



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Risović

**ZNAČAJ LEPTINA U PREDVIĐANJU SINDROMA
MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE KOD BOLESNIKA
NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2017.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE

Ivona Risović

**THE IMPORTANCE OF LEPTIN IN PREDICTING
MALNUTRITION INFLAMMATION SYNDROME IN
CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2017.

MENTOR: Prof. dr Snježana Popović-Pejičić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

ZNAČAJ LEPTINA U PREDVIĐANJU SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI

Rezime: Leptin je proteinski hormon, koji se sekretuje u adipocitima. Njegova primarna uloga je da učestvuje u regulaciji unosa hrane i potrošnje energije. Dosadašnja naučna istraživanja nisu još uvjek dala u potpunosti odgovore na pitanja o ulozi i značaju leptina u predviđanju sindroma malnutricije i inflamacije (*Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome, MICS*). Poznato je da su katabolički procesi u sklopu ovog sindroma praćeni promjenama u nivou leptina u krvi. Sindrom malnutricije i inflamacije ima značajnu ulogu u razvoju komorbiditeta i lošeg ishoda kod hemodializnih bolesnika. Za sada ne postoji jedinstven test za utvrđivanje prisustva MICS-a. Ovo istraživanje imalo je za cilj da se ispita uloga nivoa leptina u serumu kao mogućeg markera za utvrđivanje MICS-a, njegova senzitivnost i specifičnost, te uticaj nivoa leptina na preživljavanje kod bolesnika na hemodializi. Tokom godinu dana praćeno je 93 ispitanika. Istraživanje je završilo 83 ispitanika, njih 9 je umrlo, a kod 1 ispitanika transplantiran je bubreg. Rezultati su pokazali na prisustvo MICS-a kod ispitanika sa sniženim vrijednostima leptina. Ovi ispitanici su bili najstariji, najduži vremenski period na hemodializnom liječenju, bili su pothranjeni, imali su snižen indeks mišićnog i masnog tkiva, snižene vrijednosti albumina u seumu i prisutnu inflamaciju. Ovi ispitanici su također imali i najviše vrijednosti skora malnutricije i inflamacije, te najviši skor *Charlsonovog* indeksa komorbiditeta. Ispitanici sa normalnim i povišenim vrijednostima leptina imali su dobar nutritivni status, ali je i kod njih bila prisutna inflamacija. Tokom jednogodišnjeg praćenja nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima leptina. Utvrđena je prediktivna vrijednost leptina od $\leq 6,5$ ng/ml za pojavu MISC-a. Iako leptin nije pokazao najveću senzitivnost i specifičnost u procjeni MICS-a, rezultati upućuju na njegovu dobru pouzdanost u poređenju sa drugim parametrima. Povišene vrijednosti leptina pratile su bolje preživljavanje kod naših ispitanika na hemodializi.

Ključne riječi: leptin, kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije, hemodializa

Naučna oblast: Interna medicina

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B560

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korištenja sadržaja
dissertacije: autorstvo-nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Dr sc. Snježana Popović-Pejičić, Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

THE IMPORTANCE OF LEPTIN IN PREDICTING MALNUTRITION- INFLAMMATION SYNDROME IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Summary: Leptin is a protein hormone secreted by adipocytes. Its primary role is the regulation of food intake and energy consumption. Previous scientific research has not yet fully answered the questions about the role and significance of leptin in the prediction of Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome (MICS). It is known that catabolic processes within this syndrome are accompanied by changes in the blood levels of the hormone leptin. Malnutrition and inflammation syndrome plays a significant role in the development of comorbidity and poor outcome in hemodialysis patients. For now, there is no single test to determine the presence of MICS. The objective of this clinical trial was to explore the role of serum leptin level as a possible marker for MICS, its sensitivity and specificity, and the impact of leptin level on survival in hemodialysis patients. During one year, 93 patients were followed. This clinical trial was completed by 83 patients, 9 patients died, and 1 patient has received a renal transplant. The results showed the presence of MICS in subjects with decreased serum leptin levels. These subjects were the oldest, the longest hemodialysis treatment time, patients who were malnourished, had lowered fat mass index and muscle tissue index, reduced serum albumin values and had an inflammation. These subjects also had the highest malnutrition and inflammation scores, and the highest *Charlson's* comorbidity index score. Patients with normal and elevated serum leptin levels had a good nutritional status, but they also had an inflammation. During one-year follow-up, a statistically significant difference in serum leptin levels was not observed. The predictive value of serum leptin level was ≤ 6.5 ng/mL ("cutoff") for the occurrence of MISC. Although leptin did not show the highest sensitivity and specificity in the MICS assessment, the results indicated its good reliability compared to other parameters. Increased serum leptin levels were accompanied by better survival in our hemodialysis patients.

Key words: leptin, malnutrition-inflammation complex syndrome, hemodialysis

Scientific area: Internal medicine

Scientific field: Medicine

Classification code for the scientific area by CERIF codebook: B560

Type of the selected license (Creative Commons) how to use the content of the dissertation:
authorship-non commercial-share like

S A D R Ž A J

REZIME

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. LEPTIN	1
1.1.1 Sinteza leptina	2
1.1.2 Leptinski receptori	2
1.2 FIZIOLOŠKE ULOGE LEPTINA	3
1.2.1 Uloga leptina u energetskoj homeostazi	3
1.2.2 Uloga leptina u neuroendokrinim funkcijama	4
1.2.3 Uloga leptina u metabolizmu	4
1.2.4 Uloga leptina u imunološkim funkcijama	5
1.2.5 Nedostatak leptina	5
1.2.6 Supstitucionna terapija leptinom	6
1.3 LEPTIN U PATOLOŠKIM STANJIMA	7
1.3.1 Leptin u hroničnoj bubrežnoj bolesti	7
1.3.2 Leptin u gojaznosti i diabetes mellitusu	8
1.3.3 Leptin u kardiovaskularnim bolestima	8
1.3.4 Leptin u malignim bolestima	9
1.4 KOMPLEKSNI SINDROM MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE	10
1.4.1 Proteinsko-energetska malnutricija	10
1.4.2 Inflamacija	12
1.4.3 Povezanost proteinsko-energetske malnutricije i inflamacije	12
1.4.4 Dijagnoza kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije	13
1.4.5 Antropometrijska mjerena	13
1.4.6 Laboratorijske analize	14

1.4.7 Procjena nutritivnog statusa upotrebom upitnika	15
1.4.8 Testovi za predviđanje kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije	15
1.4.9 Određivanje komorbiditeta	17
1.4.10 Određivanje funkcionalnog kapaciteta	17
1.5 POSLJEDICE KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE	17
1.5.1 Refraktarna anemija	17
1.5.2 Kardiovaskularna bolest.....	18
1.5.3 Klinički ishod i reverzna epidemiologija	18
1.6 PREVENCIJA I TERAPIJA KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE	19
1.6.1 Antiinflamatorna terapija.....	21
1.7 ULOGA LEPTINA U PATOGENEZI KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE.....	22
1.8 KORELACIJA LEPTINA SA NUTRITIVnim I INFLAMTORNIM PARAMETRIMA U KOMPLEKSnom SINDROMU MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE	23
2. HIPOTEZA RADA.....	25
3. CILJEVI RADA.....	26
4. BOLESNICI I METODE.....	27
4.1 Bolesnici	27
4.2 Metode	29
4.3 Statistička obrada i analiza podataka.....	33
5. REZULTATI RADA	34
5.1 Rezultati rada kod svih ispitanika.....	34
5.2 Rezultati rada u zavisnosti od vrijednosti leptina	41
5.3 Rezultati rada u zavisnosti od uhranjenosti ispitanika.....	52
5.4 Rezultati rada prema polovima ispitanika	70
5.5 Učestalost kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije.....	75

5.6 Korelacija leptina i drugih parametara za procjenu kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije	76
5.7 Senzitivnost i specifičnost leptina u procjeni kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije	77
5.8 Određivanje prediktivne vrijednosti leptina za pojavu kompleksnog sindroma maalnutricije i inflamacije	81
5.9 Analiza morbiditeta kod bolesnika na hemodijalizi	82
5.10 Preživljavanje bolesnika u zavisnosti od vrijednosti serumskog leptina.....	82
6. DISKUSIJA	85
6.1 Vrijednosti serumskog leptina	86
6.2 Procjena elemenata MICS-a kod svih ispitanika	87
6.3. Procjena elemenata MICS-a u zavisnosti od vrijednosti leptina	92
6.4 Procjena elemenata MICS-a u zavisnosti od stanja uhranjenosti	93
6.5 Procjena elemenata MICS-a prema polu ispitanika.....	95
6.6 Prisustvo komorbiditeta i drugih faktora rizika za nastanak MICS-a.....	95
6.7 Prevalenca MICS-a	97
6.8. Povezanost leptina sa parametrima za procjenu MICS-a	98
6.9 Senzitivnost i specifičnost testova za procjenu MICS-a.....	98
6.10. Prediktivna vrijednost leptina za MICS	99
6.11. Morbiditet i mortalitet kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi	99
6.12 Uticaj vrijednosti leptina na preživljavanje kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi	100
7. ZAKLJUČAK	102
8. LITERATURA	103

PRILOG

SPISAK SKRAĆENICA

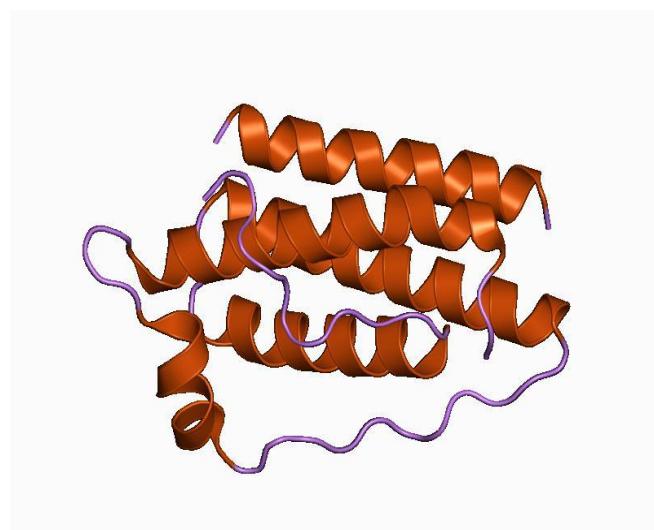
BIOGRAFIJA

1. UVOD

1.1. LEPTIN

Dugo se smatralo da masno tkivo predstavlja samo skladište energije. Sredinom devedesetih godina prošlog vijeka, masno tkivo je prepoznato kao dinamičan endokrini organ, koji učestvuje u održavanju homeostaze cijelog organizma [1, 2]. Ono stvara više od 50 peptida koji se nazivaju adipocitokini, a koji učestvuju u različitim fiziološkim i patološkim procesima, kao što je regulacija apetita, potrošnja energije, insulinska rezistencija, metabolizam lipida, imunološki i inflamatorni procesi, vaskularna homeostaza, funkcija endotelijuma i angiogeneza. Leptin, adiponektin, grelin, rezistin, vaspin, omentin, i faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) spadaju u najčešće ispitivane adipocitokine [1-3].

Leptin je proteinski hormon, molekulske težine 16 kDa, izgrađen od 167 aminokiselina, koje su raspoređene u četiri spiralna lanca (slika 1), a sintetiše se pod dejstvom Ob gena sedmog hromozoma. Naziv leptin potiče od grčke riječi „leptos“ što znači tanak, mršav [4, 5]. Otkriven je od strane *Fridmana* i saradnika 1994. godine. Oni su radeći genetske analize na sorti gojaznih miševa poznatih kao ob/ob miševi uočili da kod njih nedostaje gen (ob gen) čiji produkt učestvuje u regulaciji tjelesne mase, a nedostatak ovog gena odgovoran je za izraženu gojaznost [6].



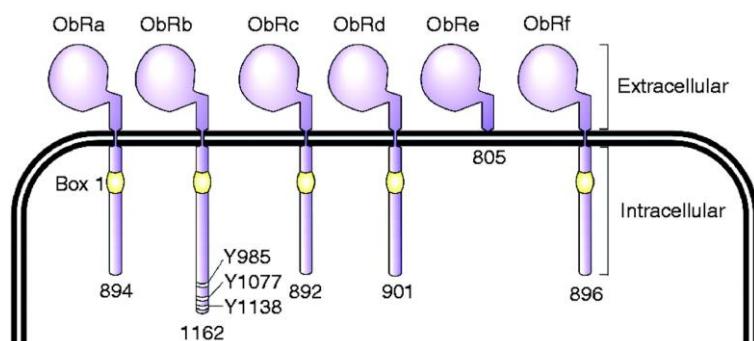
Slika 1. Struktura molekule leptina

1.1.1 Sinteza leptina

Glavno mjesto sinteze leptina su adipociti subkutanog bijelog masnog tkiva. Pored toga, leptin se sintetiše i u: smeđem masnom tkivu, koštanoj srži, placenti, želucu, jajnicima, skeletnim mišićima, hipofizi i jetri [4, 7-9]. Koncentracija leptina u krvi proporcionalna je količini masnog tkiva i mijenja se sa promjenama kalorijskog unosa. Njegova koncentracija u krvi pokazuje cirkardijalni ritam s najvišim vrijednostima tokom noći i najnižim vrijednostima rano popodne [7, 10]. U cirkulaciji leptin se nalazi u slobodnom obliku vezan za proteine plazme. Kod mršavih osoba leptin cirkuliše vezan za proteine plazme, a kod gojaznih osoba je u slobodnoj formi [7, 11]. Iz organizma se izlučuje putem bubrega, i to glomerulskom filtracijom i sekrecijum u bubrežnim tubulima [10]. U odnosu na muškarce, žene imaju više vrijednosti leptina u cirkulaciji, što se objašnjava negativnim uticajem androgena i pozitivnim uticajem estrogena na sintezu leptina. Dokazano je da se leptin proizvodi značajno više u subkutanom masom tkivu kojeg žene imaju više, u odnosu na muškarce [12-16]. Gladovanje i izlaganje hladnoći uzrokuju pad vrijednosti leptina, a konzumiranje hrane i gojaznost povećavaju vrijednosti leptina [11, 17]. Fizička aktivnost smanjuje vrijednost leptina u cirkulaciji, a emocionalni stres povećava proizvodnju leptina [18]. Glukoza, insulin i trijodtironin pojačavaju sintezu leptina, a slično djelovanje ima i deksametazon [19, 20]. Noradrenalin i aktivacija beta adrenergičnih receptora u adipoznom tkivu smanjuju sintezu leptina [21].

1.1.2 Leptinski receptori

Svoje dejstvo leptin ostvaruje preko receptora koji pripadaju citokinskim receptorima i postoje u nekoliko izoblika. Do sada je identifikovano šest tipova leptinskih receptora (Slika 2): Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, OB-Rd, Ob-Re i Ob -Rf [22-24].



Slika 2: Receptori za leptin

Receptor Ob-Rb je jedina „duga izoforma“ leptinskog receptora koji pokazuje visok stepen ekspresije u središnjem nervnom sistemu, posebno u hipotalamusu, te je odgovoran za centralnu ulogu leptina poput regulacije energije i neuroendokrinih funkcija. Ovaj receptor se smatra glavnim leptinskim receptorom. Ostali tipovi poznati su kao „kratke izoforme“, od kojih se mogu istaći Ob-Re, koji djeluje kao cirkulišući plazmatski receptor, i Ob-Ra za kojeg se smatra da djeluje u transportu leptina kroz krvno-moždanu barijeru [25].

Vezivanje leptina za receptor započinje kaskadu reakcija koja u prvom koraku aktivira tirozin kinazu i to je ključni korak, s obzirom na to da receptori leptina ne posjeduje vlastitu intrinzičku enzimatsku aktivnost. Autofosforilacija Janusove-2 kinaze dovodi do fosforilacije više ostataka intracelularnog dijela leptinskog receptora. Svaki od ostataka posjeduje specifičan aminokiselinski slijed, što nakon fosforilacije utiče na aktivaciju signalnih proteina. Fosforilirani TYR985 aktivira ostatak tirozin fosfataze-2, što predstavlja prvi korak aktivacije vanćelijskim signalom regulisane kinaze. Osim toga, fosforilacija ovog ostatka dovodi do inhibicije citokinskog signala-3 koji djeluje kao negativni regulator signalizacije leptinskog receptora. Fosforilacija TYR1138 aktivira transkripcijski faktor 3, koji postaje aktivan nakon fosforilacije, translocira se u jezgru gdje učestvuje u ekspresiji gena [24, 26].

1.2 FIZIOLOŠKE ULOGE LEPTINA

1.2.1 Uloga leptina u energetskoj homeostazi

Primarna uloga leptina je da učestvuje u regulaciji unosa hrane i potrošnje energije, a ostavlja se preko receptora u hipotalamusu. U nukleus arkuatusu nalaze se dvije vrste neurona koje imaju leptinski receptor Rb (ObRb). To su, s jedne strane, neuroni koji luče neuropeptid Y (NPY) i *agouti related protein* (AgRP) koji stimulišu glad i podstiču uzimanje hrane, a sa druge strane neuroni koji luče propiomelanokortin (POMC) iz kojeg nastaje α melanocitni stimulirajući hormon (α MSH) i *cocaine and amphetamine regulated transcript* (CART) protein koji imaju snažno anoreksično djelovanje i daju osjećaj sitosti [27, 28]. Vezujući se za svoje receptore na navedenim neuronima, leptin potiče ekspresiju anoreksičnih gena za POMC i CART, a istodobno smanjuje ekspresiju oreksigenih gena za NPY i AgRP, i tako podstiče osjećaj sitosti, smanjuje uzimanje hrane i reguliše potrošnju energije. Također, u stanjima niskih vrijednosti leptina, smanjena je genska ekspresija za CART i POMC. Uz to, postoje dokazi da

leptin djeluje sinergistički s molekulama koje daju osjećaj sitosti kao što su glukagonu slični peptid (*glukagon like peptid 1*, GLP-1) i holecistokinin, na nivou nukleusa solitariusa, sa amilinom, hormonom kojeg luče beta ćelije pankreasa, i na taj način suprimira uzimanje hrane. Gladovanje ili niskokalorična dijeta uzrokuju pad vrijednosti leptina u serumu, dok nedostatak leptina ili njegovih receptora dovodi do nekontrolisane gladi i razvoja gojaznosti [28-30].

1.2.2 Uloga leptina u neuroendokrinim funkcijama

Kao hormone, leptin ostvaruje negativno povratno dejstvo na osovini hipotalamus-hipofiza-ciljna žlijezda. U stanjima hipoleptinemije i rezistencije na djelovanje leptina, ova osovina je pojačano aktivna. Leptin stimuliše ekspresiju TRH gena u TRH neuronima hipotalumusa pa se tako objašnjava sinhroni noćni skok TSH sa leptinom. Leptin učestvuje u regulaciji osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde centralno na nivou hipotalamusa i periferno na nivou nadbubrežnih žlijezda, te svojim dejstvom smanjuje sintezu kortizola [4, 7, 31].

Leptin ima ulogu u reprodukciji [32]. Njegovi receptori nalaze se na nivou hipotalamusa, hipofize, jajnika i testisa. Na nivou hipotalamusa on povećava sintezu gonadotropnih hormona direktim uticajem na sintezu i aktivnost gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH). Djelovanjem na hipofizu on dovodi do oslobađanja luteinzirajućeg (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH). Djelovanjem na ćelije jajnika, on stimuliše steroidogenezu, a na Leydigove ćelije u testisima on inhibiše sinetezu testosterona. Leptin aktivno učestvuje u započinjanju puberteta i označen je kao *Frishov faktor*. On šalje informaciju o količini masnog tkiva u hipotalamus, odnosno neurone koji sekretuju GnRH i na taj način učestvuje u započinjanju puberteta, pa kod osoba sa nedostatkom leptina nastaje hipogonadotropni hipogonadizam [31, 32].

1.2.3 Uloga leptina u metabolizmu

Kod osoba sa kongenitalnim nedostatkom leptina nastaje insulinska rezistencija, diabetes mellitus, steatoza i druge karakteristike metaboličkog sindroma. Istraživanja su pokazala da leptin preko mehanizama na nivou centralnog nervnog sistema utiče na insulinsku osjetljivost, smanjuje sintezu glukoze u jetri, a povećava glukoneogenezu [4, 7, 33].

Leptin svojim centralnim djelovanjem učestvuje u regulaciji metabolizma lipida neovisno od ishrane. Aktivacijom simpatičkog nervnog sistema on inhibiše lipogenezu i stimuliše lipolizu u masnom tkivu i jetri [7, 34, 35].

Leptin učestvuje i u koštanom metabolizmu. Centralnim djelovanjem preko neuropeptida u hipotalamusu on smanjuje sintezu kortikalnog dijela kosti, a preko simpatičkog nervnog sistema on povećava resorpciju kosti. Djelovanjem na periferiji on stimuliše proliferaciju osteoblasta i mineralizaciju kosti [7, 36, 37].

1.2.4 Uloga leptina u imunološkim funkcijama

Studije su pokazale da leptin ima važnu ulogu u radu imunološkog sistema, tako što prevenira nastanak infekcija i autoimunih bolesti [7]. On stimuliše hemotaktičku aktivnost neutrofila i fagocitozu makrofaga, produkciju pro-inflamatornih citokina koa što su: interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12) i TNF- α . Takođe stimuliše pomažuće T limfocite (CD4 T+ ćelije). Uočeno je da osobe sa kongenitalnim deficitom leptina imaju česte infekcije, a primjenom leptina učestalost tih infekcija se smanjuje [7, 33, 38, 39].

1.2.5 Nedostatak leptina

Kongenitalni nedostatak leptina, lipodistrofija i hipotalamusna amenoreja su najčešća oboljenja koja prate ili nastaju zbog nedostaka leptina [33].

Kongenitalni nedostatak leptina je rijetka autosomno-recesivna bolest koja nastaje zbog mutacije leptinskog gena. Karakteriše je hiperfagija koja za posljedicu ima ekstremnu gojaznost, nedovoljna sekrecija GnRH koja dovodi do hipogonadotropnog hipogonadizma, a čest je nedostatak puberteta, nizak rast, odsustvo sekundarnih polnih karakteristika i menarhe [33, 40].

Lipodistrofija i lipoatrofija su poremećaj masnog tkiva, koji se karakterišu gubitkom subkutanog masnog tkiva, često prisutnom povećanom količinom viscerarnog masnog tkiva. Ovi poremećaji mogu da budu urođeni i stečeni. Urođena lipodistrofija i lipoatrofija su rijetke autosomno-recesivne bolesti koje se nalaze kod djece čiji su roditelji u krvnom srodstvu. Stečeni oblik se često sreće kod infekcije virusom Humane imunodeficijencije (HIV-om) i

povezan je sa insulinskom rezistencijom i poremećajem metabolizma perifernog masnog tkiva [33, 40].

Hipotalamusna amenoreja je čest uzrok nedostatka menstrualnog ciklusa i infertiliteta. Nječeće se viđa kod pothranjenih djevojaka i žena, koje imaju mali procenat tjelesne masti, te kod djevojaka koje su izložene ekstremnim fizičkim aktivnostima ili koje boluju od anoreksije [33, 40].

1.2.6 Supstitucionia terapija leptinom

Rekombinovani humani metionil leptin (metreleptin) je preparat leptina za terapijsku primjenu. Metreleptin se sastoji od 146 aminokiselina, kao i humani leptin, sa dodatkom metionil grupe. Od strane FDA odobren je u terapiji kongenitalne ili stечene generalizovane lipodistrofije (ali ne i uzrokovane HIV-om). Terapija metreleptinom kod parcijalnih oblika lipodistrofije nije još ispitana i za sada on nema indikaciju za ovu grupu bolesti. Doziranje zavisi od pola i tjelesne težine. Početna doza kod osoba sa tjelesnom težinom ≤ 40 kg je 0,13 mg/kg tjelesne težine, a ako je tjelesna težina > 40 kg onda se preporučuje doza od 10 mg/kg tjelesne težine. Primjenjuje se subkutano, jednom dnevno. Obzirom da se metreleptin metaboliše preko citohroma P 450 u jetri, potreban je oprez zbog interreakcija kod primjene lijekova koji se matabolišu preko ovog citohroma (npr. oralni kontraceptivi). Izlučuje se putem bubrega iz organizma [7, 41,42]. Kod primjene metreleptina neophodno je praćenje bolesnika kako bi se izbjegao rapidni gubitak na tjelesnoj težini. Najčešća neželjeni efekti su: glavobolja, hipoglikemija, gubitak tjelesne težine i bolovi u stomaku. Kod bolesnika sa generalizovanom lipodistrofijom koji su bila na terapiji metreleptinom prijavljen je limfom T ćelija. Iako nije dokazana veza između nastanka limfoma i terapije metreleptinom, odluku o primjeni ovog lijeka kod soba sa generalizovanom lipodistrofijom koji imaju hematološke poremećaje treba pažljivo razmotriti uzimajući u obzir faktore rizika i korist terapije. Kod bolesnika sa autoimunim bolestima, kao što je autoimuni hepatitis ili membranoproliferativni glomerulonefritis, koji su bili na terapiji metreleptinom uočena je progresija bolesti, te je kod ovih bolesnika potrebno razmotriti rizik i benefit primjene terapije leptinom. Među neželjenim reakcijama prijavljene su i hipersenzitivne rekacije, poput urtikarije i generalizovanog osipa. Kod nekih bolesnika uočena su antitjela na metreleptin, te kod bolesnika kod koji ne dolazi do poboljšanja osnovne bolesti treba ispitati prisustvo ovih antitjela. Kontraindikacije za primjenu metreleptina su gojaznost koja nije povezana sa generalizovanom lipodistrofijom i

hipersenzitivnost na metreleptin. Primjena metreleptina u trudnoći i kod dojilja se ne preporučuje jer ne postoje adekvatne studije koje bi potvrdile njegovu bezbjednu primjenu. Nije uočena značajna razlika u pogledu efikasnosti i bezbjednosti metreleptina između pedijatrijske populacije i odraslih. Ograničen je broj studija o primjeni metreleptina kod osoba starijih od 65 godina. Kod osoba sa oštećenjem bubrežne funkcije i/ili kardioloških bolesnika potrebna je redukcija doze. Iako primjena metreleptina dovodi do gubitka u tjelesnoj težini on za sada nema indikaciju u terapiji gojaznosti. Obzirom da je patofiziološki proces kod gojaznih osoba zasnovan na rezistenciji za leptin, studije su pokazale malu korist od primjene metreleptina u teapiji gojaznosti [41].

1.3 LEPTIN U PATOLOŠKIM STANJIMA

U brojnim bolestima i patološkim stanjima vrijednosti leptina su povećane.

1.3.1 Leptin u hroničnoj bubrežnoj bolesti

Adipokini mogu biti destruktivni za bubrežno tkivo jer dovode do ošećenja endotelne funkcije, indukcije oksidativnog stresa i inflamacije, te stimulacije simpatičkog nervnog sistema bubrega. Promjene u nivou leptina, adiponektina, rezistina, IL-6 i TNF- α , mogu dovesti do smanjenja jačine glomerulske filtracije i povećane albuminurije, koje su glavni patofiziološki mehanizmi nastanka hronične bubrežne bolesti. Aktivacijom simpatičkog nervnog sistema leptin uzrokuje povišen krvni pritisak i pojačanu ekskreciju kateholamina urinom. Vezivanjem za receptore na bubregu leptin indukuje rast glomerulskih endotelnih ćelija i povećava sintezu transformišućeg faktora rasta (TGF) beta 1. Također, on indukuje sintezu tipa 1 kolagena u mezanglijskim ćelijama i tipa 4 u glomerulskim ćelijama, što ima za posljedicu razvoj glomeruloskleroze i nastanak proteinurije. Povišene vrijednosti leptina mogu da utiču na funkciju proksimalnih tubula i da dovedu do njihove apoptoze [1]. Pored ovoga, uticaj leptina u povećanoj vanćelijskoj produkciji matriksa može imati ulogu u razvoju dijabetesne nefropatije kod gojaznih osoba sa tipom 2 diabetes mellitusa [1, 2].

1.3.2 Leptin u gojaznosti i diabetes mellitusu

Poznato je, da je gojaznost povezana sa inzulinskom rezistencijom, nastankom diabetes mellitusa, te s povišenim vrijednostima triglicerida i holesterola. U gojaznih osoba, suprotno očekivanjima vrijednosti leptina nisu niske, već naprotiv visoke, što je pokazalo da u njih postoji rezistencija na djelovanje leptina [43, 44]. *Heymsfield* i saradnici su pokazali da primjena rekombinantnog leptina kod gojaznih ispitanika nije dovela do očekivanog gubitka tjelesne težine [45]. *Hukshorn* je napravio sličnu studiju sa dodatkom pegiliranog leptina, ali je i ovde izostala povezanost između primjene leptina i gubitka tjelesne težine, što je objašnjeno postojanjem leptinske rezistencije [46]. Tačan patofiziološki mehanizam leptinske rezistencije nije poznat. Riječ je o smanjenoj osjetljivosti organizma na leptin, što se odlikuje povišenim vrijednostima cirkulišućeg leptina u kombinaciji s hiperfagijom i gojaznošću [47]. Iako se na početku smatralo da je riječ o grešci na nivou leptinskih receptora, danas se najčešće spominje poremećen transporta leptina preko krvno-moždane barijere, odnosno poremećaj u prenosu signala između neurona i ostalih ćelija u srednjem nervnom sistemu, te povećana ekspresija molekula koje mogu dovesti do inhibicije signalnog puta leptina, hipotalamička inflamacija, stres endoplazmatskog retikulumu i autofagija [47, 48].

1.3.3 Leptin u kardiovaskularnim bolestima

Hiperleptinemija je u generalnoj populaciji povezana s aterosklerozom, hipertenzijom i metaboličkim sindromom. Leptin djeluje proaterogeno. On igra važnu ulogu u ranim stadijumima ateroskleroze, s obzirom na to da potiče hemotaksiju makrofaga i leukocita prema endotelnom zidu, hipertrofiju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i produkciju metaloproteinaza [49, 50]. Pored ovoga, leptin potiče sintezu proliferativnih citokina, agregaciju trombocita i sekreciju proaterogene lipoprotein lipaze uzrokujući oksidativni stres i endotelnu disfunkciju. Karakteristika leptina je da može uzrokovati i ekspresiju C reaktivnog proteina (CRP) u endotelnim ćelijama koronarnih arterija čime pridonosi razvoju i progresiji aterosklerotskog plaka. Osim toga, povećana koncentracija leptina povezana je sa povećanim rizikom od infarkta miokarda i moždanog udara, neovisno o gojaznosti i ostalim kardiovaskularnim rizicima [49, 50]. To se može objasniti činjenicom da povišene vrijednosti leptina dovode do inzulinske rezistencije, poremećaja u hemostazi i inflamacije endotela. Naime, kliničke studije su pokazale pozitivne korelacije leptina sa: inhibitorom aktivacije plazminogena 1, *von Willebrandovim* faktorom, tkivnim aktivatorom plazminogena,

fibrinogenom, i negativnu korelaciju sa proteinom C i inhibitorom tkivnog puta koagulacije [51]. Na osnovu toga može se zaključiti da postoji snažna povezanost između cirkulišućeg leptina i povećane aktivacije trombocita u bolesnika s metaboličkim sindromom [49-51].

Mnoge studije dokazale su pozitivnu korelaciju između leptina i povišenih vrijednosti krvnog pritiska, sugerijući da bi leptin mogao i uzrokovati hipertenziju [52, 53]. Sa druge strane, pojedini autori dokazali su da leptin uzrokuje produkciju i oslobođanje azotnog oksida te djeluje kao nezavisni koronarni vazodilatator [54]. Ovi rezultati su objašnjeni činjenicom da akutna hiperleptinemija uzrokuje vazodilataciju, dok s druge strane, hronična hiperleptinemija povećava srčanu frekvenciju i srednji arterijski pritisak putem aktivacije simpatičkog nervnog sistema i povećanim otpuštanjem kateholamina [52-55].

Leptin se proizvodi i u srcu, zbog čega se može prepostaviti da igra ulogu i u srčanoj fiziologiji. Na nivou kardiomiocita, leptin djeluje negativno inotropno i smanjuje udarni volumen. Nakon infarkta miokarda zabilježene su povišene vrijednosti leptina u serumu. Slično tome, vrijednosti leptina povišene su u bolesnika sa srčanom insuficijencijom [49, 50]. Sa druge strane, *The West of Scotland Coronary Prevention Study* identifikovala je leptin kao nezavistan faktor rizika za razvoj koronarne bolesti [56].

1.3.4 Leptin u malignim bolestima

Poznato je da su povećana tjelesna težina i gojaznost povezani s povećanom stopom smrtnosti od karcinoma. Postoji mišljenje da povišene vrijednosti leptina mogu doprinijeti ovom fenomenu. Ekspresija gena za leptin povećava se uslijed hipoksije, a upravo se rast solidnih tumora odvija u uslovima hipoksije. Leptin ima važnu ulogu u neoangiogenezi, može uticati na rast endotelnih ćelija, a također, može suprimirati apoptozu preko Bcl-2 puta [57]. Isto tako, leptin može djelovati kao mitogen, transformirajući faktor i migracijski faktor za mnoge ćelije, kao što su: glatke mišićne ćelije, normalne i neoplastične ćelije kolona kao i za normalne i maligne epitelne ćelije dojke. Brojne su studije pokazale povišene vrijednosti leptina u bolesnica s karcinomom dojke, u bolesnika s karcinomom pluća, multiplog mijeloma i endometrija [58]. Osim vrijednosti leptina, nivo leptinskih receptora utiče na sam rast tumora i njegovu progresiju. *Udin* i saradnici dokazali su da je povećana ekspresija Ob R leptinskog receptora u žena s karcinomom ovarija u korelaciji sa povećanom smrtnosti, dok su *Ishikawa*

i saradnici dokazali povećanu ekspresiju leptina i leptinskih receptora u malignim ćelijama karcinoma dojke, te povezanost između ekspresije leptina i udaljenih metastaza [59, 60].

