	40,3±5,9	37,6±8,8	0,012
Holesterol (mmol/l)	4,93±1,10	5,07±1,07	0,323	4,75±0,73	4,32±0,75	0,001
HDL (mmol/l)	1,08±0,43	1,12±0,50	0,509	1,07±0,34	0,90±0,28	<0,001
spKt/V	1,50±0,32	1,54±0,33	0,456	1,40±0,26	1,40±0,19	0,932
Ca (mmol/l)	2,31±0,27	2,26±0,24	0,083	2,34±0,20	2,36±0,22	0,837
P (mmol/l)	1,56±0,52	1,47±0,44	0,489	1,79±0,54	1,60±0,48	0,005
iPTH**(p g/ml)	259,9 (101-588)	197,4 (97,5-482,9)	0,067	293,6 (106,0-582,8)	192,2 (78,0-625,2)	0,404
BMI (kg/m ²)	25,0±4,2	25,3±4,3	0,072	25,5±3,7	25,6±3,8	0,709
LTI (kg/m ²)	13,8±2,6	13,3±2,6	0,003	13,6±2,8	13,2±2,7	0,068
FTI (kg/m ²)	10,5±4,4	11,2±4,6	<0,001	11,1±4,8	11,5±4,5	0,127

*t test ili *Wilcoxon*-ov test prema vrsti podataka; **Vrednost intaktnog Paratiroidnog hormona (iPTH) je data kao medijana njegovog nivoa u krvi i interkvartilni opsega (IQR); Hb- hemoglobin; TIBC- totalni kapacitet zasićenja gvoždem; HDL- lipoproteini velike gustine; spKt/V- "single pool" Kt/V; P- Fosfat; Ca- Kalcijum; BMI- indeks telesne mase; LTI – indeks nemasnog tkiva; FTI- indeks masnog tkiva

4.6. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI

Na kraju studije, bolesnici u Aktivnoj grupi su imali poboljšanje prosečne ejskione frakcije leve komore (LVEF) – sa 41,3 na 44%, $p < 0,01$, kao i frakcionog skraćenja leve komore (FS), iako je ono bilo na granici statističke značajnosti ($p = 0,056$). U Kontrolnoj grupi ovo poboljšanje nije uočeno (Tabela 12).

Pored toga, u Aktivnoj grupi su na kraju studije bili statistički značajno manji: dijametar leve komore na kraju dijastole (LVESD; $p < 0,05$), indeks zapremine leve komore na kraju sistole (LVESVI; $p < 0,05$) i oba indeksa mase leve komore (LVMI; $p < 0,01$; $LVMI^{2,7}$; $p < 0,01$). U ovoj grupi je na kraju studije registrovan jači globalni radijalni strain (GRS; $p < 0,05$). Sa druge strane, u Kontrolnoj grupi je postojalo statistički značajno pogoršanje E/e' lateralno i SPDK, koji su indirektni pokazatelji pogoršanja dijastolne disfunkcije leve komore, dok su ostali parametri ostali praktično bez značajnih promena (Tabela 12).

Glavna strukturna promena u Aktivnoj grupi pacijenata je bila redukcija mase leve komore, dok su glavna funkcionalna poboljšanja bila poboljšanje EF i FS, u saglasnosti i sa boljom radijalnom mehanikom leve komore procenjene višom vrednošću GRS (Tabela 12).

Tabela 12. Podaci o ehokardiografskim parametrima kod 73 ispitanika na početku i na kraju studije (posle 9 meseci)

$\bar{X} \pm SD$	Aktivna grupa (n=38)			Kontrolna grupa (n=35)		
	0m	9m	p*	0m	9m	p*
LAVI; ml/m ²	31,24±11,61	29,57±11,60	0,301	33,17±12,39	35,37±12,15	0,229
LVEDD; cm	57,29±6,03	55,97±7,19	0,222	54,39±6,31	55,72±6,06	0,136
LVESD; cm	41,39±6,73	39,07±6,85	0,024	37,23±7,35	37,72±6,73	0,669
LVEDVI; ml/m ²	71,73±23,83	65,55±22,18	0,103	71,73±23,82	65,55±22,18	0,576
LVESVI; ml/m ²	40,19±12,50	35,79±13,53	0,023	34,59±11,53	36,7±14,82	0,665
LVEF; (%)	41,27±9,26	43,95±8,84	0,006	45,66±8,74	44,32±9,34	0,292

LVEF ≥ 50 %	8 (21,1 %)	12 (31,6%)	0,125	11 (31,4%)	8 (22,9%)	0,508
RWT	0,384±0,070	0,387± 0,071	0,800	0,401±0,065	0,394±0,047	0,476
LVMI; g/m ²	147,09±42,12	133,80±33,57	0,003	135,68±29,39	139,93±35,72	0,372
LVMI ^{2,7} ; g/m ^{2,7}	62,81±19,74	57,74±16,87	0,007	60,35±13,06	62,55±16,97	0,301
FS; (%)	27,86±5,94	29,86±5,83	0,056	30,71±7,06	31,63±5,52	0,466
E/e' med	12,52±6,79	11,99±3,75	0,690	12,68±4,54	13,21±4,10	0,342
E/e' lat	10,35±4,73	9,96±3,43	0,777	10,59±5,00	11,12±4,06	0,036
GLS; (%)	-9,56±3,96	-10,37±4,02	0,118	-10,18±3,97	-10,28±4,26	0,888
GRS; (%)	18,56±10,24	21,79±12,16	0,014	24,21±13,62	22,43±12,07	0,550
RV; mm	35,10±7,56	35,13±7,35	0,983	35,38±6,40	36,06±7,37	0,598
TAPSE; (%)	21,66±5,29	21,61±4,06	0,839	22,79±5,72	21,02±3,75	0,136
RVSP (mm Hg)	35,69±11,24	35,01±9,30	0,565	34,84±10,18	38,76±8,34	0,028
VCIe _i ; mm/m ²	7,33±2,58	7,36±2,07	0,949	8,35±2,79	8,97±2,87	0,178
VCI-CI; (%)	55,66±24,56	56,20±16,72	0,908	49,35±15,33	49,07±16,01	0,928

*t-test; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; LAVI- indeks zapremine leve pretkomore; LVEDD- dijametar leve komore na kraju dijastole; LVESD- dijametar leve komore na kraju sistole; LVEDVI- indeks zapremine leve komore na kraju dijastole; LVESVI- indeks zapremine leve komore na kraju sistole; LVEF- Ejekciona frakcija leve komore; RWT- relativna debljina zida; LVMI- indeks mase leve komore (prema telesnoj površini); LVMI^{2,7}- indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanj na 2,7 stepen; FS- frakciono skraćenje leve komore; GLS- Globalni longitudinalni strain; GRS- Globalni radijalni strain; RV- dijametar desne komore; TAPSE- pomeranje trikuspidnog anulusa u sistoli; VCI- Vena cava inferior; VCIe_i- indeks vene cavae inferior; VCI-CI- indeks kolapsibilnosti vene cave inferior; E/e' med- odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa; E/e' lat- E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa; RVSP- sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK).

4.7. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA OSTVARENOJ

VOLEMIJI

Ako posmatramo samo one pacijente iz Aktivne grupe koji su na kraju studije imali prosečnu nedeljnu hipervolemiju u ciljnom opsegu ($Av_ROH \leq 15\%$ ECV), a takvih je bilo 29 od 38 (76%) u odnosu na dve druge grupe: ostale pacijente iz iste grupe (njih 9 koji su na kraju studije imali Av_ROH veći od 15% njihovog ECV-a) i u odnosu na Kontrolnu grupu, dobijamo sledeće varijable koje se statistički značajno razlikuju na kraju studije između ove grupe i druge 2 pomenute subgrupe: značajno niži indeks zapremine leve pretkomore (27 ± 9 ml/min, u odnosu na tu prosečnu vrednost veću od 35ml/min u druge dve podgrupe, $p < 0,05$), manji pritisak punjenja leve komore na kraju dijastole (indirektno procenjen na osnovu odnosa E/e' brzina na medijalnom delu mitralnog anulusa); češće registrovane „teže“ postdijalizne hipovolemije (definisane kao manjak ECV-a veći od 6% normalnog ECVa) i znatno niža vrednost NT-proBNPa, na kraju studije (*Kruskal Wallis test*, $\chi^2=12,95$, $p=0,002$, Tabela 13).

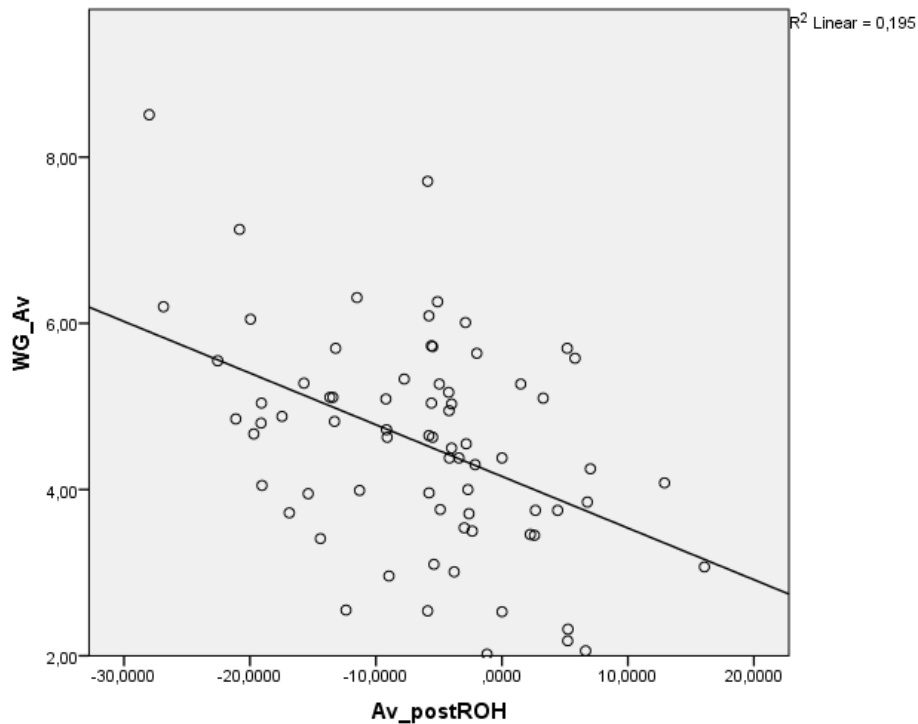
Dakle, pacijenti koji su imali pozitivan efekat vođenja stanja volemije aktivnom kontrolom pomoću BCM-a (njih 29, tj. 76% iz Aktivne grupe), imali su evidentan efekat na popravljjanje 2 bitna parametra dijastolne funkcije leve komore i na vrednost NT-proBNP kardiomarkera, a istovremeno su naginjali više ka stanjima veće dehidratacije posle dijalize u odnosu na Kontrolnu grupu i na preostalim 9 bolesnika iz Aktivne grupe.

Tabela 13. Prikaz bitnih razlika u ehokardiografskim parametrima i kardiološkim biomarkerima pacijenata prema ostvarenoj kontroli volemije na kraju studije

$\bar{X}\pm SD$; ili mediana (IQR)	Aktivna grupa, pacijenti sa Av_ROH 9m $\leq 15\%ECV$ (N= 29)	Aktivna grupa, pacijenti sa Av_ROH 9m $>15\%ECV$ (N=9)	Kontrolna grupa (N=35)	p
LAVI (ml/m ²)	26,9 \pm 9,0	38,2 \pm 15,2*	35,4 \pm 12,1**	0,03* 0,011**
E/e' medijalno	11,0 \pm 2,5	15,1 \pm 5,4*	13,2 \pm 4,1**	0,017* 0,061**
Broj merenja Av_postROH<-6%	7,7 \pm 3,9	2,9 \pm 3,8*	4,6 \pm 4,1**	0,006* 0,008**
NT-proBNP (pg/ml)***	3009 (1400-7005)	15331 (4492-41124)	8024 (4433-17467)	0,002***
TnT (ng/ml)	0,038 (0,031-0,067)	0,066 (0,056-0,097)	0,052 (0,035-0,077)	0,104***
hs-CRP (mg/l)	4,2 (2,3-9,1)	4,7 (3,2-8,6)	4,1 (2,4-7,4)	0,912***

*p za I i II; **p za I i III - ANOVA test sa *Tuckey* „posthoc“ testom; ****Kruskal Wallis* test, $\chi^2=12,95$; biomarkeri prikazani medianom (IQR); Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija; Av_postROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize; LAVI- indeks zapremine leve pretkomore; E/e' med- odnos vršne brzine transmitalnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa;); NT-proBNP- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; TnT- Troponin T; hs-CRP- visoko senzitivni C reaktivni protein

Posmatrano u celini, na kraju studije je još jednom potvrđeno da WG-Av ne korelira značajnije sa volemijom pre dijalize određenom BIS-om - dobijena je čak inverzna korelacija, ali bez statističkog značaja (*Spearman*-ov test, $r_s = -0,076$, $p = 0,551$). Dakle, pacijenti koji su imali veći dobitak u težini između dijaliza, „naginjali su“ manjoj predijaliznoj hipervolemiji. Sa druge strane, takvi pacijenti su imali „težu“ postdijaliznu hipovolemiju (Av_postROH) i ova inverzna korelacija je bila statistički značajna (*Spearman*-ov koeficijent $r_s = -0,410$, $p < 0,01$, Slika 2).



Slika 2. Inverzna korelacija prosečnog interdijalznog dobijanja u težini i postdijalzne volemije

4.8. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA STAROSTI

Interesantno je, da ako posmatramo samo pacijente do 65 godine i mlađe (a takvih bolesnika je u ovoj studiji bilo ukupno 54 - po 27 u svakoj grupi), takvi ispitanici su u Aktivnoj grupi imali značajno manju hipervolemiju na kraju studije – prosečno za skoro 3% u odnosu na početak ($p < 0,001$), dok je ona ostala skoro nepromenjena u Kontrolnoj grupi. Ova bolje regulisana predijalizna hipervolemija je bila praćena poboljšanjima u više važnih ehokardiografskih parametara: smanjenju zapremine leve komore (indeks zapremine leve komore u dijastoli, LVEDVI, manji za oko 8 ml/m^2 na kraju studije, $p < 0,05$), boljoj sistolnoj funkciji procenjenoj na osnovu poboljšanja jačine ejeckione frakcije po Simpsonu za oko 2%, $p < 0,05$, smanjenju hipertrofije leve komore – indeks mase leve komore (LVMI) manji za 12 g/m^2 telesne površine, odnosno za oko $5 \text{ g/m}^{2,7}$ ($\text{LVMI}^{2,7}$); $p < 0,05$, poboljšanju oba indeksa snage deformiteta leve komore- *strain*-ova, GLS za 1% ($p < 0,05$), odnosno GRS za 4% ($p < 0,05$) (Tabela 14).

I parametri dijastolne disfunkcije – LAVI i E/e' su se u Aktivnoj grupi poboljšali, dok su se u Kontrolnoj pogoršali, ipak bez statističke značajnosti, kako u odnosu na početak studije, tako i između ove dve grupe (Tabela 14). Kada je reč o LAVI, on se kod pacijenata u Kontrolnoj grupi do 65 godina starosti pogoršao za oko 4ml/m², tako da su oni na kraju perioda praćenja imali LAVI u proseku čak iznad „kritičnih“ 34ml/m². Odnos brzina E/e' lateralno na kraju studije je bio za 1 veći nego na početku, na „granici“ statističke značajnosti (p=0,057, Tabela14).

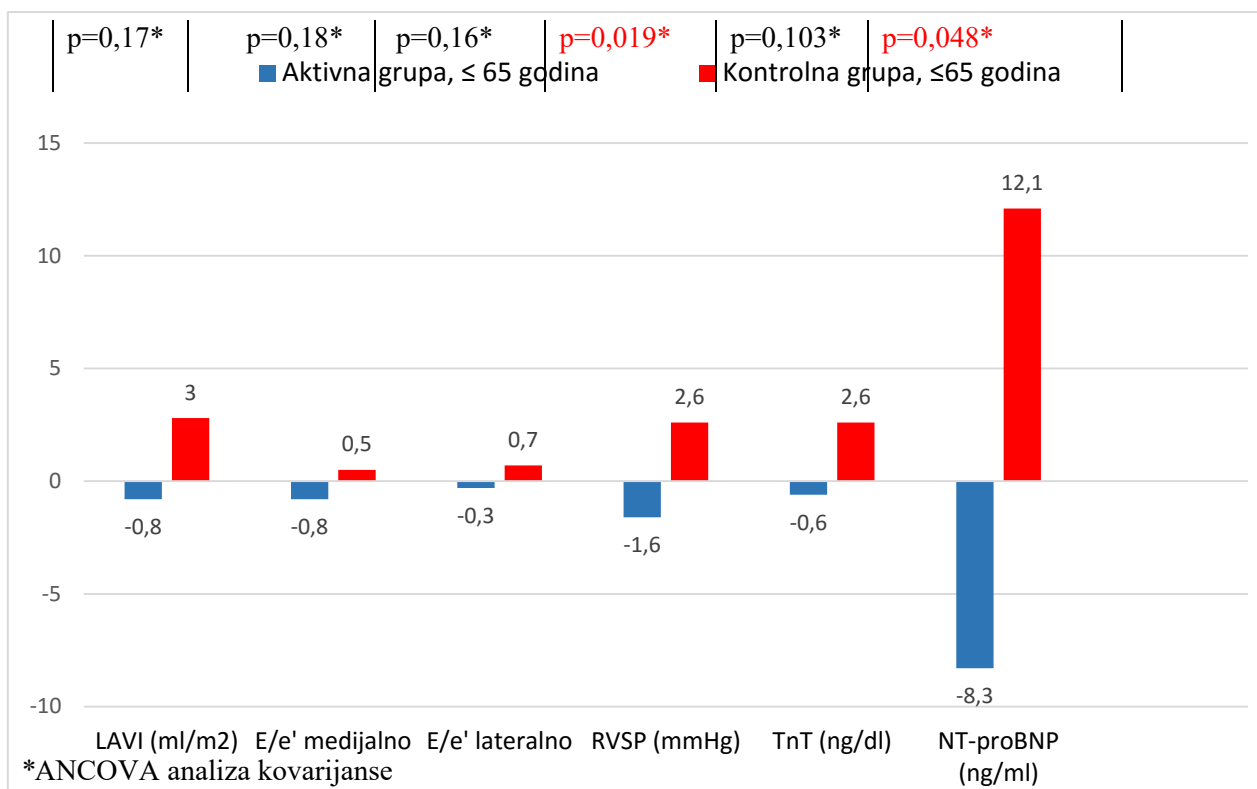
Od biomarkera, nivo TnT i NT-proBNP je u Aktivnoj grupi bio niži na kraju studije nego na početku i obrnuto, ovi markeri su bili u porastu u Kontrolnoj grupi, ali je statistički značajna razlika postojala samo u nivou redukcije vrednosti NT-proBNP u Aktivnoj grupi, u odnosu na povećanje ove vrednosti u Kontrolnoj grupi (p< 0,05, ANCOVA test) (Tabela 14, Grafikon 2).

