



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Недим Хамзагић**

**Процена утицаја микроинфламације и секундарног  
хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном  
програму хемодијализе**

**Докторска дисертација**

**Ментор: др сци. мед. Дејан Петровић, ванредни професор**

**Крагујевац, 2019. године**

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I Аутор</i></b>	
Име и презиме: Нeдим Хамзагић	
Датум и место рођења: 18.03.1987. године, Тутин, Република Србија	
Садашње запослење: Дом здравља Тутин, Србија	
<b><i>II Докторска дисертација</i></b>	
Наслов: Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе	
Број страница: 126	
Број слика: 0	
Број библиографских података: 117	
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар у Крагујевцу - Клиника за нефрологију, Република Србија	
Научна област (УДК): Медицина	
Ментор: др сци. мед. Дејан Петровић, ванредни професор	
<b><i>III Оцена и одбрана</i></b>	
Датум пријаве теме: 19.10.2017. године	
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-1209/11 од 11.01.2018. године	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Доц. др Светлана Ђукић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.</li><li>2. Проф. др Марко Фолић - ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.</li><li>3. Доц. др Мирјана Мијушковић - доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.</li></ol>	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Доц. др Светлана Ђукић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.</li><li>2. Проф. др Марко Фолић - ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.</li><li>3. Доц. др Мирјана Мијушковић - доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.</li></ol>	
Датум одбране дисертације:	

## САЖЕТАК

Анемија је честа компликација код болесника на хемодијализи. На лечење анемије утичу: недостатак гвожђа, недовољна доза еритропоетина, микроинфламација, недостатак витамина D, повећана концентрација iPTH и неадекватна хемодијализа. У остале узроке анемије код ових болесника спадају: губитак крви (окултно гастроинтестинално крварење због уремијског гастритиса, стварање крвних угрушака у вантелесној циркулацији, честа узорковања крви за лабораторијске анализе.

Рад је имао за циљ да утврди преваленцу циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом, утврдити преваленцу „апсолутног„ и „функционалног“ недостатка гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом. Рад је имао за циљ да утврди преваленцу микроинфламације, као и да испита њен утицај на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, витамин D, адекватност хемодијализе и дозу еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом. Да утврди преваленцу недостатка витамина D, као и да испита његов утицај на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, микроинфламацију, малнутрицију, адекватност хемодијализе и дозу еритропоетина.

Испитивање је укључило 120 болесника који се лече у Клиничком центру у Крагујевцу. На основу параметра инфламације CRP, болесници су подељени у две групе:  $CRP \leq 5.0 \text{ mg/l}$ ,  $CRP > 5.0 \text{ mg/l}$ . За статистичку анализу коришћени су: Колмогоров Смирнов тест, Студент-ов Т тест, *Mann-Whitney U* тест. На основу вредности витамина D болесници су подељени у три групе:  $[25(OH)D] < 10 \text{ ng/ml}$ ,  $[25(OH)D]$  од 10-20 ng/ml,  $[25(OH)D] > 20 \text{ ng/ml}$ .

Преваленца микроинфламације код болесника који се лече редовном хемодијализом износи 50%. Болесници са микроинфламацијом ( $CRP > 5.0 \text{ mg/l}$ ) имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању: концентрацију хемоглобина у крви, хематокрит, просечну количину и средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту, концентрацију гвожђа у серуму и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мање засићење трансферина гвожђем. Ови болесници имају и високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу посечну месечну дозу дугodelујућег еритропоетина, индекс резистенције дугodelујућег еритропоетин, као и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу концентрацију феритина у серуму и индекс резистенције краткodelујућег еритропоетина, у односу на болеснике без микроинфламације ( $CRP \leq 5.0 \text{ mg/l}$ ). Преваленца смањене  $[25(OH)D]$  у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом износи 75.83%, а преваленца тешког недостатка витамина D 24.17%. Болесници са тешким дефицитом витамина D у серуму  $[25(OH)D] < 10 \text{ ng/ml}$  имају статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви, хематокрита, концентрацију укупних протеина и албумина у серуму.

## ABSTRACT

Anemia is a common complication on hemodialysis patients. Treatment of anemia is affected by iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, microinflammation, vitamin D deficiency, increased iPTH concentration and inadequate hemodialysis. Other common cause of anemia among these patients is a blood loss due to occult gastrointestinal hemorrhage related to uremic gastritis, extracorporeal thrombosis, frequent blood sampling.

The aim was to determine the prevalence of target concentration of hemoglobin in the blood of patients who are treated with regular hemodialysis, determine prevalence of „absolute“ and „functional“ iron deficiency in patients who are treated with regular hemodialysis. The aim was to determine the prevalence of microinflammation and to examine its effect on hemoglobin concentration in blood, iron status, vitamin D, hemodialysis adequacy, and erythropoietin dose in patients treated with regular hemodialysis. The aim of the study was to find out the prevalence of vitamin D deficiency and to reveal its impact on hemoglobin concentration, iron status, microinflammation, malnutrition, dialysis adequacy and erythropoietin dose.

Study involved 120 patients who are treated at the Clinical Center in Kragujevac. Based on CRP concentration, patients were divided into two groups:  $CRP \leq 5.0$  mg / l,  $CRP > 5.0$  mg / l. The statistical analysis used: Kolmogorov Smirnov test, Student's T test, Mann-Whitney U test. Based on the value of vitamin D, patients were divided into three groups:  $[25(OH)D] < 10$  ng/ml,  $[25(OH)D] 10-20$  ng/ml,  $[25(OH)D] > 20$  ng/ml.

The prevalence of microinflammation in patients treated with regular hemodialysis is 50%. Patients with microinflammation ( $CRP > 5.0$  mg / l) have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower hemoglobin concentration in blood, hematocrit, average amount and mean hemoglobin concentration in the erythrocyte, iron concentration in the serum, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) lower saturation of transferrin with iron. These patients also have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) higher average monthly dose of long-acting erythropoietin, a long-acting erythropoietin resistance index, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher ferritin concentration in the serum and a short-acting erythropoietin resistance index compared to non-microinflammatory patients ( $CRP \leq 5.0$  mg / l). Hemodialysis patients with severe vitamin D deficiency have lower hemoglobin, lower dialysis adequacy, significant microinflammation, malnutrition, bone metabolism disorders and need higher dose of erythropoietin than patients whose vitamin D is higher than  $[25(OH)D] < 10$  ng/ml. Vitamin D is important risk factor for development of anemia in hemodialysis patients and important factor that can affect treatment of anemia in these patients. Prevalence of vitamin D deficiency on patients on regular hemodialysis was 75.83%, while prevalence of severe vitamin D deficiency was 24.7%.

## ЗАХВАЛНИЦА

**Посебну захвалност упућујем ментору проф. др Дејану Петровићу,**  
проф. др Предрагу Чановићу на несебичној помоћи и подршци,  
својим родитељима, брату и сестри.

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>8</b>
<b>2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Хемодијализа .....</b>	<b>11</b>
2.1.1 Основни принципи хемодијализе.....	11
2.1.2. Клинички значај .....	15
2.1.3. Хемодијафилтрација .....	17
<b>2.2. Анемија .....</b>	<b>19</b>
2.2.1. Параметри за процену анемије .....	21
2.2.2. Метаболизам гвожђа.....	22
<b>2.3. Микроинфламација.....</b>	<b>23</b>
<b>2.4. Секундарни хиперпаратиреоидизам .....</b>	<b>26</b>
2.4.1. Параметри за процену секундарног хиперпаратиреоидизма.....	27
2.4.2. Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма .....	27
<b>2.5. Лечење анемије.....</b>	<b>28</b>
<b>2.6. Примена гвожђа .....</b>	<b>28</b>
2.6.1. Клиничке препоруке за примену гвожђа .....	36
<b>2.7. Примена еритропоетина.....</b>	<b>36</b>
2.7.1 Нежељена дејства еритропоетина.....	41
<b>3. ЦИЉ .....</b>	<b>43</b>
<b>4. БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Лабораторијска испитивања .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2. Колор доплер ултрасонографија.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3. Статистичка анализа .....</b>	<b>49</b>
<b>5. РЕЗУЛТАТИ РАДА .....</b>	<b>50</b>
<b>6. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>97</b>
<b>7. ЗАКЉУЧЦИ РАДА.....</b>	<b>110</b>

<b>8. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>114</b>
<b>9. ДОДАТАК.....</b>	<b>123</b>
<b>9.1. Скраћенице .....</b>	<b>124</b>
<b>9.2. Фактори за конверзију.....</b>	<b>126</b>

# **1. УВОД**



Завршни стадијум хроничне болести бубрега је велики здравствени, социјални и економски проблем распрострањен широм света, који показује тенденцију сталног пораста [1]. Удружен је са повећаним кардиоваскуларним морбидитетом и морталитетом и са смањеним квалитетом живота ових болесника [2]. Болесници који се лече редовном хемодијализом изложени су дејству бројних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести као што су: повишен артеријски крвни притисак, поремећај метаболизма липида, оксидативни стрес, микроинфламација, анемија, недостатак витамина D, секундарни хиперпаратиреодизам, повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу [3-6]. Међу кардиоваскуларним болестима највећа је преваленца хипертрофије леве коморе, исхемијске болести срца и застојне срчане слабости [3-6]. Рано откривање фактора ризика који утичу на преобликовање миокарда леве коморе и на развој убрзане атеросклерозе, омогућава правовремену примену одговарајуће терапије, оптималну контролу анемије и секундарног хиперпаратиреодизма и спречавање развоја кардиоваскуларних болести код ових болесника [3-6]. Кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок смрти болесника који се лече редовном хемодијализом [3-6].

## **2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ**

## 2.1. Хемодијализа

Хемодијализа - *HD* (енгл. *Hemodialysis* - *HD*) је метод лечења којим се кроз селективно пропустљиву дијализну мембрану из крви уклањају накупљени непожељни производи метаболизма и истовремено из раствора за хемодијализу преузимају супстанције неопходне за организам болесника и корекцију електролитског састава крви [7]. Сеанса дијализе траје 4-5 часова и понавља се три пута недељно. За то време из крви болесника се у дијализатни простор одстрани толика количина уремијских “отрова”, да је болесник безбедан од електролитских поремећаја у интердијализном периоду, који обично износи 2 до 3 дана [7].

### 2.1.1 Основни принципи хемодијализе

Кретање честица током *HD* одвија се процесом дифузије - кондукције. Јачина дифузије супстанција зависи од разлике у концентрацији, брзине крвне пумпе (брзина обнављања крви у дијализатору), површине и пропустљивости (структура и величина пора) дијализне мембране [7]. Крв и дијализат крећу се у супротном смеру дуж дијализног пута. То обезбеђује висок градијент концентрације, а самим тим бољу дифузију супстанција за које је дијализна мембрана пропустљива [7]. Транспорт воде одвија се путем ултрафилтрације - конвекције и то доминантно из крвног у дијализатни простор, а мањим делом и у обрнутом смеру (повратна филтрација - “*backfiltration*”). Јачина ултрафилтрације зависи од коефицијента пропустљивости мембране за воду, површине дијализне мембране и градијента хидростатског и осмотског притиска дуж дијализног пута [7]. Процес ултрафилтрације није изолован и не односи се само на протицање молекула воде кроз дијализну мембрану, јер заједно са водом, у истом смеру “ношене” протоком воде пролазе и многе супстанције за које је мембрана пропустљива. Такав транспорт супстанција назива се конвективни транспорт и разликује се од онога у дифузији. Јачина конвективног транспорта означава количину супстанције која се заједно са ултрафилтратом транспортује кроз за њу пропустљиву дијализну мембрану и директно зависи од јачине ултрафилтрације, пропустљивости мембране за дату супстанцију и

концентрације те супстанције у крви. Јачина ултрафилтрације и јачина конвективног транспорта неких супстанција у функцији је средњег трансмембранског притиска - *TMP* (енгл. *Transmembrane Pressure - TMP*), али и јачине протока крви. При већој брзини крвне пумпе може се знатно мањим *TMP*-ом постићи иста јачина ултрафилтрације, као и са мањом јачином крвног протока, а већим *TMP*-ом [7]. Конвекција значајније доприноси укупном транспорту супстанција велике молекулске масе (витамин  $B_{12}$ ,  $\beta_2$ -микроглобулин) [7].

Дијализне мембране имају централну улогу у процесу *HD*. Могу бити природне и вештачке. Природне мембране деривати су целулозе (сиргофан), мање су пропустљиве (*“low-flux”*), имају добре клиренсе малих уремијских токсина, док се већи молекули задржавају, а биокомпатибилност је мања. Синтетске мембране (*polysulphon*) су пропустљивије (*“high-flux”*) и знатно биокомпатибилније од природних и природно-синтетских (*hemophan*) мембрана. Приликом додира крви болесника са системом за дијализу дешавају се реакције у које спадају: активација коагулације крви и тромбоцита, активација система комплемента, реакције преосетљивости, промена функција различитих имунских ћелија и стварање цитокина [7].

Процес хемодијализе се обавља уз помоћ машине за дијализу, која поседује низ монитора и регулаторних система који обезбеђују сталност и контролу постављених услова [7]. Најважнији је уређај за дириговану контролу ултрафилтрације (јачине елиминације воде), који може бити програмиран од 0 - 2000 *ml/h*. “Сува-идеална” телесна маса болесника на *HD* може се утврђивати на различите начине. Најчешће се одлучујемо за ону телесну масу са којом се болесник “добро осећа” и нема манифестне едеме у интердијализном периоду, а да при томе добија благи осећај грчева и умерени пад притиска када се искључи са дијализне сеансе. Дисциплиновани болесници који уопште немају резидуалну диурезу у интердијализном периоду не увећавају своју телесну тежину за више од 2-3 килограма [7].

Трајање дијализе обично се изражава бројем часова у току једне недеље и код највећег броја болесника износи 10-12 часова/недељно. Стандард адекватне хемодијализе је бикарбонатна хемодијализа са биокомпатибилним синтетским (полисулфон) *“high-flux”* мембранама и ултрачистом водом за хемодијализу (садржи мање од  $10^{-6}$  *CFU/ml* и

ендотоксин  $< 0.03 \text{ EU/ml}$  или  $< 5 \text{ pg/ml}$ , а спроводљивост треба да јој буде  $< 10 \text{ }\mu\text{S/cm}$ ),  
Табела 1 [8-10].

**Табела 1.** Квалитет воде за хемодијализу: ултрачиста вода

Максимални ниво	ААМИ 2004	Европска фармакопеја		
		Конвенционална вода	Ултрачиста вода	Стерилна вода
Бактерије	$< 200 \text{ CFU/ml}$	$< 100 \text{ CFU/ml}$	$< 10^{-6} \text{ CFU/ml}$	$< 10^{-6} \text{ CFU/ml}$
Ендотоксин	$< 2 \text{ EU/ml}$	$< 0.25 \text{ EU/ml}$	$< 0.03 \text{ EU/ml}$	$< 0.03 \text{ EU/ml}$

ААМИ - Association for the Advancement of Medical Instrumentation  
Измењено према референци [8].

За спречавање тромбозе и очувања функције вантелесне циркулације у току процедуре за хемодијализу примењује се системска хепаринизација са нефракционисаним хепарином, Табела 2 [11].

**Табела 2.** Стандардна и минимална интермитентна хепаринизација

СТАНДАРДНА ИНТЕРМИТЕНТНА ХЕПАРИНИЗАЦИЈА			
На почетку HD	После I HD	После II сата HD	После III сата HD
5.0 ml	2.5-3.0 ml	2.5-3.0 ml	2.5-3.0 ml
12.5 - 14 ml x 500 IU = 6250 - 7000 IU хепарина			
МИНИМАЛНА ИНТЕРМИТЕНТНА ХЕПАРИНИЗАЦИЈА			
3.0 ml	1.0-1.5 ml	1.0-1.5 ml	1.0-1.5 ml
6.0 - 7.5 ml x 500 IU = 3000 - 3750 ml IU хепарина			

Хепарин ампула: 25000 IU/5 ml

0.9% NaCl sol. 500 ml + Хепарин ампула 25000 IU/5 ml N<sup>o</sup>X

1 ml хепаринизираниог физиолошког раствора = 500 IU хепарина

За процену оптималног дозирања нефракционисаног хепарина потребно је праћење одговарајућих параметара, Табела 3 [11].

**Табела 3.** Параметри за дозирање нефракционисаног и хепарина мале молекулске масе

Параметри испитивања	Нормалне вредности	Циљне вредности
<i>APTT</i>	35 - 45 s	80 - 120 s
<i>WBPTT</i>	60 - 85 s	120 - 160 s
<i>TT</i>	13 - 20 s	50 - 70 s
<i>ACT</i>	120 - 150 s	150 - 200 s
Анти-фактор <i>Xa</i>	< 0.50 U/ml	≥ 0.50 U/ml

*APTT* - активирано парцијално тромбoplastинско време, *WBPTT* - парцијално тромбoplastинско време, *TT* - тромбинско време, *ACT* - *Activated Clotting Times*/активирано време коагулације

Крв за одређивање параметара коагулације болесника на хемодијализи узима се из артеријске линије, испред места инфузије хепарина, како би се проценио коагулациони статус болесника, а не стање вантелесне циркулације [11]. У случају предозирања или активног крварења после примене хепарина, дејство нефракционисаног хепарина може се неутралисати *i.v.* применом протамина: 1 mg протамина неутралише 100 IU хепарина (једна ампула протамина 50 mg неутралише 5000 IU хепарина у облику споре *i.v.* ињекције у току 5-10 минута) [11].

Код болесника са повећаним ризиком од крварења индикована је акутна интермитентна хемодијализа без хепарина (пропирање система вантелесне циркулације на сваких 20-30 минута са 150-200 ml 0.9% NaCl sol.), Табела 4 [11].

**Табела 4.** Процена ризика од крварења код болесника са акутним оштећењем бубрега

Р.Бр.	Параметри коагулације	Нормална вредност	Висок ризик крварења
1.	<i>INR</i>	0.9 - 1.1	> 2.0 - 2.5
2.	<i>APTT</i>	35 - 45 s	> 60 s
3.	Број тромбоцита	150-400 x 10 <sup>9</sup> /l	< 60 x 10 <sup>9</sup> /l
4.	Дисеминована интраваскуларна коагулопатија - <i>DIC</i>		
5.	Активно крварење		

*INR* - *International Normalized Ratio*, *APTT* - активирано парцијално тромбoplastинско време

У контраиндикације за примену нефракционисаног хепарина спадају: број тромбоцита мањи од 20-60 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцитопенија изазвана хепарином - *HIT* (енгл. *Heparin Induced Thrombocytopenia* - *HIT*), активно крварење, гастроинтестинално и

интракранијално крварење (< 3 месеца), првих 24h након хируршке интервенције и коагулопатија ( $APTT > 65-80 s$ ,  $INR > 2.5-3.0$ ) [11].

Хепарини ниске молекулске масе - *LMWH* (енгл. *Low Weight Molecular Heparin - LWMH*) смањују инциденцу развоја тромбоцитопеније, ризик од крварења и имају веће антикоагулантно дејство. Дају се у дози од 2000-3000 IU на сваких 20-30 минута или 30-40 IU/kg i.v. у болусу, а затим се наставља са 10-15 IU/kg i.v. у инфузији. За мониторинг дозирања користи се активност анти-фактора Ха (0.50-1.0 IU/ml за болеснике без ризика од крварења и 0.20-0.40 IU/ml за болеснике са ризиком за крварење) [11].

### 2.1.2. Клинички значај

Дијализне машине са контролисаном ултрафилтрацијом, бикарбонатна хемодијализа, “high-flux” дијализне биокомпатибилне мембране и ултрачиста вода за хемодијализу, смањују ризик од развоја морбидитета и морталитета болесника лечених редовним хемодијализама [12-15]. За процену адекватности хемодијализе користе се  $Kt/V$  уреа индекс, степен смањења уреје и нормализована брзина разградње протеина, Табела 5 [14].

**Табела 5.** Формуле за израчунавање параметара нутритивног статуса и параметара адекватности хемодијализе

ПАРАМЕТАР	ФОРМУЛА
$nPCR$	$nPCR = (PCR \times 0.58)/Vd$ ; $PCR = 9.35G + 0.29Vd$ $G = [(C1 - C2)/Id] \times Vd$ ; $Vd = 0.58 \times TM$
$Kt/V$	$Kt/V = \ln (C1/C2)$
$spKt/V$	$Kt/V_{sp} = -\ln(C2/C1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C2/C1) \times UF/W$
$eKt/V$	$eKt/V = spKt/V - (0.47 \times spKt/V/T) + 0.03$
$URR$	$URR = (1 - R) \times 100 (\%)$

$PCR$  - брзина разградње протеина (g/kg/dan),  $G$  - степен стварања уреје,  $C1$  - концентрација уреје пре хемодијализе (mmol/l),  $C2$  - концентрација уреје после хемодијализе (mmol/l),  $Id$  - време између две хемодијализе (h),  $Vd$  - волумен течности који се налази у организму (%),  $T$  - трајање хемодијализе (h),  $UF$  - интердијализни принос (l),  $W$  - телесна маса после хемодијализе (kg),  $R$  - однос уреје у серуму после и пре

хемодијализе.  $spKt/V$  - "single-pool"  $Kt/V$  (уреа кинетички једнопросторни модел),  $eKt/V$  - "doble pool"  $Kt/V$  „equilibrated“  $Kt/V$  (уреа кинетички двопросторни модел).

Према препорукама *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation Dialysis Outcome and Quality Initiative - NKF-DOQI*), адекватна је она хемодијализа која обезбеђује  $spKt/V$  индекс  $> 1.2$ , просечну концентрацију урее -  $TAC < 18 \text{ mmol/l}$  ( $< 50 \text{ mg/dl}$ ) (енгл. *Time Average Concentration - TAC*), брзину разградње протеина -  $nPCR$  индекс од 1.1-1.3  $\text{g/kg/дан}$  уз дневни унос протеина од 1.0  $\text{g/kg/дан}$  (енгл. *Normalized Protein Catabolic Rate - nPCR*), степен смањења урее -  $URR > 65-70\%$  (енгл. *Urea Reduction Ratio - URR*) и рецикулацију у васкуларном приступу -  $R < 10\%$  (енгл. *Recirculation - R*) [12-14]. После постизања адекватне хемодијализе, параметре адекватности хемодијализе треба одређивати најмање једном у три месеца [12-14].

У клиничкој студији *NCDS* (енгл. *American National Cooperative Dialysis Study - NCDS*) доказано је да повећање  $Kt/V$  индекса за 0.1 смањује ризик од смрти болесника на хемодијализи за 7 одсто. Болесници код којих је  $Kt/V$  индекс  $< 0.8$  и  $nPCR < 0.8 \text{ g/kg/дан}$  имају повећан ризик од морбидитета и морталитета, у односу на болеснике код којих је  $Kt/V > 1.2$  и  $nPCR > 1.0 \text{ g/kg/дан}$  [12-14].

Интермитентна стандардна хемодијализа - *IHD* (енгл. *Intermittent Hemodialysis - IHD*) захтева коришћење апарата за хемодијализу са контролисаним ултрафилтрацијом, употребу биокомпатибилне мембране и бикарбонатног раствора за хемодијализу [12-15]. Дијализна прескрипција треба да омогући остваривање циљног  $spKt/V$  уреа индекса од 1.2-1.4. Доза за конвенционалну интермитентну дијализу (три пута недељно) и интензивiranу интермитентну (шест пута недељно) хемодијализу треба да буде  $spKt/V$  индекс  $\geq 1.2$ , по појединачном третману. Циљна доза овог модалитета дијализе прати се одређивањем  $spKt/V$  индекса, за сваки појединачни третман у току прве две недеље, а затим једном недељно према одговарајућој формули [12-14]:

$$spKt/V \text{ индекс} = -\ln(R-0.008 \times t) + (4-3.5 \times R) \times 0.55 UF/V,$$

где су:  $\ln$  - природни логаритам,  $R$  - однос урее после и пре дијализе,  $t$  - трајање дијализе у сатима,  $UF$  - ултрафилтрација у литрима,  $V$  - процењена запремина дистрибуције урее.

Волумен дистрибуције урее -  $V$  процењује се као 55% телесне масе плус повећање телесне масе условљено појавом отока уз помоћ одговарајуће формуле [12-14]:

$$V = 0.55 \times TM \text{ (kg) пре болести} + (\text{садашња } TM - TM \text{ пре болести}),$$



где су:  $V$  - волумен дистрибуције урее,  $TM$  - телесна маса.

### 2.1.3. Хемодијафилтрација

Хемодијафилтрација је ефикасна терапија за замену функције бубрега, којом се уклањају уремијски токсини мале и средње молекулске масе. Овај модалитет дијализне терапије комбинује дифузију и конвекцију. Процесом дифузије се из крви болесника уклањају уремијски токсини мале молекулске масе, а процесом конвекције се одстрањују уремијски токсини средње молекулске масе ( $\beta_2$ -микроглобулин) [16-22]. Резултати клиничких испитивања показују да хемодијафилтрација поправља исход болесника са волуменима супституције од 15-25.9 литара по сесији. Резултати клиничке студије *DOPPS* (енгл. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study - DOPPS*) указују да волумен супституције од 15-25 литара по сесији смањује стопу смртности за 35% [16-22]. Модалитети дијализе базирани на конвекцији обезбеђују бољу хемодинамску стабилност болесника, смањују микроинфламацију, количину еритропоеина за остваривање циљне вредности хемоглобина и смањују стопу кардиоваскуларног морбидитета [16-22]. Доза конвекције представља укупни волумен ултрафилтрације остварен у току појединачне постодилуционе хемодијафилтрације. Користе се високопроточне мембране са  $Kuf > 50 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$ . У факторе који утичу на конвективну дозу спадају: фактори који зависе од болесника, фактори који зависе од прескрипције и фактори који зависе од машине (технички фактори). У факторе повезане са болесником спадају: проток крви кроз васкуларни приступ (болесници који се лече хемодијафилтрацијом захтевају стопу протока крви -  $Qb \geq 350-400 \text{ ml/min}$ , а ту стопу могу да обезбеде протоци кроз артерио-венску фистулу -  $Qavf \geq 500 \text{ ml/min}$ ). У остале факторе ризика повезане са болесником спадају: висок хематокрит, повећана концентрација протеина у серуму, повећана концентрација албумина у серуму, повећана концентрација липида у серуму (неповољни услови за ултрафилтрацију). Избор дијализатора: користе се високо пропустљиви дијализатори ( $Kuf > 50 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$ , високо пропустљиви за супстанције чији је *sieving* коефицијент  $> 0.50$ ) који пружају мали отпор протоку крви (велики дијаметар лумена капиларних влакана од  $200 \mu\text{m}$ , велики број влакана по пресеку површине, кратка дужина дијализатора). Оптимална величина игле износи *14G* и обезбеђује стабилан проток крви -

$Q_b \geq 350 \text{ ml/min}$  [16-22]. Антикоагулација треба да спречи тромбозу вантелесне циркулације. Нефракционисани хепарин се примењује у виду *i.v.* болуса  $30\text{-}50 \text{ IU/kg}$  на почетку сесије хемодијафилтрације, а затим се наставља са континуираном *i.v.* инфузијом  $500\text{-}700 \text{ IU/h}$ . Режим дозирања хепарина за хемодијафилтрацију се не разликује од режима дозирања хепарина код стандардне конвенционалне хемодијализе [16-22].

Прескрипција хемодијафилтрације укључује: постдилуциону *online* хемодијафилтрацију, дијализатор *FX800* („*high-flux*“ мембрана са коефицијентом ултрафилтрације -  $K_{uf} > 20 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$ ), стопу протока крви -  $Q_b = 400 \text{ ml/min}$ , стопу протока дијализата -  $Q_d = 500 \text{ ml/min}$ , стопу протока супституције -  $Q_{sub} = 100 \text{ ml/min}$  и појединачно трајање терапијског поступка  $4\text{h}$ . На основу задате прескрипције остварују се следећи волумени: волумен крви који се третира у току сесије хемодијафилтрације =  $400 \text{ ml/min} \times 240 \text{ min} = 96$  литара по сесији, укупни волумен супституције -  $Q_{sub} (\text{ml/min}) \times T (\text{min}) = 100 \text{ ml/min} \times 240 \text{ min} = 24000 \text{ ml} = 24$  литара. Укупни ултрафилтрациони волумен представља збир волумена супституције и волумена нето ултрафилтрације. За нето ултрафилтрацију од  $2.5$  литара, укупни ултрафилтрациони волумен износи  $25.6$  литара по сесији. Количина крви која се очисти од  $\beta_2$ -микроглобулина у току једне сесије једнака је производу укупног волумена ултрафилтрације (конвекције) и сивинг коефицијента за бета-2-микроглобулина, одн.  $26.5 \times 0.60 = 15.9$  литара по сесији (сивинг коефицијент за  $\beta_2$ -микроглобулин износи -  $SC = 0.60$ ) [16-22]. Минимални  $Kt/V$  индекс који указује на оптимални волумен конвекције износи  $\geq 1.40$ . (оптимални волумен конвекције код *HDF* повезан је са повећањем  $Kt/V$  индекса за  $20\text{-}30\%$  (*spKt/V* индекс  $\geq 1.40$ ) [16-22].

За ефикасан третман хемодијафилтрације користи се запремина раствора за супституцију већа од  $15$  литара по третману. Раствор за хемодијафилтрацију ствара се *on-line*, филтрира се кроз филтере за ендотоксине и бактерије, а затим се инфундује болеснику (болесници су изложени већем ризику у односу на рутинску стандардну хемодијализу). Конвективне терапије су под строжијим сигурносним и регулаторним стандардима. Максимална концентрација ендотоксина у раствору за супституцију треба да износи:  $0.05 \text{ EU/ml}$ . Контролу ендотоксина у раствору за хемодијафилтрацију треба спроводити на свака три месеца. Поред редовног мерења концентрације ендотоксина у раствору за хемодијафилтрацију, потребан је редовни мониторинг машина за хемодијафилтрацију, прецизни протоколи за стерилизацију машина, контрола и

правовремена замена филтера („двоструки степен микробиолошке сигурности“) [16-22]. У циљу смањења специфичних ризика повезаних са *on-line* хемодијафилтрацијом, потребно је развити одговарајуће „*checklist*“, које треба да укључе основне предуслове, протоколе који покривају техничке услове, клиничку праксу и едукацију средњег медицинског особља (континуирани програм побољшања квалитета рада) [16-22].

Хемодијафилтрација је контраиндикивана код болесника са ново израђеном артерио-венском фистулом за хемодијализу (временски период мањи од 6 недеља) или уколико се артерио-венска фистула за лечење вантелесном терапијом користи у временском периоду мањем од три недеље (пункција AV фистуле се врши малим иглама, са постепеним повећањем: 17G → 16G → 15G → 14G) [1-3]. Максимална безбедоносна ограничења притисака вантелесне циркулације су: артеријски притисак -200 mmHg, венски дијализни притисак: +200 mmHg, трансмембрански притисак - TMP: +400 mmHg, притисак крви пре уласка у филтер: +600 mmHg. Тренутно ни једна машина за хемодијафилтрацију нема могућност директног подешавања фракције филтрације, нити циљног конвективног волумена:  $V_{conv} = Q_{conv} \times T$  [16-22].

Болесници који се лече постдилуционом *on-line* хемодијафилтрацијом (висок конвективни волумен -  $V_{conv} \geq 23$  l/по сесији) имају мањи ризик од неповољног исхода и бољи одговор на примену еритропоетина у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [22].

## **2.2. Анемија**

Анемија је веома честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега. Јавља се код болесника са хроничним болестима бубрега, када клиренс ендогеног креатинина падне испод 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Преваљенција анемије код болесника са хроничним болестима бубрега обрнуто је повезана са резидуалном функцијом бубрега. Код болесника са клиренсом ендогеног креатинина већим од 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> преваљенција анемије износи 25%, прогресивно се погоршава са опадањем јачине гломерулске филтрације, тако да њена преваљенција код болесника са клиренсом ендогеног креатинина мањим од 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> износи 87%, а присутна је у преко 90%

болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега, који отпочињу лечење редовним понављаним хемодијализама [23, 24]. Анемија код болесника са хроничним болестима бубрега првенствено је узрокована недостатком еритропоетина.

Еритропоетин (*Epo*) је гликопротеин молекулске масе 34 *kDa*, који је неопходан за пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе [25]. У физиолошким условима нормална концентрација еритропоетина износи 4-26 *mU/ml*. Између еритропоетина, концентрације гвожђа у серуму и еритроцитопоезе доказана је статистички значајна повезаност [26]. Гастроинтестинални губитак крви, крвављење из утеруса код жена пре менопаузе, хипотиреоза и хемоглобинопатије су ређи узроци анемије код болесника са хроничним болестима бубрега [24-26].

Анемија је независан фактор ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних компликација. Анемија, преко хипоксије и оксидативног стреса, доприноси прогресији хроничне болести бубрега. Хипоксија и оксидативни стрес стимулишу фибробласте интерстицијума бубрега да појачано стварају протеине ванћелијског матрикса. Повећано стварање и накупљање протеина ванћелијског матрикса у интерстицијуму бубрега, имају за последицу ожиљавање тубулоинтерстицијума. Хипоксија, такође умањује стварање металопроотеиназа, ензима који разграђују протеине ванћелијског матрикса и повећава испољавање блокатора металопроотеиназа, *TIMP-1*. Све то за последицу има ожиљавање тубулоинтерстицијума. Ожиљавање тубулоинтерстицијума, прогресивни губитак интерстицијумских капилара, уметање ванћелијског матрикса између перитубулских капилара и тубула, доводи до исхемијског оштећења ћелија тубула, разарања тубула, смањења броја нефрона и прогресивног опадања јачине гломерулске филтрације [27, 28].

Анемија (неадекватна оксигенација ткива) доводи до активације хемодинамских и не-хемодинамских адаптационих механизма. Не-хемодинамска адаптација укључује повећано ендогено стварање еритропоетина и повећање концентрације 2.3-дифосфоглицерата у еритроцитима. Хемодинамски адаптациони механизми се укључују када је концентрација *Hb* < 100 *g/l*, а њихова активација за последицу има оптерећење леве коморе волуменом, Схема 1. Оптерећење леве коморе волуменом (повећан дијастолни стрес зида леве коморе) доводи до постављања нових саркомера у низу и повећања унутрашњег дијаметра леве коморе. Процес дилатације леве коморе повећава систолни

стрес зида леве коморе, а повећан систолни стрес подстиче паралелно постављање нових саркомера, при чему долази до задебљања зида леве коморе и развоја ексцентричне хипертрофије леве коморе. Код оптерећења леве коморе волуменом, задебљање зида и хипертрофија леве коморе настају секундарно и имају за последицу смањење тензије зида леве коморе у систоли [29]. Корекција анемије у предијализном периоду спречава преобликовање леве коморе. У клиничкој студији *CREATE* (енгл. *Cardiovascular Risk reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta - CREATE*) доказано је да рана корекција анемије спречава хипертрофију леве коморе и кардиоваскуларни морбидитет. Корекција анемије применом еритропоетина и постизање нивоа хемоглобина  $\geq 110 \text{ g/l}$ , праћена је регресијом хипертрофије леве коморе у току шест месеци од започињања терапије еритропоетином [30].

### 2.2.1. Параметри за процену анемије

Скрининг за дијагностиковање анемије код болесника са хроничним болестима бубрега треба отпочети када клиренс ендогеног креатинина падне испод  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  [30, 31]. Основно испитивање анемије треба да обухвати одређивање: концентрације хемоглобина, индекса еритроцита (*MCV* и *MCH*), апсолутног броја ретикулоцита, мерење концентрације феритина у серуму, одређивање засићења трансферина гвожђем (*TSAT*) и одређивање концентрације *C* реактивног протеина (*CRP*) у серуму [30, 31]. Потпуније испитивање треба да укључи и тестове за утврђивање хемоллизе (хаптоглобин, *LDH*, билирубин, *Coombs*-ов тест), електрофорезу хемоглобина, концентрацију алуминијума у серуму, преглед костне сржи у одређеним случајевима и утврђивање окултног гастроинтестиналног крвављења [30,31].

## 2.2.2. Метаболизам гвожђа

Укупна количина гвожђа у организму износи 3000-5000 *mg*, дневно се из гастроинтестиналног тракта апсорбује 1-2 *mg* гвожђа, а иста толика количина и дневно излучи из организма. Највећи део гвожђа је у хемоглобину еритроцита (1800-2000 *mg*), миоглобин мишића садржи приближно 300 *mg*, а око 600 *mg* је депоновано у ретикулоендотелном систему (јетра, макрофаги). Дневно се 20-25 *mg* гвожђа транспортује до коштане сржи и користи за стварање нових еритроцита, а иста количина гвожђа се враћа макрофагима због разградње и фагоцитозе старих еритроцита [32, 33]. Најактивнији део гвожђа налази се у плазми, везан је за трансферин у количини од 3 *mg* и повезује све друге одељке гвожђа у организму [32, 33]. Хомеостаза гвожђа је највећим делом регулисана апсорпцијом гвожђа у дуоденуму и проксималном јејунуму. Постоје два различита пута апсорпције гвожђа: апсорпција гвожђа везаног за хем и пут апсорпције гвожђа које није везано за хем (*non-haem* пут) [32, 33]. Гвожђе које није везано за хем је у феро облику ( $Fe^{3+}$ ), под дејством фериредуктазе, ензима у апикалној слузници ентероцита, редукује се у фери облик ( $Fe^{2+}$ ) [32, 33]. Редуковани, фери облик гвожђа се апсорбује и унутар ентероцита преноси помоћу транспортера за двовалентне метале (*DMT1*) до феропортина (транспортни протеин) на базалној мембрани ентероцита и доспева у циркулацију [32]. Гвожђе које се у фери облику апсорбује и доспева у циркулацију, под дејством хефестина на базалној мембрани ентероцита или церулоплазмина у плазми/крви, претвара се у феро облик  $Fe^{3+}$  и у том облику везује за трансферин, који омогућава транспорт гвожђа до осталих одељака гвожђа у организму [32, 33]. У хроничној слабости срца и бубрега, у миљеу цитокина због микроинфламације, смањује се капацитет трансферина да веже гвожђе са просечних 330  $\mu g/dl$  на 220  $\mu g/dl$ , услед чега се количина гвожђа везаног за трансферин са 3 *mg* смањује на 2 *mg* [32, 33]. Транспорт гвожђа из гастроинтестиналног тракта до плазме и његово даље кретање регулисано је хепцидином, ендогеним пептидом који се ствара у јетри [32, 33]. Цитокини (интерлеукин-6) повећавају стварање хепцидина у јетри, а он повећава активност транспортера *DMT1* у макрофагима, блокира активност феропортина у ћелијама мукозе гастроинтестиналног тракта (ентероцитима) и макрофагима, услед чега се олакшава складиштење и смањује

ослобађање гвожђа из депоа (ретикулоендотелног система: јетра, макрофаги). Осовина хепцидин-феропортин има значајну улогу у регулацији хомеостазе ванћелијског гвожђа [32, 33].

### **2.3. Микроинфламација**

Нормална концентрација *C*-реактивног протеина (*CRP*) у серуму износи  $\leq 5 \text{ mg/l}$ , а концентрација *CRP*-а  $> 10 \text{ mg/l}$  указује на микроинфламацију и повећан ризик за развој атеросклеротских кардиоваскуларних компликација [34, 35]. Микроинфламација је присутна код 30-50% болесника, а квалитет воде за хемодијализу, биокомпатибилност дијализне мембране и васкуларни приступ за хемодијализу имају значајну улогу у изазивању и одржавању хроничне микроинфламације ниског степена код ових болесника [34-36]. Микроинфламација има значајну улогу у процесу атеросклерозе, развоју и руптури атеросклеротског плака, а њено рано откривање и правовремена примена одговарајућег лечења значајно смањују развој кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета код болесника који се лече хемодијализом [34-37].

Код болесника који се лече хемодијализом главни узроци развоја микроинфламације су: биоинкомпатибилност дијализне мембране, конвенционални раствор за хемодијализу, повратна ултрафилтрација, клинички испољена и латентна инфекција васкуларног приступа за хемодијализу (централни венски катетер за хемодијализу, артерио-венски графт, артерио-венска фистула), Табела 6 [38, 39].

**Табела 6.** Потенцијални узроци микроинфламације код болесника на хемодијализи

ПОВЕЗАНИ СА БОЛЕСНИКОМ		ПОВЕЗАНИ СА ХЕМОДИЈАЛИЗОМ
Смањен бубрежни клиренс цитокина Уремијски токсини стимулишу стварање цитокина Хронична слабост срца/оптерећење волуменом Атеросклеротски процеси <i>per se</i>		CVK катетери, инфекција AV графта/фистуле Биоинкомпатибилност дијализне мембране Излагање ендотоксинима и другим CIS Раствор за хемодијализу Повратна филтрација
Инфекција	<i>Chlamidia pneumoniae</i> <i>Helicobacter pylori</i> хепатитис B, хепатитис C инфекције зуба и гингива	
генетски фактори		

CIS - супстанције које подстичу стварање цитокина, CVK - централни венски катетер

Тип и проточност (*flux*) дијализне мембране утичу на микроинфламацију болесника који се лече хемодијализом. Супстанције које подстичу стварање прозапаљенских цитокина из дијализне течности могу проћи кроз неоштећену дијализну мембрану у крв болесника и узроковати микроинфламацију (мали фрагменти бактеријске DNA), Табела 7 [39, 40].

За откривање продуката бактерија у раствору за хемодијализу (дијализату) користи се биолошки тест индукције мононуклеарних ћелија периферне крви да стварају цитокине - *PBMC (cytokine induction in peripheral blood mononuclear cells)*, а за откривање липополисахарида - *LPS* и супстанција које настају из *LPS*-а користи се *LAL* (енгл. *Limulus-Amebocyte-Lysate test - LAL*) тест [40].

Резултати клиничких испитивања показују да *high-flux* полисулфонске мембране имају способност адсорпције бактеријских продуката, боље одстрањују супстанције које индукују стварање цитокина (*CIS*), а пролазак ових супстанција из раствора за хемодијализу у крв болесника значајно је мањи у односу на *low-flux* целулозне мембране [40]. Такође, доказано је да је ултрачист раствор за хемодијализу (бактерије  $< 10^{-1}$  CFU/ml и ендотоксин  $< 0.03$  EU/ml) повезан са нижом концентрацијом параметара микроинфламације (позитивни реактанати акутне фазе) [40].



**Табела 7.** Супстанције које подстичу (индукују) стварање цитокина - *CIS* и њихова детекција/откривање

Бактеријске супстанције	Молекулска маса	<i>LAL</i> тест	<i>PBMC</i> тест
<i>LPS</i> , фрагменти <i>LPS</i>	2-103 <i>kD</i>	+	+
Липид А	2-4 <i>kD</i>	+	+
Пептидогликани	1-20 <i>kD</i>	-	+
Мурамилпептидазе	0.4-1 <i>kD</i>	-	+
Егзотоксини	20-70 <i>kD</i>	-	+
Фрагменти егзотоксина	< 5 <i>kD</i>	-	+
Бактеријска <i>DNA</i>	< 5 <i>kD</i>	-	+

*LAL* - *limulus-amebocyte-lysate* тест, *PBMC* - тест индукције мононуклеарних ћелија периферне крви да стварају цитокине, *LPS* - липополисахариди, + реакција, - одсуство реакције

Резултати клиничких испитивања показују да *high-flux* полисулфонске мембране имају способност адсорпције бактеријских продуката, боље одстрањују супстанције које индукују стварање цитокина (*CIS*), а пролазак ових супстанција из раствора за хемодијализу у крв болесника значајно је мањи у односу на *low-flux* целулозне мембране [40]. Такође, доказано је да је ултрачист раствор за хемодијализу (бактерије < 10<sup>-1</sup> *CFU/ml* и ендотоксин < 0.03 *EU/ml*) повезан са нижом концентрацијом параметара микроинфламације (позитивни реактанати акутне фазе) [40].

Бикарбонатна хемодијализа са полисулфонском биокомпатибилном мембраном и употреба ултрачистог раствора за хемодијализу значајно доприносе смањењу концентрације *CRP*-а [38-40]. Употреба ултрачисте воде за хемодијализу (ултрачистог раствора за хемодијализу) значајно доприноси смањењу концентрације инерлеукина 6 и *C*-реактивног протеина у серуму [38-40]. Након 12 месеци лечења болесника са ултрачистим раствором за хемодијализу долази до статистички значајног смањења *CRP*-а и *IL-6*, у поређењу са болесницима који су лечени стандардним (конвенционалним) раствором за хемодијализу [38-40]. Ултрачист раствор за хемодијализу може успорити опадање резидуалне функције бубрега, побољшати нутритивни статус болесника, повећати сензитивност еритропоетина и смањити кардиоваскуларни морталитет болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега који се лече хемодијализом [38-40]. Оптимизација дијализног третмана, употреба дијализатора са

полисулфонском мембраном и ултрачистог раствора за хемодијализу смањују ниво *CRP*-а у серуму [41, 42].

## **2.4. Секундарни хиперпаратиреоидизам**

Хронична болест бубрега се дефинише као јачина гломерулске филтрације мања од  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , у одсуству оштећења бубрега, у току најмање три месеца, или као оштећење бубрега (протеинурија, хематурија, патолошки седимент мокраће) уз очувану *JGF* ( $JGF > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) [43-46]. Поремећаји метаболизма минерала у хроничној болести бубрега укључују промене у концентрацији калцијума, фосфата, витамина *D* и паратхормона у серуму. У хроничној болести бубрега (стадијум 2 и 3), у стадијуму „нормалне концентрације калцијума и фосфата у серуму“, укључују се механизми адаптације: повећан ниво *FGF-23* и паратхормона у серуму. Ови хормони повећавају фракциону екскрецију фосфата на нивоу бубрега, а паратхормон ослобађа калцијум из коштаног ткива и на тај начин одржавају концентрацију калцијума и фосфата у серуму у нормалном распону [43-46]. У стадијуму 3 ( $JGF = 59-30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) постепено се исцрпљују механизми адаптације, концентрација калцијума се постепено смањује и приближава доњој нормалној граници, а концентрација фосфата постепено расте и приближава се горњој нормалној граници. Када *JGF* падне испод  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  исцрпљују се механизми адаптације, услед чега долази до смањења концентрације калцијума (хипокалцемија) и повећања концентрације фосфата у серуму (хиперфосфатемија) [43-45]. У одмаклој хроничној болести бубрега, иако је повећана концентрација *FGF-23* у серуму, његово дејство на екскрецију фосфата је смањено због смањеног испољавања ко-рецептора *Klotho*. Због смањене активности  $1\alpha$ -хидроксилазе смањено је стварање калцитриола, због чега се продубљују хипокалцемија и хиперфосфатемија, повећава секреција паратхормона и развија секундарни хиперпаратиреоидизам [43-46].

Смањена концентрација калцијума и калцитриола у серуму за последицу имају смањење броја рецептора осетљивих на калцијум (*CaSR*) и рецептора за витамин *D* (*VDR*)

на површини ћелија паратиреоиде, што доприноси отежаној оптималној контроли секундарног хиперпаратиреоидизма [43-46].