1.4 KOMPLEKSNI SINDROM MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

Broj bolesnika oboljelih od terminalne bubrežne insuficijencije, a samim tim i na hemodializi je poslednjih godina u stalnom porastu širom svijeta i krajem 2013. godine iznosio je 3.200.000. Godišnji porast bio je oko 6%. Prevalenca terminalne bubrežne insuficijencije varira, zavisno od regiona svijeta i kreće se od 100 do 2000 na milion stanovnika. Na području Evrope stopa incidence je iznosila 117 bolesnika na milion stanovnika, prema podacima Evropskog Renalnog registra za 2011. godinu [61].

Razvoj novih tehnologija i unapređivanje liječenja doprinijeli su da se produži život ovih bolesnika, ali i da se promijene komplikacije sa kojima se srećemo. Značajnu ulogu u razvoju komorbiditeta i lošeg ishoda kod bolesnika na hemodializi ima kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije (*Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome, MICS*) [62-65]. Bolesnici na hemodializi imaju visoku prevalencu proteinsko-energetske malnutricije i inflamacije. S obzirom da se ova dva stanja javljaju zajedno i međusobno prepliću nazvana su kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije. Prevalenca ovog sindroma kod hemodializnih bolesnika kreće se od 40 do 70% [64]. Ovaj sindrom ima značaju ulogu u razvoju komorbiditeta i lošeg ishoda liječenja kod bolesnika na hemodializi. Neki od uzroka ovog sindroma su: prisustvo komorbidnih oboljenja, oksidativni i karbonilni stres, gubitak nutritijenata tokom dijalize, anoreksija i oslabljen apetit, uremijski toksini, smanjen klirens inflamatornih citokina, hipervolemija [62-64].

1.4.1 Proteinsko-energetska malnutricija

Internacionalno društvo za bubrežnu ishranu i metabolizam (*International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISRNM*) je 2007. godine predložilo naziv proteinsko-energetske malnutricije (PEM) za stanje u kojem su smanjene rezerve proteina u organizmu, sa ili bez smanjenja rezervi masti, ili stanje funkcionalnog kapaciteta, prouzrokovano neadekvatnim unosom hrane u odnosu na potrebe organizma [66]. Malnutricija može nastati zbog: anoreksije, primjene restriktivnih dijeta za regulaciju vrijednosti fosfata i kalijuma u

serumu, hiperkatabolizma proteina, gubitka proteina tokom dijalize, prisustva postojećih komorbiditeta, infekcija, endokrinih poremećaja koja se javljaju u uremiji i metaboličke acidoze. Neki od ovih pobrojanih uzroka mogu biti posljedica inflamacije [66-69]. Uočeno je da se proteinsko energetska malnutricija javlja prije započinjanja liječenja hemodializom, odnosno kada se jačina glomerularne filtracije smanji ispod $55 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. Procjenjuje se da je PEM prisutan kod 23-76% bolesnika na hemodializi. Velik dijapazon prevalence objašnjava se primjenom različitih metoda za procjenu stanja uhranjenosti i postojanju različitih faktora koji doprinose njenom nastanku [70].

Iako nedovoljan unos hrane, uz oslabljen apetit i primjenu dijetetskog režima, dovode do nastanka malnutricije, patofiziologija PEM-e ne može biti objašnjenja samo slabijom nutricijom [68, 69]. Gubitak apetita ima za posljedicu nedovoljno unošenje proteina i energije hranom. Smatra se da 35 do 50% bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ima oslabljen apetit koji se javlja uporedno sa početnim oštećenjem bubrežne funkcije i u korelaciji je sa nakupljanjem uremijskih toksina. Smanjen unos energije hranom smanjuje insulinsku sekreciju, koja dalje stimuliše glukoneogenezu iz glikogena i povećava mobilizaciju masnih kiselina što dovodi do smanjenja bazalnog metabolizma. Mišićna masa ostaje nepromjenjena zbog povećane insulinske senzitivnosti, a hipoproteinske dijete se mogu dobro tolerisati na početku bolesti. Zbog dugačkog poluživita prealbumina i albumina njihova koncentracije se ne mijenja tokom ove proteinske restrikcije. Dalja progresija hronične bubrežne bolesti praćena je inflamacijom, oksidativnim stresom i infekcijom koje dovode do gubitka mišićnog i masnog tkiva [67].

Razlikuju se dva tipa PEM-e:

- tip 1 (benigna forma) koja nastaje primarno zbog nedovoljnog unosa proteina i energije hranom i rijetko je povezana sa pridruženim bolestima. Kod ovog tipa PEM-e vrijednosti serumskog albumina su u okviru referentnih ili su blago smanjene, a vrijednosti CRP su u okviru referentnih ili su blago povišene. Ovaj oblik PEM-a ne utiče na ishod liječenja bolesnika.
- tip 2 (maligna forma) nastaje na bazi hronične inflamacije i povezana je sa nastankom ateroskleroze i kardiovaskularnim bolestima. Ovi bolesnici obično imaju više komorbiditeta, vrijednosti serumskog albumina su snižene, a CRP-a su povišene. Ovaj oblik PEM-e je povezan sa lošim ishodom liječenja kod hemodializnih bolesnika [71].

1.4.2 Inflamacija

Krajem devedesetih godina prošlog vijeka inflamacija je prepoznata kao bitan dio hronične bubrežne bolesti. U poslednjih 15 godina postoji ogromno interesovanje za njeni ispitivanje i prepoznata je kao važan faktor rizika za morbiditet i mortalitet u hroničnoj bubrežnoj bolesti i terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji [72].

Inflamacija se definiše kao lokalizovani zaštitni odgovor organizma na oštećenje ili destrukciju tkiva s ciljem da se otkloni uzročnik kao i oštećeno tkivo [64,65]. Inflamacija nastaje zbog dejstva citokina, acidoze, oksidativnog stresa, biokompatibilnosti dijalizne membrane, kontaminacije dijalizata i infekcije krvnog pristupa. Akutna faza inflamacije praćena je aktivacijom proinflamatornih citokina. Ukoliko ona traje duži vremenski period, postaje hronična i ima za posljedicu oslabljen apetit, gubitak skeletnih proteina, gubitak mišićne mase, hiperkatabolizam, oštećenje endotela i aterosklerozu [65, 73-75].

Različiti faktori doprinose poremećajući i aktivaciji inflamatornog sistema u bolestima bubrega. Neki od njih su posljedica osnovne bolesti ili uremije. Bubrezi su glavni put eliminacije citokina, te slabljenjem bubrežne funkcije dolazi do njihovog nakupljanja u organizmu, ali i do pojačane sinteze. Oksidativni i karbonili stres u sklopu hronične bubrežne bolesti djeluju proinflamatorno. Metabolička acidozna je još jedan od uzroka inflamacije. Kod bolesnika na hemodializi postoje i dodatni faktori koji dovode do inflamacije kao što su: čistoća dijalizne vode i mikrobiološki kvalitet dijalizne tečnosti [65, 75].

Inflamacija učestvuje u nastanku PEM-e. Povezana je sa razvojem rane ateroskleroze i posljedično kardiovaskularne bolesti i doprinosi nastanku rezistencije na terapiju eritropoetinom [75-78].

1.4.3 Povezanost proteinsko-energetske malnutricije i inflamacije

Danas se smatra da inflamacija u sklopu hronične bubrežne bolesti doprinosi nastanku PEM-e. Za ovu povezanost postoji nekoliko objašnjenja:

- proinflamatori citokini poput TNF- α ne samo što dovode do kataboličkih procesa i smanjene sinteze proteina, već i direktnim djelovanjem dovode do anoreksije. Oslabljen

apetit kod hemodijaliznih bolesnika praćen je povećanom koncentracijom inflamatornih markera.

- inflamatori parametri, naročito IL-6, povezani su sa nastankom depresije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti, koja također dovodi do gubitka apetita.
- inflamacija smanjuje sintezu albumina i holesterola.
- inflamacija smanjuje sintezu anaboličkih hormona, kao što su hormon rasta, IGF-1 i testosteron [64, 65].

1.4.4 Dijagnoza kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije

Za sada ne postoji jedinstven test za utvrđivanje prisustva MICS-a. Obzirom da MICS čine dva entiteta koja se prepliću, pojedini parametri za dijagnozu PEM-e mogu da budi i parametri infamacije. Zbog same kompleksnosti patogeneze ovog sindroma, određivanje ima multidisciplinaran pristup koji obuhvata, antropometrijska mjerena, biohemisra ispitivanja, procjenu funkcionalnog stanja, dijetnih navika, te primjenu skorova za utvrđivanje MICS-a. Metode koje se primjenjuju za dijagnozu MICS-a mogu da budu subjektivne (istorija bolesti, fizički pregled uhranjenosti bolesnika) i objektivne (antropometrijska mjerena, biohemiske analize) [64, 79].

1.4.5 Antropometrijska mjerena

Antropometrijska mjerena su jednostavna, praktična i jeftina metoda koja se koriste u dijagnozi MICS-a. Ona obuhvataju sljedeća mjerena: određvanje tjelesne visine, težine, indeksa tjelesne mase, debljine kožnih nabora, obima nadlaktice, određivanje indeksa tjelesnog sastava. Na vrijednosti antrpometrijskih ispitivanja utiče iskustvo ispitivača i volumno stanje bolesnika, a neophodna je i tehnička opremljenost za neka mjerena poput specijalnih kalipera [80]. Najčešće se od ovih mjerena određuje indeks tjelesne *mase* (*Body Mass Index, BMI*) koji kod hemodijaliznih bolesnika ima svoja ograničenja zbog često prisutne hipervolemije, a BMI nam ne pruža informacije o stanju masnog i mišićnog tkiva, pa samim tim ne spada u precizne pokazatelje nutritivnog statusa [81-83].

Bioelektrična impedanca je jednostav, praktičan i neinvazivan test koji omogućava određivanje tjelesnog sastava i hidratacije bolesnika [84]. Metoda se zasniva na principu da različiti tjelesni odjeljci imaju različit otpor protoku struje. Zbog velike količine vode i

elektrolita mišićno tkivo je dobar električni provodnik, a masno tkivo, kost i koža imaju malu provodljivost. Bioimpedanca omogućava određivanje indeksa tjelesnog sastava: indeks mišićnog (LMI), indeks masnog tkiva (FTI), ukupna masa masnog tkiva, tjelesna ćelijska masa (BCM), te parametre volumnog statusa: hipervolemija, volumen distribucije ureje (V), ukupna tjelesna voda, te ekstraćelijska i intraćelijska voda. Za određivanje bioimpedance potrebna je tehnička opremljenost u smislu postojanja aparata za bioimpedancu [85-87].

1.4.6 Laboratorijske analize

Za utvrđivanje nutritivnog statusa iz seruma se određuju: albumin, prealbumin (transtiretin), ukupni holesterol, kreatinin. Prema preporukama ISRN M 4 glavna kriterijuma za postavljanje dijagnoze PEM-e su: biohemijski kriterijumi, mala tjelesna težina, gubitak masnog tkiva ili tjelesne težine, nizak unos proteina ili energije. Najmanje 3 od ova 4 kriterijuma (i najmanje 1 test iz svakog kriterijuma) mora postojati da bi se postavila dijagnoza PEM-e u hroničnoj bubrežnoj bolesti [68, 88].

Za određivanje inflamacije iz seruma se određuju sljedeći parametri:

- pozitivni reaktanti akutne faze: proinflamatorni citokini, IL-6, TNF- α , drugi interleukini(IL-1 β), CRP, feritin, fibrinogen, α 1 tripsinogen B, haptoglobin,
- negativni reaktanti akutne faze: nutritivni parametri, albumin, transferin ili TIBC, prealbumin, holesterol, leptin [65].

Kao što se vidi pojedini parametri ukazuju i na nutritivno i na inflamtorno stanje. Mnogi negativni reaktanti akutne faze inflamacije su također i parametri nutritivnog statusa i nije poznato da li su oni specifični parametri nutricije ili inflamacije [68]. Serumski albumin i transferin, negativni reaktanti akutne faze, su sniženi tokom inflamacije. Proinflamatorni citokini, kao što je IL-6, za koga se smatra da ima centralnu ulogu u patofiziologiji inflamacije, može biti posljedica i oksidativnog stresa koji je prisutan u malnutriciji.

Određivanje serumskog albumina spada u najčešće određivane labratorijske parametre. Albumin ima visoku specifičnost ali malu senzitivnost u određivanju malnutricije. Vrijednosti albumina u serumu zavise od njihove sinteze, degradacije, volumena distribucije, razmjene između intraćelijskog i ekstraćelijskog prostora i gubitka iz organizma. Zbog svog dugog

poluživota (oko 14 do 20 dana) spada u kasne markere malnutricije. Njegove vrijednosti su snižene u hipervolemiji koja je česta kod dijaliznih bolesnika, a samim tim vrijednosti su više nakon završetka dijaliznog tretmana zbog odstranjivanja suvišne tečnosti, odnosno vrijednosti albumina zavise od interdijalitičkog donosa i stanja hidracije bolesnika. Rezultate je teško interpretirati i ukoliko postoji jetrena bolest, anemija uzrokovana nedostatak gvožđa i hronična inflamacija. Pojedini autori su utvrdili da je albumin prediktor moratliteta, neovisno o prisutnosti inflamacije [68, 89].

1.4.7 Procjena nutritivnog statusa upotrebom upitnika

Procjena nutritivnog unosa, određivanjem kvanitativnih i kvalitativnih vrijednosti nutritivnih materija, je dio sveobuhvatne procjene i evaluacije nutritivnog statusa kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega i na hemodializi [90]. Postoji više metoda za procjenu nutritivnog unosa:

- intervju o vrsti i količini uzete hrane tokom prethodna 24 sata
- dnevnik sa zabilješkama o vrsti i količini uzete hrane tokom kraćeg vremenskog perioda (npr 3 do 7 dana)
- upitnik o vrsti i količini uzete hrane tokom dužeg vremenskog perioda
- određivanje normalizovanog stepena katabolizma proteina (*nPCR*) [91].

1.4.8 Testovi za predviđanje kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije

Idealan test za procjenu MICS-a bi pored predviđanja ovog sindroma, ujedno predviđao i ishod bolesnika [63, 65, 92]. *Wolfson* i saradnici su kreirali sistem bodovanja zasnovan na tjelesnoj težini, obimu nadlaktice i vrijednostima albumina i uočili da je 70% bolesnika na hemodializi neuhranjeni [93]. *Marckmann* je konstruisao sistem bodovanja za procjenu stanja uhranjenosti zasnovan na vrijednostima transferina, relativne tjelesne težine, debljine kožnih nabora tricepsa i obima nadlaktice [94].

Nacionalna bubrežna fondacija (National Kidney Foundation, NKF Kidney Disease/Dialysis Outcomes and Quality Initiative, K/DOQI) je 2000. te godine preporučila Subjektivnu globalnu procjenu (*Subjective Global Assessment*, SGA) za procjenu nutritivnog statusa kod odraslih dijaliznih bolesnika. Ovaj test se bazira na istoriji bolesti i fizikalnom

pregledu. U istoriji bolesti u obzir se uzima: gubitak težine u poslednjih 6 mjeseci, gastrointestinalni simptomi, apetit, funkcionalni kapacitet i komorbiditet. Kod fizikalnog pregleda pažnja se obraća na gubitak subkutanog masnog tkiva i gubitak mišićne mase. Svaki od ovih komponenti se boduje od 0 do 3 i na osnovu rezultata razlikuju se: dobro uhranjeni bolesnici, bolesnici sa blagom do srednje teškom malnutricijom i bolesnici sa teškim oblikom malnutricije [95].

Dijalizni skor malnutricije (*Dialysis Malnutrition Score*) je predložen od strane Kalantar-Zadeha i saradnika i sastoji se od 7 komponenti: promjene u tjelesnoj težini, navike u ishrani, gastrointestinalni simptomi, funkcionalni kapacitet, komorbiditet, subkutano masno tkivo i gubitak mišićnog tkiva [95, 96].

Poznavajući činjenicu da inflamacija ima ulogu u nastanku PEM-a ista grupa autora je 2001. godine predložila novi skor bodovanja kome su pridodate vrijednosti BMI, serumskog albumina i transferina. Ovaj skor nazvan je Skor malnutricije i inflamacije (*Malnutrition Inflammation Score, MIS*). Ovaj skor je obiman i kvantitativni test koji ima 4 dijela: dio koji se odnosi na nutriciju bolesnika, fizikalni pregled, BMI i laboratorijske analize. Kod utvrđivanja nutricije posmatra se suva tjelesna težina u poslednjih 3 do 6 mjeseci, dijetetski unos hrane, prisustvo gastrointestinalnih simptoma, funkcionalni kapacitet bolesnika i prisustvo komorbiditeta. Fizikalni pregled obuhvata utvrđivanje rezervi masnog i potkožnog tkiva tako što se posmatra područje ispod očiju, obim tricepsa, bicepsa ili grudi. Od laboratorijskih parametara u obzir se uzimaju vrijednosti albumina i transferina u serumu. Za ovaj test ne postoje granične vrijednosti, odnosno *cut-off* vrijednosti, već povećanje ukupnih bodova ukazuje na veću težinu MICS-a. Studije praćenja su pokazale da MIS ima značajnu korelaciju sa ulestalošću hospitalizacija i stepenom mortaliteta u 12-mjesečnom periodu praćenja. Smatra se da MIS odražava stepen ozbiljnosti MICS-a kod dijaliznih bolesnika [63, 65, 66, 92].

Gerijatrijski nutritivni indeks rizika (*Geriatric Nutritional Risk Index, GNRI*) predstavlja jednostavan metod za procjenu stanja uhranjenosti koji se bazira na 3 objektivna parametra: tjelesnoj težini, visini i vrijednostima serumskog albumina. Vrijednosti ovih parametara se koriste za izračunavanje prema formuli:

$$GNRI = (14,89 \times \text{albumin } g/dL) + [41,7 + \text{tjelesna težina/idealna tjelesna težina}] [66, 97].$$

Yamada i saradnici su uočili da je ovaj indeks koristan za procjenu stanja uhranjenosti ne samo kod starijih bolesnika već i kod bolesnika na hemodijalizi [98].

1.4.9 Određivanje komorbiditeta

Prisustvo komorbiditeta kod bolesnika sa bubrežnom bolešću doprinosi nastanku MICS-a i utiče negativno na njihovo preživljavanje. Postoji više skala za određivanje komorbiditeta: indeks pridruženih bolesti, *Davies* indeks, *Wright-Khan* indeks, *Charlsonov* indeks komorbiditeta i Indeks komorbiditeta za terminalnu bubrežnu insuficijenciju. Najčešće se primjenjuje *Charlsonov* indeks. Više vrijednosti ovog indeksa povezane su sa većim rizikom za mortalitet kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom [99,100].

1.4.10 Određivanje funkcionalnog kapaciteta

Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću često imaju smanjen funkcionalni kapacitet što utiče na obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti i kvalitet života. *Karnofski* funkcionalna skala je najčešći test pomoću koga se procjenjuje fukcionalni kapacitet kod ovih bolesika. Što je *Karnofski* skor niži to je veća vjerovatnoća za preživljavanje [101].

1.5 POSLJEDICE KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

Smatra se da je MICS glavni uzrok refraktarne anemije, kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom, lošeg ishoda, slabog kvaliteta života, povećanog broja hospitalizacija, povećanog mortaliteta, ali i da bi MICS mogao biti uzrok „reverzne epidemiologije“ kod bolesnika na hemodijalizi [62-64].

1.5.1 Refraktarna anemija

Refraktarna anemija je češća kod bolesnika sa PEM i/ili inflamacijom. Elementi MICS-a mogu biti uzrok rezistencije na eritropoetin (EPO) [65]. Studije su pokazale vezu između anemije i povišenih vrijednosti inflamatornih parametara poput CRP-a, IL-6 i TNF. IL-1 i TNF

suprimiraju eritropoezu i sintezu EPO. O uticaju nutritivnih parametara na anemiju rađen je manji broj studija, ali se zna da unaprjeđenjem nutritivnog statusa poboljšava se i liječenje anemije i smanjuje potreba za EPO. Inflamacija remeti metabolizam željeza i suprimira eritropoezu u koštanoj srži i samim tim te smanjuje sinteza EPO. Vrlo često kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom sreću se povišene vrijednosti feritina, koje sprečavaju isporuku željeza prekursorima eritrocita i smanjuju apsorpciju željeza [78, 102, 103].

1.5.2 Kardiovaskularna bolest

Inflamatorni procesi dovode do proliferacije i infiltracije intime krvnih i koronarnih sudova inflamatornim ćelijama, što dovodi do nastanka ateroskleroze i stenoze ovih krvnih sudova i razvoja kardiovaskularne bolesti. Inflamacija može i direktno izazvati endotelijalnu disfunkciju stimulacijom adherencije intraćelijskih molekula [104, 105]. Obzirom da MICS učestvuje u nastanku ateroskleroze, neki autori predlažu naziv Sindrom malnutricije ateroskleroze i inflamacije [106].

1.5.3 Klinički ishod i reverzna epidemiologija

Mnoge studije su pokazale da su PEM i inflamacija povezani sa smanjenim kvalitetom života, povećanim brojem hospitalizacija i mortalitetom, naročito od kardiovaskularnih bolesti. Epidemiološke studije su pokazale da su hipoalbuminemija i povišene vrijednosti CRP-a jaki prediktori lošeg ishoda liječenja kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom [107].

U opštoj populaciji gojaznost je povezana sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti i smanjenim preživljavanjem. Kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom uočeno je da osobe sa višim indeksom tjelesne mase imaju veću stopu preživljavanja i ova pojava je opisana kao „paradoksalna gojaznost“ ili „reverzna epidemiologija“ [108-110]. Uzrok ovog fenomena nije još u potpunosti jasan. Neka od objašnjenja ukazuju na ulogu MICS-a. Pothranjeni bolesnici ili oni koji imaju snižene vrijednosti albumina, holesterola, homocisteina, gubitak mišićnog tkiva, povišene vrijednosti inflamatornih parametara mogu imati MICS i posljedično loš klinički ishod [110, 111]. Sam MICS može dovesti do ovih poremećaja i biti povezan sa lošim ishodom. Faktori koji dovode

do podhranjenosti ujedno predisponiraju nastanak inflamatornih procesa. Stoga djelovanjem na faktore koji sprečavaju nastanak malnutricije i inflamacije moguće je poboljšati klinički ishod kod dijaliznih bolesnika [64, 65].

1.6 PREVENCIJA I TERAPIJA KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

Prevencija kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije zahtjeva primjenu različitih mjera zbog kompleksnosti patogeneze ovog sindroma. Neophodan je individualan pristup koji će omogućiti nutritivno savjetovanje, optimalizaciju dijaliznog procesa, primjenu mjera na sprečavanju gubitka mišićne mase, te liječenje komorbidnih bolesti [112].

U cilju postizanja adekvatne nutricije kod hemodializnih bolesnika neophodno je raditi procjenu nutritivnog statusa koja obuhvata mjesecnu kontrolu serumskog albumina, suve težine, i SGA svakih 3 do 6 mjeseci. Danas je serumski albumin najčešće ispitivani parametar. Kontinuirani pad vrijednosti albumina od 0,3 g/dL, tokom 2 do 3 mjeseca, zahtijeva detaljnu procjenu nutritivnog statusa bolesnika primjenom intervjua o dijeti, sproveđenjem antropometrijskih mjerjenja i određivanje CRP-a. Uvjek treba imati na umu da svaka od ovih metoda ima nedostatke i da rezultate treba tumačiti u skladu sa kliničkim nalazom bolesnika [65, 66, 112].

Jedan od važnijih uzroka PEM-a, kod bolesnika na hemodializi, je neadekvatan dijetni režim, sa nedovoljnim kalorijskim i proteinским unos. Glavni faktor koji tome doprinosi je anoreksija. Ona može nastati zbog retencije uremijskih toksina, pridruženih oboljenja (naročito onih koja zahvataju gastrointerstinalni trakt), dijalize, inflamacije, kardiovaskularnih bolesti, acidoze, loše socioekonomiske situacije. Sam dijalizni proces je praćen gubitkom aminokiselina, krvi, vitamina, elemenata u tragovima i glukoze, a prisutna je i dodatna inflamacija vezana za sam dijalizni proces, te ovi faktori dodatno doprinose nastanku MICS-a. Zbog svega navedenog preporuke za unosom nutritivnih materija su više kod bolesnika na hemodializi [66, 113]. Preporučeni dvnevni unos proteina za ove bolesnike je 1,2 g/kg idealne tjelesne težine, a energetski unos 30-35 kcal/kg idealne tjelesne težine [66, 112]. Kod bolesnika na dijalizi nema potrebe za restrikcijom u unosu proteina jer restrikcija unosa proteina ne utiče na uremiju kod bolesnika na dijalizi, dijализ ublažava metaboličku acidozu uzrokovanu restrikcijom proteina,

a sam dijalizni poces dovodi do katabolizma proteina. Nizak unos proteina kod dijaliznih bolesnika povezan je sa povećanim mortalitetom kod ovih bolesnika i veliki procenat ovih bolesnika nema zadovoljavajući unos proteina hranom. Kod unosa proteina važno je da 50% ovog unosa budu proteini visokih bioloških vrijednosti [66].

Bolesnici na dijalizi imaju malu ili skoro nikakvu fizičku aktivnost što predstavlja dodatni faktor rizika za gubitak mišićne mase. Studije su pokazale da primjena fizičke aktivnosti dovodi do hipertrofije skeletnih mišića, poboljšanja mišićne snage i kvaliteta života bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti [114, 115].

Korekcija metaboličke acidoze poboljšava nutritivni status kod bolesnika na hemodializi, a kod bolesnika u predijaliznom stadijumu usporava dalju progresiju hronične bubrežne bolesti ka terminalanoj bubrežnoj insuficijenciji. Postizanje adekvatne dijalize je važno u terapiji MICS-a jer se na taj način omogućava adekvatno uklanjanje uremijskih toksina koji učestvuju u nastanku MICS-a [66].

Liječenje MICS-a obuhvata primjenu nutritivnih i antiinflamatornih mjera, kao i liječenje komorbiditeta. Nutritivne mjere su usmjerene na obezbjeđivanje dovoljnog unosa proteina i energije hranom, nutritivnih suplemenata i/ili stimulansa apetita, oralno ili parenteralno. Ovim mjerama moguće je poboljšati vrijednosti albumina i prealbumina. Preporučuje se da se prvo započne sa oralnom aplikacijom, a ukoliko se to ne može, onda se primjenjuje parenteralna nutricija. Parenteralna prehrana se može primjeniti kao intradijalitička parenteralna nutricija, koja se aplicira tokom dijaliznog tretmana, i totalna parenteralna nutricija [112, 116]. Intradijalitički rastvori za nutriciju sadrže aminokiseline i lipide koji su rastvoreni u 50% rastvoru dekstroze, sa sadržajem elektrolita koji je prilagođen za svakog bolesnika posebno. Totalna parenteralna nutricija se obično propisuje kod teških bolesnika. Rastvori za totalnu parenteralnu nutriciju se sastoje od 70% dekstroze, mješavine esencijalnih i neesencijalnih aminokiselina, elektrolita, vitamina i elemenata u tragovima [112].

Terapija stimulansima apetita obuhvata primjenu megasterol acetata, melatonina, talidomida i grealina. Većina ovih lijekova nije ispitivana u terapiji proteinsko-energetske malnutriije kod hemodializnih bolesnika, ali je primjenjivana u kataboličkim procesima kod malignih bolesti. Megasterol acetat djelovanjem na hipotalamus stimuliše apetit, a ima i antiinflamatorno dejstvo tako što smanjuje sintezu IL-6 i TNF- α . Grelin stimuliše apetit i poboljšava energetski balans, inhibiše simpatički nervni sistem i inflamaciju [65, 112, 116].

Anabolički steroidi stimulišu sintezu proteina. Primjena suprafizioloških doza testosterona kod bolesnika na hemodializi povećava tjelesnu težinu, indeks tjelesnog sastava, obim nadlaktice, vrijednosti prealbumina, proteina i transferina. Primjena testosterona može dovesti do kardiomiopatije, hepatocelularnog karcinoma, snižavanja holesterola visoke gustine, hierkoagulabilnosti, pojačane maljavosti u žena, atrofije testisa, steriliteta u muškaraca Stoga terapija anaboličkim steroidima ne bi trebala trajati duže od 6 mjeseci. Za sada primjena anaboličkih preprata u terapiji MICS-a nije odobrena kod bolesnika sa hroničnom bubežnom bolesti i na hemodializi [112, 116].

1.6.1 Antiinflamatorna terapija

Nakon liječenja komorbiditeta i otklanjanja uzroka inflamacije vazane za sam dijalizni proces, može se razmotriti primjena drugih antiinflamatornih mjera kod bolesnika koji imaju perzistentnu inflamaciju. Ove mjere mogu biti indirektne, kao što su: vježbanje i antioksidativna terapija; i direktne mjere u vidu anticitokine terapije. Vježbanje kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega može smanjiti inflamaciju, ali ovaj efekat nije potvrđen i kod bolesnika na hemodializi. Antiinflamatori efekat nutritivnih antioksidanata (npr. sok pomorandže, zeleni čaj), dugolančanih omega-3 masnih kiselina, holekalciferola, statina, lijekova iz grupe angiotenzin –konvertujućeg enzima kod bolesnika na hemodializi treba da se ispita. Petnoksifilin djeluje antiinflamotorno jer blokira oslobođanje TNF- α , smanjuje katabolizam a podstiče anabolizam proteina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti. Kombinovana primjena γ tokoferola i dohosaheksonične kiseline duže od tri mjeseca dovela je do značajnog snižavanja IL-6 i leukocita kod bolesnika na hemodializi [65, 112].

Etanercept, antagonist receptora za TNF, ispitivan je na malom broju bolesnika na hemodializi. On je imao pozitivan efekat na serumski albumin i prealbumin, ali nije uticao na CRP i IL-1. Primjena antagonista za receptor IL-1 tokom 4 sedmice kod hemodializnih bolesnika rezultirala je u promjenama vrijednosti CRP i IL-6, albumina, prealbumina i indeksa mišićnog tkiva. Međutim potrebno je sprovesti studije na većem broju bolesnika i tokom dužeg vremenskog perioda kako bi se ispitao efekat i sigurnost anticitokinske terapije kod bolesnika na hemodializi [112].

1.7 ULOGA LEPTINA U PATOGENEZI KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

Prepostavlja se da leptin učestvuje u nastanku anoreksije i malnutricije u uremiji, ali uloga leptina u progresiji malnutricije i klinički značaj leptina u MICS-u još uvjek u potpunosti ispitani. Studije su pokazale oprečne rezultate [117]. Prepostavlja se da uremijski toksini kao molekuli srednje težine, inflamacija, leptin, grelin i neuropeptid Y imaju ulogu u nastanku anoreksije, koja dovodi do malnutricije i kaheksije. Postoji teza da bolesnici sa uremijom imaju poremećaj na nivou leptinskih receptora, slično leptinskoj rezistenciji koja se viđa kod gojaznih osoba. Leptin suprimira nivo NPY u hipotalamusu, stimuliše simpatički nevni sistem i hiperinsulinemiju, što dovodi do supresije apetita [118, 119].

Uloga leptina u regulaciji apetita se odvija preko melanokortnih receptora 4 (MC4-Rs) u hipotalamusu koji aktiviraju propiomelanokortni sistem(POMC), susprimiraju aktivaciju protein kinaze (AMPK), neuropeptida Y i AMPK [120]. Cheung i saradnici su istraživali nastanak kaheksije u uremiji i zaključili da MC4-Rs imaju centralnu ulogu u patogenezi kaheksije u uremiji [121]. Međutim istraživanja drugih autora su pokazala rezultate suprotne tumačenjima Cheung i saradnika. Naime ukoliko bi ovaj koncept bio tačan, onda povišene vrijednosti leptina nebi samo dovodile do kaheksije, već i do snižavanja količine masnog tkiva. Ali postoji nekoliko studija koje su pokazale suprotno, u kojima vrijednosti leptina koreliraju direktno sa količinom masnog tkiva kod uremičnih bolesnika [119, 122]. Također neke studije kod hemodializnih bolesnika su pokazale da su nizak BMI pratile niske vrijednosti leptina. Druge studije kod hemodializnih bolesnika su pokazale da su povišene vrijednosti leptina odražavale dobar nutritivni status a ne kaheksiju. Rezultati navedenih studija su pokazali značajnu pozitivnu korelaciju leptina sa tjelesnom konstitucijom i polom [123, 124]. Ovi rezultati su pokazali da iako je suprimirana genska ekspresija za leptin u uremiji, visoke vrijednosti leptina se povezuju sa smanjenim renalnim klirensom, a količina masnog tkiva aktivno učestvuje u vrijednostima leptina u plazmi. Stoga su zaključili da su povišene vrijednosti leptina u bubrežnoj insuficijenci posljedica smanjene razgradnje leptina i eliminacije putem bubrega, a sinteza je proporcionalna količini masnog tkiva. Povišene vrijednosti leptina mehanizmom negativne sprege smanjuju gensku ekspresiju za leptin u masnom tkivu. Ove činjenice ne isključuju mogućnost da prisutvo većih količina masnog tkiva stvara više leptina, a da inflamtori citokini poput TNF- α ili IL-1 mogu povećati gensku ekspresiju za leptin kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Uočeno je da je

kod bolesnika na hemodializi, kod kojih je tokom vremena došlo do porasta količine masnog tkiva i pada vrijednosti CRP-a. Ovi rezultati ukazuju da inflamatorni procesi utiču na nutritivni status kod ovih bolesnika, te da leptin možda i nije samo uremijski toksin, nego pokazatelj dobre uhranjenosti [122, 123].

Istraživanja su pokazala da leptin utiče na nutritivne parametre kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ali ne utiče na nutritivni unos. Štaviše, nekoliko kliničkih studija je pokazalo da je leptin negativni protein akutne faze i kao takav može biti marker nutritivnog statusa [124].

1.8 KORELACIJA LEPTINA SA NUTRITIVNIM I INFLAMATORnim PARAMETRIMA U KOMPLEKSNOM SINDROMU MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

Poslednjih godina su rađena istraživanja o povezanosti leptina sa nutritivnim i inflamatornim parametrima, te o njegovoj ulozi u malnutriciji kod bolesnika na hemodializi [13, 125]. Uočeno je da povišene vrijednosti leptina prate druge parametre koji ukazuju na dobar nutritivni status poput serumskog albumina, prealbumina, ukupnog holesterola i niskih vrijednosti MIS-e, te da vrijednosti leptina odražavaju promjene u tjelesnom sastavu koje se dešavaju tokom MICS-a [118, 123, 124]. Leptin nije pokazao korelaciju sa parametrima inflamacije poput feritina, CRP-a, TNF- α [123, 126]. Na vrijednosti leptina ne utiče hipervolemija, acidozna, odnosno oni faktori koji utiču na vrijednosti drugih laboratorijskih parametara koji se koriste u procjeni MICS-a [125, 126].