Tabela 14. Volemijski, ehokardiografski i biomarkerski parametri kod ispitanika do 65 godine na početku i na kraju studije

X̄±SD ili mediana (IQR)	Aktivna grupa (n=27)			Kontrolna grupa (n=27)		
	0m	9m	p	0m	9m	p
Av_ROH (%)	12,7±7,6	10,0±5,6	0,004	11,1 ± 7,1	11,6 ± 7,4	0,724
LAVI; ml/m ²	31,4±11,4	30,6±12,0	0,687	31,5 ± 9,5	34,2 ± 10,5	0,187
LVEDVI; ml/m ²	73,9±26,3	66,2±19,9	0,113	61,8 ± 25,3	63,3 ± 24,6	0,711
LVESVI; ml/m ²	41,2±13,9	36,0±13,5	0,021	34,1 ± 10,7	36,7 ± 16,4	0,251
LVEF; (%)	41,4±10,5	44,2±9,4	0,026	46,5 ± 8	46 ± 9,7	0,681
LVMI; g/m ²	142,6±38,8	130,2±31,4	0,015	133,9 ± 26,339	140,5 ± 38,5	0,266
LVMI ^{2,7} ; g/m ^{2,7}	59,6±17,8	55,1±15,5	0,029	59 ± 12,4	62 ± 18,9	0,249
E/e' med	12,9±7,6	11,8±4,1	0,311	11,8 ± 3,8	12,6 ± 4,4	0,276
E/e' lat	10,2±5,0	9,6±3,4	0,402	8,9 ± 3,1	9,9 ± 3,1	0,057
GLS; (%)	-9,7±4,0	-10,9±3,8	0,043	-10,6 ± 3,9	-10,7 ± 4,5	0,996

GRS; (%)	18,7±11,1	23,0±13,3	0,020	24,5 ± 14,4	22,9 ± 12,4	0,617
RVSP (mm Hg)	34,7±12,9	33,0±9,8	0,266	34,1 ± 10,7	36,9 ± 7,6	0,133
VCIe _i ; mm/m ²	7,3±2,5	7,4±2,1	0,946	8,6 ± 2,8	8,9 ± 2,9	0,586
VCI-CI; (%)	51,1±24,7	56,0±17,5	0,391	50,2 ± 16,3	49,4 ± 16,4	0,817
hs-CRP (mg/l)*	4,1 (1,9-8,7)	5,6 (2,9-11,7)	0,648	4,0 (1,6-7,1)	4,1 (2,2-6,8)	0,280
TnT (ng/ml)*	0,045 (0,030-0,045)	0,038 (0,031-0,067)	0,485	0,040 (0,032-0,080)	0,045 (0,030-0,074)	0,226
NT-proBNP (pg/ml)*	4614,0 (1247-26072)	3073,0 (1455-8877)	0,501	5574,0 (3255,0-15421,0)	8024,0 (3268,0-17467,0)	0,136

*t test ili *Wilcoxon*-ov test prema vrsti podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; *Vrednosti biomarkera su date kao medijana i interkvartilni opseg (IQR); Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija pre dijalize; LAVI- indeks zapremine leve pretkomore; LVEDVI- indeks zapremine leve komore na kraju dijastole; LVESVI- indeks zapremine leve komore na kraju sistole; LVEF- Ejekciona frakcija leve komore; LVMI – indeks mase leve komore prema telesnoj površini (BSA); LVMI^{2,7}- indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanj na 2,7 stepen; E/e' med- odnos vršne brzine transmitalnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa; E/e' lat- E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa; GLS- Globalni longitudinalni strain; GRS- Globalni radijalni strain; RVSP – sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK); VCI- Vena cava inferior; VCIe_i- indeks vene cavae inferior; hs-CRP- visoko senzitivni C reaktivni protein; TnT- Troponin T; NT-proBNP- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptide



Grafikon 2. Promene u indeksima zapremine leve pretkomore (LAVI, u ml/m²), odnosima E/e' medijalno i E/e' lateralno, procenjenom pritisku u desnoj komori (RVSP) i vrednostima TnT (u ng/dl) i NT-proBNP (medijane, u ng/dl) na kraju studije u odnosu na početak (na početnu, „0“ liniju na ordinatnoj osi)

4.9. PODACI O ISPITIVANIM PARAMETRIMA PREMA REZIDUALNOJ BUBREŽNOJ FUNKCIJI

Pacijenti koji su na kraju studije imali diurezu > 200 ml/24h, imali su i bolje parametre volemije na kraju studije (kao što su imali i na početku studije, Tabela 6), iako bez statistički značajnih razlika. Malo se smanjio broj pacijenata sa hipertenzijom u ovoj grupi (na početku je njih 95% sa očuvanom diurezom, od ispitanika koji su završili studiju, imalo hipertenziju, na kraju studije njih 74%, $p=0,125$, *McNemar*-ov test). Parametri nutricije su takođe bolji u ovoj grupi ispitanika (LTI statistički značajno bolji, Tabela 15). Istovremeno, nijedan ehokardiografski ili biomarkerski parametar se nije bitno razlikovao, pa to nije posebno prikazano.

Tabela 15. Karakteristike pacijenata sa očuvanom diurezom i pacijenata sa anurijom na kraju studije

$\bar{X}\pm SD$ ili n(%)	Očuvana diureza na kraju studije (n=19)	Anurični pacijenti na kraju studije (n=54)	P
Av_ROH (%)	8,9±1,4	11,4±6,3	0,150
Av_postROH (%)	-6,6±8,6	-6,2±9,3,2	0,874
WG_Av; %, $\bar{X}\pm SD$	4,0±1,1	4,7±1,3	0,040
MAPpreHD (mm Hg); $\bar{X}\pm SD$	93,5±6,4	90,5±9,7	0,21
MAPposleHD (mm Hg);	86,5±7,0	84,2±11,0	0,41
Arterijska hipertenzija; n (%)	14 (74%)	33 (61%)	0,410*
Albumin (g/l)	39,1±2,7	37,8±2,7	0,084
LTI (kg/m ²)	14,5±2,3	12,8±2,6	0,014
spKt/V	1,37±0,19	1,51±0,306	0,067

*t test ili χ^2 test u zavisnosti od vrste podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD- standardna devijacija; Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija; Av_postROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize; WG_Av- prosečan nedeljni interdijalizni donos u odnosu na zadatu "suvu" težinu; MAP- prosečan dvonedeljni srednji arterijski pritisak; HD- hemodijaliza; LTI - indeks „nemasnog“ tkiva; spKt/V – „single pool“ klirensa ureje i zapremine vode u organizmu

4.10. PODACI IZ ANKETA O KVALITETU ŽIVOTA VEZANOM ZA ZDRAVLJE

Na obe ankete-upitnika, koje su sprovedene na početku i na kraju studije, odgovorio je 71 ispitanik. Kod svih pacijenata – i kod onih iz Aktivne grupe koji su na kraju studije imali Av_ROH $\leq 15\%$ (njih 29) i kod svih ostalih, zabeležno je uglavnom pogoršanje posmatranih parametara (skala i dimenzija kvaliteta života), ali bez statistički značajne razlike, osim u skali njihove procene efekata bolesti bubrega koja je bila i statistički značajno lošija, ali u obe grupe (Tabela 16).

Tabela 16. Podaci o Kvalitetu života vezanom za zdravlje bubrega na početku i na kraju studije, prikaz prema Skalama i Dimenzijama

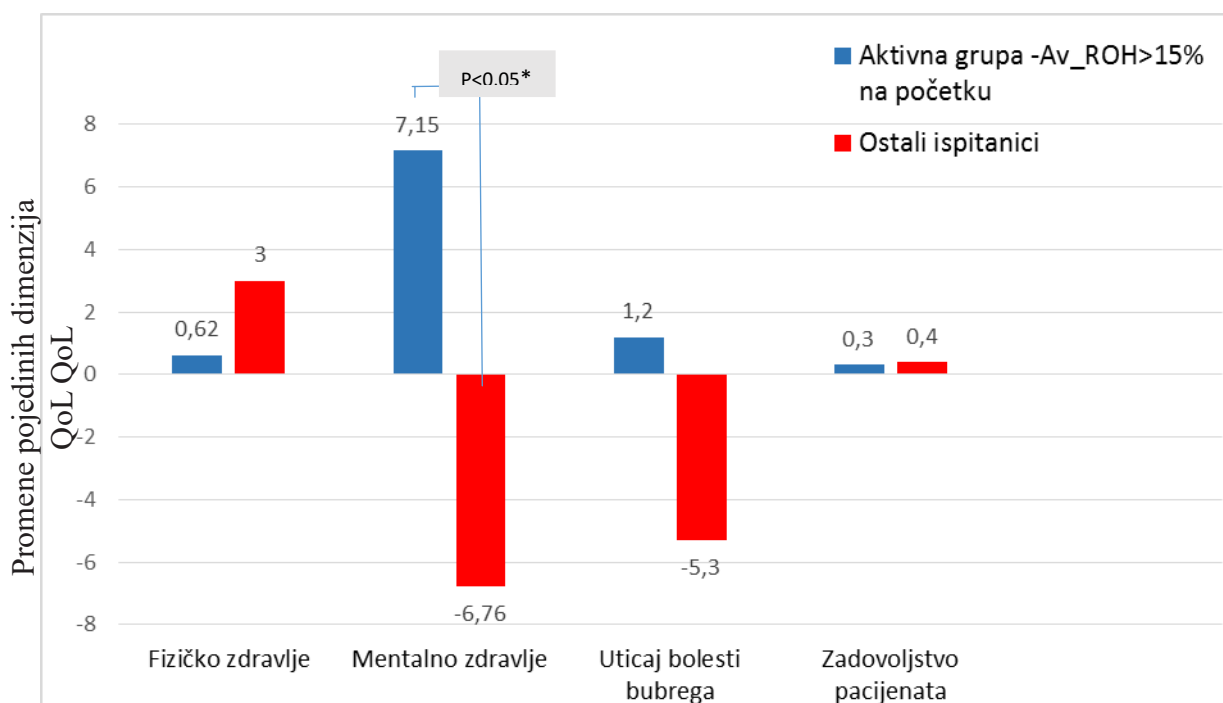
KDQOL- SF SKALE I DIMENZIJE;		Ispitanici u Aktivnoj grupi sa Av_ROH 9m < 15% (n=29); X \pm SD			Ostali ispitanici (n=42); X \pm SD		
DIMENZIJE	SKALE	0	9m	p*	0	9m	p*
FIZIČKO ZDRAVLJE		58,1\pm1 9,5	55,2\pm18 ,4	0,299	39,3 \pm 18,9	39,5 \pm 18,4	0,822
	Fizičke funkcije	67,4 \pm 27,0	64,7 \pm 23 ,8	0,466	46,4 \pm 24,9	49 \pm 24,4	0,958
	Radni status	20,7 \pm 34,1	20,7 \pm 31,4	1,0	14,3 \pm 27,7	14,3 \pm 31,8	1,000
	Ograničenja zbog fizičkih funkcija	67,0 \pm 38,3	57,4 \pm 41,5	0,313	26,3 \pm 38,8	23,1 \pm 36,9	0,693
	Percepcija opšteg zdravlja	47,9 \pm 18,9	47,2 \pm 17,5	0,842	33,5 \pm 18	35,1 \pm 16,5	0,524
	Bol	78,4 \pm 28,1	73,4 \pm 34,3	0,146	54,2 \pm 30,2	60 \pm 30,9	0,196
	Energija-zamor	57 \pm 27,5	57,9 \pm 23,6	0,902	47,8 \pm 18,3	43,1 \pm 16,9	0,085
	Socijalne funkcije	69 \pm 29,2	69,4 \pm 27,9	0,954	54,8 \pm 27,2	54,2 \pm 26,6	0,953

MENTALNO ZDRAVLJE		69,2 ± 18,4	70,8 ± 18,8	0,627	52,5 ± 21,2	51 ± 20	0,680
	Emocionalno stanje	68,9 ± 20,3	65,4 ± 23,1	0,228	55,2 ± 21,9	53,7 ± 19,4	0,405
	Kvalitet socijalnih interakcija	76,1 ± 20	72,6 ± 26,4	0,741	68 ± 22,2	68,2 ± 23,7	0,601
	Opterećenost bolešću bubrega	55,6 ± 26,6	53,7 ± 30,6	0,401	28,9 ± 26,1	33,5 ± 27,1	0,107
	Socijalna podrška	78 ± 25,7	83,9 ± 16,7	0,094	74,8 ± 24,7	76,5 ± 18,2	0,305
	Ograničenja zbog emocionalnog stanja	67,9 ± 41,8	81,5 ± 37,4	0,155	35 ± 42,7	29,2 ± 39,4	0,316
UTICAJ BOLESTI BUBREGA		73 ± 16,6	71,6 ± 18,7	0,393	59,6 ± 18,3	59,7 ± 15,3	0,783
	Kognitivna funkcija	76,9 ± 24,7	74,1 ± 24,3	0,473	62,8 ± 25,1	63,6 ± 25,3	0,398
	Simptomi/problemi	76,8 ± 19,7	80,9 ± 18,9	0,078	66,5 ± 20,1	67 ± 17,4	0,978
	Efekti bolesti bubrega	66,8 ± 24	61,1 ± 26,1	0,049	58,1 ± 23,4	51,7 ± 21,9	0,024
	Seksualna funkcija	98,2 ± 4,7	94,6 ± 9,8	0,414	68,8 ± 35,4	60,9 ± 34,4	0,336
	Spavanje	68,6 ± 22,4	69,1 ± 20,6	0,657	53,8 ± 20,7	56,1 ± 21,1	0,400
ZADOVOLJSTVO		69 ± 14,6	66,1 ± 18,6	0,824	59,9 ± 17,7	57,5 ± 19,5	0,268
	Zadovoljstvo bolesnika	70,9 ± 14,2	68,6 ± 14,3	0,576	63,7 ± 14,1	62,8 ± 16	0,690
	Ohrabrenje od osoblja na dijalizi	80,4 ± 23,4	77,7 ± 28,9	0,928	62,8 ± 16	78,3 ± 21,2	0,861

*Wilcoxon-ov test; Av_ROH 9m - prosečna nedeljna hipervolemija posle 9 meseci

Na dodatno pitanje, kako ocenjuju svoje zdravlje u odnosu na početak studije, njih 30 (83%) u Aktivnoj grupi je smatralo da je njihovo zdravlje isto ili čak i malo bolje, naspram njih 25 (71%) u Kontrolnoj grupi, ali to nije bilo statistički značajno ($p = 0,267$).

U Aktivnoj grupi pacijenata, kod onih ispitanika koji su na početku studije imali $Av_ROH > 15\%$ (a takvih je bilo 17, odnosno 45%), anketa na kraju studije je pokazala poboljšanje dimenzija mentalnog zdravlja i uticaja bolesti bubrega na njihovo zdravlje u odnosu na sve ostale pacijente, pri čemu je poboljšanje mentalnog zdravlja u odnosu na istovremeno pogoršanje ove dimenzije zdravlja kod ostalih ispitanika bilo i statistički značajno ($p < 0,05$, Grafikon 3).

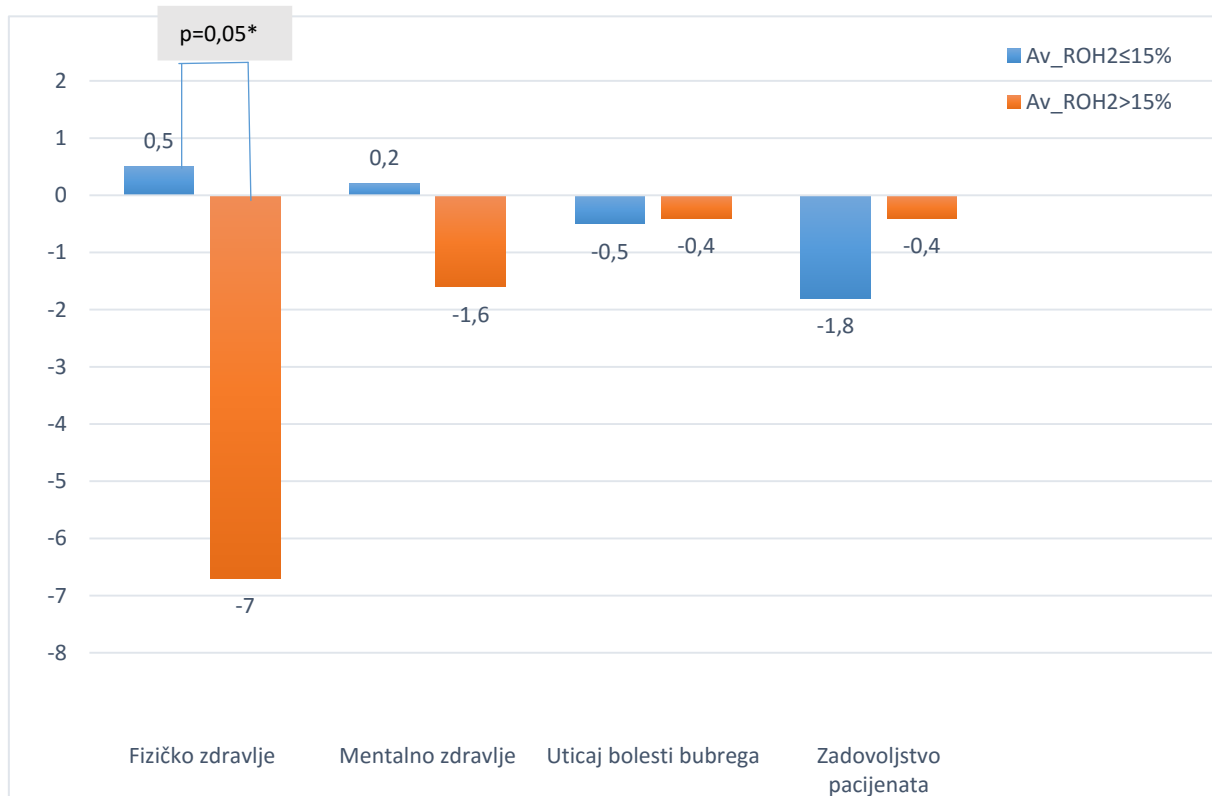


*ANCOVA analiza kovarijanse; 0 linija = početak studije

Grafikon 3. Promene kompozitnih skorova u 4 dimenzije kvaliteta života vezanog za zdravlje bubrega na kraju studije, kod bolesnika iz Aktivne grupe koji su na početku studije imali $Av_ROH > 15\%$ u odnosu na ostale ispitanike

Svi ispitanici (u obe grupe) koji su na kraju studije imali stanje predijalizne volemije u preporučenom opsegu, imali su bolje parametre fizičkog i mentalnog zdravlja nego na početku studije, dok je kod bolesnika koji su na kraju studije imali prosečnu nedeljnu hipervolemiju veću od 15% ECV-a, postojalo pogoršanje u sve 4 dimenzije zdravlja.

Razlika između ove dve grupe u pogledu fizičkog zdravlja je bila na granici statističke značajnosti ($p=0,05$, Grafikon 4).



*ANCOVA analiza kovarijanse

Grafikon 4. Promene u Kvalitetu života vezanom za zdravlje bubrega na kraju studije, prema kriterijumu Av_ROH 15%

Svi ispitanici sa očuvanom diurezom na kraju studije (u obe grupe) su imali statistički značajno bolje mnoge parametre mentalnog i fizičkog zdravlja nego anurični pacijenti (Tabela 17).