#### **2.4.1. Параметри за процену секундарног хиперпаратиреоидизма**

Код болесника који болују од хроничне болести бубрега (стадијум 3) потребно је одредити калцијум, фосфат, алкалну фосфатазу и паратхормон [47-49]. Код ових болесника мониторинг треба поновити за 6-12 месеци. У хроничној болести бубрега стадијума 4, калцијум и фосфат треба одређивати на 3-6 месеци, а алкалну фосфатазу и паратхормон на 6-12 месеци. Код болесника са петим стадијумом хроничне болести бубрега, калцијум и фосфат треба одређивати на свака 1-3 месеца, паратхормон сваких 3-6 месеци, а алкалну фосфатазу сваких 12 месеци [47-49]. Код сваког болесника који болује од хроничне болести бубрега (стадијума 3-5) потребно је одредити и концентрацију  $25(OH)D_3$  (калцидиол) у серуму, а учесталост одређивања (на сваких 3-6 месеци) зависи од почетне концентрације [47-49].

#### **2.4.2. Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма**

Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма укључује хигијенско-дијететски режим, примену везивача фосфата са и без калцијума, активних облика витамина *D*, калцитриола, парикалцитол, калцитриола, калцимитетика (медикаментозна паратиреоидектомија), али и одговарајући модалитет дијализе (хемодијафилтрација) [50-52]. Резултати до сада учињених испитивања указују да витамин *D* утиче на хематопоезни систем болесника који се лече редовном хемодијализом. Недостатак витамина *D* је повезан са микроинфламацијом, функционалним недостатком гвожђа и смањеном концентрацијом хемоглобина у крви код ових болесника. Препарати витамина *D* (*alfacalcidol*, *cholecalciferol*, *ergocalciferol*) позитивно утичу на анемију код болесника који се лече редовном хемодијализом. Испитивања показују да парикалцитол (*paricalcitol*) поред смањења концентрације интактног паратхормона у серуму, смањује резистенцију на

дејство еритропоетина (примена парикалцитола је удружена са нижим вредностима индекса резистенције на дејство еритропоетина) и повећава концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом [50-52].

## 2.5. Лечење анемије

Према *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation - NKF*) смерницама еритропоетин треба применити код болесника са хроничном слабошћу бубрега код којих је ниво хематокрита - *Hct* < 30% (ниво хемоглобина - *Hb* < 100 g/l), а циљни ниво *Hct* треба да износи 33-36% (*Hb* = 110 - 120 g/l), Табела 8 [14, 15]. Према *EBPG* (енгл. *European Best Practice Guidelines - EBPG*) смерницама, код болесника са хроничним болестима бубрега, са применом еритропоетина треба започети када концентрација *Hb* падне испод 110 g/l [14, 15].

**Табела 8.** Врсте агенаса који стимулише еритропоезу: доза и учесталост примене (i.v. примена)

Врста еритропоетина	Иницијална доза	Учесталост дозе одржавања
Епоетин- $\alpha$	50 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Епоетин- $\beta$	40 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Епоетин- $\delta$	40 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Дарбепоетин- $\alpha$	0.45 $\mu$ g/kg, 1 x недељно 0.75 $\mu$ g/kg, 1 x 2 недеље	1 x 2 недеље/ 1 x месечно
CERA	0.6 $\mu$ g/kg, 1 x 2 недеље	1 x месечно

*CERA - Continuous Erythropoietin Receptor Activator: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*

## 2.6. Примена гвожђа

Пре примене еритропоетина неопходно је урадити мониторинг гвожђа у организму. Тај мониторинг укључује одређивање концентрације феритина у серуму (показатељ попуњености депоа гвожђа), засићење трансферина гвожђем - *TSAT* (количина гвожђа која

циркулише у плазми), и проценат хипохромних црвених крвних ћелија у плазми (*RBC*) (индиректни показатељ инкорпорације  $Fe^{2+}$  у црвене крвне ћелије), Табела 9 [14, 15, 53].

**Табела 9.** Параметри за процену статуса гвожђа у организму

ПАРАМЕТРИ	НОРМАЛНА ВРЕДНОСТ
Концентрација гвожђа у серуму - $Fe^{2+}$	$Fe^{2+} = 7-26 \mu mol/l$ (ж) $Fe^{2+} = 11-27 \mu mol/l$ (м)
Засићење трансферина гвожђем - <i>TSAT</i>	$TSAT = 20 - 40\%$
Концентрација феритина у серуму - <i>F</i>	$F = 100 - 500 ng/ml$
Процент хипохромних еритроцита - <i>RBC</i>	$RBCs < 2.5\%$
Концентрација солубилног рецептора за трансферин- <i>sTfR</i>	$sTfR = 1.08 - 2.02 mg/l$
Садржај хемоглобина у ретикулоциту - <i>CHr</i>	$CHr = 26 - 34 fmol/ml$

Недостатак гвожђа у организму може бити апсолутни и функционални. "Апсолутни" дефицит гвожђа је удружен са концентрацијом феритина у серуму мањом од  $100 \mu g/l$ . Апсолутни недостатак гвожђа настаје као последица гастроинтестиналног крварења (окултно крварење због уремијског гастритиса), које је погршано смањеном функцијом тромбоцита због уремијског миљеа и примене нефракционисаног хепарина за антикоагулацију вантелесне циркулације [53]. Три главна узрока губитка крви код болесника који се лече хемодијализом су: техника хемодијализе, редовно узорковање крви за лабораторијске анализе и окултно интестинално крварење због уремијске ентеропатије и дисфункције тромбоцита [53]. Процењује се да губитак крви код једног болесника који се лечи хемодијализом у току једне године износи 4-12 литара (2-6 грама гвожђа годишње, један литар крви садржи око  $500 mg$  гвожђа). Губитак крви по сесији хемодијализе износи  $0.3-0.9 ml$ , односно око  $165 ml$  крви у току једне године. Неочекивана крварења или стварање коагулума у вантелесној циркулацији повећавају губитак крви и гвожђа, Табела 10 [53]. Други главни узрок губитка крви код болесника који се лече хемодијализом је редовно узорковање за лабораторијске анализе. У Јапану, годишње се изгуби  $600 ml$  крви по болеснику, у дијализним центрима других земаља око  $350-450 ml$ . Трећи узрок губитка

крви су окултна гастроинтестинална крварења: уремијска ентеропатија + дисфункција тромбоцита + хепарин за вантелесну коагулацију (2.2 литра годишње) [53].

**Табела 10.** Губитак крви код болесника који се лече хемодијализом

Узрок губитка крви	Количина
Техника хемодијализе: крвне линије + мембрана	165 ml крви годишње
Окултно гастроинтестинално крварење	2257 ml крви годишње
Узорковање крви за редовне лабораторијске анализе	428 ml крви годишње
Нега/одржавање централних венских катетера	2680 ml крви годишње
Болесници са нативном АВ фистулом за HD	2680 ml крви годишње
	1340 mg гвожђа годишње
Болесници са централним венским катетером за HD	5320 ml крви годишње
	2765 mg гвожђа годишње

HD - хемодијализа

"Функционални" дефицит гвожђа се карактерише адекватном попуњеношћу депоа гвожђа у организму и слабошћу ослобађања гвожђа из тих депоа. Код функционалног дефицита гвожђа концентрација феритина у серуму може бити нормална или повишена, засићење трансферина гвожђем (TSAT) је мање од 20%, а број хипохромних еритроцита је већи од 10%. Функционални дефицит гвожђа надокнађује се i.v. применом препарата  $Fe^{2+}$  и праћен је значајним порастом концентрације хемоглобина [14, 15, 53]. Смањена концентрација феритина у серуму има високу осетљивост и специфичност, али не и висока његова концентрација за дијагностиковање вишка гвожђа. На концентрацију феритина у серуму утичу и бројни други фактори, као што су: пол, године старости, инфекција, малигнитет, хипертиреоидизам и болести јетре. Златни стандард за процену статуса гвожђа у организму је мерење његове концентрације у ћелијама јетре, а то се постиже магнетном резонанцијом јетре. Концентрација гвожђа у јетри не корелише са конвенционалним маркерима за процену стања гвожђа у организму [14, 15, 53].

Болесницима код којих се дијагностикује анемија треба надокнадити гвожђе, тако да ниво феритина у серуму буде изнад 100  $\mu g/l$ , а засићење трансферина гвожђем (TSAT) изнад 20% [14, 15, 53]. Код болесника са доказаним функционалним дефицитом гвожђа и болесника са преоптерећењем гвожђа (феритин у серуму > 500  $\mu g/l$ ) индиковано је приме-

нити *i.v.* високе дозе витамина C - 300 mg једном недељно у периоду од 8 недеља [54]. Према препорукама *KDIGO* интравенско гвожђе треба применити када је *TSAT* < 30% и када је концентрација феритина у серуму мања од 500 ng/ml. Примена гвожђа се не саветује код болесника, код којих је *TSAT* > 30%, а концентрација феритина већа од 500 ng/ml, посебно ако је она већа од 800 ng/ml [48-55]. Резултати до сада учињених испитивања указују да болесници са *TSAT*-ом већим од 30% и концентрацијом феритина у серуму већом од 1500 ng/ml имају за 50% већи ризик од неповољног исхода [55-57].

Приликом доношења одлуке о потреби примене гвожђа, потребно је код сваког болесника појединачно (индивидуални приступ) размотрити могућност начина примене гвожђа: *per os* или *i.v.* [57, 58]. Одлука се доноси на основу: тежине анемије, тежине недостатка гвожђа, расположивости венске линије (квалитет крвних судова), терапијски одговор на ранију примену интравенског гвожђа, модалитет дијализе, комплијантности анемије, трошкова лечења [57, 58]. Препарати гвожђа за *per os* примену се лоше апсорбују из гастроинтестиналног тракта. Предности интравенске примене гвожђа су бржи пораст концентрације хемоглобина у крви, а њени главни недостаци су: оштећење крвних судова (могућност израде артерио-венске фистуле за хемодијализу) и појава озбиљних нежељених догађаја - *SAE* (енгл. *Serious Adverse Events* - *SAE*) [57, 58]. Нежељене реакције на интравенску примену гвожђа могу бити: алергијске и токсичне. Треба препознати болеснике који имају повећан ризик од развоја озбиљних нежељених догађаја: бронхијална астма, мастоцитоза, раније алергијске реакције и атопијска конституција болесника. Код интравенске примене препарата гвожђа који не садрже декстран, озбиљан нежељени догађај се јавља 1/200.000 примењених доза *i.v.* гвожђа [57, 58]. Према препорукама *EMA* (енгл. *European Medicine Agency* - *EMA*), након *i.v.* примене гвожђа болесника треба пратити у току 30 минута. Поред потенцијала за алергијске реакције, *i.v.* препарати гвожђа имају повећан ризик од оксидативног стреса, ризик од инфекција и развоја секундарне хемохроматозе. Слободни радикали кисеоника убрзавају развој атерогенезе и повећавају ризик од кардиоваскуларних догађаја [57, 58]. Гвожђе је значајан кофактор за раст бактерија, тако да *i.v.* примена повећава ризик од *de novo* инфекција или може погоршати постојећу инфекцију. На крају, *i.v.* примена гвожђа може бити праћена његовим акумулацијом у јетри, панкреасу, срцу, а све то за последицу може да има развој

оштећења органа [57, 58]. Концентрација гвожђа у јетри корелише са укупним садржајем гвожђа у организму болесника са секундарном хемохроматозом. Код здравих особа горња нормална концентрација гвожђа у јетри износи  $32 \mu\text{mol/g}$ . Концентрација гвожђа у јетри већа од  $50 \mu\text{mol/g}$  указује на повећано накупљање гвожђа, а концентрација већа од  $200 \mu\text{mol/g}$  указује на тешко оптерећење јетре гвожђем [57, 58]. Једини расположиви хелатор гвожђа је дефероксамин/deferoxamine (*Desferal*<sup>®</sup>), који се користи за превенцију хемосидерозе (хемосидероза повезана са хемодијализом) и за лечење поремећаја функције органа због таложења гвожђа (срчана инсуфицијенција, мултипли ендокринолошки поремећаји, фиброза јетре) [57, 58]. За време *i.v.* инфузије дефероксамина може да се јави алергијска реакција. Код болесника који се лече хемодијализом саветује се *i.v.* примена гвожђа једном недељно или једном у две недеље, уз мониторинг *TSAT*-а и феритина у серуму. Код болесника са активном системском инфекцијом гвожђе не треба примењивати интравенски [57, 58].

Постоји више формулација гвожђа: везачи фосфата који садрже гвожђе (*feric citrate*, *sucroferric oxyhydroxide*), препарати *i.v.* гвожђа са продуженим дејством (продужено време полуживота: *iron carboxymaltose*, *iron isomaltoside*) и раствор за хемодијализу који садржи гвожђе (*feric pyrofosfate citrate*), Табела 11 [57, 58].

**Табела 11.** Препарати гвожђа за интравенску примену

Нази лека	<i>Sodium ferric gluconate</i>	<i>Iron sucrose</i>
	<i>Ferrlecit</i> <sup>®</sup>	<i>Venofer</i> <sup>®</sup>
Формулација	12.5 mg/ml, 62.5 mg/5ml	20 mg/ml, 100 mg/5ml
Максимална појединачна доза	125 mg	200 mg
Минимално време примене	10-60 min	10-30 min
Тест доза	Не	Не
Нази лека	<i>Ferric carboxymaltose</i>	<i>Low molecular iron dextran</i>
	<i>Ferinject</i> <sup>®</sup>	<i>Cosmofer</i> <sup>®</sup>
Формулација	50 mg/ml, 100 mg/2ml, 250 mg/5ml, 500 mg/10ml	50 mg/ml, 100 mg/2ml 250 mg/5ml, 500 mg/10ml
Максимална појединачна доза	1000 mg	20 mg/kg



Минимално време примене	15 min	4-6h
Тест доза	Не	Да

Физичко-хемијске и фармако-кинетичке карактеристике препарата гвожђа за интравенску примену приказане су у табели 12 [58].

**Табела 12.** Физичко-хемијске и фармакокинетичке карактеристике препарата гвожђа за интравенску примену

Комерцијални назив	<i>Venofer®</i>	<i>Ferrlecit®</i>	<i>DexFerrum®</i>	<i>Cosmofer®</i>
Састав	<i>Iron sucrose</i>	<i>Iron gluconate</i>	<i>Iron dextran-HMW</i>	<i>Iron dextran-LMW</i>
Молекулска маса - <i>MW</i>	34-60 <i>kDa</i>	289-440 <i>kDa</i>	265 <i>kDa</i>	165 <i>kDa</i>
Реактивност	умерена	висока	ниска	ниска
Време полуживота ( <i>h</i> )	5.3-6	1.4	9.4-87.4	20
<i>Cmax</i> ( <i>mgFe/ml</i> )	35.3	20.6	-	120
<i>AUC</i> ( <i>mgFe/l x h</i> )	83.3	35	-	1371
Клиренс ( <i>l/h</i> )	1.23	2.99	-	-
Максимална доза / <i>i.v.</i> инф./	300	125	100	20 <i>mg/kg</i>
Минимално време инфузије	90 <i>min</i>	60 <i>min</i>	240 <i>min</i>	15 <i>min</i>
Комерцијални назив	<i>Ferinject®</i>	<i>Monofer®</i>	<i>Rienso®</i> (Europe)	<i>Feraheme®</i> (USA)
Састав	<i>Iron carboxymaltose</i>	<i>Iron isomaltoside</i>	<i>Ferumxtyol</i>	<i>Ferumxtyol</i>
Молекулска маса - <i>MW</i>	150 <i>kDa</i>	150 <i>kDa</i>	750 <i>kDa</i>	750 <i>kDa</i>
Реактивност	ниска	ниска	ниска	ниска
Време полуживота ( <i>h</i> )	7-12	23.2	14.7	14.7
<i>Cmax</i> ( <i>mgFe/ml</i> )	37	37.3	130	130
<i>AUC</i> ( <i>mgFe/l x h</i> )	333	1010	1010	922

Клиренс (l/h)	0.26	0.10	0.11	0.11
Максимална доза /i.v. инф./	20 mg/kg	20 mg/kg	510 mg	510 mg
Минимално време инфузије	15 min	60 min	15 min	15 min

Разликујемо два облика гвожђе декстрана у зависности од молекулске масе. Гвожђе декстран велике молекулске масе је повезан са озбиљним нежељеним реакцијама, као што су: анафилактичка реакција. Данас је на располагању формулација гвожђе декстран мале молекулске масе (*CosmoFer*<sup>®</sup> у Европи), чија је примена повезана са много мањим нежељеним реакцијама [59, 60]. Две значајне формулације за интравенску примену гвожђа су: *ferric gluconate* (*Ferrlecit*<sup>®</sup>) и *iron sucrose* (*Venofer*<sup>®</sup>) имају мали ризик од развоја нежељених реакција. Препоручена доза за *ferric gluconate* износи 1000 mg, подељено у осам доза (једна доза после сваке појединачне хемодијализе: 62.5 mg/ml (125 mg/2ml). *Iron sucrose* је формулација која се широко примењује у свету, највећим делом у популацији болесника који се лече хемодијализом [гвожђе (III)-хидроксид сахароза комплекс: *Ferrovin amp.* 100 mg/5ml, 0.9%NaCl sol. 100 ml + *Ferrovin amp.* 100 mg/5 ml = i.v. инфузија 25 ml (25 mg), као тест доза у току 15 минута, у венски сегмент вантелесне циркулације] [59, 60]. Уколико не дође до појаве нежељених реакција у овом периоду, инфузију преосталог раствора наставити брзином не већом од 50 ml у току 15 минута (спора i.v. инфузија у току једног сата у последњем сату хемодијализе) [59, 60]. Препоручена доза за *iron sucrose* износи 1000 mg, подељено у десет доза (једна доза после сваке појединачне хемодијализе: 100 mg/ml) [59, 60]. Инциденција озбиљне реакције преосетљивости на препарат iron sucrose износи 0.6/1.000.000 болесника, а на препарат *ferric gluconate* 0.9/1.000.000 болесника. Анафилактичка реакција је посредована IgE антителима, а анафилактоидна реакција активацијом система комплемента (повећава се активација мастоцита и базофила и лучење хистамина). У потенцијалне факторе ризика за развој реакције преосетљивости на интравенске препарате гвожђа спадају: атопијска конституција, истовремена употреба медикамената као што су: бета блокатори, блокатори конвертазе ангиотензина 1. Без обзира на мали ризик од реакција преосетљивости лекар је дужан да информише болесника о могућем ризику примене интравенског препарата гвожђа (препоручује се тест

доза, јединица хемодијализе треба да има комплетну антишок терапију, препорука је да се гвожђе примењује у малим дозама у облику споре *i.v.* инфузије, медицинско особље треба да буде едуковано за препознавање, евалуацију и лечење нежељених реакција на гвожђе). Мали је број клиничких података о безбедности дугорочне примене препарата интравенског гвожђа код болесника који се лече хемодијализом. Резултати до сада учињених испитивања указују на две могуће компликације дугорочне примене препарата интравенског гвожђа: повећан ризик од инфекција (гвожђе стимулише раст бактерија, смањује функцију леукоцита, смањује функцију фагоцитозе леукоцита) и развој кардиоваскуларних догађаја (оксидативни стрес, повећано стварање слободних радикала кисеоника, липидна пероксидација и процес атеросклерозе) [59, 60]. У популацији болесника који се лече редовном хемодијализом доказана је позитивна повезаност између концентрације хепцидина у серуму и атеросклерозе, као и између концентрације хепцидина у серуму и кардиоваскуларног догађаја (активација макрофага у атеросклеротском плаку за последицу има његову руптуру) [59-61]. Неконтролисана интравенска примена гвожђа за последицу може да има и развој секундарне хемохроматозе код болесника који се лече редовном хемодијализом. Јетра је главно место где се складишти гвожђе, а концентрација гвожђа у јетри (енгл. *LIC - Liver Iron Concentrations - LIC*) корелише са укупним садржајем гвожђа у депоима код болесника са секундарним облицима хемохроматозе [60-62]. Магнетна резонанца јетре је златни стандард за процену стања гвожђа и његов мониторинг код болесника са секундарном хемохроматозом, укључујући и болеснике који се лече редовном хемодијализом. Резултати испитивања показују да је хронична примена интравенског гвожђа повезана са повећаним ризиком од накупљања гвожђа у јетри и развоја хемохроматозе у популацији болесника који се лече редовном хемодијализом [60-62]. Потребна је израда оптималне стратегије за примену гвожђа, у циљу постизања максималне корисности и избегавања потенцијалних нежељених реакција/ризика [60-62].

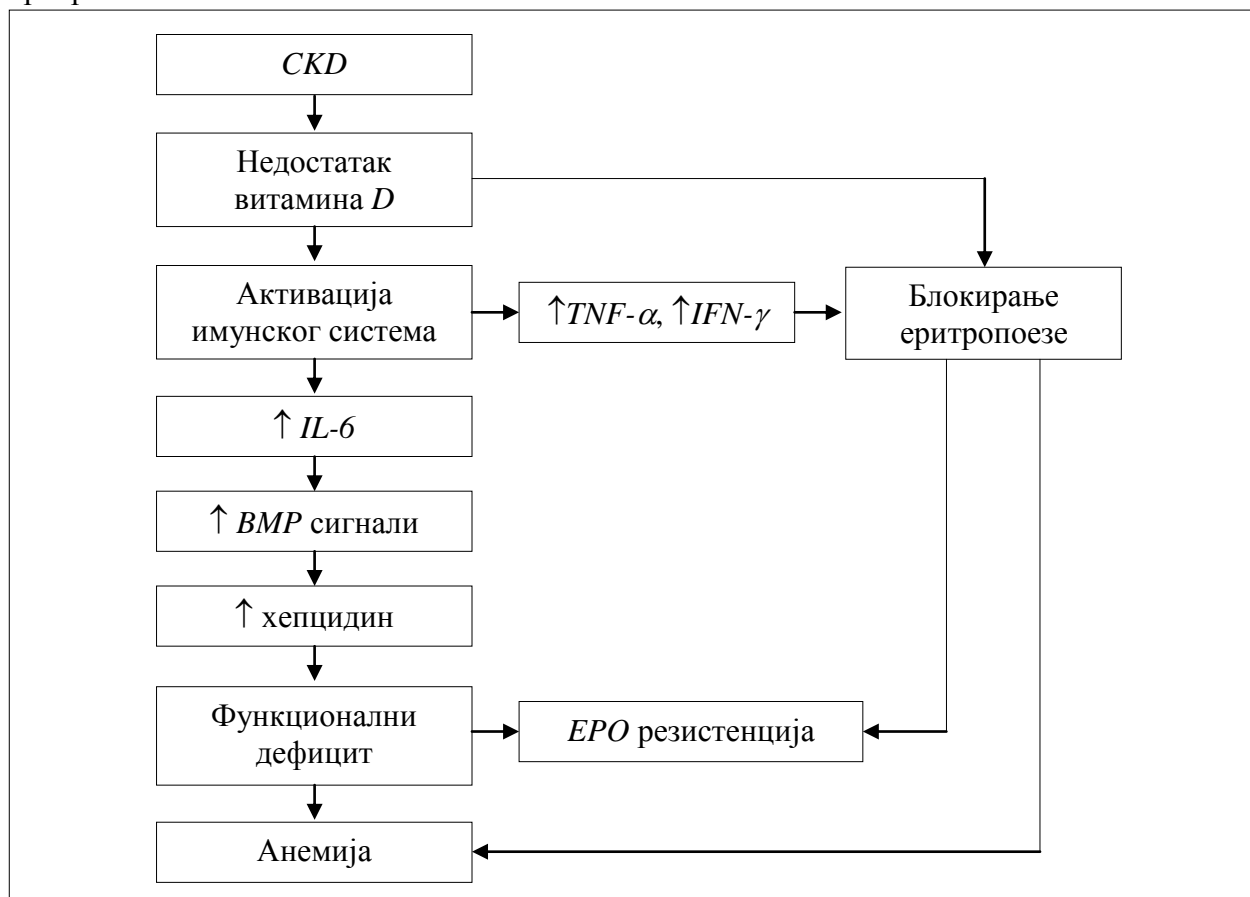
### 2.6.1. Клиничке препоруке за примену гвожђа

Према препорукама *KDIGO* (енгл. *Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*) из 2012. године интравенска примена гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом је индикована када је *TSAT* < 30% и концентрација феритина у серуму мања од 500 *ng/ml* [62].

### 2.7. Примена еритропоетина

Терапију рекомбинантним хуманим еритропоетином (*rHuEPO*) треба започети када концентрација хемоглобина падне испод 11 *g/dl* (хематокрит < 33%), а циљни ниво хемоглобина треба да буде између 11 и 12 *g/dl*. После примене еритропоетина контролу хемоглобина треба направити сваке друге недеље, а на адекватан одговор на примењену терапију указује повећање концентрације хемоглобина за ~ 0.25 *g/dl*/недељно (или 1.0 *g/dl*/месечно) [63]. Неодговарајући одговор на еритропоетин се дефинише као повећање хемоглобина < 1.0 *g/dl*/месечно, или као немогућност постизања циљног хемоглобина - *Hb* = 110 - 120 *g/l* (хематокрит 33-36%) применом *rHuEPO* у дози од  $\geq 300$  *IU/kg*/недељно *s.c.* у току 4 до 6 недеља, док се недостатак гвожђа карактерише концентрацијом феритина у серуму < 100  $\mu\text{g/l}$ , сатурацијом трансферина гвожђем < 20% и процентом хипохромних еритроцита > 10% [63-65]. Недостатак гвожђа у организму је најчешћи узрок неодговарајућег одговора на еритропоети. Поред недостатака гвожђа (апсолутни, функционални), инфекција/инфламација, неадекватна хемодијализа, недостатак витамина *B*<sub>12</sub>, фолне киселине, витамина *C* и карнитина, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина *D*, употреба *ACE* инхибитора и присуство анти-*EPO*-антитела, такође могу бити узроци неадекватног одговора на еритропоетин, Схема 1 [63-65].

**Шема 1.** Дејства недостатка витамина *D* на инфламацију и резистенцију на еритропоетин



*CKD* - хронична болест бубрега, *EPO* - еритропоетин, *IL-6* - интерлеукин 6, *IFN-γ* - интерферон гама, *TNF-α* - фактор туморске некрозе

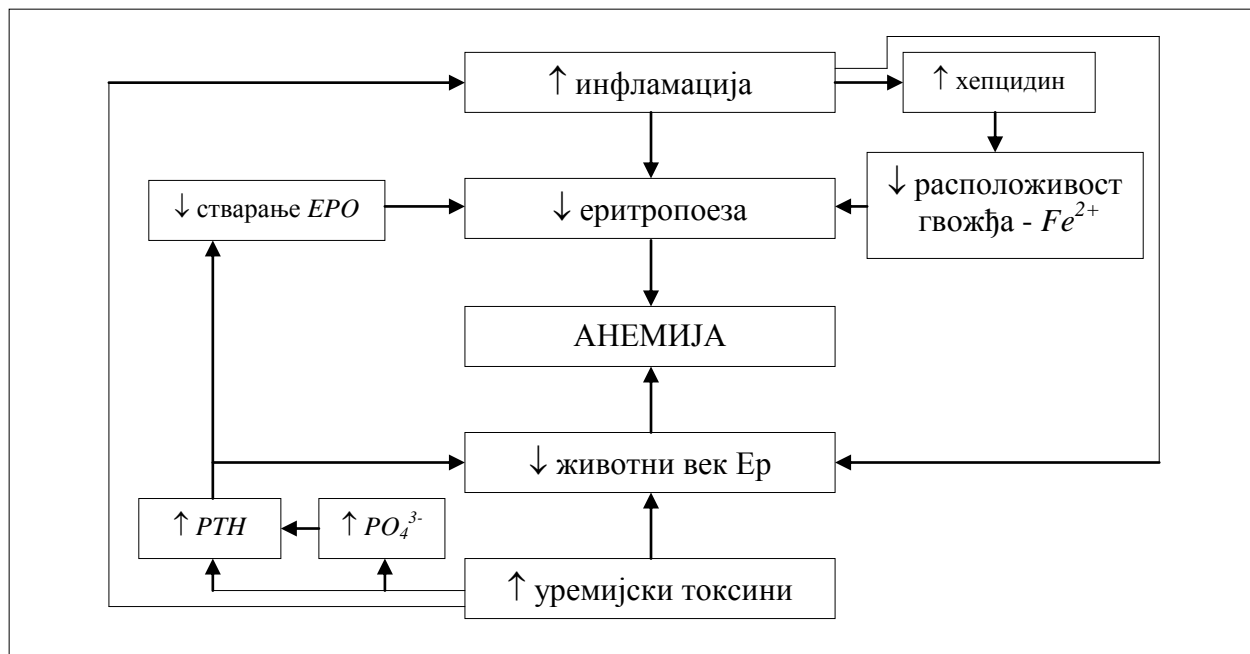
Дефицит гвожђа има највећи значај за лош и непотпун одговор на примењену терапију *rHuEPO*. Дијагноза апсолутног или функционалног дефицита гвожђа може се процењивати мерењем концентрације феритина у серуму, одређивањем засићења трансферина гвожђем и процентом хипохромних еритроцита. Према *EBPG* смерницама (енгл. *European Best Practice Guidelines - EBPG*), ниво феритина треба да буде између 200 и 500  $\mu\text{g/l}$ , засићење трансферина гвожђем између 20% и 40%, а проценат хипохромних еритроцита мањи од 10% [63-65].

Остала испитивања непотпуног одговора на примењени еритропоетин укључују адекватност хемодијализе, мерење концентрације: *iPTH* у серуму, алуминијума у серуму, *CRP*, витамина  $B_{12}$  и фолне киселине, карнитина, и електрофорезу хемоглобина. Употреба блокатора конвертазе ангиотензина 1 (*ACE* инхибитори) такође може да буде узрок неадекватног одговора на еритропоетин [63-65]. Резултати до сада учињених испитивања

су показали да концентрација *iPTH* у серуму  $> 500 \text{ pg/ml}$  изазива резистенцију на дејство еритропоетина [63-65]. Секундарни хиперпаратироидизам је добро позната последица бубрежне слабости и резултат је комбинације ретенције фосфата, хипокалцемије и смањења нивоа  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у плазми. Хиперпаратироидизам погоршава анемију код болесника на хемодијализи, директним токсичним дејством *iPTH*-а на синтезу еритропоетина и индиректно подстицањем фиброзе костне сржи. Код болесника на хемодијализи паратиroidектомија има заштитно дејство на анемију и побољшава одговор на еритропоетин. Недељна доза еритропоетина смањује се за 30-45% после паратиroidектомије [63-65].

Непотпун одговор на агенсе еритропоезе (енгл. *Erythropoiesis Stimulating Agent - ESA*) повезан је са повећаним морталитетом. Модалитет и прескрипција дијализе значајно утичу на постизање оптималног одговора на примену агенаса који стимулишу еритропоезу (еритропоетина) [65-67]. Неадекватност хемодијализе као узрок неадекватног одговора на примењени *rHuEPO* може се процењивати помоћу *Kt/V* индекса и *URR* индекса (urea reduction ratio). Између *Kt/V* индекса адекватности хемодијализе и недељне дозе *rHuEPO* постоји обрнута статистички значајна повезаност. Болесници са нижим вредностима *Kt/V* индекса захтевају већу недељну дозу еритропоетина [65-67]. Код болесника на хемодијализи са *Kt/V* индексом  $\geq 1.4$  циљни ниво хематокрита (*Hct* = 33-36%) остварује се са дозом еритропоетина која је за 45% мања у односу на дозу код болесника са *Kt/V* индексом  $\leq 1.2$  [65-67]. Прескрипција хемодијализе значајно утиче на одговор након примене еритропоетина. Биокompatибилна дијализна мембрана, ултрачист раствор за хемодијализу, адекватна хемодијализа (*Kt/V* индекс  $\geq 1.3$ , *URR* индекс  $\geq 65\%$ ) смањују инфламаторни одговор у току сеансе хемодијализе. Хемодијафилтрација поред процеса дифузије укључује и процес конвекције /конвективни транспорт/. Висок конвективни транспорт са високо проточним мембранама повећава клиренс молекула средње молекулске масе, укључујући инфламаторне цитокине и пептиде који смањују дејство еритропоетина, Схема 2 [67].

**Шема 2.** Утицај уремијских токсина и инфламације на еритропоезу и животни век еритроцита

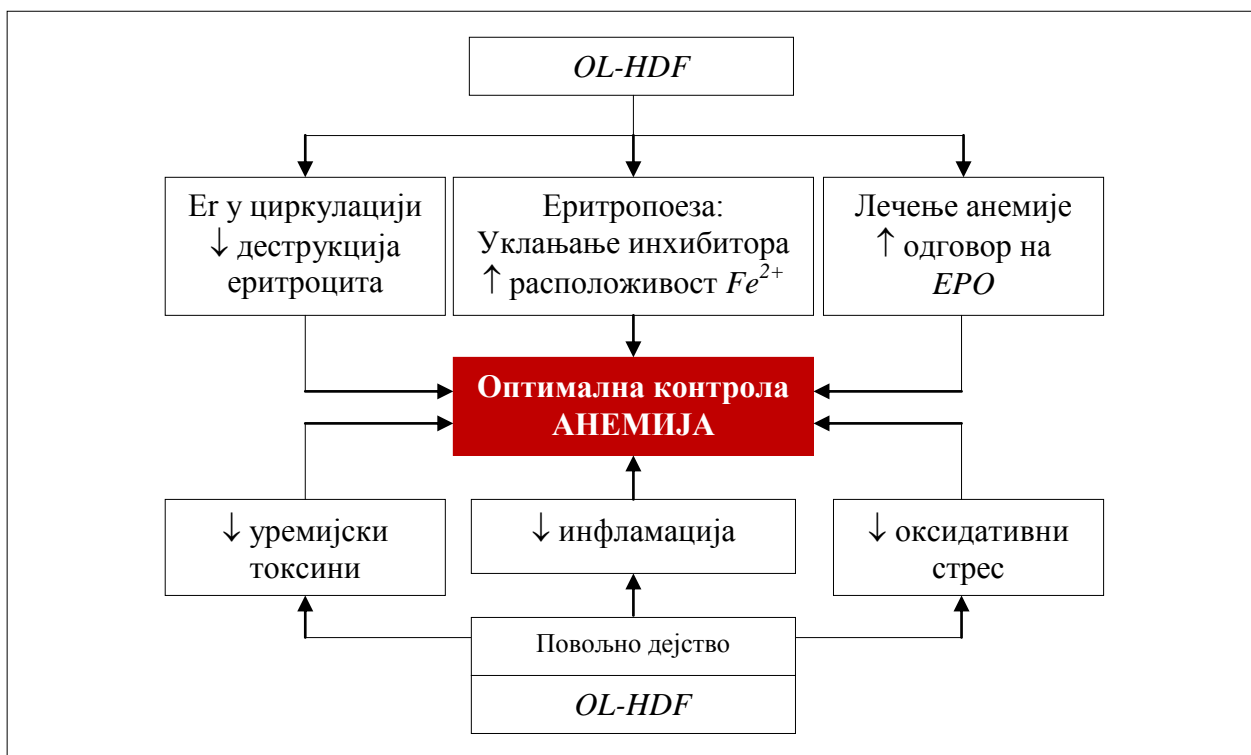


*PTH* - паратхормон,  $PO_4^{3-}$  - фосфат, *EPO* - еритропоетин

Адекватна хемодијализа поправља стање микроинфламације, смањује ниво хепцидина и редукује дозу еритропоетина [67]. У току третмана хемодијализе може да се уклони значајна количина хепцидина, чиме се гвожђе повећано ослобађа из депоа, појачава се еритропоеза и повећава преживљавање еритроцита. Хепцидин је супстанција средње молекулске масе ( $MW\ 2791\ Da$ ), која се уклања у току сеансе хемодијализе, благо у току хемодијализе са „*low-flux*“ мембраном, умерено код „*high-flux*“ хемодијализе и повећано у току сеансе *ON-LINE HDF*. После два месеца лечења болесника „*on-line*“ хемодијацијом концентрација хепцидина у серуму се значајно смањује, а одговор на дејство агенса који стимулишу еритропоезу се значајно поправља у односу на болеснике који се лече „*low-flux*“ хемодијализом. Концентрација хепцидина у серуму се значајно одстрањује мембранама које имају велике поре (*HCO-HD*) [67]. Испитивања показују, да *ON-LINE HDF* смањује резистенцију на дејство еритропоетина и његову потрошњу, Схема 3. Индекс резистенције на еритропоетин се смањује за 22%, а недељна доза еритропоетина се значајно смањује у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [67]. Један од механизма смањења индекса резистенције на еритропоетин

код болесника који се лече *ON-LINE HDF* је смањење концентрације хепцидина у серуму, као последица смањења интерлеукина 6 [67]. Значајно смањење концентрације хепцидина у серуму се постиже код болесника који се лече *ON-LINE HDF*, у временском периоду од 3-6 месеци [67]. Између индекса резистенције на еритропоетин и концентрације хепцидина у серуму утврђена је позитивна линеарна корелација [67].

**Шема 3.** Механизми којима *OL-HDF* доприноси оптималној контроли анемије



*OL-HDF* - online хемодијафилтрација, *EPO* - еритропоетин

Инфекција/инфламација такође могу бити узрок резистенције на еритропоетин [68, 69]. Концентрација *CRP*-а у серуму користи се као показатељ инфекције или запаљења. Болесници на хемодијализи, са повећаном концентрацијом *CRP*-а ( $CRP \geq 50 \text{ mg/l}$ ), захтевају статистички значајно већу недељну дозу еритропоетина у односу на групу болесника са *CRP*-ом  $< 50 \text{ mg/l}$  [68, 69].

Непотпун одговор на агенсе еритропоезе (енгл. *Erythropoiesis Stimulating Agent - ESA*) повезан је са повећаним морталитетом. Модалитет и прескрипција дијализе значајно



утичу на постизање оптималног одговора на примену агенаса који стимулишу еритропоезу (еритропоетина) [68, 69] .

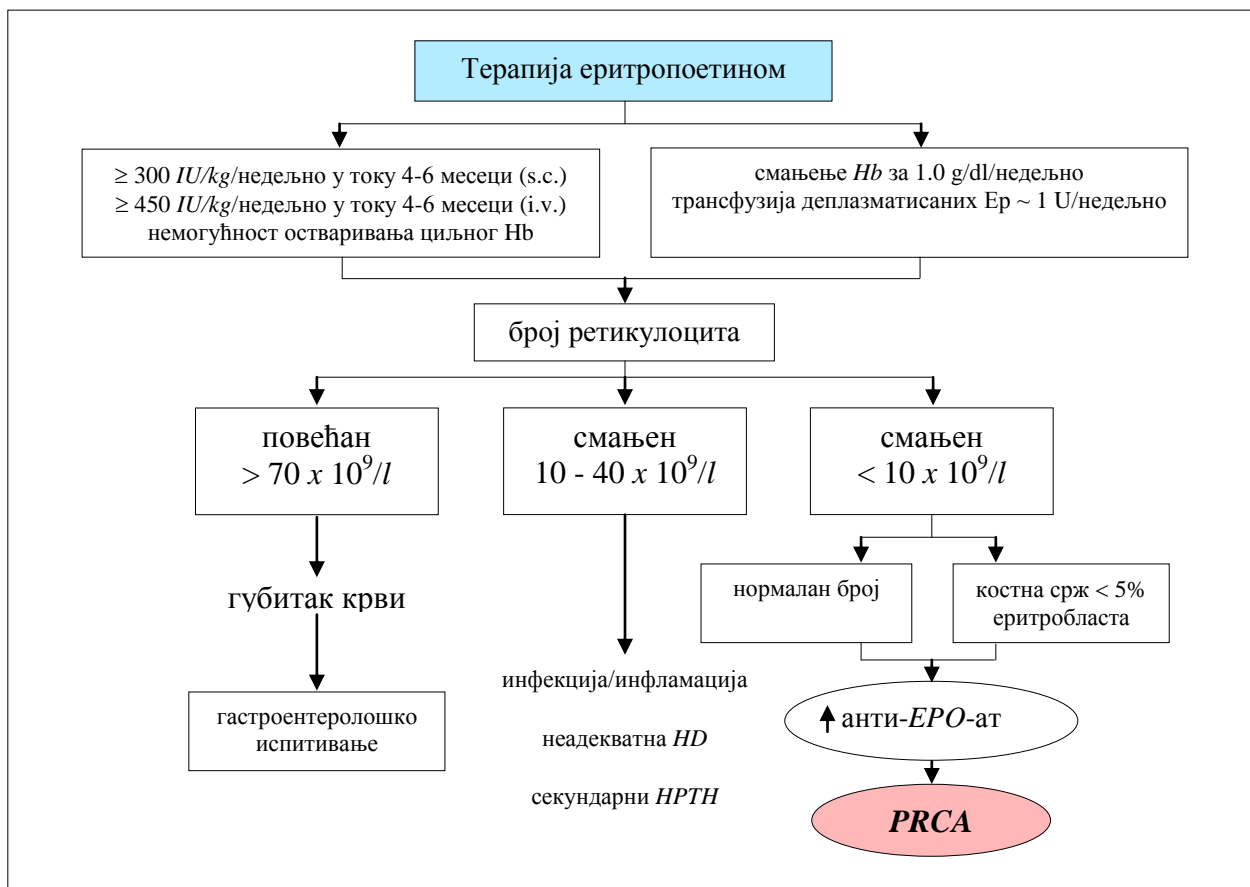
### 2.7.1 Нежељена дејства еритропоетина

Примена еритропоетина (*EPO*), створеног рекомбинантном *DNK* технологијом, може бити праћена стварањем антитела (Анти-*EPO*-антитела). Задњих година дошло је до повећања броја болесника са аплазијом прекурсора црвених крвних ћелија у костној сржи, која је повезана са применом еритропоетина и анти-*EPO*-антитела (енгл. *Pure Red-Cell Aplasia - PRCA*), Схема 4 [70-72]. Инциденција *PRCA* износи 0.02-0.03/10.000 болесника годишње. Највећи број случајева *PRCA* био је 2002-2003. године [66-68]. У факторе ризика који доприносе развоју *PRCA* спадају: фактори повезани са еритропоетином (стабилизатори формулације, агрегација протеина, дужина лечења еритропоетином) и фактори повезани са болесником (године старости, пол, имунски статус, коморбидитети) [70-72].

*PRCA* је најтежа компликација примене еритропоетина, карактерише се потпуним одсуством прекурсора црвених крвних ћелија у иначе нормалној костној сржи, а клинички се испољава као тешка, прогресивна, изолована анемија са изненадним почетком. Комплетно одсуство стварања црвених крвних ћелија одражава се веома ниским бројем ретикулоцита ( $< 10.000/mm^3$ ). Степен опадања концентрације хемоглобина од приближно 0.1 g/dl/дневно ( $\sim 1.0$  g/dl/недељно) указује на могући развој *PRCA*. Потребно је урадити биопсију костне сржи и одредити број ретикулоцита. Код болесника са бројем ретикулоцита мањим од  $10 \times 10^9/l$ , у одсуству ћелија прекурсора еритроцитне лозе (одсуство еритробласта) треба измерити концентрацију анти-*EPO*-антитела. Дијагноза *PRCA*, изазване еритропоетином, доказује се одсуством прекурсора црвених крвних ћелија у костној сржи и доказивањем анти-*EPO*-антитела [70-72]. Први корак у лечењу је прекинути употребу еритропоетина, анемију лечити трансфузијама деплазматисаних еритроцита, а примењују се кортикостероиди (0.5-1.0 mg/kg/дан) и имunosупресиви (циклоспорин у дози од 200 mg/дан или циклофосфамид) [70-72]. За кориговање веома тешке анемије потребна је трансфузија црвених крвних ћелија,

приближно једна јединица крви недељно ( $\sim 1$  U/недељно) (болесници постају зависни од трансфузије деплазматисаних еритроцита) [70-72].

**Шема 4.** Алгоритам за дијагностиковање синдрома *pure red-cell aplasia* - *PRCA*



*HD* - хемодијализа, *Hb* - хемоглобин, *PRCA* - *pure red-cell aplasia*, *HPTH* - хиперпаратиреоидизам

Временски интервал између почетка примене еритропоетина и губитка ефикасности, код болесника са доказаном *PRCA* изазваном еритропоетином, износи најмање три недеље, а просечно девет месеци. Редовни мониторинг броја ретикулоцита и рано откривање оштећења еритропоезе изазване анти-*EPO*-антителима, омогућавају правовремено дијагностиковање и лечење *PRCA* [70-72].

### **3. ЦИЛЬ**

Циљеви докторске дисертације:

1. Утврдити преваленцу циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
2. Утврдити преваленцу „апсолутног“ и „функционалног“ недостатака гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом
3. Испитати утицај статуса гвожђа у организму на концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
4. Испитати утицај микроинфламације на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
5. Испитати утицај нутритивног статуса и концентрације мокраћне киселине на концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
6. Испитати утицај секундарног хиперпаратиреоидизма на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
7. Испитати утицај хиперфосфатемије на статус гвожђа и концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
8. Испитати утицај адекватности хемодијализе на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
9. Испитати утицај врсте хемодијализе на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
10. Утврдити факторе ризика који утичу на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
11. Испитати утицај недостатка витамина *D* на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, микроинфламацију, малнутрицију и адекватност хемодијализе болесника који се лече редовном хемодијализом
12. Испита утицај недостатка витамина *D* на дозу еритропоетина за лечење анемије код болесника који се лече редовним хемодијализама

## **4. БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ**

У раду је испитано 120 болесника који се лече у Центру за нефрологију и дијализу, Клинике за урологију, нефрологију и дијализу Клиничког центра Крагујевац у Крагујевцу, у два временска периода. Поштована је Хелсиншка декларација о медицинским истраживањима, добијена је сагласност Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац и болесника. Испитивани болесници су лечени редовном бикарбонатном хемодијализом и хемодијафилтрацијом 12 часова недељно, дуже од три месеца, на машинама са контролисаном ултрафилтрацијом типа *Fresenius* и *Gambro*. Просечна стопа протока крви износила је  $225.54 \text{ ml/min}$  ( $Q_b = 225.54 \pm 23.30 \text{ ml/min}$ ), а просечна стопа протока раствора за хемодијализу -  $Q_d = 500 \text{ ml/min}$ . Коришћен је стандардни ултрачист раствор за хемодијализу и полисулфонски „*high-flux*“ и „*low-flux*“ дијализатори различитих површина. За хемодијафилтрацију коришћени су дијализатори са високо-проточним семипермеабилним дијализним мембранама, са коефицијентом ултрафилтрације већим од  $20 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$ . За антикоагулацију вантелесне циркулације коришћен је нефракционисани хепарин (просечна месечна доза износила је  $4275.00 \pm 920.36 \text{ IU}$ ). Истраживање није укључило болеснике са доказаном активном инфекцијом (просечан број леукоцита износио је  $6.94 \pm 1.91 \times 10^9/l$ ) и доказаним активним крварењем.

У циљу процене утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма - *SHPTH* (енгл. *Secondary Hyperparathyroidism - SHPTH*) на лечење анемије код болесника на хемодијализи и хемодијафилтрацији испитивани су: концентрација хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа ( $Fe^{2+}$ ) и феритина (*F*) у серуму, укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ), магнезијума ( $Mg^{2+}$ ), алкалне фосфатазе (*ALP*), витамина *D* и интактног паратхормона (*iPTH*) у серуму и параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечна месечна доза гвожђа (*PMDG*).