Rezultati studije *Montazerifar* i saradnika kod hemodializnih bolesnika su pokazali da su vrijednosti leptina, BMI i albumina bile niže u odnosu na kontrolnu grupu. Vrijednosti leptina su bile niže kod pothranjenih osoba tj kod $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ i $\text{albumina} < 35 \text{ g/dL}$. Uočena je pozitivna korelacija leptina sa vrijednostima BMI i albumina, te ovi rezultati upućuju da bi leptin mogao biti jedan od pokazatelja malnutricije, ali da se njegova uloga treba još ispitati [124]. *Chudek* i saradnici su pratili nutritivne parametre, tjelesni sastav i vrijednosti leptina tokom prvih 12 mjeseci započinjanja liječenja hemodializom. Njihovi rezultati su pokazali da su vrijednosti leptina bile u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa ukupnim masnim tkivom i da su pratile promjene u količini masnog tkiva tokom vremena [128]. *Beberashvili* i saradnici su pratili vrijednosti leptina i nutritivnih parametara tokom 2 godine

kod hemodializnih bolesnika. Njihovi rezultati su pokazali da su povišene vrijednosti leptina bile povezane sa boljim nutritivnim statusom. Tokom perioda praćenja došlo je do promjena u tjelesnom sastavu i snižavanja vrijednosti leptina. Leptin je pratilo promjene u tjelesnom sastavu, prevashodno promjene tjelesne masti [125]. *Kaur* i saradnici su pokazali značajnu koreaciju leptina sa BMI kod bolesnika na hemodializi [129]. *Kara* i saradnici su ispitivali povezanost leptina sa nutritivnim i inflamatornim parametrima kod negojsnih hemodializnih bolesnika. Povišene vrijednosti leptina su bile povezane sa višim vrijednostima nutritivnih parametara poput albumina, prealbumina, ukupnog holesterola, nižih vrijednosti MIS-a. U ovom istraživanju leptin nije pokazao značajnu korelaciju sa inflmatornim parametrima, odnosno feritinom, visoko senzitivnim CRP i TNF- α . Autori su zaključili da povišene vrijednosti leptina ukazuju na dobar nutritivni status [130].

Scholze i saradnici su u sedmogodišnjem praćenju uočili da su niže vrijednosti leptina bile prediktor mortaliteta kod hemodializnih bolesnika. Početne vrijednosti leptina bile su niže kod bolesnika koji su umrli od KVB i infekcije u odnosu na vrijednosti leptina kod onih koji su preživjeli [131]. *Kayard* i sardanici [132], *Yilmaz* i saradnici [133] su pokazali dobru korelaciju leptina sa BMI. Slične rezultate uočili su *Bossola* [134], *Koo* i saradnici [135]. *Johansen* i saradnici su uočili negativnu korealciju albumina i leptina [136].

2. HIPOTEZA RADA

Snižene vrijednosti leptina u serumu bi mogle upućivati na prisustvo kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije kod bolesnika na hroničnoj hemodializi.

3. CILJEVI RADA

1. Utvrditi učestalost kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi.
2. Ispitati korelaciju između leptina i drugih parametara koji se koriste za procjenu kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije.
3. Ispitati senzitivnost i specifičnost leptina u odnosu na druge parametre koji se koriste za procjenu kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije.
4. Utvrditi prediktivnu vrijednost leptina za pojavu kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije i preživljavanje bolesnika na hroničnoj hemodijalizi.

4. BOLESNICI I METODE

4.1 Bolesnici

Prospektivnom studijom u trajanju od 12 mjeseci obuhvaćeni su svi bolesnici koji se se nalazili na hroničnom programu hemodijalize u Centru za hemodijalizu u Laktašima, u periodu od januara 2016. godine do januara 2017. godine. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Svi ispitanici su prethodno dali pismenu saglasnost za hemodijalizni tretman, izvođenje laboratorijskih i drugih dijagnostičkih procedura, te dodatnu pismenu saglasnost za određivanje leptina iz krvi. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetskog Kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci.

Od 120 bolesnika na hroničnom programu hemodijalize, potpunim ispitivanjem obuhvaćeno je 93 bolesnika, 38 žena (40,86%) i 55 muškaraca (59,14%), srednje životne dobi $64,77 \pm 13,06$ godina. Najmlađi bolesnik imao je 26 godina, a najstariji 91 godinu. Ispitanici su podijeljeni prema vrijednostima leptina u tri grupe: grupa sa sniženim (vrijednost leptina $\leq 0,34$ ng/ml za muškarce; $\leq 2,42$ ng/ml za žene), normalnim (vrijednost leptina 0,35-9,61 ng/ml za muškarce; 2,43-28 ng/ml za žene) i povišenim vrijednostima leptina (vrijednost leptina $\geq 9,63$ ng/ml za muškarce; ≥ 29 ng/ml za žene), a na osnovu indeksa tjelesne mase (*Body Mass Index, BMI*) na četiri podgrupe: pothranjeni ($BMI < 18,99 \text{ kg/m}^2$), normalno uhranjeni ($BMI 19-24,99 \text{ kg/m}^2$), sa prekomjernom tjelesnom težinom ($BMI 25-29,99 \text{ kg/m}^2$) i gojazni ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici čija je dužina liječenja hemodijalizom bila manja od 3 mjeseca, koji su imali manje od 3 tretmana sedmično zbog nepostizanja adekvatne hemodijalize, te oni koji su bili na terapiji kortikosteroidima i imali neko od oboljenja štitne žljezde zbog uticaja na vrijednosti leptina. Svi ispitanici su bili na hroničnom programu bikarbonatne hemodijalize, tri puta nedeljno, na aparatima za hemodijalizu sa kontrolisanom ultrafiltracijom uz primjenu *High-flux Cor-Diax* dijalizatora različitih površina. Rastvor za dijalizni tretman pripreman je miješanjem prečišćene vode, postupkom reverzne osmoze i koncentrata, u odnosu 1 dio koncentrata i 34 dijela vode. Kiseli dio koncentrata je pripreman u *Granumix* mikseru i isporučen sistemom za centralnu raspodjelu, a bazni dio u čvrstoj formi postavljen na aparate za hemodijalizu (*bi-bag*). Tako se dobijao dijalizat slijedećeg sastava: Na^+ 138 mmol/l, Ca^{++} 1,50 mmol/l, Cl^- 107 mmol/l, K^+ 3 mmol/l, Mg^{++} 0,5 mmol/l, CH_3COO^-

6 mmol/l , $\text{HCO}_3^- 32 \text{ mmol/l}$ i glukoze 1 g/l . Protok dijalizata je konstantan i iznosio je 500 ml/min .

Krvni prstup za hemodijalizu obezbjeđen je preko artifijalne arterio-venske fistule (Brescia-Cimmino) kod 80 ispitanika (86%), vaskularne proteze-grafta (PTFE) kod 1 ispitanika (1%), trajnog centralnog venskog katetera (*Hickman kateter*) kod 4 ispitanika (4,3%), a 8 ispitanika (8,7%) imalo je privremeni centralni venski kateter.

U trenutku uključivanja u studiju prosječno trajanje dužine liječenja hemodijalizom bilo je $84,72 \pm 62,60$ mjeseci. Najkraće vrijeme na hemodijalizi bilo je 5 mjeseci, a najduže 361 mjesec. Najviše bolesnika dijализiralo se manje od 5 godina (44,1%), od 5 do 10 godina 31,2%, od 10 do 15 godina 18,3%, a duže od 15 godina 6,4% bolesnika.

Distribucija bolesnika prema osnovnoj bolesti koja je prouzrokovala terminalnu bubrežnu insuficijenciju prikazana je u Tabeli 1. Najčešće bolesti koje su bile uzrok terminalne bubrežne insuficijencije su: hronični pijelonefritis 27,95 %, dijabetesna nefropatija 22,6 %, ostale bolesti 17,2%.

Osnovna bolest	Učestalost
Hronični pijelonefritis	26 (27.95%)
Dijabetesna nefropatija	21 (22.6 %)
Ostale bolesti	16 (17,2%)
Hronični glomerulonefritis	13 (14%)
Policistična bolest	11 (11.8%)
Vaskularna bolest	6 (6.45%)

Tabela 1. Raspodjela bolesnika prema osnovnoj bolesti

Od 93 ispitanika diabetes mellitus imalo je 9 ispitanika (9,67%), i to 5 žena (5,37%) i 4 muškarca (4,30%), bez statističke značajnosti ($p>0,05$). Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobijeni su osnovni anamnestički podaci, podaci o komorbiditetima i terapiji koju bolesnici koriste. Svi ispitanici su pored higijensko –dijetskog režima ishrane, redovno dobijali lijekove za terapiju hiperfosfatemije (kalcijum karbonat, kalcijum acetat), suspstucionu terapiju

(rekombinovani humani eritropoetin, kompleks B vitamina i vitamin C), a u zavisnosti od potrebe i aktivne analoge D hormona. Pored toga, bolesnici su uzimali antihipertnezivnu terapiju i to inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima - 35 ispitanika, inhibitore angiotenzin II receptora - 26 ispitanika, blokatore kalcijumskih kanala - 28 ispitanika, beta blokatore - 20 ispitanika, antihipertenzive centralnog dejstva - 8 ispitanika, diuretike -7 isitanika, statine - 10 ispitanika (10,75%). Najveći broj ispitanika 52 (56%) regulaciju hipertenzije postizali su primjenom 3 i više antihipertenziva, 22 ispitanika (23,6%) regulaciju hipertenzije postizali su primjenom 2 antihipertenziva, a 19 ispitanika (20,4%) regulaciju hipertenzije postizali su primjenom antihipertenziva. Po završetku jednogodišnjeg praćenja ishod je bio sljedeći: 83 ispitanika su bili živi (od toga 39 žena i 48 muškaraca), 9 je umrlo tokom perioda praćenja, a kod 1 bolesnika je urađena transplantacija bubrega. Muškarci su češće imali smrtni ishod od žena, ali ne statistički značajno.

4.2 Metode

Tokom istraživanja urađena su 3 pregleda i mjerena: nultog, šestog i 12 mjeseca. Vrijednosti leptina određivane su nultog i dvanaestog mjeseca. Uzorci krvi za laboratorijsku dijagnostiku uzimani su na drugom hemodijaliznom tretmanu u sedmici, neposredno prije započinjanja tretmana, a vrijednosti serumske ureje su određivane i poslije tretmana. Biohemijske analize rađene su u serifikovanoj laboratoriji „Konzilijum“ u Banjoj Luci. Kod ispitanika su rađene sljedeće analize iz krvi: leptin, kompletna krvna slika, urea prije i poslije hemodijalize, kreatinin, albumin, ukupni holesterol, trigliceridi, lipidi velike gustine (*High-density lipoprotein*, HDL), lipoproteini male gustine (*Low density lipoprotein*, LDL), glikemija, transferin, željezo, kalcijum i fosfat, C reaktivni protein (CRP) i intaktni paratireoidni hormon (iPTH).

Leptin je određivan enzimsko-imunskim testom (ELISA), a referentne vrijednosti su 0,35-9,61 ng/ml za muškarce i 2,43 -28 ng/ml za žene. Vrijednosti krvne slike određivane su metodom protočno citometrijske peroksidaze, na aparatu *Advia 2120*, firme *Simens*. Referentne vrijednosti su: za eritrocite $4,2\text{-}5,7 \times 10^{12}/\text{l}$ za muškarce, $3,5\text{-}4,8 \times 10^{12}/\text{l}$ za žene, za hematokrit: 0,42-0,54 l za muškarce i 0,35-0,47 za žene; za hemoglobin za zdravu populaciju 140-180 g/l za muškarce, 120-160 g/l za žene, za leukocite $4\text{-}10^9/\text{l}$; za trombocite $140\text{-}150 \times 10^9/\text{l}$. Kod

hemodializnih bolesnika preporučuju se vrijednosti hemoglobina u opsegu od 100-120 g/dl prema *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* [137].

Na aparatu AU 680 firme Olympus određivani su: urea kinetičkim UV testom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 2,8-7,2 mmol/l); kreatinin u serumu puferiranom kinetičkom *Jaffeovom* reakcijom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 62-106 µmol/l za muškarce, 53-97 µmol/l za žene); albumini su serumu spektrofotometrijski (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 35-52 g/l); ukupni holesterol, trigliceridi, HDL i LDL enzimatskim kolorimetrijskim testom (holesterol poželjne vrijednosti 0-5 mmol/l, granično povećan rizik 5-6,2 mmol/l, visok rizik \geq 6,2 mmol/l, jako visok rizik \geq 8 mmol/l; za triglyceride 0,4-1,68 mmol/l; za HDL za muškarce 0,9-1,42 mmol/l, za žene 1,1-1,68 mmol/l, LDL do 3,9 mmol/l); glikemija enzimatskom metodom sa heksokinazom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 3,33-6,1 mmol/l); CRP imunoturbidimetrijskom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 0-5 mg/l); kalcijum i fosfati spektrofotometrijskom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su za kalcijum 2,22-2,55 mmol/l, za fosfate 0,84-1,45 mmol/l), željezo spektrofotometrijskom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 5,83-34,5 µmol/l); feritin imuno-hemilumiscentnom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 30-400 ng/ml); transferin imunoturbidimetrijskom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 2-3,6 g/l); alkalna fosfataza kinetičkom metodom 8referentne vrijednosti 42-128 U/I); iPTH imuno-hemilumiscentnom metodom (referentne vrijednosti za zdravu populaciju su 15-65 pg/ml, a za bolesnike na hemodializi prema KDIGO vodičima 130-585 pg/ml, odnosno 2 do 9x više u odnosu na referentne vrijednosti za zdravu populacije [138].

Primjenom testa *Malnutrition Inflammation Score* (MIS) utvrđiće se prisustvo MICS-a. Ovaj test je zasnovan na *Subjective Global Assessment* (SGA), kome su dodati indeks tjelesne mase (*Body Mass Index*, BMI), albumin i transferin u serumu. Test čini 10 komponenata, od koji se svaka boduje od 0 do 3 boda, tako da ukupni skor može da iznosi od 0 do 30 bodova. Za ovaj test ne postoji *cut-off* vrijednosti, već povećanje ukupnih bodova označava stepen težine MICS-a. *Malnutrition Inflammation Score* test ima četiri dijela: dio koji se odnosi na nutriciju bolesnika, na fizikalni pregled, BMI i na laboratorijske analize.

Kod utvrđivanja nutricije kod bolesnika se posmatra:

- suva tjelesna težina u poslednjih 3 do 6 mjeseci (0 bodova-ukoliko nije bilo smanjenja suve tjelesne težine ili je smanjenje bilo manje od 0,5 kg; 1 bod - gubitak u suvoj tjelesnoj težini od 0,5 do 1 kg; 2 boda – gubitak u suvoj tjelesnoj težoni veći od 1 kg, ali manji od 5% u odnosu na suvu tjelesnu težinu; 3 boda - gubitak na težini veći od 5% u odnosu na suvu tjelesnu težinu);
- dijetetski unos hrane (0 bodova- ako bolesnik ima dobar apetit; 1 bod- suboptimalan unos čvrste hrane; 2 boda- umjерено smanjenje unosa tečne i čvrste hrane; 3 boda- izrazito smanjen dnevni unos hranljivih materija);
- gastrointestinalni simptomi (0 bodova - nema gastrointestinalnih simptoma, apetit očuvan; 1 bod - oslabljen apetit ili povremena mučnina; 2 boda - povremeno povraćanje ili srednje teški izraženi gastrointestinalni simptomi; 3 boda - prisustvo čestih proljevastih stolica, povraćanja ili ozbiljna anoreksija);
- funkcionalni kapacitet bolesnika (0 bodova - očuvana funkcionalna sposobnost; 1 bod- povremene poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti; 2 boda - poteškoće u obavljanu svakodnevnih aktivnosti; 3 boda - bolesnik je u invalidskim kolicima ili nemogućnost obavljanja fizičkih aktivnosti);
- prisustvo komorbiditeta, uključujući i dužinu trajanja liječenja dijalizom (0 bodova - manje od 1 godine na dijalizi i bez komorbiditeta; 1 bod - liječenje dijalizom od 1 do 4 godine ili srednji stepen komorbiditeta; 2 boda - liječenje dijalizom duže od 4 godine ili ozbiljan stepen komorbiditeta, 3 boda - prisustvo bilo kojeg težeg stepena komorbiditeta).

Fizikalni pregled obuhvata:

- utvrđivanje rezervi masnog i potkožnog tkiva. S tim u vezi posmatra se područje ispod očiju, obim tricepsa, bicepsa ili grudi (0 bodova - nema gubitka; 1 bod - blagi gubitak; 2 boda - srednji gubitak; 3 boda - težak oblik gubitka potkožnog i masnog tkiva);
- utvrđivanje znakova gubitka mišićnog tkiva, posmatra se područje oko klavikula, rebara, koljena, interkostalni prostori (0 bodova - nema gubitka; 1 bod - blagi gubitak; 2 boda - srednji gubitak; 3 boda – težak oblik gubitka mišićnog tkiva).

Vrijednosti BMI se budaju: 0 bodova – BMI $\geq 20 \text{ kg/m}^2$; 1 bod – BMI od 18 - 19,99 kg/m²; 2 boda – BMI od 16 - 17,99 kg/m²; 3 boda- BMI < 16 kg/m²).

Laboratorijski parametri se budaju:

- albumin u serumu: 0 bodova- albumin $> 4 \text{ g/dl}$; 1 bod- albumin 3,5- 3,9 g/dl; 2 boda- albumin 3-3,4 g/dl; 3 boda- albumin $< 3 \text{ g/dl}$;
- transferin u serumu: 0 bodova- transferin $> 200 \text{ g/l}$; 1 bod- transferin 170-200 g/l; 2 boda- transferin 140-170 g/l; 3 boda transferin $< 140 \text{ g/l}$.

Suva tjelesna težina određivana je prema rezultatima mjerenja bioimpedancom. Indeks tjelesne mase izračunavan je prema *Quetelet*-ovoj formuli:

$$BMI(\text{kg/m}^2) = \frac{\text{tjelesna težina u kg}}{\text{tjelsna visina u m}^2}$$

Primjenom bioimpedance na aparatu *Body Composition Monitor* (BCM), proizvođača *Fresenius Medical Care*, određivani su indeksi tjelesnog sastava i to: indeks mišićnog tkiva (LTI), indeks masnog tkiva (FTI), masa mišićnog tkiva(LTM), ukupna masa lipida (FAT), masa masnog tkiva (ATM). Referentne vrijednosti za indekse su dobijene na osnovu BCM mjerenja kod 1000 zdravih osoba u dobi od 18-75 godina. Mjerenje je rađeno prije hemodijaliznog tretmana, u ležećem položaju nakon odmora, uz pauzu od 2 minute između postavljanja elektrode i početka mjerenja.

Procjena adekvatnosti i mjerenje ostvarene doze hemodijalize izračunavani su matematičkim modelom *single-pool* indeksa Kt/V i primjenom modula za neprekidno praćenje klirensa (*Online Clearens Monitoring, OCM*).

Kao parametar za procjenu i praćenje funkcionalnog stanja bolesnika korišćena je *Karnofsky* skala funkcionalnosti, a za procjenu komorbiditeta *Charlson* indeks komorbiditeta.

Sistolni i dijastolni krvni pritisak mjereni su aneroidnim sfingomanometrom firme *Rieser*, model *Sanaphon*.

4.3 Statistička obrada i analiza podataka

Kvalitativni podaci su prikazani kroz broj pojava i procentualnu zastupljenost.

Kvalitativna obilježja su prikazana i pomoću unakrsnih tabela (u ovim tabelama n označava učestalost, a % označava procentualnu zastupljenost).

Za upoređivanje razlika u učestalosti navedenih kvalitativnih obilježja prema različitim grupama ispitanika korišten je *Pearson*-ov χ^2 test kontigencije.

Za prikaz kvantitativnih podataka korišteni su pokazatelji deskriptivne statistike (aritmetička sredina \pm standardna devijacija, medijana i interkvartilni interval, te ekstremne vrijednosti).

Za upoređivanje srednjih vrednosti kvantitativnih obilježja prema različitim grupama ispitanika korišteni su *Student*-ov t test za dva nezavisna uzorka ili ANOVA test za više nezavisnih uzoraka (ako posmatrana obilježja imaju normalnu raspodjelu), te neparametarski *Mann-Whitney* test za dva nezavisna uzorka ili neparametarski *Kruskal-Wallis* test za više nezavisnih uzoraka (ako posmatrana obilježja nemaju normalnu raspodjelu).

Kod korištenja *Student*-ovog t testa za nezavisne uzorke, značajnost razlike u varijansama posmatranih obilježja testirana je F testom.

Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja je testirana *Kolmogorov-Smirnov*-im testom normalnosti.

Za upoređivanje srednjih vrijednosti različitih kvantitativnih obilježja kod istih ispitanika (u januaru 2016, julu 2016 i januaru 2017) korišteni su *Student*-ov t test za uparene uzorke (ako posmatrana obilježja imaju normalnu raspodjelu), te neparametarski *Wilcoxon*-ov test za dva uparena uzorka ili neparametarski *Friedman* test za više uparenih uzoraka (ako posmatrana obilježja nemaju normalnu raspodjelu).

Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korištena je *Spearman*-ova neparametarska korelacija.

Binarnom logističkom regresijom je procijenjena pojava sindroma prema različitim obilježjima, nakon čega su utvrđeni specifičnost i senzitivnost ovih obilježja i uporedno su predstavljene ROC krivom.

Za analizu preživljavanja između različitih grupa ispitanika korištena je *Kaplan-Meier*-ova metoda, a značajnost razlika u preživljavanju između različitih grupa ispitanika je testirana log rank, *Breslow* I *Tarone-Ware* testovima.

Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je sljedeći software: *IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2010* i *MS Office Excel 2010*.

5. REZULTATI RADA

5.1 Rezultati rada kod svih ispitanika

Jednogodišnja prospektivna studija sprovedena je u Centru za hemodijalizu u Laktašima. Rezultati ovog istraživanja prikazani su u slijedećim tabelama i grafikonima.

U tabeli 2. prikazane su vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti eritrocita su statistički značajno bile niže na prvom pregledu u odnosu na drugi pregled ($p<0,05$) , te visoko statistički značajno niže u odnosu na treći pregled ($p<0,001$).
- b) Drugi pregled. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti hemoglobina na drugom pregledu su statistički značajno bile niže u odnosu na prvi pregled ($p<0,05$), te visoko statistički značajno niže u odnosu na treći pregled ($p<0,001$).
- a) Treći pregled. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti hematokrita su statistički značajno bile više u odnosu na prethodna dva pregleda ($p<0,05$).

Tabela 2. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	93	3.67±0.39	85	3.81±0.45	83	3.86±0.43
Hemoglobin, x 1	93	112.58±12.96	85	110.02±9.78	83	113.40±9.83
Hematokrit, g/l	93	35.37±3.56	85	35.36±3.38	83	36.28±3.29
Leukociti, $\times 10^9/l$	93	6.85±1.33	85	6.76±1.47	83	6.71±1.12
Trombociti, $\times 10^9/l$	93	192.1±55.4	85	189.41±68.5	83	190.9±70.5
Glikemija, mmol/l	93	5.76±1.5	85	5.87±3.25	83	5.74±2.1

N-broj ispitanika, X ± StD- aritmetička sredina ± standardna devijacija

U tabeli 3. prikazane su vrijednosti leptina, albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina u serumu:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti leptina, uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a i feritina su bile iznad referentnih vrijednosti. Vrijednosti albumina, željeza i uree posle hemodijalize su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti transferina su bile niže od preporučenih vrijednosti. Vrijednosti željeza su na prvom pregledu bile statistički značajno više u odnosu na drugi i treći pregled, $p<0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a i feritina su bile iznad referentnih vrijednosti. Vrijednosti albumina, željeza i uree poslije hemodijalize su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti transferina su bile niže od preporučenih vrijednosti.
- c) Treći pregled. Vrijednosti leptina, uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a i feritina su bile iznad referentnih vrijednosti. Vrijednosti albumina, feritina i uree posle hemodijalize su bile u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti transferina su bile niže od preporučenih vrijednosti. Vrijednosti transferina na trećem pregledu su statistički značajno više u odnosu na prvi, $p<0,05$ i drugi pregled, $p<0,001$. Vrijednosti CRP-a su statistički bile značajno niže u odnosu na prva dva pregleda, $p<0,05$. Vrijednosti albumina su bile najviše na trećem pregledu. Ova razlika je statistički značajna, $p<0,001$.

Tabela 3. Vrijednosti leptina, albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina u serumu

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
Leptin, ng/ml	93	25.96±35.71		-----	83	29.8±37.8
Albumin, g/l	93	40.85±3.32	85	39.87±3.94	83	42.23±4.21
Urea prije HD, mmol/l	93	19.52±4.62	85	18.98±4.56	83	19.1±4.2
Urea posle HD, mmol/l	93	5.09±1.78	85	4.9±2.3	83	5.1±1.6
Kreatinin, µmol/l	93	728.72±143.04	85	714.07±139.06	83	746.67±142.3
CRP, mg/l	93	7.68±9.73	85	7.04±7.56	83	6.19±11.75
Željezo, µmol/l	93	13.51±4.94	85	13.29±11.26	83	12.02±4.57
Feritin, ng/ml	93	587.95±306.12	85	574.74±355.00	83	584.04±360.92
Transferin, g/l	93	1.58±0.34	85	1.58±0.37	83	1.66±0.37

N-broj ispitanika, X ± StD- aritmetička sredina ± standardna devijacija, HD-hemodijaliza, CRP-C reaktivni protein

U tabeli 4. prikazane su vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida u serumu:

- Prvi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL i LDL bile su u okviru referentnih, a vrijednosti triglicerida bile su više od preporučenih.
- Drugi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL i LDL bile su više u odnosu na prethodno mjerjenje, ali ne značajno. Vrijednosti triglicerida bile su značajno najviše na drugom pregledu, $p<0,001$.
- Treći pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola i LDL bile su više u odnosu na prethodne preglede, ali ne značajno. Vrijednosti HDL bile su najniže na ovom pregledu, ali ne značajno. Vrijednosti triglicerida su bile značajno više u odnosu prvi pregled, $p<0,001$, a značajno niže u odnosu na drugi pregled , $p<0,05$.

Tabela 4. Vrijednosti ukupnog holesterola, lipida velike i male gustine i triglicerida u serumu

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
Ukupni holesterol, mmol/l	93	4.57±1.09	85	4.65±1.21	83	4.68±1.3
HDL, mmol/l	93	1.12±0.36	85	1.14±0.38	83	1.11±0.24
LDL, mmol/l	93	2.44±0.91	85	2.46±1.1	83	2.48±0.98
Trigliceridi, mmol/l	93	2.01±1.03	85	2.72±1.4	83	2.58±0.69

N-broj ispitanika, X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL –lipoproteini velike gustine

U Tabeli 5. prikazane su prosječne vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona:

- Prvi pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze su bile u okviru referentnih vrijednosti, a intaktnog paratireoidnog hormona više u odnosu na preporučene vrijednosti. Vrijednosti fosfata su bile statistički značajno niže u odnosu na drugi pregled ($p<0,001$) i treći pregled ($p<0,05$).
- Drugi pregled. Vrijednosti kalcijuma i alkalne fosfataze su bile više u odnosu na prvi pregled, ali ne značajno. Vrijednosti fosfata su bile statistički visoko značajno više ($p<0,001$) i intaktnog paratireoidnog hormona ($p<0,05$) u odnosu na prvi pregled.
- Treći pregled. Vrijednosti kalcijuma su bile najviše na ovom pregledu, $p<0,001$. Vrijednosti alkalne fosfataze su bile najviše u odnosu na prethodna dva mjerena,

p<0,05. Vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona bile su statistički visoko značajno više u odnosu na prvi pregled, p<0,001.

Tabela 5. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona u serumu

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
Ca ²⁺ , mmol/l	93	2.30±0.17	85	2.31±0.19	83	2.40±0.14
PO ₄ ³⁻ , mmol/l	93	1.24±0.36	85	1.45±0.41	83	1.35±0.34
AP , U/I	93	88.51±50.75	85	90.86±48.09	83	95.57±57.06
iPTH, pg/ml	93	334.96±411.08	85	408.06±508.66	83	444.65±536.80

N-broj ispitanika, X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Ca²⁺- kalcijum, PO₄³⁻- fosfata, AP- alkalna fosfataza, iPTH-intaktni paratireoidni hormon

U Tabeli 6. prikazani su parametri hemodijalize: trajanje hemodijaliznog tretmana, ostvarena doza hemodijalize izraženu pomoću Kt/v, OCM i URR:

- a) Prvi pregled. Trajanje hemodijaliznog tretmana, te vrijednosti ispitivanih indeksa : URR, OCM i spKt /v ukazuju na adekvatnu ostvarenu dozu hemodijalize.
- b) Drugi pregled. Trajanje hemodijaliznog tretmana, te indeksa za mjerjenje adekvatnosti hemodijalize, nisu se statistički značajno razlikovale u odnosu na prethodne vrijednosti, p>0,05.
- c) Treći pregled. Trajanje hemodijaliznog tretmana, te vrijednosti indeksa URR, OCM, sp Kt/v su imali više vrijednosti na poslednjem pregledu, ali bez statističke značajnosti, p>0,05.

Tabela 6. Parametri adekvatnosti hemodijalize

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
Kt/v	93	1.42±0.22	85	1.43±0.21	83	1.43±0.11
OCM	93	1.51±0.27	85	1.52±0.22	83	1.54±0.23
URR, %	93	74.14±6.24	85	74.21±7.47	83	74.28±5.27
Trajanje HD tretmana, minute	93	243.93±11.32	85	244.07±64.56	83	244.14±16.43

N-broj ispitanika, X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Kt/v-single-pool indeks, OCM-Online Clearens Monitoring, HD –hemodijaliza, URR-Urea Ruduction Ratio (stopen smanjenja uree)

U Tabeli 7. prikazane su vrijednosti antropometrijskih mjerena:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti BMI, te parametara tjelesnog sastava iskazanih pomoću: indeksa mišićnog tkiva, indeksa masnog tkiva, mase mišićnog tkiva, ukupne mase masnog tkiva i mase masnog tiva ukazuju na dobru uhranjenost ispitanika. Vrijednosti suve tjelesne težine bile su najniže na početku ispitivanja.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti BMI su bile više na ovom pregledu, ali bez statističke značajnosti, $p>0,05$. Vrijednosti indeksa mišićnog tkiva su bile statistički značajno više na ovom pregledu u odnosu na prethodni, $p<0,001$. Masa mišićnog tkiva je bila statistički značajno najviša na ovom pregledu, $p<0,001$.
- c) Treći pregled. Vrijednost BMI je bila statistički značajno najviša na ovom mjerenu, $p<0,001$. Vrijednosti mase masnog tkiva su na ovom pregledu statistički značajno veća u odnosu na prvi pregled ($p<0,05$) i drugi pregled ($p<0,001$). Vrijednosti indeksa mišićnog tkiva i mase adipoznog tkiva su bile statistički najviše u odnosu na prvi pregled ($p<0,001$) i drugi pregled ($p<0,05$).

Tabela 7. Vrijednosti indeksa tjelesne mase, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
BMI, kg/m ²	93	24.33±4.27	85	24.70±4.39	83	24.83±4.32
STT, kg	93	70.62±13.85	85	73.08±1.53	83	75.12±1.36
LTI, kg/m ²	93	12.12±2.89	85	12.80±2.87	83	12.12±2.78
FTI, kg/m ²	93	12.22±5.26	85	11.66±5.05	83	12.32±5.29
LTM, kg/m ²	93	34.83±10.44	85	36.55±10.35	83	34.62±9.98
masa masnog tkiva, kg	93	25.00±10.25	85	24.51±10.20	83	25.88±10.41
FAT, kg/m ²	93	32.92±14.04	85	34.18±13.82	83	35.25±14.06

N-broj ispitanika, X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija,BMI-Body Mass Index(indeks tjelesne mase), STT-suva tjelesna težina, LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa mišićnog tkiva, FAT-ukupna masa masnog tkiva

U Tabeli 8. su prikazane su vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska prije hemodijaliznog tretmana su bile statistički visoko značajno najviše na počeku ispitivanja, p<0,001. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije tretmana ukazuju su na dobru njegovu regulaciju.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti krvnog pritiska prije tretmana i dijastolnog pritiska posle tretmana na ovom mjerenu su bile statistički značajno niže u odnosu na početak ispitivanja, p<0,001. Vrijednosti sistolnog krvnog pritiska posle tretmana se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na prethodno mjerjenje, p>0,05.
- c) Treći pregled. Vrijednosti sistolnog krvnog pritiska prije tretmana su statistički značajno bile više u odnosu na drugi pregled (p<0,001), a niže u odnosu na početak ispitivanja (p<0,001). Vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska prije tretmana su statistički značajno bile najniže na kraju ispitivanja u odnosu na prethodna dva pregleda, p<0,001. Vrijednosti sistolnog krvnog pritiska posle tretmana se nisu značajno razlikovale na ovom mjerenu. Vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska posle tretmana su bile statistički značajno više u odnosu na drugi pregled, p<0,05, a bez značajnosti u odnosu na početak ispitivanja, p>0,05.