Tabela 17. Prikaz bitnih razlika u pojedinim skalama i dimenzijama ankete o kvalitetu života vezanom za zdravlje bubrega na kraju studije, između pacijenata sa očuvanom diurezom i bez rezidualne funkcije bubrega

KDQOL- SF SKALE I DIMENZIJE; X±SD		Ispitanici sa diurezom ≥ 200ml na kraju studije (n=19)	Anurični ispitanici (n=52)	
DIMENZIJE	SKALE			p*
	Bol	86,1 ± 23,6	58,9 ± 32,6	0,001
	Socijalne funkcije	69,7 ± 24,0	57,0 ± 28,7	0,089
	Emocionalno stanje	66,4 ± 20,2	55,4 ± 21,5	0,077
	Kvalitet socijalnih interakcija	79,3 ± 20,7	65,8 ± 25,8	0,064
	Socijalna podrška	88,6 ± 16,7	76,0 ± 17,2	0,008
	Kognitivna funkcija	76,5 ± 30,0	63,6 ± 25,8	0,036
	Simptomi/ Problemi	82,5 ± 19,9	69,1 ± 19,9	0,006
	Zadovoljstvo bolesnika	71,4 ± 14,6	62,9 ± 15,4	0,031
Uticaj bolesti bubrega		71,7 ± 16,3	62,0 ± 17,6	0,04

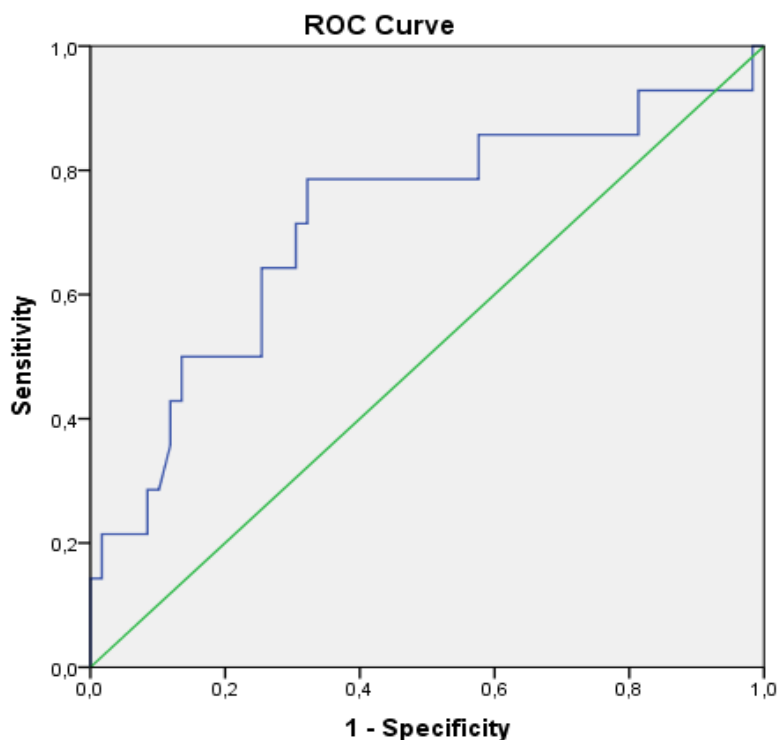
*Wilcoxon-ov test

4.11. MORBIDITET I MORTALITET

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji

U toku studije, ili posle nje, a u periodu praćenja 36 meseci, kardiovaskularne ili cerebrovaskularne incidente je imalo 14 od 73 bolesnika: 6 (16%) u Aktivnoj i 8 (23%) u Kontrolnoj grupi ($p=0,556$).

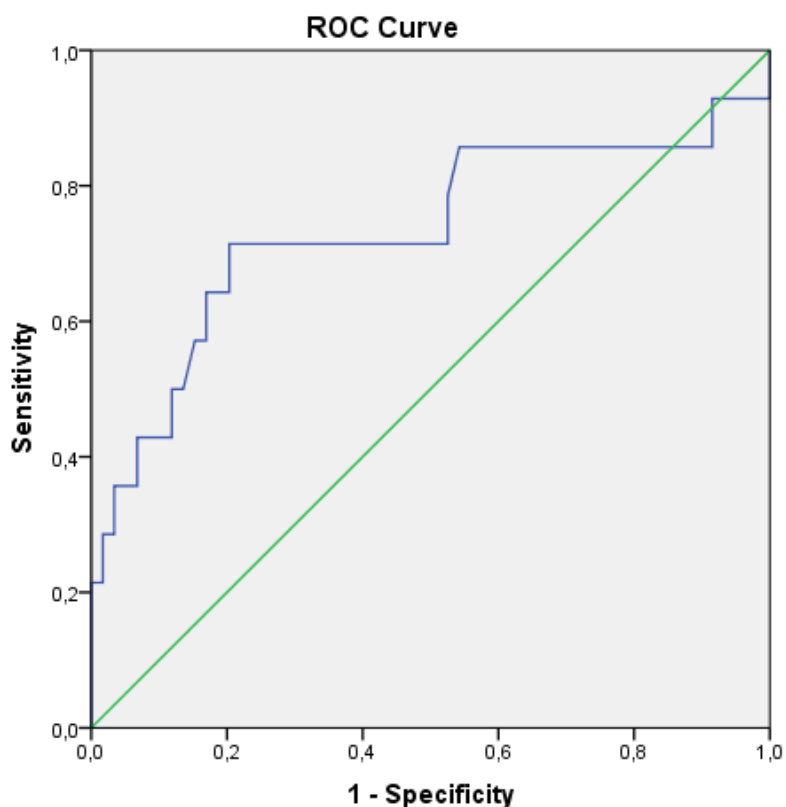
Korišćenjem ROC analize dobijena je *cut-off* vrednost prosečne nedeljne hipervolemije povezane se većim rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja i ta vrednost Av_ROH je 13 %, sa osetljivošću 64% i specifičnošću 70% (*Area under Curve* = 0,72, $p < 0,05$, Slika 3).



Rezultati ROC testa za Varijablu: Av_ROH na kraju studije				
AUC	SE	P	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,716	0,084	0,012	0,551	0,881

Slika 3. Rizik od kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnog incidenta prema vrednosti Av_ROH

Istom metodom, i prosečna postdijalizna hipovolemija procenjena na osnovu BIS merenja na kraju studije (Av_postROH) veća -3% je imala prognostički značaj za kardiovaskularne i cerebrovaskularne incidente u periodu kliničkog praćenja od 36 meseci, sa senzitivnošću 71% i specifičnošću 75% (*Area under Curve* = 0,73; $p < 0,01$; Slika 4).

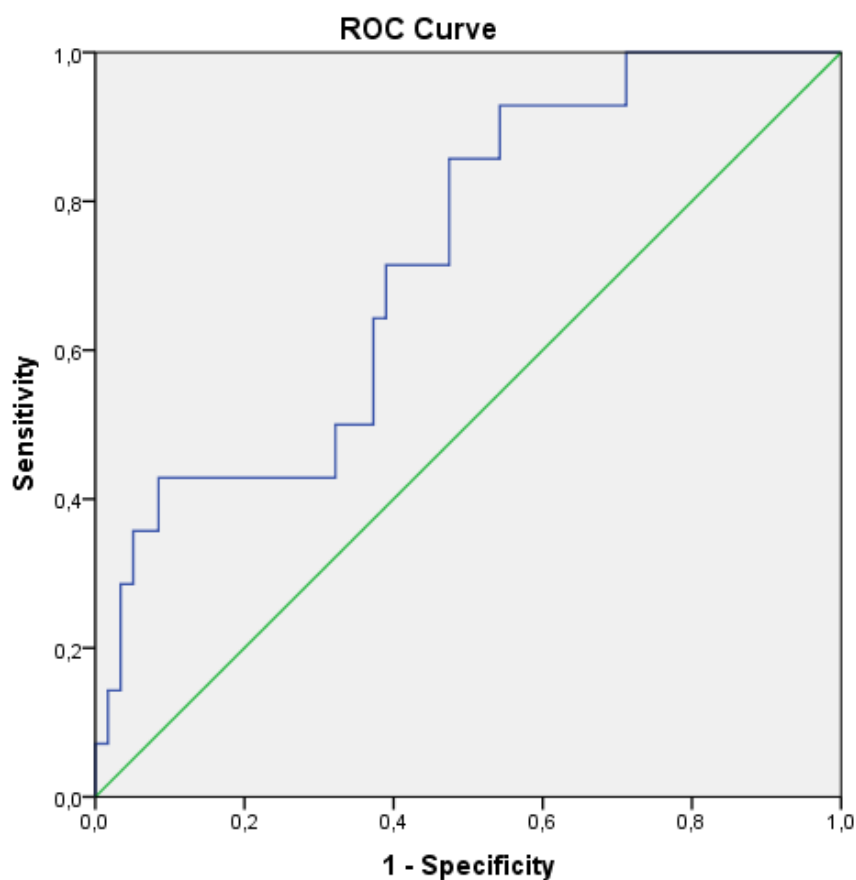


Rezultat ROC testa za Varijablu: Av_postROH na kraju studije				
AUC	SE	P	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,734	0,091	0,007	0,555	0,912

Slika 4. Rizik od kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog incidenta prema vrednosti Av_postROH

Kardiobiomarkeri NTproBNP i TnT su takođe pokazali veoma jak prognostički značaj i za kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje posle studije.

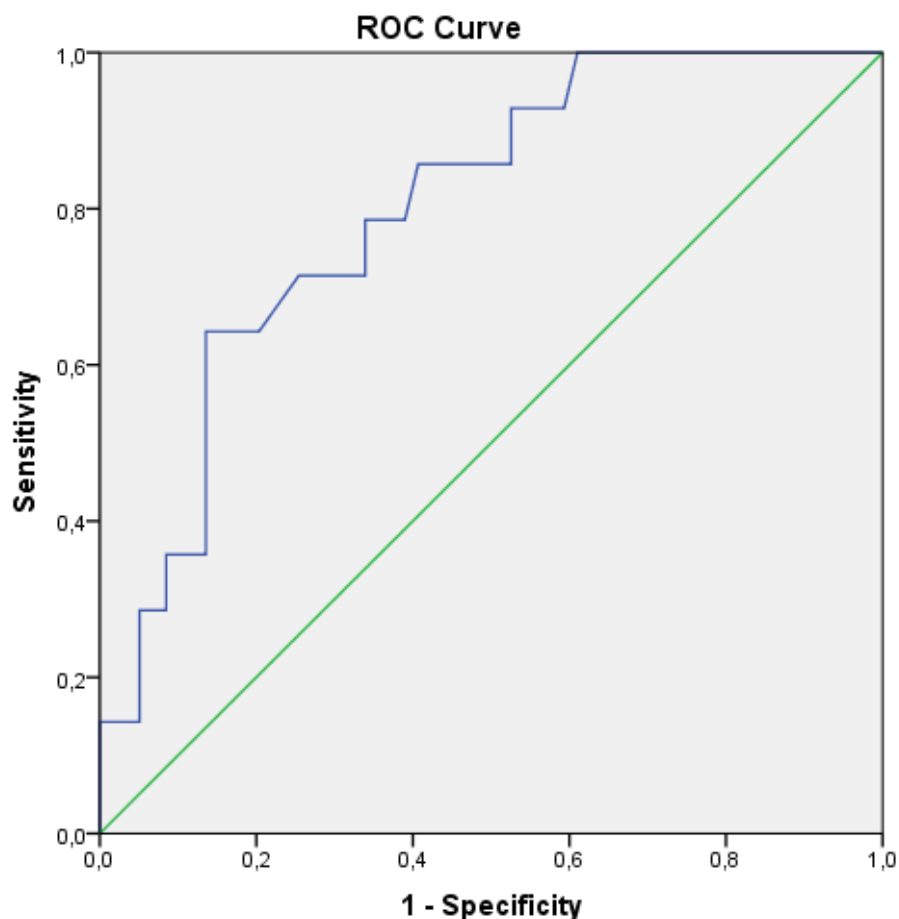
Metodom ROC analize je nađena *cut-off* vrednost NT-proBNPa od 7350 pg/ml koja statistički značajno korelira sa rizikom od kardio/cerebrovaskularnih incidenata, sa osetljivošću od 72% i specifičnošću od 60% (*Area under Curve* = 0,72; $p = 0,010$; Slika 5).



Rezultat ROC testa za Varijablu: NTproBNP na kraju studije				
AUC	SE	p	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,723	0,071	0,010	0,584	0,862

Slika 5. Rizik od kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog incidenta prema vrednosti NT-pro BNP

To isto je važno i za pacijente koji su imali vrednost TnT veću od 0,067 ng/ml – imali su veći rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata, sa osetljivošću 71% i specifičnošću 75% (*Area under Curve* = 0,80; $p = 0,001$; Slika 6).



Rezultat testa za Varijablu: TnT na kraju studije				
AUC	SE	p	95% Interval poveernja	
			Donja granica	Gornja granica
0,798	0,060	0,001	0,681	0,916

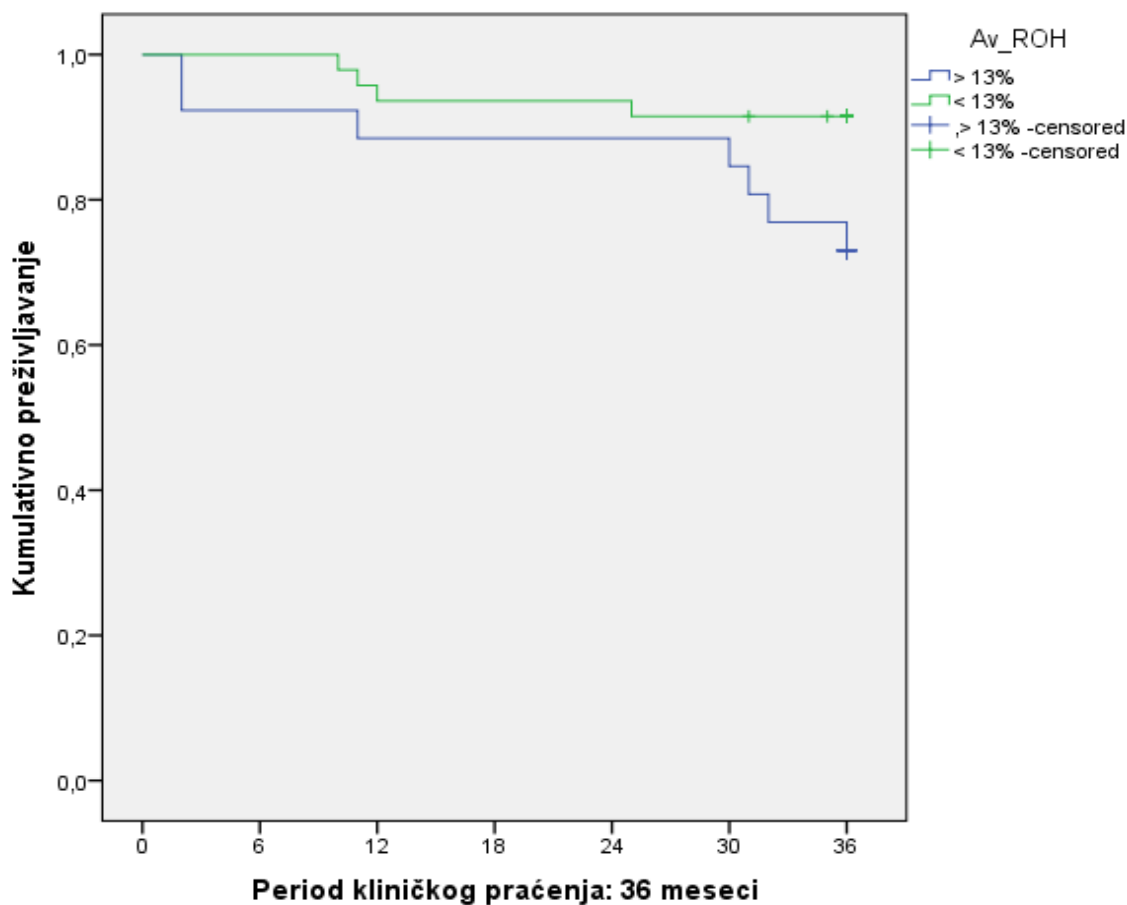
Slika 6. Rizik od kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog incidenta prema vrednosti TnT

Mortalitet

Po završetku studije, u periodu kliničkog praćenja od 36 meseci, umrlo je 11 pacijenata (15% ispitanika): 5 u Aktivnoj grupi (13%) i 6 u Kontrolnoj (17%) – p 0,748. Neposredni kardiovaskularni i cerebrovaskularni uzroci smrti su postojali kod sedmero (47% umrlih). Ostali neposredni uzroci smrti su bile infekcije (kod četvero), odnosno karcinomi kod preostala 4 pacijenta.

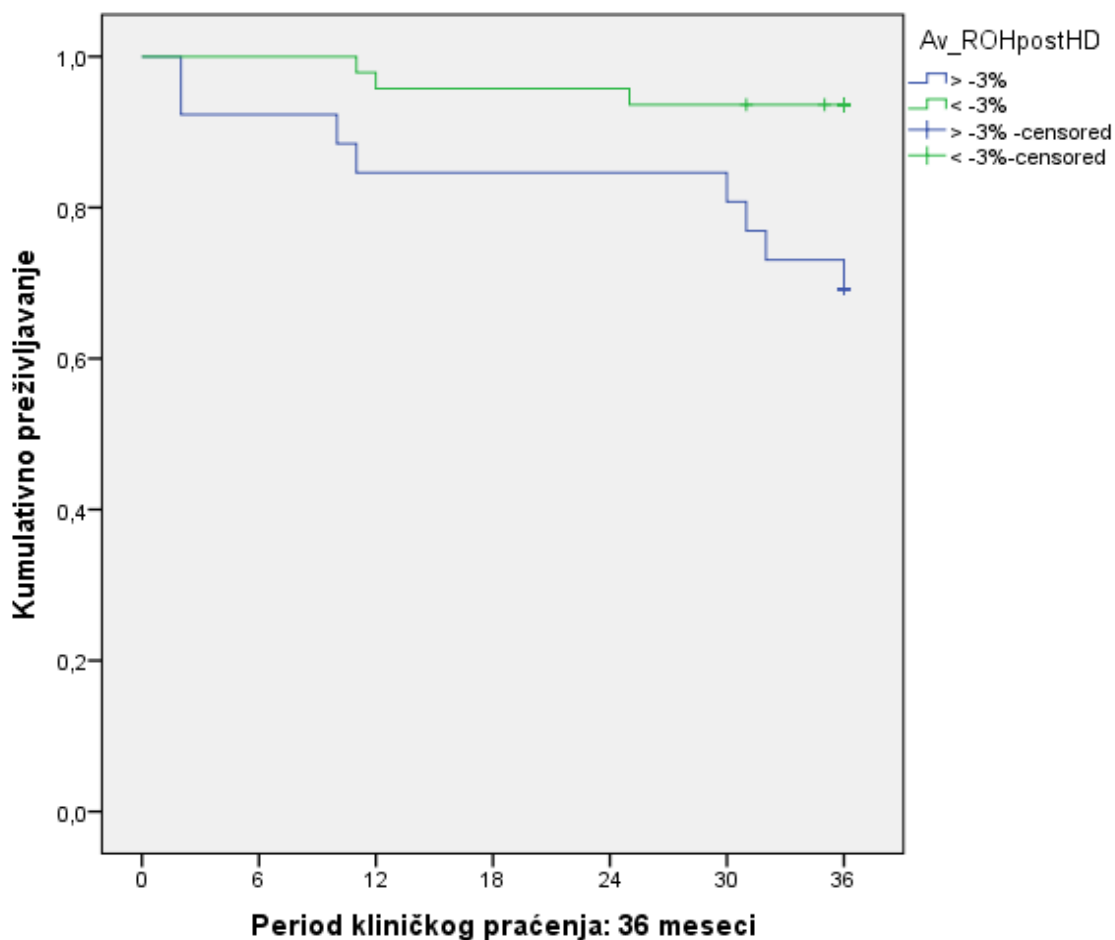
Vrednosti *cut-off* nivoa sva 4 parametra, koje su gore navedene, imale su veliki prognostički značaj i u pogledu rizika od smrtnog ishoda kod svih ispitanika.