## 4.1. Лабораторијска испитивања

Узорак крви за одређивање лабораторијских анализа узиман је пре започињања појединачне хемодијализе и хемодијафилтрације и пре давања хепарина. Рутинске лабораторијске анализе су одређиване стандардним лабораторијским тестовима и израчунате су као просечна вредност два мерења у току два узастопна месеца. Концентрација хемоглобина у крви одређивана је колориметријском методом. Циљна концентрација хемоглобина (*Hb*) у крви болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износи 100-120 g/l. Концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ) одређивана је спектрофотометријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална концентрација гвожђа ( $Fe^{2+}$ ) у серуму износи 6.6-26  $\mu\text{mol/l}$ . Укупни капацитет трансферина да веже гвожђе (*TIBC*) је одређен спектрофотометријском методом на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална вредност износи 48-56  $\mu\text{mol/l}$ . Засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) израчунато је уз помоћ формуле:  $TSAT = (Fe^{2+}/TIBC) \times 100\%$ . Код болесника који се лече редовном хемодијализом, нормално *TSAT* износи 20-40%. Слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*) је одређен спектрофотометријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална вредност износи 28-54  $\mu\text{mol/l}$ . Концентрација феритина у серуму одређивана је турбидиметријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Код болесника који се лече редовном хемодијализом, нормална концентрација феритина у серуму износи 100-500  $\text{pg/ml}$ .

Концентрација *C*-реактивног протеина (*CRP*) у серуму одређивана је турбидиметријском методом, на апарату *Olympus AU680*, а израчуната је као просечна вредност два мерења у току два узастопна месеца. Нормална концентрација *CRP*-а у серуму износи  $\leq 5 \text{ mg/l}$ . Микроинфламација се дефинише као концентрација *CRP*-а у серуму већа од 5  $\text{mg/l}$ .

За израчунавање степена разградње протеина (*nPCR*) коришћена је формула из *National Cooperative Dialysis Study*:  $nPCR = (PCR \times 0.58)/Vd$ . *PCR* је израчунат из формуле:  $PCR = 9.35G + 0.29V$ , где су: *G* - степен стварања уреје, *Vd* - волумен течности која се налази у организму ( $Vd = 0.58 \times TM$ ). Степен стварања уреје израчунат је из формуле -  $G = [(C1-C2)/Id] \times Vd$ , где су *C1* - концентрација уреје у серуму пре хемодијализе ( $\text{mmol/l}$ ), *C2* -

концентрација урее у серуму после хемодијализе ( $mmol/l$ ),  $Id$  - време између две хемодијализе ( $h$ ). Нормално  $nPCR$  износи  $1.1 \pm 0.3 g/kg/дан$ .

Концентрација калцијума у серуму ( $Ca^{2+}$ ) одређивана је фотометријским тестом. Нормална концентрација  $Ca^{2+}$  у серуму износи  $2.20-2.65 mmol/l$ . Концентрација фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) у серуму одређивана је фотометријским тестом. Нормална концентрација  $PO_4^{3-}$  у серуму износи  $0.80-1.70 mmol/l$ . Концентрација витамина  $D$  у серуму одређивана је методом електрохемилуминисценцијом, на апарату *Cobas e 411*. Нормална концентрација витамина  $D$  у серуму износи  $20-40 ng/ml$ . Код болесника који се лече редовном хемодијализом нормална концентрација витамина  $D$  износи  $\geq 30 ng/ml$  ( $30-80 ng/ml$ ). Тежак дефицит се дефинише као концентрација витамина  $D < 10 ng/ml$ , дефицит витамина  $D$  постоји ако је концентрација од  $10-20 ng/ml$ , а инсуфицијенција се дефинише као концентрација витамина  $D$  у серуму од  $20-30 ng/ml$ . Концентрација  $iPTH$  у серуму одређивана је имунорадиометријском методом (*IRMA*), на гама бројачу *WALLAC WIZARD 1470*. Нормална концентрација  $iPTH$  у серуму износи  $11.8-64.5 pg/ml$ . Код болесника на хемодијализи горња нормална граница износи  $500 pg/ml$ .

Адекватност хемодијализе процењивана је на основу *single-pool Kt/Vsp* индекса израчунатог према *Daugridas second-generation* формули:

$$Kt/Vsp = -\ln(C_2/C_1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C_2/C_1) \times UF/W,$$

где су:  $C_1$  - вредност урее пре дијализе ( $mmol/l$ ),  $C_2$  - вредност урее после дијализе ( $mmol/l$ ),  $T$  - трајање хемодијализе ( $h$ ),  $UF$  - интердијализни принос ( $l$ ),  $W$  - телесна маса после хемодијализе ( $kg$ ). Према *K/DOQI* смерницама хемодијализа је адекватна уколико је  $Kt/Vsp \geq 1.2$ . Степен смањења урее -  $URR$  индекс израчунат је уз помоћ следеће формуле:  $URR = (1-R) \times 100\%$ , где:  $R$  представља однос концентрације урее у серуму после и пре третмана хемодијализе. Хемодијализа је адекватна уколико је  $URR$  индекс =  $65-70\%$ .

У зависности од концентрације витамина  $D$  у серуму, болесници су подељени у три групе. Прву групу чине болесници код којих је концентрација витамина  $D$  у серуму  $[25(OH)D] < 10 ng/ml$ , другу групу болесници са концентрацијом  $[25(OH)D] = 10 - 20 ng/ml$ , а трећу групу болесници са концентрацијом  $[25(OH)D] = > 20 ng/ml$ . На основу концентрације интактног паратхормона у серуму ( $iPTH$ ) болесници су подељени у три групе. Прву групу чине болесници код којих је  $iPTH < 150 pg/ml$ , другу групу болесници са концентрацијом  $iPTH = 150- 500 pg/ml$ , а трећу групу болесници са концентрацијом



$iPTH > 500 \text{ pg/ml}$ . На основу концентрације фосфата у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу чине болесници са концентрацијом фосфата у серуму -  $PO_4^{3-} < 170 \text{ mmol/l}$ , а другу групу болесници са концентрацијом фосфата у серуму -  $PO_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$ .

## **4.2. Колор доплер ултрасонографија**

Проток крви кроз васкуларни приступ -  $QAV$  одређиван је *Color Doppler* ултразвучним прегледом, на апарату *Logic P5*, коришћењем сонде од  $7.5 \text{ MHz}$ , при чему је проток крви израчунат из формуле:  $Q_{avf} = r^2 \pi/4 \times V_{mean} \times 60 \text{ (ml/min)}$ ,  $r$  - полупречник васкуларног приступа, а  $V_{mean}$  - средња брзина протока крви кроз васкуларни приступ. Проток крви је израчунат као средња вредност три мерења, 2-4 *cm* на вени васкуларног приступа, проксимално од места анастомозе. Проток крви кроз васкуларни приступ који обезбеђује адекватну хемодијализу износи  $500-1000 \text{ ml/min}$ .

## **4.3. Статистичка анализа**

За статистичку анализу добијених података коришћени су *Kolmogorov-Smirnov* тест, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA* и *Kruskal-Wallis*-ов тест, *Student*-ов  $T$  тест,  $\chi^2$  - тест, *Mann Whitney U* тест. Праг значајности била је вероватноћа од 0.05 и 0.01.

## **5. РЕЗУЛТАТИ РАДА**

У Клиници за урологију, нефрологију и дијализу КЦ-а Крагујевац спроведена је студија пресека, која је укључила болеснике који се лече редовном хемодијализом и хемодијализацијом у временском периоду дужем од три месеца. Испитано је 120 болесника (75 мушкараца, 45 жена), просечне старости  $63.15 \pm 10.39$  година, просечне дужине лечења дијализом  $6.18 \pm 5.95$  година и просечног индекса адекватности дијализе  $Kt/V_{sp} 1.01 \pm 0.27$ . Општи подаци о болесницима приказани су у табели 13.

**Табела 13.** Општи подаци о болесницима

ОПШТИ ПОДАЦИ		Статистички параметри
		$X_{sr} \pm SD$
Број (N)		120
Пол (м/ж, %)		70/45 (62.5/37.5%)
Старост (год.)		$63.15 \pm 10.43$
Дужина лечења хемодијализом (год.)		$6.18 \pm 5.98$
Индекс телесне масе - ИТМ ( $kg/m^2$ )		$24.68 \pm 4.59$
Систолни артеријски крвни притисак - STA (mmHg)		$121.83 \pm 14.61$
Дијастолни артеријски крвни притисак - DTA (mmHg)		$72.82 \pm 10.33$
Средњи артеријски крвни притисак - SAP (mmHg)		$89.16 \pm 10.80$
Сува телесна маса болесника - W (kg)		$71.46 \pm 15.55$
Ультрафилтрација - UF (l)		$2475.00 \pm 992.30$
Резидуална диуреза - RD (ml/24h)		$594.17 \pm 710.08$
Проток крви кроз васкуларни приступ - Q <sub>avf</sub> (ml/min)		$841.33 \pm 433.48$
Индекс адекватности хемодијализе - Kt/V		$1.01 \pm 0.27$
Single-pool индекс адекватности хемодијализе - spKt/V		$1.01 \pm 0.25$
Степен умањења урее - URR (%)		$61.91 \pm 8.80$
Примарна болест бубрега	<i>Glomerulonephritis chronica</i>	12 (10.00%)
	<i>Nephropathia hypertensiva</i>	39 (32.50%)
	<i>Nephropathia diabetica</i>	16 (13.33%)
	<i>Nephropathia obstructiva</i>	8 (6.67%)
	<i>Nephropathia endemica</i>	1 (0.83%)
	<i>Nephropathia chronica</i>	18 (15.00%)
	<i>Pyelonephritis chronica</i>	3 (2.50%)
	<i>Renes polycystici</i>	21 (17.50%)
	<i>Nephritis tubulointerstitialis</i>	2 (1.67%)
Коморбидитети		
Хипертензија		69 (57.50%)
Хипотензија		3 (2.50%)
Дијабетес мелитус		18 (15.00%)
Кардиоваскуларне болести		30 (25.00%)

За лечење анемије испитиваних болесника користили су се краткоделујући и дугоделујући еритропоетини. Просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина износила је  $18517.24 \pm 9361.04 IU$ , а дугоделујућег еритропоетина  $121.07 \pm 75.98 \mu g$ , Табела 14. Поред препарата краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, за лечење анемије код испитиваних болесника примењивани су *i.v.* гвожђе, фолна киселина, витамини *B* комплекса (једна ампула *Beviplex*-а после сваке сесије дијализе) и витамин *C*, Табела 14.

**Табела 14.** Просечне месечне дозе еритропоетина, интравенског гвожђа, фолне киселине, *i.v.* витамина *C* и витамина *B* комплекса (*i.v.* примена)

ПОДАЦИ О ЛЕЧЕЊУ АНЕМИЈЕ	Статистички параметри
	<i>Xsr</i> $\pm$ <i>SD</i>
Просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина ( <i>IU</i> )	$18517.24 \pm 9442.79$
Просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина ( $\mu g$ )	$121.07 \pm 76.90$
<i>KDE/Hb</i> индекс - краткоделујући епоетин ( <i>IU/g</i> )	$191.39 \pm 110.43$
<i>DDE/Hb</i> индекс - дугоделујући епоетин ( $\mu g/g$ )	$1.24 \pm 0.83$
Просечна месечна доза <i>i.v.</i> гвожђа - гвожђе сахароза ( <i>mg</i> )	$155.83 \pm 181.52$
Просечна месечна доза <i>per os</i> фолне киселине ( <i>mg</i> )	$153.75 \pm 23.52$
Просечна месечна доза <i>i.v.</i> витамина <i>C</i> ( <i>mg</i> )	$1987.50 \pm 136.93$
Просечан месечни број ампула <i>Beviplex</i> -а	$11.37 \pm 1.47$

*KDE* - краткоделујући еритропоетин, *DDE* - дугоделујући еритропоетин, *Hb* - хемоглобин (*g/l*)  
*Beviplex amp*: *tiamin-hidrochlorid* 40 *mg*, *riboflavin-natrijum-fosfat* 4 *mg*, *piridoksin-hidrochlorid* 8 *mg*, *nikotinamid* 100 *mg*, *kalcijum-pantotenat* 10 *mg*, *cijanokobalamin* 4  $\mu g$

Стандардна лабораторијска испитивања укључила су параметре за анемију, процену статуса гвожђа, микроинфламације, нутритивног статуса, статуса метаболизма минерала и коштаног ткива, као и параметре за процену адекватности хемодијализе. Просечне вредности испитиваних лабораторијских параметара приказане су у табели 15.

Преваленца анемије (концентрација хемоглобина у крви мања или једнака 100 *g/l*) код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 50.00% (60 болесника). Просечна концентрација хемоглобина у крви (*Hb*) износила је  $101.79 \pm 10.90 g/l$ , а хематокрита (*Hct*)  $30.71 \pm 3.19\%$ , Табела 15. За лечење анемије испитиваних болесника користили су се *i.v.* краткоделујући и дугоделујући

еритропоетини, *i.v.* препарат гвожђа, фолна киселина, витамин *B12* и витамин *C*, Табела 14.

Преваленца апсолутног дефицита гвожђа код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 4.17% (5 болесника), а преваленца функционалног дефицита гвожђа такође 4.17% (5 болесника). Нормалан статус гвожђа у организму има 110 болесника (91.66%). Код 20 болесника са нормалном концентрацијом гвожђа у серуму и нормалним засићењем трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму је била  $\geq 1000$  *pg/ml*. Просечна концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ) износила је  $10.25 \pm 3.37$   $\mu\text{mol/l}$ , укупног капацитета везивања гвожђа (*TIBC*)  $34.23 \pm 6.33$   $\mu\text{mol/l}$ , слободног капацитета везивања гвожђа (*UIBC*)  $23.95 \pm 6.53$   $\mu\text{mol/l}$  и феритина (*F*)  $790,79 \pm 353,10$  *ng/ml*. Просечно засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) износило је  $30.78 \pm 10.94\%$ . Испитивани болесници су примали парентерално гвожђе. Просечна месечна доза интравенског гвожђа износила је  $155.83 \pm 180.76$  *mg*.

Нутритивни статус болесника процењиван је мерењем укупне концентрације протеина (*TP*), албумина (*Alb*) и мокраћне киселине (*UA*) у серуму, као и израчунавањем индекса телесне масе (*ITM*) и степена разградње протеина (*nPCR*). Просечне вредности испитиваних параметара лабораторијског испитивања приказане су у табели 3. Просечан индекс телесне масе (*ITM*) испитиваних болесника износио је  $24.68 \pm 4.57$   $\text{kg/m}^2$ , док је просечна брзина разградње протеина (*nPCR*) износила  $1.69 \pm 0.62$  *g/kg/дан*, Табела 15.

Табела 15. Параметри лабораторијског испитивања

ПАРАМЕТРИ ИСПИТИВАЊА	Статистички параметри
	Xsr ± SD
Број еритроцита - $Er$ ( $\times 10^{12}/l$ )	3.25 ± 0.37
Хемоглобин - $Hb$ (g/l)	101.79 ± 10.94
Хематокрит - $Hct$ (%)	30.71 ± 3.21
Просечна запремина еритроцита - $MCV$ (fl)	94.76 ± 4.37
Просечна количина хемоглобина у еритроциту - $MCH$ (pg)	31.74 ± 3.47
Средња концентрација хемоглобина у еритроциту- $MCHC$ (g/l)	331.73 ± 6.10
Број леукоцита - $Le$ ( $\times 10^9/l$ )	6.94 ± 1.90
Број тромбоцита - $Tr$ ( $\times 10^9/l$ )	192.74 ± 53.44
Концентрација укупних протеина у серуму - $TP$ (g/l)	61.47 ± 4.95
Концентрација албумина у серуму - $Alb$ (g/l)	36.45 ± 3.51
Степен разградње протеина - $nPCR$ (g/kg/дан)	1.69 ± 0.62
Концентрација мокраћне киселине у серуму - $UA$ ( $\mu mol/l$ )	373.25 ± 71.42
Концентрација гвожђа у серуму - $Fe^{2+}$ ( $\mu mol/l$ )	10.25 ± 3.38
Укупни капацитет везивања гвожђа - $TIBC$ ( $\mu mol/l$ )	34.23 ± 6.36
Слободни капацитет везивања гвожђа - $UIBC$ ( $\mu mol/l$ )	23.95 ± 6.56
Засићење трансферина гвожђем - $TSAT$ (%)	30.78 ± 10.98
Концентрација феритина у серуму - $F$ (ng/ml)	790.79 ± 354.58
Концентрација С-реактивног протеина у серуму - $CRP$ (mg/l)	11.02 ± 19.63
Концентрација калцијума у серуму - $Ca^{2+}$ (mmol/l)	2.24 ± 0.18
Концентрација магнезијума у серуму - $Mg^{2+}$ (mmol/l)	1.18 ± 0.25
Концентрација фосфата у серуму - $PO_4^{3-}$ (mmol/l)	1.49 ± 0.37
Производ солубилитета - $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.34 ± 0.87
Концентрација алкалне фосфатазе у серуму - $ALP$ (mg/l)	106.51 ± 141.39
Концентрација витамина $D$ у серуму - $25(OH)D$ (ng/ml)	15.91 ± 9.68
Концентрација паратхормона у серуму - $iPTH$ (pg/ml)	278.70 ± 381.03

$$TSAT = (Fe^{2+}/TIBC) \times 100 (\%)$$

У зависности од концентрације хемоглобина у крви, болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом су подељени у две групе, Табела 4. Прву групу су чинили болесници код којих је концентрација хемоглобина у крви мања од 100 g/l, а другу групу су чинили болесници са концентрацијом хемоглобина у серуму од 100-120 g/l, Табела 16a/16б.

**Табела 16а.** Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без анемије

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви	
	<i>Hb</i> < 100 g/l	<i>Hb</i> ≥ 100 g/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>Hb</i> (g/l)	93.11 ± 5.96	110.47 ± 7.26
<i>Hct</i> (%)	28.25 ± 1.85	33.16 ± 2.24
<i>MCV</i> (fl)	94.48 ± 4.91	71.82 ± 4.71
<i>MCH</i> (pg)	31.25 ± 1.67	32.23 ± 4.59
<i>MCHC</i> (g/l)	330.71 ± 6.20	332.76 ± 5.87
<i>Le</i> (x 10 <sup>9</sup> /l)	7.77 ± 5.51	6.75 ± 1.73
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> (μmol/l)	9.38 ± 3.43	11.12 ± 3.13
<i>TIBC</i> (μmol/l)	32.78 ± 6.29	35.68 ± 6.14
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.33 ± 6.28	24.57 ± 6.28
<i>TSAT</i> (%)	29.68 ± 12.16	31.89 ± 9.63
<i>F</i> (ng/ml)	857.98 ± 302.80	723.61 ± 294.64
<i>CRP</i> (mg/l)	16.75 ± 26.17	5.29 ± 5.08
<i>UA</i> (μmol/l)	368.22 ± 68.45	378.28 ± 74.51
<i>TP</i> (g/l)	60.92 ± 5.38	62.03 ± 4.44
<i>Alb</i> (g/l)	35.53 ± 3.89	37.38 ± 2.82
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.62	1.67 ± 0.62
<i>AST</i> (IU/l)	16.03 ± 4.99	16.84 ± 6.18
<i>ALT</i> (IU/l)	13.83 ± 5.41	16.67 ± 8.25
<i>GGT</i> (IU/l)	36.98 ± 62.89	29.08 ± 26.96
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.19 ± 0.18	2.28 ± 0.17
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.48 ± 0.41	1.50 ± 0.34
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> x <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.25 ± 0.93	3.42 ± 0.80
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.13 ± 0.24	1.24 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	130.68 ± 193.36	82.34 ± 41.81
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	15.01 ± 10.31	16.80 ± 8.99
<i>iPTH</i> (pg/ml)	312.83 ± 420.13	244.57 ± 337.56
<i>Kt/V</i> индекс	0.98 ± 0.27	1.04 ± 0.28
<i>spKt/V</i> индекс	0.99 ± 0.28	1.03 ± 0.22
<i>URR</i> (%)	60.71 ± 9.77	63.10 ± 7.61

**Табела 16б.** Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без анемије

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви	
	$Hb < 100 \text{ g/l}$	$Hb \geq 100 \text{ g/l}$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	20000.00 $\pm$ 10099.51	16416.67 $\pm$ 8171.62
<i>DDE-M (<math>\mu\text{g}</math>)</i>	152.86 $\pm$ 78.67	90.95 $\pm$ 62.10
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	221.23 $\pm$ 123.70	154.78 $\pm$ 76.03
<i>DDE/Hb (<math>\mu\text{g/g}</math>)</i>	1.66 $\pm$ 0.89	0.83 $\pm$ 0.58
<i>PMDG (mg)</i>	228.13 $\pm$ 180.99	215.28 $\pm$ 179.61

Скраћенице 4а/4б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (анемија, одсуство анемије) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TA*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација аланин аминотрансферазе (*ALT*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ), концентрација магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) и витамина D у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V*, *spKt/V*, *URR*), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 17. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), С-реактивни протеин (*CRP*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*),



алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 18.

**Табела 17.** Утицај анемије на параметре испитивања код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>Hb</i> < 100 g/l	<i>Hb</i> ≥ 100 g/l	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	93.11 ± 5.96	110.47 ± 7.26	<i>t</i> = -14.313, <i>p</i> = 0.0001
<i>Hct</i> (%)	28.25 ± 1.85	33.16 ± 2.24	<i>t</i> = -13.108, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCV</i> (fl)	94.48 ± 4.91	71.82 ± 4.71	<i>t</i> = 25.799, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCHC</i> (g/l)	330.71 ± 6.20	332.76 ± 5.87	<i>t</i> = -1.861, <i>p</i> = 0.065
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> (μmol/l)	9.38 ± 3.43	11.12 ± 3.13	<i>t</i> = -2.905, <i>p</i> = 0.040
<i>TIBC</i> (μmol/l)	32.78 ± 6.29	35.68 ± 6.14	<i>t</i> = -2.556, <i>p</i> = 0.012
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.33 ± 6.28	24.57 ± 6.28	<i>t</i> = -1.030, <i>p</i> = 0.305
<i>TSAT</i> (%)	29.68 ± 12.16	31.89 ± 9.63	<i>t</i> = -1.100, <i>p</i> = 0.274
<i>F</i> (ng/ml)	857.98 ± 302.80	723.61 ± 294.64	<i>t</i> = 2.700, <i>p</i> = 0.047
<i>UA</i> (μmol/l)	368.22 ± 68.45	378.28 ± 74.51	<i>t</i> = -0.771, <i>p</i> = 0.442
<i>TP</i> (g/l)	60.92 ± 5.38	62.03 ± 4.44	<i>t</i> = -1.230, <i>p</i> = 0.221
<i>Alb</i> (g/l)	35.53 ± 3.89	37.38 ± 2.82	<i>t</i> = -2.983, <i>p</i> = 0.004
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.62	1.67 ± 0.62	<i>t</i> = 0.302, <i>p</i> = 0.763
<i>AST</i> (IU/l)	16.03 ± 4.99	16.84 ± 6.18	<i>t</i> = -0.789, <i>p</i> = 0.432
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.19 ± 0.18	2.28 ± 0.17	<i>t</i> = -2.746, <i>p</i> = 0.007
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.48 ± 0.41	1.50 ± 0.34	<i>t</i> = -0.287, <i>p</i> = 0.774
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> × <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.25 ± 0.93	3.42 ± 0.80	<i>t</i> = -1.090, <i>p</i> = 0.278
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.13 ± 0.24	1.24 ± 0.24	<i>t</i> = -2.077, <i>p</i> = 0.040
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	15.01 ± 10.31	16.80 ± 8.99	<i>t</i> = -1.013, <i>p</i> = 0.313
<i>Kt/V</i> индекс	0.98 ± 0.27	1.04 ± 0.28	<i>t</i> = -1.195, <i>p</i> = 0.235
<i>spKt/V</i> индекс	0.99 ± 0.28	1.03 ± 0.22	<i>t</i> = -0.877, <i>p</i> = 0.382
<i>URR</i> (%)	60.71 ± 9.77	63.10 ± 7.61	<i>t</i> = -1.497, <i>p</i> = 0.137
<i>KDE-M</i> (IU)	20000.00 ± 10099.51	16416.67 ± 8171.62	<i>t</i> = 0.705, <i>p</i> = 0.156
<i>DDE-M</i> (μg)	152.86 ± 78.67	90.95 ± 62.10	<i>t</i> = 2.830, <i>p</i> = 0.007
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	221.23 ± 123.70	154.78 ± 76.03	<i>t</i> = 2.335, <i>p</i> = 0.023
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	1.66 ± 0.89	0.83 ± 0.58	<i>t</i> = 3.558, <i>p</i> = 0.001

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe*<sup>2+</sup> - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca*<sup>2+</sup> - калцијум, *PO*<sub>4</sub><sup>3-</sup> - фосфат, *Ca*<sup>2+</sup> × *PO*<sub>4</sub><sup>3-</sup> - производ солубилитета, *Mg*<sup>2+</sup> - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

**Табела 18.** Утицај анемије на параметре испитивања код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - анемија, *II* - одсуство анемије

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.18	31.83	27.60	28.80	36.20	65.10	1.89	2.33	<i>Z</i> = -1.499 <i>p</i> = 0.134
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.80	6.75	3.00	3.10	46.80	10.30	2.40	2.50	<i>Z</i> = -0.738 <i>p</i> = 0.461
<i>CRP</i> (mg/l)	7.70	3.70	0.40	0.30	171.60	29.10	14.50	4.60	<i>Z</i> = -4.070 <i>p</i> = 0.0001
<i>GGT</i> (IU/l)	17.75	20.25	9.00	8.00	371.50	161.00	12.80	20.30	<i>Z</i> = -0.294 <i>p</i> = 0.769
<i>ALP</i> (IU/l)	83.25	70.25	35.00	28.00	1404.00	259.00	70.50	29.40	<i>Z</i> = -1.443 <i>p</i> = 0.149
<i>iPTH</i> (pg/ml)	164.00	134.50	1.00	1.00	1866.00	1933.00	292.10	210.00	<i>Z</i> = -0.714 <i>p</i> = 0.475
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	150.00	50.00	50.00	800.00	800.00	188.00	200.00	<i>Z</i> = -0.654 <i>p</i> = 0.513

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - С-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med*- медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници са анемијом ( $Hb < 100 \text{ g/l}$ ) који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност хематокрита (*Hct*), концентрацију албумина у серуму (*Alb*), концентрацију калцијума у серуму ( $Ca^{2+}$ ) и високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу: просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекса резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну запремину еритроцита (*MCV*) и концентрацију С-реактивног протеина у серуму (*CRP*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у серуму ( $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ ), Табела 17 и Табела 18. Болесници са анемијом имају и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мању: концентрацију гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђе (*TIBC*), концентрацију магнезијума у серуму ( $Mg^{2+}$ ) и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*) и индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), у

односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у серуму ( $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ ), Табела 17. и Табела 18.

За процену утицаја микроинфламације на лечење анемије болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом испитивани су: концентрација хемоглобина у крви ( $Hb$ ), хематокрит ( $Hct$ ), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа ( $TIBC$ ), слободни капацитет везивања гвожђа ( $UIBC$ ), засићење трансферина гвожђем ( $TSAT$ ), концентрација феритина у серуму ( $F$ ), концентрација витамина  $D$ , интактног паратхормона ( $iPTH$ ), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина ( $TP$ ), албумина ( $Alb$ ) и мокраћне киселине у серуму ( $UA$ ), брзина разградње протеина ( $nPCR$ )], параметри адекватности хемодијализе ( $Kt/V$  индекс,  $spKt/V$  индекс,  $URR$  индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег ( $KDE-M$ ) и дугоделујућег еритропоетина ( $DDE-M$ ), индекс резистенције краткоделујућег ( $KDE/Hb$ ) и дугоделујућег еритропоетина ( $DDE/Hb$ ) и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа ( $PMDG$ ). У зависности од концентрације  $C$ -реактивног протеина у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом  $C$ -реактивног протеина у серуму једнаком или мањом од  $5 \text{ mg/l}$ , док су другу групу чинили болесници са концентрацијом  $C$ -реактивног протеина у серуму већом од  $5 \text{ mg/l}$ . Просечне вредности испитиваних параметара у зависности од концентрације  $C$ -реактивног протеина у серуму приказане су у табели 19а/19б.

**Табела 19а.** Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без микроинфламације

Параметри испитивања	С-реактивни протеин	
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>Hb</i> (g/l)	105.99 ± 9.94	97.58 ± 10.33
<i>Hct</i> (%)	31.77 ± 2.89	29.64 ± 3.17
<i>MCV</i> (fl)	95.40 ± 4.08	94.11 ± 4.59
<i>MCH</i> (pg)	31.84 ± 1.54	31.64 ± 4.68
<i>MCHC</i> (g/l)	333.73 ± 5.59	329.74 ± 5.97
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.48 ± 1.50	7.37 ± 2.15
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	11.27 ± 3.50	9.24 ± 2.96
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.77 ± 5.41	33.68 ± 7.19
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.46 ± 6.13	24.44 ± 6.98
<i>TSAT</i> (%)	33.28 ± 11.46	28.28 ± 9.96
<i>F</i> (ng/ml)	709.08 ± 261.60	858.92 ± 371.30
<i>CRP</i> (mg/l)	2.63 ± 1.49	19.40 ± 25.14
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	381.36 ± 77.57	365.14 ± 64.33
<i>TP</i> (g/l)	60.89 ± 4.38	62.05 ± 5.43
<i>Alb</i> (g/l)	37.01 ± 3.04	35.89 ± 3.87
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.68	1.67 ± 0.55
<i>AST</i> (IU/l)	16.16 ± 4.36	16.72 ± 6.65
<i>ALT</i> (IU/l)	14.97 ± 6.02	15.53 ± 8.06
<i>GGT</i> (IU/l)	26.40 ± 26.10	39.65 ± 62.80
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.25 ± 0.18	2.23 ± 0.18
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.48 ± 0.40	1.51 ± 0.35
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> $\times$ <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.31 ± 0.89	3.36 ± 0.85
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.14 ± 0.25	1.23 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	75.63 ± 36.66	137.40 ± 192.46
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.90 ± 9.20	14.74 ± 10.04
<i>iPTH</i> (pg/ml)	211.72 ± 260.74	345.68 ± 464.45
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.28	0.98 ± 0.27
<i>spKt/V</i> индекс	1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.26
<i>URR</i> (%)	62.79 ± 8.01	61.02 ± 9.51

**Табела 19б.** Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без микроинфламације

Параметри испитивања	С-реактивни протеин	
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>KDE-M</i> (IU)	15.961.54 ± 8238.84	20656.25 ± 9979.36
<i>DDE-M</i> (μg)	79.09 ± 51.33	169.00 ± 51.33
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	157.79 ± 79.65	222.94 ± 124.51
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	0.73 ± 0.55	1.77 ± 0.83
<i>PMDG</i> (mg)	181.94 ± 127.70	253.13 ± 2016.13

Скраћенице 7а/7б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеин, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечну запремину еритроцита (*MCV*), средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрацију гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрацију феритина у серуму (*F*), концентрацију мокраћне киселине у серуму (*UA*), концентрацију укупних протеина у серуму (*TP*), концентрацију албумина у серуму (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), концентрацију аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрацију калцијума у серуму ( $Ca^{2+}$ ), концентрацију фосфата у серуму ( $PO_4^{3-}$ ), концентрацију магнезијума у серуму ( $Mg^{2+}$ ), концентрацију витамина *D* у серуму, параметре адекватности хемодијализе (*Kt/V*, *spKt/V*, *URR*), просечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 20. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за: просечну количину

хемоглобина у еритроциту (*MCH*), концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрацију аланин аминотрансферазе у серуму (*ALT*), концентрацију гамаглутамил трансферазе у серуму (*GGT*), концентрацију алкалне фосфатазе у серуму (*ALP*), концентрацију интактног паратхормона у серуму (*iPTH*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 21.

**Табела 20.** Утицај микроинфламације на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	C-реактивни протеин		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l	
	Xsr ± SD	Xsr ± SD	
<i>Hb</i> (g/l)	105.99 ± 9.94	97.58 ± 10.33	<i>t</i> = -4.543, <i>p</i> = 0.0001
<i>Hct</i> (%)	31.77 ± 2.89	29.64 ± 3.17	<i>t</i> = -3.841, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCV</i> (fl)	95.40 ± 4.08	94.11 ± 4.59	<i>t</i> = 1.625, <i>p</i> = 0.107
<i>MCHC</i> (g/l)	333.73 ± 5.59	329.74 ± 5.97	<i>t</i> = -3.733, <i>p</i> = 0.0001
<i>Le</i> (x 10 <sup>9</sup> /l)	6.48 ± 1.50	7.37 ± 2.15	<i>t</i> = 2.625, <i>p</i> = 0.010
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> (μmol/l)	11.27 ± 3.50	9.24 ± 2.96	<i>t</i> = -3.437, <i>p</i> = 0.001
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.77 ± 5.41	33.68 ± 7.19	<i>t</i> = -0.933, <i>p</i> = 0.353
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.46 ± 6.13	24.44 ± 6.98	<i>t</i> = 0.820, <i>p</i> = 0.414
<i>TSAT</i> (%)	33.28 ± 11.46	28.28 ± 9.96	<i>t</i> = -2.555, <i>p</i> = 0.012
<i>F</i> (ng/ml)	709.08 ± 261.60	858.92 ± 371.30	<i>t</i> = 2.707, <i>p</i> = 0.048
<i>UA</i> (μmol/l)	381.36 ± 77.57	365.14 ± 64.33	<i>t</i> = -1.246, <i>p</i> = 0.215
<i>TP</i> (g/l)	60.89 ± 4.38	62.05 ± 5.43	<i>t</i> = 1.286, <i>p</i> = 0.201
<i>Alb</i> (g/l)	37.01 ± 3.04	35.89 ± 3.87	<i>t</i> = -1.759, <i>p</i> = 0.081
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.68	1.67 ± 0.55	<i>t</i> = -0.369, <i>p</i> = 0.713
<i>AST</i> (IU/l)	16.16 ± 4.36	16.72 ± 6.65	<i>t</i> = 0.544, <i>p</i> = 0.588
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.25 ± 0.18	2.23 ± 0.18	<i>t</i> = -0.482, <i>p</i> = 0.630
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.48 ± 0.40	1.51 ± 0.35	<i>t</i> = 0.407, <i>p</i> = 0.685
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> x <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.31 ± 0.89	3.36 ± 0.85	<i>t</i> = 0.362, <i>p</i> = 0.718
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.14 ± 0.25	1.23 ± 0.24	<i>t</i> = -2.077, <i>p</i> = 0.040
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.90 ± 9.20	14.74 ± 10.04	<i>t</i> = -1.229, <i>p</i> = 0.222
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.28	0.98 ± 0.27	<i>t</i> = -0.996, <i>p</i> = 0.321
<i>spKt/V</i> индекс	1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.26	<i>t</i> = -0.402, <i>p</i> = 0.688
<i>URR</i> (%)	62.79 ± 8.01	61.02 ± 9.51	<i>t</i> = -1.105, <i>p</i> = 0.272
<i>DDE-M</i> (μg)	79.09 ± 51.33	169.00 ± 51.33	<i>t</i> = 4.653, <i>p</i> = 0.0001
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	157.79 ± 79.65	222.94 ± 124.51	<i>t</i> = 2.310, <i>p</i> = 0.025
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	0.73 ± 0.55	1.77 ± 0.83	<i>t</i> = 4.927, <i>p</i> = 0.0001

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугodelујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс краткodelујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс дугodelујућег еритропоетина

**Табела 21.** Утицај микроинфламације на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* одсуство микроинфламације, *II* - микроинфламација

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	30.90	31.98	27.60	27.90	65.10	35.15	2.11	1.89	<i>Z</i> = -2.648 <i>p</i> = 0.008
<i>CRP</i> (mg/l)	12.10	2.73	5.10	0.30	171.60	5.00	12.50	2.50	<i>Z</i> = -9.448 <i>p</i> = 0.0001
<i>ALT</i> (IU/l)	13.25	13.25	6.50	6.00	53.00	34.00	6.80	7.50	<i>Z</i> = -0.071 <i>p</i> = 0.943
<i>GGT</i> (IU/l)	21.25	17.25	9.00	8.00	372.00	161.00	20.00	12.00	<i>Z</i> = -1.869 <i>p</i> = 0.062
<i>ALP</i> (IU/l)	87.25	68.50	45.00	28.00	1404.00	255.00	70.00	29.00	<i>Z</i> = -3.582 <i>p</i> = 0.0001
<i>iPTH</i> (pg/ml)	153.00	148.00	1.00	1.00	1933.00	1504.00	301.00	200.00	<i>Z</i> = -1.579 <i>p</i> = 0.117
<i>KDE-M</i> (IU)	22000	16000	4000	4000	48000	32000	9750	16250	<i>Z</i> = -1.579 <i>p</i> = 0.114
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	150.00	50.00	50.00	800.00	600.00	300.00	175.00	<i>Z</i> = -1.405 <i>p</i> = 0.160

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткodelујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом са микроинфламацијом (*CRP* > 5 mg/l) имају високо статистички значајно (*p* < 0.01) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност хематокрита (*Hct*), просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрацију гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ) и високо статистички значајно (*p* < 0.01) већу: концентрацију *C*-рактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрацију алкалне

фосфатазе у серуму (*ALP*), просечну месечну дозу дугodelујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекса резистенције дугodelујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну запремину еритроцита (*MCV*) и концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом *C*-реактивног протеина једнаком или мањом од 5 *mg/l* (*CRP* ≤ 5 *mg/l*), Табела 20 и Табела 21. Болесници са микроинфламацијом имају и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мање: засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*) и индекс резистенције краткodelујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), у односу на болеснике без микроинфламације (*CRP* ≤ 5 *mg/l*), Табела 20 и Табела 21.

За процену утицаја секундарног хиперпаратиреоидизма (*SHPTH*) на концентрацију хемоглобина у крви болесника испитивани су: концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ), алкалне фосфатазе, витамина *D* и интактног паратхормона (*iPTH*) у серуму. Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 22. Просечна концентрација витамина *D* износила је  $15.91 \pm 9.64$  *ng/ml*, а интактног паратхормона (*iPTH*)  $278.70 \pm 379.44$  *pg/ml*. Преваленца недостатка витамина *D* (витамин *D* ≤ 20 *ng/ml*) код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 75.83% (91 болесник), а преваленца тешког недостатка витамина *D* (витамин *D* < 10 *ng/ml*) 24.17% (29 болесника). Концентрација витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* присутна је код 62 болесника (51.67%), од 20-30 *ng/ml* код 19 болесника (15.83%), а нормалну концентрацију витамина *D* (витамин *D* = 30-80 *ng/ml*) има 10 (8.33%) испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом. Преваленца секундарног хиперпаратиреоидизма (*iPTH* ≥ 500 *pg/ml*) код испитиваних болесника који се лече хемодијализом износи 14.17% (17 болесника). Највећи број испитиваних болесника (58/48.33%) има концентрацију интактног паратхормона у серуму *iPTH* < 150 *pg/ml*, а 45 болесника (37.50%) има концентрацију интактног паратхормона у серуму од 150-500 *pg/ml*. Готово сви болесници (110/91.60%) су лечени везивачем фосфата који садржи калцијум, активним метаболитима витамина *D* лечено је 54 болесника (45.00%), а само један болесник је лечен витамином *D* (0.83%). Парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је  $30.00 \pm 15.20$   $\mu g$ .

У циљу процене утицаја тешког дефицита витамина *D* на концентрацију хемоглобина (*Hb*), *C*-реактивног протеина (*CRP*), параметре нутритивног статуса,



адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 *ng/ml*, другу групу са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml*, а трећу групу болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму већом од 20 *ng/ml*. На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA*, коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), укупне протеине (*TP*), албумин (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), мокраћну киселину (*UA*), гвожђе ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), феритин (*F*), калцијум ( $Ca^{2+}$ ), магнезијум ( $Mg^{2+}$ ), фосфат ( $PO_4^{3-}$ ), производ солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ ), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), као и за параметре адекватности хемодијализе: *Kt/V*, *spKt/V* и *URR* индекс. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за *C*-реактивни протеин (*CRP*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 22 и Табела 23. Високо статистички значајна ( $p < 0.01$ ) разлика између испитиваних група утврђена је за: хемоглобин ( $F = 7.431$ ,  $p = 0.001$ ), укупне протеине ( $F = 6.273$ ,  $p = 0.003$ ), албумин ( $F = 18.493$ ,  $p = 0.0001$ ), *TIBC* ( $F = 5.389$ ,  $p = 0.006$ ), *Kt/V* индекс ( $F = 4.848$ ,  $p = 0.009$ ), док је статистички значајна разлика ( $p < 0.05$ ) утврђена за: хематокрит ( $F = 4.728$ ,  $p = 0.011$ ) и *URR* индекс ( $F = 4.770$ ,  $p = 0.010$ ), Табела 22 и Табела 23.

Болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 *ng/ml* имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) нижу концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно нижи хематокрит ( $p < 0.05$ ) у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*, Табела 22. Између групе болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и већом од 20 *ng/ml* не постоји статистички значајна разлика ( $p > 0.05$ ) у концентрацији хемоглобина у крви и хематокрита ( $p > 0.05$ ), Табела 22. Између испитиваних група болесника нема статистички

значајне разлике у просечној месечној дози краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), Табела 23.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ( $< 10 \text{ ng/ml}$ ) имају високо стаистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму, у односу на групу болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*, Табла 10. Између групе болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и већом од 20 *ng/ml* не постоји статистички значајна разлика у концентрацији *C*-реактивног протеина у серуму ( $p > 0.05$ ), Табела 22.

**Табела 22.** Утицај дефицита витамина *D* [*25(OH)D*] на концентрацију хемоглобина, *C*-реактивног протеина, параметре нутритивног статуса и метаболизма минерала и коштаног ткива

Параметри испитивања	Концентрација витамина <i>D</i> у серуму ( <i>ng/ml</i> )			Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>25(OH)D</i> < 10	<i>25(OH)D</i> =10-20	<i>25(OH)D</i> > 20	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> ( <i>g/l</i> ) <sup>a</sup>	95.31 ± 9.42	103.77 ± 11.08	104.02 ± 9.75	<i>F</i> = 7.431 <i>p</i> = 0.001
<i>Hct</i> (%) <sup>b</sup>	29.16 ± 2.88	31.20 ± 3.28	31.19 ± 2.94	<i>F</i> = 4.728 <i>p</i> = 0.011
<i>CRP</i> ( <i>mg/l</i> ) <sup>c</sup>	18.42 ± 32.22	8.24 ± 9.96	9.55 ± 17.53	<i>H</i> = 7.266 <i>p</i> = 0.026
<i>TP</i> ( <i>g/l</i> ) <sup>d</sup>	58.76 ± 6.18	62.28 ± 4.18	62.45 ± 4.18	<i>F</i> = 6.273 <i>p</i> = 0.003
<i>Alb</i> ( <i>g/l</i> ) <sup>e</sup>	33.47 ± 4.18	37.16 ± 2.41	37.91 ± 3.11	<i>F</i> = 18.493 <i>p</i> = 0.0001
<i>nPCR</i> ( <i>g/kg/дан</i> )	1.52 ± 0.51	1.70 ± 0.64	1.85 ± 0.66	<i>F</i> = 2.112 <i>p</i> = 0.126
<i>AU</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	345.21 ± 64.73	383.33 ± 69.92	379.74 ± 75.88	<i>F</i> = 3.076 <i>p</i> = 0.050
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	9.00 ± 2.72	10.64 ± 3.44	10.68 ± 3.66	<i>F</i> = 2.686 <i>p</i> = 0.072
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>f</sup>	30.98 ± 7.40	35.12 ± 5.96	35.55 ± 5.02	<i>F</i> = 5.389 <i>p</i> =0.006
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	22.09 ± 7.55	24.44 ± 6.29	24.78 ± 5.82	<i>F</i> = 1.584 <i>p</i> = 0.209
<i>TSAT</i> (%)	30.64 ± 11.41	30.83 ± 10.55	30.84 ± 11.82	<i>F</i> = 0.003 <i>p</i> = 0.940
<i>F</i> ( <i>ng/ml</i> )	775.40 ± 405.24	789.82 ± 380.04	808.26 ± 234.34	<i>F</i> = 0.062 <i>p</i> = 0.940
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> ( <i>mmol/l</i> )	2.18 ± 0.21	2.27 ± 0.15	2.24 ± 0.21	<i>F</i> = 2.107 <i>p</i> = 0.126
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> ( <i>mmol/l</i> )	1.14 ± 0.28	1.19 ± 0.24	1.23 ± 0.22	<i>F</i> = 0.898 <i>p</i> = 0.410
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ( <i>mmol/l</i> )	1.43 ± 0.40	1.50 ± 0.37	1.53 ± 0.35	<i>F</i> = 0.501 <i>p</i> = 0.607
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> × <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ( <i>mmol</i> <sup>2</sup> / <i>l</i> <sup>2</sup> )	3.11 ± 0.89	3.40 ± 0.84	3.44 ± 0.89	<i>F</i> = 1.353 <i>p</i> = 0.263

<i>ALP</i> (IU/l)	133.53 ± 251.15	98.42 ± 82.32	96.79 ± 78.28	$H = 0.080$ $p = 0.961$
<i>iPTH</i> (pg/ml)	278.10 ± 466.71	290.51 ± 362.75	254.06 ± 334.04	$H = 1.382$ $p = 0.501$

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *CRP* - С-реактивни протеин, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AU* - мокраћна киселина,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $Mg^{2+}$  - магнезијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон

Статистичка анализа: <sup>a</sup> -  $p_{I,II} = 0.001$ ,  $p_{I,III} = 0.001$ ,  $p_{II,III} = 1.000$ ; <sup>b</sup> -  $p_{I,II} = 0.013$ ,  $p_{I,III} = 0.043$ ,  $p_{II,III} = 1.000$ ; <sup>c</sup> -  $p_{I,II} = 0.026$ ,  $p_{I,III} > 0.05$ ,  $p_{II,III} > 0.05$ ; <sup>d</sup> -  $p_{I,II} = 0.004$ ,  $p_{I,III} = 0.011$ ,  $p_{II,III} = 1.000$ , <sup>e</sup> -  $p_{I,II} = 0.0001$ ,  $p_{I,III} = 0.0001$ ,  $p_{II,III} = 1.000$ ; <sup>f</sup> -  $p_{I,II} = 0.010$ ,  $p_{I,III} = 0.016$ ,  $p_{II,III} = 1.000$

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ( $< 10 \text{ ng/ml}$ ) имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању концентрацију укупних протеина и албумина у серуму, и укупни капацитет везивања гвожђа у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од  $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$  и концентрацијом већом од  $20 \text{ ng/ml}$ . Између друге и треће групе болесника не постоји статистички значајна разлика у концентрацији укупних протеина и албумина у серуму, и укупног капацитета везивања гвожђа, Табела 22.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ( $< 10 \text{ ng/ml}$ ) имају статистички значајно мањи ( $p < 0.05$ ) индекс адекватности хемодијализе - *Kt/V* индекс и *URR* индекс у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од  $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$  и концентрацијом већом од  $20 \text{ ng/ml}$ , Табела 23. Између друге и треће групе болесника не постоји статистички значајна разлика ( $p > 0.05$ ) у параметрима адекватности хемодијализе, Табела 23.