Tabela 8. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijalize

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
TA sistolni prije HD, mmHg	93	145.8±18.77	85	133.22±39.11	83	138.59±17.09
TA dijastolni prije HD, mmHg	93	75.69±11.88	85	71.92±23.31	83	69.61±11.15
TA sistolni poslije HD, mmHg	93	131.44±16.39	85	130.22±37.33	83	131.68±14.71
TA dijastolni poslije HD, mmHg	93	70.49±10.76	85	65.53±19.07	83	68.18±10.69

N-broj ispitanika, X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, TA-krvni pritisak, HD-hemodializa

U Tabeli 9. su prikazane su vrijednosti skora *Charlsonovog* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije:

- a) Prvi pregled. Na početku istraživanja vrijednost *Karnofsky* skale funkcionalnosti ukazivala je na dobar funkcionalni kapacitet bolesnika, a izmjerene vrijednosti *Charlsonovog* indeksa i skora malnutricije i inflamacije poslužile su kao polazne vrijednosti za poređenje.
- b) Drugi pregled. Vrijednost *Charlsonovog* indeksa, *Karnofsky* skale i skora malnutricije i inflamacije su bile više na ovom pregledu, ali ne značajno ($p>0,05$).
- c) Treći pregled. Vrijednosti *Charlsonovog* indeksa i skora malnutricije i inflamacije su značajno rasle tokom vremena. Na kraju ispitivanja vrijednosti *Charlsonovog* indeksa su statistički značajno bile više u odnosu na početak ispitivanja, $p<0,001$. Vrijednosti skora malnutricije i inflamacije su na kraju ispitivanja statistički značajno bile više u odnosu na prethodna dva pregleda, $p<0,05$. Vrijednosti *Karnofsky* skale su bile najniže na kraju ispitivanja, što je statistički bilo značajno u odnosu na drugi pregled, $p<0,05$.

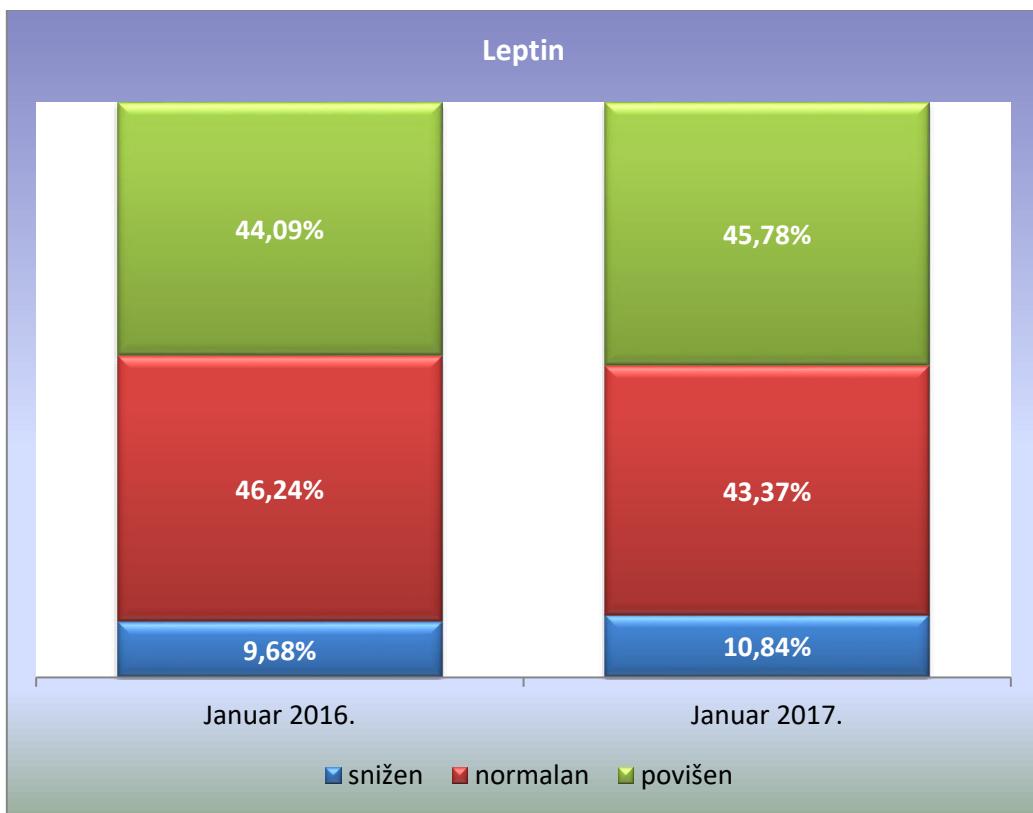
Tabela 9. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije

Parametar	Prvi pregled		Drugi pregled		Treći pregled	
	N	X ± StD	N	X ± StD	N	X ± StD
CCI	93	4.30±1.18	85	4.48±1.22	83	4.60±1.24
<i>Karnofsky</i>	93	70.62±15.25	85	71.45±21	83	68.03±21.15
MIS	93	5.04±2.48	85	5.07±2.12	83	5.54±2.9

N-broj ispitanika,X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, CCI- Charlson indeks komorbiditeta, MIS- skor malnutricije i inflamacije

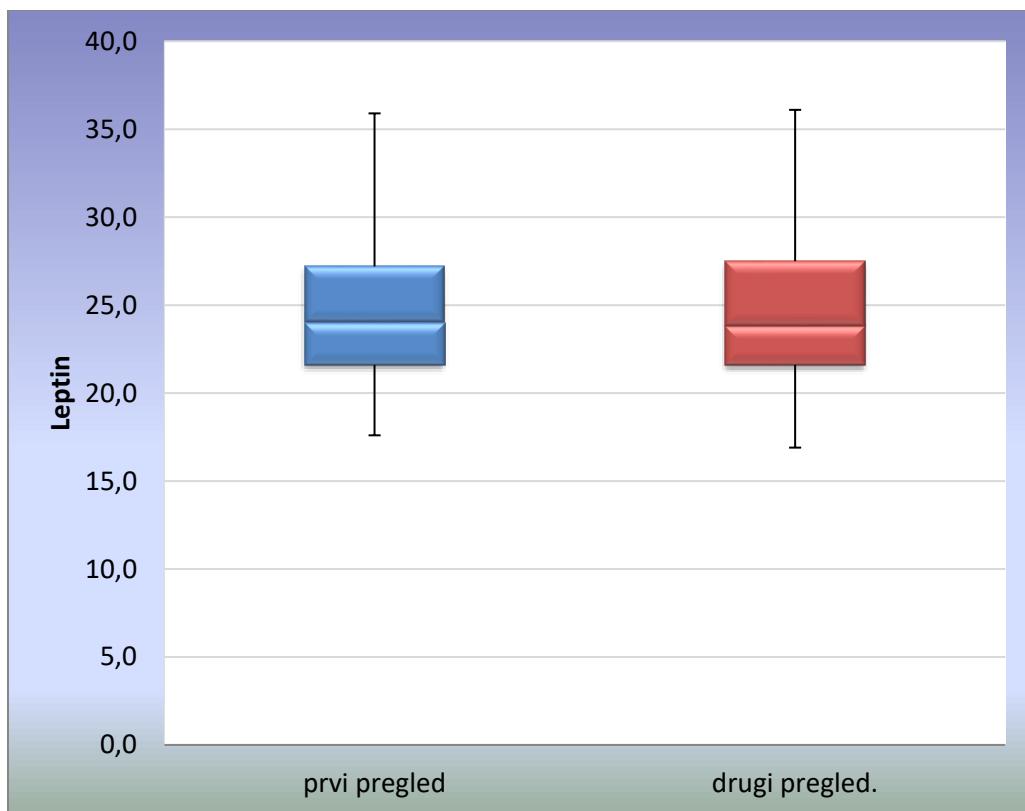
5.2 Rezultati rada u zavisnosti od vrijednosti leptina

U zavisnosti od vrijednosti leptina ispitanici su bili podjeljeni u tri grupe: grupa I –ispitanici sa sniženim vrijednostima leptina, grupa II-ispitanici sa normalnim vrijednostima leptina i grupa III- ispitanici sa povišenim vrijednostima leptina. Na početku ispitivanja snižene vrijednosti leptina imalo je 9 ispitanika, normalne vrijednosti 43 ispitanika, a povišene vrijednosti 41 ispitanika. Na kraju ispitivanja snižene vrijednosti leptina imalo je 9 ispitanika , normalne vrijednosti 36 ispitanika i povišene vrijednosti 38 ispitanika, Grafikon 1. Struktura ispitanika prema referentnim vrijednostima leptina se nije statistički značajno promjenila na drugom mjerenuju, $p>0,05$.



Grafikon 1. Struktura ispitanika prema vrijednostima leptina tokom ispitivanja

Prosječna vrijednost leptina na početku ispitivanja bila je $25,96 \pm 35,71$, a na kraju ispitivanja $29,80 \pm 37,80$. Vrijednosti leptina se nisu statistički značajno razlikovale na početku i na kraju ispitivanja, $p>0,05$. Prosječna starost bolesnika sa sniženim vrijednostima leptina na prvom pregledu bila je $66,22 \pm 18,32$, a na drugom pregledu $69,56 \pm 10,62$ (Grafikon 2).



Grafikon 2. Vrijednosti leptina na početku i kraju ispitivanja

U Tabeli 10. prikazane su vrijednosti eritrocita, hematokrita, hemoglobina, leukocita, trombocita i glikemije kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- Prvi pregled. Ispitanici grupe I imali su najniže vrijednosti eritrocita, hematokrita i hemoglobina. Ova razlika je statistički značajna za vrijednosti eritrocita, $p<0,05$. Vrijednosti leukocita, trombocita i glikemije nisu se statistički značajno razlikovale na početku ispitivanja.
- Drugi pregled. Na kraju istraživanja ispitanici grupe I imali su najniže vrijednosti eritrocita, hematokrita i hemoglobina. Ova razlika je statistički značajna za eritrocite i hemoglobin, $p<0,05$. Vrijednosti leukocita, trombocita i glikemije nisu se statistički značajno razlikovale na kraju ispitivanja.

Tabela 10. Vrijednosti eritrocita, hematokrita, hemoglobina, leukocita, trombocita i glikemije, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	3.36±0.47	3.65±0.36	3.75±0.37	3.54±0.45	3.97±0.49	3.84±0.32
Hemoglobin, g/l	106.56±14.09	110.93±14.93	115.63±9.58	106.78±12.26	116.31±9.35	116.58±8.87
Hematokrit, xl	32.91±4.78	35.12±3.71	36.17±2.84	33.42±4.61	36.73±3.14	36.52±2.79
Leukociti, $\times 10^9$	6.25±1.45	6.27±0.9	6.26±1.11	6.1±2.1	5.98±0.79	6.02±1.15
Trombocit, $\times 10^9$	184.14±65.12	186.32±61.88	187.21±59.32	180.45±58.2	183.21±64.35	181.8±66.95
Glikemija, mmol/l	5.34±1.5	5.35±1.02	5.37±0.89	5.21±0.97	5.22±1.11	5.23±0.78

X-srednja vrijednost, StD –standardna devijacija

U Tabeli 11. prikazane su vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina u serumu, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

Prvi pregled. Ispitanici prve grupe imali su najniže vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina i transferina, a najviše prosječne vrijednosti CRP-a i feritina. Ispitanici treće grupe imali su početne najviše vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina i transferina, a najniže prosječne vrijednosti CRP-a i feritina. Razlike u vrijednostima feritina, transferina, kreatinina između ispitivanih grupa na početku istraživanja bile su statistički značajne ($p<0,05$), a za albumin visoko statistički značajne ($p<0,001$).

Drugi pregled. I na kraju ispitivanja ispitanici prve grupe imali su najniže vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina i transferina, a najviše vrijednosti CRP-a i feritina. Ispitanici druge grupe imali su najniže vrijednosti feritina, a treće grupe CRP-a na kraju ispitivanja. Ispitanici treće grupe na kraju ispitivanja imali su najviše vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize i kreatinina. Nije uočena statistički značajna razlika vrijednosti ispitivanih parametara među grupama na kraju istraživanja.

Tabela 11. Vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Albumin, g/l	36.36±3.42	41.02±2.78	41.66±3.11	38.72±7.91	42.97±3.85	42.37±2.87
Urea prije HD, mmol/l	19.47±3.51	19.52±4.25	19.58±2.1	18.90±3.56	19.16±5.16	19.23±4.75
Urea posle HD, mmol/l	4.97±1.16	5.11±2.1	5.10±1.87	5.07±1.34	5.09±0.89	5.12±2.44
Kreatinin, µmol/l	599.00±90.33	740.93±138.51	744.39±145.20	623.00±135.59	759.79±128.65	764.49±150.33
CRP, mg/l	10.13±6.45	7.88±11.59	6.94±8.14	13.28±16.71	7.69±11.35	6.64±10.83
Željezo, µmol/l	12.96±5.60	12.98±4.65	14.20±5.12	11.62±3.75	12.03±5.03	13.57±4.30
Feritin, ng/ml	865.22±407.89	590.88±277.06	524.00±283.12	818.33±628.88	548.92±297.49	561.82±323.13
Transferin, g/l	1.26±0.29	1.58±0.38	1.64±0.27	1.54±0.41	1.68±0.37	1.68±0.43

X srednja vrijednost, StD standardna devijacija, CRP - C reaktivni protein

U Tabeli 12. prikazane su vrijednosti ukupnog holesterola, HDL i LDL, triglicerida u serumu, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- a) Prvi pregled. Prva grupa ispitanika imala je niže vrijednosti ukupnog holesterola. Ova razlika je statistički visoko značajna, $p<0,001$. Ovi ispitanici su također imali i niže vrijednosti HDL i LDL, ali bez statističke značajnosti između ispitivanih grupa, $p>0,05$. Vrijednosti HDL se nisu razlikovale između ispitanika druge i treće grupe. Ispitanici treće grupe su imali najviše vrijednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida su bile više kod sve tri grupe ispitanika na kraju istraživanja. Ispitanici prve grupe su imali niže vrijednosti sva četiri posmatrana parametra u odnosu na druge dvije grupe na kraju istraživanja. Ispitanici treće grupe su imali najviše vrijednosti ispitivanih parametara. Nije uočena statistički značajna razlika ispitivanih parametara među grupama.

Tabela 12. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL, triglicerida, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Ukupni holesterol, mmol/l	3.75±0.71	4.35±1.10	4.99±0.98	4.06±1.46	4.48±1.30	5.03±1.19
HDL, mmol/l	1.06±0.31	1.13±0.33	1.13±0.39	0.97±0.16	1.05±0.21	1.09±0.29
LDL, mmol/l	2.25±0.72	2.46±0.91	2.69±0.93	2.60±1.06	2.77±0.93	2.82±1.02
Triglyceridi, mmol/l	1.42±0.60	1.78±1.05	2.08±0.97	1.60±0.66	2.07±1.25	2.35±0.85

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL – lipoproteini velike gustine

U Tabeli 13. prikazane su prosječne vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- a) Prvi pregled. Ispitanici prve grupe su imali više vrijednosti alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona na početku istraživanja. Vrijednosti svih ispitivanih parametara se nisu statistički značajno razlikovale među grupama na ovom mjerenu, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratiteoidnog hormona su bile više na kraju istraživanja kod sve tri grupe ispitanika u odnosu na vrijednosti na početku istraživanja. Nije uočena statistički značajna razlika ispitivanih parametara među grupama na kraju istraživanja, $p> 0,05$.

Tabela 13. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratiroidnog hormona, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Ca ²⁺ , mmol/l	2.27±0.17	2.31±0.16	2.29±0.18	2.43±0.07	2.41±0.14	2.39±0.16
PO ₄ ³⁻ , mmol/l	1.18±0.33	1.27±0.40	1.23±0.33	1.24±0.26	1.33±0.39	1.40±0.30
AP, U/l	138.89±114.22	76.70±31.06	85.07±39.45	183.67±129.17	83.32±39.57	93.95±43.91
iPTH, pg/ml	519.67±997.42	344.56±360.62	284.34±206.77	669.44±1185.30	473.47±480.37	364.11±311.11

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Ca²⁺- kalcijum, PO₄³⁻- fosfata, AP- alkalna fosfataza, iPTH-intaktini paratiroidni hormon

U Tabeli 14. prikazane su vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

Prvi pregled. Vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize kod sve tri grupe su bile u preporučenim vrijednostima, bez statističkog značaja među grupama, $p>0,05$.

Drugi pregled. Vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize kod sve tri grupe su bile u preporučenim vrijednostima, bez statističkog značaja među grupama, $p>0,05$.

Tabela 14. Vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Kt/v	1.50±0.18	1.43±0.22	1.38±0.23	1.43±0.26	1.41±0.22	1.35±0.20
OCM	1.79±0.23	1.60±0.27	1.52±0.26	1.65±0.26	1.56±0.23	1.58±0.43
URR, %	75.11±4.37	74.44±5.89	73.61±6.98	73.82±6.29	73.72±4.55	72.79±5.73
Trajanje HD tretmana, minute	242.25±10.85	243.36±15.69	244.95±16.76	253.11±17.65	253.58±6.85	254.78±10.87

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Kt/v-single-pool indeks, OCM-Online Clearens Monitoring, HD –hemodijaliza, URR-Urea Ruduction Ratio (stepen smanjenja uree)

U Tabeli 15. prikazane su vrijednosti antropometrijskih mjerena, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- a) Prvi pregled. Ispitanici prve grupe imaju niže vrijednosti BMI, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava. Vrijednosti posmatranih parametara su bile najviše kod treće grupe ispitanika. Vrijednosti BMI, mase adipoznog tkiva, mase masnog tkiva i indeksa masnog tkiva su se visoko statistički značajno razlikovale među grupama, $p<0,001$, za indeks mišićnog tkiva statistički značajna $p<0,05$.
- b) Drugi pregled. Ispitanici prve grupe imaju niže vrijednosti BMI, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava. Vrijednosti posmatranih parametara su bile najviše kod treće grupe ispitanika. Vrijednosti BMI, mase adipoznog tkiva, mase masnog tkiva i indeks masnog tkiva, su se visoko statistički značajno razlikovale među grupama, $p<0,001$, a za indeks mišićnog tkiva statistički značajna ($p<0,05$).

Tabela 15. Vrijednosti indeksa tjelesne mase, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava u zavisnosti od vrijednosti leptina u serumu

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
BMI, kg/m^2	19.09±1.24	22.83±2.72	27.92±3.80	20.08±2.71	22.47±2.66	27.11±4.16
STT, kg	70.51±11.54	70.89±21.15	71.5±12.54	69.89±9.87	70.51±11.14	71.05±4.56
LTI, kg/m^2	10.43±2.12	11.73±2.75	12.83±3.00	12.34±2.29	12.96±2.77	11.28±2.70
FTI, kg/m^2	7.56±3.01	9.61±3.51	16.20±4.51	7.32±3.06	9.84±3.34	15.59±5.15
LTM, kg/m^2	30.13±7.02	33.20±9.92	36.79±11.29	35.17±9.85	36.57±10.07	32.65±9.81
masa masnog tkiva, kg	16.41±7.20	20.79±7.82	33.30±7.91	14.53±5.41	19.78±6.04	32.43±9.47
masa adipoznog tkiva, kg/m^2	21.94±10.20	28.45±10.84	45.29±10.78	20.28±7.55	27.05±8.29	44.23±12.68

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija,BMI-Body Mass Index(indeks tjelesne mase), STT-suva tjelesna težina, LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa mišićnog tkiva, FAT-ukupna masa masnog tkiva, FT-masnog tkiva

U Tabeli 16. prikazane su vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana, kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- a) Prvi pregled. Kod ispitanika prve grupe bile su niže vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima krvnog pritiska među ispitivanim grupama na početku ispitivanja.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti sistolnog krvnog pritiska kod sve tri grupe ispitanika su bile niže na kraju ispitivanja u odnosu na prvi pregled. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima krvnog pritiska među ispitivanim grupama na kraju ispitivanja.

Tabela 16. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
TA sistolni prije HD, mmHg	136.77±16.49	146.83±20.38	146.70±17.30	134.22±18.64	137.30±19.45	140.84±14.23
TA dijastolni prije HD, mmHg	64.77±8.75	73.34±13.51	73.85±9.40	68.55±13.63	70.19±13.28	69.31±8.23
TA sistolni poslije HD, mmHg	117.66±15.32	135.74±17.93	129.85±12.99	130.44±17.54	132.27±15.15	131.42±13.98
TA dijastolni poslije HD, mmHg	64.77±8.75	72.00±12.54	70.17±8.72	66.55±12.70	68.80±11.88	82.26±10.62

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, TA-krvni pritisak, HD-hemodijaliza

U Tabeli 17. prikazane su vrijednosti *Charlsonovog* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije kod sve tri grupe ispitanika na početku i kraju ispitivanja:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta i skora malnutricije i inflamacije su na početku ispitivanja bile najviše kod ispitanika prve grupe. Ova razlika je bila statistički visoko značajna za skor malnutricije i inflamacije, $p<0,001$. Vrijednosti *Karnofsky* skale funkcionalnosti se nisu statistički značajnije razlikovale među grupama.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije su bile više na kraju ispitivanja kod sve tri grupe ispitanika u odnosu na početne vrijednosti. Uočena je statistički visoko značajna razlika među grupama za vrijednosti skora malnutricije i inflamacije, $p<0,001$.

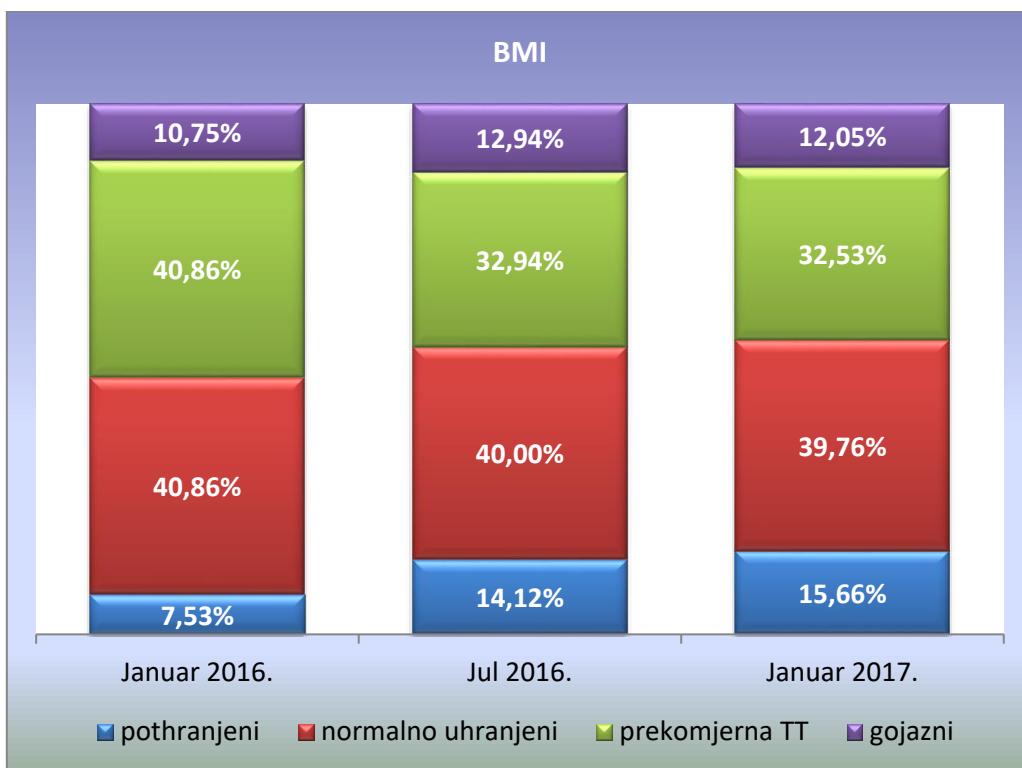
Tabela 17. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije, prema vrijednostima leptina, na oba pregleda

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)			Drugi pregled ($X \pm StD$)		
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa I	Grupa II	Grupa III
CCI	4.58±1.30	2.95±0.90	3.34±1.17	4.76±1.59	3.53±1.23	3.45±1.08
<i>Karnofsky</i>	66.98±12.50	67.85±9.21	68.21±13.45	67.54±12.56	68.98±11.54	69.41±7.45
MIS	11.11±1.69	4.78±1.31	3.87±1.45	11.89±2.47	4.89±1.69	3.88±1.30

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, CCI- *Charlson* indeks komorbiditeta, MIS- skor malnutricije i inflamacije

5.3 Rezultati rada u zavisnosti od uhranjenosti ispitanika

U zavisnosti od indeksa tjelesne mase ispitanici su bili podjeljeni u 4 grupe: A grupa-pothranjeni, B grupa- normalno uhranjeni, C grupa-ispitnici sa prekomjernom tjelesnom težinom i D grupa- gojazni ispitanici. Broj ispitanika prema grupama prikazan je na Grafikonu 3. Nije uočena statistički značajna razlika prema broju ispitanika u navedenim grupama tokom praćenja, $p>0,05$.



Grafikon 3. Prikaz ispitanika prema BMI tokom ispitivanja

U Tabeli 18. prikazane su vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije po grupama ispitanika u zavisnosti od BMI:

- Prvi pregled. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije se nisu statistički značajno razlikovale među ispitivanim grupama.
- Drugi pregled. Ispitanici D grupe imali su najviše vrijednosti ispitivanih parametara. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima ispitivanih parametara među grupama, $p>0,05$.
- Treći pregled. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije su bile najviše na kraju ispitivanja, ali bez statističke značajne razlike u odnosu na vrijednosti prvog i drugog pregleda, $p>0,05$.

Tokom sva tri pregleda vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije su bile u okviru referentnih vrijednosti.

Tabela 18. Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)				Drugi pregled ($X \pm StD$)				Treći pregled ($X \pm StD$)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	3.55±0.36	3.62±0.42	3.74±0.35	3.47±0.28	3.54±0.34	3.78±0.46	3.85±1.96	4.36±0.37	3.75±0.38	3.76±0.53	3.89±0.31	3.92±0.28
Hemoglobin, g/l	108.71±14.45	112.18±13.65	114.00±13.10	110.52±6.43	107.25±9.73	106.85±16.90	110.71±15.20	113.72±6.59	112.69±8.19	114.28±11.31	118.35±9.39	117.70±7.21
Hematokrit, xl	35.71±2.50	35.03±4.39	35.93±3.02	34.26±2.29	34.10±2.44	34.74±6.56	37.59±7.91	38.54±2.16	35.68±2.26	36.05±4.05	36.91±2.80	36.81±2.53
Leukociti, $\times 10^9$	6.1±1.5	6.22±0.39	6.21±2.78	6.23±1.74	6.24±1.87	6.27±2.58	6.27±3.15	6.28±4.15	6.25±0.45	6.24±1.15	6.27±3.21	6.28±2.58
Trombociti, $\times 10^9$	184.05±60.24	186.21±54.32	185.21±47.92	186.98±52.12	185.21±45.12	186.31±24.54	186.46±32.04	187.51±24.69	186.56±21.35	187.41±28.56	187.21±35.54	187.98±18.36
Glikemija, mmol/l	5.11±2.5	5.12±0.78	5.15±2.35	5.21±1.58	5.14±3.1	5.18±0.98	5.20±1.15	5.21±0.78	5.18±2.01	5.20±0.79	5.19±1.57	5.20±1.19

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija

U Tabeli 19. prikazane su vrijednosti albumina, leptina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina po grupama ispitanika u zavisnosti od BMI:

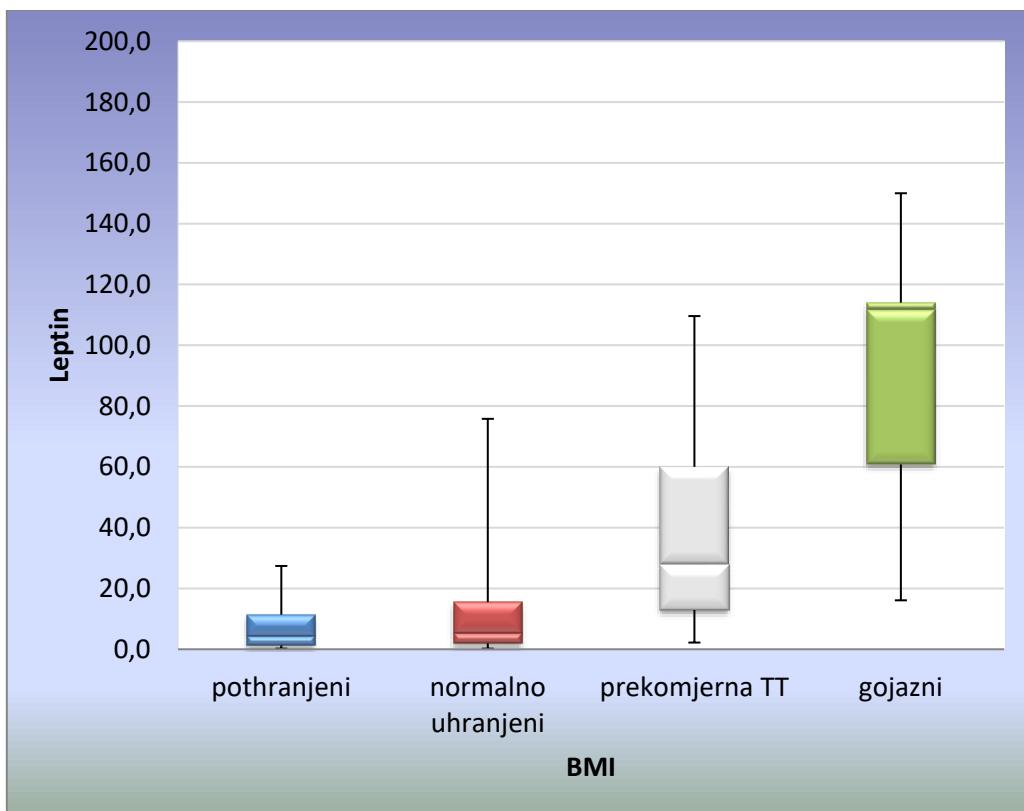
- a) Prvi pregled. Vrijednosti leptina bile su statistički značajno niže kod ispitanika A grupe u odnosu na ostale grupe na ovom pregledu, $p<0,001$. Vrijednosti CRP-a, feritina, uree prije dijalize i kreatinina bile su iznad preporučenih vrijednosti. Ispitanici A grupe imali su statistički značajno više vrijednosti CRP-a i feritina, $p<0,001$. Vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, željeza i transferina nisu se statistički značajno razlikovale među grupama na ovom pregledu, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a i feritina su bile povišene u odnosu na referentne vrijednosti. Vrijednosti CRP-a i feritina bile su statistički značajno više kod ispitanika A grupe na ovom pregledu, $p<0,001$. Vrijednosti albumina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, željeza i transferina nisu se statistički značajno razlikovale među grupama na ovom pregledu, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a i feritina su bile povišene u odnosu na referentne vrijednosti. Uočena je statistički visoko značajna razlika među grupama za leptin na ovom pregledu, $p<0,001$. Također razlika je bila značajna i za vrijednosti CRP-a i feritina, $p<0,05$.

Na grafikonima 4 i 5. prikazane su vrijednosti leptina prema stepenu uhranjenosti, na početku i kraju ispitivanja.

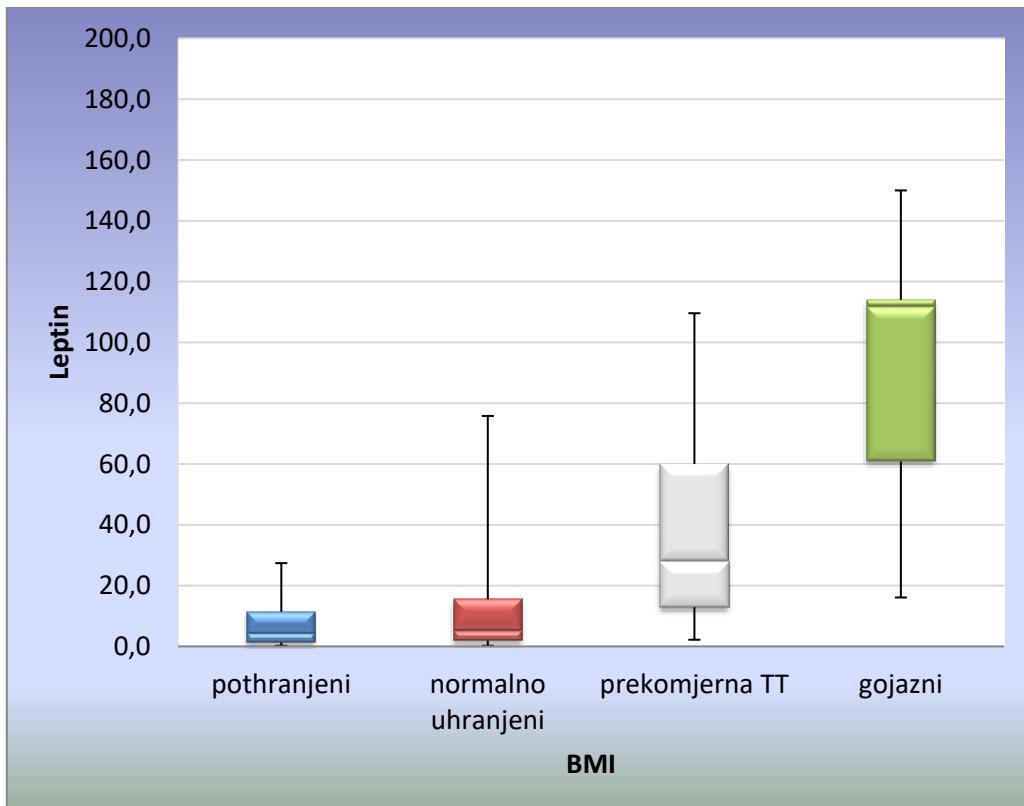
Tabela 19. Vrijednosti albumina, leptina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina

Parametar	Prvi pregled ($X \pm SD$)				Drugi pregled ($X \pm SD$)				Treći pregled ($X \pm SD$)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Leptin, ng/ml	2,02±1,70	8,62±10,66	32,99±34,52	78,02±51,61	--	--	--	--	7,72±8,77	12,27±16,39	36,14±3,96	96,55±42,50
Albumin, g/l	39,09±0,57	40,44±3,44	41,29±3,16	41,98±3,03	38,54±4,25	38,39±6,08	39,13±10,49	38,98±4,95	40,97±5,18	42,61±3,20	42,64±2,29	43,75±3,44
Urea prije HD, mmol/l	18,95±5,91	18,63±3,44	20,13±5,17	20,47±9,12	18,20±3,11	18,90±4,3	18,98±4,56	19,36±6,52	18,66±5,00	18,66±5,57	18,82±3,92	20,79±3,64
Urea posle HD, mmol/l	4,39±1,50	4,62±1,16	5,33±1,57	6,44±3,43	4,76±1,34	5,47±4,11	5,46±2,30	5,27±1,95	4,45±1,74	4,71±1,41	5,65±1,44	5,33±1,36
Kreatinin, µmol/l	634,71±125,07	698,52±127,14	764,00±139,37	773,90±184,21	751,16±569,85	689,00±131,03	702,67±155,63	771,72±131,79	697,38±135,76	740,37±152,81	768,00±129,12	768,4±147,25
CRP, mg/l	17,14±24,43	7,01±6,05	6,96±8,40	7,06±7,73	13,90±9,66	7,89±9,09	5,68±5,10	4,78±2,94	11,24±5,44	10,04±2,89	6,86±5,01	6,47±6,51
Željezo, µmol/l	13,18±5,01	13,22±5,3	13,60±4,88	13,82±3,78	11,76±3,72	13,78±17,30	13,41±4,30	12,65±5,40	10,47±4,38	12,25±4,83	12,47±4,52	12,64±4,90
Feritin, ng/ml	1009,14±447,77	627,02±340,83	543,50±270,19	530,10±401,77	751,16±569,85	498,38±321,59	536,03±285,41	567,00±242,41	677,76±499,44	577,94±393,82	529,67±259,60	521,500±215,60
Transferin, g/l	1,34±0,27	1,58±0,40	1,61±0,26	1,55±0,34	1,41±0,41	1,44±0,38	1,52±0,79	1,44±0,12	1,62±0,42	1,64±0,40	1,71±0,33	1,76±0,25

X- aritmetička sredina, Std- standardna devijacija, CRP-C reaktivni protein



Grafikon 4. Grafički prikaz vrijednosti leptina prema uhranjenosti, na početku ispitivanja



Grafikon 5. Grafički prikaz vrijednosti leptina prema uhranjenosti, na kraju ispitivanja

U Tabeli 20. prikazane su vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida u serumu prema grupama ispitanika u zavisnosti od BMI:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola bile su povišene kod ispitanika D grupe. Ispitanici A grupe imali su snižene vrijednosti HDL. Vrijednosti triglicerida bile su povišene kod ispitanika B,C i D grupe. Vrijednosti LDL bile su u okviru referentnih vrijednosti. Nije uočena statistički značajna razlika među grupama za ispitivane parametre, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola bile su povišene kod D grupe ispitanika. Vrijednosti HDL bile su snižene kod A grupe ispitanika. Vrijednosti LDL bile su u okviru referentnih vrijednosti, a triglicerida povišene. Nije uočena statistički značajna razlika među grupama za ispitivane parametre, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Kod ispitanika D grupe bile su povišene vrijednosti ukupnog holesterola i LDL. Vrijednosti HDL bile su snižene kod ispitanika A,B i C grupe. Vrijednosti triglicerida su bile povišene kod svih ispitivanih grupa. Nije uočena statistički značajna razlika među grupama za ispitivane parametre, $p>0,05$.