Av_ROH >13% je bio povezan sa većim rizikom od svih uzroka smrti. Trogodišnje preživljavanje u ovoj grupi ispitanika je bilo 73% (SE 0,087), a u grupi ispitanika čiji je Av_ROH bio manji od 13%, preživljavanje je bilo 92% (SE 0,041; *Kaplan-Meier*-ova metoda, log rank test: $\chi^2 = 5,274$; p = 0,022; Slika 7).



Slika 7. *Kaplan-Meier*-ova kriva preživljavanja u odnosu na Av_ROH (veći ili manji od 13%)

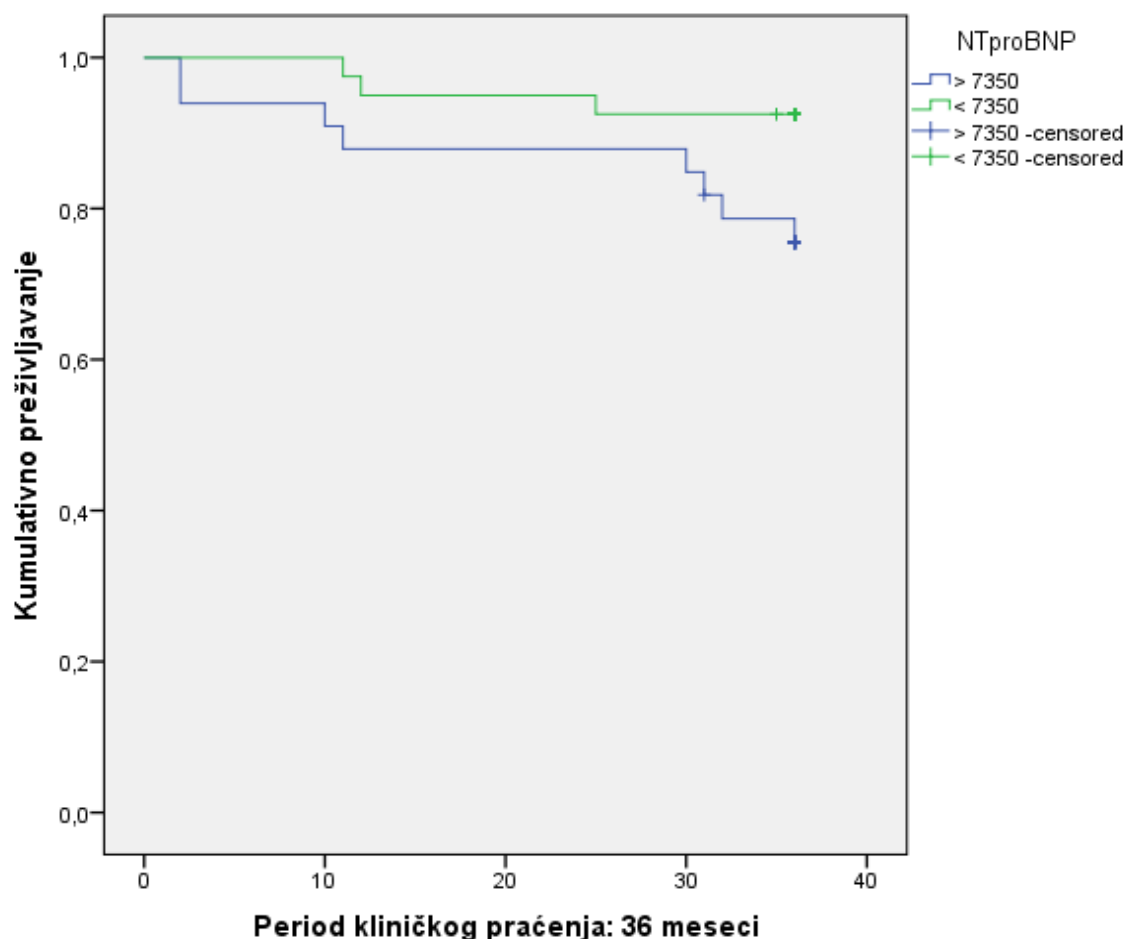
Prosečna hipovolemija posle dijalize manja od 3% ECV je takođe bila loš prognostički marker za rizik od mortaliteta bilo kog uzroka: pacijenti koji su dijalizu završavali sa hipovolemijom do 3% su imali kumulativno trogodišnje preživljavanje 69% (SE 0,091), a oni koji su uspevali da imaju ovu hipovolemiju veću od 3% ECV-a, imali su trogodišnje preživljavanje 94% (SE 036; *Kaplan-Meier*-ova metoda, log rank test: $\chi^2 = 7,831$; $p = 0,005$; Slika 8).



Slika 8. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na Av_postROH (veći ili manji od -3%)

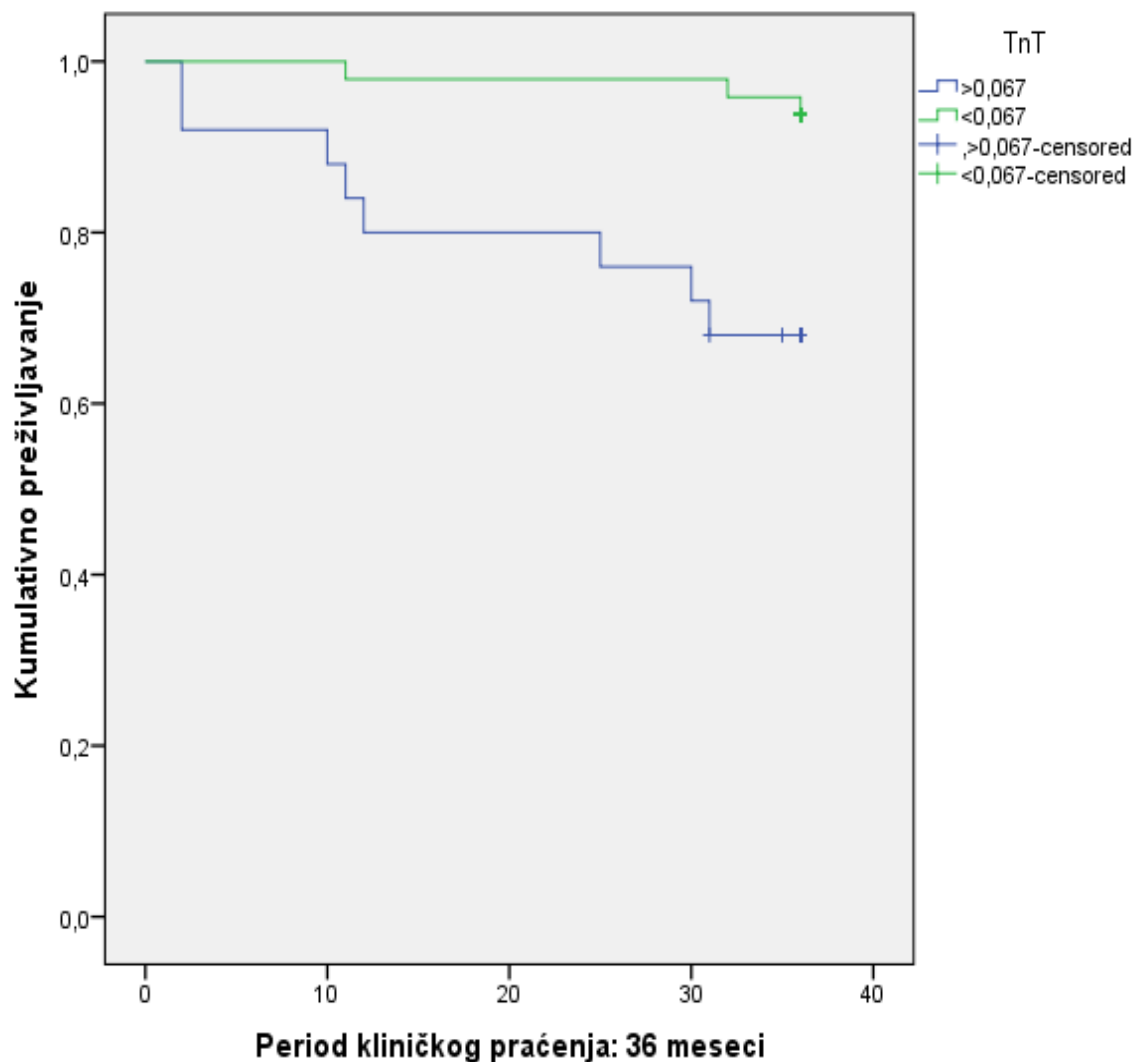
U studiji se pokazalo da pacijenti sa ovim stepenom hipovolemije (veće od -3% na kraju dijalize) imaju nešto više intradijaliznih simptoma i događaja vezanih za hipovolemiju, u odnosu na ostale pacijente, ali to nije bilo i statistički značajno (Pearsonov test korelacije, $r = -0,225$, $p = 0,208$).

Za vrednost NT-proBNP veću od 7350 pg/ml, trogodišnje kumulativno preživljavanje je iznosilo 76% (SE 0,075), dok je ono kod bolesnika koji su na kraju studije imali ovu vrednost manju od 7350 pg/ml, ono iznosilo 93% (SE 0,045). Ovo je bilo statistički značajno različito (*Kaplan-Meier-ova* analiza, log rank test: $\chi^2 = 3,937$; $p = 0,047$; Slika 9).



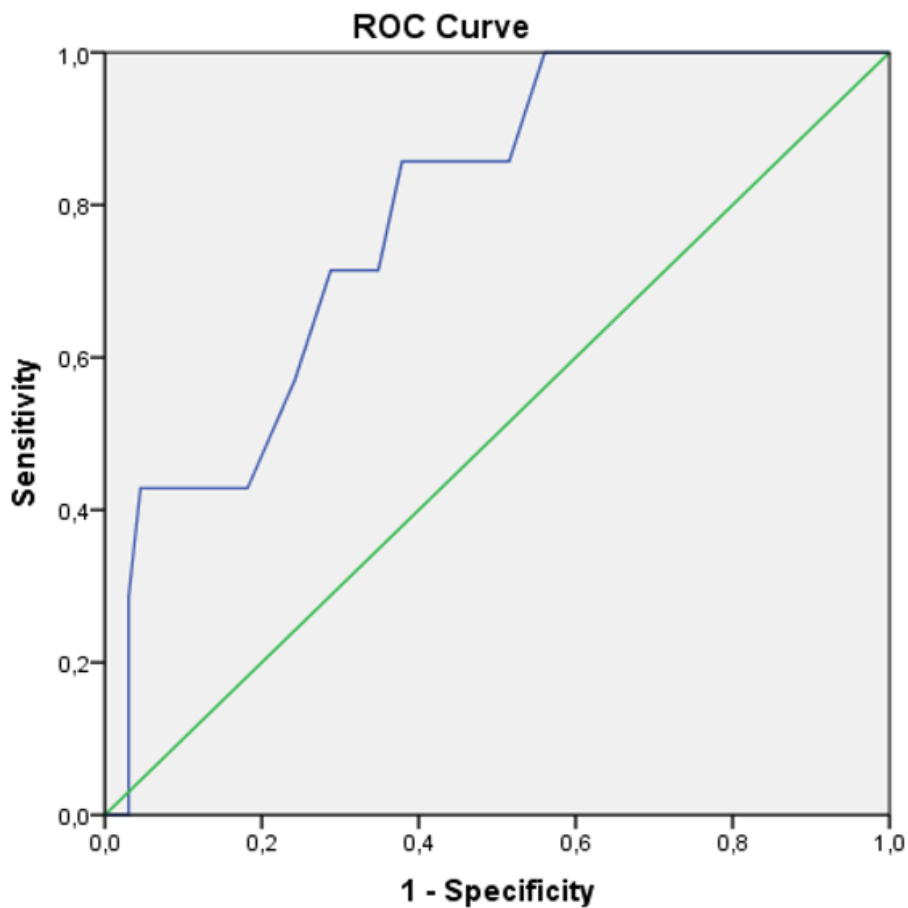
Slika 9. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na vrednost NT-proBNP (veću ili manju od 7350 pg/ml)

Za vrednost TnT veću od 0,067 ng/ml, trogodišnje kumulativno preživljavanje je iznosilo 68% (SE 0,093), dok je ono kod bolesnika koji su imali ovu vrednost manju od 0,067 ng/ml, ono iznosilo 94% (SE 0,035). Ovo je bilo statistički značajno različito (*Kaplan-Meier-ova* analiza, log rank test: $\chi^2 = 9,604$; $p = 0,002$; Slika 10).



Slika 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na vrednost TnT (veću ili manju od 0,067 ng/ml)

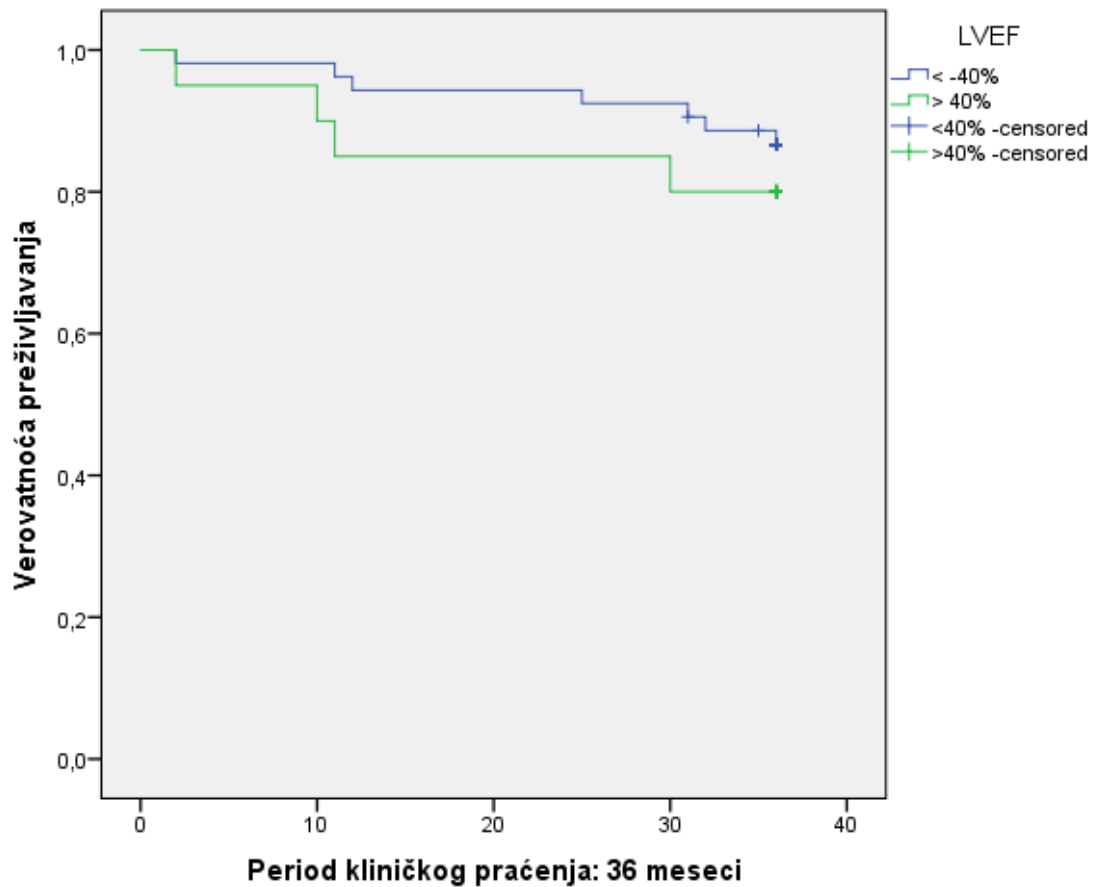
Što se tiče ehokardiografskih parametara, prema očekivanju, LVEF manja od 40% je korelirala značajno sa kardiovaskularnim mortalitetom – specifičnost 71% i senzitivnost 71% (*Area under Curve* 0,79, $p < 0,05$; Slika 11).



Rezultati ROC testa za Varijablu: LVEF2				
AUC	SE	P	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,789	0,076	0,012	0,639	0,939

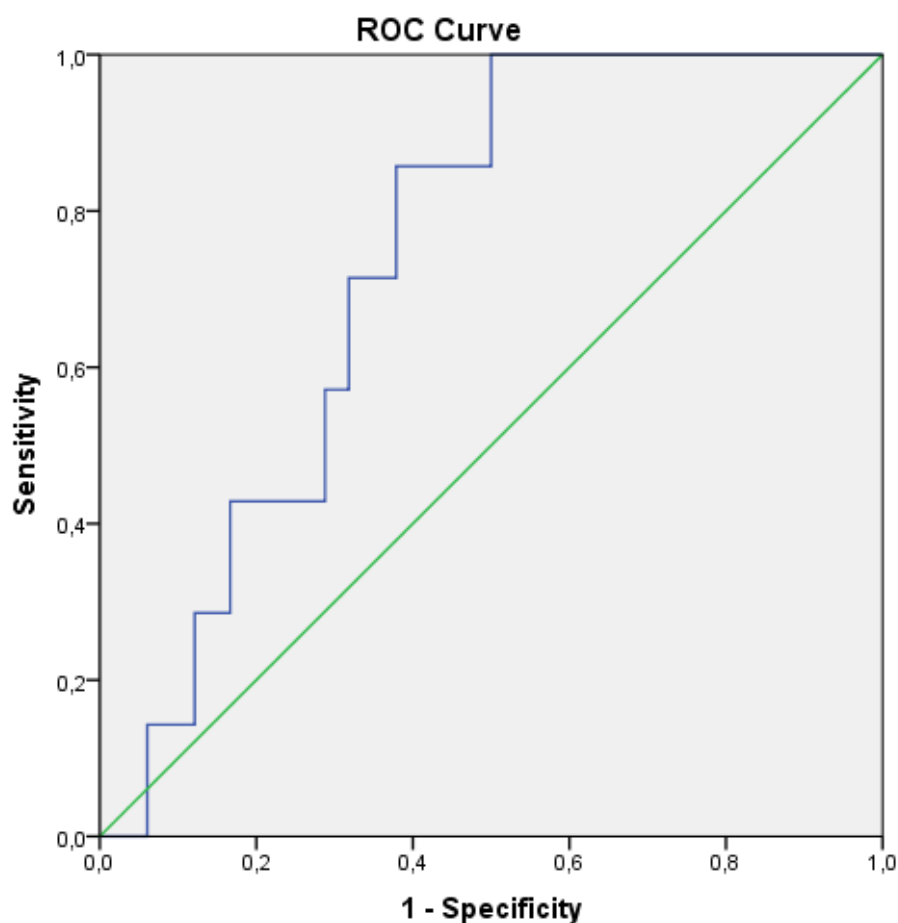
Slika 11. ROC kriva za LVEF po Simpsonu u odnosu na kardiovaskularni mortalitet

Ipak, ovaj kriterijum nije bio dovoljno dobar prediktor opšteg mortaliteta u narednom trogodišnjem periodu (*Kaplan-Meier*-ova metoda, log rank test: $\chi^2 = 0,625$, $p = 0,429$; Slika 12).