**Табела 23.** Утицај дефицита витамина *D* [*25(OH)D*] на параметре адекватности хемодијализе, дозу еритропоеина и гвожђа

Параметри испитивања	Концентрација витамина <i>D</i> у серуму ( <i>ng/ml</i> )			Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>25(OH)D</i> < 10	<i>25(OH)D</i> =10-20	<i>25(OH)D</i> > 20	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Kt/V</i> индекс <sup>a</sup>	0.91 ± 0.21	1.08 ± 0.31	0.96 ± 0.21	<i>F</i> = 4.848 <i>p</i> = 0.009
<i>spKt/V</i> индекс	0.96 ± 0.26	1.04 ± 0.26	0.99 ± 0.22	<i>F</i> = 1.173 <i>p</i> = 0.313
<i>URR</i> индекс (%) <sup>b</sup>	58.37 ± 8.30	64.09 ± 8.94	60.78 ± 7.83	<i>F</i> = 4.770 <i>p</i> = 0.010
<i>KDE/Hb</i> индекс	215.56 ± 131.27	202.00 ± 113.29	178.07 ± 65.28	<i>F</i> = 0.538 <i>p</i> = 0.587
<i>DDE/Hb</i> индекс	1.34 ± 0.54	1.31 ± 1.04	1.13 ± 0.72	<i>F</i> = 0.224 <i>p</i> = 0.801
Месечна доза- <i>KDE</i>	19631.58±10462.69	18333.33±9619.69	17636.36±6622.28	<i>F</i> = 0.181 <i>p</i> = 0.835
Месечна доза- <i>DDE</i>	129.44 ± 52.35	125.24 ± 92.09	115.77 ± 65.66	<i>F</i> = 0.095 <i>p</i> = 0.910
<i>PMDG</i> (mg)	184.48 ± 223.25	129.84 ± 142.99	182.76 ± 206.27	<i>H</i> = 1.402 <i>p</i> = 0.496

Скраћенице: *KDE* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоеина, *DDE* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоеина, *KDE /Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоеина, *DDE /Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоеина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Hb* - хемоглобин

Статистичка анализа: <sup>a</sup> -  $p_{I,II} = 0.014$ ,  $p_{I,III} = 1.000$ ,  $p_{II,III} = 0.134$ ; <sup>b</sup> -  $p_{I,II} = 0.011$ ,  $p_{I,III} = 0.852$ ,  $p_{II,III} = 0.263$

У циљу процене утицаја секундарног хиперпаратиреоидизма (*SHPTH*) на концентрацију хемоглобина у крви болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом *iPTH* < 150 *ng/ml*, другу групу болесници са концентрацијом *iPTH* = 150-500 *pg/ml*, а трећу групу болесници са концентрацијом *iPTH* > 500 *pg/ml*. На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA* коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), укупне протеине (*TP*), албумин (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), мокраћну киселину (*UA*), гвожђе ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), феритин (*F*), калцијум ( $Ca^{2+}$ ), магнезијум

( $Mg^{2+}$ ), фосфат ( $PO_4^{3-}$ ), производ солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ ), индекс резистенције кракоделујућег еритропоетина ( $KDE/Hb$ ), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина ( $DDE/Hb$ ), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина ( $KDE-M$ ), просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина ( $DDE-M$ ), C-реактивни протеин ( $CRP$ ), алкалну фосфатазу ( $ALP$ ), као и за параметре адекватности хемодијализе:  $Kt/V$ ,  $spKt/V$  и  $URR$  индекс, Табела 24 и Табела 25. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа ( $PMDG$ ) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 24. Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика за хемоглобин ( $Hb$ ), хематокрит ( $Hct$ ), C-реактивни протеин ( $CRP$ ), укупне протеине ( $TP$ ), албумин ( $Alb$ ), брзину разградње протеина ( $nPCR$ ), параметре адекватности хемодијализе ( $Kt/V$  индекс,  $spKt/V$  индекс,  $URR$  индекс), као ни у просечној месечној дози краткоделујућег ( $KDE-M$ ) и дугоделујућег еритропоетина ( $DDE-M$ ), индексу резистенције краткоделујућег ( $KDE/Hb$ ) и дугоделујућег ( $DDE/Hb$ ), и просечне месечне дозе *i.v.* гвожђа ( $PMDG$ ). Болесници са концентрацијом  $iPTH > 500$   $pg/ml$  имају високо статистички значајно већу концентрацију алкалне фосфатазе у серуму ( $ALP$ ), већу концентрацију фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) у серуму и производ солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ ) у односу на болеснике са концентрацијом  $iPTH$  у серуму мањом од  $150$   $ng/ml$ .

**Табела 24.** Утицај интактног паратхормона (*iPTH*) на концентрацију хемоглобина, C-реактивног протеина, параметре нутритивног статуса, метаболизма минерала и коштаног ткива, адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа

Параметри испитивања	Паратхормон - <i>iPTH</i> (pg/ml)			Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>iPTH</i> < 150	<i>iPTH</i> =150-500	<i>iPTH</i> > 500	
	Xsr ± SD	Xsr ± SD	Xsr ± SD	
<i>Hb</i> (g/l)	101.85 ± 10.09	101.80 ± 13.03	101.53 ± 7.07	<i>F</i> = 0.006 <i>p</i> = 0.994
<i>Hct</i> (%)	30.66 ± 2.95	30.70 ± 3.83	30.87 ± 2.03	<i>F</i> = 0.028 <i>p</i> = 0.972
<i>CRP</i> (mg/l)	11.61 ± 24.50	8.29 ± 8.50	16.23 ± 21.77	<i>F</i> = 1.061 <i>p</i> = 0.349
<i>TP</i> (g/l)	62.24 ± 5.12	60.33 ± 5.03	61.85 ± 3.35	<i>F</i> = 1.977 <i>p</i> = 0.143
<i>Alb</i> (g/l)	36.51 ± 3.65	36.42 ± 3.67	36.32 ± 2.46	<i>F</i> = 0.052 <i>p</i> = 0.950
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.74 ± 0.54	1.61 ± 0.73	1.76 ± 0.53	<i>F</i> = 0.652 <i>p</i> = 0.523
<i>UA</i> (μmol/l)	362.78 ± 76.74	388.47 ± 59.74	368.71 ± 76.48	<i>F</i> = 1.699 <i>p</i> = 0.187
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> (μmol/l)	9.91 ± 2.59	11.10 ± 4.09	9.17 ± 3.25	<i>F</i> = 2.657 <i>p</i> = 0.074
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.30 ± 7.47	34.47 ± 4.93	33.32 ± 5.68	<i>F</i> = 0.205 <i>p</i> = 0.815
<i>UIBC</i> (μmol/l)	24.46 ± 6.78	23.28 ± 6.25	24.00 ± 6.66	<i>F</i> = 0.406 <i>p</i> = 0.668
<i>TSAT</i> (%)	29.73 ± 8.23	33.03 ± 13.13	28.41 ± 12.10	<i>F</i> = 1.625 <i>p</i> = 0.201
<i>F</i> (ng/ml)	768.40 ± 339.46	806.22 ± 398.23	826.35 ± 273.33	<i>F</i> = 0.241 <i>p</i> = 0.786
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l) <sup>a</sup>	2.27 ± 0.17	2.18 ± 0.17	2.26 ± 0.21	<i>F</i> = 3.621 <i>p</i> = 0.030
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.23 ± 0.28	1.14 ± 0.21	1.16 ± 0.22	<i>F</i> = 0.241 <i>p</i> = 0.786
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l) <sup>b</sup>	1.37 ± 0.34	1.56 ± 0.38	1.72 ± 0.30	<i>F</i> = 7.649 <i>p</i> = 0.001
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> x <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	3.12 ± 0.84	3.39 ± 0.82	3.91 ± 0.80	<i>F</i> = 6.014 <i>p</i> = 0.003
<i>ALP</i> (IU/l) <sup>d</sup>	69.34 ± 26.64	93.46 ± 39.86	267.91 ± 329.43	<i>F</i> = 16.795 <i>p</i> = 0.0001
<i>25(OH)D</i> (ng/ml)	15.09 ± 8.24	17.26 ± 11.26	15.12 ± 9.46	<i>F</i> = 0.696 <i>p</i> = 0.500

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *CRP* - С-реактивни протеин, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AU* - мокраћна киселина,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $Mg^{2+}$  - магнезијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон  
 Статистичка анализа: <sup>a</sup> -  $p_{I,II} = 0.028$ ,  $p_{I,III} = 1.000$ ,  $p_{II,III} = 0.393$ ; <sup>b</sup> -  $p_{I,II} = 0.027$ ,  $p_{I,III} = 0.002$ ,  $p_{II,III} = 0.337$ ; <sup>c</sup> -  $p_{I,II} = 0.324$ ,  $p_{I,III} = 0.003$ ,  $p_{II,III} = 0.093$ ; <sup>d</sup> -  $p_{I,II} = 1.000$ ,  $p_{I,III} = 0.0001$ ,  $p_{II,III} = 0.0001$

**Табела 25.** Утицај интактног паратхормона (*iPTH*) на параметре адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа

Параметри испитивања	Паратхормон - <i>iPTH</i> (pg/ml)			Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>iPTH</i> < 150	<i>iPTH</i> =150-500	<i>iPTH</i> > 500	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Kt/V</i> индекс	1.05 ± 0.23	0.95 ± 0.25	1.04 ± 0.42	<i>F</i> = 1.712 <i>p</i> = 0.185
<i>spKt/V</i> индекс	1.06 ± 0.25	0.97 ± 0.23	0.96 ± 0.29	<i>F</i> = 2.031 <i>p</i> = 0.136
<i>URR</i> индекс (%)	63.82 ± 7.64	59.73 ± 8.90	61.13 ± 10.89	<i>F</i> = 2.909 <i>p</i> = 0.058
<i>KDE/Hb</i> индекс	187.42 ± 113.49	228.38 ± 112.39	145.88 ± 74.75	<i>F</i> = 1.686 <i>p</i> = 0.195
<i>DDE/Hb</i> индекс	1.29 ± 0.87	1.20 ± 0.81	1.36 ± 0.99	<i>F</i> = 0.103 <i>p</i> = 0.903
<i>KDE-M</i> (IU)	18281.25 ± 9609.25	21000.00 ± 9708.24	14500.00 ± 6989.79	<i>F</i> = 1.350 <i>p</i> = 0.268
<i>DDE-M</i> (μg)	124.71 ± 76.25	118.61 ± 74.85	130.63 ± 88.90	<i>F</i> = 0.070 <i>p</i> = 0.932
<i>PMDG</i> (mg)	137.07 ± 180.29	176.67 ± 196.24	164.71 ± 135.51	<i>H</i> = 1.659 <i>p</i> = 0.436

Скраћенице: *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Hb* - хемоглобин

Између група болесника нема статистички значајне разлике ( $p > 0.05$ ) у параметрима адекватности дијализе, просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индекса резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина и просечној месечној дози *i.v.* гвожђа.

У циљу процене утицаја хиперфосфатемije на лечење анемије болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни

капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ) и магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*) и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од концентрације фосфата у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници са повећаном концентрацијом фосфата у серуму ( $PO_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$ ), док су другу групу чинили болесници код којих је концентрација фосфата у серуму нормална ( $PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$ ). Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 26a/14б.



**Табела 26а.** Просечне вредности испитиваних параметара: хиперфосфатемија наспрам нормофосфатемије

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму	
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
Hb (g/l)	101.15 ± 11.37	102.6 ± 10.81
Hct (%)	30.60 ± 3.20	30.75 ± 3.23
MCV (fl)	93.63 ± 4.52	95.24 ± 4.24
MCH (pg)	30.96 ± 1.73	32.07 ± 3.96
MCHC (g/l)	330.51 ± 5.90	332.26 ± 6.14
Le ( $\times 10^9/l$ )	7.45 ± 2.37	7.18 ± 4.66
Fe <sup>2+</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.03 ± 3.45	10.35 ± 3.37
TIBC ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.63 ± 4.67	34.05 ± 6.98
UIBC ( $\mu\text{mol/l}$ )	24.44 ± 4.65	23.74 ± 7.24
TSAT (%)	29.17 ± 10.08	31.48 ± 11.33
F (ng/ml)	809.72 ± 330.81	782.68 ± 365.91
CRP (mg/l)	10.76 ± 12.02	11.13 ± 22.17
UA ( $\mu\text{mol/l}$ )	388.57 ± 75.42	366.68 ± 69.06
TP (g/l)	60.94 ± 4.98	61.70 ± 4.94
Alb (g/l)	36.71 ± 3.30	36.34 ± 3.61
nPCR (g/kg/дан)	1.71 ± 0.64	1.68 ± 0.61
AST (IU/l)	15.21 ± 4.44	16.96 ± 5.98
ALT (IU/l)	14.13 ± 4.83	15.73 ± 7.84
GGT (IU/l)	24.65 ± 14.25	36.61 ± 56.76
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.22 ± 0.20	2.24 ± 0.17
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.94 ± 0.14	1.30 ± 0.25
Ca <sup>2+</sup> × PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	4.30 ± 0.39	2.92 ± 0.65
Mg <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.20 ± 0.23	1.18 ± 0.26
ALP (IU/l)	90.75 ± 52.22	113.27 ± 165.41
Vitamin D (ng/ml)	16.11 ± 9.00	15.82 ± 10.00
iPTH (pg/ml)	406.41 ± 423.91	223.97 ± 349.67
Kt/V индекс	1.02 ± 0.32	1.00 ± 0.25
spKt/V индекс	0.96 ± 0.22	1.03 ± 0.26
URR (%)	61.62 ± 8.76	62.03 ± 8.87

**Табела 26б.** Просечне вредности испитиваних параметара: хиперфосфатемија наспрам нормофосфатемије

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму	
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	18866.67 ± 6311.74	18395.35 ± 10376.58
<i>DDE-M (µg)</i>	139.71 ± 82.45	109.80 ± 71.68
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	193.36 ± 65.87	193.86 ± 123.38
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.45 ± 0.98	1.10 ± 0.74
<i>PMDG (mg)</i>	271.15 ± 176.17	200.86 ± 178.07

Скраћенице 14а/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспарат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспарат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација аланин аминотрансферазе у серуму (*ALT*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ), магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 27.

**Табела 27.** Утицај хиперфосфатемије на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	101.15 ± 11.37	102.60 ± 10.81	$t = -0.415, p = 0.679$
<i>Hct</i> (%)	30.60 ± 3.20	30.75 ± 3.23	$t = -0.229, p = 0.820$
<i>MCV</i> (fl)	93.63 ± 4.52	95.24 ± 4.24	$t = -1.861, p = 0.065$
<i>MCHC</i> (g/l)	330.51 ± 5.90	332.26 ± 6.14	$t = -1.441, p = 0.152$
$Fe^{2+}$ (μmol/l)	10.03 ± 3.45	10.35 ± 3.37	$t = -0.469, p = 0.640$
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.63 ± 4.67	34.05 ± 6.98	$t = 0.450, p = 0.654$
<i>UIBC</i> (μmol/l)	24.44 ± 4.65	23.74 ± 7.24	$t = 0.539, p = 0.591$
<i>TSAT</i> (%)	29.17 ± 10.08	31.48 ± 11.33	$t = -1.056, p = 0.293$
<i>F</i> (ng/ml)	809.72 ± 330.81	782.68 ± 365.91	$t = 0.381, p = 0.704$
<i>UA</i> (μmol/l)	388.57 ± 75.42	366.68 ± 69.06	$t = 1.547, p = 0.125$
<i>TP</i> (g/l)	60.94 ± 4.98	61.70 ± 4.94	$t = -0.762, p = 0.448$
<i>Alb</i> (g/l)	36.71 ± 3.30	36.34 ± 3.61	$t = 0.526, p = 0.600$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.64	1.68 ± 0.61	$t = 0.250, p = 0.803$
<i>AST</i> (IU/l)	15.21 ± 4.44	16.96 ± 5.98	$t = -1.582, p = 0.116$
<i>ALT</i> (IU/l)	14.13 ± 4.83	15.73 ± 7.84	$t = -1.139, p = 0.257$
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	2.22 ± 0.20	2.24 ± 0.17	$t = -0.620, p = 0.536$
$PO_4^{3-}$ (mmol/l)	1.94 ± 0.14	1.30 ± 0.25	$t = 14.279, p = 0.0001$
$Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	4.30 ± 0.39	2.92 ± 0.65	$t = 11.826, p = 0.0001$
$Mg^{2+}$ (mmol/l)	1.20 ± 0.23	1.18 ± 0.26	$t = 0.518, p = 0.591$
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.11 ± 9.00	15.82 ± 10.00	$t = 0.149, p = 0.882$
<i>Kt/V</i> индекс	1.02 ± 0.32	1.00 ± 0.25	$t = 0.299, p = 0.765$
<i>spKt/V</i> индекс	0.96 ± 0.22	1.03 ± 0.26	$t = -1.283, p = 0.202$
<i>URR</i> (%)	61.62 ± 8.76	62.03 ± 8.87	$t = -0.231, p = 0.817$
<i>KDE-M</i> (IU)	18866.67 ± 6311.74	18395.35 ± 10376.58	$t = 0.165, p = 0.870$
<i>DDE-M</i> (μg)	139.71 ± 82.45	109.80 ± 71.68	$t = 1.321, p = 0.194$
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	193.36 ± 65.87	193.86 ± 123.38	$t = -0.015, p = 0.988$
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	1.45 ± 0.98	1.10 ± 0.74	$t = 1.321, p = 0.576$

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугodelујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткodelујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугodelујућег еритропоетина

За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), број леукоцита (*Le*), *C*-реактивни протеин (*CRP*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни

паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 28.

**Табела 28.** Утицај хиперфосфатемије на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - хиперфосфатемија, *II* - нормофосфатемија

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	30.95	31.80	27.60	28.00	34.20	65.10	2.58	1.88	<i>Z</i> = -2.065 <i>p</i> = 0.039
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.98	6.60	3.00	3.10	14.50	46.80	2.50	2.30	<i>Z</i> = -1.475 <i>p</i> = 0.140
<i>CRP</i> (mg/l)	5.85	5.03	0.30	0.40	46.60	171.60	12.00	8.60	<i>Z</i> = -0.787 <i>p</i> = 0.431
<i>GGT</i> (IU/l)	19.50	18.00	8.00	9.00	71.00	371.50	10.30	19.80	<i>Z</i> = -0.536 <i>p</i> = 0.592
<i>ALP</i> (IU/l)	73.00	74.75	45.50	28.00	259.00	1404.00	34.50	45.50	<i>Z</i> = -0.241 <i>p</i> = 0.810
<i>iPTH</i> (pg/ml)	216.00	117.00	22.50	1.00	1933.00	1866.00	494.00	214.90	<i>Z</i> = -3.462 <i>p</i> = 0.001
<i>PMDG</i> (mg)	225.00	150.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250.00	113.00	<i>Z</i> = -2.346 <i>p</i> = 0.019

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *F* - концентрација феритина у серуму, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућих еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом са хиперфосфатемијом ( $PO_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$ ) имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу: концентрацију фосфата у серуму ( $PO_4^{3-}$ ), производ солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ ) и концентрацију интактног паратхормона у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму ( $PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$ ), Табела 27 и Табела 28. Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мању: просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*) и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу: просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму ( $PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$ ), Табела 27 и Табела 28.

У циљу процене утицаја врсте дијализе на лечење анемије испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ) и магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од врсте дијализе болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који се лече редовном хемодијализом (*HD*), док су другу групу чинили болесници који се лече редовном хемодијафилтрацијом (*HDF*). Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 29а/29б.

**Табела 29а.** Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијализације

Параметри испитивања	Врста дијализе	
	Хемодијализа (HD)	Хемодијализација (HDF)
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>Hb</i> (g/l)	100.93 ± 11.06	106.88 ± 7.32
<i>Hct</i> (%)	30.46 ± 3.22	31.63 ± 2.93
<i>MCV</i> (fl)	94.91 ± 4.23	94.25 ± 4.87
<i>MCH</i> (pg)	31.89 ± 3.84	31.25 ± 1.79
<i>MCHC</i> (g/l)	331.78 ± 6.13	331.57 ± 6.11
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	7.09 ± 1.87	6.43 ± 1.96
<i>Fe<sup>2+</sup></i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.44 ± 3.45	9.64 ± 3.14
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	33.91 ± 6.12	35.25 ± 7.11
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.46 ± 6.26	25.55 ± 7.38
<i>TSAT</i> (%)	31.58 ± 11.24	29.16 ± 8.62
<i>F</i> (ng/ml)	834.87 ± 363.94	635.48 ± 274.53
<i>CRP</i> (mg/l)	12.33 ± 21.97	5.01 ± 4.08
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	373.63 ± 73.26	372.00 ± 66.29
<i>TP</i> (g/l)	61.47 ± 5.20	61.48 ± 4.09
<i>Alb</i> (g/l)	36.54 ± 3.76	36.16 ± 2.56
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.61 ± 0.65	1.95 ± 0.45
<i>AST</i> (IU/l)	16.45 ± 5.97	16.39 ± 4.29
<i>ALT</i> (IU/l)	14.87 ± 6.36	16.50 ± 9.13
<i>GGT</i> (IU/l)	35.29 ± 54.25	25.59 ± 17.48
<i>Ca<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.28 ± 0.19
<i>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol/l)	1.49 ± 0.38	1.50 ± 0.35
<i>Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.30 ± 0.86	3.44 ± 0.90
<i>Mg<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	1.17 ± 0.25	1.25 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	106.32 ± 149.44	107.14 ± 113.36
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.32 ± 10.47	16.68 ± 4.44
<i>iPTH</i> (pg/ml)	253.98 ± 341.10	333.71 ± 415.35
<i>Kt/V</i> индекс	0.95 ± 0.24	1.20 ± 0.30
<i>spKt/V</i> индекс	0.97 ± 0.26	1.13 ± 0.19
<i>URR</i> (%)	60.18 ± 8.84	67.58 ± 5.89

**Табела 296.** Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	Врста дијализе	
	Хемодијализа (HD)	Хемодијафилтрација (HDF)
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M</i> (IU)	18883.72 ± 9.971.89	18133.33 ± 7614.52
<i>DDE-M</i> (µg)	115.44 ± 73.40	149.38 ± 89.38
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	201.03 ± 118.94	174.38 ± 74.35
<i>DDE/Hb</i> (µg/g)	1.15 ± 0.83	1.28 ± 0.97
<i>PMDG</i> (mg)	241.41 ± 181.39	162.50 ± 162.93

Скраћенице 17a/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - C-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (хемодијализа: хемодијафилтрација) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), zasiћење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 30. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), феритин (*F*), C-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу



(*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 31.

**Табела 30.** Утицај врсте дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Врста дијализе		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	Хемодијализа	Хемодијафилтрација	
	<i>Xsr ± SD</i>	<i>Xsr ± SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	100.93 ± 11.06	106.88 ± 7.32	<i>t</i> = -2.667, <i>p</i> = 0.009
<i>Hct</i> (%)	29.46 ± 3.22	32.63 ± 2.93	<i>t</i> = -2.607, <i>p</i> = 0.040
<i>MCV</i> (fl)	94.91 ± 4.23	94.25 ± 4.87	<i>t</i> = 0.696, <i>p</i> = 0.488
<i>MCHC</i> (g/l)	331.78 ± 6.13	331.57 ± 6.11	<i>t</i> = 0.160, <i>p</i> = 0.873
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	7.09 ± 1.87	6.42 ± 1.96	<i>t</i> = 1.639, <i>p</i> = 0.104
<i>Fe<sup>2+</sup></i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.44 ± 3.45	9.64 ± 3.14	<i>t</i> = 1.093, <i>p</i> = 0.277
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	33.91 ± 6.18	35.25 ± 7.11	<i>t</i> = -0.974, <i>p</i> = 0.277
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.46 ± 6.26	25.55 ± 7.38	<i>t</i> = -1.484, <i>p</i> = 0.140
<i>TSAT</i> (%)	31.58 ± 11.24	29.16 ± 8.62	<i>t</i> = 1.049, <i>p</i> = 0.296
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	373.63 ± 73.26	372.00 ± 66.29	<i>t</i> = 0.105, <i>p</i> = 0.916
<i>TP</i> (g/l)	61.47 ± 5.20	61.48 ± 4.09	<i>t</i> = -0.014, <i>p</i> = 0.989
<i>Alb</i> (g/l)	36.54 ± 3.76	36.16 ± 2.56	<i>t</i> = 0.479, <i>p</i> = 0.620
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.61 ± 0.65	1.95 ± 0.46	<i>t</i> = -2.605, <i>p</i> = 0.010
<i>AST</i> (IU/l)	16.45 ± 5.97	16.39 ± 4.29	<i>t</i> = 0.048, <i>p</i> = 0.962
<i>Ca<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.28 ± 0.19	<i>t</i> = -1.370, <i>p</i> = 0.173
<i>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol/l)	1.49 ± 0.38	1.50 ± 0.35	<i>t</i> = -0.187, <i>p</i> = 0.852
<i>Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.30 ± 0.86	3.44 ± 0.90	<i>t</i> = -0.723, <i>p</i> = 0.471
<i>Mg<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	1.17 ± 0.25	1.25 ± 0.24	<i>t</i> = -1.569, <i>p</i> = 0.119
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.32 ± 10.47	16.68 ± 4.44	<i>t</i> = -0.174, <i>p</i> = 0.862
<i>Kt/V</i> индекс	0.95 ± 0.24	1.20 ± 0.30	<i>t</i> = -4.381, <i>p</i> = 0.0001
<i>spKt/V</i> индекс	0.97 ± 0.26	1.13 ± 0.19	<i>t</i> = -2.862, <i>p</i> = 0.0050
<i>URR</i> (%)	60.18 ± 8.84	67.58 ± 5.89	<i>t</i> = -4.152, <i>p</i> = 0.0001
<i>KDE-M</i> (IU)	18.883.72 ± 9971.89	18133.33 ± 7614.52	<i>t</i> = 0.265, <i>p</i> = 0.792
<i>DDE-M</i> ( $\mu\text{g}$ )	115.44 ± 73.40	149.38 ± 89.38	<i>t</i> = -1.130, <i>p</i> = 0.265
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	201.03 ± 118.94	174.38 ± 74.35	<i>t</i> = 0.812, <i>p</i> = 0.420
<i>DDE/Hb</i> ( $\mu\text{g/g}$ )	1.15 ± 0.83	1.28 ± 0.97	<i>t</i> = -0.419, <i>p</i> = 0.678

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe<sup>2+</sup>* - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca<sup>2+</sup>* - калцијум, *PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>* - фосфат, *Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>* - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна



месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс дугоделујућег еритропоетина

**Табела 31.** Утицај врсте дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - хемодијализа, *II* - хемодијафилтрација

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.70	31.15	27.90	27.60	65.10	35.15	2.13	2.56	<i>Z</i> = -0.760 <i>p</i> = 0.447
<i>F</i> (ng/ml)	836.00	716.50	102.00	19.50	2325.00	1062.00	402.80	310.80	<i>Z</i> = -1.970 <i>p</i> = 0.049
<i>CRP</i> (mg/l)	5.58	4.28	0.30	0.40	171.60	14.10	9.90	6.20	<i>Z</i> = -1.973 <i>p</i> = 0.048
<i>ALT</i> (IU/l)	13.00	13.50	6.00	9.00	34.50	53.00	7.50	8.50	<i>Z</i> = -0.714 <i>p</i> = 0.475
<i>GGT</i> (IU/l)	18.50	18.00	8.00	10.00	371.50	71.00	15.40	25.30	<i>Z</i> = -0.732 <i>p</i> = 0.464
<i>ALP</i> (IU/l)	73.50	73.50	28.00	34.50	1404.00	630.00	37.60	59.00	<i>Z</i> = -0.174 <i>p</i> = 0.862
<i>iPTH</i> (pg/ml)	155.00	129.50	7.70	1.00	1866.00	1643.00	221.30	506.00	<i>Z</i> = -0.037 <i>p</i> = 0.970
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	100.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250.00	100.00	<i>Z</i> = -2.095 <i>p</i> = 0.036

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроцитима, *F* - концентрација феритина у серуму, *CRP* - С-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност параметара адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс *spKt/V* индекс, *URR* индекс), статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мању вредност хематокрита (*Hct*) и брзину разградње протеина (*nPCR*), као и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*), С-реактивног протеина (*CRP*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*), у односу на болеснике који се лече редовном хемодијафилтрацијом, Табела 30 и Табела 31. Између болесника који се лече хемодијализом и хемодијафилтрацијом, нема статистички значајне разлике ( $p > 0.05$ ) у осталим параметрима испитивања.

У циљу процене утицаја адекватности дијализе на лечење анемије испитивани су: концентрација хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет трансферина да веже гвожђе (*TIBC*), слободни капацитет трансферина да веже гвожђе (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ) и магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], као и просечна месечна доза краткотерујућег (*KDE-M*) и дугодетерујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткотерујућег (*KDE/Hb*) и дугодетерујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна потрошња *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од врсте дијализе болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који се лече редовном дијализом код којих је *Kt/V* индекс мањи од 1.20, а другу групу болесници са индексом  $Kt/V \geq 1.20$ . Просечне вредности испитиваних параметара приказани су у табели 32а/32б.

**Табела 32а.** Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе	
	Неадекватна ( $Kt/V < 1.20$ )	Адекватна ( $Kt/V \geq 1.20$ )
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	102.03 ± 11.45
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.77 ± 3.34
<i>MCV</i> (fl)	95.05 ± 4.43	93.44 ± 3.93
<i>MCH</i> (pg)	31.91 ± 3.77	31.00 ± 1.38
<i>MCHC</i> (g/l)	331.69 ± 6.61	331.93 ± 2.98
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	7.01 ± 1.95	6.57 ± 1.66
<i>Fe<sup>2+</sup></i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.31 ± 3.36	10.01 ± 3.56
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.21 ± 6.16	34.30 ± 7.33
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.90 ± 6.37	24.18 ± 7.51
<i>TSAT</i> (%)	30.96 ± 10.65	30.01 ± 12.61
<i>F</i> (ng/ml)	800.60 ± 371.86	747.11 ± 267.02
<i>CRP</i> (mg/l)	11.80 ± 21.15	6.18 ± 5.81
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	377.44 ± 73.70	354.77 ± 58.12
<i>TP</i> (g/l)	60.97 ± 5.02	63.68 ± 3.98
<i>Alb</i> (g/l)	36.20 ± 3.67	37.55 ± 2.47
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.64 ± 0.64	1.94 ± 0.45
<i>AST</i> (IU/l)	15.93 ± 4.67	18.71 ± 8.40
<i>ALT</i> (IU/l)	15.41 ± 7.37	14.55 ± 5.81
<i>GGT</i> (IU/l)	34.36 ± 52.34	25.59 ± 17.48
<i>Ca<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.27 ± 0.20
<i>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol/l)	1.53 ± 0.37	1.34 ± 0.34
<i>Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.40 ± 0.85	3.06 ± 0.88
<i>Mg<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	1.16 ± 0.25	1.28 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	112.61 ± 155.15	79.34 ± 33.91
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.29 ± 10.42	14.18 ± 4.99
<i>iPTH</i> (pg/ml)	288.55 ± 399.18	234.82 ± 290.20
<i>Kt/V</i> индекс	0.91 ± 0.16	1.43 ± 0.28
<i>spKt/V</i> индекс	0.94 ± 0.20	1.33 ± 0.22
<i>URR</i> (%)	59.09 ± 6.90	74.47 ± 4.07

**Табела 32б.** Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	Адекватност дијализе	
	$Kt/V < 1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	19021.74 ± 9424.53	16583.33 ± 9671.50
<i>DDE-M (μg)</i>	124.73 ± 73.65	123.75 ± 104.99
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	200.31 ± 111.47	168.53 ± 109.24
<i>DDE/Hb (μg/g)</i>	1.20 ± 0.83	1.34 ± 1.21
<i>PMDG (mg)</i>	234.78 ± 185.37	166.67 ± 141.00

Скраћенице 20а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћне киселине, *TP* - укупни протеин, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (неадекватна дијализа: адекватна дијализа) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 33. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), С-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу

(ALP), интактни паратхормон (*iPTH*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 34.

**Табела 33.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Адекватност дијализе		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	<i>Kt/V</i> < 1.20	<i>Kt/V</i> ≥ 1.20	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	102.03 ± 11.45	<i>t</i> = 0.501, <i>p</i> = 0.617
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.77 ± 3.34	<i>t</i> = 0.474, <i>p</i> = 0.636
<i>MCV</i> (fl)	95.05 ± 4.43	93.44 ± 3.93	<i>t</i> = 1.575, <i>p</i> = 0.118
<i>MCHC</i> (g/l)	331.69 ± 6.61	331.93 ± 2.98	<i>t</i> = -0.168, <i>p</i> = 0.867
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	7.01 ± 1.95	6.57 ± 1.66	<i>t</i> = 0.982, <i>p</i> = 0.328
<i>Fe</i> <sup>2+</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.31 ± 3.36	10.01 ± 3.56	<i>t</i> = 0.375, <i>p</i> = 0.708
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.21 ± 6.16	34.30 ± 7.33	<i>t</i> = -0.057, <i>p</i> = 0.954
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.90 ± 6.37	24.18 ± 7.51	<i>t</i> = -0.183, <i>p</i> = 0.855
<i>TSAT</i> (%)	30.96 ± 10.65	30.01 ± 12.61	<i>t</i> = 0.363, <i>p</i> = 0.718
<i>F</i> (ng/ml)	800.60 ± 371.86	747.11 ± 267.02	<i>t</i> = 0.638, <i>p</i> = 0.525
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	377.44 ± 73.70	354.77 ± 58.12	<i>t</i> = 1.347, <i>p</i> = 0.180
<i>TP</i> (g/l)	60.97 ± 5.02	63.68 ± 3.98	<i>t</i> = -2.365, <i>p</i> = 0.020
<i>Alb</i> (g/l)	36.20 ± 3.67	37.55 ± 2.47	<i>t</i> = -1.632, <i>p</i> = 0.105
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.64 ± 0.64	1.94 ± 0.45	<i>t</i> = -2.123, <i>p</i> = 0.036
<i>AST</i> (IU/l)	15.93 ± 4.67	18.71 ± 8.40	<i>t</i> = -2.130, <i>p</i> = 0.035
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.27 ± 0.20	<i>t</i> = -0.969, <i>p</i> = 0.334
<i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.53 ± 0.37	1.34 ± 0.34	<i>t</i> = 2.147, <i>p</i> = 0.034
<i>Ca</i> <sup>2+</sup> × <i>PO</i> <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.40 ± 0.85	3.06 ± 0.88	<i>t</i> = 1.660, <i>p</i> = 0.100
<i>Mg</i> <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.16 ± 0.25	1.28 ± 0.24	<i>t</i> = -2.063, <i>p</i> = 0.041
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.29 ± 10.42	14.18 ± 4.99	<i>t</i> = 0.925, <i>p</i> = 0.357
<i>Kt/V</i> индекс	0.91 ± 0.16	1.43 ± 0.28	<i>t</i> = -11.78, <i>p</i> = 0.0001
<i>spKt/V</i> индекс	0.94 ± 0.20	1.33 ± 0.22	<i>t</i> = -8.381, <i>p</i> = 0.0001
<i>URR</i> (%)	59.09 ± 6.90	74.47 ± 4.07	<i>t</i> = -10.05, <i>p</i> = 0.0001
<i>DDE-M</i> ( $\mu\text{g}$ )	124.73 ± 73.65	123.75 ± 104.99	<i>t</i> = 0.024, <i>p</i> = 0.980
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	200.31 ± 111.47	168.53 ± 109.24	<i>t</i> = 0.883, <i>p</i> = 0.381
<i>DDE/Hb</i> ( $\mu\text{g/g}$ )	1.20 ± 0.83	1.34 ± 1.21	<i>t</i> = -0.306, <i>p</i> = 0.761

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe*<sup>2+</sup> - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca*<sup>2+</sup> - калцијум, *PO*<sub>4</sub><sup>3-</sup> - фосфат, *Ca*<sup>2+</sup> × *PO*<sub>4</sub><sup>3-</sup> - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина,

*KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

**Табела 34.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - неадекватна дијализа, *II* – адекватна дијализа

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.78	31.18	27.90	27.60	65.10	33.35	2.11	1.93	<i>Z</i> = -1.472 <i>p</i> = 0.141
<i>CRP</i> (mg/l)	5.15	4.13	0.30	0.50	171.60	19.80	9.70	9.80	<i>Z</i> = -1.384 <i>p</i> = 0.166
<i>ALT</i> (IU/l)	13.25	13.25	6.00	7.50	53.00	32.50	7.10	8.40	<i>Z</i> = -0.299 <i>p</i> = 0.765
<i>GGT</i> (IU/l)	18.75	16.25	8.00	10.00	371.50	95.50	16.30	16.90	<i>Z</i> = -1.018 <i>p</i> = 0.309
<i>ALP</i> (IU/l)	74.50	66.00	28.00	35.00	1404.00	161.00	39.80	49.90	<i>Z</i> = -0.963 <i>p</i> = 0.335
<i>iPTH</i> (pg/ml)	157.00	78.55	6.10	1.00	1933.00	875.00	228.80	366.70	<i>Z</i> = -1.302 <i>p</i> = 0.193
<i>KDE-M</i> (IU)	21000.00	16000.00	4000.00	4000.00	48000.00	36000.00	12000.00	17750.00	<i>Z</i> = -0.713 <i>p</i> = 0.476
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	100.00	50.00	50.00	800.00	600.00	225.00	150.00	<i>Z</i> = -1.525 <i>p</i> = 0.127

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном адекватном хемодијализом и хемодијафилтрацијом имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) веће вредности параметара адекватности дијализе (*Kt/V* индекс, *Kt/Vsp* индекс, *URR* индекс), статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу концентрацију укупних протеина у серуму, брзину разградње протеина, концентрацију магнезијума у серуму и концентрацију аспартат аминотрансферазе, Табела 33 и Табела 34. Између болесника који се лече редовном адекватном и неадекватном дијализом, нема статистички значајне разлике ( $p > 0.05$ ) у осталим параметрима испитивања. Болесници који се лече редовном дијализом, код којих је  $Kt/V \geq 1.20$  имају већу средњу вредност хемоглобина (*Hb*) и мању средњу вредност концентрације феритина (*F*) у серуму и *C*-реактивног протеина (*CRP*), али та разлика није статистички значајна, у односу на болеснике са *Kt/V* индексом мањим од 1.20, Табела 33 и Табела 34.

У циљу прецизније процене утицаја адекватности дијализе на лечење анемије, болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници који се лече редовном дијализом код којих је  $Kt/V$  индекс мањи од 1.0, другу групу болесници са индексом  $Kt/V = 1.0-1.20$ , а трећу групу болесници са  $Kt/V$  индексом  $\geq 1.20$ . Просечне вредности испитиваних параметара приказани су у табели 35а/35б.

**Табела 35а.** Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе - $Kt/V$		
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
Hb (g/l)	100.73 ± 8.42	101.19 ± 11.98	103.75 ± 10.25
Hct (%)	30.41 ± 2.59	30.51 ± 3.49	31.30 ± 2.98
MCV (fl)	94.75 ± 4.47	95.67 ± 4.35	93.44 ± 3.93
MCH (pg)	31.00 ± 1.38	31.69 ± 1.67	32.01 ± 4.46
MCHC (g/l)	331.27 ± 4.67	331.89 ± 7.39	331.93 ± 2.98
Le ( $\times 10^9/l$ )	6.90 ± 1.94	7.24 ± 1.98	6.57 ± 1.66
Fe <sup>2+</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.37 ± 3.45	10.17 ± 3.21	10.01 ± 3.56
TIBC ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.10 ± 6.35	34.44 ± 5.85	34.30 ± 7.33
UIBC ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.67 ± 6.70	24.38 ± 5.70	24.18 ± 7.51
TSAT (%)	31.39 ± 11.51	30.06 ± 8.68	30.01 ± 12.61
F (ng/ml)	823.59 ± 357.57	789.45 ± 380.77	747.11 ± 267.02
CRP (mg/l)	15.25 ± 25.20	5.93 ± 3.57	5.73 ± 5.03
UA ( $\mu\text{mol/l}$ )	385.99 ± 70.70	359.67 ± 77.69	354.77 ± 58.12
TP (g/l)	60.64 ± 4.92	61.66 ± 5.24	63.68 ± 3.98
Alb (g/l)	35.91 ± 4.13	36.81 ± 2.40	37.55 ± 2.47
nPCR (g/kg/дан)	1.45 ± 0.61	1.98 ± 0.56	1.94 ± 0.45
AST (IU/l)	15.54 ± 4.97	16.73 ± 3.94	18.71 ± 8.40
ALT (IU/l)	15.40 ± 7.87	15.42 ± 6.32	14.55 ± 5.81
GGT (IU/l)	39.01 ± 61.81	24.78 ± 20.51	27.07 ± 23.32
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	2.19 ± 0.17	2.31 ± 0.16	2.27 ± 0.19
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	1.47 ± 0.37	1.65 ± 0.36	1.34 ± 0.34
Ca <sup>2+</sup> x PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.21 ± 0.82	3.78 ± 0.80	3.06 ± 0.88
Mg <sup>2+</sup> (mmol/l)	1.10 ± 0.23	1.30 ± 0.27	1.28 ± 0.24
ALP (IU/l)	122.78 ± 175.11	91.64 ± 101.76	79.34 ± 33.91
Vitamin D (ng/ml)	16.61 ± 11.61	15.65 ± 7.52	14.18 ± 4.99
iPTH (pg/ml)	325.56 ± 430.71	212.23 ± 317.32	234.82 ± 290.20
$Kt/V$ индекс	0.83 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.43 ± 0.28
sp $Kt/V$ индекс	0.85 ± 0.17	1.11 ± 0.12	1.33 ± 0.22
URR (%)	55.67 ± 5.74	66.13 ± 1.95	74.47 ± 4.07

**Табела 35б.** Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе - $Kt/V$		
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	19733.33 ± 10540.34	17687.50 ± 6983.02	16583.33 ± 9671.50
<i>DDE-M (µg)</i>	122.59 ± 77.02	119.55 ± 73.33	123.75 ± 104.99
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	212.42 ± 127.57	177.60 ± 70.50	168.53 ± 109.24
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.24 ± 0.83	1.22 ± 0.84	1.34 ± 1.21
<i>PMDG (mg)</i>	221.00 ± 181.00	271.05 ± 196.72	166.67 ± 141.00

Скраћенице 23а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа - *ANOVA* за три независна узорка коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група ( $Kt/V < 1.00$ ,  $Kt/V = 1.00-1.20$ ,  $Kt/V \geq 1.20$ ) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*),  
Табела 36.



**Табела 36.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (ANOVA):  $Kt/V < 1.00$ ,  $Kt/V = 1.00-1.20$ ,  $Kt/V \geq 1.20$

Параметри испитивања	Адекватност хемодијализе - $Kt/V$ индекс			Значајност разлике ( $p$ )
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$	
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	101.19 ± 11.98	103.75 ± 10.25	$F = 0.713, p = 0.492$
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.51 ± 3.49	31.30 ± 2.98	$F = 0.763, p = 0.468$
<i>MCV</i> (fl)	94.75 ± 4.47	95.67 ± 4.35	93.44 ± 3.93	$F = 1.717, p = 0.184$
<i>MCHC</i> (g/l)	331.27 ± 4.67	331.89 ± 7.39	331.93 ± 2.98	$F = 0.127, p = 0.881$
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.90 ± 1.94	7.24 ± 1.98	6.57 ± 1.66	$F = 0.813, p = 0.446$
$Fe^{2+}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.37 ± 3.45	10.17 ± 3.21	10.01 ± 3.56	$F = 0.108, p = 0.897$
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	34.10 ± 6.35	34.44 ± 5.85	34.30 ± 7.33	$F = 0.032, p = 0.969$
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.67 ± 6.70	24.38 ± 5.70	24.18 ± 7.51	$F = 0.140, p = 0.869$
<i>TSAT</i> (%)	31.39 ± 11.51	30.06 ± 8.68	30.01 ± 12.61	$F = 0.221, p = 0.802$
<i>F</i> (ng/ml)	823.59 ± 357.57	789.45 ± 380.77	747.11 ± 267.02	$F = 0.301, p = 0.741$
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	385.99 ± 70.70	359.67 ± 77.69	354.77 ± 58.12	$F = 2.421, p = 0.093$
<i>TP</i> (g/l)	60.64 ± 4.92	61.66 ± 5.24	63.68 ± 3.98	$F = 3.264, p = 0.042$
<i>Alb</i> (g/l)	35.91 ± 4.13	36.81 ± 2.40	37.55 ± 2.47	$F = 2.064, p = 0.132$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.45 ± 0.61	1.98 ± 0.56	1.94 ± 0.45	$F = 11.011, p = 0.0001$
<i>AST</i> (IU/l)	15.54 ± 4.97	16.73 ± 3.94	18.71 ± 8.40	$F = 2.774, p = 0.066$
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	2.19 ± 0.17	2.31 ± 0.16	2.27 ± 0.19	$F = 5.233, p = 0.007$
$PO_4^{3-}$ (mmol/l)	1.47 ± 0.37	1.65 ± 0.36	1.34 ± 0.34	$F = 5.055, p = 0.007$
$Ca \times PO_4$ (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.21 ± 0.82	3.78 ± 0.80	3.06 ± 0.88	$F = 6.470, p = 0.002$
$Mg^{2+}$ (mmol/l)	1.10 ± 0.23	1.30 ± 0.27	1.28 ± 0.24	$F = 10.744, p = 0.0001$
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.61 ± 11.61	15.65 ± 7.52	14.18 ± 4.99	$F = 0.529, p = 0.590$
$Kt/V$ индекс	0.83 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.43 ± 0.28	$F = 138.774, p = 0.0001$
$spKt/V$ индекс	0.85 ± 0.17	1.11 ± 0.12	1.33 ± 0.22	$F = 74.781, p = 0.0001$
<i>URR</i> (%)	55.67 ± 5.74	66.13 ± 1.95	74.47 ± 4.07	$F = 148.133, p = 0.0001$
<i>DDE-M</i> (IU)	122.59 ± 77.02	119.55 ± 73.33	123.75 ± 104.99	$F = 0.007, p = 0.993$
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	212.42 ± 127.57	177.60 ± 70.50	168.53 ± 109.24	$F = 0.903, p = 0.411$
<i>DDE/Hb</i> ( $\mu\text{g/g}$ )	1.24 ± 0.83	1.22 ± 0.84	1.34 ± 1.21	$F = 0.029, p = 0.971$

Скраћенице 23а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *D* - витамин D,  $Kt/V$  - индекс адекватности хемодијализе,  $spKt/V$  - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугодолујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткодолујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугодолујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

За испитивање статистичке значајности разлике између појединих група болесника коришћен је *Bonferroni* тест, Табела 37а/37б.