Tabela 20. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida u serumu

Parametar	Prvi pregled (X ± StD)				Drugi pregled (X ± StD)				Treći pregled (X ± StD)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Ukupni holesterol, mmol/l	4.2±1.13	4.35±1.04	4.68±1.06	5.21±0.68	4.35±1.10	4.48±1.07	4.55±1.51	5.03±1.32	4.16±1.37	4.49±1.29	4.90±1.32	5.41±1.07
HDL, mmol/l	1.06±0.38	1.13±0.28	1.17±0.30	1.30±0.54	1.08±0.37	1.10±0.45	1.13±0.28	1.17±0.53	1.01±0.22	1.04±0.20	1.07±0.26	1.16±0.36
LDL, mmol/l	2.33±0.79	2.55±0.84	2.51±0.89	2.77±1.29	2.14±1.38	2.45±0.76	2.58±1.08	2.80±0.94	2.39±0.99	2.72±1.05	2.79±1.01	3.19±0.56
Trigliceridi, mmol/l	1.78±0.50	2.06±0.74	2.14±0.56	2.46±1.24	2.01±0.99	2.14±1.39	2.50±1.20	2.71±1.55	1.95±0.74	2.04±0.96	2.11±1.27	2.31±0.67

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL- lipoproteini velike gustine

U Tabeli 21. prikazane su vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona u serumu, prema grupama u zavisnosti od BMI:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti kalcijuma i fosfata bile su u referentnim vrijednostima. Prosječne vrijednosti alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona bile su povišene kod grupe A, dok su u ostalim grupama u referentnim vrijednostima. Utvrđena je statistički značajna razlika za vrijednosti alkalne fosfataze među grupama ($p<0,05$) i visoko značajna razlika za intaktni paratireoidni hormon ($p<0,001$).
- b) Drugi pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata i intaktnog paratireoidnog hormona bile su u okviru referentnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze su bile povišene kod ispitanika grupe A, a kod ostalih ispitanika su bile u referentnim vrijednostima. Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima alkalne fosfataze među ispitivanim grupama, $p<0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata i intaktnog paratireoidnog hormona bile su u okviru referentnih vrijednosti na kraju ispitivanja. Vrijednosti alkalne fosfataze su bile povišene kod ispitanika grupe A, a kod ostalih ispitanika su bile u referentnim vrijednostima. Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona među ispitivanim grupama, $p<0,05$.

Tabela 21. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratiroidnog hormona u serumu

Parametar	Prvi pregled (X ± StD)				Drugi pregled (X ± StD)				Treći pregled (X ± StD)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Ca ²⁺ , nmol/l	2.24±0.22	2.30±0.15	2.31±0.17	2.31±0.19	2.28±0.56	2.30±0.17	2.31±0.20	2.26±0.19	2.40±0.17	2.42±0.12	2.42±0.14	2.45±0.16
PO ₄ ³⁻ , nmol/l	1.21±0.46	1.24±0.33	1.25±0.36	1.31±0.41	1.35±0.21	1.47±0.21	1.49±0.46	1.52±0.39	1.20±0.32	1.35±0.45	1.35±0.22	1.3±0.30
AP, U/l	156.57±27.13	81.92±44.69	84.50±28.16	66.70±19.27	104.45±45.89	78.70±71.28	86.17±33.71	77.09±22.84	131.23±99.86	93.34±49.95	86.25±36.74	80.80±24.18
iPTH, pg/ml	686.42±1100.43	271.60±321.47	242.02±271.54	254.20±280.68	384.15±105.21	340.24±382.33	338.25±33.71	329.81±273.11	537.46±100.58	400.37±457.39	462.42±370.25	336.20±276.76

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Ca²⁺- kalcijum, PO₄³⁻-fosfata, AP- alkalna fosfataza, iPTH-intaktni paratiroidni hormon

U Tabeli 22. prikazane su vrijednosti indeksa adekvatnosti hemodijalize i trajanja hemodijaliznog tretmana. Tokom sva tri pregleda prosječno trajanje hemodijaliznog tretmana i indeksa adekvatnosti ukazuju na dobru dozu ostvarene hemodijalize. Nije utvrđena statistički značajna razlika među ispitivanim parametrima.

Tabela 22. Parametri adekvatnosti hemodijalize

Parametar	Prvi pregled ($X \pm Std$)				Drugi pregled ($X \pm Std$)				Treći pregled ($X \pm Std$)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Kt/v	1.44±0.20	1.49±0.25	1.46±0.17	1.48±0.52	1.45±0.06	1.41±0.22	1.42±0.38 ₊	1.43±0.30	1.57±0.29	1.41±0.20	1.43±0.14	1.45±0.26
OCM	1.54±0.35	1.58±0.34	1.56±0.98	1.54±0.30	1.58±0.25	1.61±0.26	1.56±0.58	1.52±0.85	1.72±0.31	1.66±0.19	1.65±0.19	1.66±0.41
URR,%	76.38±4.60	74.84±5.52	73.93±5.58	70.68±10.54	71.17±27.56	76.70±13.21	77.20±28.35	77.29±24.50	76.82±6.31	73.89±4.89	77.48±9.89	72.87±8.59
Trajanje HD tretmana, minute	245.11±25.31	242.12±45.87	243.57±21.89	244.16±56.41	245.12±32.15	241.15±15.68	245.47±3.78	243.26±17.54	243.14±19.56	242.14±74.41	244.98±11.54	243.23±34.15

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Kt/v-single-pool indeks, OCM-Online Clearens Monitoring, HD –hemodializa, URR- Urea Reduction Ratio (stopen smanjenja uree)

U Tabeli 23. prikazane su vrijednosti BMI, suve tjelesne težine i indeksa tjelesnog sastava, među ispitivanim grupama u zavisnosti od BMI:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti indeksa masnog tkiva, mase masnog i adipoznog tkiva bile su statistički značajno niže kod ispitanika grupe A ($p<0,05$). Ovi ispitanici su imali i statistički značajno niže vrijednosti suve tjelesne težine ($p<0,05$). Vrijednosti indeksa masnog, masa masnog i adipoznog tkiva bile su povišene kod ispitanika grupe D.
- b) Drugi pregled. Na ovom pregledu vrijednost suve tjelesne težine, mase masnog i adipoznog tkiva težine bila je najviša kod ispitanika grupe D. Ova razlika je bila statsitički značajna u odnosu na ispitanike grupe A, $p<0,05$ na ovom pregledu. Vrijednosti ostalih parametara tjelesnog sastava se nisu značajnije razlikovale među ispitivanim grupama.
- c) Treći pregled. Na kraju ispitivanja razlika u suvoj tjelesnoj težini ispitanika grupe A i D bila je statistički značajna, $p<0,05$. Kod ispitanika grupe D vrijednosti indeksa masnog tkiva, mase masnog i adipoznog tkiva bile su značajno više, $p<0,05$, u odnosu na ostale grupe. Vrijednosti indeksa masnog tkiva, mase mišićnog i adipoznog tkiva su bile više na kraju ispitivanja u odnosu na početak ispitivanja, bez statističkog značaja, $p>0,05$.

Tabela 23. Vrijednosti suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)				Drugi pregled ($X \pm StD$)				Treći pregled ($X \pm StD$)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
STT, kg	50.84±5.77	62.54±8.40	77.89±10.07	87.18±10.84	55.06±7.83	64.55±9.10	75.08±15.32	89.73±13.91	52.86±9.15	64.41±8.92	77.48±9.69	86.62±10.73
LTI, kg/m ²	12.35±2.06	12.16±2.55	12.01±2.98	12.13±4.34	12.75±5.96	12.36±6.15	13.02±7.21	13.34±7.24	11.15±2.42	12.33±2.73	12.72±3.01	10.90±3.40
FTI, kg/m ²	4.40±2.00	9.14±2.09	14.80±3.26	20.62±4.83	5.8±5.36	9.66±3.40	13.16±3.06	19.34±3.78	7.32±2.85	9.89±3.06	13.68±3.58	21.47±4.21
LTM, kg/m ²	32.27±8.04	32.59±8.96	35.04±10.63	33.58±16.45	36.72±9.03	34.81±10.9	35.61±11.04	37.67±15.92	31.35±9.13	35.44±10.27	36.47±9.49	29.90±13.06
masa masnog tkiva, kg	12.04±7.84	19.31±4.88	31.26±6.91	40.04±7.86	16.69±8.10	24.47±7.49	41.18±10.50	52.11±9.87	14.64±5.70	20.29±5.95	28.79±8.07	41.75±6.68
masa adipoznog tkiva, kg/m ²	16.90±13.29	26.27±6.64	42.53±9.42	54.70±10.71	18.50±11.54	27.51±2.45	45.78±7.87	57.15±8.97	20.36±8.35	27.72±8.01	39.33±10.72	56.82±9.09

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, BMI-Body Mass Index(indeks tjelesne mase), STT-suva tjelesna težina, LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa mišićnog tkiva, FAT-ukupna masa masnog tkiva, FT-masnog tkiva

U Tabeli 24. prikazane su vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana, među ispitivanim grupama u zavisnosti od BMI:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana bile su okviru preporučenih vrijednosti. Nije utvrđena statistički značajna razlika među grupama za ispitivane parametre.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti sistolnog krvnog pritiska prije i poslije hemodijaliznog tretmana su bile najniže na ovom pregledu tokom cjelokupnog ispitivanja, ali bez statistički značajne razlike, $p>0,05$. Vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska su bile u okviru preporučenih vrijednosti i bez statistički značajne razlike među grupama, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti krvnog pritiska na kraju ispitivanja se nisu značajno razlikovale među grupama i u odnosu na prethodne preglede, $p>0,05$.

Tabela 24. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijalize

Parametar	Prvi pregled (X ± StD)				Drugi pregled (X ± StD)				Treći pregled (X ± StD)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
TA sistolički prije HD, mmHg	140.28±17.26	144.63±21.78	147.74±14.66	147.70±22.88	136.08±18.20	134.48±26.98	133.22±39.15	141.27±15.56	144.65±21.78	147.74±14.66	147.70±22.88	
TA dijastolički prije HD, mmHg	74.05±8.90	73.36±14.44	72.36±9.65	79.20±10.47	75.50±14.04	71.61±17.33	75.9±23.31	71.36±9.60	74.51±8.90	73.36±14.44	72.36±9.65	79.20±10.47
TA sistolički poslije HD, mmHg	132.14±21.19	130.50±19.76	132.54±11.67	132.40±11.67	130.08±15.28	132.17±28.18	127.22±37.99	133.27±12.08	132.14±21.19	130.50±19.76	132.54±11.67	132.40±16.59
TA dijastolički poslije HD, mmHg	69.85±9.82	70.21±12.88	69.73±9.51	74.90±6.82	77.33±12.28	71.11±14.92	65.53±19.07	73.18±11.09	69.85±9.82	70.21±12.88	69.73±9.51	74.90±6.82

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, TA-krvni pritisak, HD-hemodijaliza

U Tabeli 25. prikazane su vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije, prema grupama u zavisnosti od BMI:

- a) Prvi pregled. Kod ispitanika grupe A prosječne vrijednosti *Charlson* indeksa su bile statistički značajno više ($p<0,05$) i visoko značajno više prosječne vrijednosti skora malnutricije i inflamacije ($p>0,001$). Vrijednosti *Karnofsky* skale funkcionalnosti se nisu statistički značajno razlikovale među grupama, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti *Charlson* indeksa i skora malnutricije i inflamacije su bile statistički značajno više kod ispitanika grupe A, $p<0,05$. Vrijednosti *Karnofsky* skale funkcionalnosti se nisu statistički značajno razlikovale među grupama, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti *Charlson* indeksa i skora malnutricije i inflamacije su bile niže kod svih grupa na kraju ispitivanja, bez statističkog značaja ($p>0,05$). Vrijednosti *Charlson* indeksa i skora malnutricije i inflamacije su bile više kod ispitanika grupe A, ali bez statističkog značaja $p>0,05$. Vrijednosti *Karnofsky* skale funkcionalnosti se nisu statistički značajno razlikovale među grupama, $p>0,05$.

Tabela 25. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije

Parametar	Prvi pregled ($X \pm StD$)				Drugi pregled ($X \pm StD$)				Treći pregled ($X \pm StD$)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
CCI	4.57±1.01	3.07±0.94	3.44±1.17	2.7±0.83	4.08±1.73	3.41±1.20	3.43±0.38	3.00±1.01	3.76±1.73	3.60±1.19	3.64±1.09	3.00±0.94
<i>Karnofsky</i>	67.15±13.55	68.51±14.21	67.52±11.87	68.23±14.69	67.45±20.36	67.21±18.98	69.54±25.34	69.11±34.56	68.21±16.39	68.87±17.64	69.54±20.31	69.11±15.71
MIS	9.28±2.75	5.86±2.67	4.26±1.34	4.2±1.87	7.51±2.54	6.11±2.33	5.32±1.92	4.81±1.53	7.07±4.13	5.57±2.97	3.78±1.31	4.00±1.71

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, CCI- *Charlson* indeks komorbiditeta, MIS- skor malnutricije i inflamacije

5.4 Rezultati rada prema polovima ispitanika

U Tabeli 26. prikazane su vrijednosti eritrocita, hemogobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije kod muškaraca i žena:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti eritrocita, hemogobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije kod oba pola bile su u opsegu referentnih vrijednosti, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti eritrocita, hemogobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije se nisu značajno razlikovale na ovom pregledu u odnosu na prethodni pregled, niti je utvrđena statistički značajna razlika među polovima.
- c) Treći pregled. Vrijednosti eritrocita, hemogobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije bile su u opsegu referentnih vrijednosti, bez statistički značajne razlike među polovima i u odnosu na prethodne preglede, $p>0,05$.

Tabela 26. Vrijednosti eritrocita, hemogobina, hematokrita, leukocita, trombocita i glikemije u serumu, prema polovima

Parametar	Muškarci (X ± StD)			Žene (X ± StD)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	3.7 ± 0.37	3.85 ± 0.48	3.90 ± 0.50	3.61 ± 0.39	3.77 ± 0.37	3.80 ± 0.28
Hemoglobin, g/l	114.05 ± 14.11	111.38 ± 9.91	116.52 ± 10.06	110.42 ± 10.89	108.55 ± 9.28	113.85 ± 9.42
Hematokrit, g/l	35.8 ± 3.62	35.8 ± 3.89	36.29 ± 3.42	34.73 ± 3.42	34.91 ± 2.26	36.20 ± 2.53
Leukociti, $\times 10^9/l$	6.11 ± 1.45	6.07 ± 0.35	6.15 ± 1.18	6.09 ± 2.1	6.19 ± 0.82	6.21 ± 1.15
Trombociti, $\times 10^9/l$	186.34 ± 65.12	186.55 ± 61.88	185.21 ± 59.38	180.45 ± 58.2	183.21 ± 64.35	181.8 ± 66.95
Glikemija, mmol/l	5.14 ± 1.7	5.25 ± 0.98	5.27 ± 0.33	5.16 ± 0.77	5.20 ± 1.11	5.25 ± 0.68

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija

U Tabeli 27. prikazane su vrijednosti albumina, leptina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina u serumu kod muškaraca i žena:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti leptina, uree prije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, feritina su bile povišene, a transferina snižene kod oba pola. Vrijednosti leptina su bile značajno više kod žena ($p<0,001$) u odnosu na muškarace. Vrijednosti kreatinina i CRP-a su bile značajno niže kod žena ($p<0,05$). Vrijednosti albumina i uree poslije hemodijalize su bile u referentnim vrijednostima.

- b) Drugi pregled. Vrijednosti uree prije hemodijalize, kreatinina, feritina, te CRP-a kod muškaraca su bile povišene, a transferina snižene kod oba pola. Vrijednosti CRP-a su bile značajno više kod muškaraca ($p<0,05$), a feritina više kod žena ($p<0,05$). Vrijednosti albumina i uree poslije hemodijalize su bile u referentnim vrijednostima.
- c) Treći pregled. Vrijednosti leptina kod oba pola su bile više na kraju ispitivanja i iznad preporučenih vrijednosti, sa statistički visoko značajnom razlikom među polovima, $p<0,001$. Vrijednosti uree prije hemodijalize, kreatinina, feritina i CRP-a su bile povišene na kraju ispitivanja kod oba pola. Vrijednosti feritina su bile značajno više kod žena ($p<0,05$). Vrijednosti albumina i uree poslije hemodijalize su bile u referentnim vrijednostima.

Tabela 27. Vrijednosti albumina, leptina, uree prije i poslije hemodijalize, kreatinina, CRP-a, željeza, feritina i transferina u serumu, prema polovima

Parametar	Muškarci (X ± StD)			Žene (X ± StD)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
Leptin, ng/ml	13.82±17.28	---	17.98±25.35	43.51±46.88	----	46.00±45.71
Albumin, g/l	40.62±3.19	40.66±4.51	42.15±4.57	41.12±3.51	41.23±3.08	42.34±3.69
Urea prije HD, mmol/l	19.45±5.00	18.47±4.09	18.91±5.51	19.61±4.06	19.63±4.67	18.94±4.05
Urea posle HD, mmol/l	5.45±1.93	5.15±1.98	5.42±1.40	4.57±1.40	4.88±1.67	4.64±1.39
Kreatinin, µmol/l	757.81±146.27	726.94±152.74	772.06±149.60	686.60±128.70	697.97±119.29	711.85±125.12
CRP, mg/l	8.41±11.33	8.05±9.05	9.67±12.64	6.80±6.84	5.54±4.64	8.51±10.54
Željezo, µmol/l	13.81±4.15	12.50±4.60	12.57±4.73	13.06±5.92	14.68±16.59	11.25±4.27
Feritin, ng/ml	588.85±322.70	544.14±313.60	543.95±343.52	643.63±379.92	632.00±398.07	639.01±380.31
Transferin, g/l	1.57±0.35	1.56±0.33	1.69±0.34	1.57±0.32	1.55±0.34	1.62±0.40

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija

U Tabeli 28. prikazane su vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida kod muškaraca i žena:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL i LDL bile su u referentnim vrijednostima na početku ispitivanja kod oba pola, a triglicerida povišene kod oba pola, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola bile su povišene kod žena na ovom pregledu, bez statsističkog značaja, $p>0,05$. Vrijednosti HDL i LDL bile su u referentnim vrijednostima kod oba pola, a triglicerida povišene kod oba pola, bez statsistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti ukupnog holesterola bile su statistički značajno više kod žena na kraju ispitivanja u odnosu na muškarce, $p<0,05$. Vrijednosti HDL i LDL bile su u

referentnim vrijednostima kod oba pola, a triglicerida povišene kod oba pola, bez statsistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$

Tabela 28. Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida u serumu, prema polovima

Parametar	Muškarci ($X \pm StD$)			Žene ($X \pm StD$)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
Ukupni holesterol, mmol/l	4.33±1.14	4.33±1.24	4.36±1.23	4.91±0.90	5.09±1.04	5.12±1.26
HDL, mmol/l	1.06±0.33	1.00±0.37	1.06±0.24	1.22±0.38	1.16±0.29	1.10±0.25
LDL, mmol/l	2.34±0.97	2.31±0.94	2.79±1.00	2.83±0.73	2.85±0.81	2.76±0.96
Triglyceridi, mmol/l	1.93±1.07	2.03±1.19	2.10±1.15	2.13±0.97	2.47±1.00	1.98±0.84

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL – lipoproteini velike gustine

U Tabeli 29. prikazane su vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona kod muškaraca i žena:

- a) Prvi pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona su bile u opsegu referentnih kod oba pola na početku ispitivanja, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$.
- b) Drugi pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona su bile u opsegu referentnih kod oba pola na početku ispitivanja, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$. Vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona su bile više kod oba pola u odnosu na početak ispitivanja, bez statistički značajne razlike, $p>0,05$.
- c) Treći pregled. Vrijednosti kalcijuma, fosfata i i alkalne fosfataze bile su u opsegu referentnih kod oba pola na kraju ispitivanja, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$. Vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona bile su u okviru preporučenih vrijednosti za bolesnike ne hemodializiraju. Vrijednosti ovog hormona su bile statistički značajno više kod žene na kraju ispitivanja u odnosu na početne vrijednosti i u odnosu na vrijednosti kod muškaraca, $p<0,05$.

Tabela 29. Vrijednosti kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona u serumu, prema polovima

Parametar	Muškarci (X ± StD)			Žene (X ± StD)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
Ca ²⁺ , mmol/l	2.27±0.15	2.30±0.19	2.40±0.13	2.31±0.20	2.32±0.19	2.39±0.15
PO ₄ ³⁻ , mmol/l	1.26±0.40	1.47±0.45	1.32±0.34	1.21±0.34	1.40±0.30	1.38±0.33
AP, U/I	80.52±30.94	83.64±43.38	86.69±59.60	95.15±61.87	100.69±53.07	107.45±51.87
iPTH, pg/ml	306.69±290.94	370.78±365.08	394.31±438.46	375.86±541.39	455.61±666.46	513.68±648.60

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Ca²⁺- kalcijum, PO₄³⁻-fosfata, AP- alkalna fosfataza, iPTH-intaktni paratireoidni hormon

U Tabeli 30. prikazane su vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize i dužine trajanja tretmana. Vrijednosti indeksa adekvatnosti hemodijalize izražene kroz : OCM, Kt/v i URR, te vrijednosti dužine trajanja hemodijaliznog tretmana ukazuju da je ostvarena dobra doza hemodijalize na sva tri pregleda.

Tabela 30. Vrijednosti parametara adekvatnosti hemodijalize, prema polovima

Parametar	Muškarci (X ± StD)			Žene (X ± StD)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
Kt/v	1.44±0.18	1.41±0.25	1.45±0.14	1.52±0.23	1.52±0.21	1.49±0.24
OCM	1.51±0.23	1.48±0.21	1.52±0.14	1.69±0.29	1.71±0.30	1.70±0.28
URR, %	72.52±5.67	71.42±4.33	71.22±3.44	76.48±6.36	76.68±5.02	76.10±6.06
Trajanje HD tretmana, minute	241.15±25.12	242.35±36.11	245.10±18.35	241.14±23.89	243.28±30.05	245.89±19.34

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, Kt/v-single-pool indeks, OCM-Online Clearens Monitoring, HD –hemodijaliza, URR-Urea Ruduction Ratio (stopen smanjenja uree)

U Tabeli 31. prikazane su vrijednosti BMI, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava kod muškaraca i žena:

- Prvi pregled. Vrijednosti BMI su bile povišene kod žena, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$. Žene su imale nižu suvu tjelesnu težinu i ta razlika u odnosu na muškarce je bila značajna, $p<0,05$. Žene su imale niži indeks mišićnog tkiva i masu mišićnog tkiva, ali bez statsističkog značaja u razlici, $p>0,05$. Vrijednosti mase masnog i adipoznog tkiva bile su više kod žena, ali bez statističkog značaja u odnosu na muškarce, $p>0,05$.
- Drugi pregled. Vrijednosti BMI na ovom pregledu su bile povišene kod žena, bez statistički značajne razlike među polovima, $p>0,05$. Žene su imale nižu suvu tjelesnu

težinu i ta razlika u odnosu na muškarce je bila značajna, $p<0,05$. Vrijednosti mase mišićnog tkiva bile su statistički značajno veće kod muškaraca, $p<0,05$. Prosječne vrijednosti indeksa masnog i mišićnog tkiva, mase masnog tkiva nisu se statsistički značajno razlikovale među polovima, $p>0,05$.

- c) Treći pregled. Prosječne vrijednosti BMI kod žena su bile najviše na kraju ispitivanja, bez statistički značajne razlike u odnosu na muškarce. Žene su imale nižu suvu tjelesnu težinu i ta razlika u odnosu na muškarce je bila značajna, $p<0,05$. Indeksi mišićnog i masnog tkiva, masa masnog i adipoznog tkiva su bili viši kod žena na ovom pregledu, ali bez statsističkog značaja, $p>0,05$. Vrijednosti mase mišićnog tkiva bile su statistički značajno veće kod muškaraca, $p<0,05$.

Tabela 31. Vrijednosti BMI, suve tjelesne težine i parametara tjelesnog sastava, prema polovima

Parametar	Muškarci ($X \pm StD$)			Žene ($X \pm StD$)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
BMI, kg/m^2	24.43±3.65	24.65±3.76	24.00±3.45	25.08±5.07	25.11±5.22	25.78±5.29
STT, kg	75.13±12.87	75.79±13.30	74.60±12.24	64.09±12.68	64.13±13.18	63.88±13.19
LTI, kg/m^2	12.91±3.10	13.39±3.33	12.88±2.78	10.96±2.07	12.08±1.87	14.14±6.12
FTI, kg/m^2	11.17±4.27	10.70±4.20	10.77±4.10	13.97±6.10	13.16±5.74	13.21±4.87
LTM, kg/m^2	39.42±10.37	41.15±10.80	39.43±9.23	28.18±6.11	30.46±5.31	28.02±6.70
masa masnog tkiva, kg	25.67±9.63	24.22±9.95	24.21±9.75	26.17±11.20	24.47±10.48	26.07±11.33
masa adipoznog tkiva, kg/m^2	35.06±13.18	32.97±13.55	33.12±13.21	35.51±15.37	33.31±14.25	35.64±15.34

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija,BMI-Body Mass Index(indeks tjelesne mase), STT-suva tjelesna težina, LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva, LTM-masa mišićnog tkiva,

U Tabeli 32. prikazane su vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijalize kod muškaraca i žena. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijalize bile su u opsegu preporučenih, bez statistički značajne razlike između polova, $p>0,05$.

Tabela 32. Vrijednosti krvnog pritiska prije i poslije hemodijalize, prema polovima

Parametar	Muškarci ($X \pm StD$)			Žene ($X \pm StD$)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
TA sistolni prije HD, mmHg	144.05±13.21	140.30±16.74	138.72±19.20	148.05±19.00	140.72±13.68	138.31±14.12
TA dijastolni prije HD, mmHg	73.76±12.10	69.56±10.54	69.14±12.52	73.44±11.71	70.13±10.97	70.25±9.08
TA sistolni poslije HD, mmHg	131.92±16.62	136.40±15.61	132.81±15.88	130.73±16.25	136.83±13.96	130.14±13.11
TA dijastolni poslije HD, mmHg	70.70±11.10	70.54±11.20	69.08±11.58	70.18±10.39	70.58±9.69	66.94±9.36

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, TA-krvni pritisak, HD-hemodijaliza

U Tabeli 33. prikazane su vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije kod muškaraca i žena:

Vrijednosti Charlson indeksa komorbiditeta na sva tri mjerjenja bile su više kod muškaraca, ali bez statsistički značajne razlike, $p>0,05$. Žene su imale više vrijednosti Karnofsky skale funkcionalnosti. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p>0,05$. Vrijednosti skora malnutricije i inflamacije su bile više kod žena tokom sva tri mjerjenja, ali razlika je bez statističkog značaja, $p>0,05$.

Tabela 33. Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta, *Karnofsky* skale funkcionalnosti i skora malnutricije i inflamacije, prema polovima

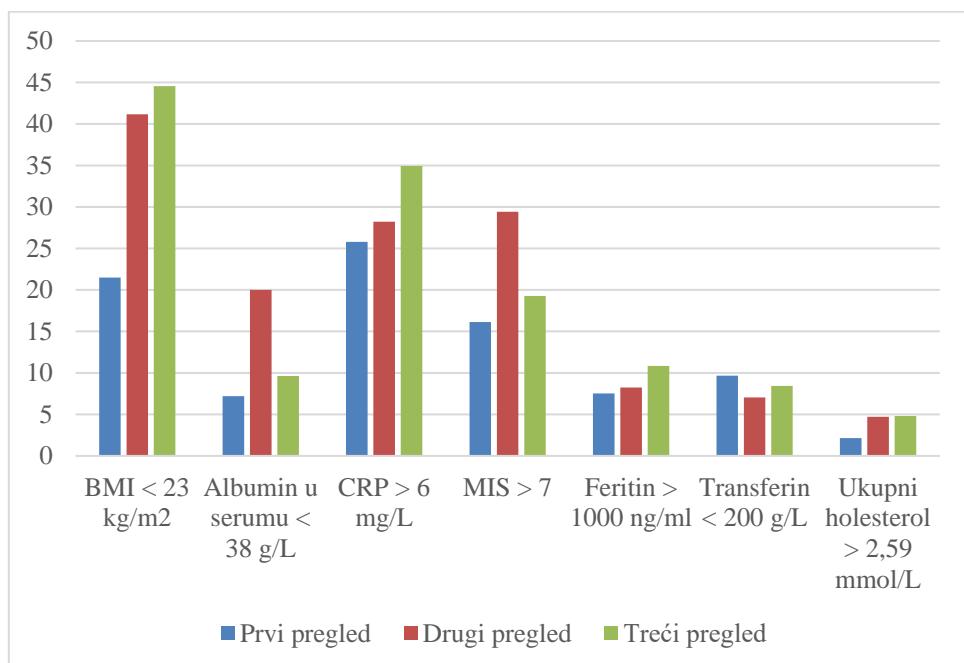
Parametar	Muškarci ($X \pm StD$)			Žene ($X \pm StD$)		
	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled	Prvi pregled	Drugi pregled	Treći pregled
CCI	3.32±1.05	3.64±1.12	3.64±1.08	3.26±1.88	3.30±1.78	3.54±1.44
Karnofsky	66.08±11.50	67.32±1.21	68.213±18.45	67.24±10.56	68.38±18.52	69.01±7.34
MIS	4.90±2.41	5.08±1.88	5.10±3.14	5.23±2.60	5.30±1.32	5.02±2.58

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, CCI- *Charlson* indeks komorbiditeta, MIS- skor malnutricije i inflamacije

5.5 Učestalost kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije

U Tabeli 34. prikazana je raspodjela broja bolesnika prema odabranim parametrima za procjenu MICS-a, (koji su sastavljeni na osnovu ciljanih ili *cutoff* vrijednosti). Bolesnici kod kojih postoje definisani znaci MICS imaju: $BMI < 23 \text{ kg/m}^2$, albumine u serumu $< 38 \text{ g/L}$, serumski feritin $> 1000 \text{ ng/ml}$, CRP $> 6 \text{ mg/L}$, MIS > 7 , transferin $< 200 \text{ g/L}$, ukupni holesterol $< 2,59 \text{ mmol/L}$. Bolesnici kod kojih nema znakova koji upućuju na MISC imaju : $BMI > 23 \text{ kg/m}^2$, albumine u serumu $> 38 \text{ g/L}$, serumski feritin $< 1000 \text{ ng/ml}$, CRP $< 6 \text{ mg/L}$, skor malnutricije i inflamacije < 7 , transferin $> 200 \text{ g/L}$, ukupni holesterol $> 2,59 \text{ mmol/L}$. Posmatrano prema navedenim parametrima učestalost MICS-a kreće se od 16 do 45%. Učestalost MICS je viša na kraju ispitivanja. Najveću usaglašnost među parametrima za procjenu MICS-a pokazuje BMI, skor malnutricije i inflamacije i CRP, a najmanju ukupni holesterol i transferin. Na prvom pregledu učestalost MICS-a bila je: za BMI 21,50%, Albumin 17,2%, CRP 25,8 %, MIS 16,12% feritin 7,52%, transferin 9,67%, ukupni holesterol 9,67%. Na drugom pregledu učestalost MICS-a bila je : za BMI 41,17%, albumin 20%, CRP 28,23%, MIS 29,41%, feritin 8,23 %, transferin 7,05%, ukupni holesterol 4,7%.