Slika 12. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na *cut-off* LVEF od 40%

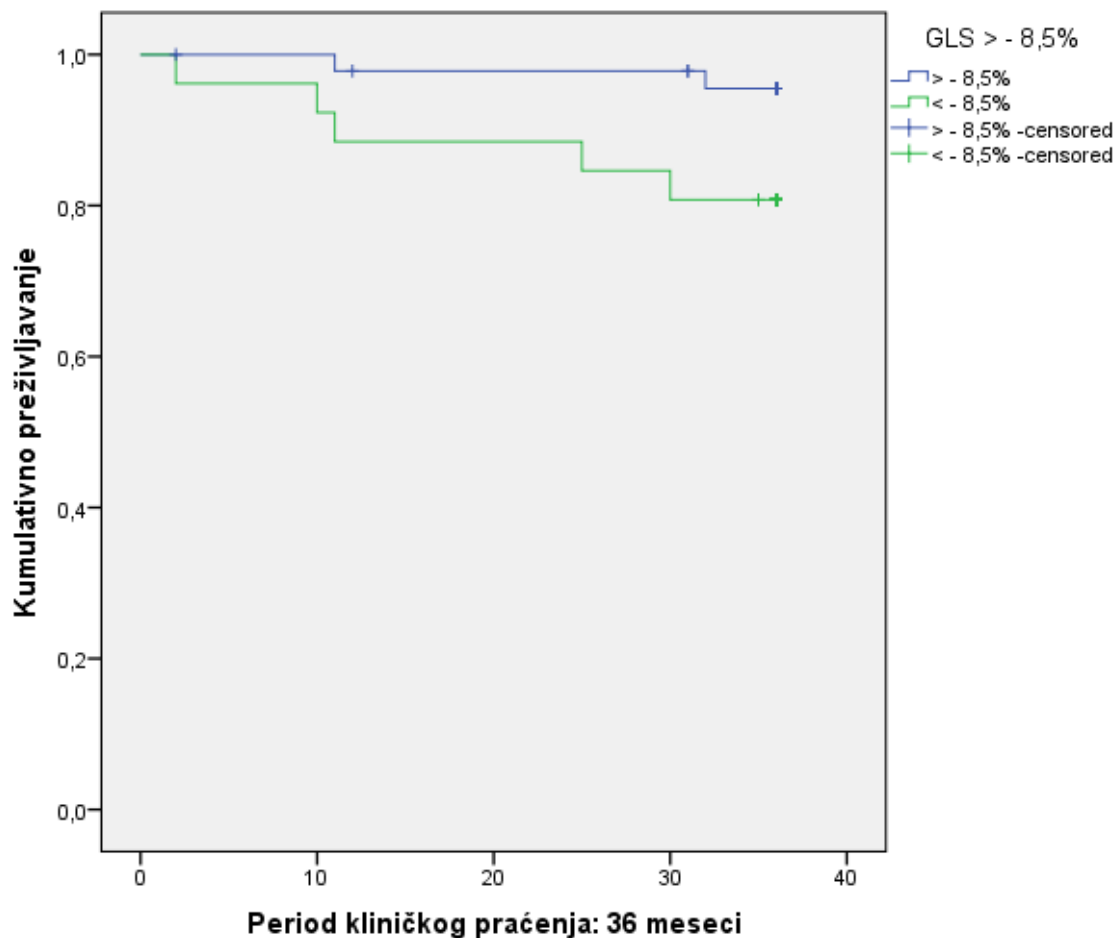
Pored ova četiri parametra, i globalni longitudinalni strain je pokazao da može da bude dobar prognostički marker, kada je u pitanju kardiovaskularni mortalitet. Njegova *cut-off* vrednost od -8,5%, označavala je povećan rizik od kardiovaskularne smrti sa osetljivošću 71% i specifičnošću 68% (*Area under curve* 0,738, $p=0,039$; Slika 13).



ROC test za Varijablu: Global Long Strain2				
AUC	SE	p	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,738	0,069	0,039	0,603	0,873

Slika 13. ROC kriva za GLS u odnosu na kardiovaskularni mortalitet

Istovremeno, GLS je bio i dobar prediktor rizika od ukupnog mortaliteta: pacijenti koji su na kraju studije imali GLS slabiji (veći) od -8,5% imali su verovatnoću trogodišnjeg preživljavanja 81%, dok je ona kod pacijenata sa boljim GLS (manji od -8,5%) bila čak 96% (*Kaplan-Meier* metoda, long rank test: $\chi^2 = 4,289$; $p=0,039$; Slika 14).



Slika 14. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na GLS od -8,5%

Retrospektivna analiza odnosa utvrđenih *cut-off* nivoa volemije i kardiobiomarkera sa ehokardiografskim i drugim parametrima na kraju studije

Na osnovu dobijenih rezultata, pacijenti koji su imali nivo NT-proBNP preko 7350 pg/ml na kraju studije imali su i statistički značajno veće: levu pretkomoru, zapreminu leve komore na kraju sistole, odnos E/e' i na medijalnom delu mitralnog anulusa i na njegovom lateralnom delu (a indirektno prema tome i pritisak punjenja leve komore na kraju dijastole), kao i parametre "desnog srca" (dijametar desne komore i maksimalni

dijametar donje šuplje vene). Istovremeno, ovaj *cut-off* nivo je dobro korelirao i sa slabijim globalnim longitudinalnim strainom (Tabela 18).

Tabela 18. Ehokardiografski parametri posmatrano prema *cut-off* nivou NT-proBNP od 7350 pg/ml

$\bar{X} \pm SD$	NT-proBNP2 ≤ 7350 pg/ml (N 40)	NT-proBNP2 > 7350 pg/ml (N33)	p*
LAVI2; ml/m ²	28,0 \pm 9,0	37,7 \pm 13,4	0,000
LVEDV2; ml	128,8 \pm 47,4	115 \pm 39,4	0,177
LVESV2; ml	76,2 \pm 34,3	59,0 \pm 21,2	0,011
LVEF2; %	45,9 \pm 8,1	42,0 \pm 9,7	0,065
FS2; %	31,7 \pm 4,9	29,5 \pm 6,4	0,109
LVMi ² ₂ ; g/m ²	130,2 \pm 35,2	144,6 \pm 32,5	0,076
LVMi ^{2,7} ₂ ; g/m ^{2,7}	58,1 \pm 18,2	62,5 \pm 15,3	0,274
GLS2; %	-11,2 \pm 4,1	-9,3 \pm 4,0	0,048
E/e' medijalno2	11,2 \pm 2,6	14,2 \pm 4,6	0,001
E/e' lateralno2	9,4 \pm 3,2	11,8 \pm 4,1	0,006
DV2 (mm)	34,1 \pm 6,4	37,4 \pm 8,1	0,055
RVSP2 (mm Hg)	35,3 \pm 7,4	38,7 \pm 10,4	0,104
VCIe _{i2} ; mm/m2	7,5 \pm 1,9	8,9 \pm 3,1	0,018

*t test; LAVI2 - indeks zapremine leve pretkomore posle 9 meseci; LVEF2 - Ejekciona frakcija leve komore posle 9 meseci; LVMi^{2,7}₂ - indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanoj na 2,7 stepen posle posle 9 meseci; FS2 - frakciono skraćenje leve komore posle 9 meseci; GLS2 - Globalni longitudinalni *strain* posle 9 meseci; E/e' med2- odnos vršne brzine transmitalnog punjenja komore u ranoj dijasoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijasoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa posle 9 meseci; E/e' lat2 - E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa, posle 9 meseci; DV2 – prečnik desne komore posle 9 meseci; RVSP2 – sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK) posle 9 meseci; VCIe_{i2} - indeks vene cavae inferior posle 9 meseci.

Takođe, bolesnici sa nivoom NT-proBNP većim od 7350 pg/ml su imali značajno veću predijaliznu hipervolemiju (Av_ROH 14%, a 8% u grupi onih kod kojih je nivo NT-proBNP do 7350 pg/ml, $p < 0,001$) i manju relativnu postdijaliznu hipovolemiju (-3%, a kod ostalih -9%, $p < 0,01$). I vrednost TnT se statistički značajno razlikovala, prema *cut-off* nivou NTproBNP, kao i neki parametri nutricije – NT-proBNP preko 7350 pg/ml je korelirao sa bitno nižim LTI i nižim holesterolom i trigliceridima (Tabela 19).

Tabela 19. Prosečne predijalizne i postdijalizne volemije, drugi kardiobiomarkeri i parametri nutricije prema *cut-off* nivou NT-proBNP od 7350 pg/ml

$\bar{X} \pm SD$; ili mediana (IQR)	NT-proBNP2 ≤ 7350 pg/ml (N 40)	NT-proBNP2 > 7350 pg/ml (N33)	p*
Av_ROH2; %	8,0 \pm 5,1	14,1 \pm 6,5	0,000
Av_postROH2; %	-9,1 \pm 7,4	-3,1 \pm 10,0	0,004
hs-CRP2 (mg/l)	3,4 (2,2-6,8)	4,2 (2,4-8,8)*	0,052
TnT2 (μ g/ml)	0,042 (0,031-0,064)	0,050 (0,031-0,077)*	0,010
Albumin2 (g/l)	38,0 \pm 3,0	38,3 \pm 2,6	0,709
TIBC2 (μ mol/l)	37,4 \pm 9,0	38,8 \pm 6,9	0,457
Holesterol2 (μ mol/l)	4,93 \pm 1,03	4,45 \pm 0,90	0,039
Trigliceridi2 (mmol/l)	2,39 \pm 1,63	1,70 \pm 0,87	0,032
LTI2; kg/m ²	14,0 \pm 2,7	12,4 \pm 2,3	0,011
FTI2; kg/m ²	11,5 \pm 4,9	11,2 \pm 4,1	0,725

*t test ili *Mann Whitney* test prema vrsti podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; za biomarkere prikazana medijana (IQR); Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle 9 meseci; Av_postROH- prosečna nedeljna postdijalizna volemija posle 9 meseci; NT-proBNP2 N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida na kraju

studije; TnT2- Troponin T na kraju studije; hs-CRP2- visoko senzitivni C reaktivni protein na kraju studije; Albumin2, Holesterol2, Trigliceridi2- vrednosti ovih biohemijskih parametara na kraju studije; TIBC2- totalni kapacitet zasićenja gvožđem na kraju studije

Istraživanje je pokazalo da postoji veoma značajna razlika u većini ehokardiografskih parametara u odnosu na *cut-off* vrednost TnT (0,067 ng/ml), kako u pogledu indeksa leve pretkomore, zapremina leve komore, ejeckione frakcije, frakcionog skraćanja, tako i u pogledu longitudinalnog i radijalnog straina, E/e' odnosa, dimenzije donje šuplje vene i u pogledu mase leve komore (Tabela 20).

Tabela 20. Ehokardiografski parametri prema *cut-off* vrednosti TnT od 0,067 ng/ml

$\bar{X} \pm SD$	TnT2 < 0,067 ng/ml (N 47)	TnT2 > 0,067 ng/ml (N26)	p*
LAVI ² ₂ ; ml/m ²	30,1 ± 10,9	36,6 ± 13,4	0,029
LVEDV2; ml	111,1 ± 37,6	140,6 ± 48	0,005
LVESV2; ml	59,7 ± 25,2	80,5 ± 31,4	0,003
LVEF2; %	46,5 ± 8	39,5 ± 9,3	0,001
FS2; %	32 ± 5,5	28,2 ± 5,3	0,005
LVMi ₂ ; g/m ²	127,2 ± 31,3	155,0 ± 33,6	0,001
LVMi ^{2,7} ₂ ; g/m ^{2,7}	55,7 ± 16,1	68,4 ± 15,6	0,002
GLS2; %	-11,1 ± 4,1	-8,8 ± 3,7	0,019
GRS2; %	24,2 ± 12,6	18 ± 9,8	0,034
E/e' med2	11,3 ± 2,9	15,1 ± 4,4	0,000

E/e' lat2	9,9 ± 3,8	11,6 ± 3,4	0,067
VCIe_i2; mm/m ²	7,7±2,2	9,1±3,0	0,026

*t test; \bar{X} srednja vrednost; SD standardna greška; LAVI2 - indeks zapremine leve pretkomore posle 9 meseci; LVEDV2 – zapremina leve komore na kraju dijastole, posle 9 meseci; LVESV2– zapremina leve komore na kraju systole, posle 9 meseci; LVEF2 - Ejekciona frakcija leve komore posle 9 meseci; FS2 - frakciono skraćenje leve komore posle 9 meseci; LVMI_2 - indeks leve komore prema telesnoj površini, posle 9 meseci; LVMI^{2,7}_2 - indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanj na 2,7 stepen, posle 9 meseci; GLS2 - Globalni longitudinalni *strain* posle 9 meseci; GRS2 - Globalni radijalni *strain* posle 9 meseci; E/e' med2- odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa posle 9 meseci; E/e' lat2 - E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa, posle 9 meseci; VCIe_i2 - indeks *venae cavae inferior* posle 9 meseci

Nivoi volemije i pre i posle dijalize su se bitno razlikovali u odnosu na podelu urađenu prema ovoj vrednosti TnT. Isto je važno i za vrednosti hs-CRP i NT-proBNP (Tabela 21).

Tabela 21. Prosečne predijalizne i postdijalizne volemije, kao i vrednosti kardiobiomarkera prema cut-off vrednosti TnT od 0,067 ng/ml

$\bar{X} \pm SD$; ili mediana (IQR)	TnT2 < 0,067 (N 47)	TnT2 > 0,067 (N26)	p*
Av_ROH2; %	9,6 ± 5,8	13 ± 7,3	0,033
Av_postROH2; %	-8 ± 8,5	-3,1 ± 9,5	0,029
hs-CRP2 (mg/l) *	3,4 (2,2-6,8)*	7,4 (3,3-18,9)*	0,001*
NT-proBNP2 (µg/ml)*	4693 (1838-8728)*	16808 (5311-35898)*	0,000*

*t test ili *Mann Whitney* test prema vrsti podataka; biomarkeri prikazani medijanom (IQR); Av_ROH- prosečna nedeljna hipervolemija posle 9 meseci; Av_postROH2- prosečna nedeljna postdijalizna volemija posle 9 meseci; TnT2- Troponin T na kraju studije; hs-CRP2-

visoko senzitivni C reaktivni protein na kraju studije; NT-proBNP2 N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida na kraju studije

Ova vrednost TnT nije značajno korelirala ni sa jednim parametrom nutricije, pa to nije posebno prikazano.

Pokazalo se da *cut-off* vrednosti za volemiju pre i posle dijalize takođe prave značajnu razliku u pogledu velikog broja ehokardiografskih parametara, pa i nutricije.

Kod onih pacijenata koji su imali Av_ROH2 preko 13,0%, nalazili su se i značajno veći: zapremina leve pretkomore, endsistolna zapremina leve komore, hipertrofija leve komore, indirektno procenjen (preko E/e' odnosa na medijalnom i lateralnom delu mitralnog prstena) pritisak punjenja leve komore na kraju dijastole i dijametar donje šuplje vene. Istovremeno su kod ovih bolesnika frakciono skraćanje leve komore i globalni longitudinalni strain bili značajno slabiji u odnosu na one kod kojih je Av_ROH bio manji od 13% (Tabela 22).

Tabela 22. Parametri miokardne funkcije i mehanike prema *cut-off* nivou Av_ROH od 13%

$\bar{X} \pm SD$	Av_ROH2 ≤ 13,0% (N 47)	Av_ROH2 > 13,0% (N 26)	P
LAVI2; ml/m ²	29,1 ± 10,0	38,2 ± 13,7	0,002
LVEDV2; ml	115,8 ± 37,8	131,1 ± 51,5	0,123
LVESV2; ml	60,4 ± 20,4	78,3 ± 37,9	0,011
LVEF2; %	41,8 ± 10,4	45,4 ± 8,0	0,103
FS; %	28,9 ± 6,9	31,7 ± 4,8	0,043
LVMI_2; g/m ²	127,3 ± 31,0	151,9 ± 35,0	0,003

LVMl ^{2,7} _2; g/m ^{2,7}	57,1±15,5	65,4±18,4	0,035
GLS2; %	-11,2±3,7	-8,7±4,3	0,012
E/e' medijalno2	11,4±2,9	14,6±4,7	0,001
E/e' lateralno2	9,7±3,1	11,9±4,4	0,016
RVSP2 (mm Hg)	35,9±8,6	38,3±9,6	0,067
VCIe_i2; mm/m2	7,6±2,2	9,2±3,0	0,009

*t test; Av_ROH2 – prosečna nedeljna predijalizna hipervolemija posle 9 meseci; LAVI2 - indeks zapremine leve pretkomore posle 9 meseci; LVEDV2 – zapremina leve komore na kraju diastole, posle 9 meseci; LVESV2– zapremina leve komore na kraju systole, posle 9 meseci; LVEF2 - Ejekciona frakcija leve komore posle 9 meseci; FS2 - frakciono skraćenje leve komore posle 9 meseci; LVMl_2 - indeks leve komore prema telesnoj površini, posle 9 meseci; LVMl^{2,7}_2 - indeks leve komore prema telesnoj visini stepenovanoj na 2,7 stepen, posle 9 meseci; GLS2 - Globalni longitudinalni *strain* posle 9 meseci; E/e' med2- odnos vršne brzine transmitalnog punjenja komore u ranoj diastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj diastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa posle 9 meseci; E/e' lat2 - E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa, posle 9 meseci; RVSP2 - sistolni pritisak u desnoj komori, SPDK, posle 9meseci; VCIe_i2 - indeks *venae cavae inferior* posle 9 meseci

Pacijenti kod kojih je Av_ROH bio veći od 13% ECV na kraju studije, imali su i statistički značajno više nivoe TnT i NT-proBNP u krvi. Medijane ta dva kardiobiomarkera u ovoj grupi su bile u nivou ili iznad *cut-off* vrednosti tih markera povezanih sa većim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i opšteg mortaliteta. I indeks nemasnog tkiva (LTI) je bio slabiji kod onih bolesnika koji su imali Av-ROH iznad *cut-off* nivoa. Najzad, postdijalizna volemija je kod njih bila mnogo veća nego kod onih kojima je i predijalizni Av-ROH bio manji od 13% ECV (Tabela 23).

Tabela 23. Kardiobiomarkeri, parametri nutricije i postdijalizna volemija prema cut-off vrednosti Av_ROH od 13%

$\bar{X} \pm SD$; ili mediana (IQR)	Av_ROH2 \leq 13,0% (N 47)	Av_ROH2 $>$ 13,0% (N 26)	p*
hs-CRP2; mg/l	4,1 (2,5-7,4)	4,9 (2,3-13,1)	0,787
TnT2; μ g/ml	0,042 (0,031-0,067)	0,066 (0,045-0,098)	0,011
NT-proBNP2; pg/ml	4604 (1808-8282)	16148 (7010-38710)	0,000
Holesterol2; mmol/l	4,89 \pm 0,96	4,43 \pm 1,00	0,053
Trigliceridi2; mmol/l	2,20 \pm 1,45	1,89 \pm 1,25	0,350
LTI2; kg/m ²	14,0 \pm 2,7	12,1 \pm 2,1	0,002
Av_postROH2; (%)	-10,6 \pm 7,6	1,4 \pm 6,0	0,000

*t test ili *Mann Whitney* test prema vrsti podataka; \bar{X} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; biomarkeri prikazani medijanom i interkvartilnim rangom (IQR); Av_ROH2 – prosečna predijalizna hipovolemija posle 9 meseci; hs-CRP2- visoko senzitivni C reaktivni protein na kraju studije; TnT2- Troponin T na kraju studije; NT-proBNP2 N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida na kraju studije; Holesterol2 i Trigliceridi2- vrednosti ovih biohemisjkih parametara na kraju studije; LTI2 - indeks nemasnog tkiva posle 9 meseci; Av_postROH2 – prosečna postdijalizna volemija posle 9 meseci

U skladu sa ranije pomenutom odličnom korelacijom Av_ROH i Av_postROH (u delu 3.8), „premala“ postdijalizna hipovolemija na kraju studije posle dijalize (Av_postROH $<$ -3%) je takođe bila povezana sa značajno lošijim ehokardiografskim parametrima određivanim u isto vreme: veća zapremina leve komore na kraju diastole i na kraju sistole, slabije frakciono skraćenje leve komore, značajno veća masa leve komore, veći E/e' odnos, pre svega na medijalnom delu mitralnog anulusa, kao i šira donja šuplja vena. Takođe, „negativnost“ Av_ROH još manja od -3%, tj. veća hipovolemija je korelirala sa boljim globalnim radijalnim strainom i sa boljom masom „živog“ tj nemasnog tkiva. Nađena su, srazmerno hipovolemiji i razlike u vrednostima

izmerenih ejijsione frakcije leve komore po Simpsonu, RVSP (SPDK) i LAVI, ali te razlike nisu bile na nivou statistiĉke znaĉajnosti (Tabela 24).