**Табела 37а.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Bonferroni* тест):  $Kt/V < 1.00$ ,  $Kt/V = 1.00-1.20$ ,  $Kt/V \geq 1.20$

Параметар	ГРУПЕ		Bonferroni MD (I-J)	Значајност ( <i>p</i> )
	I	J		
TP (g/l)	I	II	-1.012	1.000
		III	-3.038	0.037
	II	I	1.012	1.000
		III	-2.026	0.404
	III	I	3.038	0.037
		II	2.026	0.404
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	I	II	-0.115	0.008
		III	-0.079	0.205
	II	I	0.115	0.008
		III	0.036	1.000
	III	I	0.079	0.205
		II	-0.036	1.000
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	I	II	-0.180	0.068
		III	0.128	0.462
	II	I	0.180	0.068
		III	0.307	0.008
	III	I	-0.128	0.462
		II	-0.307	0.008
Ca <sup>2+</sup> x PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	I	II	-0.563	0.006
		III	0.152	1.000
	II	I	0.563	0.006
		III	0.716	0.007
	III	I	-0.152	1.000
		II	-0.716	0.007
Mg <sup>+</sup> (mmol/l)	I	II	-0.203	0.0001
		III	-0.186	0.0040
	II	I	0.203	0.0001
		III	0.017	1.000
	III	I	0.186	0.040
		II	-0.017	1.000

MD - Mean Difference, TP - укупни протеини, Ca<sup>2+</sup> - калцијум, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> - фосфат, Ca<sup>2+</sup>xPO<sub>4</sub><sup>3-</sup> - производ солубилитета, Mg<sup>2+</sup> - магнезијум

Болесници који се лече адекватном дијализом ( $Kt/V \geq 1.20$ ) имају статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу концентрацију укупних протеина и магнезијума у серуму, у односу на болеснике код којих је индекс адекватности дијализе мањи од 1.0 ( $Kt/V < 1.00$ ), Табела 37а. Високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању концентрацију фосфата у серуму имају болесници са адекватном хемодијализом ( $Kt/V \geq 1.20$ ), у односу на болеснике код

којих је  $Kt/V = 1.00-1.20$ , Табела 37а. Болесници који се лече редовном адекватном дијализом имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) веће вредности параметара адекватности дијализе у односу на болеснике код којих дијализа није адекватна, Табела 37б.

**Табела 37б.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Bonferroni* тест):  $Kt/V < 1.00$ ,  $Kt/V = 1.00-1.20$ ,  $Kt/V \geq 1.20$

Параметар	ГРУПЕ		Bonferroni MD (I-J)	Значајност (p)
	I	J		
Kt/V индекс	I	II	-0.260	0.0001
		III	-0.604	0.0001
	II	I	0.260	0.0001
		III	-0.344	0.0001
	III	I	0.604	0.0001
		II	0.344	0.0001
spKt/V индекс	I	II	-0.256	0.0001
		III	-0.479	0.0001
	II	I	0.256	0.0001
		III	-0.223	0.0001
	III	I	0.479	0.0001
		II	0.223	0.0001
URR индекс	I	II	-10.460	0.0001
		III	-18.795	0.0001
	II	I	10.460	0.0001
		III	-8.335	0.0001
	III	I	18.795	0.0001
		II	8.335	0.0001

MD - Mean Difference, Kt/V - индекс адекватности хемодијализе, spKt/V - индекс адекватности хемодијализе, URR - индекс адекватности хемодијализе

За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (MCH), C-реактивни протеин (CRP), аланин аминотрансферазу (ALT), гамаглутамил трансферазу (GGT), алкалну фосфатазу (ALP), интактни паратхормон (iPTH) и просечну месечну дозу i.v. гвожђа (PMDG) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 38.

**Табела 38.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Kruskal-Wallis*-ов тест):  $Kt/V < 1.00$ ,  $Kt/V = 1.00-1.20$ ,  $Kt/V \geq 1.20$

Стат.	Параметри испитивања							
	<i>MCH</i> (pg)	<i>CRP</i> (mg/l)	<i>ALT</i> (IU/l)	<i>GGT</i> (IU/l)	<i>ALP</i> (IU/l)	<i>iPTH</i> (pg/ml)	<i>KDE-M</i> (IU)	<i>PMDG</i> (mg)
<i>Med I</i>	31.70	6.80	13.25	20.00	81.25	179.00	21000.00	150.00
<i>Med II</i>	32.05	5.92	13.25	24.78	69.50	132.50	21000.00	200.00
<i>Med III</i>	31.00	5.73	13.25	16.25	66.00	78.55	16000.00	100.00
<i>Min I</i>	27.90	0.40	6.00	8.00	34.50	6.10	4000.00	50.00
<i>Min II</i>	28.00	0.30	6.50	10.50	28.00	14.50	4000.00	50.00
<i>Min III</i>	27.60	0.50	7.50	10.00	35.00	1.00	4000.00	50.00
<i>Max I</i>	65.10	171.60	53.00	371.50	1404.00	1933.00	48000.00	800.00
<i>Max II</i>	35.15	14.40	34.00	125.00	630.00	1643.00	24000.00	800.00
<i>Max III</i>	33.35	15.50	32.50	95.50	161.00	875.00	36000.00	600.00
<i>IQR I</i>	2.23	14.00	7.60	20.60	58.90	266.50	12000.00	200.00
<i>IQR II</i>	2.15	4.60	7.40	12.10	27.50	172.10	11500.00	300.00
<i>IQR III</i>	1.93	8.90	8.40	16.90	49.90	366.70	17750.00	150.00
Знач. разлике <i>p</i>	$Z = -1.472$ $p = 0.141$	$Z = -1.384$ $p = 0.166$	$Z = -0.299$ $p = 0.765$	$Z = -1.018$ $p = 0.309$	$Z = -0.963$ $p = 0.335$	$Z = -1.302$ $p = 0.193$	$Z = -0.713$ $p = 0.476$	$Z = -1.525$ $p = 0.127$

*MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Између група болесника нема статистички значајне ( $p > 0.05$ ) разлике у осталим испитиваним параметрима, Табела 37а и Табела 38.

У циљу процене утицаја блокатора конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) и/или блокатора рецептора за ангиотензин II (*ARBs*) на лечење анемије испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) и магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*), албумина (*Alb*) и мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе

(*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од тога да ли у терапији имају *ACEi/ARB*, болесници који се лече редовном дијализом су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који редовно узимају блокаторе конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) и/или блокаторе рецептора за ангиотензин II (*ARB*), док су другу групу чинили болесници који у терапији немају *ACEi* и/или *ARB*. Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 39а/39б.

**Табела 39а.** Просечне вредности испитиваних параметара у зависности од примене блокатора конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 (*ARB*)

Параметри испитивања	<i>ACEi/ARB</i>	
	<i>ACEi/ARB</i> - ДА	<i>ACEi/ARB</i> - НЕ
	<i>X<sub>sr</sub> ± SD</i>	<i>X<sub>sr</sub> ± SD</i>
<i>Hb</i> (g/l)	101.22 ± 10.40	103.40 ± 11.77
<i>Hct</i> (%)	30.46 ± 3.11	31.31 ± 3.30
<i>MCV</i> (fl)	94.70 ± 4.37	94.74 ± 4.32
<i>MCH</i> (pg)	31.94 ± 4.12	32.11 ± 5.48
<i>MCHC</i> (g/l)	332.38 ± 5.72	330.76 ± 6.82
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.87 ± 1.89	7.08 ± 1.94
<i>Fe<sup>2+</sup></i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	10.15 ± 3.57	10.63 ± 3.03
<i>TIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	33.61 ± 5.12	35.70 ± 8.07
<i>UIBC</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	23.45 ± 5.66	25.02 ± 7.95
<i>TSAT</i> (%)	30.69 ± 11.36	31.22 ± 10.31
<i>F</i> (ng/ml)	829.71 ± 318.90	711.39 ± 405.36
<i>CRP</i> (mg/l)	9.54 ± 13.86	13.88 ± 27.26
<i>UA</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	371.10 ± 68.42	377.02 ± 81.20
<i>TP</i> (g/l)	61.37 ± 4.80	61.58 ± 5.11
<i>Alb</i> (g/l)	36.42 ± 3.31	36.60 ± 3.92
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.66	1.61 ± 0.55
<i>AST</i> (IU/l)	16.22 ± 4.83	17.29 ± 6.77
<i>ALT</i> (IU/l)	14.96 ± 7.38	15.91 ± 6.43
<i>GGT</i> (IU/l)	33.06 ± 55.84	33.30 ± 30.30
<i>Ca<sup>2+</sup></i> (mmol/l)	2.24 ± 0.17	2.25 ± 0.21
<i>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol/l)	1.52 ± 0.37	1.46 ± 0.36
<i>Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></i> (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.38 ± 0.83	3.29 ± 0.89

$Mg^{2+}$ (mmol/l)	1.18 ± 0.23	1.17 ± 0.28
ALP (IU/l)	107.69 ± 162.46	104.25 ± 91.98
Vitamin D (ng/ml)	16.18 ± 10.62	15.28 ± 7.65
iPTH (pg/ml)	266.10 ± 366.78	298.19 ± 411.89
Kt/V индекс	1.03 ± 0.30	0.97 ± 0.22
spKt/V индекс	1.03 ± 0.26	0.97 ± 0.23
URR (%)	62.39 ± 9.28	61.05 ± 7.84

**Табела 396.** Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијализације

Параметри испитивања	ACEi/ARB	
	ACEi/ARB - ДА	ACEi/ARB - НЕ
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
KDE-M (IU)	19900.00 ± 9784.34	15.263 ± 8305.57
DDE-M (μg)	121.07 ± 85.11	118.08 ± 57.75
KDE/Hb (IU/g)	208.99 ± 117.61	157.03 ± 89.30
DDE/Hb (μg/g)	1.18 ± 0.94	1.17 ± 0.95
PMDG (mg)	234.55 ± 185.31	223.21 ± 183.32

Скраћенице 27a/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - C-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета,  $Mg^{2+}$  - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (*ACEi/ARB* - ДА: *ACEi/ARB* - НЕ) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму ( $Fe^{2+}$ ), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), zasiћење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација

калцијума ( $Ca^{2+}$ ), фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*) и индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 40. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), *C*-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 41.

**Табела 40.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	ACEi/ARB		Значајност разлике ( <i>p</i> )
	ACEi/ARB - ДА	ACEi/ARB - НЕ	
	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	101.22 ± 10.40	103.40 ± 11.77	$t = -1.034, p = 0.303$
<i>Hct</i> (%)	30.46 ± 3.11	31.31 ± 3.30	$t = -1.411, p = 0.161$
<i>MCV</i> (fl)	94.70 ± 4.37	94.74 ± 4.32	$t = -0.039, p = 0.969$
<i>MCHC</i> (g/l)	332.38 ± 5.72	330.76 ± 6.82	$t = 1.385, p = 0.169$
<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )	6.87 ± 1.89	7.08 ± 1.94	$t = 1.385, p = 0.169$
$Fe^{2+}$ ( $\mu mol/l$ )	10.15 ± 3.57	10.63 ± 3.03	$t = -0.731, p = 0.466$
<i>TIBC</i> ( $\mu mol/l$ )	33.61 ± 5.12	35.70 ± 8.07	$t = -1.734, p = 0.085$
<i>UIBC</i> ( $\mu mol/l$ )	23.45 ± 5.66	25.02 ± 7.95	$t = -1.258, p = 0.211$
<i>TSAT</i> (%)	30.69 ± 11.36	31.22 ± 10.31	$t = -0.251, p = 0.718$
<i>F</i> (ng/ml)	829.71 ± 318.90	711.39 ± 405.36	$t = 1.759, p = 0.081$
<i>UA</i> ( $\mu mol/l$ )	371.10 ± 68.42	377.02 ± 81.20	$t = -0.424, p = 0.672$
<i>TP</i> (g/l)	61.37 ± 4.80	61.58 ± 5.11	$t = -0.225, p = 0.882$
<i>Alb</i> (g/l)	36.42 ± 3.31	36.60 ± 3.92	$t = -0.264, p = 0.792$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.66	1.61 ± 0.55	$t = 0.833, p = 0.407$
<i>AST</i> (IU/l)	16.22 ± 4.83	17.29 ± 6.77	$t = -0.906, p = 0.368$
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	2.24 ± 0.17	2.25 ± 0.21	$t = -0.271, p = 0.787$
$PO_4^{3-}$ (mmol/l)	1.52 ± 0.37	1.46 ± 0.36	$t = 0.759, p = 0.449$
$Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	3.38 ± 0.83	3.29 ± 0.89	$t = 0.546, p = 0.586$
$Mg^{2+}$ (mmol/l)	1.18 ± 0.23	1.17 ± 0.28	$t = 0.243, p = 0.809$
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.18 ± 10.62	15.28 ± 7.65	$t = 0.485, p = 0.629$
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.30	0.97 ± 0.22	$t = 1.059, p = 0.292$
<i>spKt/V</i> индекс	1.03 ± 0.26	0.97 ± 0.23	$t = 1.307, p = 0.063$
<i>URR</i> (%)	62.39 ± 9.28	61.05 ± 7.84	$t = 0.793, p = 0.429$



<i>KDE-M (IU)</i>	19900.00 ± 9784.34	15263.16 ± 8305.57	$t = 1.781, p = 0.080$
<i>DDE-M (μg)</i>	121.07 ± 85.11	118.08 ± 57.75	$t = 0.115, p = 0.909$
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	208.99 ± 117.61	157.03 ± 89.30	$t = 1.704, p = 0.094$
<i>DDE/Hb (μg/kg)</i>	1.18 ± 0.94	1.22 ± 0.67	$t = -0.120, p = 0.905$

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита,  $Fe^{2+}$  - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфат,  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

**Табела 41.** Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - *ACEi/ARB*-ДА, *II* - *ACEi/AR*- НЕ

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH (pg)</i>	31.60	31.85	27.60	27.90	65.10	65.10	1.80	2.85	$Z = -0.072$ $p = 0.943$
<i>CRP (mg/l)</i>	9.54	6.18	0.30	0.90	89.20	171.60	9.40	9.30	$Z = -1.191$ $p = 0.234$
<i>ALT (IU/l)</i>	12.50	14.75	7.50	6.50	53.00	34.50	6.60	8.50	$Z = -1.457$ $p = 0.145$
<i>GGT (IU/l)</i>	18.00	23.50	8.00	9.00	371.50	161.00	11.00	23.90	$Z = -1.594$ $p = 0.111$
<i>ALP (IU/l)</i>	69.00	84.00	28.00	37.50	1404.00	630.00	35.50	43.50	$Z = -1.755$ $p = 0.079$
<i>iPTH (pg/ml)</i>	153.00	154.50	1.00	1.00	1866.00	1933.00	292.60	236.10	$Z = -0.487$ $p = 0.626$
<i>PMDG (mg)</i>	150.00	175.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250	150	$Z = -0.161$ $p = 0.872$

Скраћенице: *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Између група болесника нема статистички значајне ( $p > 0.05$ ) разлике у испитиваним параметрима. Болесници који се лече редовном дијализом и узимају *ACEi/ARB* имају просечну већу месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*) и већу вредност индекса резистенције краткоделујућег еритропоетина, али та разлика није статистички значајна ( $p = 0.080$ ;  $p = 0.094$ ). Блокатори конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) и/или блокатори рецептора за ангиотензин II (*ARB*) статистички значајно не утичу на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом.



## **6. ДИСКУСИЈА**

Анемија је присутна код 90% болесника са завршним стадијумом хроничне болести бубрега који започињу лечење редовном хемодијализом. Њене главне клиничке последице су: прогресивно опадање резидуалне реналне функције, развој кардиоваскуларних компликација, поремећај когнитивних функција и смањен квалитет живота болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом [73, 74]. Без обзира на одговарајуће лечење анемије, које укључује интравенску примену гвожђа и еритропоетина, анемија је још увек честа компликација у популацији болесника који се лече редовном дијализом. Преваленца анемије, дефинисане као концентрација хемоглобина у серуму мања од 100 g/l, код испитиваних болесника је висока и износи 50.00%. У најзначајније факторе ризика који утичу на лечење анемије код болесника на хемодијализи и хемодијафилтрацији спадају: недостатак гвожђа, недовољна доза еритропоетина, инфламација, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина D, повећана концентрација паратхормона у серуму, малнутриција и неадекватна хемодијализа [73-75]. Проинфламаторни цитокини (*IL-6*) стимулишу синтезу хепцидина, који смањује расположивост гвожђа за касну еритропоезу [73-75]. Улога микроинфламације у патогенези реналне анемије и резистенције на дејство еритропоетина повезана је са недостатком витамина D [73-75]. У патофизиолошким условима, у инфламацији, имунске ћелије у костној сржи (моноцити, T-лимфоцити) појачано луче прозапаљенске медијаторе (интерлеукин-6, фактор туморске некрозе- $\alpha$ , интерферон гама), који негативно утичу на диференцирање и пролиферацију ћелија прекурсора еритропоезе (рана фаза еритропоезе, фаза која не зависи од дејства еритропоетина) [75]. У касној фази еритропоезе, еритропоетин је основни стимулус за пролиферацију ћелија еритроцитне лозе. Додатно, поред еритропоетина за еритропоезу од значаја је и довољна количина гвожђа (расположивост гвожђа за процес еритропоезе) [75]. Резултати овог испитивања су показали да болесници који се лече редовном дијализом са анемијом (концентрација хемоглобина у крви - *Hb* < 100 g/l) имају статистички значајно мању: концентрацију гвожђа у серуму, укупног капацитета везивања гвожђа, концентрацију албумина и укупног калцијума у серуму, као и статистички значајно већу: концентрацију феритина у серуму, просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина, индекс резистенције краткodelујућег еритропоетина, индекс резистенције дугоделујућег еритропоетин и концентрацију C-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са циљном

концентрацијом хемоглобина у серуму ( $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ ). Овакви резултати су у сагласности са резултатима других аутора који су показали да су недостатак гвожђа и микроинфламација значајни фактори за развој резистенције на дејство еритропоетина [73-75].

Резултати клиничких испитивања, спроведених последњих година, указују да недостатак витамина  $D$  има значајну улогу у развоју анемије код болесника који се лече редовном дијализом. Недостатак витамина  $D$  се дефинише као концентрација  $25(OH)D < 20 \text{ ng/ml}$ , при чему се тежак недостатак витамина  $D$  дефинише као концентрација  $25(OH)D < 10 \text{ ng/ml}$  [73-76]. Инсуфицијенција витамина  $D$  се дефинише као концентрација  $25(OH)D$  од  $20-30 \text{ ng/ml}$ . Нормална концентрација витамина  $D$  постоји ако је концентрација  $25(OH)D \geq 30 \text{ ng/ml}$ . Циљна концентрација  $25(OH)D$  у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом треба да износи  $\geq 30 \text{ ng/ml}$  ( $30-80 \text{ ng/ml}$ ), а концентрација већа од  $80 \text{ ng/ml}$  може да испољи токсично дејство [73-76]. Преваленца тешког недостатка витамина  $D$  код испитиваних болесника износи 24.17% (29 болесника). Недостатак витамина  $D$  има 91 болесник (75.83%), инсуфицијенцију витамина  $D$  19 болесника (15.83%), а нормалну концентрацију витамина  $D$  у серуму имало је само 10 болесника (8.33%). Резултати овог испитивања су у складу са до сада учињеним испитивањима која су показала да је смањена концентрација витамина  $D$  у серуму присутна код 80% болесника који се лече редовном дијализом [73-76]. У факторе ризика који смањују концентрацију витамина  $D$  код болесника који се лече дијализом спадају: смањена синтеза витамина  $D$  у кожи, смањена реапсорпција витамина  $D$  у епителним ћелијама проксималних тубула бубрега, смањена физичка активност, дијабетес мелитус, смањен унос хране богате витамином  $D$  [73-76]. Главне клиничке последице недостатка витамина  $D$  код болесника са хроничним болестима бубрега, укључујући и болеснике који се лече редовном дијализом су: секундарни хиперпаратиреоидизам, смањена густина коштаног ткива, хипертрофија леве коморе, атеросклероза, васкуларне калцификације, крутост артерија, поремећај функције когниције, прогресивни губитак резидуалне реналне функције, повећана стопа смртности [73-76].

Болесници са концентрацијом витамина  $D$  у серуму мањом од  $10 \text{ ng/ml}$  имају високо статистички значајно ( $p < 0.001$ ) мању концентрацију хемоглобина у крви у односу на болеснике код којих је концентрација  $25(OH)D = 10-20 \text{ ng/ml}$  и  $> 20 \text{ ng/ml}$ . Између

испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у просечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индекса резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, што указује да болесници са тешким дефицитом витамина *D* захтевају већу дозу еритропоетина за лечење анемије. Овакви резултати су у сагласности са резултатима испитивања других аутора, који су показали да болесници који се лече редовном дијализом са смањеном концентрацијом *25(OH)D* у серуму имају статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви и захтевају статистички значајно већу дозу еритропоетина, у односу на болеснике који имају циљну концентрацију *25(OH)D* у серуму [73-76]. Испитивања показују, да болесници који се лече дијализом и имају недостатак витамина *D*, лечени ергокалциферолом (*ERGO*) у временском периоду дужем од шест месеци захтевају мању дозу еритропоетина [*Ergocalciferol caps. 1.25 mg (50.000 IU)*, витамин *D2*] [77-79]. Болесници код којих је концентрација витамина *D* у серуму од 10-30 *ng/ml* треба да примају *ERGO* у дози од 50.000 *IU*, четири пута у четворомесечном временском периоду (једном месечно), док болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 *ng/ml* треба да примају 50.000 *IU* недељно у току првог месеца (4 дозе), а затим да наставе са 50.000 *IU* једном месечно у току три месеца, тако да укупна доза износи 350.000 *IU* у току четири месеца. Према препорукама *KDIGO*, код болесника који се лече редовном хемодијализом, индикована је примена витамина *D* (ергокалциферол) све док се концентрација витамина *D* не повећа на ниво > 30 *ng/ml* [77-79]. Витамин *D* блокира стварање проинфламаторних цитокина који блокирају диференцијацију и пролиферацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у костној сржи. Такође, витамин *D* блокира стварање хепцидина у ћелијама јетре и на тај начин повећава расположивост гвожђа за синтезу хемоглобина [77-79]. Још један механизам којим витамин *D* повољно утиче на лечење анемије еритропоетином је блокирање секреције паратхормона. Готово сви болесници који се лече редовном хемодијализом имају концентрацију витамина *D* ≤ 30 *ng/ml* и захтевају примену ергокалциферола [77-79]. Према препорукама *NKF-DOQI*, концентрацију витамина *D* у серуму треба мерити код болесника са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (стадијум 4 и 5), а једном годишње и код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијализацијом [77-79]. Поред повољног дејства суплементације витамина *D*, резултати до сада учињених испитивања показују да је употреба парикалцитола повезана

са нижим вредностима индекса резистенције на дејство еритропоетина [80]. Парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је  $30.00 \pm 15.20 \mu\text{g}$ .

Перзистентна микроинфламација ниског степена је значајна компонента хроничне болести бубрега. Преваленција микроинфламације, дефинисане као концентрација *CRP* у серуму  $\geq 5 \text{ mg/l}$ , присутна је код 35-65% болесника. Преваленца микроинфламације код испитиваних болесника износи 50%. Микроинфламација има значајну улогу у патофизиологији општег и кардиоваскуларног морталитета, али је одговорна и за развој малнутриције, резистенције на дејство еритропоетина и анемије [81-83]. Најзначајнији фактори који утичу на развој микроинфламације у хроничној болести бубрега, укључујући и болеснике који се лече редовном дијализом су: повећано стварање и смањење разградње проинфламаторних цитокина (смањен клиренс проинфламаторних цитокина), оксидативни стрес, метаболичка ацидоза, недостатак витамина *D*, хроничне рекурентне инфекције повезане са васкуларним приступом за хемодијализу (централни венски катететри за хемодијализу, артерио-венска фистула за хемодијализу, инфекције на месту пункције васкуларног приступа), инфекције усне дупље (периодонтална болест). Хронична периодонтална болест (инфламација) је повезана са повећаном концентрацијом медијатора инфламације у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом. Микроинфламација је у директној корелацији са јачином гломерулске филтрације у хроничној болести бубрега, а врхунац достиже код болесника који се лече редовном хемодијализом (микробиолошки квалитет воде за хемодијализу, биоинкомпатибилност вантелесне циркулације, окултна инфекција васкуларног приступа за хемодијализу) [81-83]. Главне клиничке последице микроинфламације су: анемија, резистенција на дејство еритропоетина, малнутриција, поремећај минерала и коштаног ткива, рана убрзана атеросклероза, кардиоваскуларни поремећаји [81-83]. Резултати до сада учињених испитивања показују да болесници који се лече редовном хемодијализом са концентрацијом *CRP*-а у серуму једнаком или већом од  $20 \text{ mg/l}$ , захтевају статистички значајно већу дотз еритропоетина у односу на болеснике код којих је концентрација *CRP*-а у серуму мања од  $20 \text{ mg/l}$  [81-83]. Болесници који се лече редовном хемодијализом имају статистички значајно већи индекс резистенције на дејство еритропоетина - *ERI* (енгл. *Erythropoetin Resistance Index - ERI*) [81-83]. Витамин *D* има значајну улогу у регулацији

имунског система. Због недостатка витамина *D* повећано је стварање прозапаљених медијатора. Ови медијатори се стварају и због биоинкомпатибилности вантелесне циркулације (синтетска мембрана за хемодијализу, синтетске артеријске и венске линије, микробиолошки квалитет воде за хемодијализу и хемодијафилтрацију). Резултати клиничких испитивања показују да примена витамина *D* и хемодијализа са мембранама које садрже витамин *E* смањују оксидативни стрес и микроинфламацију [81-83]. Према препорукама *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - NKF-DOQI*) концентрацију *CRP*-а у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом треба мерити једном у три месеца (код високо-ризичних болесника и једном месечно). Редовно мерење може открити болеснике који имају повећан ризик од резистенције на дејство еритропоетина и развоја кардиоваскуларног догађаја [84].

Код болесника који болују од хроничне болести бубрега, секундарни хиперпаратиреоидизам има вишеструка биолошка дејства, укључујући и утицај на анемију. У могуће патофизиолошке механизме спадају: директно блокирајуће дејство паратхормона на ћелије прекурсоре еритропоезе (рана фаза еритропоезе), смањује стварање еритропоетина у фибробластима интерстицијума бубрега, скраћује животни век еритроцита. У индиректна дејства паратхормона спадају негативно дејство на целуларност костне сржи (паратхормон подстиче фиброзу/ожиљавање костне сржи) [84]. Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно мању просечну количину хемоглобина у еритроциту и статистички значајно већу просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму, што је у складу са резултатима истраживања других аутора који су показали да су код болесника са хроничним болестима бубрега, хиперфосфатемија и повећана концентрација алкалне фосфатазе у серуму повезане са анемијом [84]. Резултати до сада учињених испитивања су показали да концентрација паратхормона у серуму већа од 500 *ng/ml* блокира раст, пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у костној сржи [84]. Између концентрације интактног паратхормона и концентрације феритина у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом није доказана статистички значајна повезаност, што потврђује да код ових болесника анемија није последица недостатка гвожђа, већ последица ожиљавања костне сржи узрокованог дејством паратхормона [84, 85]. Повећана

концентрација паратхормона у серуму утиче на осмотску фрагилност еритроцита, тј. смањује очекивану дужину животног века еритроцита код болесника који се лече редовном хемодијализом (хемолиза еритроцита узрокована паратхормоном) [84, 85].

Преваленца секундарног хиперпаратиреоидизма код испитиваних болесника износи 14.17%. Готово сви болесници су лечени везачем фосфата који садржи калцијум (просечна месечна доза калцијум карбоната износила је  $8.70 \pm 6.65$  g) и активним метаболитом витамина *D* (просечна месечна доза калцитриола износила је  $1.08 \pm 3.11$   $\mu$ g). Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у концентрацији хемоглобина, просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина и индексу резистенције краткоделујуће и дугоделујућег еритропоетина. Овакви резултати су у складу са резултатима других аутора који су показали да статистички значајна повезаност између интактног паратхормона и хемоглобина постоји само у групи болесника код којих је концентрација интактног паратхормона у серуму већа од 1500 *pg/ml* [86]. Болесници са концентрацијом *iPTH* у серуму већом од 500 *pg/ml* имају високо статистички значајно већу концентрацију фосфата и алкалне фосфатазе у серуму и производ солубилитета у односу на болеснике са концентрацијом *iPTH* у серуму мањом од 150 *pg/ml*. Овакви резултати су у складу са резултатима до сада учињених испитивања, који су показали да болесници са секундарним хиперпаратиреоидизмом имају повећан производ солубилитета и ризик од развоја васкуларних и валвуларних калцификација [87-90]. Испитивани болесници нису лечени калцимитицима (најновијом генерацијом лекова за лечење секундарног хиперпаратиреоидизма), а парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је  $30.00 \pm 15.20$   $\mu$ g. Резултати до сада учињених испитивања су показали да парикалцитол и цинакалцет доприносе бољој контроли анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом. Код болесника који су лечени цинакалцетом (*Cinacalcet*) у временском периоду од девет месеци, долази до статистички значајног пораста концентрације хемоглобина у крви без промена дозе еритропоетина. Последња испитивања указују да цинакалцет обезбеђује оптималну контролу анемије, смањује резистенцију на дејство еритропоетина (индиректно преко паратхормона) и смањује дозу дарбепоетина [91].

Резистенција на дејство еритропоетина се често јавља код болесника који се лече редовном хемодијализом [92]. Дефинише се као концентрација хемоглобина у крви мања

од 110 g/l, после 4-6 месеци лечења недељном дозом еритропоетина већом од 500 IU/kg  $\geq$  30.000 IU/недељно за краткоделујуће еритропоетине и  $\geq$  1.5  $\mu$ g/kg за дугоделујуће еритропоетине (дарбепоетин)] [92]. Удружена је са чешћом хоспитализацијом, повећаним бројем трансфузија деплазматисаних еритроцита и са повећаним морталитетом [92, 93]. Главни узрок резистенције на дејство еритропоетина је недостатак гвожђа, а у остале факторе спадају: инфламација, инфекција, малнутриција, оксидативни стрес, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина D, неадекватна хемодијализа, недостатак витамина B12, витамина C и фолне киселине, недостатак L-карнитина, блокатори конвертазе ангиотензина 1, блокатори рецептора за ангиотензин 2, антитела на еритропоетин [92, 93]. Оксидативни стрес повећава фрагилност еритроцита због липидне пероксидације њихове мембране, а као последица нисходне регулације фактора *HIF-1 $\alpha$*  (енгл. *Hypoxic-Inducible Factor-1 $\alpha$*  - *HIF-1 $\alpha$* ) смањена је ендогена синтеза еритропоетина [92]. Нормална концентрација фолне киселине у серуму износи 1.5-17 ng/ml. Дефицит фолне киселине постоји, ако је концентрација фолне киселине у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом < 1.5 ng/ml. Нормална концентрација витамина B12 у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом износи 160-970 pg/ml, а дефицит постоји ако је концентрација витамина B12 у серуму мања од 120 pg/ml [93, 94]. Болесници који се лече редовном хемодијализом имају дефицит витамина C због смањеног дијетског уноса (свеже воће и поврће поред витамина C садржи и значајну количину калијума) и његовог уклањања у току сеансе хемодијализе (мала молекулска маса -  $MW = 176.1 Da$ , у малом проценту се везује за протеине плазме -  $PB = 25\%$ , хидросолубилан витамин) [95, 96]. У току сеансе хемодијализе уклони се од 100-300 mg витамина C (концентрација витамина C после сеансе хемодијализе смањи се за 30-50%) [95, 96]. Нормална концентрација витамина C у серуму износи 30-60  $\mu$ mol/l, а болесници који се лече редовном хемодијализом често имају тежак недостатак витамина C (концентрација витамина C у серуму < 10  $\mu$ mol/l) и захтевају супституцију овог витамина. Резултати до сада учињених испитивања показују да орална доза витамина C код болесника који се лече редовном хемодијализом треба да износи 100-200 mg/дан, а ако се примењује *i.v.* доза треба да износи 300-500 mg, 3 x недељно, после сваке сеансе хемодијализе, уз одговарајући мониторинг за рано откривање системске оксалозе [95, 96].



Системска оксалоза се манифестује таложењем кристала оксалата у ретини, кожи, зглобовима и интерстицијуму миокарда [95, 96]. Интравенска примена витамина *C* смањује концентрацију феритина и прозапаљенских медијатора у серуму, и смањује резистенцију на дејство еритропоетина болесника који се лече редовном хемодијализом [95, 96]. Просечна месечна доза фолне киселине код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом износила је  $153.75 \pm 23.52 \text{ mg}$ , витамина *B12*  $45.48 \pm 5.88 \mu\text{g}$  (просечан месечни број ампула *Beviplex*-а  $11.37 \pm 1.47$ ), а сви испитивани болесници су *i.v.* примали једну ампулу витамина *C* недељно (1 x недељно,  $500 \text{ mg/недељно}$ ). Нормална концентрација фолне киселине и витамина *B12* у серуму спречавају развој анемије и хиперхомоцистеинемije код болесника који се лече редовном дијализом [97]. Суплементација витамина *B12* је удружена са смањењем просечне дозе еритропоетина, потребне за одржавање циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном дијализом [97]. Болесници који се лече редовном дијализом често имају смањену концентрацију слободног *L*-карнитина у серуму, а то за последицу може да има слабост скелетних мишића, грчеве мишића у току сеансе хемодијализе, смањење ејекционе фракције леве коморе срца и резистенцију на дејство еритропоетина [98-100]. *L*-карнитин се користи се за лечење и превенцију анемије резистентне на дејство еритропоетина (анемија која захтева велике дозе еритропоетина), слабости попречно-пругасте мускулатуре, код болесника са грчевима мишића и хипотензијом у току сеансе хемодијализе [98-100]. Клиничка испитивања показују да примена *L*-карнитина код болесника који се лече редовном хемодијализом статистички значајно повећава концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно смањује дозу еритропоетина у односу на болеснике који нису примали *L*-карнитин [98-100].

У последњој деценији значајно се повећао број болесника који се лече *online* хемодијафилтрацијом - *OL-HDF* (енгл. *OnLine Hemodiafiltration - OL-HDF*). Хемодијафилтрација обезбеђује оптималну контролу анемије. Она боље уклања уремијске токсине средње молекулске масе који блокирају еритропоезу у костној сржи у односу на стандардну хемодијализу. Такође, смањује инфламацију и повећава расположивост гвожђа за процес еритропоезе (поправља „функционални недостатак“ гвожђа) и смањује деструкцију црвених крвних ћелија у циркулацији [101]. Резултати овог истраживања су

показали да болесници који се лече хемодијафилтрацијом имају статистички значајно већу: концентрацију хемоглобина у крви, вредност хематокрита и параметара адекватности дијализе, као и статистички значајно мању концентрацију *CRP*-а и феритина у серуму, у односу на болеснике који се лече редовном хемодијализом. Овакви резултати су у складу са резултатима до сада учињених истраживања, у којима је такође показано да болесници који се лече хемодијафилтрацијом имају статистички значајно већу количину хемоглобина у крви и већу вредност хематокрита у односу на болеснике који се лече конвенционалном хемодијализом [101, 102]. Између испитиваних група испитаника није било статистички значајне разлике у просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индексу резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, што указује да болесници који се лече редовном хемодијализом захтевају већу дозу еритропоетина за остваривање циљне вредности хемоглобина и на могућност постојања резистенције на дејство еритропоетина. Већа концентрација хемоглобина у крви и хематокрита може бити последица бољег уклањања уремијских токсина средње молекулске масе у току сеансе хемодијафилтрације, укључујући и блокаторе еритропоезе као што су хепцидин (25-хепцидин, медијатори инфламације). Резултати клиничке студије *REDERT* показују да *online* хемодијафилтрација статистички значајно смањује инфламацију, оксидативни стрес, концентрацију  $\beta_2$ -микроглобулина и хепцидина у серуму, као и резистенцију на дејство еритропоетина у односу на болеснике који су лечени „*low-flux*“ бикарбонатном хемодијализом [101, 102]. Између концентрације 25-хепцидина и концентрације феритина у серуму постоји статистички значајна позитивна корелација. Смањење концентрације 25-хепцидина у серуму за последицу има смањење резистенције на дејство еритропоетина и оптималну контролу анемије. Резултати клиничке студије *CONTRAST* (енгл. *CON*vective *TR*Ansport *S*tudy) показују да *online* хемодијафилтрација са ултрачистим раствором за дијализу смањује инфламацију у поређењу са конвенционалном/стандардном хемодијализом и да нема утицаја на концентрацију албумина у серуму [101, 102]. Болесници који се лече *online* хемодијафилтрацијом у временском периоду од три до шест месеци имају статистички значајно мању концентрацију *CRP*-а и интерлеукина 6 (*IL-6*) у серуму у односу на болеснике који се лече стандардном бикарбонатном „*low-flux*“ хемодијализом [99, 100]. Хемодијафилтрација обезбеђује и бољу контролу хиперфосфатемије (фосфат се значајно

уклања у току сеансе хемодијафилтрације). Хиперфосфатемија је фактор ризика за развој анемије код болесника који се лече методама за замену функције бубрега. Повећана концентрација фосфата у серуму смањује синтезу калцитриола, апсорпцију калцијума из гастроинтестиналног тракта, повећава концентрацију паратхормона у серуму и на тај начин индиректно доприноси развоју анемије [101, 102]. Између испитиваних група болесника није утврђена статистички значајна разлика у концентрацији фосфата у серуму. Испитивани болесници су углавном лечени „*high-flux*“ стандардном хемодијализом, а до сада учињена истраживања су поредила *online* хемодијафилтрацију и стандардну бикарбонатну „*low-flux*“ хемодијализу [101, 102]. Испитивани болесници који су се лечили *online* хемодијафилтрацијом у временском периоду дужем од три месеца имају статистички значајно већи *Kt/V* индекс, што указује да се овим конвективним модалитетом дијализе боље уклањају уремијски токсини мале и средње молекулске масе у односу на бикарбонатну „*low-flux*“ хемодијализу [101-103]. Болесници који се лече редовном хемодијализом са „*high-flux*“ мембранама имају стабилну циљну концентрацију хемоглобина у крви, у односу на болеснике који се лече хемодијализом са „*low-flux*“ мембранама [104]. Резултати клиничке студије *ESHOL* су показали да болесници који се лече *online* хемодијафилтрацијом, са волуменом конвекције већим од 23 литара по сесији имају статистички значајно већу стопу преживљавања у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [105-109].

Дијализа са полисулфонском мембраном која садржи витамин *E* статистички значајно смањује резистенцију на дејство еритропоетина и обезбеђује бољу контролу анемије код болесника који се лече редовном дијализом, у односу на стандардну дијализу [110-113]. Полисулфонске мембране које садрже витамин *E* имају антиоксидативно дејство, смањују липидну пероксидацију и блокирају стварање слободних радикала кисеоника (смањују оксидативни стрес). Поред антиоксидативног дејства, ове мембране смањују концентрацију медијатора инфламације (антиинфламаторно дејство), а све то за последицу има спречавање развоја кардиоваскуларних болести, мању резистенцију на дејство еритропоетина и бољу контролу анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом [110-113]. Резултати спроведених клиничких студија показују, да шест месеци након лечења дијализом са полусулфонским мембранама које садрже витамин *E* долази до статистички значајног повећања концентрације хемоглобина у крви, смањења

индекса резистенције на дејство еритропоетина, смањења концентрације C-реактивног протеина, интерлеукина-1 и интерлеукина 6 у серуму, концентрације *oxLDL* липопротеина у серуму, у односу на болеснике који су се лечили редовном дијализом, са полисулфонским мембранама које не садрже витамин *E* [110-113].

Ренин-ангиотензин систем - *RAS* (енгл. *Renin-Angiotensin-System* - *RAS*) има примарну улогу у хомеостази кардиоваскуларног система и артеријског крвног притиска. Међутим, овај систем има значајну улогу и у хематопоези [114-117]. Блокатори конвертазе ангиотензина 1 и блокатора рецептора за ангиотензин *II* су лекови прве линије за лечење хипертензије код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом (65% испитиваних болесника користи блокаторе ренин-ангиотензин система). У нежељена дејства примене блокатора *RAS*-а спада и анемија. Тачан механизам развоја анемије и резистенције на дејство еритропоетина за лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом није у потпуности јасан [114-117]. У потенцијалне механизме утицаја блокатора конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 спадају: смањено стварање ангиотензина *II* (ангиотензин *II* стимулише пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у кстној сржи, али такође, стимулише и секрецију ендогеног еритропоетина), повећана концентрација тетрапептида *acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* - *AcSDKP*, за који је доказано да блокира пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у *S1* фази ћелијског циклуса [114-117]. Резултати овог истраживања су у складу са резултатима других аутора, који такође нису показали да блокатори конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатори рецептора за ангиотензин 2 у препорученим дозама за лечење артеријског крвног притиска статистички значајно утичу на лечење анемије код болесника који се налазне на хроничном програму хемодијализе [114, 115]. Међутим, има истраживања у којима је утврђено да блокатори конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатори рецептора за ангиотензин *II* статистички значајно утичу на погоршање анемије код болесника који се лече редовном дијализом [116, 117]. Болесници са индексом резистенције на дејство еритропоетина -  $EHR1 \geq 16.49$  у статистички значајно већем броју узимају *ACEi/ARB*, у односу на болеснике без резистенције на дејство еритропоетина ( $EHR1 \geq 16.49$ ) [117]. Добро контролисане рандомизирани клиничке студије треба прецизније да дефинишу место и улогу блокатора конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 у развоју и

погоршању анемије у популацији болесника који користе процедуру хемодијализе [114-117].

## **7. ЗАКЉУЧЦИ РАДА**

Из ове једногодишње студије испитивања лечења анемије код болесника који се лече редовном дијализом проистичу следећи закључци.

Преваленција анемије ( $Hb < 100 \text{ g/l}$ ) код болесника који се лече редовном дијализом, препаратима краткоделујућег и дугоделујућег еритропоеина и препаратима *i.v.* гвожђа износи 50%.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно мању концентрацију албумина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно мању концентрацију калцијума у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно мању концентрацију магнезијума у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већу концентрацију C-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Преваленца апсолутног дефицита гвожђа код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом износи 4.17%, а преваленца функционалног дефицита гвожђа такође 4.17%.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно мању концентрацију гвожђа у серуму и укупни капацитет везивања гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно већу концентрацију феритина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већу просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већи индекс резистенције дугоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно већи индекс резистенције краткоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Преваленција микроинфламације код болесника који се лече редовном дијализом износи 50%.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви и мању вредност хематокрита, у односу на болеснике без микроинфламације.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно мању концентрацију гвожђа у серуму, мању сатурацију трансферина гвожђем и статистички значајно већу концентрацију феритина у серуму у односу на болеснике без микроинфламације. Микроинфламација је фактор ризика за развој функционалног недостатка гвожђа код болесника који се лече редовном дијализом.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом захтевају статистички значајно већу просечну месечну дозу краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, у односу на болеснике без микроинфламације.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају статистички значајно већи индекс резистенције краткоделујућег и високо статистички значајно индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина. Микроинфламација је фактор ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно већу концентрацију алкалне фосфатазе у серуму, у односу на болеснике без микроинфламације.

Преваленца недостатка витамина *D* (витамин *D* < 20 ng/ml) код болесника који се лече редовном дијализом износи 75.83% .

Преваленца тешког недостатка витамина *D* код болесника који се лече редовном дијализом износи 24.17%.

Преваленца тешког облика секундарног хиперпаратиреоидизма код болесника који се лече редовном дијализом износи 14.17%.

Болесници који се лече редовном дијализом са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно нижу концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно нижи хематокрит, у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 ng/ml и концентрацијом већом од 20 ng/ml. Тежак дефицит витамина *D* је фактор ризика за развој анемије код болесника који се лече редовном дијализом. Болесници са тешким дефицитом витамина *D* захтевају већу дозу краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина за постизање циљне вредности хемоглобина у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму већом од 10 ng/ml.

Болесници који се лече дијализом са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно већу концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 ng/ml и концентрацијом већом од 20 ng/ml. Тежак дефицит витамина *D* је фактор ризика за развој микроинфламације код болесника који се лече редовном дијализом.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно мању концентрацију укупних протеина и албумина у серуму, и укупни капацитет везивања гвожђа у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 ng/ml и концентрацијом већом од 20 ng/ml.



Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају статистички значајно мањи индекс адекватности хемодијализе - *Kt/V* индекс и *URR* индекс у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*.

Болесници који се лече редовном дијализом са хиперфосфатемијом имају високо статистички значајно већи производ солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ ) и концентрацију интактног паратхормона у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму.

Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно мању просечну количину хемоглобина у еритроциту и статистички значајно већу просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму.

Болесници који се лече редовном хемодијализом имају високо статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви, вредност параметара адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс *spKt/V* индекс, *URR* индекс), статистички значајно мању вредност хематокрита (*Hct*), као и статистички значајно већу: концентрацију феритина у серуму, *C*-реактивног протеина и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике који се лече редовном хемодијафилтрацијом.

Блокатори конвертазе ангиотензина I и/или блокатори рецептора за ангиотензин II немају статистички значајног утицаја на развој анемије код болесника који се лече редовном дијализом.

## **8. ЛИТЕРАТУРА**

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 2-7.
2. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
3. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-tradicional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10(3): 95-102.
4. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 53(9-10): 674-80
5. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
6. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
7. Poskurica M. Osnovni principi hemodijalize. *Medicus* 2001; 2(2): 15-20.
8. Ward RA. Ultrapure Dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489-97.
9. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 56-9.
10. Glorieux G, Neiryneck N, Veys N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 4010-21.
11. Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2(1): 11-9.
12. The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 7-109.
13. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(5): 884-930.
14. Mees EJD. Adequacy of Dialysis: An Inadequately Applied Concept. *Dial Transplant* 2004; 33(11): 738-46.
15. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and Water Quality. *Semin Dial* 2013; 26(4): 427-38.
16. Tattersal JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3): 542-50.
17. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1108-16.
18. Aslam S, Saggi SJ, Salifu M, Kosmann RJ. Online measurement of hemodialysis adequacy using effective ionic dialysance of sodium-A review of its principles, applications, benefit, and risk. *Hemodialysis Int* 2017; DOI:10.1111/hdi.12623.

19. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, et al. High-Volume Postdilution Hemodiafiltration Is a Feasible Option in Rutine Clinical Practice. *Artif Organs* 2015; 39(2): 142-9.
20. Chapdelaine I, De Roij van Zuijewijn CLM, Mostovaya IM, Levesque R, Davenport A, Blankestijn PJ, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J* 2015; 8(2): 191-8.
21. De Roij van Zuijewijn CLM, Chapdelaine I, Nube MJ, Blankestijn PJ, Bots ML, Konings CJAM, et al. Achieving high concentration volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J* 2017; 10(6): 804-12.
22. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Heparin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif* 2018; 45(1-3): 139-46.
23. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
24. European Best Practice Guidelines for the management of Anaemia in patients with Chronic Renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
25. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Novel aspects of erythropoietin response in renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 40-4.
26. Tang DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 35-9.
27. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, et al. Contribution of anaemia to progression of renal disease : a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
28. Rossert JA, Fouqueray B, Boffa J. Anemia Management and the Delay of Chronic Renal Failure Progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(Suppl 2): 173-7.
29. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 35-8.
30. European Best Practice Guidelines for the management of Anaemia in patients with Chronic Renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
31. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
32. Besarab A, Hörl WH, Silverberg DS. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. *The Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 22-33.
33. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(6): 400-23.
34. Lacson E, Levin NW. C-Reactive Protein and End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438-48.
35. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 160-4.