Učestalost MICS-a na trećem pregledu bila je : za BMI 44,57%, albumin 9,63%, CRP 34,93 %, MIS 19,27%, feritin 10,84%, transferin 8,43%, ukupni holesterol 4,81% (Grafikon 6.)



Grafikon 6. Procentualna učestalost MICS prema odabranim parametrima

5.6 Korelacija leptina i drugih parametara za procjenu kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije

U Tabeli 34. prikazana je korelacija leptina sa drugim parametrima koji se koriste za dijagnozu MICS-a, na početku i kraju ispitivanja. Leptin je pokazao obrnutu visoko statistički značajnu korelaciju sa BMI, skor malnutricije i inflamacije i ukupnim holesterolom na oba ispitivanja. U ispitivanju korelacije leptina sa drugim parametrima koji su praćeni leptin je na oba pregleda pokazao statistički značajnu obrnutu korelaciju sa indeksom mišićnog ($R = -0,305$, $p < 0,05$ i $R = -0,349$, $p < 0,05$) i direktnu sa indeksom masnog tkiva ($R = 0,71$, $p < 0,001$ i $R = 0,74$, $p < 0,001$).

Tabela 34. Korelacija leptina sa parametrima za procjenu MISC-a

Leptin		BMI	Albumin	MIS	Feritin	CRP	Ukupni holesterol	Transferin
Prvi pregled	R	0.68	0.193	-0.39	-0.319	-0.157	0.426	0.145
	p	<0.001	>0,05	<0.001	<0.05	<0.05	<0.001	>0.05
	N	93	93	93	93	93	93	93
Treći pregled	R	0.72	0.01	-0.48	-0.05	-0.05	0.41	0.04
	p	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05
	N	83	83	83	83	83	83	83

BMI-indeks tjelesne mase; MIS-skor malnutricije i inflamacije; CRP-C reaktivni protein

5.7 Senzitivnost i specifičnost leptina u procjeni kompleksnog sindroma malnutricije i inflamacije

U dole navedenim Tabelama od 35. do 42., kao prikazane su dobijene vrijednosti za senzitivnost i specifičnost leptina i parametara za procjenu MICS-a. Najveću senzitivnost i specifičnost ima BMI, potom CRP pa skor malnutricije i inflamacije, a najmanju senzitivnost i specifičnost za procjenu MICS ima ukupni holesterol.

Tabela 35. Senzitivnost i specifičnost leptina za procjenu MICS-a

Sindrom prema leptinu	Sindrom				
	ima		Nema		Ukupno
	n	%	n	%	n
ima	13	68.42	23	31.08	36
nema	6	31.58	51	68.92	57
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
specifičnost 0.46	senzitivnost 0.89				

Tabela 36. Senzitivnost i specifičnost BMI za procjenu MICS-a

Sindrom prema BMI	Sindrom			
	ima		Nema	
	n	%	n	%
ima	15	78.95	8	10.81
nema	4	21.05	66	89.19
Ukupno	19	100.00	74	100.00
specifičnost 0.65	senzitivnost 0.94			

Tabela 37. Senzitivnost i specifičnost MIS za procjenu MICS-a

Sindrom prema MIS	Sindrom				
	ima		Nema		
	n	%	n	%	
ima	13	68.42	15	20.27	28
nema	6	31.58	59	79.73	65
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
Specifičnost 0.46	Senzitivnost 0.90				

Tabela 38. Senzitivnost i specifičnost CRP za procjenu MICS-a

Sindrom prema CRP	Sindrom			
	ima		Nema	
	n	%	n	%
ima	12	63.16	7	9.46
nema	7	36.84	67	90.54
Ukupno	19	100.00	74	100.00
Specifičnost 0.63	Senzitivnost 0.90			

Tabela 39. Senzitivnost i specifičnost serumskog albumina za procjenu MICS-a

Sindrom prema albuminima	Sindrom				
	ima		Nema		
	n	%	n	%	
ima	11	57.89	12	16.22	23
nema	8	42.11	62	83.78	70
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
Specifičnost 0.47	Senzitivnost 0.88				

Tabela 40. Senzitivnost i specifičnost feritina za procjenu MICS

Sindrom prema feritinu	Sindrom				
	ima		Nema		
	n	%	n	%	
ima	12	63.16	13	17.57	25
nema	7	36.84	61	82.43	68
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
Specifičnost 0.48	Senzitivnost 0.89				

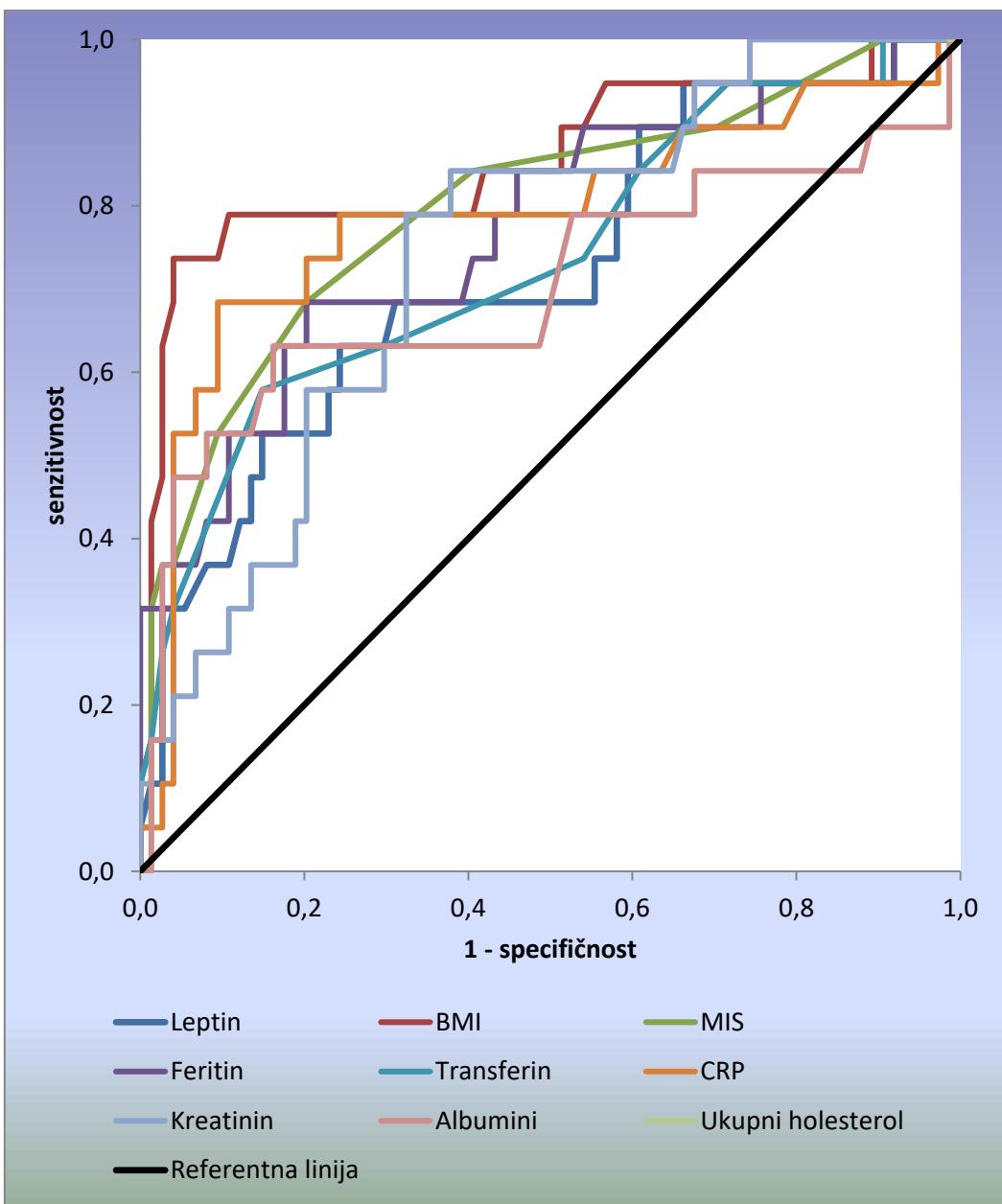
Tabela 41. Senzitivnost i specifičnost transferina za procjenu MICS-a

Sindrom prema transferinu	Sindrom				
	ima		Nema		Ukupno
	n	%	n	%	n
ima	11	57.89	11	14.86	22
nema	8	42.11	63	85.14	71
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
Specifičnost 0.50	Senzitivnost 0.88				

Tabela 42. Senzitivnost i specifičnost ukupnog holesterola za procjenu MICS-a

Sindrom prema ukupnom holesterolu	Sindrom				
	ima		Nema		Ukupno
	n	%	n	%	n
ima	8	42.11	25	33.78	33
nema	11	57.89	49	66.22	60
Ukupno	19	100.00	74	100.00	93
Specifičnost 0.24	Senzitivnost 0.81				

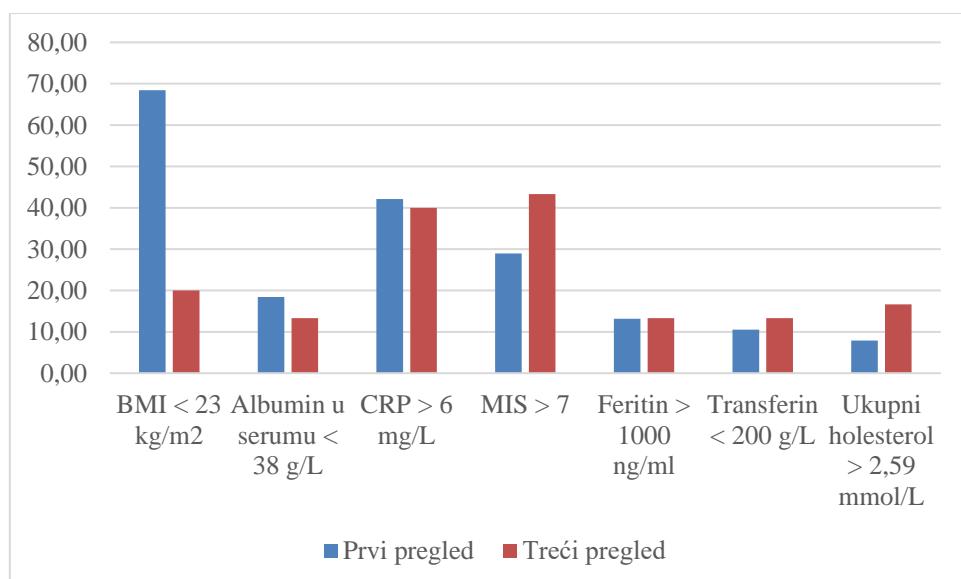
Grafičkom analizom ROC krive uočava se da najveću površinu ispod krive ima BMI, MIS,CRP pa leptin, Grafikon 7.



Grafikon 7. R.O.C kriva leptina i parametara za procjenu MICS-a (leptin 0,77, p< 0,003 vs. BMI 0,857, p< 0,001; MIS 0,799, p<0,001; feritin 0,769, p<0,001; transferin 0,737, p= 0,001; CRP 0,788, p< 0,001; Albumini 0,702, p<0,007, ukupni holesterol 0,543, p=0,564)

5.8 Određivanje prediktivne vrijednosti leptina za pojavu kompleksnog sindroma maalnutricije i inflamacije

Analizom ROC krive koju pokriva leptin ($R=0,77$, $p<0,003$) ustanovljeno je da prediktivna vrijednost leptina od $\leq 6,5$ ng/ml ima statistički značajan uticaj za pojavu MICS-a do 12 mjeseci praćenja. Na početku ispitivanja 38 ispitanika (40,86%) imali su leptin $\leq 6,5$ ng/ml, a na kraju ispitivanja 30 ispitanika (36,14%). Prema prediktivnim vrijednostima leptina učestalost MICS-a prema odabranim parametrima se kretala od 7 do 68% na početku ispitivanja, a na kraju ispitivanja od 13 do 43%. Najveću usaglašenost za pojavu MICS-a u odnosu na vrijednosti leptina pokazali su CRP i skor malnutricije i inflamacije. Učestalost MICS na prvom pregledu prema prediktivnim vrijednostima leptina bila je : za BMI 68,42%, albumin 18,42%, MIS 28,94%, feritin 13,15%, transferin 10,52%, ukupni holesterol 7,89%. Učestalost MICS-a prema prediktivnim vrijednostima leptina, na kraju ispitivanja bila je : za BMI 20%, albumin 13,33%, CRP 40%, MIS 43,33%, feritin 13,33%, transferin 13,33%, ukupni holesterol 16,66%, Grafikon 8.



Grafikon 8. Procentualna učestalost MICS-a prema prediktivnim vrijednostima leptina

5.9 Analiza morbiditeta kod bolesnika na hemodijalizi

Od 93 bolesnika koji su praćeni tokom 12 mjeseci ukupno je bio hospitalizovan 31 (33,33%) bolesnik . Prema broju hospitalizacija 37,8% bolesnika imalo je jednu hospitalizaciju, a 62,2 % bolesnika imalo je više od jedne hospitalizacije (dve hospitalizacije imalo je 20,7 % bolesnika, tri hospitalizacije imalo je 28,7% bolesnika a četiri i više hospitalizacija imalo je 12,8% bolesnika). Najčešći razlog hospitalizacije bili su problemi sa krvnim pristupom (Tabela 43). Prosječne vrijednosti leptina su bile niže kod bolesnika na hospitalizaciji u odnosu na bolesnike koji nisu bili hospitalizovani. Među hospitalizovanim bolesnicima povišene vrijednosti leptina imali su bolesnici koji su liječeni zbog problema sa krvnim pristupom, komplikacijama DM,hirurškim intervencijama i kardiovaskularnim bolestima.

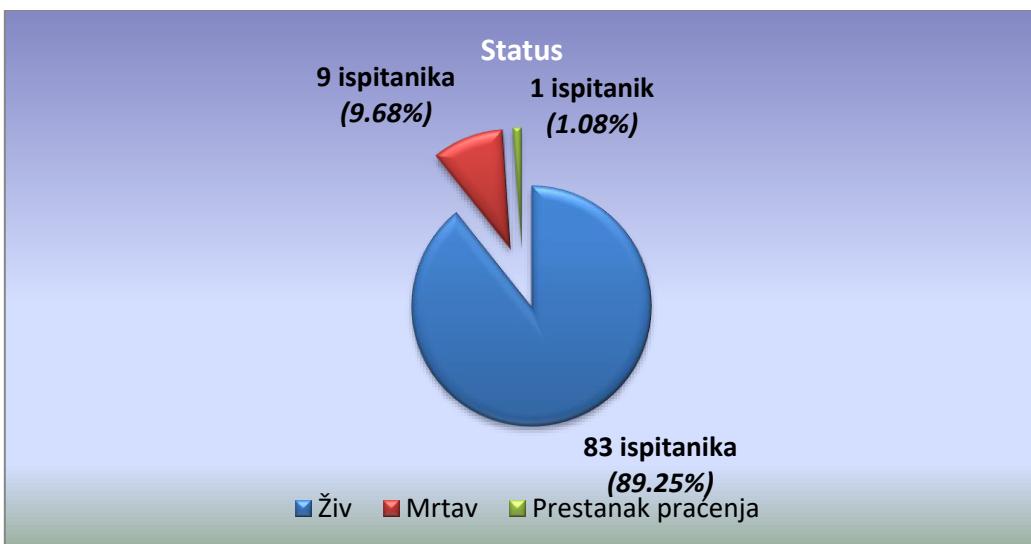
Tabela 43. Razlozi hospitalizacije

Razlog hospitalizacije	broj hospitalizacija i dana		Leptin $X \pm StD$
	N	H	
Neadekvatan krvni pristup	18	234	20.16 ± 18.52
Infekcija krvnog pristupa	3	30	25.14 ± 21.36
Anemija	7	7	7.13 ± 9.57
Gastrointestinalne tegobe	2	20	8.56 ± 6.98
Hirurške intervencije	5	24	20.15 ± 16.69
Komplikacije DM	3	56	28.15 ± 13.11
Kardiovaskularne bolesti	6	22	27.56 ± 22.54

N- ukupan broj hospitalizacija, H-ukupan broj hospitalizvanih dana, X- srednja vrijednost, StD-standardna devijacija, DM- diabetes mellitus

5.10 Preživljavanje bolesnika u zavisnosti od vrijednosti serumskog leptina

Od 93 bolesnika tokom jednogodišnjeg praćenja 9 ispitanika je umrlo, kod 1 je urađna transplantacija bubrega, Grafikon 9. Od ukupnog broja umrlih 4 bolesnika su bila hospitalizovana.



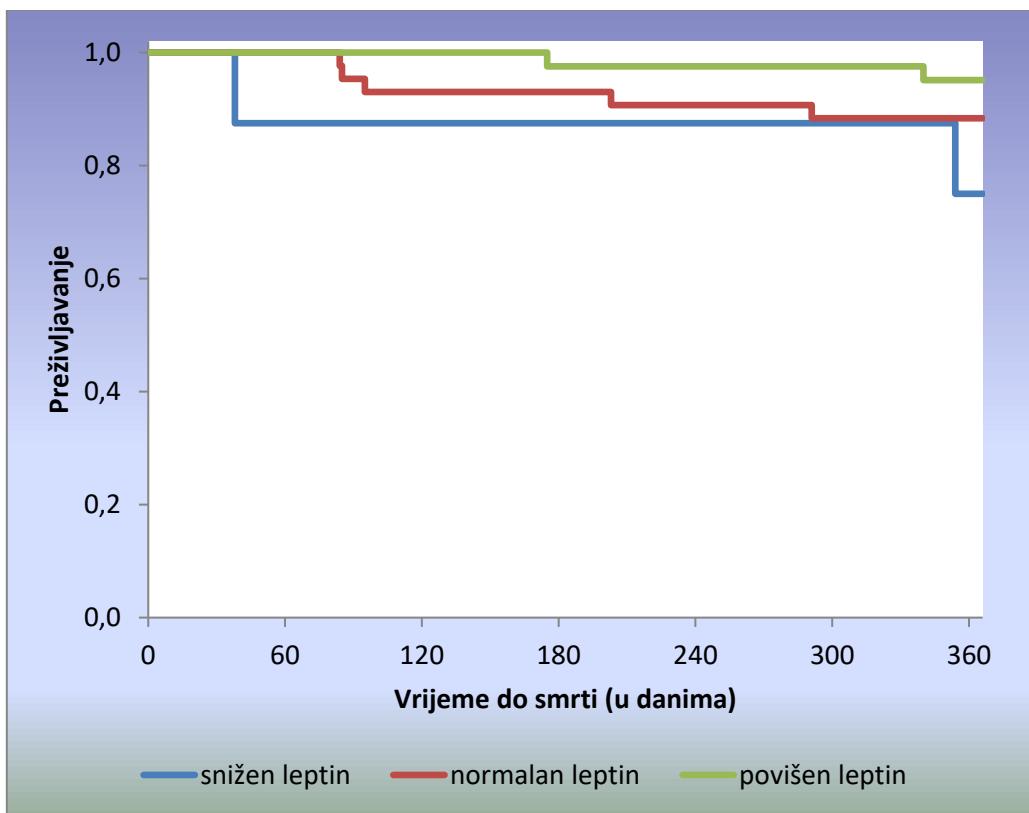
Grafikon 9. Status bolesnika na kraju istraživanja

Najčešći uzrok moratliteta bile su kardiovaskularne bolesti (58,5%). Prosječna vrijednost leptina kod ispitanika koji su na kraju praćenja bili živi je statistički značajno veća od prosječne vrijednosti leptina kod ispitanika koji su umrli tokom praćenja, ($24,87 \pm 36,93$ vs. $5,58 \pm 8,60$, $p < 0,001$), Tabela 44. Posmatrano prema referentnim vrijednostima leptina, najveće šanse za preživljavanje imaju ispitanici sa povišenim vrijednostima leptina, a najmanje ispitanici sa sniženim vrijednostima leptina. Međutim, razlika u preživljavanju između ispitivanih grupa u odnosu na vrijednosti leptina ispitanika nije statistički značajna ni u jednoj fazi praćenja ispitanika (Log-Rank $p < 0,214$, Breslow $p < 0,211$, Tarone-Ware $p < 0,212$), Grafikon 10.

Tabela 44. Vrijednosti leptina kod živih i umrlih bolesnika

Status	N	$X \pm StD$	Minimum	Maksimum
živi	83	28.47 ± 36.93	0.2	198.0
umrli	9	5.58 ± 8.60	0.9	27.9

N-broj bolesnika, X-srednja vrijednost, StD- standardna devijacija



Grafikon 10. Kaplan-Meier kriva preživljavanja prema grupama ispitanika

6. DISKUSIJA

Značaj leptina u predviđanju MICS-a još uvjek nije u potpunosti objašnjen. Leptin pripada molekulima srednje težine, i kao uremijski toksin smatra se da utiče na anoreksiju u hroničnoj bubrežnoj bolesti koja dovodi do malnutricije [113,118].

Kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije ima visoku prevalencu kod bolesnika na hemodializu i povezan je sa hospitalizacijama, lošim kvalitetom života i mortalitetom [63,65]. Ovaj sindrom čine dva stanja proteinsko - energetska malnutricija i inflamacija, koja koegzistiraju ili jedno stanje vodi drugom, te se posmatraju kao jedan entitet, odnosno MICS. Uzroci MICS-a mogu biti: komorbiditeti, oksidativni i karbonilni stres, gubitak nutritijenata tokom hemodialize, anoreksija, uremijski toksini i hipervolemija. Za sada ne postoji jedinstven konsenzus kako odrediti stepen težine ovog sindroma, kao ni test za postavljanje dijagnoze MICS-a [65]. Sadašnji testovi koji se primjenjuju za utvrđivanje MICS-a ne odražavaju u potpunosti nutritivno, kliničko i funkcionalno stanje bolesnika. Zbog toga je veoma važno utvrditi najbolji način za dijagnostikovanje ovog sindroma i određivanje stepena njegove težine. Pronalaskom odgovarajućeg modela i određivanjem granične vrijednosti, pružio bi se odgovor na pitanje kada treba preuzeti aktivne mjere da bi se umanjio negativan uticaj ovog sindroma [65,70].

Poznato je da su katabolički procesi u MICS praćeni promjenama u nivou leptina u krvi, ali uloga nivoa leptina u malnutriciji kod hemodializnih bolesnika nije još u potpunosti objašnjena. *Mak* i saradnici su zaključili da leptin preko receptora u hipotalamusu igra važnu ulogu u patogenezi uremijske kaheksije. Radeći studije na miševima uočili su da leptin ima važnu ulogu u regulaciji apetita, održavanju tjelesnog sastava i metabolizma u uremiji [122]. Slične rezultate su uočili *Sahin* i saradnici [139]. Rezultati studija u kojima se ispitivala veza između vrijednosti nivoa leptina i prisustva MICS-a su oprečni. Pojedine studije su pokazale da visoke vrijednosti inflamatornih parametara poput CRP-a i citokina povećavaju gensku ekspresiju za leptin. Ovo za posljedicu ima hiperleptinemiju koja uzrokuje gubitak apetita. Druge studije su pokazale da ne postoji korelacija leptina sa inflamatornim parametrima [124]. *Ahamadi* i saradnici su u svom istraživanju kod hemodializnih bolesnika zaključili da leptin i nema tako značajnu ulogu u nastanku malnutricije i da ima slabu korelaciju sa nutritivnim parametrima [123].

Više različitih studija je pokazalo da postoji veza između vrijednosti leptina i tjelesnog sastava. Naime, više vrijednosti leptina prate viši BMI i veću količinu masnog tkiva. Također uočena je

povezanost leptina i sa parametrima koji ukazuju na stanje uhranjenosti poput serumskog albumina, prealbumina i ukupnog holesterola [118,123,124]. *Dervisoglu* i saradnici su zaključili da bi leptin mogao biti marker nutritivnog statusa, a ne uremijski toksin koji suprimira apetit [118].

U ovom istraživanju, tokom jednogodišnjeg praćenja, određivana je vrijednost leptina u serumu na početku i kraju ispitivanja. Primjenom različitih dijagnostičkih testova određivana je učestalost MICS-a, te ispitivana senzitivnost i specifičnost leptina i drugih testova za procjenu MICS-a. Određivana je i prediktivna vrijednost leptina za pojavu MICS-a, te uticaj vrijednosti leptina na preživljavanje kod hemodijaliznih bolesnika.

Prosječna dob naših ispitanika bila je nešto niža u odnosu na populaciju hemodijaliznih bolesnika u razvijenim državama, ali je slično podacima iz razvijenih država najveći procenat bolesnika (59,13%) bio stariji od 65 godina [140,141]. Prosječno vrijeme liječenja dijalizom bilo je $84,72 \pm 6,20$ mjeseci. U rezultatima drugih autora prosječno vrijeme liječenja hemodijalizom bilo je od 4 do 6 godina, odnosno kraće u poređenju sa našim ispitanicima [124,142,143]. Najveći broj bolesnika (44,1%) dijalizirao se kraće od 5 godina. Studije su pokazale da je vrijeme liječenja hemodijalizom direktno povezano sa nastankom MICS-a. Ustanovljeno je da hemodijalizno liječenje duže od pet godina karakteriše viša prevlена MICS-a i lošiji ishod kod ovih bolesnika [144].

Glavni uzroci bubrežne bolesti koja je dovela do terminalne bubrežne insuficijencije u našem istraživanju bili su pijelonefritis i diabetes mellitus. Ovi podaci se razlikuju od podataka iz Renalnih registara razvijenih država. Prema podacima Evropskog Renalnog registra diabetes mellitus i glomerulonefritis su glavni uzroci terminalne bubrežne insuficijencije [140]. Prema podacima Američkog Renalnog registra glavni uzroci terminalne bubrežne insuficijencije su diabetes mellitus i hipertenzija [141].

Adekvatan krvni pristup je značajan kako radi postizanja dobre hemodijalize, tako i radi kliničkog ishoda bolesnika. Prisustvo centralnog vesnkog katetera i arterio-vesnkog grafta povezano je sa inflamacijom, infekcijom i kardiovaskularnim mortalitetom [145,146]. Iako je kod naših bolesnika arterio-venska fistula bila glavni krvni pristup, značajan procenat njih (8,7%) imalo je privremeni centralni venski kateter.

6.1 Vrijednosti serumskog leptina

Uopšteno posmatrano bolesnici na hemodijalizi imaju povišene vrijednosti leptina u odnosu na zdravu populaciju, što se objašnjava smanjenom razgradnjom leptina i eliminacijom putem

bubrega [122,123,125]. *Shankar* i saradnici su ispitivali da li postoji veza između vrijednosti leptina i stepena hronične bubrežne bolesti. Ispitivanje je rađeno kod 6400 ispitanika, različitih, rasa i dobi. Utvrdili su da su više vrijednosti leptina bile udružene sa hroničnom bubrežnom bolesti. Ova povezanost je bila prisutna neovisno o dobi, polu, rasi ispitanika, edukaciji, vrijednostima BMI, prisustvu diabetesa i hipertenzije [147]..

Određivanjem vrijednosti leptina kod naših ispitanika uočeno je da su one bile povišene na početku i kraju ispitivanja. Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima drugih autora. Tokom jednogodišnjeg praćenja nije uočena značajna razlika u vrijednostima leptina na početku i na kraju ispitivanja.

Chudek i saradnici su ispitivali nutritivni status u prvoj godini liječenja hemodializom. Oni su nisu uočili značajnu promjenu u vrijednostima leptina tokom jednogodišnjeg praćenja [128]. Posmatrano prema polovima žene su imale značajno više vrijednosti leptina. *Yilmaz* i saradnici su komparirali vrijednosti leptina i markera malnutrcije kod bolesnika na hemodializi i peritonealnoj dijalizi. Njihovi rezultati su pokazali također više vrijednosti leptina kod žena, a nije uočena značajna razlika u vrijednostima leptina između ova dva modaliteta dijalize [133]. *Dervisoglu* i saradnici su uočili značajnu razliku u vrijednostima leptina među polovima [118]. Više vrijednosti leptina kod žena objašnjavaju se uticajem estrogena na sintezu leptina i prisustvom veće količine masnog tkiva kod žena u odnosu na muškarce koje je odgovorno za sintezu leptina [13-15]. U rezultatima *Ahamadi* i saradnika uočene su više vrijednosti leptina kod žena u odnosu na muškarce, ali ta razlika nije bila značajna [123].

6.2 Procjena elemenata MICS-a kod svih ispitanika

Kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije objedinjuje proteinsko-energetsku malnutriciju i inflamaciju [64]. Proteinsko energetska malnutricija je sindrom koji karakterišu nutritivni i metabolički poremećaji, a povezani su visokim morbiditetom i mortalitetom kod hemodializnih bolesnika. Patofiziologija malnutricije je kompleksna i nastaje zbog smanjenog unosa proteina i energije hranom, hipermetabolizma, metaboličke acidoze, komorbiditeta, dijaliznog procesa i inflamacije [66]. U svakodnevnom radu za procjenu nutritivnog statusa određuje se iz seruma: albumin, prealbumin, ukupni holesterol, kreatinin i transferin, rade se antropometrijska mjerena, određuje se tjelesni sastav i procjenjuje nutritivni status upotrebljivim upitnikom [66, 81, 85, 88, 90].

Inflamacija je fiziološki odgovor, odnosno odbrana organizma od infekcija, traume, toksičnih oštećenja. Ukoliko inflamacija traje duže postaje hronična i dovodi do oslabljenog apetita, gubitka iz skeletnih mišića i drugih tkiva, hiperkatabolizma, oštećenja endotela i ateroskleroze. Procjenjuje se da je prisutna kod 30-60% bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti i na hemodijalizi. Multifaktorijalni su uzroci inflamacije. Ona se dovodi u vezu sa nastankom kardiovaskularnih bolesti i mortalitetom. Uzroci inflamacije mogu biti: infekcija krvnog pristupa, biokompatibilnost dijalizne membrane, prisustvo hroničnih infekcija (npr peridontalne infekcije), malnutricije. Određivanje CRP-a je najčešći parametar za utvrđivanje prisustva i kontrole inflamacije u kliničkoj praksi. Pored njega, parametri inflamacije su feritin, hepcidin, IL-6 [65, 74, 75].

U našem ispitivanju za procjenu nutritivnog statusa određivan je serumski albumin, lipidne frakcije, kreatinin, transferin, izračunavan BMI i primjenom bioimpedance određivani indeksi tjelesnog sastava. Za utvrđivanje prisustva inflamacije određivani su: CRP i feritin. Također je izračunavan i skor malnutricije i inflamacije.

Određivanje serumskog albumina je najčešći test za procjenu nutritivnog statusa kod bolesnika na hemodijalizi. Na vrijednosti albumina u serumu utiču citokini, prisustvo komorbiditeta, acidoza, hidracija i gubitak putem urina [148]. *Kubrusly* i saradnici su upoređivali vrijednosti serumskog albumina prije i poslije hemodijalize. Oni su utvrdili da su vrijednosti albumina poslije hemodijalize bolji pokazatelj stanja nutricije nego vrijednosti prije dijalize, zbog uticaja dilucije [149].

Tokom sva tri mjerena kod naših ispitanika albumini su bili u referentnim vrijednostima, s tim da su ove vrijednosti bile najviše na kraju ispitivanja.

Kod bolesnika koji imaju konstantnu dozu dijalize, predijalizni kreatinin proporcionalan je dijetarnom unisu i mišićnoj masi [148]. Održavanje viših vrijednosti kreatinina upućuje na dobru uhranjenost. *Patel* i saradnici su utvrdili korelaciju kreatinina i indeksa mišićnog tkiva kod bolesnika na hemodijalizi, te potvrdili da serumski kreatinin može biti surogat marker za mišićnu masu [150].

Vrijednosti kreatinina su očekivano bile iznad referentnih vrijednosti tokom ispitivanja. Na kraju ispitivanja vrijednosti kreatinina su bile najviše.

Prema vodičima Nacionalne bubrežne fondacije dislipidemija je prisutna kod 55,5% bolesnika na hemodijalizi, a manifestuje se povišenim vrijednostima triglicerida, a sniženim vrijednostima HDL-a [151,152]. Dosadašnja istraživanja nisu još uvjek dala odgovor o sigurnosti i efikasnosti primjene visokih doza statina u liječenju hiperlipidemije kod hemodijaliznih bolesnika [152,153]. Određivanje ukupnog holesterola u procjeni nutritivnog

statusa pokazalo je malu specifičnost i senzitivnost, a prisustvo inflamacije utiče na njegove vrijednosti.

Vrijednosti ukupnog holesterola, HDL-a i LDL-a bile su u okviru referentnih vrijednosti, dok su vrijednosti triglicerida bile povišene tokom ispitivanja. Tokom praćenja uočeno je da su se vrijednosti ukupnog holesterola, LDL-a i triglicerida povećale.

Vrijednosti lipidnih frakcija kod naših ispitanika su bile više u odnosu na rezultate drugih autora [123,124,128]. *Magar* i saradnici su ispitivali lipidne frakcije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti koji nisu na hemodializi i koji su na hemodializi. Njihovi rezultati su pokazali da su vrijednosti HDL bile snižene, a triglycerida povišene kod obe grupe. Tokom praćenja lipidnih frakcija kod hemodializnih bolesnika nisu uočene promjene u vrijednostima ukupnog holesterola i LDL-a, vrijednosti HDL-a su se snižavale, a triglycerida povećavale tokom vremena [154].

TTransferin je serumski protein koji pored toga što je nutritivni faktor, on ukazuje i na potrebe organizma za željezom [66]. Vrijednosti transferina su bile snižene tokom cijelog ispitivanja. Kao posljedica MICS-a nastaju promjene u tjelesnom sastavu, koje se odlikuju gubitkom mišićnog tkiva zbog kataboličkih procesa. Iako se BMI često koristi kao pokazatelj nutritivnog statusa, on nije dobar pokazatelj tjelesnog sastava, jer s pomoću BMI ne može diferencirati mišićno i masno tkivo [81].