Tabela 24. Parametri funkcije i mehanike miokarda prema *cut-off* nivou Av_postROH2 od -3%

$\bar{X} \pm SD$	Av_postROH2 < -3% (N 47)	Av_postROH2 > -3% (N 26)	p*
LAVI2; ml/m ²	30,5 ± 11,1	35,7 ± 13,34	0,084
LVEDV2; ml	113,7 ± 40,7	134,9 ± 45,6	0,045
LVESV2; ml	61,0 ± 26,7	77,3 ± 30,5	0,020
LVEF2; %	45,6 ± 9,0	41,5 ± 8,5	0,061
FS2; %	31,7 ± 5,1	28,9 ± 6,4	0,049
LVMI_2; g/m ²	126,4 ± 30,7	155,4 ± 33,8	0,000
LVMI ^{2,7} _2; g/m ^{2,7}	56,2 ± 15,9	67,0 ± 16,8	0,008
GLS2; %	-10,9 ± 3,9	-9,2 ± 4,3	0,101
GRS2; %	24,3 ± 12,5	18,0 ± 10,1	0,032
E/e' med.2	11,6 ± 3,0	14,4 ± 4,8	0,003
E/e' lat.2	9,9 ± 3,12	11,6 ± 4,5	0,076
RVSP2 (mm Hg)	35,4 ± 8,2	39,4 ± 9,9	0,065
VCIe_i2; mm/m2	7,6 ± 2,2	9,1 ± 3,1	0,019

*t test; \bar{X} srednja vrednost; SD standardna devijacija; Av_postROH2 – proseĉna postdijalizna hipovolemija posle 9 meseci; LAVI2 - indeks zapremine leve pretkomore posle 9 meseci; LVEDV2 – zapremina leve komore na kraju dijasole, posle 9 meseci; LVESV2 – zapremina leve komore na kraju systole, posle 9 meseci; LVEF2 - Ejijsiona frakcija leve komore posle 9 meseci; FS2 - frakciono skraćenje leve komore posle 9 meseci; LVMI_2 - indeks leve komore prema telesnoj površini, posle 9 meseci; LVMI^{2,7}_2 - indeks leve komore

prema telesnoj visini stepenovanoj na 2,7 stepen, posle 9 meseci; GLS2 - Globalni longitudinalni *strain* posle 9 meseci; GRS2 - Globalni radijalni *strain* posle 9 meseci; E/e' med.2- odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e') merene na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa posle 9 meseci; E/e' lat.2 - E/e' odnos pri čemu se e' meri na lateralnom delu mitralnog anulusa, posle 9 meseci; RVSP2 - sistolni pritisak u desnoj komori, SPDK, posle 9 meseci; VCIe_i2 - indeks *venae cavae inferior* posle 9 meseci

Značaj Av_postROH od -3% dobija na važnosti i ako se pogledaju Medijane kardiobiomarkera, TnT i NTproBNP, koje su kod pacijenata sa postdijaliznom malom hipovolemijom (većom od -3%) značajno više nego kod preostalih pacijenata. Istovremeno one su (kao i u slučaju Av_ROH) iznad nivoa *cut-off*-a za TnT, odnosno za NT-proBNP. Sa druge strane, preostali bolesnici, sa postdijaliznom hipovolemijom većom od 3% ECVa, prema ovim rezultatima, kao da su dobrim delom „zaštićeni“ od prevelikog kardiovaskularnog rizika i mortaliteta (Tabela 25).

Tabela 25. Kardiobiomarkeri, indeks nemasnog tkiva i prosečna predijalizna hipovolemija u odnosu na cut-off nivo Av_postROH od -3%

Medijana (IQR); ili $\bar{X} \pm SD$	Av_postROH2 < - 3% (N 47)	Av_postROH2 > -3% (N 26)	p*
hs-CRP2; mg/l	4,1 (2,5-7,2)	5,2 (2,4-14,6)	0,247
TnT2; $\mu\text{g/ml}^*$	0,038 (0,030-0,059)	0,080 (0,052-0,100)	0,000
NT-proBNP2; pg/ml	4361 (1808-8877)	14480 (7008-34781)	0,000
Av_ROH2 (%)	7,6 \pm 4,9	16,5 \pm 4,8	0,000
LTI2; kg/m^2	13,8 \pm 2,7	12,4 \pm 2,3	0,034

*t- test ili *Mann Whitney* test prema vrsti podataka; biomarkeri prikazani medijanom i interkvartilnim rangom (IQR); Av_postROH2 – prosečna postdijalizna volemija posle 9 meseci; hs-CRP2- visoko senzitivni C reaktivni protein na kraju studije; TnT2- Troponin T na kraju studije; NT-proBNP2 - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida na kraju studije; Av_ROH2 – prosečna predijalizna volemija posle 9 meseci; LTI2 - indeks nemasnog tkiva posle 9 meseci

Analizom svih ovih važnih prediktora preživljavanja, pomoću *Cox*-ovog modela proporcionalnog rizika i nakon podešavanja za moguće doprinoseće (*Confounding*) varijable, može se zaključiti da je najznačajniji prediktor rizika od smrtnog ishoda vrednost TnT veća od 0,067 ng/ml. Sa ovim vrednostima TnT kardiobiomarkera, rizik od smrtnog ishoda je kod naših ispitanika bio 5,6 puta veći ($p = 0,033$; 95% interval poverenja od 1,1 do 27,9). Ostali prediktori u ovom modelu nisu imali statističku značajnost (Tabela 26).

Tabela 26. *Cox*-ov regresioni model proporcionalnog rizika za smrtni ishod povezan sa *cut-off* nivoima pojedinih varijabli, podešeno prema *confounding* varijablama*

Varijable	β	SE	Wald	df	p*	Hazard ratio Exp(β)	95,0% Interval poverenja za Exp(β)	
							Donja granica	Gornja granica
Av_postROH (- 3%)	0,684	0,975	0,493	1	0,483	1,983	0,293	13,393
Av_ROH (13%)	0,675	0,832	0,659	1	0,417	1,965	0,385	10,024
TnT (0,067 ng/ml)	1,732	0,814	4,528	1	0,033	5,652	1,146	27,861
NT-proBNP (7350 pg/ml)	0,505	0,791	0,407	1	0,523	1,657	0,352	7,808
GLS (-8,5%)	-0,304	1,008	0,091	1	0,763	0,738	0,102	5,316
LVEF (40%)	1,252	1,123	1,243	1	0,265	3,497	0,387	31,601

*podešeno za *confounding* varijable: pol, starost, dužina lečenja hemodijalizom, diabetes mellitus, diurezu, hipertenziju i pušenje; Av_postROH – prosečna postdijalizna volemija; Av_ROH – prosečna predijalizna volemija; TnT- Troponin T; NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; GLS – globalni longitudinalni *strain*; LVEF – ejekciona frakcija leve komore

5. DISKUSIJA

Ispitanici u našoj studiji su imali visoku prevalencu LVH (83%) i LVDD (93%), uz visok procenat „preteće“ hipervolemije (veće od 15% ECV) na početku studije (prisutne kod 38% svih ispitanika).

Koncept koji je primenjen kod bolesnika u studijskoj Aktivnoj grupi, da se klinička odluka o njihovoj optimalnoj težini donese i na osnovu bioimpedantnom spektroskopijom izmerenog viška tečnosti, odnosno da se njihova postdijalizna težina koriguje sve dok taj višak tečnosti ne bude manji od 15% ECV-a, dali su rezultate. Posle devet meseci, pacijenti iz ovako kontrolisane, Aktivne grupe, imali su statistički značajno manju predijaliznu hipervolemiju i poboljšanje nekoliko kardioloških strukturalnih, odnosno funkcionalnih parametara: smanjenje mase leve komore, smanjenje zapremine leve komore na kraju dijastole, bolju ejectionu frakciju, bolje frakciono skraćanje leve komore i bolji radijalni *strain*.

U isto vreme, pacijenti u Kontrolnoj grupi, praćeni na osnovu standardne kliničke prakse, imali su u ovom devetomesečnom periodu pogoršanje dijastolne funkcije (procenjenog indirektno, na osnovu povećanja odnosa E/e' lateralno i povećanje pritiska u desnoj komori - RVSP). To je bilo praćeno i statistički značajnim porastom vrednosti NT-proBNP kod bolesnika u ovoj grupi, iako se i u Aktivnoj grupi, kao celini, ovaj nivo na kraju studije nije poboljšao.

Ako izdvojimo samo one pacijente iz Aktivne grupe kod kojih je ostvaren zadati cilj regulisanja volemije na kraju studije (njih 29 od 38, tj. 76%), oni su na kraju studije imali i statistički značajno manje: volumen leve pretkomore, pritisak punjenja leve komore na kraju dijastole (procenjen indirektno na osnovu odnosa E/e') i vrednost NT-proBNP, u odnosu na preostale pacijente.

Slične rezultate uz BIS i aktivnu kontrolu volemije su u jednogodišnjoj prospektivnoj randomiziranoj studiji imali *Hur* i saradnici, što se tiče efekta na hipertrofiju miokarda i smanjenje zapremine leve pretkomore, kao i na hipertenziju (38). U tom radu nisu praćeni drugi parametri dijastolne funkcije, kao ni kardiobiomarkeri. U tromesečnoj prospektivnoj studiji *Moissla* i saradnika opisan je dobar efekat ovako vođene volemije na hipertenziju, dok je izostao efekat na kardiobiomarker BNP (moždani natriuretski

peptid) (122). Kod naših ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u visini prosečnog srednjeg arterijskog pritiska na kraju studije, iako je taj pritisak bio nešto veći u Kontrolnoj, a manji u Aktivnoj grupi. Ipak, smanjio se broj bolesnika u Aktivnoj grupi koji su još uvek morali da piju lekove za pritisak, kao i broj i ekvivalentne doze ovih lekova za pritisak i to je bilo statistički značajno.

U studiji *Hura* i saradnika je kao neželjen efekat strože kontrole volemije došlo do statistički značajnog gubitka diureze kod tih bolesnika (38). U Aktivnoj grupi naših pacijenata svi su očuvali rezidualnu diurezu tokom 9-mesečnog perioda, dok je u Kontrolnoj grupi diurezu izgubilo 38% pacijenata koji su je imali na početku studije. Ovo se podudarilo sa značajno većim procentom značajnih postdijaliznih hipovolemija (većih od 6% njihove ECV), kod bolesnika u Kontrolnoj grupi, praćenih često i kliničkim znacima i simptomima karakterističnim za ovo stanje. U našoj studiji su pacijenti sa očuvanom diurezom posle 9 meseci imali značajno manju prosečnu hipervolemiju, manji prosečni dobitak u težini između dijaliznih procedura i bolje parametre nutricije (albumin i LTI). Ovo je veoma značajno, jer se diureza, makar i minimalna, smatra jednim od važnih prediktora preživljavanja pacijenata na dijalizi (50, 147, 148, 149).

Povoljni efekti AKV uz kvantitativno određivanje volemije BIS-om na kardiološku funkciju i strukturu su još ubedljiviji ako se posmatraju samo ispitanici do 65 godina starosti. Ovi ispitanici u Aktivnoj grupi su posle 9 meseci imali prosečno za 3% manju hipervolemiju u odnosu na početak studije. To je bilo praćeno značajnim smanjenjem hipertrofije leve komore (LVMI manji za $12\text{g}/\text{m}^2$, odnosno LVMI^{2,7} za $5\text{g}/\text{m}^{2,7}$) i značajnim poboljšanjem oba indeksa deformiteta leve komore (GLS za 1% i GRS za 4%).

Ispitanici do 65 godina starosti u Kontrolnoj grupi su imali ozbiljno pogoršanje LAVI (u proseku za $3\text{ml}/\text{m}^2$), tako da je njegova prosečna vrednost bila iznad $34\text{ml}/\text{m}^2$. Ovaj *cut-off* nivo LAVI se smatra kritičnim za težu dijastolnu disfunkciju, a istovremeno je važan prediktor preživljavanja (46, 140). U ovoj grupi ispitanika se pogoršao i odnos brzina E/e' i lateralno i medijalno za 1 u odnosu na početak studije (ovaj prvi na granici

statističke značajnosti), što je bio još jedan dokaz pogoršanja dijastolne disfunkcije kod njih.

Povoljan efekat koncepta AKV kod pacijenata do 65 godine se ogledao i u smanjenju nivoa NT-proBNP u Aktivnoj grupi, odnosno povećanju u Kontrolnoj i ta međugrupna razlika je bila veoma značajna. Postoje dva moguća objašnjenja za ovo:

1) uz redukciju LVH (jer je ona postojala i u Aktivnoj grupi kao celini, ali bez efekta na nivo NT-proBNP), kod ove subgrupe postoji i statistički značajno poboljšanje snage globalnog srčanog deformiteta i smanjenje dijastolne disfunkcije očitane u smanjenju LAVI i odnosa brzina E/e (iako bez statističke značajnosti), a NT-proBNP nije samo marker hipervolemije, već prvenstveno marker stresa zida leve komore, pa i dijastolne disfunkcije (150, 151) i

2). nivo NT-proBNP raste u starijem životnom dobu i moguće je da je zato izostao efekat aktivnog vođenja volemije na ovaj parametar kod starijih bolesnika (150).

Velasco i saradnici su u studiji preseka opisali odličnu korelaciju prosečne volemije procenjene BIS-om i nivoa NT-proBNPa kod bolesnika na hemodijalizi starih do 72 godine (37), ali u dostupnoj literaturi nismo našli prospektivnu studiju u kojoj je dokazano da korekcija BIS-om izmerene volemije dovodi do redukcije ovog markera. *Moissl* i saradnici nisu registrovali bilo kakve bitne promene BNP nivoa u njihovoj tromesečnoj studiji, ali nije rađena ehokardiografija, pa nema podataka o LVM i o stepenu LVDD (*Moissl et al.* 2013). Za bilo kakav oporavak dijastolne disfunkcije je verovatno potrebno duže vreme praćenja od 3 meseca. Pored toga, NT-proBNP je nešto osetljiviji parametar hemodinamskih promena od BNP-a, kada su u pitanju bolesnici sa srčanom i bubrežnom insuficijencijom (95).

Naši ispitanici su imali globalne miokardne *strain*-ove ispod normalnih vrednosti. Oslabljena kontraktilnost miokarda se videla i na osnovu niže LVEF na početku studije (74% ispitanika je imalo LVEF ispod 50%). Stoga i ne čudi što su *strain*ovi, inače indikatori kontraktilnosti LV (152, 153) daleko niži od normalnih vrednosti: normalna vrednost GLS u opštoj populaciji je $< -18\%$ (145), a *Krishnasamy* i saradnici predlažu da taj nivo kod bolesnika na dijalizi bude $< -16\%$ (137). Da smo koristili ovaj

kriterijum, samo 6 od naših 73 ispitanika bi imalo normalnu kontraktilnost miokarda leve komore na početku, a samo 3 na kraju studije, u obe grupe.

Vrednosti *strain*-ova zavise i od mnogo drugih kofaktora, između ostalog i od godina ispitanika. Tako je u studiji *Zghal* i saradnika, nađeno da ljudi u opštoj populaciji stariji od 65 godina imaju slabiji globalni longitudinalni *strain* u odnosu na mlađe (154). Zaista, kod naših ispitanika do 65 godina starosti je na kraju studije zabeleženo značajno poboljšanje i ovog i drugog parametra snage srčanog deformiteta (i longitudinalnog i radijalnog *straina*). Moglo bi da se pretpostavi da se na terenu starenjem izmenjenog miokarda nije mogla očekivati popravka GLS.

Jedna od karakteristika ispitanika u našoj studiji u celini jeste i veliki broj postdijalizno “previše” dehidriranih (< - 6% ECV-a) bolesnika u obe grupe ispitanika - preko 43% na početku studije. I na kraju studije ovaj broj je visok - 38% (skoro svaki drugi pacijent u Kontrolnoj grupi, ali i svaki treći u Aktivnoj). U studijama drugih autora, taj procenat je manji - od 3% do 30% pacijenata (115, 122, 156, 156, 157). Moguće objašnjenje bi bilo da se radi većinom o pacijentima sa dugim dijaliznim iskustvom koji žele da izbegnu jasan sindrom hipovolemije tako da su odbijali da podignu suhu težinu. Takođe, postdijalizna dehidratacija je korelirala sa većim tzv. interdijaliznim “donosom” u težini (t.j. sa “hipovolemijom” u standardnom smislu, prema klinički zadatoj “suvoj” težini), što ukazuje na ograničenja uobičajene šeme dijalize, koja se sprovodi 3 puta nedeljno.

Posledice postdijalizne hipovolemije nisu dovoljno jasno opisane u literaturi, ali svakako da mogu da utiču na slabiji kvalitet života ovih bolesnika i da ih izlože riziku od hipotenzije i njenih posledica. Naši ispitanici sa očuvanom diurezom imali su znatno bolje sve parametre i na početku i na kraju studije.

Sa druge strane, u nekim skorašnjim opservacionim studijama je nađeno da bolesnici sa hipovolemijom posle dijalize, imaju bolje preživljavanje (157). Ipak, u toj studiji nema podataka o rezidualnoj bubrežnoj funkciji, što je moglo uticati i na celukopno preživljavanje.

Dakle, iako je diskutabilno da li je baš vrednost od -6% ECVa ta granica dehidratacije posle dijalize, čini se da kod bolesnika koji imaju diurezu, ovaj nivo treba da bude i viši, kako bi se rezidualna bubrežna funkcija što duže održala, što utiče bitno na kvalitet života, kao i na ukupnu prognozu preživljenja kod ovih bolesnika. Treba ipak imati na umu da određivanje volemije BIS metodom nikako nije dovoljan i samostalan test,

već se mora koristiti u kontekstu kliničke procene lekara i rezultati njome dobijeni moraju se tumačiti prilagođeno svakom posebnom bolesniku. Ostaje i pitanje kada se diureza mora žrtvovati zarad bolje kardiovaskularne stabilnosti.

S obzirom na to da su bolesnici u Kontrolnoj grupi redovno kontrolisani i lečeni od strane ordinirajućih lekara, ne čudi da je i njihova dijalizna preskripcija pretrpela promene i da na kraju studije i u ovoj grupi ima manje ekstremno hipovolemičnih bolesnika u odnosu na početak studije, ali takođe i više anuričnih i hipovolemičnih posle dijalize. U toku studije se beleži i znatna redukcija dijaliznog natrijuma u obe grupe, što takođe govori i o redovnim kliničkim kontrolama od strane nadležnih lekara.