36. Galle J, Seibold S, Wanner C. Inflammation in Uremic Patients: What Is the Link? *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(2): 65-75.
37. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 77-80.
38. Ward RA. Ultrapure Dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489-97.
39. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Nephrology* 2006; 11(1): 36-41.
40. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 56-9.
41. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 864-8.
42. Ronco C, Bowry S, Tetta C. Dialysis Patients and Cardiovascular Problems: Can Technology Help Solve the Complex Equation? *Blood Purif* 2006; 24(1): 39-45.
43. Moorthi RN, Moe SM. CKD-Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(6): 1022-36.
44. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913-21.
45. Wolf M. Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9): 1427-35.
46. Gupta D, Brietzke S, Hayden MR, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Phosphate Metabolism in Cardiorenal Metabolic Disease. *Cardiorenal Med* 2011; 1(4): 261-70.
47. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): 1-201.
48. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): 1-130.
49. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(1): 1-59.
50. Cozzolino M, Kettler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 899-905.
51. Afsar B, Agca E, Turk S. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet or paricalcitol: Cinacalcet, Paricalcitol and ESA resistance. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(11): DOI: 10.1002/jcph.556.
52. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Capuano I, Migliaccio S, Andreucci M, et al. Effect of Paricalcitol vs Calcitriol on Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Trial. *PloS ONE* 2015; 10(3): e0118174.
53. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients of hemodialysis. *Presse Med* 2017; doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.014.

54. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 35-9.
55. Fishbane S, Mathew A, Vatiri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 255-9.
56. Wish JB, Arnoff GR, Bacon BR, Brugnara C, Eckardt KU, Ganz T, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is to Tell? *Am J Nephrol* 2018; 47(1): 72-83.
57. Berns JS. Interpretation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines for iron therapy: commentary and emerging evidence. *Clin Kidney J* 2017; 10(Suppl 1): 3-8.
58. Roger SD. Practical considerations for iron therapy in the management of anemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10(Suppl 1): 9-15.
59. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 83-92.
60. Li X, Kshirsagar AV, Brookhart MA. Safety of intravenous iron in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 93-103.
61. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients of hemodialysis. *Presse Med* 2017; doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.014.
62. Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy. A critical evaluation. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 125-31.
63. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16(Suppl 7): 25-8.
64. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old non functioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 49-54.
65. Locatelli F, Vecchio LD, Andrulli S. Dialysis: its role in optimizing recombinant erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 29-35.
66. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 111-4.
67. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Heparin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif* 2018; 45(1-3): 139-46.
68. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.
69. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old non functioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 49-54.
70. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(5): 865-9.

71. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* 2003; 16(4): 461-6.
72. Macdougall IC, Roger SD, De Francisco A, Goldsmith DJA, Schellekens H, Ebberts H, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int* 2012; 81(8): 727-32.
73. Kim YL, Kim H, Kwon YE, Ryu DR, Lee MJ, Park KS, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *YMJ* 2016; 57(5): 1159-64.
74. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Russo R, Cozzolino M. Renal anemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1672-7.
75. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(4): 373-8.
76. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9(4): 328.
77. Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, Rasgon SA, Yang PS. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol* 2011; 24(1): 98-105.
78. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1801-10.
79. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and Cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(1): 139-56.
80. Afsar B, Turk S, Agca E. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet or paricalcitol: Cinacalcet, Paricalcitol and ESA resistance. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(11): 1280-5.
81. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2015; 39(1): 84-92.
82. De Oliveira Junior WV, de Paula Sabino, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37(2): 255-63.
83. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2009; 13(2): 222-34.
84. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 21-4.
85. Mousavi SSB, Shahbazian H, Tamadon MR. Association of secondary hyperparathyroidism with anemia in patients with end-stage renal disease; a review on current knowledge. *J Parath Dis* 2016; 4(2): 48-53.

86. Khan AM. Hyperparathyroidism as a Predictor of Erythropoietin Resistance in Chronic Kidney Disease. *Int J Med Pharm* 2017; 5(2): 1-7.
87. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.
88. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Hyperphosphatemia-the risk factor for adverse outcome in maintenance hemodialysis patients. *J Med Biochem* 2012; 31(3): 239-45.
89. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Ren Replacement Therapy* 2017; 3: 13. DOI 10.1186/s41100-017-0094-y.
90. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1453-64.
91. Fusaro M, Dangelo A, Naso A, Frigo AC, Miozzo D, Gallieni M, Calo LA. Treatment with Calcimimetic (Cinacalcet) Alters Epoetin Dosage Requirements in Dialysis Patients: Preliminary Report. *Ren Fail* 2011; 33(7): 732-5.
92. Bamgbola OF. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(5): 464-74.
93. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MG, Fernandes AP, Dusse LMSA, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Braz J Hematol Hemotherapy* 2015; 37(3): 190-7.
94. Sarvari R, Naseri M, Esmaeeli M, Azarfar A. Serum Folate and Vitamin B12 in Hemodialysis Patients: Is There any Correlation with Plasma Homocysteine Levels? *J Ped Nephrol* 2014; 2(4): 140-6.
95. Handelman GJ. Vitamin C deficiency in dialysis patients - are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 328-31.
96. Zhang KY, Zuo L. Vitamin C supplementation in patients on maintenance dialysis. *W J Clin Urol* 2014; 3(3): 344-50.
97. Saifan C, Samarneh M, Shtaynberg N, Nasr R, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Treatment of confirmed B12 deficiency in hemodialysis patients improves Epogen® requirements. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2013; 6(1): 89-93.
98. Ahmad S. L-Carnitine in Dialysis Patients. *Semin Dial* 2001; 14(3): 209-17.
99. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-Carnitine Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 708-14.
100. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 1): 116-22.
101. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, Der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 86(2): 423-32.
102. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online hemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agents (ESA) resistance in



- comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(4): 682-9.
103. Bowry SK, Gatti E. Impact of Hemodialysis Therapy on Anemia of Chronic Kidney Disease: The Potential Mechanisms. *Blood Purif* 2011; 32(2): 210-9.
  104. He L, Chen X, Liu H, Chen X, Peng X, Peng Y. Effect of dialysis dose and membrane flux on hemoglobin cycling in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2015; 19(2): 263-9.
  105. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Foraster A, et al. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalonian prospective randomized study. *J Nephrol* 2011; 24(2): 196-202.
  106. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 487-97.
  107. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 192-202.
  108. Magduell F, Moreso F, Mora-Macia J, Pons M, Ramos R, Carreras J, et al. ESHOL study reanalysis: All-cause mortality considered by competing risk and time-dependent covariates for renal transplantation. *Nefrologia* 2016; 36(2): 156-63.
  109. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Locatelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(6): 978-84.
  110. Andrulli S, Di Filippo S, Manzoni C, Stefanelli L, Floridi A, Galli F, Locatelli F. Effect of synthetic vitamin E-bonded membrane on responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(1): 82-9.
  111. Panichi V, Rosati A, Paoletti S, Ferrandello P, Migliori M, Beati S, Bernabini G, et al. A vitamin E-coated polysulphone membrane reduces serum levels of inflammatory markers and resistance to erythropoietin-stimulating agents in hemodialysis patients: results of a randomized cross-over multicenter trial. *Blood Purif* 2011; 32(1): 7-14.
  112. Yang SK, Xiao L, Xu B, Xu XX, Liu FY, Sun L. Effects of vitamin E-coated dialyzer on oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2014; 36(5): 722-31.
  113. D'Arrigo G, Baggetta R, Tripepi G, Galli F, Bolignano D. Effects of Vitamin E-Coated versus Conventional Membranes in Chronic Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif* 2017; 43(1-3): 101-22.
  114. Abu-Alfa AK, Cruz D, Parazella MA, Mahnensmith RL, Simon D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6): 1076-82.
  115. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. *Kidney Int* 2001; 60(5): 1910-6.

116. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MDG, Fernandes AP, Dusse LMSA, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37(3): 190-7.
117. Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness Among Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Nephrourol Mon* 2017; 9(3): e45003.

## **9. ДОДАТАК**

## 9.1. Скраћенице

AAMI - *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*

ACEi - блокатори конвертазе ангиотензина I

AcSDKP - *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* тетрапептид

Alb - албумин

ALP - алкална фосфатаза

APTT - активирано парцијално тромбoplastинско време

ARB - блокатори рецептора за ангиотензин II

CaSR - рецептори осетљиви на калцијум

CIS - супстанције које подстичу стварање цитокина

CKD - хронична болест бубрега

CONTRAST - *CONvective TRANsport Study*

CREATE - *Cardiovascular Risk reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta*

CRP - C - реактивни протеин

CVK - централни венски катетер за хемодијализу

DDE - дугоделујући еритропоетин

EBPG - *European Best Practice Guidelines*

EHRI - индексом резистенције на дејство еритропоетина

EMA - *European Medicine Agency*

EPO - еритропоетин

ERGO - ергокалциферол

F - концентрација феритина у серуму

Hb - хемоглобин

Hct - хематокрит

HD - хемодијализа

HDF - хемодијафилтрација

HIF-1 $\alpha$  - *Hypoxic-Inducible Factor-1 $\alpha$*

HIT - *Heparin Induced Thrombocytopenia*

IHD - *Intermittent Hemodialysis*

IFN- $\gamma$  - интерферон гама

IL-6 - интерлеукин 6

iPTH - интактни паратхормон

JGF - јачина гломерулске филтрације

KDE - краткоделујући еритропоетин

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LAL - *Limulus-Amebocyte-Lysate* тест

LIC - *Liver Iron Concentrations*

LMWH - *Low Weight Molecular Heparin*

LPS - липополисахарид  
NKF-DOQI - *National Kidney Foundation Dialysis Outcome and Quality Initiative*  
nPCR - *Normalized Protein Catabolic Rate*  
OL-HDF - *OnLine Hemodiafiltration*  
PRCA - *Pure Red-Cell Aplasia*  
rHuEPO - рекомбинантни хумани еритропоетин  
SAE - *Serious Adverse Events*  
TAC - *Time Average Concentration*  
TIBC - укупни капацитет везивања гвожђа  
TMP - трансмембрански притисак  
TNF- $\alpha$  - фактор туморске некрозе  
TSAT - засићење трансферина гвожђем  
UIBC - слободни капацитет везивања гвожђа

## 9.2. Фактори за конверзију

Параметар	Конвенционалне јединице	Фактор конверзије	Јединице SI система
Глукоза	70-110 <i>mg/dl</i>	0.05551	3.9-6.1 <i>mmol/l</i>
Креатинин	0.6-1.4 <i>mg/dl</i>	88.4	59-120 $\mu\text{mol/l}$
Уреа	8.0-18.0 <i>mg/dl</i>	0.357	3.0-6.5 <i>mmol/l</i>
Калцијум	8.8-10.3 <i>mg/dl</i>	0.2495	2.2-2.58 <i>mmol/l</i>
Фосфат	2.5-5.0 <i>mg/dl</i>	0.3229	0.80-1.70 <i>mmol/l</i>
<i>iPTH</i>	9.4-64.2 <i>pg/ml</i>	0.106	1.0-6.8 <i>pmol/l</i>

*iPTH* - интактни паратхормон

## БИОГРАФИЈА

Др Недим Хамзагић рођен је у Тутину 1987. године, где је са одличним успехом завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 2005. године, а дипломирао 2011. године. Од 2012. године ради у Служби за хемодијализу у Дому здравља Тутин, где тренутно обавља функцију начелника Службе. Од 2016. године ради и као професор у Средњој медицинској школи у Тутину, на предмету анатомија са физиологијом.

Школске 2013/2014. године уписао је Академске докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на изборном подручју Експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија. Фебруара 2017. године положио је усмени докторски испит. Тема докторске дисертације под називом „Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе“, прихваћена је децембра 2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Члан је Лекарске коморе Србије *ЛКС*, Удружења нефролога Србије *УНС*, Европског удружења нефролога *ЕРА-ЕДТА*.

## БИБЛИОГРАФИЈА

1. Хамзагић Н, Анђелковић М, Станојевић Пирковић М, Чановић П, Игњатовић В, Петровић Д. Influence of secondary hyperparathyroidism in management anemia in patients on regular hemodialysis. Војносанит преглед 2018; DOI: 10.2298/VSP17121907H. (M23)
2. Хамзагић Н, Анђелковић М, Станојевић Пирковић М, Чановић П, Игњатовић В, Петровић Д. Influence of microinflammation in management anemia in patients on regular hemodialysis. Ser J Exp Clin Res 2018; DOI: 10.2478/sjescr-2018-0041. (M51)
3. Хамзагић Н, Николић Т, Поповић Јовичић Б, Чановић П, Јаховић С, Петровић Д. Acute kidney damage: definition, classification and optimal time of hemodialysis. Ser J Exp Clin Res 2017; DOI: 10.1515/sjescr-2017-0050. (M51)
4. Раковић И, Поповска Јовичић Б, Букоњић А, Петровић С, Чановић П, Хамзагић Н. The analysis of risk factors and clinical - Demographic characteristics of patients with clostridium difficile infection as well as the outcome of their. Ser J Exp Clin Res 2016; 17(2): 139-43. (M51)
5. Чановић П, Вранић А, Петровић С, Раковић И, Поповска Јовичић Б, Хамзагић Н. Analysis of clinical, haematological and biochemical parameters in patients with infectious mononucleosis. Ser J Exp Clin Res 2015;16(4): 291-5. (M51)
6. Танасковић М, Јанковић С, Одаловић Б, Хамзагић Н. Reasons for Inadequate Vaccination after Splenectomy. Acta Fac Med Naiss 2015; 32(4): 279-86. (M51)



# ПРИЛОГ

## 8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

### УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број - РБ:**

**Идентификациони број – ИБР:**

**Тип документације - ТД:** Монографска публикација

**Тип записа - ТЗ:** Текстурална штампа

**Врста рада - ВР:** Докторска дисертација

**Аутор - АУ:** Недим Хамзагић

**Ментор/коментор - МН:** Др сци. мед. Дејан Петровић, ванредни професор

**Наслов рада - НР:** Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе

**Језик публикације - ЈП:** Српски (ћирилица)

**Језик извода - ЈИ:** Српски / Енглески

**Земља публиковања - ЗП:** Република Србија

**Уже географско подручје - УГП:** Шумадија

**Година - ГО:** 2019

**Издавач - ИЗ:** Ауторски репринт

**Место и адреса - МС:** Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија

**Физичи опис рада - ФО:** 9 поглавља, 126 страна, 41 табела, шема 4, 117 референци

**Научна област - УДК:** Медицина

**Научна дисциплина - ДИ:** Интерна медицина

**Предметна одредница/кључне речи – ПО:** Анемија, микроинфламација, секундарни хиперпаратиреоидизам, хронична бубрежна болест

**Чува се – ЧУ:** У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**Важна напомена - ВН:** Нема

## **Извод - ИД:**

Анемија је честа компликација код болесника на хемодијализи. На лечење анемије утичу: недостатак гвожђа, недовољна доза еритропоетина, микроинфламација, недостатак витамина D, повећана концентрација iPTH и неадекватна хемодијализа. У остале узроке анемије код ових болесника спадају: губитак крви (окултно гастроинтестинално крварење због уремијског гастритиса, стварање крвних угрушака у вантелесној циркулацији, честа узорковања крви за лабораторијске анализе.

Рад је имао за циљ да утврди преваленцу циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом, утврдити преваленцу „апсолутног,, и „функционалног“ недостатка гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом. Рад је имао за циљ да утврди преваленцу микроинфламације, као и да испита њен утицај на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, витамин D, адекватност хемодијализе и дозу еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом. Да утврди преваленцу недостатка витамина D, као и да испита његов утицај на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, микроинфламацију, малнутрицију, адекватност хемодијализе и дозу еритропоетина.

Испитивање је укључило 120 болесника који се лече у Клиничком центру у Крагујевцу. На основу параметра инфламације CRP болесници су подељени у две групе:  $CRP \leq 5.0 \text{ mg/l}$ ,  $CRP > 5.0 \text{ mg/l}$ . За статистичку анализу коришћени су: Колмогоров Смирнов тест, Студент-ов Т тест, *Mann-Whitney U* тест. На основу вредности витамина D болесници су подељени у три групе:  $[25(OH)D] < 10 \text{ ng/ml}$ ,  $[25(OH)D]$  од 10-20 ng/ml,  $[25(OH)D] > 20 \text{ ng/ml}$ .

Преваленца микроинфламације код болесника који се лече редовном хемодијализом износи 50%. Болесници са микроинфламацијом ( $CRP > 5.0 \text{ mg/l}$ ) имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) мању: концентрацију хемоглобина у крви, хематокрит, просечну количину и средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту, концентрацију гвожђа у серуму и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) мање засићење трансферина гвожђем. Ови болесници имају и високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу посечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина, индекс резистенције дугоделујућег еритропоетин, као и статистички значајно ( $p < 0.05$ ) већу концентрацију феритина у серуму и индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, у односу на болеснике без микроинфламације ( $CRP \leq 5.0 \text{ mg/l}$ ). Преваленца смањене  $[25(OH)D]$  у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом износи 75.83%, а преваленца тешког недостатка витамина D 24.17%. Болесници са тешким дефицитом витамина D у серуму ( $[25(OH)D] < 10 \text{ ng/ml}$ ) имају статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви, хематокрита, концентрацију укупних протеина и албумина у серуму.

**Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП:** 27.12.2017. године

**Датум одбране - ДО:**

**Чланови комисије - КО:**

1. Доц. др Светлана Ђукић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.
2. Проф. др Марко Фолић - ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.
3. Доц. др Мирјана Мијушковић - доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

## 8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

### UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

### FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

**Accession number - ANO:**

**Identification number - INO:**

**Documentation type - DT:** Monographic publication

**Type of record - TR:** Textual printed material

**Contents code - CC:** Ph. D. Thesis

**Author - AU:** Nedim Hamzagić

**Menthor/co-mentor – MN:** Assoc. professor Dejan Petrović, M.D. Ph.D.

**Title - TI:** Evaluating the influence of microinflammation and secondary hyperparathyroidism in curing anemia in patients on chronich hemodialysis program

**Language of text - LT:** Serbian / Cyrillic

**Language of abstract:** Serbian / English

**Country of publication - CP:** Republic of Serbia

**Locality of publication - LP:** Šumadija

**Publication year - PY:** 2019

**Publisher - PU:** Reprint by autor

**Publication place - PP:** 34 000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69, Republic of Serbia

**Physical description:** 9 chapters, 126 pages, 41 tables, 4 schemes and 117 references

**Scientific field - SF:** Medicine

**Scientific discipline - SD:** Internal medicine

**Subject/key words - SKW:** Anemia, microinflammation, secondary hyperparathyroidism, hronic hemodialysis program

**UDC:**

**Holding data:** Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

**Note - N:** None

## **Abstract - AB:**

Anemia is a common complication on hemodialysis patients. Treatment of anemia is affected by iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, microinflammation, vitamin D deficiency, increased iPTH concentration and inadequate hemodialysis. Other common cause of anemia among these patients is a blood loss due to occult gastrointestinal hemorrhage related to uremic gastritis, extracorporeal thrombosis, frequent blood sampling.

The aim was to determine the prevalence of target concentration of hemoglobin in the blood of patients who are treated with regular hemodialysis, determine prevalence of „absolute“ and „functional“ iron deficiency in patients who are treated with regular hemodialysis. The aim was to determine the prevalence of microinflammation and to examine its effect on hemoglobin concentration in blood, iron status, vitamin D, hemodialysis adequacy, and erythropoietin dose in patients treated with regular hemodialysis. The aim of the study was to find out the prevalence of vitamin D deficiency and to reveal its impact on hemoglobin concentration, iron status, microinflammation, malnutrition, dialysis adequacy and erythropoietin dose.

Study involved 120 patients who are treated at the Clinical Center in Kragujevac. Based on CRP concentration, Patients were divided into two groups:  $CRP \leq 5.0$  mg / l,  $CRP > 5.0$  mg / l. The statistical analysis used: Kolmogorov Smirnov test, Student's T test, Mann-Whitney U test. Based on the value of vitamin D, patients were divided into three groups:  $[25(OH)D] < 10$  ng/ml,  $[25(OH)D] 10-20$  ng/ml,  $[25(OH)D] > 20$  ng/ml.

The prevalence of microinflammation in patients treated with regular hemodialysis is 50%. Patients with microinflammation ( $CRP > 5.0$  mg / l) have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower hemoglobin concentration in blood, hematocrit, average amount and mean hemoglobin concentration in the erythrocyte, iron concentration in the serum, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) lower saturation of transferrin with iron. These patients also have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) higher average monthly dose of long-acting erythropoietin, a long-acting erythropoietin resistance index, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher ferritin concentration in the serum and a short-acting erythropoietin resistance index compared to non-microinflammatory patients ( $CRP \leq 5.0$  mg / l). Hemodialysis patients with severe vitamin D deficiency have lower hemoglobin, lower dialysis adequacy, significant microinflammation, malnutrition, bone metabolism disorders and need higher dose of erythropoietin than patients whose vitamin D is higher than  $[25(OH)D] < 10$  ng/ml. Vitamin D is important risk factor for development of anemia in hemodialysis patients and important factor that can affect treatment of anemia in these patients.

**Accepted by the Scientific Board on - ASB: 27.12.2018.**

**Defended on - DE:**

**Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) – DB:**

1. Assist. Professor Svetlana Djukić - M.D, Ph.D, at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, department of Internal Medicine, president
2. Assoc. Professor Marko Folić - M.D, Ph.D, at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, department of Clinical Pharmacy, member
3. Assist. Professor Mirjana Mijušković - M.D, Ph.D, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy of the University of Defense in Belgrade, department of Internal Medicine, member

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, \_\_\_\_\_ Недим Хамзагић \_\_\_\_\_, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Процена утицаја микроинфламације и секундарног  
хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на  
хроничном програму хемодијализе

која је одбрањена на Факултету медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 10.12.2018. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Недим Хамзагић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена утицаја микроинфламације и секундарног  
хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на  
хроничном програму хемодијализе

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

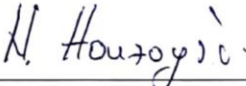
<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

у Крагујевцу \_\_\_\_\_, 10.12.2018. године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

**Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације**

## **ACUTE KIDNEY DAMAGE: DEFINITION, CLASSIFICATION AND OPTIMAL TIME OF HEMODIALYSIS**

Hamzagić N, Nikolić T, Popovska Jovičić B, Čanović P, Jaćović S, Petrović D.. Acute kidney damage: definition, classification and optimal time of hemodialysis. Ser J Exp Clin Res 2017; DOI: 10.1515/sjecr-2017-0050. (M51)

### **ABSTRACT**

Acute damage to the kidney is a serious complication in patients in intensive care units. Causes of acute kidney damage in these patients may be prerenal, renal and postrenal. The most common cause of the development of acute kidney damage in intensive care units is sepsis. For the definition and classification of acute kidney damage in clinical practice, RIFLE, AKIN and KDIGO classification are used. There is a complex cross-link between the acute kidney damage and other organs. Acute damage to the kidneys by complex pathophysiological mechanisms causes acute damage and function disorders of the heart (acute heart failure, acute coronary syndrome, cardiac arrhythmias), brain (whole-body cramps, ischemic stroke, coma), lung (acute damage to the lung, acute respiratory distress syndrome) and liver (hypoxic hepatitis, acute hepatic insufficiency). Significant role in diagnosing of the acute kidney damage have the new biomarkers, color Doppler ultrasound diagnosis and kidney biopsy. Prevention of the development of acute kidney damage in intensive care units includes adequate hemodynamic status of the patient and shutting down the nephrotoxic drugs and agents (radiocontrast agents). Complications of acute kidney damage (hyperkalemia, metabolic acidosis, hypervolemia, and azotemia) are treated by the medicaments, intravenous solutions, and therapy for renal function replacement. In absolute indications for acute hemodialysis fall resistant hyperkalemia, severe metabolic acidosis, resistant hypervolemia and complications of high azotemia. In the absence of an absolute indication, dialysis is indicated for patients in intensive care units at the stage three of AKIN/KDIGO classification, and in some patients with stage 2. The intermittent hemodialysis is applied for haemodynamically stable patients with severe hyperkalemia and hypervolemia. In patients who are hemodynamically unstable, in which there is insufficiency of liver or brain damage have, and indicated are continuous modalities of treatment for renal replacement.

**Key words:** acute kidney injury, definition, classification, renal replacement therapy, hemodialysis, continuous dialysis

## INTRODUCTION

Acute Kidney Injuries - AKI is a common and serious complication in critical patients in intensive care units (incidence of acute kidney damage is 25%) [1, 2]. There are numerous causes of acute kidney damage in these patients: sepsis, abdominal surgery, liver failure, severe weakness of the heart. Organ function disorders, triggered by acute renal damage, play a key role in surviving of critical patients requiring renal replacement therapy. The mortality rate of hemodynamically unstable patients in intensive care units, with shock and insufficiency of multiple organ systems (including acute kidney damage requiring hemodialysis) is high and is 60-80% [1, 2].

### Definition and classification of acute kidney damage

For the diagnosis and assessment of the severity of acute kidney damage, three classifications are used: RIFLE 2004, (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage - RIFLE), AKIN 2007, (AKI Network - AKIN), KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO) [2]. According to the recommendations of RIFLE and AKIN, acute renal impairment is defined as an increase of creatinine concentration in serum by  $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ) over 48 hours, compared to basal creatinine concentration and/or diuresis of less than  $0.5 \text{ ml/kg/h}$  for at least 6h [2]. Based on the KDIGO classification, acute kidney damage is defined as an increase of creatinine concentration in serum by  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) for 48 hours or as an increase of creatinine concentration by  $\geq 1.5$  times compared to basal creatinine concentration in the serum for the previous seven days and/or as a diuresis less than  $0.5 \text{ ml/kg/h}$  for at least 6h, Table 1 [2]. Significant constraints of these three classifications are the definition and assessment of the severity of acute renal damage based on the creatinine concentration in serum (loss of muscle mass, increased concentration of substances affecting analytical measurement of creatinine concentration in serum, impaired renal function, impaired liver function), defining basal creatinine concentration in serum (creatinine concentration in serum just before the episode of acute kidney damage) and decision-making on the initiation of treatment by renal replacement therapy (RIFLE-F, AKIN-3, KDIGO-3). The optimal time for starting a therapy to replace the kidney function in clinical practice is still not clearly and precisely defined (in the absence of absolute indications for hemodialysis) [2]. In patients with liver cirrhosis, acute kidney damage is defined based on the ICA-AKI criteria, Table 2 [3-5]. Acute kidney damage in patients with liver cirrhosis is defined as an increase in creatinine concentration in serum by  $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ) versus basal, over a period of time  $\leq 48$  hours, or as an increase in creatinine concentration in serum by  $\geq 50\%$  relative to basal value [3-5]. The baseline creatinine concentration in serum is precisely defined: creatinine concentration in serum within seven days prior to hospitalization or creatinine concentration in serum over a three month period prior to hospitalization (if there are more measurements of creatinine concentration in the serum, the one nearest to hospitalization is taken), or the creatinine concentration in serum at the time of admission to hospital treatment (if there is no creatinine concentration over a period of three months prior to hospitalization) [3-5]. Type 1 hepatorenal syndrome, as a specific form of acute kidney damage, is defined on the basis of HRS-AKI criteria (Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury - HRS-AKI), Table 3 [3-5]. In patients with liver cirrhosis, creatinine levels in serum overestimates the volume of glomerular filtration due to: loss of muscle mass (reduced creation of creatinine from creatin in muscles), increased creatinine clearance in the proximal

kidney tubule, liver damage, increased serum bilirubin concentration (impact on analytical measurement of concentration of creatinine in serum). All of these factors have as result complicated and delayed diagnosis of acute kidney damage. Pregnancy related acute kidney damage - PR-AKI is defined as creatinine concentration in serum greater than 71  $\mu\text{mol/l}$  in pregnant women in the absence of clinical data for chronic kidney disease (normal creatinine concentration in serum in the third trimester of pregnancy is 62-71  $\mu\text{mol/l}$ ) [6, 7]. The definition and classification of acute renal disease associated with pregnancy is not entirely clear and precisely defined, due to open issues such as: low basal creatinine concentration in serum due to increased glomerular filtration in pregnancy by approximately 50% (adaptive changes in pregnancy), and defining an optimal method for measuring glomerular filtration volume [6, 7].

### **The influence of acute kidney damage on the function of other organs**

Studies show that there is a complex correlation between acute kidney damage and other organs/systems of organs, including the heart, brain, lung, and liver. Knowledge of the pathophysiological mechanisms of the cross-linked association between acute kidney damage and other organs represents a new potential strategy for the treatment of critical patients in intensive care units [8].

#### **Acute damage to the kidneys and heart**

Acute kidney damage can cause acute damage and cardiac dysfunction (acute reno- cardiac syndrome or cardio-renal syndrome, type 3) [9, 10]. Acute damage and heart function disorders include acute heart failure, acute coronary syndrome, cardiogenic shock and cardiac arrhythmias [9, 10]. Mechanisms of the effects of acute kidney damage on acute damage and heart function disorders are divided into two groups: direct and indirect. Direct mechanisms are the result of microinflammatory effects on cardiomyocytes [9, 10]. After acute kidney damage caused by ischemia-reperfusion of the kidneys, there is a reinforced response of systemic and local immune systems that has as result accumulation of neutrophils in the myocardium interstitium (neutrophils amplify the release of free oxygen radicals, proteases and myeloproteases that directly damage the myocardium), increased expression of proinflammatory mediators (interleukin-6 - IL-6, tumor necrosis factor -  $\text{TNF}\alpha$ ) and cardiomyocyte apoptosis [9, 10]. Among indirect mechanisms of the effects of acute kidney damage on the development of acute damage and heart function disorders there are: oliguria and increase in volume of extracellular fluid (volume overload, hypervolemia, hypertension, ascites, intra-abdominal hypertension), electrolyte balance disorder (hyperkalaemia, hyperphosphataemia, hypocalcemia) and development of disorders of cardiac rhythm, acid-base balance disorder (metabolic acidosis) and negative inotropic effect (reduced contractility of the left ventricle) [9, 10]. For the detection of acute damage and disorder of cardiac function it is used the measurement of the concentration of natriuretic peptides (BNP/NT-proBNP) and the troponins (cTnI/cTnT) in serum, and ultrasound of the heart (echocardiography) [9, 10]. Excess liquid in patients (Fluid Overload - FO) is defined as the difference between total uptake and the loss of liquid, divided by the body mass (excess fluid exists if the  $\text{FO} \geq 10\%$ ) [11-13]. For evaluation of the early detection of excess fluid it is used the ultrasound of the lung (estimated fluid in the extravascular lung section - estimation lung congestion), and the inferior vena cava (indirect assessment of central venous pressure) [11-13]. With ultrasound examination of the lungs the vertical hyperecogenics lines are visualised (comet's lungs), and lung congestion is absent if the sum of the comet lungs is less than 5. A mild

degree of congestion of the lungs is present if the sum of the ultrasonic comet lungs = 5-15, moderate degree if the sum = 15-30, and on the difficult level of lung congestion, the sum of ultrasound comet lungs is greater than 30 [11-13]. Through ultrasound examination of the inferior vena cava it is measured: diameter of the inferior vena cava - VCI<sub>d</sub>, the index of the inferior vena cava - VCI<sub>i</sub> (the ratio of the diameter of the inferior vena cava and the patients body surface area - VCI<sub>d</sub>/TP mm/m<sup>2</sup>) and the index of the inferior vena cava collapsibility - VCI<sub>ci</sub> [VCI<sub>ci</sub> = (VCI<sub>exp</sub> - VCI<sub>insp</sub>)/VCI<sub>exp</sub> x 100%]. Euvoemia exists if VCI<sub>ci</sub> = 50-75%, and values of index of collapsibility - VCI<sub>ci</sub> < 50% indicate hypervolemia [12, 13]. Removal of excess liquid is achieved using the Henle's loop diuretics and extracorporeal ultrafiltration techniques. In patients with known resistance to the effect of the Henle's loop diuretic, their continuous intravenous infusion is applied. If there is no response (increase in diuresis) extracorporeal ultrafiltration is administered: Slow Continuous Ultrafiltration - SCUF and isolated/Sequential Ultrafiltration - SUF [9, 10]. Slow continuous ultrafiltration is applied continuously (8h), with a small flow of blood - Q<sub>b</sub> = 50-100 ml/min and the rate of ultrafiltration - Q<sub>uf</sub> = 100-300 ml/h. With isolated/sequential ultrafiltration the flow of the blood is - Q<sub>b</sub> = 200-300 ml/min, and the rate of ultrafiltration - Q<sub>uf</sub> = 500-1000 ml/h (since there is a risk of development of hemodynamic complications) [9, 10].

#### Acute damage to the kidneys and brain

Acute kidney damage can cause acute brain damage [14-16]. Acute brain damage is caused by direct and indirect mechanisms. Direct mechanisms include the accumulation of uremic toxins and microinflammatory conditions, and the most significant indirect mechanisms are the disorder of fluid and electrolyte balance (hypervolemia, hyponatraemia, hypernatraemia), acid-base balance disorder (metabolic acidosis), lack of thiamine, and the effect of kidney function replacement therapy - DABI (Dialysis-Associated Brain Injury - DABI) (a rapid decrease in the urea concentration in the serum, intradialysis hypotension) [14-16]. Quickly reducing the concentration of urea in serum may cause dialysis disequilibrium syndrome which at the basis has the brain edema - DDS (Dialysis Disequilibrium Syndrome - DDS). In order to prevent the development of the disequilibrium syndrome, duration of first hemodialysis should be limited to 2.0-2.5h, the blood flow should be limited to 200 ml/min, and model the sodium concentration in the solution for hemodialysis, depending on the sodium concentration in the serum of the patient (the concentration of sodium in the solution for hemodialysis should not be greater than 10 mmol/l of the sodium concentration in the serum of patient), using a low-flux membrane of low efficiency (coefficient of mass transfer - CoA < 300-600), and the target URR (Urea Reduction Ratio - URR) index should be 0.40 (short-term low-efficiency hemodialysis) [14-16]. In patients with a high risk of developing the disequilibrium syndrome (traumatic brain injury, intracerebral hemorrhage), it should be considered the intravenous administration of mannitol during hemodialysis treatment (1.0 g/kg → increases the serum osmolarity by 8.5-10 mOsm/kgH<sub>2</sub>O) and continuous dialysis modality [14-16]. Intradialysis hypotension causes the ischemia-reperfusion of subcortical white matter of the brain, leukoaraiosis (neuronal loss, demyelination, gliosis), development of stunning of the brain, all of which as result has cognitive dysfunction (significant memory loss) [17, 18].

#### Acute damage to the kidneys and lungs

Respiratory complications are common in patients with acute kidney damage (cardiogenic pulmonary edema, non-cardiac pulmonary edema/acute respiratory distress syndrome, respiratory

failure, which requires mechanical ventilation) [19, 20]. Cardiogenic lung edema in patients with acute renal impairment is due to hypervolemia and metabolic acidosis, and is successfully treated with diuretics of Henle's loop and extracorporeal ultrafiltration. Non-cardiac pulmonary edema/acute respiratory distress syndrome in patients with acute kidney damage is due to increased systemic and local response of the immune system, neutrophil infiltration of lung parenchyma and apoptosis of endothelial and epithelial cells of the lung [19, 20]. An important role in the development of non-arterial edema of the lungs in patients with acute kidney damage has an syndrome of increased permeability of capillars for proteins - CLS (Capillary Leak Syndrome - CLS) [21]. Diagnosis of noncardial pulmonary edema (acute respiratory distress syndrome) is placed on the basis of four criteria: rapid onset, bilateral infiltrates on chest radiography, the normal function of the heart (the filling pressure of the capillars of the lung - PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure - PCWP) is less than 18 mmHg and the ratio of the partial pressure of oxygen in the arterial blood and the oxygen fraction in the inhaled air -  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS), respectively  $< 300$  (Acute Lung Injury - ALI) [22, 23]. Patients with acute kidney and lung damage require mechanical ventilation. Positive pressure ventilation - PPV, with its hemodynamic and nonhemodynamic mechanisms can exacerbate acute kidney damage (kidney hypoperfusion) [22, 23]. In these patients it is recommended the Lung Protective Ventilation Strategy - LPVS with a small breathing/respiratory volume (a volume of 6 ml/kg of ideal body weight), where the plateau pressure at the end of the inhalation should be less than 30 cmH<sub>2</sub>O using the lowest positive pressure at the end of the exale (PEEP = 5-10 cmH<sub>2</sub>O) to achieve satisfactory oxygenation ( $\text{PaO}_2 = 55-80$  mmHg or  $\text{SaHbO}_2 = 88-90\%$ ) [22, 23]. In severe forms of acute respiratory distress syndrome (severe hypoxemia:  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 80$  mmHg, uncompensated hypercapnia:  $\text{pH} < 7.20$ ); the therapy is indicated for extracorporeal removal of carbon dioxide -  $\text{CO}_2$  - ECCO<sub>2</sub>R [24, 25].

#### Acute damage to the kidneys and liver

In a prerenal type of acute kidney damage, a reduced effective arterial volume can cause Hypoxic Hepatitis – HH [26, 27]. Hypoxic hepatitis is characterized by a sudden, substantial and a transient increase of aminotransferases in the serum, as a result of reduced flow and utilization of oxygen by the hepatocytes of the liver [26, 27]. The most important predisposing clinical conditions for the development of hypoxic hepatitis are: heart failure (liver congestion), septic shock, pre-renal type of acute kidney damage and respiratory insufficiency. The incidence of hypoxic hepatitis in intensive care units is 2.5-10%, and pathophysiology is multifactorial and includes: blood stasis in the hepatic veins, reduced blood flow through the liver, the whole body hypoxia, decreased supply of oxygen to the hepatocytes, reduced utilization of oxygen by hepatocytes, ischemia - liver reperfusion, increased central venous pressure and increased intra-abdominal pressure [26, 27]. The main clinical manifestations of hypoxic hepatitis are: pain under the right chest arch, hepatomegaly, increased aminotransferase concentrations in the serum and the most significant complications are: spontaneous hypoglycemia, respiratory failure due to hepatopulmonary syndrome and hepatic insufficiency (increased ammonia concentration in serum) [26, 27]. Diagnosis of HH is set on the basis of three criteria: a significant increase of aminotransferase in the serum ( $\geq 20$  times compared to the upper normal limit), the presence of one of the predisposing clinical conditions (acute cardiac, circulatory and respiratory insufficiency), the absence of other possible causes of necrosis of liver cells (toxic effect of medicines, viral hepatitis, acute Budd-Chiari syndrome, HELLP syndrome, acute fat liver in pregnancy, autoimmune hepatitis) [26, 27]. A liver biopsy is not required for the

diagnosis of HH, and the main histopathological feature is the Centrilobular Cell Liver Necrosis - CLNC[26, 27]. Rapid diagnosis and timely treatment of the underlying disease are of paramount importance. Optimization of circulation, maintaining adequate mean arterial blood pressure, and preservation of the microcirculation and oxygenation of tissue is achieved by application of inotropes, vasodilators and diuretics. In patients with acute liver failure, consideration should be given to the benefit of the modality of the albumin dialysis: the Molecular Adsorbent Recirculating System - MARS system[26, 27].

### **Diagnosis of acute kidney damage**

The diagnosis of acute kidney damage is set based on anamnesis, physical examination, review of the urine sediment (erythrocytes altered in shape and erythrocyte cylinders indicate glomerular disease, leukocyte acute bacterial inflammation of the kidneys, brown granular cylinders acute tubular necrosis of the kidneys). Fractional sodium excretion -  $FENa^+ < 1.0\%$  and  $FE_{urea} < 35\%$  with normal urine sediment suggest a prerenal (functional) type of acute kidney damage [28]. Some patients require tests for the evaluation of the immune system: antibodies to the antigens of the cytoplasm of neutrophils (renal vasculitis), antibodies directed against the basement membrane of the glomeruli (fast progressing glomerulonephritis), and antinuclear antibodies (systemic lupus erythematosus) [28]. In order to diagnose aHUS/TTP it should be determined the number of platelets, the concentration of haptoglobin and lactate dehydrogenase in the serum, the Coombs test, the activity of metalloproteinase enzyme ADAMTS13 and titer of antibodies on factor H of the complement system [29-30]. In the last decade for the diagnosis of acute kidney damage, new biomarkers are used: cystatin C (marker of glomerular filtration), microalbuminuria (marker of integrity of the glomerulus), lipocaline associated with gelatinosis of neutrophils - NGAL (marker of damage of the tubule), kidney damage protein - KIM-1 (marker of tubular damage), a protein that binds fatty acids of the liver - L-FABP (marker of tubular damage), interleukin 18 (an inflammatory marker of kidney), a protein that binds to insulin-like growth factor - IGFBP-7 (marker of the stress of tubules) [31-33]. The concentration of new biomarkers in the urine increases 24h-48h before the increase in creatinine concentration in serum. In critical patients in Intensive Care Units, the concentration of NGAL in urine greater than 150 ng/ml may indicate the development of acute kidney damage in the phase before the increase of the creatinine concentration in the serum - Non-Creatinine Increase-Acute Kidney Injury - NCI-AKI [32]. For the diagnosis of acute kidney damage and the assessment of renal perfusion, color Doppler ultrasonography of the kidney is used [34]. Color Doppler ultrasonography and measurement of the resistance index from the blood flow curve through the segmental and interlobular arteries allows the evaluation of kidney perfusion and the distinction of the prerenal type of acute kidney damage from acute tubal necrosis. In patients with prerenal type of acute kidney damage resistance index - RI is  $< 0.75$ , and value of resistance index -  $RI \geq 0.75$  indicate a transition from prerenal to renal type of acute kidney damage (extending of renal hypoperfusion results in the development of acute tubular necrosis) [34]. Patients with acute damage to the kidney, who have clinical suspicion of acute glomerulonephritis or renal vasculitis, require a kidney biopsy [35].

### **Treatment of acute kidney damage**

Prevention of acute kidney damage in intensive care units includes adequate haemodynamic status of the patient (central vein pressure - CVP = 8-12 mmHg, diuresis  $\geq 0.5$



ml/kg/h, mean arterial blood pressure -  $SAP \geq 65$  mmHg) and exclusion of nephrotoxic drugs and agents (radiocontrast agents) [36]. Complications of acute kidney damage (hyperkalemia, metabolic acidosis, hypervolemia, and azotemia) are treated with medicaments (Resonium A, 10% calcium chloride/calcium gluconate, and Henle's loop diuretics), infusion solutions (8.4%  $\text{NaHCO}_3$ , 10% or 50% glucose + quick acting insulin) and kidney replacement therapy [36].

### **Optimal starting time for kidney replacement therapy**

Patients with acute renal impairment in intensive care units require enhanced cooperation between doctors and medical technicians of various specialties: anesthesiologist intensivist, nephrologist and medical technicians of general and nephrological intensive care units [37]. For treatment of acute kidney damage in critical patients in intensive care units, various modalities of kidney replacement therapy - Renal Replacement Therapy - RRT are used: acute peritoneal dialysis, acute intermittent hemodialysis, and continuous dialysis modalities (continuous venous vein hemodiafiltration - CVVHDF) [38-48]. Intermittent hemodialysis provides rapid clearance of the substance/electrolyte and a high degree of ultrafiltration. It is a modality of therapy for the first-line kidney replacement function in haemodynamically stable patients for the treatment of life-threatening hyperkalemia and life-threatening hypervolemia (malignant chamber disorder of the heart rhythm, acute edema of the lungs in acute renal damage) and poisoning caused by overdosage of most medicines[41-48]. Continued dialysis modalities are indicated in haemodynamically unstable patients with acute kidney damage caused by cardiogenic or septic shock, as well as in patients with acute kidney damage associated with brain or liver damage (increased intracranial pressure) [41-48]. The time to initiate kidney replacement therapy is completely clear when there are complications associated with acute kidney damage that are life-threatening for patient: resistant hyperkalemia, severe metabolic acidosis, edema of the lungs, complications of high azotemia (uremic encephalopathy, uremic pericarditis) [49-52]. However, in the absence of absolute criteria, the optimal time to initiate dialysis is not clearly defined (there is no consensus) [49-52]. Patients with acute renal impairment of stage 3 of the AKIN/KDIGO classification require treatment with kidney replacement methods. For stage 2 of the AKIN/KDIGO classification, randomized clinical studies are required to precisely define the criteria for initiating treatment with renal replacement methods [49-52]. The arguments for early initiation of *RRT* are: better control of state of volemia (avoiding the accumulation of water, especially in patients where there is resistance to the use of diuretics), better control of the electrolyte and acid-base status, the clearance of toxins of small and medium-molecular weight (modulation of the immune system, and clearance of mediators of inflammation), avoiding severe complications associated with acute kidney damage (heart rhythm disorder due to hyperkalemia) [49-52]. The arguments for the late initiation of *RRT* are: exposure of patients to complications associated with the placement of the central venous catheter, exposure of patients to complications associated with *RRT* [intradialysis hypotension (a iatrogenic episode of haemodynamic instability in patients may aggravate acute kidney damage and slow down/delay kidney function recovery), cardiac rhythm disorder, antibiotic clearance], complications associated with anticoagulant therapy (hemorrhage due to systemic anticoagulation caused by the use of unfractionated heparin), risk of increased clearance of medicaments (suboptimal therapeutic concentration in serum), high costs of treatment (especially in patients with slow

kidney function recovery) [49-52]. Based on the results of the clinical trials done so far, three sets of indications for the initiation of treatment with kidney replacement methods have been identified. The first group consists of the traditional indication (hyperkalemia -  $K^+ \geq 6.5$  mmol/l, the concentration of urea in the serum of  $\geq 84$  mg/dl, pH of arterial blood  $< 7.15$ , bicarbonate concentration in the serum  $< 10$  mmol/l, acute pulmonary edema, acute uremic encephalopathy or acute uremic pericarditis) [49-52]. The second group of indications constitutes a severe form of acute kidney damage (stage 3 AKIN/KDIGO) in the absence of traditional indications, and the third group indicates an acute kidney damage of the stage 2 AKIN/KDIGO in extreme situations (severe sepsis, rapid deterioration of acute kidney damage) [49-52]. Two randomized clinical studies, ELAIN (Early vs. Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury - ELAIN) and Acute Kidney Initiation in Kidney Injury - AKIKI showed a different impact of early onset of dialysis on the survival rate of patients with acute kidney damage in intensive care units [49-52]. ELAIN study demonstrated improved survival in patients with the early initiation of dialysis (stage 2 AKIN/KDIGO), while the results of clinical studies AKIKO have not confirmed that (there was not shown the improved survival of patients who have early started the treatment of a dialysis supportive therapy, improved survival of the patients was found in patients who started late dialysis treatment supportive therapy - stage 3 AKIN/KADIGO) [49-52]. Randomized clinical studies of the VA/NIH ATN (Veterans Affairs/National Institute of Health Acute Renal Failure Trial Network) and the RENAL (Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level) have shown that patients treated with continuous dialysis modes have no statistically significantly higher survival rates in relation to patients with acute kidney damage who are treated with intermittent hemodialysis. With increasing dose of renal replacement therapy - RRT, the survival rates of patients with acute kidney damage are not significantly increased [49-52]. According to the recommendations of KDIGO, the dose of individual treatment of intermittent hemodialysis, expressed through the kinetic model of urea, should be -  $Kt/V \geq 1.20-1.4$ , and the dose of the continuous dialysis modality, expressed over the effluent rate, should be 20-25 ml/kg/h. In patients with severe sepsis and acute kidney damage, the dose of continuous modality of the dialysis - CVVHDF, expressed over the effluent rate, should be 35 ml/kg/h [49-52].

## CONCLUSION

Acute kidney damage is an independent risk factor for an adverse outcome for patients in intensive care units. Patients in intensive care units, because of the complexity and severity of acute kidney damage syndrome (multiple organ systems insufficiency), require team approach, technical knowledge, well-trained staff, enhanced collaboration between intensivists, anesthesiologists and nephrologist, and precisely defined treatment protocols that should include therapeutic support for more organ systems. Early detection of patients who have a high risk of developing acute kidney damage, timely application of appropriate prevention and treatment, and adequate monitoring of patients can significantly prevent the development of acute kidney damage and reduce the mortality rate of these patients.