Prosječna vrijednost BMI kod svih ispitanika tokom praćenja ukazuje na dobru uhranjenost naših ispitanika, odnosno naši ispitanici su bili normalno uhranjeni prema vrijednostima BMI. Tokom praćenja uočen je porast vrijednosti BMI, koji su pratile promjene u suvoj tjelesnoj težini, što ukazuje na održavanje dobre uhranjenosti tokom vremena.

Piratelli i saradnici su u toku ispitivanja nutritivnog statusa kod hemodializnih određivali i vrijednosti BMI, koje su bile slične našim rezultatima [155]. *Jialin* i saradnici su određivali vrijednosti BMI kod hemodializnih bolesnika i uticaj BMI na preživljvanje kod ovih bolesnika. Projektnye vrijednosti BMI su bile slične našim rezultatima. Oni su zaključili da su više vrijednosti BMI bile udružene sa nižim mortalitetom kod hemodializnih bolesnika [156]. Rezultati *Badve* i saradnika su pokazali više vrijednosti BMI u odnosu na rezultate našeg istraživanja, a koje su se smanjivale tokom praćenja [157].

Ljudsko tijelo se može ugrubo podjeliti u dva glavna odjeljka: masno tkivo i mišićnu masu [81]. Danas je poznato da masno tkivo ne predstavlja samo skladište energije već jedan kompleksan organ koji stvara brojne proteine (kao npr. leptin, adiponektin), te citokine (interleukin-6), a visceralna mast ima i proinflamatorni efekat. Poznato je da žene imaju veći procenat masnog tkiva u odnosu na muškarce. S druge strane mišićna masa ima centralnu ulogu u metabolizmu

proteina [2]. Nizak procenat nemasnog tkiva upućuje na smanjenu mišićnu masu i inflamaciju i loš funkcionalni status kod hemodializnih bolesnika [81, 82, 158].

Postoji više metoda za određivanje tjelesnog sastava: mjerjenje kožnih nabora, primjena pletizmografije, X zračne apsorpciometrije dvojne energije (DEXA), podvodnog mjerjenja, magnetne rezonanca se rjeđe primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi [81,91,159]. Primjena bioimpedance, za razliku od ostalih metoda, predstavlja jednostavan, neinvazivan i praktičan metod u određivanju tjelesnog sastava i hidratacije kod hemodializnih bolesnika [84-87]. *Donadio* i saradnici su poredili mono i multifrekventni BCM u određivanju tjelesnog sastava i hidracije kod hemodializnih bolesnika. Zaključili su da je multifrekventni BCM bolji u određivanju mišićne mase [160]. Zbog anoreksije i kataboličkih procesa u sklopu MICS-a nastaju promjene tjelesnog sastava.

Analizom indeksa tjelesnog sastava kod naših ispitanika uočeno je da je masa mišićnog tkiva tokom vremena ostala ista, a masa masnog tkiva se povećala. I ovi rezultati ukazuju na dobru uhranjenost naših ispitanika.

Marcelli i saradnici su određivali tjelesni sastav bolesnika prilikom započinjanja liječenja hemodializom i pratili njegove promjene tokom dvije godine. Uočili su porast BMI za 0,6 kg/m² na kraju istraživanja. Također uočili su porast mase masnog tkiva i snižavanje mišićnog tkiva [161]. *Valtuille* i saradnici su ispitivali tjelesni sastav kod hemodializnih bolesnika i na osnovu vrijednosti indeksa mišićnog tkiva procjenjivali stanje uhranjenosti. Njihovi rezultati su pokazali vrijednosti indeksa mišićnog tkiva kao u našem ispitivanju, dok su vrijednosti masnog tkiva i BMI bile više u odnosu na rezultate našeg istraživanja. Oni su uočili prevalencu malnutricije od 58,8 % [162]. *Pellicano* i saradnici su pratili promjene tjelesnog sastava kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi i hemodializi u prvoj godini liječenja ovim modalitetima. Njihovi rezultati su pokazali porast ukupnog masnog tkiva kod obe grupe bolesnika, ali je ovo bilo značajne kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Kod gojaznih ispitanika tokom praćenja nisu uočene promjene u količini masnog tkiva niti smanjivanje BMI [158].

Određivanjem inflamatornih parametara kod naših ispitanika uočeno je da su vrijednosti feritina i CRP-a bile povišene, što ukazuje na prisustvo inflamacije. Vrijednosti CRP-a su rasle tokom praćenja. Rezultati drugih autora pokazali su više vrijednosti CRP-a u odnosu na naše rezultate [48,123,128].

Montazarifar i saradnici su ispitivali vrijednosti leptina, CRP-a i nutritivnih parametara kod hemodializnih bolesnika. I u njihovom istraživanju vrijednosti CRP-a su bile povišene i više u odnosu na naše rezultate [124]. *Baradari* i saradnici ispitivali vrijednosti CRP-a kao markera hronične inflamacije kod hemodializnih bolesnika. Njihovi rezultati su pokazali više

vrijednosti CRP-a u odnosu na naše rezultate. U njihovom istraživanju 72,8% ispitanika imali su povišene vrijednosti CRP-a koje su bile udružene sa dobi, dužinom trajanja liječenja hemodijalizom i vrijednostima fosfata u serumu [163]. *Rashidi* i saradnici su ispitivali uticaj broja hemodijaliznih tretmana na vrijednosti CRP-a i nutritivnih parametara. Oni su zaključili da povećanje broja hemodijaliznih tretmana dovodi do smanjenja CRP-a i poboljšanja nutritivnih parametara [164]. U zdravoj populaciji povišene vrijednosti CRP-a predstavljaju faktor rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Uopšteno, vrijednosti CRP-a se smatraju nezavisnim faktorom rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Inflamacija u sklopu bubrežne bolesti dovodi do promjena u vrijednostima CRP-a. *Panichi* i saradnici su ispitivali vrijednosti CRP-a u zavisnosti od modaliteta hemodijalize. Skoro polovina njihovih ispitanika imala je povišene vrijednosti CRP-a. Vrijednosti CRP-a su bile više kod bolesnika sa hemodijafiltracijom uz diluciju manju od 10 l i kod hemodijalize sa visokoprotočnim membranama [165].

Prisustvo inflamacije kod naših ispitanika, uz dobro stanje uhranjenosti prema BMI, može biti posljedica prisustva hemodijaliznih katetera u značajnom procentu. Naime, prisustvo katetera može biti i izvor infekcije, ali i da pridonosi nastanku hronične inflamacije. Pokazano je da uklanjanje neinfektivnih, tunelizovanih katetera i upotreba arterio-venskih fistula kao trajnog krvnog pristupa dovodi do snižavanja vrijednosti inflamatornih parametara [76]. Ovome u prilog upućuju i rezultati istraživanja *Khalida* i saradnika koju su pratili vrijednosti CRP-a kod bolesnika sa centralnim venskim kateterom, a koji nisu imali znakove infekcije katetera i sa arterio-venskom fistulom. Oni su zaključili da su vrijednosti CRP-a bile više u grupi sa kateterima i preporučili primjenu arterio-venske fistule umjesto katetera kao krvnog pristupa za hemodijalizu [166].

Skor malnutricije i inflamacije je kvantitativni test za procjenu MICS-a, konstruisan od strane *Kalantar-Zadeha* i saradnika. Ovaj skor korelira sa morbiditetom i mortalitetom. On odražava stanje nutricije i inflamacije, obzirom da se u izračunavanju ovog skora koriste vrijednosti i nutritivnih i inflamatornih parametara [92]. Za prisustvo MICS-a *cut-off* ovog skora u našem istraživanju bilo je 7 bodova. *Ho* i saradnici [143] su u svom istraživanju utvrdili cut-off od 5, a *Kalantar-Zadeh* i saradnici [92] *cut-off* od 5,5 za skor malnutricije i inflamacije. Prosječne vrijednosti ovog skora se nisu značajnije razlikovale tokom istraživanja. Vrijednosti skora su slične rezultatima drugih autora [92, 143].

Evaluacijom nutritivnog i inflamatornog statusa kao elemenata MICS-a kod naših ispitanika tokom jednogodišnjeg praćenja može se zaključiti da postoji dobra uhranjenost uz inflamaciju koja se smanjivala tokom vremena.

6.3. Procjena elemenata MICS-a u zavisnosti od vrijednosti leptina

Leptin učestvuje u regulaciji apetita, a prepostavke su da ima ulogu u nastanku anoreksije u uremiji [117]. Inflamacija u sklopu hronične bubrežne bolesti dovodi do supresije apetita, odnosno anoreksije. Leptin bio mogao imati ulogu između anoreksije i infllamacije [122]. U opštoj populaciji gojaznost je praćena porastom vrijednosti leptina. U poslednje vrijeme rađene su studije koje su ispitivale ulogu leptina kao parametra nutritivnog statusa. *Rachakonda* i saradnici su ispitivali ulogu leptina kao markera malnutricije kod bolesnika sa cirozom jetre i zaključili da niske vrijednosti leptina i povišene vrijednosti protrombinskog vremena upućuju na malnutriciju [167]. *Bouillanne* i saradnici su zaključili da vrijednosti leptina upućuju na stanje nutricije kod starijih bolesnika [168]. Kod bolesnika sa bubrežnom bolesti ispitivana je njegova povezanost sa parametrima nutricije i inflamacije [125, 128,132].

Tokom našeg istraživanja održavale su se povišene vrijednosti leptina. Posmatrano prema referentnim vrijednostima leptina uočeno je da su ispitanici sa sniženim vrijednostima bili u malnutriciji na početku ispitivanja. Na kraju ispitivanja nutritivni status ovih ispitanika se poboljšao. Ispitanici sa sniženim vrijednostima leptina imali su veći stepen inflamacije koja se održavala tokom praćenja. Ovi ispitanici su značajno imali i viši skor malnutricije i inflamacije tokom cijelog praćenja. Loša nutricija i inflamacija upućuje na prisustvo MICS-a kod ispitanika sa sniženim vrijednostima leptina. Pored toga, ovakvi rezultati upućuju i na vezu malnutricije i inflamacije [64,65].

Ispitanici sa normalnim i povišenim vrijednostima leptina imali su dobar nutritivni status uz prisutnu inflamaciju. Normalne vrijednosti leptina pratila je dobra uhranjenost prema BMI i indeksima tjelesnog sastava, uz referentne vrijednosti albumina tokom cijelog ispitivanja. Vrijednosti lipidnih frakcija su bile u okviru preporučenih.Vrijednosti CRP-a i feritina bile su povišene i u ovoj grupi. Vrijednosti skora malnutricije i inflamacije bile su niže od *cut-off* vrijednosti.

Ispitanici sa povišenim vrijednostima leptina su imali prekomjernu tjelesnu težinu prema BMI. Ovi ispitanici su imali i najveću količinu masnog tkiva. Vrijednosti albumina su bile u okviru preporučenih. Vrijednosti lipidnih frakcija su bile u okviru preporučenih na početku ispitivanja, a na kraju ispitivanja vrijednosti ukupnog holesterola i triglicerida su bile iznad preporučenih.

I kod ovih ispitanika uočene su povišene vrijednosti CRP-a i feritina, a imali su najniže vrijednosti skora malnutricije i inflamacije. Naši rezultati pokazuju da su vrijednosti leptina pratile promjene u vrijednostima nutritivnih i inflamatornih parametara.

Rezultati drugih autora pokazali su da su vrijednosti leptina bile snižene kod bolesnika na hemodijalizi sa $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ i albuminom $< 3,6 \text{ g/l}$ [124, 169,170]. *Montazifar* i saradnici su ispitivali povezanost leptina sa CRP-om i nutritivnim statusom kod hemodijaliznih bolesnika, te poredili rezultate sa kontrolnom grupom, odnosno zdravim ispitanicima. Oni su utvrdili snižene vrijednosti leptina, BMI i albumina, a povišene vrijednosti CRP-a kod hemodijaliznih bolesnika. Povišene vrijednosti CRP-a pratile su i više vrijednosti leptina [124]. *Chudek* i saradnici su ispitivali da li promjene u nivou leptina prate i promjene u tjelesnom sastavu godinu dana nakon započinjanja hemodijaliznog liječenja. Zaključili su da vrijednosti leptina nisu pratile promjene u tjelesnom sastavu [128]. *Kayardi* i saradnici su ispitivali povezanost leptina sa serumskim albuminom i antropometrijskim parametrima koji ukazuju na stanje uhranjenosti. Uočili su da leptin prati promjene BMI i obima nadlaktice, te zaključili da bi leptin mogao ukazivati na malnutriciju [132]. *Kara* i saradnici su ispitivali leptin kod normalno uhranjenih bolesnika na hemodijalizi. Ispitanci su na osnovu vrijednosti leptina bili podjeljeni u grupe sa sniženim, normalnim i povišenim leptinom. Povišene vrijednosti leptina pratila je dobra nutricija odnosno više vrijednosti albumina, prealbumina, ukupnog holesterola, a niže vrijednosti skora malnutricije i inflamacije. Zaključili su da povišene vrijednosti leptina upućuju na dobar nutritivni status kod hemodijaliznih bolesnika [130]. *Bossola* i saradnici su ispitivali uticaj leptina na kalorijski unos kod hemodijaliznih bolesnika. Njihovi rezultati su pokazali da se vrijednosti leptina nisu razlikovale kod bolesnika sa anoreksijom i bez anoreksije, te su zaključili da bi neki drugi mehanizmi mogli biti odgovorni za anoreksiju u uremiji [134]. Rezultati *Koo* i saradnika su pokazali da vrijednosti leptina prate antropometrijske parametre bolje nego biohemiske parametre nutricije kod hemodijaliznih bolesnika [135].

6.4 Procjena elemenata MICS-a u zavisnosti od stanja uhranjenosti

Posmatranjem ispitanika na osnovu vrijednosti BMI nisu uočene značajne razlike među grupama prema uhranjenosti. Na kraju ispitivanja neznačajno je porastao procenat gojaznih i pothranjenih ispitanika prema BMI vrijednostima.

Pothranjeni ispitanici imali su snižene vrijednosti leptina na početku ispitivanja, a transferina tokom cijelog ispitivanja. Ovi ispitanici su imali najniže vrijednosti albumina tokom praćenja,

ali u okviru preporučenih vrijednosti. Vrijednosti CRP-a i feritina su bile povišene. Vrijednosti lipidnih frakcija su bile u okviru preporučenih. Određivanjem indeksa tjelesnog sastava uočeno je da su ovi ispitanici imali male količine masnog tkiva, uz očuvanu masu mišićnog tkiva. Grupa normalno uhranjenih ispitanika imala je normalne vrijednosti albumina, leptina i lipidnih frakcija, snižene vrijednosti transferina i povišene vrijednosti CRP-a i feritina tokom ispitivanja. Indeksi tjelesnog sastava ukazivali su na očuvane količine mišićnog i masnog tkiva, s tim da su se vrijednosti masnog tkiva povećavale tokom praćenja.

Grupa ispitanika sa prekomjernom tjelesnom težinom imala je povišene vrijednosti leptina, triglicerida, CRP-a i feritina, normalne vrijednosti albumina i snižene vrijednosti transferina tokom praćenja. Ovi ispitanici imali su veću količinu masnog tkiva, koja se nije značajnije mjenjala tokom praćenja.

Grupa gojaznih bolesnika imala je povišene vrijednosti leptina, triglicerida, ukupnog holesterola, CRP-a i feritina, normalne vrijednosti albumina i snižene vrijednosti transferina tokom praćenja. Ovi ispitanici imali su povišenu količinu masnog tkiva, čije se vrijednosti nisu značajnije mjenjale tokom praćenja.

Pothranjeni ispitanici imali su najviše, a gojazni ispitanici najniže vrijednosti skora malnutricije i inflamacije, odnosno vrijednosti ovog skora su se smanjivale kako se poboljšavao stepen uhranjenosti.

Evaluacijom nutritivnog i inflamatornog statusa kao elemenata MICS-a u zavisnosti od uhranjenosti ispitanika zaključuje se da su pothranjeni ispitanici imali snižene vrijednosti leptina, uz prisutne elemente MICS-a. Poboljšanjem stanja uhranjenosti poboljšavao se nutritivni status, vrijednosti leptina su rasle, ali je inflamacija bila prisutna kod svih grupa ispitanika.

Gallar – Ruiz i saradnici su u svom istraživanju kod hemodializnih bolesnika uočili da je 50% njih bilo gojazno. Gojaznost je bila praćena višim vrijednostima leptina i inflamacijom, a nižim vrijednostima adiponektina [171]. *Dervisevic* i saradnici su u svom istraživanju pokazali da bolja uhranjenost prati više vrijednosti leptina. U njihovom istraživanju bolesnici na hemodializi su imali povišen CRP, što ukazuje na mikroinfamaciju kod ovih bolesnika [172].

6.5 Procjena elemenata MICS-a prema polu ispitanika

Analizirajući nutritivni status između polova rezultati ukazuju na bolju nutriciju kod žena. One su imale povišen BMI, odnosno bile su gojazne sa povišenim vrijednostima holesterola i LDL-a. Žene su na početku ispitivanja imale manje mišićnog tkiva nego muškaraci, ali je na kraju ispitivanja to bilo suprotno. One su imale više masnog tkiva tokom cijelog ispitivanja. Iako su vrijednosti CRP-a bile niže kod žena, one su imale viši feritin. Stoga možemo zaključiti da je inflamacija bila podjednako prisutna kod oba pola. I muškarci i žene su imali snižen transferin tokom praćenja. Vrijednosti skora malnutricije i inflamacije su bile neznačajno više kod žena. Vrijednosti ovog skora rasle kod muškaraca, a kod žena opadale tokom ispitivanja.

Rezultati studija drugih autora su pokazali slične rezultate. Naime, *Ahamadi* i saradnici [123], *Bossole* i saradnika [134], *Johansen* i saradnika [136] su pokazali da su žene imale više vrijednosti leptina, BMI, feritina, LDL, ukupnog holesterola i triglicerida u odnosu na muškarce. *Kaynar* i saradnici su ispitivali nutritivni status kod hemodializnih bolesnika pomoću biohemijskih parametara i antropometrijskih mjerena. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da su žene imale viši BMI, LDL i količinu masnog tkiva u odnosu na muškarce [173].

6.6 Prisustvo komorbiditeta i drugih faktora rizika za nastanak MICS-a

Na nastanak MICS-a utiču faktori vezani za sam dijalizni proces, komorbiditeti, hipervolemijsku, smanjen klijens inflamatornih citokina. Studije su pokazale da sam dijalizni proces utiče na homeostazu energije i proteina [66].

Kod bolesnika na hemodializi često su prisutni komorbiditeti, koji su povezani sa nastankom MICS-a. Među najčešćim komorbiditetima navode se: diabetes mellitus, infarkt miokarda i srčana insuficijencija [99]. Postoji više testova za procjenu komorbiditeta a najčešće se primjenjuje *Charlson* indeks komorbiditeta. Više vrijednosti ovog indeksa ukazuju na prisustvo više komorbiditeta i upućuju na loš ishod bolesnika [100].

Vrijednosti *Charlson* indeksa komorbiditeta su bile neznačajno više na kraju ispitivanja. Ovaj indeks je bio viši kod ispitanika sa sniženim leptinom i pothranjenih. Kod žena na početku ispitivanja uočene su više vrijednosti ovog indeksa u odnosu na muškarce. Studije su pokazale da je porast vrijednosti serumskog albumina bio praćen snižavanjem vrijednosti ovog indeksa i boljim preživljavanjem [100, 159].

Uočeno je da već u drugom stepenu hronične bubrežne bolesti postoji smanjen funkcionalni kapacitet koji nastavlja da opada sa progresijom bubrežne bolesti. Prisustvo tri i više komorbiditeta ima negativan uticaj na funkcionalni kapacitet kod ovih bolesnika [101].

Prosječne vrijednosti *Karnofsky* skale funkcionalnosti ukazuju na smanjen funkcionalni kapacitet kod naših ispitanika. Vrijednosti ove skale su bile niže na kraju ispitivanja. Najniži skor su imali pothranjeni ispitanici i oni sa sniženim leptinom. Žene su imale nešto viši skor. Vrijednosti *Karnofsky* skale u našem istraživanju bile su niže u odnosu na rezultate drugih autora [101, 160].

Parametri adekvatnosti hemodijalize, a koji su praćeni tokom istraživanja ukazuju da je postignuta zadovoljavajuća doza hemodijalize tokom perioda praćenja, neovisno od vrijednosti leptina i stanja uhranjenosti. Vrijednosti uree prije i poslije hemodijalize ukazivale su također na dobru hemodijalizu.

Jedna od komplikacija hronične bubrežne bolesti je i anemija. Primarno nastaje zbog smanjenje sinteze eritropoetina u bubrežima, a gubitak krvi tokom dijaliznog procesa i oslabljen apetit dodatno doprinose nastanku anemije [65,78,137,174,175]. Kao posljedica MICS-a nastaje refrakterna anemija. Citokini poput IL-6, TNF- α suprimiraju koštanu srž, dovodeći do slabog odgovora na terapiju eritropoetinom. Također i nutritivni parametri poput prealbumina, transferina i ukupnog holesterola utiču na dozu eritropoetina. Poboljšanjem vrijednosti ovih parametara koriguje se anemija i smanjuje se doza eritropoetina [65]. Kod bolesnika na hemodijalizi za evaluaciju anemije preporučuje se određivanje vrijednosti eritrocita, hemoglobina, leukocita, trombocita, retikulocita, feritina, saturacije transferina, vitamina B12 i folata [137].

U našem istraživanju prosječne vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita i željeza bile su u okviru preporučenih vrijednosti, što ukazuje na dobru korekciju anemije. Ispitanici sa sniženim vrijednostima leptina, pothranjeni bolesnici i žene imali su niže vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita. Glikemija je bila u referentnim vrijednostima tokom ispitivanja neovisno o vrijednostima leptina, stanja uhranjenosti i pola.

Kod hemodijaliznih bolesnika često je prisutan poremećaj mineralnog i koštanog metabolizma. Ovaj poremećaj je prisutan kod skoro 50% bolesnika prilikom započinjanja liječenja hemodijalizom [138]. *Dukkipati* i saradnici su u svom petogodišnjem praćenju hemodijaliznih bolesnika uočili da su niske vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona bile udružene sa malnutricijom i inflamacijom, te su zaključili da bi intaktni paratireoidni hormon mogao biti jedan od ukazatelja prisustva MICS-a [176].

Određivanjem parametara koštanog i mineralnog metabolizma kod naših ispitanika rezultati su pokazali da su vrijednosti kalcijuma i fosfata bile u okviru preporučenih tokom praćenja. Vrijednosti alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona su rasle tokom ispitivanja. Prosječne vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona su bile više u odnosu na rezultate drugih autora [127]. Žene su imale više vrijednosti alkalne fosfataze i intaktnog paratireoidnog hormona. Ovakvu razliku su uočili i drugi autori [177,178]. Kod ispitanika sa sniženim vrijednostima leptina vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona bile su više od preporučenih na kraju ispitivanja, a alkalna fosfataza je bila povišena tokom cijelog praćenja. Posmatrano prema BMI pothranjeni ispitanici su imali povišenu alkalnu fosfatazu na sva tri pregleda, a intaktni paratireoidni hormon na prvom pregledu. Ovi rezultati nisu u skladu sa rezultatima drugih autora [127,177].

Istraživanja u opštoj populaciji su pokazala da postoji povezanost između BMI i intaktnog paratireoidnog hormona [178]. *Ishimura* i saradnici u svom istraživanju pokazali da su vrijednosti intaktnog paratireoidnog hormona u pozitivnoj korelaciji sa količinom masnog tkiva kod hemodijaliznih bolesnika. Pozitivna veza između masnog tkiva i leptina mogla bi ukazivati i na uticaj leptina na vrijednost intaktnog paratireoidnog hormona, ali ova veza do sada još uvjek nije istražena [179].

Hipertenzija je tradicionalni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Prisutna je kod 50-90% hemodijaliznih bolesnika [180]. Prosječne vrijednosti krvnog pritiska bile su u okviru preporučenih vrijednosti [181]. Vrijednosti krvnog pritiska se nisu razlikovale značajnije u odnosu na vrijednosti leptina, stanje uhranjenosti i pol ispitanika. Ovakvi rezultati upućuju na dobru kontrolu sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, prije i poslije hemodijalize. Vrijednosti krvnog pritiska su bile slične rezultatima drugih autora [182,183]

6.7 Prevalenca MICS-a

Prevalenca MICS-a na području Sjeverne Amerike i Evrope iznosi od 30-60% [65]. Određivanjem učestalosti MICS-a primjenom različitih parametara prevalenca je rasla tokom praćenja u našem istraživanju. Na početku ispitivanja ona je iznosila 2 do 25%, a na kraju ispitivanja od 4 do 45%. *Sohrabi* i saradnici su uočili prevalencu MICS-a od 30% [63]. *Vlatković* i saradnici su uočili prevalencu MICS-a od 20-40% kod hemodijaliznih bolesnika. Oni su uočili višu prevalencu MICS-a kod bolesnika sa hepatitisom C u odnosu na HCV negativne bolesnike (30-40% vs 20-30%) [184].

Velika razlika u prevalenci može se objasniti primjenom različitih testova. Najveću usaglašenost za procjenu MICS-a pokazali su BMI, MIS i CRP a najmanju ukupni holesterol i transferin. Ovakvu usaglašenost su prikazali i drugi autori [185,186].

6.8. Povezanost leptina sa parametrima za procjenu MICS-a

Određivanjem korelacije leptina sa parametrima za procjenu MICS-a uočena je visoko statistički značajna korelacija sa BMI, skorom malnutricije i inflamacije i ukupnim holesterolom tokom ispitivanja. U ispitivanju korelacije leptina sa drugim parametrima koji su praćeni u istraživanju leptin je pokazao statsistički značajnu korelaciju sa indeksom mišićnog tkiva ($p<0,05$), visoko statsistički značajnu korelaciju sa indeksom masnog tkiva, masom mišićnog tkiva, masom adipoznog i masnog tkiva ($p<0,001$). U našem istraživanju leptin nije pokazao statistički značajnu korelaciju sa inflamatornim parametrima poput CRP-a i feritina . U našem istraživanju nije utvrđena korelacija leptina sa albuminom, dobi i dužinom liječenja hemodijalizom.

Ovakve rezultate nalazimo i kod drugi autora [129,132]. Međutim pojedini autori su uočili korelaciju leptina sa dobi, albuminom i trigliceridima [123,133,134]. *Markaki* i saradnici su pokazali statistički značajnu korelaciju leptina sa BMI i skorom malnutricije i inflamacije. U njihovom istraživanju nije uočena značajna korelacija leptina sa inflamatornim parametrima poput CRP-a i interleukina 6 [126]. *Montazerifar* i saradnici su u svom istraživanju pokazali statistički značajnu pozitivnu korelaciju leptina sa vrijednostima BMI i albuminima, a između leptina i CRP-a nije utvrđena statistički značajna korelacija.Oni su zaključili da snižene vrijednosti leptina mogu biti jedan od faktora koji ukazuje na malnutriciju kod hemodijaliznih bolesnika [124]. *Kaur* i saradnici su pokazali pozitivnu korelaciju leptina sa BMI kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi [129]. *Devirsoglu* i saradnici su pokazali negativnu korelaciju leptina sa feritinom i skorom malnutricije i inflamacije kod bolesnika na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi [118].

6.9 Senzitivnost i specifičnost testova za procjenu MICS-a

Primjenom binarne logističke regresije, te analizom R.O.C krive određivana je senzitivnost i specifičnost leptina i drugih parametara za procjenu MICS-a. Najveću senzitivnost (0,94 i specifičnost (0,65) pokazao je BMI, a ukupni holesterol najmanju senzitivnost (0,81) i

specifičnost (0,24) . Leptin je imao dobru senzitivnost (0,89), a specifičnost je bila slična kao kod drugih parametara (0,46).

Vlatković i saradnici su analizirajući senzitivnost i specifičnost različitih parametara za procjenu MICS-a pokazali najveću osjetljivost za BMI, CRP-a i skora malnutricije i inflamacije u pocjeni MICS-a [185]. *Kovesdy* i saradnici su ispitivali prediktivnost deset parametara MICS-a. Najveću prediktivnost su imali skor malnutricije i inflamacije, CRP i IL-6 [186].

6.10. Prediktivna vrijednost leptina za MICS

U literaturi se ne nailazi na podatak o prediktivnoj vrijednosti leptina za pojavu MICS-a kod hemodijaliznih bolesnika. Međutim rađene su studije u opštoj populaciji koje su ispitivale ulogu leptina kao markera malnutricije. *Bouillanner* i saradnici su ispitivali ulogu leptina u malnutriciji kod starijih bolesnika i utvrdili prediktivnu vrijednost od 4 mg/l kod muškaraca i 6,48 mg/l kod žena [168]. *Amirkalali* i sradni su utvrdili prediktivnu vrijednost leptina od 4,3 ng/ml kod muškaraca i 25,7 ng/ml kod žena za malnutriciju kod starijih bolesnika [187].

U našem istraživanju pomoću R.O.C krive utvrđena je prediktivna vrijednost leptina od 6,5 ng/ml ili manje za pojavu MICS-a. Analizom prevalence MICS u odnosu na prediktivnu vrijednost leptina utvrđeno je da se ona smanjila tokom vremena. Prevalenca MICS-a prema različitim parametrima kod ispitanika koji su imali leptin \leq 6,5 mg/ml bila je viša na početku ispitivanja. Najveća usaglašenost u pojavi MICS-a prema prediktivnim vrijednostima leptina pokazana je za CRP i skor malnutricije i inflamacije.

6.11. Morbiditet i mortalitet kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi

Faktori rizika za hospitalizaciju kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi su: starija životna dob, prisustvo kardiovaskularnih bolesti, komorbiditeti, problemi sa krvnim pristupom i serumski albumin < 30 g/l. Oko dve trećine hemodijaliznih bolesnika ima dve i više hospitalizacija mjesec dana po završetku prve hospitalizacije [188].

U našem istraživanju dve trećine bolesnika imalo je dvije i više hospitalizacija. Najčešći uzrok hospitalizacije bili su problemi sa krvnim pristupom i anemija.

Godišnji mortalitet bolesnika na hemodijalizi kreće se od 15 do 25%. Najčešći uzrok su kardiovaskularne bolesti i infekcija. Danas se zna da su malnutricija, inflamacija i anemija povezani sa mortalitetom kod ovih bolesnika [99,104]. Slično podacima drugih autora

kardiovaskularne bolesti su bile najčešći uzrok mortaliteta kod naših ispitanika [92,99]. *Chandrashekhar* i saradnici su u svom istraživanju zaključili da poboljšanjem nutricije, prevencijom kardiovaskularnih bolesti i smanjenjem rizika za nastanak infekcije poboljšava se preživljavanje kod hemodializnih bolesnika [189].

6.12 Uticaj vrijednosti leptina na preživljavanje kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi

Dosadašnja istraživanja su pokazala da hipoalbuminemija i hipoholesterolemija predstavljaju faktore rizika za mortalitet kod hemodializnih bolesnika. O uticaju vrijednosti leptina na preživljavanje kod hemodializnih bolesnika još uvjek postoje različiti rezultati. Rezultati pojedinih studija su pokazali na povezanost hiperleptinemije sa boljim nutritivnim statusom i kliničkim ishodom kod hemodializnih bolesnika [190].

Ispitivanjem uticaja leptina na preživljavanje kod naših ispitanika uočeno je da su povišene vrijednosti leptina pratile bolje preživljavanje. Ispitanici koji su umrli imali su značajno niže vrijednosti leptina u odnosu na preživjele. Međutim nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljavanju između ispitivanih grupa.

Bolje preživljavanje bolesnika sa višim vrijednostima leptina moglo bi se objasniti pojmom „reverzne epidemiologije“. Paradoksalno je da, kod ovih bolesnika gojaznost i povišene vrijednosti holesterola djeluju protektivno, a prati ih i bolje preživljavanje. Slična protektivna uloga opisana je za povećani serumski kreatinin i homocistein. Povezanost ovih, u opštoj populaciji neželjenih faktora, sa boljim ishodom, opisana je kod bolesnika na dijalizi kao „reverzna epidemiologija“ ili „paradoksalna gojaznost“ [65,110].

U prilog ovome upućuju i naši rezultati koji su pokazali da ispitanici sa normalnim vrijednostima leptina imaju dobar nutritivni status, dok su oni sa povišenim vrijednostima leptina imali prekomjernu tjelesnu težinu sa hiperholesterolemijom. Prisustvo malnutricije kod ispitanika sa sniženim vrijednostima leptina moglo bi upućivati na ulogu leptina u uremijskoj anoreksiji koja utiče na loš ishod kod hemodializnih bolesnika.

Diez i saradnici su pokazali da povišene vrijednosti leptina koje prate povišen BMI, upućuju da bi leptin mogao biti parametar nutricije koji je povezan sa dobrom prognozom kod ovih bolesnika [191]. *Nasri* i saradnici su zaključili da uticaj gojaznosti i leptina na preživljavanje hemodializnih bolesnika se može objasniti fenomenom „reverzne epidemiologije“ [192].

Scholze i saradnici su ispitivali uticaj leptina na mortalitet kod hemodijaliznih bolesnika. Nakon 83 mjeseca praćenja uočili su da su umrli bolsnici imali niže početne vrijednosti leptina u odnosu na preživjele i to za mortalitet od kardiovaskularnih bolesti i infekcija. Relativni rizik za mortalitet bile su vrijednosti leptina niže od $2,6 \mu\text{g}/\text{l}$. Zaključili su da snižene vrijednosti leptina predstavljaju nezavistan prediktor mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi [131]. *Bian* i saradnici su tokom petogodišnjeg praćenja kod hemodijaliznih bolesnika zaključili da su niske vrijednosti leptina bile povezane sa mortalitetom kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, ali da vrijednosti leptina ne utiču na kardiovaskularni mortalitet [193].