Ovi kofaktori su svakako mogli da utiču na rezultate studije.

Aktivna kontrola volemije je dovela i do poboljšanja više parametara kvaliteta života vezanog za zdravlje kod naših bolesnika: kod 29 bolesnika u Aktivnoj grupi koji su na kraju studije bili u grupi bolesnika sa ciljnom volemijom (do 15% ECVa), postojali su bolja percepcija opšteg zdravlja, bolje emocionalne funkcije, osećanje da imaju više energije i bolje mentalno zdravlje u odnosu na ostale ispitanike. U studiji *Moissla* i saradnika takođe je postojao pozitivan efekat kontrole volemije na mentalno zdravlje, dok su *Chang* i saradnici u svom jednogodišnjem istraživanju prikazali povoljan efekat periodične provere stanja hidriranosti merenjem VCI i prilagođavanja suve težine kod bolesnika u skladu sa ovim merenjem, na više skala fizičkog zdravlja i na percepciju opšteg zdravlja (80, 122).

Značaj poboljšanja određenih parametara kvaliteta života kod naših ispitanika u Aktivnoj grupi je utoliko veći jer je do sada jedina prospektivna studija iz ove oblasti kod nas, pokazala da se određen nivo kvaliteta života vezanog za zdravlje i percepcija zdravlja kod bolesnika na dijalizi tokom godina samo zadržava ili pogoršava, bez obzira na preduzimane mere i objektivne pokazatelje boljeg lečenja (128).

Očekivano, znatno bolji kvalitet života, na kraju studije, imali su bolesnici sa očuvanom diurezom, u odnosu na anurične bolesnike, bez obzira kojoj su grupi ispitanika pripadali. Oni su imali: manje bolova, manje simptoma, bolju kognitivnu funkciju, osećali su da imaju bolju podršku u društvu, bili su znatno zadovoljniji i pridavali značajno manji uticaj bolesti bubrega na njihovo zdravlje. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima *Shafi*-ja i saradnika (149). S obzirom na to da su pacijenti u Aktivnoj grupi

tokom studije zadržali diurezu, dok je 38% pacijenata u Kontrolnoj grupi postalo anurično, i ovo govori o značaju i mogućoj koristi od koncepta AKV kod bolesnika na hemodijalizi.

Nakon završetka studije usledio je period kliničkog praćenja ovih pacijenata od tačno 36 meseci, što je iskorišćeno da se vidi da li postoje bilo koji prognostički važni faktori, kako za kardiovaskularne događaje, tako i za mortalitet, bilo kardiovaskularni, bilo opšti.

U periodu od 3 godine nakon završetka studije, umrlo je 15% ispitanika, što se može smatrati niskom stopom mortaliteta u ovoj populaciji (kumulativna stopa mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi u poznatoj studiji *Wizemanna* i saradnika u 3,5 godišnjem peirodu je iznosila 32% i to se smatralo za izuzetno nisku stopu) (120). To je samo još jedan dokaz da se u našoj studiji radilo o veoma dobro lečenim pacijentima što može biti razlog da su možda izostali još bolji rezultati, jer se poredila dobrobit jedne pomoćne metode u proceni volemije sa dobrom kliničkom praksom koja je već zastupljena.

Više studija publikovanih u naučnim časopisima pokazalo je da određivanje stepena hipervolemije ima prognostički značaj za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. U pomenutom radu *Wizemanna* i saradnika je zaključeno da hipervolemija veća od 15% vanćelijske tečnosti nosi veliki rizik od smrtnog ishoda u narednom 3,5 godišnjem periodu. Ovo je kasnije potvrđeno i u velikoj opservacionoj studiji (158), kao i u meta-analizi 46 različitih studija (159).

Pojedini autori pominju i nešto niži nivo preporučene volemije, od 13%, kada je u pitanju ženska populacija na lečenju hemodijalizom (158). Na osnovu našeg istraživanja, nivo od 13% zaista je bio još prihvatljiviji, iako ovde nije rađena podela prema polu - zbog relativno malog broj ispitanika (73).

Naše istraživanje sugerše i da postdijalizna hipovolemija, sa određenim *cut-off* nivoom – 3% od ECVa, takođe može da bude izuzetno važan prognostički faktor za kardiovaskularne incidente i mortalitet. Tako su u velikoj opservacionoj studiji (na 8883 HD pacijenta), *Dekker* i saradnici zaključili da postdijalizna hipovolemija “donosi” bolje preživljavanje (157). Ovo je ipak još uvek nedovoljno istraživana oblast,

jer bi se očekivalo i da značajna hipovolemija bude povezana sa više neželjenih intradijaliznih ili postdijaliznih događaja, na prvom mestu sa “stunningom” miokarda i drugih ciljnih organa (mozga, bubrega) (53). Takođe, poznato je da je intradijalizna hipotenzija povezana sa povećanim mortalitetom (160). U našoj studiji, nije postojala značajnija korelacija između izraženije hipovolemije i učestalosti simptoma i hipovolemijskih događaja na samoj dijalizi.

Kardiobiomarker NT-proBNP je poznat i kao prognostički faktor preživljavanja. U našem istraživanju se pokazala značajnim povezanost volemije i NT-proBNP-a i oba parametra su imala veliki prognostički značaj. Hipervolemija preko 13% i vrednost NT-proBNP-a preko 7350 pg/ml korelirali su i sa malnutricijom (oličenoj u manjoj mišićnoj masi, pa i nižim vrednostima lipida u krvi). Već ranije je opisivana veza NT-proBNP-a i malnutricije (161). Kada govorimo o hipervolemiji, pojedini autori navode *cut-off* nivo od 5000, do 7200 do 7700 (162).

Prema ROC analizi, TnT ima ogroman prognostički značaj: vrednost od 0,067 ng/ml je granična za povećan rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata, kao i od drugih poremećaja zdravlja koji mogu dovesti do smrtnog ishoda.

Pokazalo se i da „premala“ hipovolemija (manja od 3% normalne vanćelijske količine tečnosti) predstavlja rizik kako za kardiovaskularne bolesti, tako i za opšti mortalitet. Prema rezultatima našeg istraživanja sva pomenuta 4 parametra nisu pokazala dovoljnu osetljivost kada je u pitanju kardiovaskularni mortalitet. Pre svega, tih pacijenata je bilo malo – 47% od svih umrlih, tj. 10% od svih ispitanika. Sa druge strane, i ostali umrli su uglavnom imali značajna pridružena kardiovaskularna oboljenja, iako je neposredni uzrok smrti bila infekcija (4), odnosno karcinom (4).

U pogledu kardiovaskularnog mortaliteta, tek su ehokardiografski markeri (LVEF i GLS) bili od značaja - pored snižene ejskione frakcije (i prema našoj studiji to je bio nivo EF od 40%), tog opšteprihvaćenog parametra srčane insuficijencije, to je bio slučaj i sa novijim kardiografskim parametrom, globalnim longitudinalnim *strain*-om. Koliko god je ovo očekivano i već potvrđeno u nekim studijama, ovo je prva studija u kojoj je to opisano i za bolesnike na hemodijalizi. Ispostavilo se i da je rezultat *cut-off* nivoa GLS od -8,5% dobijen u našem istraživanju, sasvim u skladu sa studijom *Park*-a i saradnika, rađenom na preko 4100 pacijenata sa srčanom slabošću i gde je nivo od -8%

označen kao granični za tešku insuficijenciju leve komore i gde je smrtnost kod bolesnika sa tim nivoom većim od -8% bila 49%. Sa druge strane, snižena vrednost LVEF (manja od 40%) u našoj studiji nije pokazala dovoljnu dobru korelaciju sa mortalitetom u trogodišnjem periodu, a što je u skladu i sa radovima drugih autora (163).

6. ZAKLJUČCI

1. Bioimpedantna spektroskopija pruža pouzdanu i korisnu informaciju o stanju volemije kod bolesnika na hemodijalizi. Rezultati dobijeni pomoću ove metode koreliraju sa ehokardiografskim i biohumoralnim kardiološkim parametrima.
2. Koncept aktivne kontrole volemije daje praktične instrukcije kako se ovi rezultati mogu implementirati u kliničkoj praksi.
3. U našoj studiji je pokazano da se primenom koncepta aktivne kontrole volemije, uz korišćenje bioimpedantne spektroskopije, može povoljno uticati na srčanu funkciju i mehaniku kod bolesnika na hemodijalizi. Pored toga, na ovaj način se i rezidualna diureza kod pacijenata na hemodijalizi može duže očuvati. Nesumnjivo je da sve nabrojano, uz korekciju preterane disvolemije i očuvanje diureze, ima povoljan uticaj na kvalitet života bolesnika na dijalizi.
4. Studija je pokazala da izmerene vrednosti koji se ovom metodom dobiju imaju prognostički značaj za preživljavanje, pa i na taj način pomažu u planiranju lečenja ovih pacijenata.
5. Treba ipak imati na umu da ova metoda nije svemoćna i ne može biti dovoljan i samostalan test, već se mora koristiti u kontekstu kliničke procene lekara a rezultati njome dobijeni moraju se tumačiti individualno i prilagođeno svakom bolesniku.
6. Detaljna ehosonografska evaluacija njihovog kardiološkog statusa i funkcije, kao i određivanje kardioloških biomarkera pruža dodatne informacije pri određivanju optimalne težine dijaliznih pacijenata i pomaže u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događaja i smrtnih ishoda.

7. Aktivna kontrola volemije u svakodnevnoj kliničkoj praksi pomaže pri donošenju odluke lekara kliničara o optimalnoj težini bolesnika i utiče povoljno na njihov dalji klinički tok.

7. LITERATURA

1. Scribner BH. A Personalized History of Chronic Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1990 Dec [cited 2017 Feb 11];16(6):511–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2239948>
2. Oreopoulos DG, Thodis E. The history of peritoneal dialysis: Early years at Toronto Western Hospital. *Dial Transplant* [Internet]. 2010 Aug 18 [cited 2017 May 7];39(8):338–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dat.20476>
3. Djukanovic L. *Prilozi za istoriju nefrologije u Srbiji*. Beograd: BIGZ školstvo (Subotica : Rotografika); 2007. str. 10.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2018 Mar 26];9(12 Suppl):S16-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443763>
5. Stel VS, van Dijk PCW, van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F, et al. Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2018 Mar 26];20(12):2803–11. Available from: <http://academic.oup.com/ndt/article/20/12/2803/1924450/Prevalence-of-comorbidity-in-different-European>
6. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, Dijk PC van, Tomas LMJ, Ansell D, et al. Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA* [Internet]. 2009 Oct 28 [cited 2018 Mar 25];302(16):1782. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1488>
7. Aoki J, Ikari Y. Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease

- on Hemodialysis. *Ann Vasc Dis* [Internet]. 2017 Dec 25 [cited 2018 Mar 25];10(4):327–37. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29515692>
8. Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state—the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1995 Nov 1;10(11):2114–7. Available from:
<http://ndt.oxfordjournals.org/content/10/11/2114.short>
 9. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19:1058–68.
 10. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited.’ *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2018 Mar 27];26(1):11–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615794>
 11. Hickson LJ, Cosio FG, El-Zoghby ZM, Gloor JM, Kremers WK, Stegall MD, et al. Survival of patients on the kidney transplant wait list: Relationship to cardiac troponin T. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2352–9.
 12. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Dec 2 [cited 2017 Feb 11];341(23):1725–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199912023412303>
 13. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Apr [cited 2017 May 7];45(4 Suppl 3):S1-153. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15806502>
 14. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update.

- Am J Kidney Dis [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 May 4];66(5):884–930.
Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638615010197>
15. Georgianos PI, Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 Aug 30 [cited 2017 Feb 9];12(10):636–47. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneph.2016.129>
 16. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kid. *J Hypertens* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 May 7];35(4):657–76. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004872-201704000-00002>
 17. Coleman TG, Guyton AC. Hypertension Caused by Salt Loading in the Dog. *Circ Res* [Internet]. 1969 Aug 1 [cited 2017 Feb 13];25(2):153–60. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=5806160&retmode=ref&cmd=prlinks%0Apapers2://publication/uuid/6E44A806-16B5-48C5-AB47-A10D0773E9CB>
 18. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control--its infinite gain! *Hypertension* [Internet]. 1990 Dec 1 [cited 2017 Feb 13];16(6):725–30. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.16.6.725>
 19. Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat J-C, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2017 Feb 21];11(supp2):16–9. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/11.supp2.16>
 20. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* [Internet].

- 1998 Jun [cited 2017 Feb 1];13(6):1489–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9641180>
21. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): A randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53(3):500–7.
 22. Khosla UM, Johnson RJ. Hypertension in the hemodialysis patient and the “lag phenomenon”: insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2004 Apr [cited 2017 Feb 13];43(4):739–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042553>
 23. Twardowski ZJ. Sodium, hypertension, and an explanation of the “lag phenomenon” in hemodialysis patients. *Hemodial Int [Internet]*. 2008 Oct [cited 2017 Feb 13];12(4):412–25. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090863>
 24. Shaldon S, Vienken J. The long forgotten salt factor and the benefits of using a 5-g-salt-restricted diet in all ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2008 May 25 [cited 2017 Feb 7];23(7):2118–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403433>
 25. Foley RN, Parfrey PS, Harneyf JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186–92.
 26. Zoccali C, Benedetto F a, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti a, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2001 Dec [cited 2017 Feb 21];12(12):2768–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729247>
 27. Patel RK, Oliver S, Mark PB, Powell JR, McQuarrie EP, Traynor JP, et al. Determinants of left ventricular mass and hypertrophy in hemodialysis patients assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol*

- [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2017 Feb 1];4(9):1477–83. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.03350509>
28. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(SUPPL. 1):79–91.
 29. Barberato SH, Bucharles SGE, Sousa AM, Costantini CORF, Costantini CORF, Pecoits-Filho R. [Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis]. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2017 May 10];94(4):457–62. Available from: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/en_aop01310.pdf
 30. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci* [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2017 Aug 14];10(6):1109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624846>
 31. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney Int* [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 May 15];75(8):771–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337217>
 32. Ritz E, Bommer J. Cardiovascular Problems on Hemodialysis: Current Deficits and Potential Improvement. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2017 Feb 12];4(Supplement 1):S71–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996009>
 33. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2000 May;11(5):912–6. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/11/5/912.full.pdf+html>
 34. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004;65(4):1492–8.

35. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Mar 25];12(12):2759–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729246>
36. Agarwal R, Bouldin JM, Light RP, Garg A. Probing dry-weight improves left ventricular mass index. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011;33(4):373–80. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000326235>
37. Velasco N, Chamney P, Wabel P, Moissl U, Imtiaz T, Spalding E, et al. Optimal fluid control can normalize cardiovascular risk markers and limit left ventricular hypertrophy in thrice weekly dialysis patients. *Hemodial Int* [Internet]. 2012 Oct;16(4):465–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1542-4758.2012.00689.x>
38. Hur E, Usta M, Toz H, Asci G, Wabel P, Kahvecioglu S, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Sep 1];61(6):957–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415416>
39. McIntyre CW. Haemodialysis-Induced Myocardial Stunning in Chronic Kidney Disease – A New Aspect of Cardiovascular Disease. *Blood Purif* [Internet]. 2010;29(2):105–10. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000245634>
40. Little WC, Zile MR. HFpEF: Cardiovascular Abnormalities Not Just Comorbidities. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2012 [cited 2017 May 9];5(6). Available from: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/5/6/669.long>
41. Jeong E-M, Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J* [Internet]. 2015 [cited 2017 May 9];79(3):470–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746522>

42. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, Hecking M, Kovarik JJ, Werzowa J, et al. Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2017 May 9];42(1):165–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395286>
43. Hart CY, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2000 Sep [cited 2017 May 9];2(5):461–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980915>
44. Panesar DK, Burch M. Assessment of Diastolic Function in Congenital Heart Disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2018 Apr 17];4:5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2017.00005/full>
45. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* [Internet]. 2002 Dec 15 [cited 2018 Apr 17];90(12):1284–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480035>
46. Patel DA, Lavie CJ, Milani R V, Ventura HO. Left atrial volume index predictive of mortality independent of left ventricular geometry in a large clinical cohort with preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Apr 17];86(8):730–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803955>
47. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2009;10(2):165–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
48. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell M a, Hunt WC, Peterson D, et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int*. 1998;54:561–9.

49. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Feb 27];38(4 Suppl 4):S11-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602456>
50. Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney Int* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Feb 8];90(2):262–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816300540>
51. Bleyer A, Hartman J, Brannon P, Reeves-Daniel A, Satko S, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69:2268–73.
52. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruijm J, Tio RA, McIntyre CW, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Feb 7;24(2):604–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775808>
53. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(10):371–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.207>
54. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco M V., et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Mar 27];58(1):353–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886582>
55. Drew DA, Tighiouart H, Scott T, Kantor A, Fan L, Artusi C, et al. Asymmetric dimethylarginine, race, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Aug 7 [cited 2018 Mar 27];9(8):1426–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970872>
56. Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2018 Mar 27];91(4):797–807. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040264>

57. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* [Internet]. 1984 Apr [cited 2018 Mar 27];25(4):653–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482169>
58. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998 Jun [cited 2017 Feb 27];9(6):1018–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9621284>
59. Jung HH, Han H, Lee JH. Sleep Apnea, Coronary Artery Disease, and Antioxidant Status in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Mar 27];45(5):875–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638605000788>
60. Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: ‘Markers of inadequate dialysis?’ *Kidney Int* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2018 Mar 27];70(10):1687–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815517791>
61. Herzog CA. Can We Prevent Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Apr 11 [cited 2017 Mar 13];2(3):410–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699443>
62. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2018 Mar 14]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy060/4924523>
63. Pun PH. The Interplay Between CKD, Sudden Cardiac Death, and Ventricular Arrhythmias. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Mar

- 13];21(6):480–8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559514001050>
64. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Mar 27];76(6):652–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536082>
65. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2018 Mar 27];22(12):3547–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890254>
66. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long Interdialytic Interval and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2018 Mar 27];365(12):1099–107. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992122>
67. Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Mar 27];79(2):218–27. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811332>
68. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* [Internet]. 2001 Jul [cited 2018 Mar 27];60(1):350–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422771>
69. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2018 Mar 27];19(7):1829–34. Available

from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfh288>

70. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, et al. Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 28];38(1):78–90. Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000353104>
71. Sterns RH. Pathophysiology and etiology of edema in adults. In: Sullivan DJ, Forman JP, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-edema-in-adults>
72. Agarwal R, Andersen MJ, Pratt JH. On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):153–8.
73. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:392–403.
74. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2016 Oct 5];30(2):208–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081049>
75. Ifudu O. The Concept of “Dry Weight” in Maintenance Hemodialysis: Flaws in Clinical Application. *Int J Artif Organs* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2018 May 20];19(7):384–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039139889601900702>
76. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of “dry weight” in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1989 [cited 2017 May 27];4(6):563–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2507979>
77. Mandelbaum A, Ritz E. Vena cava diameter measurement for estimation of dry

- weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan;11(supp2):24–7.
78. Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int [Internet]*. 2006 May [cited 2017 Aug 23];69(9):1609–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16501488>
79. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):749–53.
80. Chang S-T, Chen C-CC-L, Chen C-CC-L, Lin F-C, Wu D. Enhancement of Quality of Life with Adjustment of Dry Weight by Echocardiographic Measurement of Inferior Vena cava Diameter in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *Nephron Clin Pract [Internet]*. 2004 Nov 17 [cited 2017 Feb 4];97(3):c90–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292685>
81. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 1997 Oct 1 [cited 2018 Feb 11];30(4):459–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638697903024>
82. Agarwal R, Michael Bouldin J, Light RP, Garg A. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1066–72.
83. Peacock WF, Soto KM. Current techniques of fluid status assessment. *Contrib Nephrol [Internet]*. 2010 [cited 2017 Apr 15];164:128–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427999>
84. Sherman RA. Editorial Crackles and Comets: Lung Ultrasound to Detect