**Acknowledgments:** Authors would like to express their gratitude to the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia for the Grant N0175014, which was used as one of the sources to financially support this scientific paper.

## LITERATURE

1. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012; 81(9): 819-25.
2. Ostermann M, Joannidis M. Acute Kidney Injury 2016: diagnosis and diagnostics workup. *Crit Care* 2016; 20(1): 299-312.
3. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64(4): 531-7.
4. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(12): 711-9.
5. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int* 2017; 37(Suppl 1): 116-22.
6. Asharya A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute Kidney Injury in Pregnancy-Current Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(3): 215-22.
7. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2017; 37(4): 378-85.
8. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int* 2016; 89(3): 555-64.
9. Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-Renal Syndrome Type 3: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32(1): 31-9.
10. Prowle JR, Echeverri J, Ronco C. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(1): 107-15.
11. Di Nicolo P, Magnoni G, Granata A. Lung Ultrasound in Hemodialysis: A Card to be Played? *Blood Purif* 2017; 44(1): 1-7.
12. Granado RCD, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology* 2016; 17: 109. DOI 10.1186/s12882-016-0323-6.
13. Wilson JG, Breyer KEW. Critical Care Ultrasound: A Review for Practicing Nephrologists. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(3): 141-5.
14. Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Critical Care* 2014; 18(3): 225. DOI: 10.1186/cc13907.
15. Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2): 357-69.
16. Davenport A. Practical guidance for dialyzing a hemodialysis following acute brain injury. *Hemodialysis Int* 2008; 12(3): 307-312.
17. McIntyre CW, Goldsmith DJ. Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension? *Kidney Int* 2015; 87(6): 1109-15.
18. Petrović D. Intradijalizna hipotenzija: kliničke posledice i osnovni principi prevencije. *Pons Med Č* 2015; 12(2): 68-74.
19. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patients. *Blood Purif* 2009; 28(2): 75-83.
20. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(1): 48-60.
21. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017; 92(1): 37-46.
22. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and Lung-Kidney Interactions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 562-70.

23. Koyner JL, Murray P. Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purif* 2010; 29(1): 52-6.
24. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Novel Extracorporeal Therapies for Combined Renal-Pulmonary Dysfunction. *Semin Nephrol* 2016; 36(1): 71-7.
25. Aokage T, Palmer K, Ichiba S, Takeda S. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2015; 3: 17. DOI: 10.1186/s40560-015-0082-7.
26. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012; 32(7): 1039-52.
27. Wassem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4(3): 263-8.
28. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(7): 1162-72.
29. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33(6): 508-30.
30. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, Popovska-Jovičić B, Jaćović S. Hemolitičko-uremijski sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i osnovni principi lečenja. *Med Čas* 2015; 49(2): 59-65.
31. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int* 2016; 89(6): 1372-9.
32. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(1): 149-73.
33. Ronco C. Kidney Attack: Overdiagnosis of Acute Kidney Injury or Comprehensive Definition of Acute Kidney Syndromes? *Blood Purif* 2013; 36(1): 65-8.
34. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasonography in Patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2): 382-94.
35. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 354-62.
36. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an indepth narrative review. Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *NDT Plus* 2008; 1(6): 392-402.
37. Rizo-Topete L, Ronco C. Critical Care Nephrology: A Multidisciplinary Approach. *Blood Purif* 2017; 43(1): 53-6.
38. Petrović D, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, Nikolić A, Poskurica M. Akutna peritoneumska dijaliza: prednosti i nedostaci u lečenju bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega. *Timoč Med Glas* 2012; 37(1): 34-41.
39. Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska Istraživanja* 2011; 45(3): 7-13.
40. Ponce D, Gobo-Oliveira M, Balbi AL. Peritoneal Dialysis Treatment Modality Option in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2017; 43(1-3): 173-8.
41. Palevsky PM. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(1): 76-84.
42. Heung M, Yessayan L. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Controversies and Consensus. *Crit Care Clin* 2017; 33(2): 365-78.
43. Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS. Available Extracorporeal Treatments for Poisoning: Overview and Limitations. *Semin Dial* 2014; 27(4): 342-9.

44. Bouchard J, Roberts DM, Roy L, Oullet G. Principles and Operational Parameters to Optimize Poison Removal with Extracorporeal Treatments. *Semin Dial* 2014; 27(4): 371-8.
45. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Quellet G, Roy L, Decker BS, et al. A Stepwise Approach for the Management of Poisoning with Extracorporeal Treatments. *Semin Dial* 2014; 27(4): 362-70.
46. Murugan R, Hoste E, Mehta RL, Samoni S, Ding X, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C on behalf of the Acute Disease Quality Initiative (ADOQI) Consensus Group. Precision Fluid Management in Continuous Renal Replacement Therapy. *Blod Purif* 2016; 42(3): 266-78.
47. Leventhal TM, Liu KD. What a Nephrologist Needs to Know About Acute Liver Failure. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(5): 376-81.
48. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(4): 645-57.
49. Wald R, Bagshaw SM. The Timing of Renal Replacement Therapy Initiation in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2016; 36(1): 78-84.
50. Bagshaw SM, Wald R. Strategies for the optimal timing to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2017; 91(2): 1022-32.
51. Yoshida T, Komary Y, Matsua R, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Noiri E, et al. Findings from two large randomized controlled trials on renal replacement therapy in acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2: 13. DOI:10.1186/s41100-016-0027-1.
52. Shiao CC, Huang TM, Spapen HD, Honore PM, Wu VC. Optimal timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: the elephant felt by the blindmen? *Crit Care* 2017; 21: 146. DOI: 10.1186/s13054-017-1713-2.

**Table 1.** Classification of acute kidney damage: RIFLE, AKIN, KDIGO

RIFLE	Creatinine Criterion	Diuresis Criterion
Risk (1)	$\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ or $> 150\text{-}200\%$ as compared to basal value	$> 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 6\text{h}$
Injury (2)	$> 200\text{-}299\%$ as compared to basal value	$> 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 12\text{h}$
Failure (3)	$> 300\%$ as compared to basal value or $> 354 \mu\text{mol/l}$ with $\uparrow > 44 \mu\text{mol/l}$ or treatment with dialysis support therapy	$> 0.3 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 24\text{h}$ or anuria for 12h
Loss(4)	Persistent acute kidney damage - a complete loss of kidney function over a period of more than 4 weeks	
ESRD (5)	Final stage of kidney disease over a period of time longer than three months	
AKIN	Creatinine Criterion	Diuresis Criterion
AKIN 1	$\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ or $> 150\text{-}200\%$ as compared to basal value	$> 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 6\text{h}$
AKIN 2	$> 200\text{-}299\%$ as compared to basal value	$> 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 12\text{h}$
AKIN 3	$> 300\%$ as compared to basal value or $> 354 \mu\text{mol/l}$ with $\uparrow > 44 \mu\text{mol/l}$ or treatment with dialysis support therapy	$> 0.3 \text{ ml/kg/h}$ for $\geq 24\text{h}$ or anuria for 12h
KDIGO	Creatinine Criterion	Diuresis Criterion
KDIGO 1	1.5-1.9 times compared to	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6-12h

	basal value	
KDIGO 2	2.0-2.9 times compared to basal value	< 0.5 ml/kg/h for $\geq$ 12h
KDIGO 3	3.0 times compared to basal value or serum creatinine concentrations at a value greater than 4.0 mg/dl or starting RRT	< 0.3 ml/kg/h for $\geq$ 24h or anuria for $\geq$ 12h

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage, AKIN - Acute Kidney Injury Network, KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes, ESRD - End-stage Renal Disease

**Table 2.** New diagnostic criteria for acute kidney damage in patients with cirrhosis of the liver /achieved by consensus by ICA/

Basal concentration of creatinine in the serum	Stable concentration of creatinine in the serum $\leq$ 3 months  If the previous concentration of creatinine in the serum is not available, take as a baseline the concentration of creatinine in the serum at the reception
Definition of AKI	$\uparrow$ concentration of creatinine in the serum $\geq$ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ( $\geq$ 0.3 mg/dl) $\leq$ 48h or an increase of 50% in the ratio to the basal value
Stages of AKI	Stage 1: $\uparrow$ SCr $\geq$ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ( $\geq$ 0.3 mg/dl) or $\uparrow$ SCr $\geq$ 1.5-2.0 times compared to basal value
	Stage 2: $\uparrow$ SCr $>$ 2.0-3.0 times compared to basal value
	Stage 2: $\uparrow$ SCr $>$ 3.0 times compared to basal value or SCr $\geq$ 352 $\mu\text{mol/l}$ (4.0 mg/dl) with acute $\uparrow$ $\geq$ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ( $\geq$ 0.3 mg/dl) or initiation of kidney replacement therapy
Progression of AKI	Progression of AKI to a higher stage or need for treatment with kidney replacement methods
Regression of AKI	Regression of AKI in lower stage
Response to treatment	Absent: no AKI regression
	Partial: regression of AKI: $\downarrow$ SCr to a value of $\geq$ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ( $\geq$ 0.3 mg/dl) above the baseline
	Complete: AKI regression: $\downarrow$ SCr to a value of $<$ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ( $<$ 0.3 mg/dl) above the baseline

ICA - International Club of Ascites, AKI - Acute Kidney Injury, SCr - serum creatinine concentration  
Modified by reference [2].



**Table 3.** Diagnostic criteria for type 1 hepatorenal syndrome (HRS-AKI) in patients with liver cirrhosis

HRS-AKI criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of liver and ascites cirrhosis</li> <li>• Diagnosis of AKI according to ICA-AKI criteria</li> <li>• Absence of a response after two consecutive days of discontinuation of the diuretic or plasma volume expansion with albumin: 1.0 g/kg/day</li> <li>• Absence of shock</li> <li>• Absence of nephrotoxic medicines/agents (NSAID, aminoglycosides, iodine contrast agents)</li> <li>• Absence of macroscopic signs of kidney structure damage: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Absence of proteinuria (&gt; 500 mg/24h)</li> <li>■ Absence of microhematuria (&gt; 50 RBC/HPF)</li> <li>■ Normal finding on the ultrasound examination of the kidney</li> </ul> </li> </ul>

HRS-AKI- Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury, ICA - International Club of Ascites, ICA-AKI - International Club of Ascites-Acute Kidney Injury, NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, RBC - Red Blood Cells, HPF - High Power Field

Modified by reference [2].

## **INFLUENCE OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN MANAGEMENT ANEMIA IN PATIENTS ON REGULAR HEMODIALYSIS**

Nedim Hamzagić<sup>1</sup>, Marija Anđelković<sup>2,3</sup>, Marijana Stanojević Pirković<sup>2,3</sup>, Petar Čanović<sup>3</sup>,  
Vesna Ignjatović<sup>3,4</sup> and Dejan Petrović<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Center of Hemodialysis, Medical Center Tutin, Tutin

<sup>2</sup>Center of Laboratory Diagnostics, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac

<sup>3</sup>Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac

<sup>4</sup>Center of Nuclear Medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac

<sup>5</sup>Clinic of Urology, Nephrology and Dialysis, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac,  
Serbia

Influence of secondary hyperparathyroidism in management anemia in patients on regular hemodialysis. *Vojnosanit Pregl* 2018; DOI: 10.2298/VSP17121907H. (M23)

### **Address of the author:**

Dr Nedim Hamzagić  
Center of Hemodialysis, Medical Center Tutin, Tutin  
Bogoljuba Čukića street 12, 36320 Tutin, Republic of Serbia  
Tel.: 063-666-702  
E-mail: [nedimham@hotmail.com](mailto:nedimham@hotmail.com)

## SUMMARY

**Background:** Anemia is a common complication on patients on regular hemodialysis. Treatment of anemia is affected by iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, microinflammation, vitamin D deficiency, increased iPTH concentration and inadequate hemodialysis. The aim of the study was to find out the prevalence of vitamin D deficiency and to reveal its impact on hemoglobin concentration, iron status, microinflammation, malnutrition, dialysis adequacy and erythropoietin dose on patients on regular hemodialysis.

**Methods:** Cross section study was conducted and study population consisted of 120 hemodialysis patients. Patients were divided into three groups depending on vitamin D concentration. Following parameters were measured: hemoglobin, hematocrit, red blood cell indices, transferrin saturation, serum concentration of iron and ferritin, TIBC, UIBC, serum concentration of calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase, vitamin D and intact parathyroid hormone - iPTH. Parameters of hemodialysis adequacy were also considered.

**Results:** Prevalence of vitamin D deficiency on patients on regular hemodialysis was 75.83%, while prevalence of severe vitamin D deficiency was 24.7%. Patients with severe vitamin D deficiency [25(OH)D < 10 ng/mL] had lower blood concentration of hemoglobin, lower hematocrit, lower serum concentration of total proteins and albumin, and dialysis indices were also lower compared to the other two groups of patients, while concentration of C reactive protein was significantly higher in the group of patients with severe vitamin D deficiency than in the rest of examined population. **Conclusion:** Vitamin D is important risk factor for development of anemia in the patients on regular hemodialysis and important factor that can affect treatment of anemia in these patients.

**Key words:** hemodialysis, secondary hyperparathyroidism, anemia, vitamin D

## UTICAJ SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA NA LEČENJE ANEMIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE

Nedim Hamzagić<sup>1</sup>, Marija Anđelković<sup>2,3</sup>, Marijana Stanojević Pirković<sup>2,3</sup>, Petar Čanović<sup>3</sup>,  
Vesna Ignjatović<sup>3,4</sup> i Dejan Petrović<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Centar za hemodijalizu, Zdravstveni centar Tutin, Tutin

<sup>2</sup>Služba za laboratorijsku dijagnostiku, KC Kragujevac, Kragujevac

<sup>3</sup>Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

<sup>4</sup>Centar za nuklearnu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

<sup>5</sup>Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, Kragujevac, Srbija

### KRATAK SADRŽAJ

**Uvod:** Anemija je česta komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. Na lečenje anemije utiču: nedostatak gvožđa, nedovoljna doza eritropoetina, mikroinflamacija, nedostatak vitamina D, povećana koncentracija iPTH i neadekvatna hemodijaliza. Rad je imao za cilj da utvrdi prevalencu nedostatka vitamina D, kao i da ispita njegov uticaj na koncentraciju hemoglobina u krvi, status gvožđa, mikroinflamaciju, malnutriciju, adekvatnost hemodijalize i dozu eritropoetina kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.

**Metod:** U studiju preseka uključeno je 120 bolesnika na hemodijalizi. Bolesnici su podeljeni u tri grupe u zavisnosti od koncentracije vitamina D. Određivani su sledeći parametri: hemoglobin, hematokrit, eritrocitni indeksi, saturacija transferina, serumsko gvožđe I feritin, TIBC, UIBC, serumske koncentracije kalcijuma, neorganskog fosfata, alkaline fosfataze, vitamina D I intaktnog parathormona. Parametri adekvatnosti dijalize su takođe razmatrani.

**Rezultati:** Prevalenca deficit vitamina D u serumu kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom iznosi 75.83%, a prevalenca teškog nedostatka vitamina D 24.17%. Bolesnici sa teškim deficitom vitamina D u serumu ( $[25(\text{OH})\text{D}] < 10 \text{ ng/ml}$ ) imaju značajno manju koncentraciju hemoglobina u krvi, niži hematokrit, nižu koncentraciju ukupnih proteina i albumina u serumu i vrednosti parametara adekvatnosti dijalize. Koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu je statistički značajno veća kod bolesnika sa teškim deficitom vitamina D u serumu, u odnosu na ostale ispitane bolesnike.

**Zaključak:** Vitamin D je značajan faktor rizika za razvoj i lečenje anemije kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.

**Ključne reči:** hemodijaliza, sekundarni hiperparatireoidizam, anemija, vitamin D

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease - CKD is progressive disease and loss of renal function is followed by various complications the most important of which are anemia, secondary hyperparathyroidism and cardiovascular diseases (1, 2).

Ninety percent of patients starting with hemodialysis are diagnosed with anemia caused by lack of endogen erythropoietin which stimulates erythropoiesis in the bone marrow (3). Other causes of anemia is hemorrhage (gastrointestinal hemorrhage due to uremic gastritis, menstrual bleeding), extra corpuscular thrombosis, frequent laboratory blood sampling (3). Screening for anemia should be performed when GFR is less than  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . Measured parameters include hemoglobin concentration, red blood cell indices (mean corpuscular volume - MCV, mean corpuscular hemoglobin - MCH, mean corpuscular hemoglobin concentration - MCHC), serum iron and ferritin concentration, total iron binding capacity - TIBC, unsaturated iron binding capacity - UIBC, and serum concentration of C reactive protein - CRP (1-3). Anemia is independent risk factor for CKD progression and cardiovascular complications. It is hypoxia and oxidative stress caused by anemia that stimulate synthesis of extracellular matrix by fibroblastic cells as well as synthesis of the tissue inhibitor of metalloproteinase 1 - TIMP-1 leading to tissue fibrosis (4, 5). Tubulointerstitial fibrosis, progressive loss of interstitial capillaries, insertion of extracellular matrix between peritubular capillaries and the tubules lead to ischemic damage of tubular cells, loss of nephrons and progressive decrease of glomerular filtration rate (4, 5). Inadequate tissue oxygenation due to anemia has the consequences like activation of haemodynamic and non-haemodynamic mechanisms of adaptation. Non-haemodynamic adaptation implies increase in both endogene production of erythropoietin and 2,3-bisphosphoglycerate concentration in red blood cells. These mechanisms of adaptation are triggered by decrease of hemoglobin concentration less than  $100 \text{ g/L}$  and their activation lead to left ventricle volume overload (6, 7). Left ventricle overload is followed by development of its eccentric hypertrophy (thickening of the wall of left ventricle with dilatation) (6,7). Remodeling of left ventricle may have variety of consequences on the patients undergoing regular hemodialysis - heart rhythm disorders, ischemic heart disease, heart failure and sudden cardiac death (8-10).

In patients undergoing regular hemodialysis treatment of anemia with erythropoietin should be set when concentration of hemoglobin is less than  $100 \text{ g/L}$  while target hemoglobin concentration should be within range  $100\text{-}120 \text{ g/L}$  (11). Prior to treatment with erythropoietin optimum iron status in patient's organism should be ensured (transferrin saturation of 20-40%, serum ferritin concentration of  $100\text{-}500 \text{ ng/mL}$  (12-15). After applying erythropoietin in 10-20% of patients, the target hemoglobin concentration in the blood of patients treated with regular hemodialysis is not achieved. The risk factors that influence the treatment of anemia in the patients who are treated with regular hemodialysis include: iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, microinflammation, malnutrition, the lack of

vitamin D, secondary hyperparathyroidism, inadequate hemodialysis, and the existence of antibodies on erythropoietin [16-21].

Secondary hyperparathyroidism is a common and significant complication in patients treated with regular hemodialysis. The lack of vitamin D, the reduced production of the active metabolite of vitamin D[1.25(OH)D], hypocalcaemia and hyperphosphatemia are the main causes of the development of secondary hyperparathyroidism in these patients [22].

The risk factors that reduce the production of vitamin D in patients with chronic kidney disease, including patients treated with regular hemodialysis, include: reduced vitamin D synthesis in the skin (insufficient exposure to sunlight), reduced filtration and re-absorption of vitamin D in epithelial cells of proximal tubules of kidney, reduced intake of vitamin D-rich foods, reduced absorption of vitamin D from the gastrointestinal tract [22].

The main clinical consequences of vitamin D deficiency are: development of secondary hyperparathyroidism, reduced bone density and increased risk of fractures, reduced iron availability for hemoglobin synthesis in erythrocytes ("functional" iron deficiency), reduced response to erythropoietin (persistent anemia with hemoglobin concentration in blood of less than 100 g/l), atherosclerosis, hypertrophy of the left heart ventricle, vascular calcification, increased stiffness of arteries, cognitive impairment, progressive loss of renal function and increased mortality rate [22]. The potential mechanisms of the impact of vitamin D deficiency on the development of anemia include increased production of proinflammatory mediators in the cells of the immune system (interleukin-1, interleukin-6, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor - TNF $\alpha$ ). Proinflammatory mediators block the proliferation and differentiation of erythrocyte precursor cells in the bone marrow, and interleukin 6 stimulates the formation of hepcidin in liver, which has been proved to cause a "functional" iron deficiency [22, 23]. Due to the hindered release of iron from macrophages of reticulo-endothelial system, there is a reduced availability/accessibility of iron for the synthesis of hemoglobin in erythrocyte ("functional" iron deficiency) [22, 23]. Talking about secondary hyperparathyroidism, the increased parathormone concentration affects the development of anemia in patients treated with regular hemodialysis. The direct effects of parathormone on the development of anemia include: blocking the formation of endogenous erythropoietin, blocking the proliferation and differentiation of erythrocyte precursor cells in the bone marrow (Erythroid Progenitors - EP) and the shortened erythrocyte life span. Indirect effects of the parathormones have been mainly based on the inducing revival of the bone marrow (the loss of erythrocyte precursor cells) [22, 23].

## **THE GOAL OF THE STUDY**

The work was aimed to determine the prevalence of anemia, disorders of the metabolism of minerals, vitamin D and parathormones, as well as to examine the effect of vitamin D deficiency, the enhanced secretion of parathormones on the concentration of hemoglobin in

blood, the status of iron, microinflammation, malnutrition, the adequacy of hemodialysis and erythropoietin dose in patients on regular hemodialysis.

## **PATIENTS AND METHODS**

This study was conducted on patients of Center for nephrology and dialysis, Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis of Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia. The study was in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by Ethics Comitee of the Clinical Center Kragujevac. All patients involved in the study signed the informed consent prior to enrollment. All examined patients were treated using bicarbonate hemodialysis 12 hours per week for longer than three months on hemodialysis machines type Fresenius 4008S, 5008S, type Gambro AKA200US and type Gambro Artis. Ultrapure dialysis fluid and high-flux as well as low-flux polysulfone dialysis membrane were used. Patients with active proved infections were not included in the study.

In order to evaluate impact of secondary hyperparathyroidism in menagment of anemia in patients on regular hemodialysis the following parameters were measured:hemoglobin, hematocrit, red blood cell indices, transferrin saturation, serum concentration of iron and ferritin, TIBC, UIBC, serum concentration of calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase - ALP, vitamin D and intact parathyroid hormone - iPTH. Parameters of hemodialysis adequacy were also considered.

Serum samples from patients were collected prior to hemodialysis and prior to heparin administration. Any laboratory parameter was assigned with the value that is the average of two measuring in two succesive months.

Total hemoglobin is measured using colorimetric method. The target hemoglobin level in patients on dialysis is 100-120 g/L.

The normalized protein catabolic rate (nPCR) that reflects daily dietary protein intake in dialysis patients is calculated using formula of National Cooperative Dialysis Study:  $nPCR = (PCR \times 0.58)/Vd$ . Formula for calculating PCR is  $PCR = 9.35G + 0.29Vd$ , where G – urea production rate, Vd - volume of body fluid ( $Vd = 0.58 \times BW$ ). Urea production rate is calculated by formula  $G = [(C1-C2)/Id] \times Vd$ , where C1 is serum urea concentration prior to dialysis (mmol/L), C2 - serum urea concentration after dialysis (mmol/L), Id - time (hours) between two successive dialysis. Normal range for nPCR is  $1.1 \pm 0.3g/kg/day$ .

Serum concentration of iron, ferritin, total iron binding capacity, calcium and inorganic phosphorus were measured using Beckman Coulter AU680 analyzer.

Serum iron was determined by photometric method using TPTZ [2,4,6-Tri-(2-pyridyl)-5-triazine] as the chromogen. Serum iron reference range is 6.6 - 26.0  $\mu\text{mol/L}$ .

TIBC is done indirectly by the Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) method. TIBC reference range is 48 - 56  $\mu\text{mol/L}$ .

Transferrin saturation - TSAT is calculated using formula  $TSAT=(Fe/TIBC)*100\%$ . Reference range for TSAT in the patients underwent regular hemodialysis is 20-40%.

UIBC is measured using spectrophotometric method. Reference range for UIBC is 28 - 54  $\mu\text{mol/L}$ .

Ferritin method is turbidimetric. Ferritin reference range in the patients underwent regular hemodialysis is 100 - 500  $\text{pg/mL}$ .

The CRP concentration in the serum was determined by the turbidimetric method and was calculated as the average value of two measurements over two consecutive months. The normal CRP concentration in the serum is  $\leq 5 \text{ mg/L}$ . Microinflammation is defined as the concentration of CRP in the serum higher than 5  $\text{mg/L}$ .

The calcium concentration in the serum was determined by a photometric test. Normal calcium concentration in the serum is 2.20 - 2.65  $\text{mmol/L}$ . The calcium concentration in the serum was calculated as the average value of two measurements over two consecutive months.

The phosphate concentration in the serum was determined by a photometric test. The normal phosphate concentration in the serum is 0.80 - 1.60  $\text{mmol/L}$ . The phosphate concentration in the serum was calculated as the average value of two measurements over two consecutive months.

The concentration of vitamin D in the serum was determined by the method of electrochemiluminescence, on the Cobas e 411. Normal concentration of vitamin D in the serum is 20 - 40  $\text{ng/mL}$ . In patients undergoing regular hemodialysis, normal vitamin D concentration is  $\geq 30 \text{ ng/mL}$  (30 - 80  $\text{ng/mL}$ ). A severe deficit is defined as the concentration of vitamin D  $< 10 \text{ ng/mL}$ , vitamin D deficiency exists if the concentration is 10 - 20  $\text{ng/mL}$ , and the insufficiency is defined as the concentration of vitamin D in the serum of 20-30  $\text{ng/mL}$ .

The concentration of intact parathormone in the serum was determined by the immunoradiometric method (IRMA), on the gamma counter WALLAC WIZARD 1470. Normal concentration of intact parathormone in the serum is 11.8 - 64.5  $\text{pg/mL}$ . In patients with hemodialysis the upper normal limit is 500  $\text{pg/mL}$ .

The adequacy of hemodialysis was assessed on the basis of the single-pool  $\text{Kt/V}_{\text{sp}}$  index calculated according to the Daugridas second-generation formula:

$$\text{Kt/V}_{\text{sp}} = -\ln(C_2/C_1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C_2/C_1) \times \text{UF/W},$$

with:  $C_1$  - the value of urea before dialysis,  $C_2$  - the value of urea after dialysis ( $\text{mmol/L}$ ),  $T$  - duration of hemodialysis (h),  $\text{UF}$  - interdialysis yield (l),  $W$  - body weight after hemodialysis (kg). According to K/DOQI guidelines, hemodialysis is adequate if  $\text{Kt/V}_{\text{sp}} \geq 1.2$ .

The degree of reducing urea - URR index is calculated using the following formula:  $\text{URR} = (1 - R) \times 100\%$ , where:  $R$  is the ratio of the urea concentration in the serum after and before the treatment of hemodialysis. Hemodialysis is adequate if the URR index = 65-70%

The blood flow through the vascular access -  $\text{Q}_{\text{avf}}$  was determined by Color Doppler ultrasound, on the apparatus Logic P5, using the probe of 7.5MHz, wherein the blood flow is calculated from the formula:  $\text{Q}_{\text{avf}} = r^2\pi \times V_{\text{mean}} \times 60 \text{ (ml/min)}$ ,  $r$  - the radius of the



vascular access, a  $V_{\text{mean}}$  - mean blood flow velocity through a vascular access. The blood flow was calculated as the average of three measurements, 2 - 4 cm in the vein of vascular access, proximal to the place of anastomosis. Blood flow through a vascular access that provides adequate hemodialysis is 500-1000 ml/min.

Depending on the concentration of vitamin D [25(OH)D] in the serum the patients were divided into two groups. The first group involved the patients on regular hemodialysis with the concentration of vitamin D [25(OH)D] < 10 ng/mL, and the second group the patients with the concentration [25(OH)D]  $\geq$  10 ng/mL. Depending on the concentration of parathormone in the serum, the patients were divided into two groups. The first group consisted of the patients who had the concentration of parathormone in the serum - iPTH < 500 pg/mL, whereas the second group of the patients had the concentration iPTH  $\geq$  500 pg/mL.

The statistical analysis of acquired data was possible using the Kolmogorov - Smirnov test, the single-factor parametric analysis of variance - ANOVA and Kruskal-Wallis test. The threshold of significance was the probability of 0.05 and 0.01.

## RESULTS

The cross-sectional study was conducted at the The Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis of KC Kragujevac, including patients treated with regular hemodialysis in a period of time longer than three months. We examined 120 patients (75 men and 45 women), average age being  $63.15 \pm 10.39$  years, the average length of treatment with hemodialysis  $6.18 \pm 5.95$  years and the average index of adequacy of hemodialysis  $Kt/V_{\text{sp}} 1.01 \pm 12.27$ . General patient data is shown in Table 1. Patients were treated with short-acting and long-acting erythropoietin with a parenteral iron composition, and their average monthly doses are shown in Table 2.

Standard laboratory tests included parameters for anemia, the status of iron assessment, microinflammation, the nutritional status and the status of metabolism of minerals and bone tissue as well as parameters for assessing the adequacy of hemodialysis. The average values of the examined parameters of the laboratory tests are shown in Table 3.

The prevalence of anemia (hemoglobin concentration in blood is less than 100 g/l) of the examined patients on regular hemodialysis was 44.17% (53 patients). The average concentration of hemoglobin in blood - Hb was  $101.79 \pm 10.90$  g/l, and hematocrit - Hct  $30.71 \pm 3.19\%$ . Erythropoietins with short and long effects were used to treat the anemia of examined patients. The average monthly single dose of erythropoietins with short effects was  $18517.24 \pm 9361.04$  IU and of the erythropoietins with long effects was  $121.07 \pm 75.98$   $\mu\text{g}$ , in Table 2.

The prevalence of absolute iron deficiency in the examined patients treated with regular hemodialysis was 4.17% (5 patients), and the prevalence of functional iron deficiency was also 4.17% (5 patients). 110 patients (91.66%) had the normal status of iron

in the body. 20 patients with normal concentration of iron in the serum and normal saturation of transferrin of iron, the serum ferritin concentration was  $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ . The average concentration of iron in the serum  $\text{Fe}^{2+}$  was  $10.25 \pm 3.37 \text{ mol/L}$ , total iron-binding capacity - TIBC  $34.23 \pm 6.33 \text{ mol/l}$ , a free iron-binding capacity - UIBC  $23.95 \pm 6.53 \mu\text{mol/L}$  and ferritin - F  $790.79 \pm 353.10 \mu\text{g/L}$ . Average saturation of transferrin with iron - TSAT was  $30.78 \pm 10.94\%$ . The examined patients were given parenteral iron. The average monthly single dose of parenteral iron was  $155.83 \pm 180.76 \text{ mg}$ .

Nutritional status of patients was assessed by measuring the total protein concentration - TP, albumin - Alb and uric acid - AI in serum, as well as by calculating the body mass index - BMI and the degree of protein decomposition - nPCR. Average values of the parameters examined in laboratory tests are shown in Table 3. Average body mass index - BMI of examined patients was  $24.68 \pm 4.57 \text{ kg/m}^2$ , and the average rate of decomposing protein - nPCR was  $1.69 \pm 0.62 \text{ g/kg/day}$ , Table 3.

In order to assess the impact of secondary hyperparathyroidism on the hemoglobin concentration in the blood of patients, the concentrations of calcium, phosphate, alkaline phosphatase, vitamin D and an intact parathyroid hormone in the serum were examined. The average values of the parameters examined are shown in Table 3. The average concentration of vitamin D was  $15. \pm 9.64 \text{ ng/mL}$ , and intact parathormone - iPTH  $278.70 \pm 379.44 \text{ pg/ml}$ . The prevalence of vitamin D deficiency (vitamin D  $\leq 20 \text{ ng/mL}$ ) of examined patients on regular hemodialysis was 75.83% (91 patients), and the prevalence of severe vitamin D deficiency (vitamin D  $< 10 \text{ ng/mL}$ ) was 24.17% (29 patients). The concentration of vitamin D in the serum of 10-20 ng/ml is present in 62 patients (51.67%), 20-30 ng/mL in 19 patients (15.83%), and the normal concentration of vitamin D (vitamin D = 30-80 ng/mL) is noted in 10 (8.33%) examined patients who are treated with regular hemodialysis. The prevalence of secondary hyperparathyroidism (iPTH  $\geq 500 \text{ pg/mL}$ ) in examined patients on regular hemodialysis was 14.17% (17 patients). The biggest number of patients examined (58/48.33%) had an intact parathormone concentration in the serum iPTH  $\leq 150 \text{ pg/mL}$ , and 45 patients (37.50%) had the serum intact parathormone concentration of 150-500 pg/mL. Almost all the patients 110 (91.60%) were treated with the same calcium-containing phosphate binding agent, 54 patients (45.00%) were treated with active vitamin D metabolites and 1 patient (0.83%) was treated with vitamin D. The parenteral form of paricalcitol was given to 14 patients (11.67%), and the average monthly dose was  $30.00 \pm 15.20 \mu\text{g}$ .

In order to assess the impact of severe vitamin D deficiency on: hemoglobin concentration, C-reactive protein, parameters of nutritive status, hemodialysis adequacy, erythropoietin dosage and iron deficiency, the patients were divided into three groups. The first group consisted of patients with the vitamin D concentration in the serum of less than 10 ng/mL, the second group with a vitamin D concentration in the serum of 10-20 ng/mL, and the third group included the patients with the concentration in the serum of more than 20 ng/mL.

On the basis of the Kolmogorov-Smirnov test, the single-factor parametric analysis of variance - ANOVA was used to test the significance of the difference between the examined groups for the following parameters: hemoglobin, hematocrit, total proteins, albumin, the rate of decomposing proteins, uric acid, iron, TIBC, UIBC, TSAT, ferritin, calcium, magnesium, phosphate, product of solubility, short-acting ESA/Hb index, long-term ESA/Hb index, average monthly dose of short-term ESA, average monthly dose of long-term ESA, as well as the parameters of hemodialysis adequacy: Kt/V, spKt/V and URR index. To determine the statistical significance of the difference between the examined groups for C-reactive protein, alkaline phosphatase, intact parathormone and average monthly dose of i.v. iron the Kruskal-Wallis test was used (Table 4 and Table 5). The highly statistically significant ( $p < 0.01$ ) difference between the examined groups was determined for: hemoglobin ( $F = 7.431$ ,  $p = 0.001$ ), total proteins ( $F = 6.273$ ,  $p = 0.003$ ), albumin ( $F = 18.493$ ,  $p = 0.0001$ ), TIBC ( $F = 5.389$ ,  $p = 0.006$ ), Kt/V index ( $F = 4.848$ ,  $p = 0.009$ ), whereas the statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was determined for: hematocrit ( $F = 4.728$ ,  $p = 0.011$ ) and URR index ( $F = 4.770$ ,  $p = 0.010$ ), (Table 4 and Table 5).

The patients with the vitamin D concentration in the serum of less than 10 ng/ml have a highly statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower concentration of hemoglobin in blood and statistically significant lower hematocrit ( $p < 0.05$ ) compared to patients with the vitamin D concentration in the serum of 10- 20 ng/mL and the concentration higher than 20 ng/mL, Table 5. There is no statistically significant difference between the group of patients with the vitamin D concentration in the serum of 10-20 ng/mL and higher than 20 ng/mL ( $p > 0.05$ ) in the concentration of hemoglobin in blood and the hematocrit ( $p > 0.05$ ) (Table 4). There is no statistically significant difference in the average monthly dose of short-acting and long-acting erythropoietin among the examined groups of patients (Table 5)

The patients with severe vitamin D deficiency in the serum ( $< 10$  ng/mL) have a highly statistically significant ( $p < 0.01$ ) higher concentration of C-reactive protein in the serum, compared to the group of patients with a vitamin D concentration in the serum of 10-20 ng / ml and the concentration higher than 20 ng/mL, Table 4. There is no statistically significant difference in concentration of C-reactive protein in the serum between the group of patients with a vitamin D concentration in the serum of 10-20 ng/mL and higher than 20 ng/mL ( $p > 0.05$ ), (Table 4).

The patients with severe vitamin D deficiency in the serum ( $< 10$  ng/mL) have a highly statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower concentration of total proteins and albumins in the serum, and total iron binding capacity compared to patients with a vitamin D concentration in the serum of 10 -20 ng/mL and the concentration higher than 20 ng/mL. There is no statistically significant difference between the second and third group of patients in the concentration of total proteins and albumins in the serum, and the total iron binding capacity (Table 4).

Patients with severe vitamin D deficiency ( $< 10$  ng/mL) have statistically significant ( $p < 0.005$ ) lower *index of hemodialysis adequacy* - Kt/V as well as Urea Reduction Ratio

(URR) in compare to the groups of patients that have serum vitamin D either 10-20 ng/mL or higher than 20 ng/mL (Table 5). These two groups have no difference statistically significant difference in the parameters of *hemodialysis adequacy* (Table 5).

In order to assess impact of secondary hyperparathyroidism on blood hemoglobin concentration patients were divided into three groups. The first group consisted of patients which have serum iPTH concentration lower than 150 pg/mL, the second group was made of the patients whose iPTH concentration is in range 150-500 pg/mL, while third group constitute of patients with iPTH values higher than 500 pg/mL. On the basis of the Kolmogorov-Smirnov test, the single-factor parametric analysis of variance - ANOVA was used to test the significance of the difference between the examined groups for the following parameters: hemoglobin, hematocrit, total proteins, albumin, protein decomposition rate, uric acid, iron, TIBC, UIBC, TSAT, ferritin, calcium, magnesium, phosphate, solubility product, short-acting ESA/Hb index, long-acting ESA/Hb index, average monthly dose of short-acting ESA, average monthly dose of long-acting ESA, C-reactive protein, alkaline phosphatase, as well as for the parameters of adequacy of Hemodialysis: Kt/V, spKt/V and URR index, Table 6 and Table 7. To determine the statistical significance of the difference between the examined groups for the average monthly dose of i.v. iron the Kruskal-Wallis test was used, Table 7. There was no statistically significant difference between hemoglobin, hematocrit, C-reactive protein, total proteins, albumin, degradation rate of proteins, parameters of hemodialysis adequacy, nor in the average monthly dose of short-acting and long-acting erythropoietin and an average monthly dose of parenteral iron. Patients with the concentration of iPTH > 500 pg/mL have a large statistically significantly higher concentration of alkaline phosphatase in the serum, a higher phosphate concentration in the serum, and a solubility product compared to patients with the concentration of iPTH in the serum of less than 150 ng/mL.

## DISCUSSION

Among the patients with end-stage kidney disease who begun regular hemodialysis 90% suffer from anemia. Main clinical consequences of chronic kidney disease are: progressive loss of residual renal function, cardiovascular complications, cognitive impairment and reduced quality of life in patients with undergoing regular hemodialysis (24).

Regardless of the appropriate treatment of anemia, which includes parenteral administration of iron and erythropoietin, anemia is still a common complication in the population of patients treated with regular hemodialysis. Anemia, defined as blood hemoglobin concentration lower than 100 g/L, has high prevalence (44.17%) in examined patients with CKD. The most important risk factor that affect the treatment of anemia in patients on dialysis include: iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin,

inflammation, infection, secondary hyperparathyroidism, increased serum parathormone concentrations, lack of vitamin D in serum, malnutrition and inadequate hemodialysis (24).

Results of recent clinical studies show that vitamin D deficiency play an important role in the development of anemia in patients treated with regular hemodialysis. Vitamin D deficiency is defined as serum vitamin D concentration, 25(OH)D < 20 ng/mL, while severe vitamin D deficiency is defined as serum vitamin D concentration, 25(OH)D < 10 ng/mL (24). Vitamin D insufficiency is defined as serum vitamin D concentration within range 20-30ng/mL. Normal vitamin D serum concentration is 25(OH)D ≥ 30 ng/mL. Target serum concentration of 25(OH)D in patients treated with regular hemodialysis is higher than 30ng/mL (30-80ng/mL), while its concentration higher than 80ng/mL can lead to toxic effects (24). Prevalence of severe vitamin D deficiency in our study group is 24.17%. Vitamin D deficiency is present in 75.83% patients, vitamin D insufficiency in 15.83% (19 patients), while normal serum concentration of vitamin D have 8.33% patients. These results are similar with those demonstrated by former studies that showed vitamin D deficiency in patients treated with regular hemodialysis of about 80% (24).

Our results point to a difference in blood hemoglobin concentration between groups of patients with different vitamin D concentration; patients with 25(OH)D concentration lower than 10ng/mL have lower blood hemoglobin concentration than either group with serum 25(OH)D of 10-20 ng/mL or group with serum 25(OH)D higher than 20 ng/mL. These two groups of patients have no difference regarding average dose of short-term and long-term erythropoietin indicating that patients with severe vitamin D deficiency require higher dose of erythropoietin for the treatment of anemia. Other authors' researches also demonstrate that vitamin D deficient patients treated with regular hemodialysis have significantly lower blood hemoglobin concentration than patients without vitamin D deficiency and require a significantly higher dose of erythropoietin than patients having a target concentration of 25 (OH)D in the serum (24-26). Prevalence of secondary hyperparathyroidism our study group is 14.17% and examined groups do not differ in hemoglobin concentration as well as in average monthly dose of short-term and long-term erythropoietin. Patients with high levels of serum iPTH have higher concentration of inorganic phosphate and ALP in serum, and also higher solubility product ( $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ ). Former studies had similar findings - patients with secondary hyperparathyroidism have higher solubility product and increased risk of vascular and valvular calcifications (27-30).

## CONCLUSION

Prevalence of vitamin D deficiency in patients treated with regular hemodialysis is high - 75.83% out of all. Severe vitamin D deficiency is present in 24.17%, while normal vitamin D concentration have 8.33% of patients. Patients with severe vitamin D deficiency have significantly lower blood hemoglobin concentration, lower indices of hemodialysis adequacy, present microinflammation, malnutrition and bone metabolism disorders compared to the patients with serum 25(OH)D higher than 10ng/mL. Vitamin D is a significant risk

factor for the development and treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis.

**Zahvalnost:** Autori zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za projekat N<sup>0</sup>175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.

**Acknowledgments:** Authors would like to express their deepest gratitude to the Serbian Ministry of Science and Technological Development for their Grant N<sup>0</sup>175014, which was used as one of the sources to financially support the study.

## LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(4): 279-335.
2. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
3. Rossert JA, Wauters JP. Recommendation for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
4. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH. Contribution of anemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
5. Rossert JA, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia Management and the Delay of Chronic Renal Failure Progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7 Suppl 2): 173-7.
6. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 35-8.
7. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007; LX (Supl 2): 155-9.
8. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
9. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
10. Petrović D, Trbojević-Stanković J, Stojanović-Marjanović V, Nikolić A, Miloradović V. Iznenađna srčana smrt bolesnika na hemodijalizi: procena rizika i prevencija. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14(1): 29-32.
11. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
12. Goodnough LT. The role of iron in erythropoiesis in the absence and presence of erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 14-18.
13. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 19-23.
14. Hörl WH. Clinical Aspect of Iron Use in the Anemia of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 382-93.
15. Wish J. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(Suppl 1): 4-8.
16. Drüke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 5): 50-5.
17. Good LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116(23): 4754-61.
18. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.
19. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 28-31.
20. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 21-4.
21. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of

- biocompatible membranes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 111-4.
22. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9(4): 328.
  23. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1801-10.
  24. Kim YL, Kim H, Kwon YE, Ryu DR, Lee MJ, Park KS, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *YMJ* 2016; 57(5): 1159-64.
  25. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2015; 39(1): 84-92.
  26. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Russo R, Cozzolino M. Renal anemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1672-7.
  27. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.
  28. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Hyperphosphatemia-the risk factor for adverse outcome in maintenance hemodialysis patients. *J Med Biochem* 2012; 31(3): 239-45.
  29. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Ren Replacement Therapy* 2017; 3: 13. DOI 10.1186/s41100-017-0094-y.
  30. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1453-64.