Suprotno ovim rezultatima pojedini autori nisu uočili uticaj leptina na mortalitet kod hemodijaliznih bolesnika. *Diez* i saradnici su također proučavali uticaj leptina na nastanak kardiovaskularnih bolesti i mortalitet kod hemodijaliznih bolesnika. Nakon dvogodišnjeg praćenja nisu uočili razliku u vrijednostima leptina između preživjelih ispitanika i umrlih [191]. Rezultati istraživanja *Bueno de Olivera* i saradnika su pokazali povezanost leptina sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti poput obima struka i vrijednosti triglicerida, ali nisu utvrdili uticaj vrijednosti leptina na predviđanje kardiovaskularnog mortaliteta [127]. Analizirajući rezultate ovih studija, može se reći da je u budućnosti potrebno sprovesti dalja istraživanja kako bi se razjasnio uticaj leptina na mortalitet kod hemodijaliznih bolesnika.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

Prosječna životna dob naših ispitanika bila je $64,77 \pm 13,06$ godina, što ukazuje da su mlađi u odnosu na hemodializne bolesnike u razvijenim državama.

Prosječna dužina trajanja liječenja hemodializom bila je duža u poređenju sa podacima drugih autora. Ali najveći broj bolesnika se dijalizirao kraće od 5 godina.

Na kraju istraživanja 83 ispitanika su bila živa, 9 ih je umrlo, a kod 1 ispitanika je urađena transplantacija bubrega.

Nutritivni parametri ukazuju na dobru uhranjenost naših ispitanika koja se održala tokom praćenja. Inflamacija je bila prisutna tokom cijelog perioda praćenja.

Vrijednosti leptina su bile povišene tokom cijelog praćenja. Ispitanici sa sniženim vrijednostima leptina bili su stariji, duži vremenski period su se liječili hemodializom i imali su elemente MICS-a. Ispitanici sa normalnim vrijednostima leptina imali su dobru nutriciju, uz prisutnu inflamaciju. Ispitanici sa povišenim vrijednostima leptina bili su gojazni uz prisutnu inflamaciju.

Utvrđena je prediktivna vrijednost leptina od $\leq 6,5$ mg/ml za pojavu MICS-a.

Prevalenza MICS-a bila je slična podacima drugih autora.

Leptin je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa vrijednostima BMI, indeksom masnog tiva i ukupnog holesterola, a negativnu korelaciju sa vrijednostima indeksa mišićnog tkiva i skorom malnutricije i inflamacije.

U našem istraživanju leptin nije pokazao statistički značajnu korelaciju sa inflamatornim parametrima poput CRP-a, feritina i transferina

Iako leptin nije pokazao najveću senzitivnost i specifičnost u procjeni MICS-a, rezultati upućuju na njegovu dobru pouzdanost u poređenju sa drugim parametrima.

Povišene vrijednosti leptina pratile su bolje preživljavanje kod naših ispitanika na hemodializi, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljavanju između ispitivanih grupa.

8. LITERATURA

1. Hosseinzadeh-Attar MJ, Alipoor E. New insight on adipose tissue function in advanced renal failure. *Obes Res Open J* 2015; 2(1): 5-7.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
3. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004; 92: 347-355. doi: 10.1079/BJN20041213
4. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros C. Narrative review: the role of leptin in human physiology:emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152(2):93-100. doi:10.1059/0003-4819-152-2-201001190-0000
5. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014; 223:1-8. doi. 10.1530/JOE-14-0405
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432. doi: 10.1038/372425a0
7. Park HY, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1):24-26. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
8. Bado A, Levasseur S, Attoub S i sur. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790-3.
9. Señarís R, Garcia-Caballero T, Casabiell X i sur. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinol* 1997;138:4501-4.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292–5.
11. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:413-37.
12. Luka V, Pesonen U, Huhtaniemi I et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3243-6.
13. Lin KC. Increase of leptin levels following exogenous administration of estrogen in women with normal menstruation. *Kaohsiung J Med Sci* 2000;16:13-9.
14. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-92.

15. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Inter Med* 2000;247(4):457-62.
16. Thomas T, Burguera B, Melton LJ et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000;49(10):1278-84.
17. Chan JL, Heist K, De Paoli AM et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1409–21. doi: 10.1172/JCI200317490
18. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M et al. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med.* 2010;44(9):620-30. doi: 10.1136/bjsm.2008.046151
19. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci* 2013; 7(51): 1-12. doi.org/10.3389/fnins.2013.00051
20. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 859–61. doi: 10.1172/JCI9725
21. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med (Berl)*. 2001;79(1):8-20.
22. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56:597-607.
23. Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A. Leptin receptors. *Eur J Med Res.* 2010; 15(Suppl 2): 50–4. doi: 10.1186/2047-783X-15-S2-50
24. Sweeney G. Leptin signaling. *Cell Signal.* 2002;14:655–63. doi: 10.1016/S0898-6568(02)00006-2.
25. Burguera B, Couce ME, Long J et al. The long form of the leptin receptor (Ob-Rb) is widely expressed in the human brain. *Neuroendocrinology.* 2000;71:187–95. doi: 10.1159/000054536
26. Villanueva EC, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 (Suppl 7):S8-12. doi: 10.1038/ijo.2008.232.
27. Duan J, Choi YH, Hartzell D, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. Effects of subcutaneous leptin injections on hypothalamic gene profiles in lean and ob/ob mice. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2624-33.

28. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 ;18:158-68.
29. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:379-88.
30. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(4): 811–823. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.005
31. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr.* 2004;134(9):2469-74.
32. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:458-64.
33. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Oct;301(4):567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011
34. Hynes GR, Jones PJ. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(3):321-7.
35. Dieguez C, Vazquez MJ, Romero A et al. Hypothalamic control of lipid metabolism: focus on leptin, ghrelin and melanocortins. *Neuroendocrinology* 2011;94:1–11. doi : 10.1159/000328122
36. Idelevich A, Sato K, Baron R. What are the effects of leptin on bone and here are they exerted? *J Bone Miner Res* 2013; 28:22-34. doi:10.1002/jbmr.1734
37. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism.* 2015; 64(1): 105–113. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.021
38. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J et al. Role of leptin in the activation of immune cells, *Mediators of Inflammation* 2010: 1-8. doi:10.1155/2010/568343
39. Abella V, Scotece M, Conde J et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:100-9. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209
40. Blüher S, Shah S, Mantzoros CS. Leptin deficiency: clinical implications and opportunities for therapeutic interventions. *J Investig Med.* 2009;57(7):784-8. doi: 10.231/JIM.0b013e3181b9163d.
41. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* 2015; 64:146-56. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.014

42. Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54(8): 690–97.
43. Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest*. 2008 ; 118(7): 2380–2383. doi: 10.1172/JCI36284
44. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K i sur. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568-75.
45. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4003-9.
46. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(11): 643–51. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002
47. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296(3): 493- 500. doi: 10.1152/ajpregu.90669.2008
48. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup i sur. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191:418-26.
49. Kon KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(25):3238-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645
50. Hou N, Luo JD. Leptin and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(12):905-13. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05619.x.
51. Singh P, Peterson TE, Barber KR i sur. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 29;392:47-52.
52. Bełtowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(5):789-801
53. Kshatriya S,Liu K, Salah Aet al.Obesity hypertension: the regulatory role of leptin. *Int J Hypertens*. 2011 : 1-8. doi:10.4061/2011/270624

54. Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2007;148:324-31.
55. Momin AU, Melikian N, Shah AM i sur. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: Evidence for tissue specificity of leptinresistance. *Eur Heart J* 2006;27:2294-9.
56. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ i sur. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001 104:3052-6.
57. Tourkantonis I, Kiagia M, Peponi E et al. The role of leptin in cancer pathogenesis. *J Cancer Ther.* 2013; 4: 640-50 .doi: /10.4236/jct.2013.42080
58. Dutta D, Ghosh S, Pandit K. et al. Leptin and cancer: pathogenesis and modulation. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(Suppl 3): S596–S600. doi: 10.4103/2230-8210.105577
59. Uddin S, Bu R, Ahmed M i sur. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer. *Mol Cancer* 2009;8:74.
60. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4325-31.
61. Vojvodić V. Risović I. Dijagnostičke metode u bolestima bubrega: Epidemiologija bolesti bubrega i značaj dijagnostike bolesti bubrega. 1st ed. Vlatković V. Stojimirović B, editors. Banja Luka-Beograd:Medicinski fakultet Banja Luka, 2015: p11-29.
62. Vaz de Souza AT, Filizola IM, Ferraz SF, Gondim MR, Moraes MIV. Prevalence of malnutrition and associated factors in hemodialysis patients. *Rev Nutr Campinas* 2014; 27(3):357-66.
63. Sohrabi Z, Eftekhari MH, Eskandri MH, Rezaeianzadeh A, Sagheb MM. Malnutrition-inflammation score and quality of life in hemodialysis patients:is there correlation? *Nephro Urol Mon* 2015; 7(3):e27445.
64. Anand N, Chandrasekaran SC, Alam N. The malnutrition –inflammation complex syndrome-the micsing factor in the perio-chronic kidney disease interlink. *J Clin Diag Research* 2013; 7(4):763-67.
65. Kalantar-Zadeh K, Ikizer TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 4(5):864-81.

66. Nitta K, Tsuchiya. Recent advances in the patophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Ren Replacm Ther* 2016; 2:1-12. doi: 10.1186/s41100-016-0015-5
67. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013 23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
68. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-8.
69. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–62. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
70. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition dialysis patients. *Semin Dial.* 2012;25(4):423-27. doi: 10.1111/j.1525-139x.2012.01097.
71. Stenvinkel P, Heimbigner O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 (7): 953-960.
72. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23(5):498-509.doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x.
73. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO J.* 2004;50(6):lii-lvii.
74. Yao Q, Axelsson J, Heimburger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56(3):237-48.
75. Jofre R, Rodriguez-Bonitez P, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Inflammatory Syndrome in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S274–S80. doi: 10.1681
76. Achinger SG, Ayus JC. Inflammation from dialysis, can it be removed? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (4): 770-3. doi.org/10.1093/ndt/gfs480

77. Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S28-36.
78. Macdougall IC, Cooper AC: Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *Eur J Clin Invest* 2005; 35[Suppl 3] : 32 –5.
79. Young P, Lombi F, Finn BC, Forrester M, Campolo-Girard V, Pomeranz V et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(1):66-72.
80. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollak VE. Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 1990;16(1):32-7.
81. Mafra D, Guebre-Egziabher, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions and survival. *Neph Dial Transplant* 2008; 23: 2461-66.
82. Leinig C, Pecoits-Filho R, Nascimento MM, Goncalves S, Riella MC, Martins C. Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis. *J Ren Nutr*. 2008;18(5):424-9.
83. Saxena A, Sharma RK. An update on methods for assessment of nutritional status in maintenance dialysis patients *Indian J Nephrol* 2004;14: 61-66
84. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-43.
85. Saxena A, Sharma RK. Role of bioelectrical impedance analysis in renal diseases. *Indian J Nephrol* 2005; 15:194-7.
86. Body Composition Monitor [hompage on Internet]. Fresenius Medical Care; [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.bcm-fresenius.com/>
87. Chumlea WC. Anthropometric and body composition assessment in dialysis patients. *Semin Dial* 2004;17(6):466-70.
88. Yuste C, Abad S, Vega A, Barraca D, Bucalo L, Perez-De Jose A et al. Assessment of nutritional status in hemodialysis patients. *Nefrologia* 2013;33(2):243-9.
89. Wolfson M, Schwab SJ, Sheridaan AM. Assessment of nutritional status in end-stage renal disease. Up ToDate. November 2014. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-nutritional-status-in-end-stage-renal-disease>. Accessed Nov 23, 2015

90. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Noori N, Murali SB et al. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. *J Ren Nutr.* 2011;21(3):257-62. doi: 10.1053/j.jrn.2010.05.013
91. Noori N, Kovesdy CP, Murali S, Benner D, Bross R, Block G et al. Dietary assessment of individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2010 ; 23(4): 359–364. doi:10.1111/j.1525-139X.2010.00743.x.
92. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-63.
93. Wolfson M. Management of protein and energy intake in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2244.
94. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1988;29(2):75–8
95. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective global assessment in chronic kidney disease. a review. *J Ren Nutr* 2004; 4: 191-200.
96. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative Subjective Global Assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1732-38.
97. Kobayashi I, Ishimura E, Kato Y, Okuno S, Yamamoto T, Yamakawa T, et al. Geriatric Nutritional Risk Index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3361–5.
98. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:106–13.
99. Gomez AT, Kiber BA, Royston PJ, Alfaadhel T, Soroka SD, Hemmelgarn BR. Comorbidity burden at dialysis initiation and mortality: A cohort study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* (2015) 2(34):1-9. doi: 10.1186/s40697-015-0068-3
100. Rattanasompattikul M. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012 ; 44(6): 1813–23. doi:10.1007/s11255-011-0085-9.
101. Fassbinder TRC, Winkelmann ER, Schneider J, Wendland. Functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease in pre-dialytic treatment and on

hemodialysis - a cross sectional study. *J Bras Nefrol* 2015;37(1):47-54. doi: 10.5935/0101-2800.20150008

102. Arany P, Filho D, Bergstrom JC. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:565–68.
103. Goicoechea, M., Martin, J., de Sequera, P. et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:1337–43.
104. Zimmermann, J, Herrlinger, S, Pruy A, Metzger, T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648–58
105. Becker A.E., de Boer, O.J., van Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev Med.* 2001;52:289–97.
106. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—The heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:S28–S31.
107. Bergstrom, J. Inflammation, malnutrition, cardiovascular disease and mortality in end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2000;104:641–643.
108. Kalantar-Zadeh K; Abott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 543-84.
109. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793–808.
110. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol.* 2012; 175(8):793-803.
111. Suliman, M.E, Stenvinkel P., Barany P., Heimbigner O., Anderstam B., Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD (Influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus). *Am J Kidney Dis.* 2003;41:S89–S95.
112. Ikizer TA, Cano NJ, Frach H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84(6):1096-107. doi:10.1038/ki.2013.147.

113. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: An update. *Kidney Int* 2006;70:417-22.
114. Kim JC, Shapiro BB, Zhang M, Li Y, Porszasz J, Bross R, et al. Daily physical activity and physical function in adult maintenance hemodialysis patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5:209–20.
115. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Resistance exercise: an effective strategy to reverse muscle wasting in hemodialysis patients? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5:177–80.
116. Ikizler TA. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(2):181-89. doi: 10.1053/j.aackd.2012.12.002.
117. Raikou VD. Which is the role of leptin on patients in the end stage of renal disease? *J Nephrol Resear* 2015; 1(1): 10-14.
118. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a realtioship. *J Ren Nutr* 2008; 18 (4): 332-7.
119. Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept* 2012, Article ID 287457, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/287457
120. Wiecek A. How does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (12): 2620-22. doi: 10.1093/ndt/gfi192
121. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115:1659-65.
122. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin in inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:794-97. doi: 10.1038/ssj.ki.5000182
123. Ahamadi F, Bososrgmehr R, Razeghi E. Relationship between serum leptin level and laboratory and anthropometric indices of malnutrition in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2008;18 (3): 105-11.
124. Montazerifar F, Karajibani M, Hassanpour Z, Pourmofatteh. Study of serum levels of leptin, C-reactive protein and nutritional status in hemodialysis patients. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17 (8): e26880.

125. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z et al. Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr J* 2011; 10: 68-78.
126. Markaki A, Gkouskou K, Stylianou K, Dermitzaki E, Perakis K, Margioris A al. Relationship between adiposity, adipokines, inflammatory markers and lipid profile in hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1496-8.
127. Bueno de Olivera R, Liabeuf S, Okazaki H, Lenglet A, Desjardins L, Lemke HD et al. The clinical impact of plasma leptin levels in a cohort of chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2013; 6: 63–70.
128. Chudek J, Adamczak M, Kania M et al. Does plasma leptin concentration predict the nutritional status of hemodialysed patients with chronic renal failure? *Med Sci Monit* 2003; 9: 377–82.
129. Kaur S, Singh NP, Jin AK, Thakur A. Serum C-reactive protein and leptin for assessment of nutritional status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2012; 22(6): 419–23. doi: 10.4103/0971-4065.106032
130. Kara E, Ahbap E, Sahutoglu T, Sakaci T, Basturk T, Koc Y et al. Elevated serum leptin levels are associated with good nutritional status in non-obese chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2015;83(3):147–153.
131. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity* 2007; 15(6): 1617-22.
132. Kayardi M, Icagasinglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patient with CRF. *Saudi Med J*. 2006;27:477–81
133. Yilmaz A, Kayardi M, Icogasioglu S, Candan F, Nur N, Gültekin F. Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J Chin Med Assoc*. 2005;68:566–70
134. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V, Panocchia N, Tazza L, Cascino A, et al. Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2004;94:c76–82

135. Koo JR, Pak KY, Kim KH, Chun RW, Kim HJ, Chae DW, et al. The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *J Korean Med Sci*. 1999;14:546–51.
136. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1080–84.
137. KDIGO clinical practice guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012;2:279-335.
138. 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):S1-S30.
139. Sahin R, Uyanik F, Inanc N, Erdem O. Serum cink, plasma ghrelin, leptin levels, selected biochemical parameters and nutritional status in malnourished hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2009; 127(3):191-9.
140. Pippiali M, Kramer A, Noordzji, M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambuhl PAM. et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J* 2017: 1–16. doi: 10.1093/ckj/sfw135
141. United States Renal Data System. USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2016.
142. Kakiya R, Shoji T, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, Kimoto E et al. Body fat lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 60:549-56. doi: 10.1038/sj.ki.5000331
143. Ho L, Wang HH, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY. Clinical utility of Malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus of identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol* 2008;28:840-46. doi:10.1159/000137684
144. Miller JE, Kovesdy CP, Nissenson AR, Mehrotra R, Streja E, Van Wyck D, et al. Association of Hemodialysis Treatment Time and Dose With Mortality and the Role of Race and Sex. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(1):100-12.

145. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney international*. 2009;76(10):1063-9.
146. Achinger SG, Ayus JC. Inflammation from dialysis, can it be removed? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:991-97.
147. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between plasma leptin level and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2012, Article ID 269532, 6 pages. doi: 10.1155/2012/269532
148. Combe C, McCullough KP, Asano Y et al. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):39-46.
149. Kumbrusly M, Costa MC, Santis DCO, Mota RS, Pereira ML. Comparative analysis of pre and post- dialysis albumin levels as indicators of nutritional and morbidity and mortality risk in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol* 2012; 34(1):27-35.
150. Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA, Joachim HI, Noori N, Benner D et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: result of a cross- sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4:19-29. doi: 10.1007/s13539-012-0079-1
151. Group KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S1–S91.
152. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;/(10):35-45. doi: 10.2147/IJNRD.S101808
153. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 182. pmid:24323134
154. Magar S.L.R, Mohammad AM, Anil SS. A study of lipid profile in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *IOSR-JDMS* 2016; 15(6): 1-3. doi 10.9790/0853-1506020103

155. Piratelli CM, Telarolli JR. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(6):392-7.
156. Jialin W, Yi Z, Weiji Y. Relationship between body mass index and mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012; 121:c102-11. doi: 10.1159/000345159
157. Badve SV, Paul SK, Klein K, Clayton PA, Hawley CM, Brown FG et al. The association between Body Mass Index and mortality in incident dialysis patients. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e114897. doi : 10.1371/journal.pone.0114897
158. Pellicano R, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Longitudinal body composition changes due to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1668-75.
159. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. Body composition and outcomes in dialysis patients and renal transplant recipients. *Nephro-Urol Mon.* 2011; 3(3):155-163.
160. Donadio C, Consani C, Ardini M, Bernabini G, Caprio F, Grassi G et al. Estimate of body water compartmentalization and of body composition in maintenance hemodialysis patients: comparison of single and multifrequency bioimpedance analysis. *J Ren Nutr* 2005; 15(3): 323-4.
161. Marcelli D, Brand K, Ponce P, Milkowsi A, Marel C, Ok e et al. Longitudinal changes in body composition in patients after initiation of hemodialysis therapy: results from an international cohort. *J Ren Nutr* 2016;26(2):72-80.doi: 10.1053/j.jrn.2015.10.001
162. Valtuille R, Casos Me, Fernandez EA, Guinsburg A, Marelli C. Nutritional markers and body composition in hemodialysis patients. *Int Sch Res Notices* 2015, Article ID 695263, 7 pages, 2015. doi:10.1155/2015/695263
163. Baradari AG, Emami Zeydi A, Espahbodi F, Shahmohammadi S. Evaluation of serum C-reactive protein level and its related factors in hemodialysis patients in Sari, Iran. *Pak J Biol Sci.* 2011;14(10):595-9.
164. Rashidi AA, Ali Reza Soleimani AR, Hassan Nikoueinejad H, Sarbolouki S. The evaluation of increase in hemodialysis frequency on C-Reactive Protein levels and nutritional status. *Acta Med Iran* 2013; 51(2): 119-124.

165. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccolla D, Perez R, Palla R, Rindi P, Cristofani R, Tetta C. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif*. 2000;18(1):30-6.
166. Al Saran K, Shalaby M, Al Sherbeiny S, Abdelkader M. Level of C-Reactive Protein in chronic hemodialysis patients: a comprataive study between patiennts with non-infected catheters and arteriovenouns fistula in a large saudi hemodialysis center. *Ther Apher Dial* 2013; 17(1):35-9 doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01116.x
167. Rachakonda V, Borhani AA, Dunn MA, Andrzejewski M, Martin K, Behari J. Serum leptin is a biomarker of maalnutrition in decompensated cirrhosis. *PLoS ONE* 2016; 11(9): 1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0159142
168. Bouillanne O, Golmard J-L, Coussieu C, Noe M, Durand D, Piette F et al. Leptin a new biological marker for evaluating malnutrition in eledery patients. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:647-54. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602572
169. Espahdodi F, Khoddad T, Esmaeili L. Evaluation of malnutrition and its association with biochemical parameters in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis using subjective Global Assessment. *Nephro Urol Mon* 2014;6(3):e16385. doi:10.5812/numonthly.16385
170. Sahin R, Uyanik F, Inanc N, Erdem O. Serum cink, plasma ghrelin, leptin levels, selected biochemical parameters and nutritional status in malnourished hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2009; 127(3):191-9.
171. Gallar-Ruiz P, Di-Giola MC, Lacalle C, Rodriguez-Villareal I, Laso-Arias N, Hinostroza-Yanahuaya J et al. Body composition in patients on haemodialysis: relationship between the type of haemodialysis and inflammatory and nutritional parameters. *Nefrologia* 2012;32(4):467-76.
172. Dervisevic A, Subo A, Avdagic N, Zadiragic A, Babic N, Fajkic A et al. Elevated serum leptin level is associated with body mass index but not with serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate values in hemodialysis patients. *Mater Sociomed* 2015; 27(2): 99-103.
173. Kaynar K, Songul Tat T, Ulusoy S, Cansiz M, Ozkan G, Gul S et al. Evaluation of nutrtional parameters of hemodialysis patients. *Hippokratia* 2012; 16(3):236-40

174. Rattanasompattikul M, Molnar M, Zaritsky J, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(7):1936-45.
175. Kalantar-Zadeh K , Lehn R, Lee G, Nissenson A, Kopple J. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:761-73.
176. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with Malnutrition-Inflammation Complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20(4):243-54.
177. Ghorban-Sabbagh M, Nazemian F, Naghibi M, Shakeri MT, Ahmadi Simab S et al. Correlation between serum leptin and bone mineral density in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev* 2016; 5(3): 112-17. doi: 10.15171/jrip.2016.24
178. Polymeris A, Doumouchtsis K, Grapsa E. Bone mineral density and bone metabolism in hemodialysis patients. Correlation with PTH, 25OHD3 and leptin. *Nefrologia*. 2012;32:73-8. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011
179. Ishimira E, Okuno S, Tsuboniwa N, Norimine K, Fukumoto S, Yamakawa K et al. Significant positive association between parathyroid hormone and fat mass and lean mass in chronic hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3):1264-70.
180. Zahed NS, Gharooi O, Gachkar L, Nikhbakht J. The evaluation of relationship between blood pressure and dialysate Na concentration in chronic hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev.* 2016; 5(3): 118–22. doi: 10.15171/jrip.2016.25
181. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2012; 2: 337-414.
182. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1918-27.

183. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manollo TA, Peterson D, Stehman-Breen C et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005;293(14):1737-45.
184. Vlatkovic V, Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic B. Malnutrition- inflammation complex syndrome and hepatitis C in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009;13(2):113-20. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00665.x.
185. Vlatkovic V, Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic . Relationship between Malnutrition- inflammation complex syndrome and fluid balance in maintenance hemodialysis patients. *Urol Nephrol Open Access J* 2017; 4(5): 00144. DOI: 10.15406/unoaj.2017.04.00144
186. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition dialysis patients. *Semin Dial* 2012;25(4):423-27. doi: 10.1111/j1525-139x.2012.01097
187. Amirkalali B, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirafein M, Ghaderpanahi M, Badamchizadeh Z et al. Low serum leptin serves as a biomarker of malnutrition in elderly patients. *Nutr Res* 2010; 30(5):314-9. doi: 10.1016/j.nutres.2010.05.002.
188. Funiakova M, Funiakova S, Jezikova A, Holman B, Mokan M, Funiak S. Causes of hospitalization in patients on chronic hemodialysis. *Vnitr Lek* 2004; 50(3):213-7.
189. Chandraskear A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2014;24(4):206-13. doi: 10.4103/0971-4065.132985
190. Kalantar-Zadeh K. So is leptin good or bad in chronic kidney disease? *Obesity* 2007; 15(6): 1343-4.
191. Diez JJ, Bossola M, Fernández-Reyes MJ, Di Stasio E, Tazza L, Luciani G et al. Relationship between leptin and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Nefrologia* 2011;31(2):206-12. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Dec.10629
192. Nasri H. Serum leptin concentration and left ventricular hypertrophy and function in maintenance hemodialysis patients. *Minerva Urol Nefrol* 2006; 58:189-93

193. Bian X, Liu N, Bai Y, Zheng L, He P, Su X et al. Association of leptin with mortality in patients on maintenance hemodialysis *IJKD* 2014;8(4):314-20.

9. PRILOG

SKOR MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE

(A) Podaci iz istorije bolesnika:

1. Promjene u suvoj tjelesnoj težini u poslednjih 3-6 mjeseci

	0	1	2	3
1	Bez promjena ili smanjenje suve težine <0,5 kg	Gubitak na suvoj težini > od 0,5 kg a < od 1 kg	Gubitak u suvoj težini >1 kg, ali manje od 5%	Gubitak u suvoj težini > 5%

2. Dijetarni unos:

	0	1	2	3
2	Dobar apetit	Suboptimalan unos čvrste hrane	Umjereno smanjenje unosa čvrste i tečne hrane	Hipokalorijska ishrana ili izgladnivanje

3. Gastrointestinalni simptomi:

	0	1	2	3
3	Nema simptoma i dobar apetit	Srednje teški simptomi, oslabljen apetiti i povremeno mučnina	Povremeno povraćanje ili srednji oblik gastrointestinalnih simptoma	Učestala dijareja ili povraćanje ili ozbiljna anoreksija

4. Funkcionalni kapacitet :

	0	1	2	3
4	Očuvan funkcionalni kapacitet	Povremene teškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti	Nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti	Bolesnik je u invalidskim kolicima ili je nepokretan

5. Komorbiditeti, uključujući i dužinu trajanja hemodializnog liječenja:

	0	1	2	3
5	Na dijalizi <1 godine i bez komorbiditeta	Na dijalizi 1-4 godine ili blagi komorbiditeti (isključujući MCC).	Dijaliza >4 godine, ili srednji komorbiditeti (isključujući jedan MCC)	Bilo koji ozbiljni, multipli komorbiditet (2 ili više MCC)

(B) Fizikalni pregled

6. Smanjene rezerve masnog i subkutanog tkiva (područje ispod očiju, tricepsi, bicepsi, grudi)

	0	1	2	3
6	Normalno bez promjene	Blagi gubitak	Srednji gubitak	Teški gubitak

7. Znaci gubitka mišićnog tkiva (klavikula, skapula, rebra, kvadricepsi, koljeno, interkostalni prostori):

	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
7	Normalno, bez promjene	Blagi gubitak	Srednji gubitak	Teški gubitak

(C) 8. Indeks tjelesne mase:.

	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
8	$\text{BMI} \geq 20 \text{ kg/m}^2$	$\text{BMI } 18 - 19.99 \text{ kg/m}^2$	$\text{BMI } 16 - 17.99 \text{ kg/m}^2$	$\text{BMI} < 16 \text{ kg/m}^2$

(D) Laboratorijski parametri:

9. Albumin u serumu

	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
9	$\text{Albumin} \geq 4.0 \text{ g/dL}$	$\text{Albumin } 3.5 - 3.9 \text{ g/dL}$	$\text{Albumin } 3.0 - 3.4 \text{ g/dL}$	$\text{Albumin} < 3.0 \text{ g/dL}$

10. TIBC ili transferin u serumu

	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
10	$\text{TIBC} \geq 250 \text{ mg/dL}$ $\text{Transferin} > 200 \text{ mg/dL}$	$\text{TIBC } 200 - 249 \text{ mg/dL}$ $\text{Transferin } 170 - 200 \text{ mg/dL}$	$\text{TIBC } 150 - 199 \text{ mg/dL}$ $\text{Transferin } 150 - 169 \text{ mg/dL}$	$\text{TIBC} < 150 \text{ mg/dL}$ $\text{Transferin} < 150 \text{ mg/dL}$

*MCC (Glavna komorbidna stanja): uključujući srčanu insuficijenciju III i IV, AIDS, neurološke sekvele, teški oblik kornarne bolesti, maligniteti

SPISAK SKRAĆENICA

MICS- kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije (malnutrition inflammation complex syndrome)

MIS- skor malnutricije i inflamacije (malnutrition inflammation score)

PEM- proteinsko energetska malnutricija

HD- hemodijaliza

Kt/V – indeks adekvatnosti hemodijelize (single pool index)

OCM- modul za neprekidno praćenje klirensa (online clearens monitoring)

URR- stepen smanjenja uree (urea reduction ratio)

STT- suva tjelesna težina

CCi- Charlson indeks komorbiditeta (Charlson index comorbidity)

TA- krvni pritisak

CRP- C reaktivni protein

iPTH- intaktni paratiroidni hormon

HDL- lipoprotein visoke gustine (high density lipoprotein)

LDL- low density lipoprotein

TIBC cjelokupni kapacitet transferina za vezivanje željeza (total iron binding capacity)

BMI- indeks tjelesne mase (body mass index)

LTI – indeks missićnog tkiva (lean tissue index)

FTI- indeks masnog tkiva (fat tissue index)

Ob- leptinski receptor

AgRp- agouti related protein

POMC- propiomelanokortin

αMSH- alfa melanocitni stimulirajući hormon

CART- cocaine and amphetamine regulated transcript

GLP-1- glukagonu sličan peptid 1 (glukagon like peptid 1)

TRH- tirozin oslobađajući hormon

TSH- tireotropni hormon

GnRH- gonadotropni oslobađajući hormon

LH- luteinzirajući hormon

FSH- folikostimulirajući hormon

IL-6- interleukin 6

TNF- α - faktor nekroze tumora α (tumor necrosis factor- α)

CD4 T+- T pomoćnički limfociti

HIV- virus humane imunodeficijencije

FDA- Agencija za hranu i lijekove (Food and Drugs Agency)

TGF- transformišući faktor rasta

NPY- neuropeptid Y

IC4-RP- melanokortkotropni receptor

DEXA- X zračna apsorpciometrija dvojne energije

BIOGRAFIJA

Ivona Risović rođena je 11.10.1979. godine u Banjoj Luci. Osnovnu i srednju Medicinsku školu završila je u Banjoj Luci. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci završila je 2005. godine. 2012. godine položila je specijalistički ispit iz interne medicine s odličnim uspjehom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci i stekla zvanje - specijalista interne medicine. Magistarski rad pod nazivom „Procjena bubrežne funkcije kod oboljelih od *diabetes mellitus* tipa 2 određivanjem nivoa cistatina C u serumu“ odbranila je 18.02.2013. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. U periodu od marta 2006. godine do septembra 2007. godine radila je kao stručni saradnik u farmaceutskoj kompaniji Pfizer H.C.P. Corporation. Od septembra 2007. godine zaposlena je u Internacionalnom dijaliza centru. Član je Udruženja endokrinologa i nefrologa Republike Srpske. Autor je i koautor više stručnih i naučnih radova, objavljenih u časopisima, prezentovanih na međunarodnim i domaćim kongresima i stručnim skupovima. Autor je poglavlja naučne monografije Medicinskog fakulteta u Banja Luci. Udata je i majka dvoje djece. Govori engleski, njemački i ruski jezik.

Прилог 3.

Изјава 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је
докторска
дисертација

Наслов рада Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи

Наслов рада на енглеском језику The importance of leptin in predicting malnutrition inf1ammation syndrome in chronic hemodialysis patients

Да је резултат сопственог истраживачког рада,

Еда докторска дисертација, у целини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,

Да да су резултати коректно наведени и

Да да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта

У Бањој Луци, дана 21.08.2017. године



Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој
Луци да докторску дисертацију учини јавно
доступном

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом
Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на
хроничној хемодијализи која је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

Докторску дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном
за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци
могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне
заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

С Ауторство

С Ауторство — некомерцијално

С Ауторство — некомерцијално — без прераде

Ауторство — некомерцијално — дијелити под истим условима

С Ауторство — без прераде

С Ауторство — дијелити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на
полеђини листа).

Потпис докторанта

У Бањој Луци, дана 21.08.2017. године



ТИПОВИ ЛИЦЕНЦИ КРЕАТИВНЕ ЗАЈЕДНИЦЕ

Ауторство (CC BY)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

Ауторство - некомерцијално (CC BY-NC)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела.

Ауторство - некомерцијално - без прерада (CC BY-NC-ND)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, без промјена, преобликовања или употребе дјела у свом дијелу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дјела.

Ауторство - некомерцијално - дијелити под истим условима (CC BY-NC-SA)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дијела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела и прерада

Ауторство - без прерада (CC BY-ND)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, без промјена, преобликовања или употребе дјела у свом дјелу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дјела.

Ауторство - дијелити под истим условима (CC BY-SA)

Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дјела и прерада. Слична је софтверским лиценцима, односно лиценцима отвореног кода.

Напомена: Овај текст није саставни дио изјаве аутора.

Више информација на линку: <http://creativecommons.org.rs/>

Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора Ивона Рисовић

Наслов рада Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи

Ментор Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

Потпис докторанта

У Бањој Луци, дана 21.08.2017. године