- Pulmonary Congestion in Patients on Dialysis is Coming of Age. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 18];11. Available from: <http://m.cjasn.asnjournals.org/content/early/2016/09/22/CJN.09140816.full.pdf>
85. Zoccali C. Lung Ultrasound in the Management of Fluid Volume in Dialysis Patients: Potential Usefulness. *Semin Dial*. 2017;30(1):6–9.
 86. Ross DW, Abbasi MM, Jhaveri KD, Sachdeva M, Miller I, Barnett R, et al. Lung ultrasonography in end-stage renal disease: moving from evidence to practice—a narrative review. *Clin Kidney J* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2018 Mar 18]; Available from: <http://academic.oup.com/ckj/article/doi/10.1093/ckj/sfx107/4265533/Lung-ultrasonography-in-endstage-renal-disease>
 87. Di Nicolò P, Magnoni G, Granata A. Lung Ultrasound in Hemodialysis: A Card to be Played? *Blood Purif* [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2017 Mar 29];44(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28226325>
 88. Siroopol D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2018 Mar 17];28(11):2851–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828163>
 89. Crepaldi C, Soni S, Chionh CY, Wabel P, Cruz DN, Ronco C. Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol*. 2009;163:1–6.
 90. Steuer RR, Leyboldt JK, Cheung AK, Harris DH, Conis JM. Hematocrit as an Indicator of Blood Volume and a Predictor of Intradialytic Morbid Events. *Asaio J* [Internet]. 1994 Jul 1 [cited 2018 Mar 28];40(3):M691–6. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=8555603>
 91. Vicenté-Martínez M, Martínez-Ramírez L, Muñoz R, Avila M, Ventura M-J, Rodríguez E, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated

- with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* [Internet]. 2004 May [cited 2018 Mar 28];35(3):220–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163463>
92. Cheng L-T, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Mar 28];45(5):891–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15861355>
 93. Avila-Díaz M, Ventura M-J, Valle D, Vicenté-Martínez M, García-González Z, Cisneros A, et al. Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* [Internet]. 2006 [cited 2018 Mar 28];26(5):574–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973513>
 94. Wystrychowski G, Levin NW. Dry Weight: Sine Qua Non of Adequate Dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(3):10–6.
 95. Spanaus Katharina-Susanne von EA. Natriuretic peptides in cardiac and renal failure [Internet]. *pipette - Swiss Laboratory Medicine*. 2007 [cited 2015 Oct 26]. p. 6–11. Available from: http://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2007-06/2007-06-008.PDF
 96. Paniagua R, Ventura MDJ, Ávila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):551–7.
 97. Davenport A. Changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with fluid volume changes assessed by bioimpedance in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 2];36(4):371–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051933>
 98. Agarwal R. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 May

- 2];28(12):3082–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525529>
99. Park J, Chung HC, Kim MS, Kim S-J, Chang JW, Lee JS. Relationship between extracellular water fraction of total body water estimated by bioimpedance spectroscopy and cardiac troponin T in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 2];28(1):61–8. Available from:
<https://www.karger.com/Article/FullText/210663>
 100. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 3 [cited 2017 Feb 4];106(23):2941–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460876>
 101. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2018 Mar 28];40(1):68–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087563>
 102. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic Value of Troponin T and I Among Asymptomatic Patients With End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *Circulation* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2018 Mar 28];112(20):3088–96. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286604>
 103. Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Aug 23];61(6):2250–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028467>
 104. Lamb EJ, Vickery S, Price CP. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Diagnose Congestive Heart Failure in Patients With Impaired Kidney Function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1060–1.

105. Siriopol I, Siriopol D, Voroneanu L, Covic A. Predictive abilities of baseline measurements of fluid overload, assessed by bioimpedance spectroscopy and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, for mortality in hemodialysis patients. *Arch Med Sci*. 2017;
106. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int [Internet]*. 2014 Sep 1 [cited 2018 Jun 18];86(3):489–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918155>
107. Cox-Reijven PL, Soeters PB. Validation of bio-impedance spectroscopy: Effects of degree of obesity and ways of calculating volumes from measured resistance values. *Int J Obes [Internet]*. 2000;24(3):271–80. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.ijo.0801123>
108. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys [Internet]*. 2008 Dec [cited 2018 Jun 17];30(10):1257–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676172>
109. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas [Internet]*. 2006 Sep 1 [cited 2017 Jan 30];27(9):921–33. Available from: <http://stacks.iop.org/0967-3334/27/i=9/a=012?key=crossref.35781993e08a8c907659c35a48d5df0d>
110. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):80–9.
111. Matthie JR. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices [Internet]*. 2008 Mar 9 [cited 2018 Jun 19];5(2):239–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17434440.5.2.239>

112. Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: State of the art and what we can expect. *Blood Purif.* 2009;27(1):70–4.
113. Wabel P, Chamney P, Moissl U. Reproducibility of bioimpedance spectroscopy (BIS) for the assessment of body composition and dry weight. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:A255.
114. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: The necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2965–71.
115. Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Feb 1;25(2):538–44. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp487>
116. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* [Internet]. 2009 Jan 23;27(1):75–80. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000167013>
117. Wizemann V, Rode C, Wabel P. Whole-Body Spectroscopy (BCM) in the Assessment of Normovolemia in Hemodialysis Patients. In: *Hemodialysis - From Basic Research to Clinical Trials* [Internet]. Basel: KARGER; 2008 [cited 2018 Jun 18]. p. 115–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451666>
118. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* [Internet]. 2003 Jul [cited 2018 Apr 19];89(7):745–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807847>
119. Nalcacioglu H, Ozkaya O, Baysal K, Kafali HC, Avci B, Tekcan D, et al. The role of bioelectrical impedance analysis, NT-ProBNP and inferior vena cava

- sonography in the assessment of body fluid volume in children with nephrotic syndrome. *Nefrología* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Jun 18];38(1):48–56. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699517301042>
120. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1574–9.
121. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L, Voroneanu L, Cuşai C, Hogaş S, et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2012 Apr 19 [cited 2017 Feb 4];44(2):583–91. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21688195>
122. Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, Fontseré N, Carrera M, Campistol JM, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1575–82.
123. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, Mccullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* [Internet]. 2003 Jul [cited 2018 Mar 22];64(1):339–49. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787427>
124. Avramovic M, Stefanovic V. Health-Related Quality of Life in Different Stages of Renal Failure. *Artif Organs* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Feb 4];36(7):581–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22428704>
125. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* [Internet]. 1994 Oct [cited 2018 Mar 22];3(5):329–38. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7841967>

126. Aiyegbusi OL, Kyte D, Cockwell P, Marshall T, Gheorghe A, Keeley T, et al. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) used in adult patients with chronic kidney disease: A systematic review. Eller K, editor. PLoS One [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2018 Mar 31];12(6):e0179733. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0179733>
127. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int* [Internet]. 2002;61(1):239–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786106>
128. Simic-Ogrizovic S, Jemcov T, Pejanovic S, Stosovic M, Radovic M, Djukanovic L. Health-Related Quality of Life, Treatment Efficacy, and Hemodialysis Patient Outcome. *Ren Fail* [Internet]. 2009 Jan 7 [cited 2017 Feb 4];31(3):201–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288325>
129. Stojanovic M, Stefanovic V. Assessment of Health-related Quality of Life in Patients Treated With Hemodialysis in Serbia: Influence of Comorbidity, Age, and Income. *Artif Organs* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2018 Mar 28];31(1):53–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1594.2007.00340.x>
130. Lausevic M, Nestic V, Stojanovic M, Stefanovic V. Health-related Quality of Life in Patients on Peritoneal Dialysis in Serbia: Comparison with Hemodialysis. *Artif Organs* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Mar 22];31(12):901–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924989>
131. Đurić Ž, Lazić N, Simić Ogrizović S, Popović J, Dimković N. Kvalitet života bolesnika lečenih kućnom hemodijalizom [Quality of life in patients on home hemodialysis]. *Med istraživanja*. 2011;45(3):39–45.
132. Sinha AD, Agarwal R. Can Chronic Volume Overload Be Recognized and Prevented in Hemodialysis Patients? *Semin Dial* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Mar 28];22(5):480–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744155>

133. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2017 Apr 15];56(2):348–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910835/pdf/nihms-200216.pdf>
134. Paunic Z, Dekleva-Manojlovic M, Markovic-Nikolic N, Rancic N, Dimkovic N. Impact of active fluid management on cardiac hemodynamic and mechanics in patients on maintenance hemodialysis. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 1];(00):58–58. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0042-84501800058P>
135. Zoccali C. Left ventricular mass index as an outcome measure in clinical trials in dialysis patients: A word of caution. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jul 17];33(4):370–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447944>
136. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2017 Nov 8];28(1):1–39.e14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559473>
137. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Burrage M, Leano R, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. Reboldi G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 May 15 [cited 2017 Jun 24];10(5):e0127044. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25978372>
138. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al.

- Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* [Internet]. 1986 Feb 15 [cited 2017 Jul 17];57(6):450–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2936235>
139. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 Nov 1 [cited 2018 Feb 1];20(5):1251–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979290385Z?via%3Dihub>
 140. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 May 1];29(4):277–314. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731716000444>
 141. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Jul 17];25(1):35–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273530>
 142. Kaptein MJ, Kaptein EM. Focused Real-Time Ultrasonography for Nephrologists. *Int J Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 11];2017:3756857. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261499>
 143. Muniz Pazeli J, Fagundes Vidigal D, Cestari Grossi T, Silva Fernandes NM, Colugnati F, Baumgratz de Paula R, et al. Can Nephrologists Use Ultrasound to Evaluate the Inferior Vena Cava? A Cross-Sectional Study of the Agreement between a Nephrologist and a Cardiologist. *Nephron Extra* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Feb 25];4(1):82–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24926312>
 144. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P, et al.

- Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009 Jan [cited 2017 Jul 17];2(1):80–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356538>
145. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Mar;12(3):167–205.
 146. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1993 Nov [cited 2018 Jan 22];4(5):1205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305648>
 147. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Jul [cited 2017 Apr 15];38(1):85–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638601143027>
 148. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2017 Apr 15];24(8):2502–10. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp071>
 149. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Apr 17];56(2):348–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605303>
 150. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGFF, et al.

State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824–39.

151. Tschöpe C, Kašner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2018 Feb 4];26(21):2277–84. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/21/2277/443408/The-role-of-NTproBNP-in-the-diagnostics-of>
152. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2018 Jan 31];37(3):731–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693744>
153. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2018 Jan 31];28(5):587–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577185>
154. Zghal F, Bougteb H, Réant P, Lafitte S, Roudaut R. Assessing Global and Regional Left Ventricular Myocardial Function in Elderly Patients Using the Bidimensional Strain Method. *Echocardiography* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Apr 17];28(9):978–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854428>
155. Wabel P, Jirka T, Wizemann V, Zaluska W, Ponce P, Moissl U, Wieskotten S. CPP of fluid overload in EH patients. *E-EPNP 2010*; 3(suppl 3):iii191-iii192. Prevalence of fluid overload in European HD patients. ERA-EDTA Poster. In: *NDT Plus 2010*; 3(suppl 3). 2010. p. iii191–iii192.
156. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy:

- A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Feb 1;25(2):545–51. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp517>
157. Dekker MJE, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A, et al. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Mar 15];17(0):1105–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816307104>
 158. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2017 May 8];ASN.2016121341. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2016121341>
 159. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2018 Mar 19];8(1):4441. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-21226-y>
 160. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Jun 30];66(3):1212–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815501762>
 161. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP - Marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1036–40.
 162. David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan;23(4):1370–7.

163. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 May 8 [cited 2018 May 2];71(18):1947–57. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718335435>

Objašnjenje skraćenica koje su korišćene u tekstu

Skraćenica	Objašnjenje	Merne jedinice
A	A talas-brzina punjenja leve komore u kasnoj dijastoli	cm/s
a' lat	Kasna brzina mitralnog anulusa na lateralnom delu	cm/s
a' med	Kasna brzina mitralnog anulusa na medijalnom delu	cm/s
AKV	Aktivna kontrola volemije	
Av_postROH	Relativna prosečna nedeljna hipervolemija posle dijalize (u procentima vanćelijske tečnosti, ECV)	%
Av_ROH	Relativna prosečna nedeljna hipervolemija (u procentima vanćelijske tečnosti, ECV)	%
AWOH	Prosečna nedeljna hipervolemija	l
BCM	Aparat <i>Body composition monitor</i>	
BIS	Bioimpedantna spektroskopija	
BSA	Telesna površina	m ²
DW	“suva” telesna težina	Kg
E	E talas- vršna brzina punjenja leve komore u ranoj dijastoli	cm/s
E/e' lat	Odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli merene na lateralnom delu mitralnog anulusa (e' lat)	
E/e' med	Odnos vršne brzine transmitralnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli merene na medijalnom delu mitralnog anulusa (e' med)	

e' lat	Brzina relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e')	cm/s
	merena na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa	
e' med	Brzina relaksacije leve komore u ranoj dijastoli (e')	cm/s
	merena na medijalnom (septalnom) delu mitralnog anulusa	
ECV	Vanćelijska tečnost	l
FS	Frakciono skraćenje leve komore	%
GLS	Globalni longitudinalni <i>strain</i>	%
GRS	Globalni radijalni <i>strain</i>	%
hs-CRP	Visoko senzitivni C-reaktivni protein	mg/l
HBI	Hronična bubrežna insuficijencija	
HTA	Hipertenzija	
IVST	Debljina međukomorskog septuma u dijastoli	mm
KP	Krvni pritisak	mmHg
LA	Leva pretkomora	
LAV	Zapremina leve pretkomore	mL
LAVI	Indeks zapremine leve komore (LAV/BSA)	ml/m ²
LV	Leva komora	
LVDD	Dijastolna disfunkcija leve komore	
LVEDD	Dijametar leve komore na kraju dijastole	mm
LVEDV	Zapremina leve komore na kraju dijastole	ml
LVEDVI	Indeks zapremine leve komore na kraju dijastole (LVEDV/BSA)	ml/m ²
LVEF	Ejekciona frakcija leve komore	%
LVESD	Dijametar leve komore na kraju sistole	mm
LVESV	Zapremina leve komore na kraju systole	ml
LVESVI	Indeks zapremine leve komore na kraju dijastole (LVESV/BSA)	ml/m ²
LVH	Hipertrofija leve komore	
LVM	Masa leve komore (g)	g

LVMI	Indeks mase leve komore (g/m^2)	g/m^2
LVMI ^{2,7}	Indeks mase leve komore prema telesnoj visini stepenovanoj na 2,7 stepen	$\text{g}/\text{m}^{2,7}$
NT-pro-BNP	N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida	pg/ml
NW	“normalna”, telesna težina prema BCM/BIS merenju	kg
OH	Hipervolemija, hiperhidratacija	l
PWT	Debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli	mm
RV	Desna komora	mm
RVD	Dijametar desne komore	mm
RVSP	Sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK)	mmHg
RWT	Relativna debljina zida (%)	%
s' lat	Sistolna ejična brzina mitralnog anulusa na lateralnom delu	cm/s
s' med	Sistolna ejična brzina mitralnog anulusa na medijalnom delu	cm/s
TAPSE	TAPSE- pomeranje trikuspidnog anulusa u sistoli	mm
TnT	Troponin T	ng/ml
VCI	Vena cava inferior	
VCI_CI	Indeks kolapsibilnosti VCI: (VCI _e -VCI _i) x 100/VCI _e	%
VCI _e	AP dijametar VCI u ekspirijumu (VCI max)	mm
VCI _{e_i}	Indeks /BSA	mm/m^2
VCI _i	AP dijametar VCI u inspirijumu (VCI _{imin})	mm
W	Telesna težina	kg
WG_Av	Relativan prosečan nedeljni dobitak u težini-volemiji (u procentima “suve” težine, DW)	%

ZORAN PAUNIĆ – BIOGRAFIJA

Zoran Paunić je rođen 21. novembra 1958.godine u Beogradu.

Diplomirao je na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu 1985.godine sa prosečnom ocenom 8,39, a specijalizaciju iz Interne medicine završio je 1993.godine takođe na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa odličnom ocenom i odlikom.

2000. godine je završio magistarske studije na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranivši magistarsku tezu pod nazivom: “Klinički značaj oportunističkih mikobakterija izolovanih iz urina”, a 2006. godine je završio užu specijalizaciju iz nefrologije na Vojnomedicinskoj Akademiji u Beogradu, odbranivši supspecijalistički rad pod nazivom: “Oportunističke virusne infekcije kod bolesnika sa transplantiranim bubregom”.

Od 1986. do 1988. godine je radio kao lekar u Zavodu za endemsku nefropatiju u Lazarevcu. Zatim je narednih deset godina (od 1988. do 1998. godine) radio u Institutu za bubrežne bolesti KBC “Zvezdara”, a od 1998. do 2008. godine u Klinici za nefrologiju Vojnomedicinske Akademije, na kojoj je u periodu od 2004. do 2008. godine bio Načelnik Odeljenja za peritonealnu dijalizu. Od 2008. godine radi u Specijalnoj bolnici za hemodijalizu *Fresenius Medical Care Beograd*.

Završio je Jugoslovensku školu ultrazvuka 1990. godine, Letnju školu nefrologije (ISN & ERA-EDTA) u Budimpešti 1996. godine, Školu primene kolor doplera u nefrologiji u Pragu 1997. godine, ACRP kurs dobre kliničke prakse 2005. godine u Beogradu. Predavač je u Školi dijalize KBC „Zvezdara“ od 2013.godine i dalje.

Od oktobra do decembra 2005. godine bio je u Sjedinjenim Američkim Državama na stručnom usavršavanju iz oblasti transplantacije solidnih organa i organizacije transplantacije u Institutu za transplantaciju “Thomas E. Starzl” Medicinskog centra Univerziteta u Pitsburgu (Pensilvanija, SAD).

Aktivan je član brojnih nacionalnih i internacionalnih stručnih udruženja: Udruženja nefrologa Srbije, Nefrološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD), Transplantološke sekcije SLD-a, Evropskog udruženja nefrologa (ERA/EDTA).

Autor je ili koautor više od 60 radova i članaka objavljenih u našim ili stranim stručnim časopisima, od kojih se 12 nalazi u medicinskim časopisima uključenim u bazu podataka MEDLINE, a preko 40 radova je referisano i štampano u zbornicima inostranih skupova. Urednik je i jedan od prevodilaca srpskog izdanja knjige “Sačuvajte svoje bubrege” novembra 2017. godine (za čiji prevod je dobijeno odobrenje nefrologa dr Sandžeja Pandje).

Tokom dugogodišnje kliničke prakse, pre svega kao izuzetno odgovoran čovek, a zatim kao odgovoran i savestan lekar, uvek je koristio holistički pristup u svom radu, i sa puno širine, znanja, razumevanja i pažnje, posvećen je svakom svom pacijentu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Zoran Paunić _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 28.06.2018. _____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Zoran Paunić _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada “Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom“

Mentor _____ Prof. dr Nada Dimković _____

Potpisani _____ Zoran Paunić _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 28.06.2018. _____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 28.06.2018.