**Table 1.** The characteristics of study subjects



Characteristics		Statistical parameters
		$X_{(\text{mean})} \pm SD$
Number (N)		120
Gender (m/f, %)		70/45 (62.5/37.5%)
Age (years.)		63.15 $\pm$ 10.43
Duration of treatment with hemodialysis (years)		6.18 $\pm$ 5.98
Body mass index - BMI (kg/m <sup>2</sup> )		24.68 $\pm$ 4.59
Systolic blood pressure - SBP (mmHg)		121.83 $\pm$ 14.61
Diastolic blood pressure - DBP (mmHg)		72.82 $\pm$ 10.33
Mean blood pressure - MBP (mmHg)		89.16 $\pm$ 10.80
Lean body mass - LBM (kg)		71.46 $\pm$ 15.55
Ultrafiltration- UF (L)		2475.00 $\pm$ 992.30
Residual diuresis - RD (mL/24h)		594.17 $\pm$ 710.08
Blood flow through the vascular access - Qavf (mL/min)		841.33 $\pm$ 433.48
Index of adequacy of hemodialysis - Kt/V		1.01 $\pm$ 0.27
<i>Single-pool</i> adequacy of hemodialysis index - spKt/V		1.02 $\pm$ 0.25
The degree of reducing urea - URR (%)		61.91 $\pm$ 8.80
Primary kidney disease	Glomerulonephritis chronica	12 (10.00%)
	Nephropathia hypertensiva	39 (32.50%)
	Nephropathia diabetica	16 (13.33%)
	Nephropathia obstructiva	8 (6.67%)
	Nephropathia endemica	1 (0.83%)

	Nephropathia chronica	18 (15.00%)
	Pyelonephritis chronica	3 (2.50%)
	Renes polycystici	21 (17.50%)
	Nephritis tubulointerstitialis	2 (1.67%)
Comorbidities		
	Hypertension	69 (57.50%)
	Hypotension	3 (2.50%)
	Diabetes mellitus	18 (15.00%)
	Cardiovascular disease	30 (25.00%)

**Table 2.** Doses of erythropoietin and intravenous iron: average monthly dose and ESA/Hb index

Characteristics of treatment of anemia	Statistical parameters
	$X_{(\text{mean})} \pm \text{SD}$
Average monthly dose of short-term erythropoietin (IU)	18517.24 ± 9442.79
Average monthly dose of long-term erythropoietin (µg)	121.07 ± 76.90
ESA/Hb index - short-term erythropoietin (IU/g)	191.39 ± 110.43
ESA/Hbindeks - long-term erythropoietin (µg/g)	1.24 ± 0.83
Average monthly dose of intravenous iron saccharose (mg)	155.83 ± 181.52

ESA - Erythropoiesis-Stimulating Agents, Hb - Hemoglobin (g/l)

**Table3.** Laboratory parameters results

Laboratory parameters	Statistical parameters
	$X_{(\text{mean})} \pm \text{SD}$
Red blood cells count - Er ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	$3.25 \pm 0.37$
Hemoglobin - Hb (g/L)	$101.79 \pm 10.94$
Hematocrit - Hct (%)	$30.71 \pm 3.21$
Mean corpuscular volume - MCV (fL)	$94.76 \pm 4.37$
Mean corpuscular hemoglobin content - MCH (pg)	$31.74 \pm 3.47$
Mean corpuscular hemoglobin concentration- MCHC (g/L)	$331.73 \pm 6.10$
Leucocyte count - Le ( $\times 10^9/\text{L}$ )	$6.94 \pm 1.90$
Thrombocyte count - Tr ( $\times 10^9/\text{L}$ )	$192.74 \pm 53.44$
Total protein - TP (g/L)	$61.47 \pm 4.95$
Albumin - Alb(g/L)	$36.45 \pm 3.51$
Protein catabolic rate - nPCR (g/kg/dan)	$1.69 \pm 0.62$
Uric acid - UA ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$373.25 \pm 71.42$
Iron - $\text{Fe}^{2+}$ ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$10.25 \pm 3.38$
Total iron binding capacity - TIBC ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$34.23 \pm 6.36$
Unsaturated iron binding capacity - UIBC ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$23.95 \pm 6.56$
Transferrin saturation - TSAT (%)	$30.78 \pm 10.98$
Ferritin - F ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	$790.79 \pm 354.58$
C reactive protein - CRP (mg/L)	$11.02 \pm 19.63$
Calcium - $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/L)	$2.24 \pm 0.18$
Magnesium - $\text{Mg}^{2+}$ (mmol/L)	$1.18 \pm 0.25$

Inorganic phosphate - $\text{PO}_4^{3-}$ (mmol/L)	$1.49 \pm 0.37$
Solubility product - $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ ( $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ )	$3.34 \pm 0.87$
Alkaline phosphatase - ALP (mg/L)	$106.51 \pm 141.39$
Vitamin D - 25(OH)D (ng/mL)	$15.91 \pm 9.68$
Parathyroid hormone - PTH (pg/mL)	$278.70 \pm 381.03$

$$\text{TSAT} = (\text{Fe}^{2+}/\text{TIBC}) \times 100 (\%)$$

**Table 4.** The influence of vitamin D deficiency on the concentration of hemoglobin, C-reactive protein, parameters of nutritive status and metabolism of minerals and bone tissue

Parameters	Serum concentration of 25(OH)D (ng/mL)			Significance (p value)
	25(OH)D < 10	25(OH)D=10-20	25(OH)D > 20	
	$X_{(\text{mean})} \pm \text{SD}$	$X_{(\text{mean})} \pm \text{SD}$	$X_{(\text{mean})} \pm \text{SD}$	
Hb (g/L) <sup>a</sup>	$95.31 \pm 9.42$	$103.77 \pm 11.08$	$104.02 \pm 9.75$	F=7.43 1 p=0.00 1
Hct (%) <sup>b</sup>	$29.16 \pm 2.88$	$31.20 \pm 3.28$	$31.19 \pm 2.94$	F=4.72 8 p=0.01 1
CRP (mg/L) <sup>c</sup>	$18.42 \pm 32.22$	$8.24 \pm 9.96$	$9.55 \pm 17.53$	H=7.2 66 p=0.02 6
TP (g/L) <sup>d</sup>	$58.76 \pm 6.18$	$62.28 \pm 4.18$	$62.45 \pm 4.18$	F=6.23 p=0.003
Alb (g/L) <sup>e</sup>	$33.47 \pm 4.18$	$37.16 \pm 2.41$	$37.91 \pm 3.11$	F=18.4 93

				p=0.00 01
nPCR (g/kg/dan)	1.52 ± 0.51	1.70 ± 0.64	1.85 ± 0.66	F=2.11 2 p=0.12 6
AU (µmol/L)	345.21 ± 64.73	383.33 ± 69.92	379.74 ± 75.88	F=3.07 6 p=0.05 0
Fe <sup>2+</sup> (µmol/L)	9.00 ± 2.72	10.64 ± 3.44	10.68 ± 3.66	F=2.68 6 p=0.07 2
TIBC (µmol/L) <sup>f</sup>	30.98 ± 7.40	35.12 ± 5.96	35.55 ± 5.02	F=5.38 9 p=0.00 6
UIBC (µmol/L)	22.09 ± 7.55	24.44 ± 6.29	24.78 ± 5.82	F=1.58 4 p=0.20 9
TSAT (%)	30.64 ± 11.41	30.83 ± 10.55	30.84 ± 11.82	F=0.00 3 p=0.94 0
F (ng/mL)	775.40 ± 405.24	789.82 ± 380.04	808.26 ± 234.34	F=0.06 2 p=0.94 0
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.18 ± 0.21	2.27 ± 0.15	2.24 ± 0.21	F=2.10 7 p=0.12

				6
Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	1.14 ± 0.28	1.19 ± 0.24	1.23 ± 0.22	F=0.89 8 p=0.41 0
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/L)	1.43 ± 0.40	1.50 ± 0.37	1.53 ± 0.35	F=0.50 1 p=0.60 7
Ca <sup>2+</sup> xPO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> )	3.11 ± 0.89	3.40 ± 0.84	3.44 ± 0.89	F=1.35 3 p=0.26 3
ALP (IU/L)	133.53 ± 251.15	98.42 ± 82.32	96.79 ± 78.28	H=0.0 80 p=0.96 1
iPTH (pg/mL)	278.10 ± 466.71	290.51 ± 362.75	254.06 ± 334.04	H=1.3 82 p=0.50 1

Abbreviations: Hb - hemoglobin, Hct - hematocrit, CRP - C-reactive protein, TP - totalproteins, Alb - albumin, nPCR - protein catabolism rate, AU - acidumuricum, Fe<sup>2+</sup> - iron, TIBC - total iron binding capacity, UIBC - unsaturated iron binding capacity, TSAT - transferrin saturation, F - ferritin, Ca<sup>2+</sup> - calcium, Mg<sup>2+</sup> - magnesium, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> - phosphate, Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> - solubility product, ALP - alkaline phosphatase, iPTH - intact parathormone  
Statistical analysis: <sup>a</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.001, p<sub>I,III</sub>=0.001, p<sub>II,III</sub>=1.000; <sup>b</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.013, p<sub>I,III</sub>=0.043, p<sub>II,III</sub>=1.000; <sup>c</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.026, p<sub>I,III</sub>>0.05, p<sub>II,III</sub>> 0.05; <sup>d</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.004, p<sub>I,III</sub>=0.011, p<sub>II,III</sub>=1.000, <sup>e</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.0001, p<sub>I,III</sub>=0.0001, p<sub>II,III</sub>=1.000; <sup>f</sup> - p<sub>I,II</sub>=0.010, p<sub>I,III</sub>=0.016, p<sub>II,III</sub>=1.000

**Table 5.** The influence of vitamin D [25(OH)D] deficiency on parameters of hemodialysis adequacy, dose of erythropoietin and iron

Test parameters	The concentration of vitamin D in the serum (ng/ml)			Significance (p value)
	25(OH)D < 10	25(OH)D=10-20	25(OH)D > 20	
	X <sub>(mean)</sub> ± SD	X <sub>(mean)</sub> ± SD	X <sub>(mean)</sub> ± SD	
Kt/V index <sup>a</sup>	0.91 ± 0.21	1.08 ± 0.31	0.96 ± 0.21	F=4.848 p=0.009
spKt/V index	0.96 ± 0.26	1.04 ± 0.26	0.99 ± 0.22	F=1.173 p=0.313
URR index (%) <sup>b</sup>	58.37 ± 8.30	64.09 ± 8.94	60.78 ± 7.83	F=4.770 P=0.010
ESA/Hb index - KDE	215.56±131.27	202.00 ± 113.29	178.07±65.28	F=0.538 p=0.587
ESA/Hb index - DDE	1.34±0.54	1.31±1,04	1.13± 0.72	F=0.224 p=0.801
Monthly dose - KDE	19631.58±10462.69	18333.33±9619.69	17636.36±6622.28	F=0.181 p=0.835
Monthly dose	129.44±52.35	125.24±92.09	115.77±65.66	F=0.09

- DDE				5 p=0.91 0
PMDG (mg)	184.48 ± 223.25	129.84± 142.99	182.76 ±206.27	H=1.4 02 p=0.49

Abbreviations: KDE - average monthly dose of short-acting erythropoietin, DDE - average monthly dose of long-term erythropoietin, PMDG - average monthly dose of intravenous iron, ESA - Erythropoiesis-Stimulating Agents, Hb - hemoglobin

Statistical analysis: <sup>a</sup> -  $p_{I,II}=0.014$ ,  $p_{I,III}=1.000$ ,  $p_{II,III}=0.134$ ; <sup>b</sup> -  $p_{I,II}=0.011$ ,  $p_{I,III}=0.852$ ,  $p_{II,III}=0.263$

**Table 6.** The influence of intact parathormone (iPTH) on the concentration of hemoglobin, C-reactive protein, parameters of nutritional status, metabolism of minerals and bone tissue, hemodialysis adequacy, erythropoietin and iron dosage

Test parameters	Parathormon - iPTH (pg/mL)			Significance (p value)
	iPTH < 150	iPTH=150-500	iPTH > 500	
	$X_{(mean)} \pm SD$	$X_{(mean)} \pm SD$	$X_{(mean)} \pm SD$	
Hb (g/L)	101.85 ± 10.09	101.80 ± 13.03	101.53 ± 7.07	F=0.006 p=0.994
Hct (%)	30.66 ± 2.95	30.70 ± 3.83	30.87 ± 2.03	F=0.028 p=0.972
CRP (mg/L)	11.61 ± 24.50	8.29 ± 8.50	16.23 ± 21.77	F=1.061 p=0.349
TP (g/L)	62.24 ± 5.12	60.33 ± 5.03	61.85 ± 3.35	F=1.977 p=0.143
Alb (g/L)	36.51 ± 3.65	36.42 ± 3.67	36.32 ± 2.46	F=0.052



				p=0.950
nPCR (g/kg/dan)	1.74 ± 0.54	1.61 ± 0.73	1.76 ± 0.53	F=0.652 p=0.523
AU (µmol/L)	362.78 ± 76.74	388.47 ±59.74	368.71 ± 76.48	F=1.699 p=0.187
Fe <sup>2+</sup> (µmol/L)	9.91 ± 2.59	11.10 ± 4.09	9.17 ± 3.25	F=2.657 p=0.074
TIBC (µmol/L)	34.30 ± 7.47	34.47 ± 4.93	33.32 ± 5.68	F=0.205 p=0.815
UIBC (µmol/L)	24.46 ± 6.78	23.28 ± 6.25	24.00 ± 6.66	F=0.406 p=0.668
TSAT (%)	29.73 ± 8.23	33.03 ± 13.13	28.41 ± 12.10	F=1.625 p=0.201
F (ng/mL)	768.40±339.46	806.22 ± 398.23	826.35 ± 273.33	F=0.241 p=0.786
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L) <sup>a</sup>	2.27 ± 0.17	2.18 ± 0.17	2.26 ± 0.21	F=3.621 P=0.030
Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	1.23 ± 0.28	1.14 ± 0.21	1.16 ± 0.22	F=0.241 p=0.786
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/L) <sup>b</sup>	1.37 ± 0.34	1.56 ± 0.38	1.72 ± 0.30	F=7.649 p=0.001
Ca <sup>2+</sup> x PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	3.12 ± 0.84	3.39 ± 0.82	3.91 ± 0.80	F=6.014 p=0.003
ALP (IU/L) <sup>d</sup>	69.34 ± 26.64	93.46 ± 39.86	267.91 ± 329.43	F=16.795

				p=0.0001
25(OH)D (ng/mL)	15.09 ± 8.24	17.26 ± 11.26	15.12 ± 9.46	F=0.696 p=0.500

Abbreviations: KDE - average monthly dose of short-term erythropoietin, DDE - average monthly dose of long-term erythropoietin, PMDG - average monthly dose of intravenous iron , ESA - Erythropoiesis-Stimulating Agents, Hb - hemoglobin

Statistical analysis: <sup>a</sup> -  $p_{I,II}=0.028$ ,  $p_{I,III}=1.000$ ,  $p_{II,III}=0.393$ ; <sup>b</sup> -  $p_{I,II}=0.027$ ,  $p_{I,III}=0.002$ ,  $p_{II,III}=0.337$ ; <sup>c</sup> -  $p_{I,II}=0.324$ ,  $p_{I,III}=0.003$ ,  $p_{II,III}=0.093$ ; <sup>d</sup> -  $p_{I,II}=1.000$ ,  $p_{I,III}=0.0001$ ,  $p_{II,III}=0.0001$

**Table 7.** The influence of intact parathormone (iPTH) on parameters of hemodialysis adequacy, erythropoietin and iron dosage

Test parameters	Parathormone - iPTH (pg/mL)			Significance (p value)
	iPTH < 150	iPTH=150-500	iPTH > 500	
	$X_{(mean)} \pm SD$	$X_{(mean)} \pm SD$	$X_{(mean)} \pm SD$	
Kt/V index	1.05 ± 0.23	0.95 ± 0.25	1.04 ± 0.42	F=1.712 p=0.185
spKt/V index	1.06 ± 0.25	0.97 ± 0.23	0.96 ± 0.29	F=2.031 p=0.136
URR index (%)	63.82 ± 7.636	59.73 ± 8.90	61.13 ± 10.89	F=2.909 p=0.058
ESA/Hb index - KDE	187.42 ± 113.49	228.38 ± 112.39	145.88±74.75	F=1.686 p=0.195
ESA/Hb index - DDE	1.29 ± 0.87	1.20 ± 0.81	1.36±0,99	F=0.103 p=0.903
Monthly dose - KDE	18281.25 ± 9609.25	21000.00±9708.24	14500.00±6989.79	F=1.350 p=0.268

Monthly dose - DDE	124.71 ± 76.25	118.61 ± 74.85	130.63 ± 88.90	F=0.070 p=0.932
PMDG (mg)	137.07 ± 180.29	176.67 ± 196.24	164.71 ± 135.51	H=1.659 p=0.436

Abbreviations: KDE - average monthly dose of short-term erythropoietin, DDE - average monthly dose of long-term erythropoietin, PMDG - average monthly dose of intravenous iron, ESA - Erythropoiesis-Stimulating Agents, Hb - hemoglobin

## INFLUENCE OF MICROINFLAMMATION IN MANAGEMENT ANEMIA IN PATIENTS ON REGULAR HEMODIALYSIS

Nedim Hamzagić<sup>1</sup>, Marija Anđelković<sup>2,3</sup>, Marijana Stanojević Pirković<sup>2,3</sup>,  
Petar Čanović<sup>3</sup>, Vesna Ignjatović<sup>3,4</sup> and Dejan Petrović<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Center of Hemodialysis, Medical Center Tutin, Tutin

<sup>2</sup>Center of Laboratory Diagnostics, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac

<sup>3</sup>Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac

<sup>4</sup>Center of Nuclear Medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac

<sup>5</sup>Clinic of Urology, Nephrology and Dialysis, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Influence of microinflammation in management anemia in patients on regular hemodialysis. Ser J  
Exp Clin Res 2018; DOI: 10.2478/sjcr-2018-0041. (M51)

### Address of the author:

Dr Nedim Hamzagić  
Center of Hemodialysis, Medical Center Tutin, Tutin  
E-mail: [nedimham@hotmail.com](mailto:nedimham@hotmail.com)  
Tel.: 063-666-702

### Address of the correspondent:

Prof. dr Dejan Petrović  
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac  
Clinic of Urology, Nephrology and Dialysis, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac  
E-mail: [dejanpetrovic68@sbb.rs](mailto:dejanpetrovic68@sbb.rs)  
Tel.: 064-3741-694

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** Anemia is a common complication in patients with hemodialysis. The treatment of anemia is affected by: iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, microinflammation, lack of vitamin D, increased iPTH concentration and inadequate hemodialysis. **AIM.** The aim was to determine the prevalence of microinflammation and to examine its effect on hemoglobin concentration in blood, iron status, vitamin D, hemodialysis adequacy, and erythropoietin dose in patients treated with regular hemodialysis. **METHOD.** The examination included 120 patients. Patients were divided into two groups:  $CRP \leq 5.0$  mg / l,  $CRP > 5.0$  mg / l. The statistical analysis used: Kolmogorov Smirnov test, Student's T test, Mann-Whitney U test. **RESULTS.** The prevalence of microinflammation in patients treated with regular hemodialysis is 50%. Patients with microinflammation ( $CRP > 5.0$  mg / l) have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower hemoglobin concentration in blood, hematocrit, average amount and mean hemoglobin concentration in the erythrocyte, iron concentration in the serum, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) lower saturation of transferrin with iron. These patients also have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) higher average monthly dose of long-acting erythropoietin, a long-acting erythropoietin resistance index, and a statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher ferritin concentration in the serum and a short-acting erythropoietin resistance index compared to non-microinflammatory patients ( $CRP \leq 5.0$  mg / l). **CONCLUSION.** Patients with microinflammation have anemia, functional iron deficiency and resistance to the effect of short-acting and long-acting erythropoietin. Microinflammation is a significant risk factor for the development and inadequate treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis.

**Key words:** hemodialysis, microinflammatory, erythropoietin, anemia

## UTICAJ MIKROINFLAMACIJE NA LEČENJE ANEMIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE

Nedim Hamzagić<sup>1</sup>, Marija Anđelković<sup>2,3</sup>, Marijana Stanojević Pirković<sup>2,3</sup>,  
Petar Čanović<sup>3</sup>, Vesna Ignjatović<sup>3,4</sup> i Dejan Petrović<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Centar za hemodijalizu, Zdravstveni centar Tutin, Tutin

<sup>2</sup>Služba za laboratorijsku dijagnostiku, KC Kragujevac, Kragujevac

<sup>3</sup>Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

<sup>4</sup>Centar za nuklearnu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

<sup>5</sup>Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, Kragujevac, Srbija

### KRATAK SADRŽAJ

**UVOD.** Anemija je česta komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. Na lečenje anemije utiču: nedostatak gvožđa, nedovoljna doza eritropoetina, mikroinflamacija, nedostatak vitamina D, povećana koncentracija iPTH i neadekvatna hemodijaliza. **CILJ.** Rad je imao za cilj da utvrdi prevalencu mikroinflamacije, kao i da ispita njen uticaj na koncentraciju hemoglobina u krvi, status gvožđa, vitamin D, adekvatnost hemodijalize i dozu eritropoetina kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom. **METOD.** Ispitivanje je uključilo 120 bolesnika. Bolesnici su podeljeni u dve grupe:  $CRP \leq 5.0$  mg/l,  $CRP > 5.0$  mg/l. Za statističku analizu korišćeni su: Kolmogorov Smirnov test, Student-ov T test, Mann-Whitney U test. **REZULTATI.** Prevalenca mikroinflamacije kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom iznosi 50%. Bolesnici sa mikroinflamacijom ( $CRP > 5.0$  mg/l) imaju visoko statistički značajno ( $p < 0.01$ ) manju: koncentraciju hemoglobina u krvi, hematokrit, prosečnu količinu i srednju koncentraciju hemoglobina u erocitu, koncentraciju gvožđa u serumu i statistički značajno ( $p < 0.05$ ) manje zasićenje transferina gvožđem. Ovi bolesnici imaju i visoko statistički značajno ( $p < 0.01$ ) veću prosečnu mesečnu dozu dugodelujućeg eritropoetina, indeks rezistencije dugodelujućeg eritropoetin, kao i statistički značajno ( $p < 0.05$ ) veću koncentraciju feritina u serumu i indeks rezistencije kratkodelujućeg eritropoetina, u odnosu na bolesnike bez mikroinflamacije ( $CRP \leq 5.0$  mg/l). **ZAKLJUČAK.** Bolesnici sa mikroinflamacijom imaju anemiju, funkcionalni nedostatak gvožđa i rezistenciju na dejstvo kratkodelujućeg i dugodelujućeg eritropoetina. Mikroinflamacija je značajan faktor rizika za razvoj i neadekvatno lečenje anemije kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.

**Ključne reči:** hemodijaliza, mikroinflamacija, eritropoetin, anemija

## INTRODUCTION

Ninety percent of patients starting with hemodialysis are diagnosed with anemia. It is caused by lack of endogene erythropoietin which stimulates proliferation and differentiation of erythroid precursors in the bone marrow [1, 2]. Other common cause of anemia among these patients is a blood loss due to occult gastrointestinal hemorrhage related to uremic gastritis, extracorporeal thrombosis, frequent blood sampling [1, 2]. In order to diagnose anemia on time in hemodialysis patients it is necessary to check hemoglobin concentration, hematocrit, red blood cell indices (MCV, MCH, MCHC), serum iron ( $\text{Fe}^{2+}$ ) and ferritin (FER) concentration, transferrin saturation (TSAT) and serum concentration of C reactive protein - CRP [1, 2].

Anemia is independent risk factor for cardiovascular diseases in hemodialysis patients. When hemoglobin concentration is lower than 100 g/L hemodynamic mechanisms of adaptation are activated. Left ventricle is overloaded with volume which leads to development of excentric left ventricle hypertrophy and ischemic heart disease [3-7]. Other clinical consequences of anemia are: deterioration of renal residual function, cognitive disorders, reduced working ability as well as reduced quality of life of hemodialysis patients [8, 9].

Treatment of anemia with erythropoietin is recommended when hemoglobin level is lower than 100 g/L, while target Hb concentration is within range 100-120 g/L [10]. Optimum iron status (TSAT= 20-40%, FER= 100-500 ng/mL) should be achieved prior to treatment with erythropoietin [11-14]. Target Hb concentration is not achieved among about 10-20% of patients [15, 16]. Risk factors that affect treatment of anemia in hemodialysis patients are: iron deficiency, insufficient dose of EPO, microinflammation, malnutrition, vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, inadequate hemodialysis, and the existence of antibodies on EPO [15-18].

Microinflammation is present in 35-65% hemodialysis patients. Main factors causing microinflammation in hemodialysis patients are: biocompatibility of dialysis membrane, microbiological quality of water and dialysis solution, latent infection of hemodialysis vascular access, reduced clearance of proinflammatory mediators (loss of renal residual function, low-flux of dialysis membrane), severe vitamin D deficiency (serum vitamin D level lower than 10ng/mL) [17-19]. Proinflammatory mediators (interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ ) block proliferation and differentiation of red blood cells precursors in bone marrow, while interleukin-6

stimulates hepcidin synthesis in liver that is responsible for functional iron deficiency [17-19]. Due to impaired iron releasing from macrophages of reticuloendothelial system, iron availability for hemoglobin synthesis is reduced („functional“ iron deficiency) [17-19].

Bicarbonate hemodialysis using polysulphidebiocompatible membrane and ultrapure water and hemodialysis solution contribute to decreasing in serum level of CRP and IL-6 [20-23]. After twelve months'treatment with ultrapure hemodialysis solution serum CRP and IL-6 levels decrease significantly compared to those obtained from patients treated with standard hemodialysis solution [20-23]. Ultrapure hemodialysis solution reduces microinflammation, delays residual renal function reduction, improvepatient's nutrition status, increases response to erythropoietin treatment and reduces cardiovascular morbidity and mortality at end-stage chronic renal disease treated with hemodialysis [20-23]. By individualization and optimization of dialysis treatment, as well as usage of high-flux dialysators with polysulphonide membrane and ultrapure hemodialysis solution decreased serum CRP level is achieved [20-23].

## **AIM OF THE STUDY**

Our aim was to determine prevalence of microinflammation and its influence on the treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis.

## **PATIENTS AND METHODS**

This study involved 120 patients of Center for nephrology and dialysis, Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis of Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia. The study was in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by The Ethics Comitee of Clinical Center Kragujevac. All patients signed informed consent prior to enrollment. All participants were treated with regular bicarbonate hemodialysis, 12 hours per week for period longer than three months on hemodialysis machines type Fresenius 4008S, 5008S and type Gambro AKA200US and Gambro Artis. Ultrapure dialysis fluid and high-flux as well as low-flux polysulfone dialysis membrane were used. Patients with active proved infections were not included in the study.



In order to evaluate impact of microinflammation in management of anemia in hemodialysis patients the following parameters were measured: hemoglobin - Hb, hematocrit -Hct, FER, TIBC, unsaturated iron binding capacity - UIBC, transferrin saturation – TSAT, serum calcium -  $Ca^{2+}$ , inorganic phosphate - $PO_4^{3-}$ , alkaline phosphatase - ALP, vitamin D and intact parathyroid hormone - iPTH. Parameters of hemodialysis adequacy were also considered.

Blood sampling for laboratory examination was performed prior to starting with hemodialysis and prior to heparin administration. Every laboratory parameter was assigned with the value that was the average of two measuring in two successive months.

Total hemoglobin was measured using colorimetric method. The target hemoglobin level in patients on dialysis was 100-120g/L.

The normalized protein catabolic rate (nPCR) was calculated using formula of National Cooperative Dialysis Study:  $nPCR=(PCR \times 0.58)/Vd$ . Formula for calculating PCR is  $PCR=9.35G+0.29Vd$ , where G – urea production rate, Vd- volume of body fluid ( $Vd=0.58 \times BW$ ). Urea production rate was calculated by formula  $G=[(C1-C2)/Id] \times Vd$ , where C1 is serum urea concentration prior to dialysis (mmol/L), C2 - serum urea concentration after dialysis (mmol/L), Id - time (hours) between two successive dialysis. Normal range for nPCR is  $1.1 \pm 0.3 \text{g/kg/day}$ .

Serum concentration of iron, ferritin, total iron binding capacity, calcium, inorganic phosphorus and CRP were measured using Beckman Coulter AU680 analyzer.

Serum iron was determined by photometric method using TPTZ [2,4,6-Tri-(2-pyridyl)-5-triazine] as the chromogen. Serum iron reference range is 6.6-26.0 $\mu\text{mol/L}$ .

TIBC was done indirectly by the Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) method. TIBC reference range is 48 - 56 $\mu\text{mol/L}$ . Transferrin saturation - TSAT was calculated using formula  $TSAT=(Fe/TIBC) \times 100\%$ . Reference range for TSAT in hemodialysis patients is 20-40%. UIBC was measured using spectrophotometric method. Reference range for UIBC is 28-54  $\mu\text{mol/L}$ . Method for ferritin was turbidimetric. Ferritin reference range in the patients underwent regular hemodialysis is 100 - 300 pg/mL.

CRP level in the serum was determined by the turbidimetric method. Normal CRP level in the serum is  $\leq 5 \text{mg/L}$ . Microinflammation is defined as level of CRP in serum higher than 5 mg/L. Calcium concentration in serum was determined by a photometric test. Normal calcium

level in serum is 2.20 - 2.65 mmol/L. Phosphate level in serum was determined by a photometric test. The normal phosphate level in the serum is 0.80 - 1.60 mmol/L.

Level of vitamin D in the serum was determined by the method of electrochemiluminescence, on the Cobas e 411 analyser. Normal level of vitamin D in the serum is 20 - 40 ng/mL. In hemodialysis patients, normal vitamin D level is  $\geq 30$  ng/mL (30 - 80 ng/mL). A severe deficit is defined as the level of vitamin D  $< 10$  ng/mL, vitamin D deficiency exists if level is 10 - 20 ng/mL, and the insufficiency is defined as the level of vitamin D in the serum of 20-30 ng/mL.

The adequacy of hemodialysis was assessed on the basis of the single-pool Kt/V<sub>sp</sub> index calculated according to the Daugridas second-generation formula:

$$Kt/V_{sp} = -\ln(C_2/C_1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C_2/C_1) \times UF/W,$$

with: C<sub>1</sub> - the value of urea before dialysis, C<sub>2</sub> - the value of urea after dialysis (mmol/L), T - duration of hemodialysis (h), UF - interdialysis yield (l), W - body weight after hemodialysis (kg). According to K/DOQI guidelines, hemodialysis is adequate if Kt/V<sub>sp</sub>  $\geq 1.2$ .

The degree of reducing urea - URR index is calculated using following formula: URR = (1 - R)  $\times$  100%, where: R is the ratio of the urea concentration in serum after and before the treatment of hemodialysis. Hemodialysis is adequate if the URR index = 65-70%

Vascular access blood flow - Q<sub>avf</sub> was determined by Color-Doppler ultrasound by Logic P5 machine 7.5MHz, where blood flow were estimated by equation: Q<sub>avf</sub> =  $r^2 p/4 \times V_{mean} \times 60$  (mL/min), r - radius of vascular access, V<sub>mean</sub> - mean flow rate through vascular access. Blood flow is estimated as average value of three measurements, 2-4 cm on vein that serves as vascular access, proximally of the anastomosis site. Blood flow rate that provides adequacy of hemodialysis is 500-1000 mL/min.

Depending on serum CRP level, patients were divided into two groups. The first group was composed of patients whose CRP  $> 5.0$  mg/L (microinflammation), while second group was composed of patients whose CRP  $< 5$  mg/L (without microinflammation).

The statistical analysis was performed using the Kolmogorov - Smirnov test, Student's t-test and Mann-Whitney U test. The threshold of significance was the probability of 0.05 and 0.01.

## RESULTS

At the Clinic of Urology, Nephrology and Dialysis of CC Kragujevac a cross-section study was conducted, including patients treated with regular hemodialysis over a period of more than three months. 120 patients (75 men, 45 women) were examined, mean age  $63.15 \pm 10.39$ , average length of treatment with hemodialysis  $6.18 \pm 5.95$  years and average index of hemodialysis adequacy  $Kt / V_{sp} 1.01 \pm 0.27$ . General data on patients are shown in Table 1.

The treatment of anemia in examined patients included short-acting and long-acting erythropoietins, iron (i.v.), folic acid (p.o.), vitamins of B complex (i.v.) were used. The average monthly dose of short-acting erythropoietin was  $18517.24 \pm 9361.04$  IU, long-acting erythropoietin  $121.07 \pm 75.98$   $\mu$ g, intravenous iron  $155.83 \pm 180.76$  mg, folic acid  $153.75 \pm 23.52$  mg, the average monthly number of Beviplex ampoules was  $11.37 \pm 1.47$  (vitamin B12  $45.48 \pm 5.88$   $\mu$ g).

The prevalence of microinflammation (CRP concentration in the serum  $> 5.0$  mg/L) in the patients undergoing regular hemodialysis was 50% (60 patients), and the mean monthly concentration of CRP in the serum was  $11.02 \pm 19.63$  mg/L. In order to evaluate the effects of microinflammation on the treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis the following parameters were examined: the hemoglobin concentration in blood (Hb), hematocrit (Hct), the concentration of iron in the serum ( $Fe^{2+}$ ), total capacity of iron binding (TIBC), free capacity of iron binding (UIBC), saturation of transferrin with iron (TSAT), concentration of ferritin in serum (F), the concentration of vitamin D in intact parathormone (iPTH) in the serum, the parametrinutritive status of the concentration of total proteins (TP), albumin (Alb) and uric acid in the serum (UA), the rate of decomposing proteins (nPCR), the parameters of hemodialysis adequacy (Kt/V index, spKt/V index, URR index), as well as the average monthly dose of short-acting (KDE-M) and long-acting erythropoietin (DDE-M), the index of resistance of short-acting (KDE/Hb) and long-acting erythropoietin (DDE/Hb) and the average monthly dose of i.v. iron (PMDG). Depending on the concentration of C-reactive protein in the serum, the patients were divided into two groups.

The first group consisted of patients with the concentration of reactive protein in the serum equal or lower than 5 mg/L (lack of microinflammation), whereas the other group consisted of patients with the concentration C-reactive protein in the serum larger than 5 mg/L

(microinflammation). The average values of the observed parameters, depending on the concentration of the C-reactive protein in the serum, are shown in Table 2.

Based on the Kolmogorov-Smirnov test, the Student's T test for two independent samples was used to examine the significance of the difference between the tested groups for the following parameters: hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), average erythrocyte volume (MCV), mean concentration of hemoglobin in erythrocyte (MCHC), number of leukocytes (Le), iron concentration in the serum ( $\text{Fe}^{2+}$ ), total iron binding capacity (TIBC), free iron binding capacity (UIBC), saturation of transferrin with iron (TSAT), concentration of ferritin in the serum (F), concentration of uric acid in the serum (UA), concentration of total proteins in the serum (TP), concentration of albumin in the serum (Alb), protein decomposition rate (nPCR), concentration of aspartate aminotransferase in the serum (AST), concentration of calcium in the serum ( $\text{Ca}^{2+}$ ), concentration of phosphate in the serum ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), concentration of magnesium in the serum ( $\text{Mg}^{2+}$ ), concentration of vitamin D in the serum, parameters of the adequacy of hemodialysis (Kt/V, spKt/V, URR), average dose of long-acting erythropoietin (DDE/M), index of resistance of short-acting erythropoietin (KDE/Hb), index of resistance of long-acting erythropoietin (DDE/Hb), Table 2. To determine the statistical significance of the difference between the examined groups for: the average amount of hemoglobin in the erythrocyte (MCH), concentration of C-reactive protein in the serum (CRP), concentration of alanine aminotransferase in the serum (ALT), concentration of gamma-glutamyl transferase in the serum (GGT), concentration of alkaline phosphatase in the serum (ALP), concentration of intact parathormon in the serum (iPTH), average monthly dose of short-acting erythropoietin (KDE-M) and average monthly dose of i.v. iron (PMDG) Mann-Whitney-U-test was used, Table 3.

Patients treated with regular hemodialysis with microinflammation ( $\text{CRP} > 5 \text{ mg/L}$ ) have a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) lower concentration of hemoglobin in blood (Hb), hematocrit (Hct), average amount of hemoglobin in erythrocyte (MCH), mean hemoglobin concentration in erythrocyte (MCHC), concentration of iron in the serum ( $\text{Fe}^{2+}$ ), and a high statistically significant ( $p < 0.01$ ) larger concentration of C-reactive protein in the serum (CRP), concentration of alkaline phosphatase in the serum (ALP), average monthly dose of long-acting erythropoietin (DDE-M), index of resistance of long-acting erythropoietin (DDE/Hb) compared to the patients with target C-reactive protein concentration equal to or lower than  $5 \text{ mg/L}$  ( $\text{CRP} \leq 5 \text{ mg/L}$ ), Table 2 and Table 3. Patients with microinflammation have statistically significant ( $p <$

0.05) lower saturation of transferrin with iron (TSAT) and statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher serum concentration of magnesium in the serum, concentration of ferritin in the serum (F) and the index of resistance of a short-acting erythropoietin (KDE/Hb) compared to non-microinflammatory patients ( $CRP \leq 5$  mg/L), Table 2 and Table 3.

## **DISCUSSION**

Anemia is present in 90% of patients with a terminal stage of chronic kidney disease who begin their treatment with regular hemodialysis. Its main clinical consequences are: progressive decline in residual kidney function, development of cardiovascular complications, cognitive function disorders and reduced quality of life of patients treated with regular hemodialysis [24-26].

Regardless of the appropriate treatment of anemia, which involves parenteral application of iron and erythropoietin, anemia is still a common complication in the population of patients treated with regular hemodialysis. The prevalence of anemia, defined as a hemoglobin concentration in the serum lower than 100 g/l, is high in 50% of the patients examined. The most significant risk factors that affect the treatment of anemia in patients with hemodialysis are: iron deficiency, insufficient dose of erythropoietin, inflammation, secondary hyperparathyroidism, lack of vitamin D, increased concentration of parathormone in the serum, malnutrition and inadequate hemodialysis [27-30].

The results of clinical examinations suggest that microinflammation plays a significant role in the development of anemia and resistance to erythropoietin activity in patients treated with regular hemodialysis. Microinflammation is defined as the concentration of C-reactive protein in the serum  $> 5$  mg/L. It is present in 35-65% of patients, and the prevalence of microinflammation in examined patients is high and it amounts to 50%. The most important factors which influence the development of microinflammation in chronic kidney disease, including patients treated with regular hemodialysis, are: increased formation and reduced decomposition of proinflammatory cytokines, oxidative stress, metabolic acidosis, lack of vitamin D, chronic recurrent infections associated with vascular approach for hemodialysis, mouth infections (periodontal disease), microbiological quality of water for hemodialysis. The main clinical effects of

microinflammation are: anemia, resistance to erythropoietin, malnutrition, increasing of atherosclerosis, and cardiovascular disorders of [31-33].

Patients with concentrations of CRP in the serum larger than 5.0 mg/L have a statistically significant lower concentrations of hemoglobin in blood, concentration of iron in the serum, saturation of transferrin with iron, and statistically significant higher concentration of ferritin in the serum compared to patients with the concentration of CRP  $\leq$  5.0 mg/L. These results are in accordance with the results of conducted so far, showing that microinflammation is a risk factor for the development of a functional iron deficiency [34, 35]. Microinflammation stimulates the formation of hepcidin in the liver, which has been shown to inhibit the release of iron from the depot in the body, which can explain the lower concentration of iron in the serum and saturation of transferrin with iron, i.e. the increased concentration of ferritin in the serum of examined patients. There is no statistically significant difference in the average monthly i.v. dose of iron between the examined groups of patients. Patients with microinflammation (CRP > 5.0 mg/L) have a significantly higher index of resistance of short-acting and long-acting erythropoietin and require a higher average monthly dose of long-acting erythropoietin. These results are in accordance with the results of the studies conducted so far, which showed that microinflammation is a risk factor for the development of resistance to the effect of erythropoietin and that patients with microinflammation require a higher dose of erythropoietin [34, 35]. Patients treated with regular hemodialysis by microinflammation require a higher dose of erythropoietin in order to optimally control anemia (achieving and maintaining the target value of hemoglobin of 100-120 g/L) [34, 35]. There is no statistically significant difference between the examined groups of patients in the other examined parameters. Patients with microinflammation have a lower average value of hemodialysis adequacy index compared to non-microinflammatory patients, but this difference is not statistically significant. This suggests that adequate hemodialysis is a possible factor that reduces microinflammation and corrects the response to the effect of erythropoietin. These results are in accordance with the results of other authors who have shown that adequate hemodialysis reduces the resistance to erythropoietin and provides optimal control of the anemia of [36-38].

## **CONCLUSION**

The prevalence of microinflammation in patients treated with regular hemodialysis is high and amounts to 50%. Patients with microinflammation have anemia, functional iron deficiency, resistance to the action of short-acting and long-acting erythropoietin, and require a higher dose of erythropoietin for optimal treatment of anemia, compared to non-microinflammatory patients. Microinflammation is a significant risk factor for the development and inadequate treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis.

**Acknowledgments:** Authors would like to express their deepest gratitude to the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for their Junior Grant N<sup>0</sup>11/17, which was used as one of the sources to financially support the study.

## REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(4): 279-335.
2. Rossert JA, Wauters JP. Recommendation for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
3. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 35-8.
4. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007; LX (Supl 2): 155-9.
5. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
6. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
7. Petrović D, Trbojević-Stanković J, Stojanović-Marjanović V, Nikolić A, Miloradović V. Iznenađna srčana smrt bolesnika na hemodijalizi: procena rizika i prevencija. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14(1): 29-32.
8. Murray AM, Knopman DS, Tupper DE, Kane R. Cognitive impairment in hemodialysis patient is common. *Nephrology* 2006; 67(2): 216-23.
9. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 270-8.
10. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
11. Goodnough LT. The role of iron in erythropoiesis in the absence and presence of erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 14-18.
12. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 19-23.
13. Hörl WH. Clinical Aspect of Iron Use in the Anemia of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 382-93.
14. Wish J. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(Suppl 1): 4-8.
15. Drüke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 5): 50-5.
16. Good LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116(23): 4754-61.
17. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(4): 373-8.
18. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Russo R, Cozzolino M. Renal anemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1672-7.
19. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.



20. Locatelli F, Vecchio LD, Andrulli S. Dialysis: its role in optimizing recombinant erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 29-35.
21. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 111-4.
22. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 56-9.
23. Glorieux G, Neiryneck N, Veys N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 4010-21.
24. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, et al. Contribution of anaemia to progression of renal disease : a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
25. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 160-4.
26. Tamura MK, Vittinghoff E, Yang J, Go AS, Seliger SL, Kusek JW, et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 13. doi:10.1186/s12882-016-0226-6.
27. Roger SD. Practical considerations for iron therapy in the management of anemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10(Suppl 1): 9-15.
28. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 28-31.
29. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 21-4.
30. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9(4): 328.
31. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.
32. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2015; 39(1): 84-92.
33. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old non functioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 49-54.
34. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2009; 13(2): 222-34.
35. De Oliveira Junior WV, de Paula Sabino, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37(2): 255-63.
36. Bowry SK, Gatti E. Impact oh Hemodialysis Therapy on Anemia of Chronic Kidney Disease: The Potential Mechanisms. *Blood Purif* 2011; 32(2): 210-9.
37. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, Der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 86(2): 423-32.
38. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online hemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agents (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(4): 682-9.

**Table 1.** General patient data

GENERAL DATA		Statistical parameters
		Xsr ± SD
Number (N)		120
Pol (m / f,%)		70/45 (62.5/37.5%)
Age (yr.)		63.15 ± 10.43
Length of Treatment with Hemodialysis (yr.)		6.18 ± 5.98
Body Mass Index - BMI		24.68 ± 4.59
Systolic Arterial Blood Pressure - STA (mmHg)		121.83 ± 14.61
Diastolic Arterial Blood Pressure - DTA (mmHg)		72.82 ± 10.33
Medium Arterial Blood Pressure - SAP (mmHg)		89.16 ± 10.80
Dry Body Mass of the Patient - W (kg)		71.46 ± 15.55
Ultrafiltration - UF (L)		2475.00 ± 992.30
Residual Diuresis - RD (ml / 24h)		594.17 ± 710.08
Blood Flow through a Vascular Approach - Qavf (mL/min)		841.33 ± 433.48
Hemodialysis Adequacy Index - Kt / V		1.01 ± 0.27
Single-pool Index of Hemodialysis Adequacy - spKt/V		1.03 ± 0.25
Urea Reduction - URR (%)		61.91 ± 8.80
Primary Kidney Disease	Glomerulonephritis Chronica	12 (10.00%)
	Nephropathia Hypertensiva	39 (32.50%)
	Nephropathia Diabetica	16 (13.33%)
	Nephropathia Obstructiva	8 (6.67%)
	Nephropathia Endemica	1 (0.83%)

	Nephropathia Chronica	18 (15.00%)
	Pyelonephritis Chronica	3 (2.50%)
	Renes Polycystici	21 (17.50%)
	Nephritis Tubulointerstitialis	2 (1.67%)
Comorbidities		
Hypertension		69 (57.50%)
Hypotension		3 (2.50%)
Diabetes Mellitus		18 (15.00%)
Cardiovascular Disease		30 (25.00%)

**Tabela 2.** The effect of microinflammation on the treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis (Student T test)

Test parameters	C-reactive protein		Significance differences (p)
	CRP ≤ 5 mg/l	CRP > 5 mg/l	
	Xsr ± SD	Xsr ± SD	
Hb (g/L)	105.99 ± 9.94	97.58 ± 10.33	t = -4.543, p = 0.0001
Hct (%)	31.77 ± 2.89	29.64 ± 3.17	t = -3.841, p = 0.0001
MCV (fL)	95.40 ± 4.08	94.11 ± 4.59	t = 1.625, p = 0.107
MCHC (g/L)	333.73 ± 5.59	329.74 ± 5.97	t = -3.733, p = 0.0001
Le (x 10 <sup>9</sup> /L)	6.48 ± 1.50	7.37 ± 2.15	t = 2.625, p = 0.010
Fe <sup>2+</sup> (μmol/L)	11.27 ± 3.50	9.24 ± 2.96	t = -3.437, p = 0.001
TIBC (μmol/L)	34.77 ± 5.41	33.68 ± 7.19	t = -0.933, p = 0.353
UIBC (μmol/L)	23.46 ± 6.13	24.44 ± 6.98	t = 0.820, p = 0.414
TSAT (%)	33.28 ± 11.46	28.28 ± 9.96	t = -2.555, p = 0.012

F (ng/mL)	709.08 ± 261.60	858.92 ± 371.30	t = 2.707, p = 0.048
UA (µmol/L)	381.36 ± 77.57	365.14 ± 64.33	t = -1.246, p = 0.215
TP (g/L)	60.89 ± 4.38	62.05 ± 5.43	t = 1.286, p = 0.201
Alb (g/L)	37.01 ± 3.04	35.89 ± 3.87	t = -1.759, p = 0.081
nPCR (g/kg/day)	1.71 ± 0.68	1.67 ± 0.55	t = -0.369, p = 0.713
AST (IU/L)	16.16 ± 4.36	16.72 ± 6.65	t = 0.544, p = 0.588
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.25 ± 0.18	2.23 ± 0.18	t = -0.482, p = 0.630
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/L)	1.48 ± 0.40	1.51 ± 0.35	t = 0.407, p = 0.685
Ca <sup>2+</sup> x PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> )	3.31 ± 0.89	3.36 ± 0.85	t = 0.362, p = 0.718
Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	1.14 ± 0.25	1.23 ± 0.24	t = -2.077, p = 0.040
Vitamin D (ng/mL)	16.90 ± 9.20	14.74 ± 10.04	t = -1.229, p = 0.222
Kt/V index	1.03 ± 0.28	0.98 ± 0.27	t = -0.996, p = 0.321
spKt/V index	1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.26	t = -0.402, p = 0.688
URR (%)	62.79 ± 8.01	61.02 ± 9.51	t = -1.105, p = 0.272
DDE-M (µg)	79.09 ± 51.33	169.00 ± 51.33	t = 4.653, p = 0.0001
KDE/Hb (IU/g)	157.79 ± 79.65	222.94 ± 124.51	t = 2.310, p = 0.025
DDE/Hb (µg/g)	0.73 ± 0.55	1.77 ± 0.83	t = 4.927, p = 0.0001

Abbreviations: Hb - hemoglobin, Hct - hematocrit, MCV - average erythrocyte volume, MCHC - mean concentration of hemoglobin in erythrocyte, Le - number of leukocytes, Fe<sup>2+</sup> - iron, TIBC - total iron binding capacity, UIBC - free iron binding capacity, TSAT - saturation of transferrin on iron, F - ferritin, UA - uric acid, TP - total proteins, Alb - albumin, nPCR - decomposition of protein rate, Ca<sup>2+</sup> - calcium, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> phosphate, Ca<sup>2+</sup> x PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> solubility product, Mg<sup>2+</sup> - magnesium, Kt/V - hemodialysis adequacy index, spKt/V - hemodialysis adequacy index, URR - hemodialysis adequacy index, DDE-M - average monthly dose of long-acting erythropoietin, KDE/Hb - index of short-acting erythropoietin, DDE/Hb - index of long-acting erythropoietin

**Table 3.** The effect of microinflammation on the treatment of anemia in patients treated with regular hemodialysis (Mann-Whitney U test): I - without microinflammation, II - microinflammation present

Examined parameters	Statistical parameters								Significance (p value)
	Med-I	Med-II	Min-I	Min-II	Max-I	Max-II	IQR-I	IQR-II	
MCH (pg)	30.90	31.98	27.60	27.90	65.10	35.15	2.11	1.89	Z = -2.648 p = 0.008
CRP (mg/L)	12.10	2.73	5.10	0.30	171.60	5.0	12.50	2.50	Z = -9.448 p = 0.0001
ALT (IU/L)	13.25	13.25	6.50	6.00	53.00	34.00	6.80	7.50	Z = -0.071 p = 0.943
GGT (IU/L)	21.25	17.25	9.00	8.00	372.00	161.00	20.00	12.00	Z = -1.869 p = 0.062
ALP (IU/L)	87.25	68.50	45.00	28.00	1404.00	255.00	70.00	29.00	Z = -3.582 p = 0.0001
iPTH(pg/mL)	153.00	148.00	1.00	1.00	1933.00	1504.00	301.00	200.00	Z = -1.579 p = 0.117
KDE-M (IU)	22000	16000	4000	4000	48000	32000	9750	16250	Z = -1.579 p = 0.114
PMDG (mg)	200.00	150.00	50.00	50.00	800.00	600.00	300.00	175.00	Z = -1.405 p = 0.160

MCH - mean hemoglobin content in red blood cell, CRP - C-reactiveprotein, ALT - alanin amino transpherase, GGT - gama glutamil transpherase, ALP - alkaline phosphatase, iPTH - intact parathormone, KDE-M – average monthly dose of short-acting erythropoietin, PMDG - average monthly dose of i.v. iron, Med - mediana, Min - minimum, Max - maximum, IQR - interquartalrank