

Utjecaj debljine na dozu lijekova koji stimuliraju eritropoezu u bolesnika liječenih hemodijalizom

Marczi, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:075650>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Andrea Marczy

UTJECAJ DEBLJINE NA DOZU
LIJEKOVA KOJI STIMULIRAJU
ERITROPOEZU U BOLESNIKA
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

Diplomski rad

Osijek, 2020.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Andrea Marci

**UTJECAJ DEBLJINE NA DOZU
LIJEKOVA KOJI STIMULIRAJU
ERITROPOEZU U BOLESNIKA
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren na Klinici za unutarnje bolesti na Zavodu za nefrologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Rad ima 29 lista, 7 tablica i 3 slike.

SADRŽAJ:

1. Popis kratica	II
2. UVOD	1
2.1 Debljina	1
2.2 Mehanizam nastanka KBB-a u debelih HD bolesnika.....	2
2.3 Anemija	3
2.4 Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu	4
2.5 Pojam “reverzne epidemiologije”	4
3. HIPOTEZA	6
4. CILJEVI	7
5. ISPITANICI I METODE	8
5.1 Ustroj studije	8
5.2 Ispitanici	8
5.3 Metode.....	8
5.4 Statističke metode	9
6. REZULTATI	10
7. RASPRAVA	16
8. ZAKLJUČAK	20
9. SAŽETAK	21
10. SUMMARY	22
11. LITERATURA	23
12. ŽIVOTOPIS	29

1. Popis kratica

ERI – indeks rezistencije na eritropoetin (prema engl. *erythropoetin resistance index*)

ESA – lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (prema engl. *erythropoetin stimulating agents*)

HD bolesnici – bolesnici liječeni hemodijalizom

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

TSAT – indeks saturacije transferina (prema engl. *transferin saturation*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (prema engl. *World Health Organization*)

2. UVOD

Debljina se smatra epidemijom 21. stoljeća te spada u jedan od rizičnih čimbenika za razvoj kronične bubrežne bolesti (KBB). Zbog povećane tjelesne mase povećani su metabolički zahtjevi organizma te, u sklopu kompenzacije, dolazi do povećanja intraglomerularnog tlaka koji uzrokuje oštećenje bubrežne strukture i dovodi do postupnog nastanka KBB-a. Iako debljina spada u rizične čimbenike za razvoj KBB-a, u bolesnika liječenih hemodijalizom (HD bolesnici) ona može imati protektivan učinak. Fenomen zvan “reverzna epidemiologija” ili “paradoks debljine” primijećen je u starijih bolesnika i bolesnika u kroničnim stadijima KBB-a te zatajenja srca, a on pretpostavlja da povećan indeks tjelesne mase (ITM), povišena razina kolesterola i viši arterijski tlak dovode do smanjenja rizika od smrti u navedenih bolesnika (1). HD bolesnici podliježu brojnim metaboličkim i prehrambenim poremećajima tijekom liječenja hemodijalizom što dovodi do kronične i trajne negativne ravnoteže hranjivih sastojaka (2). Zbog adekvatne prehrane, debeli HD bolesnici imaju zaštitu od katabolizma za vrijeme hemodijalize. Studije su uočile da debeli HD bolesnici imaju bolje ishode liječenja na hemodijalizi (3, 4). Kako anemija često prati HD bolesnike te je povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom HD bolesnika (5), potrebno je istražiti kako debljina utječe na liječenje anemije u HD bolesnika.

2.1 Debljina

Debljina označava povećanje tjelesne mase uzrokovano prekomjernim nakupljanjem masti u organizmu. Prevalencija debljine u svijetu je sve veća te se ubraja u vodeće bolesti današnjice. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016. godine 1.9 milijardi ljudi ima prekomjernu tjelesnu masu, a njih 650 milijuna je debelo. Kako raste broj debelih u općoj populaciji, tako raste i u populaciji HD bolesnika (3). Debljinu definiramo prema ITM-u koji se izračunava kao omjer tjelesne mase izražene u kilogramima i tjelesne visine izražene u metrima kvadratnim ($ITM = kg/m^2$). $ITM \geq 25 kg/m^2$ smatra se prekomjernom tjelesnom masom, dok se $ITM \geq 30 kg/m^2$ smatra debljinom. Nedostatak ITM-a je činjenica da se prilikom računanja ne uzima u obzir koliki udio tjelesne mase osobe čini mišićna masa, odnosno masa masnog tkiva.

Tablica 1. Klasifikacija tjelesne mase prema indeksu tjelesne mase*

Indeks tjelesne mase (kg/m²)	KLASIFIKACIJA
<18.5	Pothranjenost
18.5 – 24.9	Normalna tjelesna masa
25.0 – 29.9	Prekomjerna tjelesna masa
30.0 – 34.9	Debljina klasa I
35.0 – 39.9	Debljina klasa II
>40.0	Debljina klasa III

*Modificirano prema NIH, Clinical guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Public Health Service, 1998.

Većina slučajeva debljine posljedica je nedovoljnog kretanja i prekomjernog unosa kalorija. Vrlo mali postotak debljine uzrokovan je metaboličkim, psihološkim ili okolišnim odrednicama. Debljina je povezana s nizom potencijalno opasnih zdravstvenih komplikacija koje uključuju: arterijsku hipertenziju, šećernu bolest tipa 2, aterosklerozu, koronarne bolesti arterija, moždani udar, osteoartritis, apneju i novotvorine (3, 6), a prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema, definirana je kao bolest pod šifrom E66 – pretilost (7). U Hrvatskoj udio debelih odraslih čini 18,7%, dok prekomjernu tjelesnu masu ima 38,7% odraslog stanovništva (6).

2.2 Mehanizam nastanka KBB-a u debelih HD bolesnika

Patofiziologija debljine je kompleksna te uključuje brojne čimbenike, iako njeni točni mehanizmi još nisu poznati. Debljina indirektno utječe na razvoj KBB-a jer spada u rizične čimbenike za razvoj arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i ateroskleroze. Pretpostavlja se da debljina djeluje i direktno na razvoj KBB-a. Debljina uzrokuje alteracije u bubrežnoj hemodinamici (3). Debljina dovodi do povećanja metaboličkih potreba bubrega koje uzrokuju glomerularnu hiperfiltraciju, hipertrofiju i hipertenziju koje dovode do povećanja filtracijske frakcije te zatim razvoja fokalne odnosno segmentalne glomeruloskleroze uz pojavu proteinurije (3, 8). Adipociti

sintetiziraju citokine, kao IL-6 i TNF- α (9), koji mogu utjecati na razvoj KBB-a. Također, adipociti sintetiziraju adipokine, kao leptin, koji su povezani s povećanjem oksidativnog stresa, inflamacijom, aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava i abnormalnim lipidnim metabolizmom (10) koji dovodi do ektopične lipidne akumulacije u bubregu (11).

2.3 Anemija

Anemija je česta u populaciji HD bolesnika. Anemiju WHO definira kao koncentraciju hemoglobina <130 g/L za odrasle muškarce i žene u menopauzi te koncentracije hemoglobina <120 g/L za žene u premenopauzi. Zbog anemije je onemogućen normalan dotok kisika tkivima te se stoga može manifestirati simptomima kao što su umor, slabost, bljedoća kože i sluznica, glavobolja, tahikardija, dispneja itd. Anemija u bolesnika s KBB-om je tipično izolirana normokromna i normocitna bez leukopenije i trombocitopenije (12). HD bolesnici razvijaju anemiju zbog manjka produkcije hormona eritropoetina iz bubrega, kraćeg života eritrocita, gubitka krvi tijekom hemodijalize te nedostatka željeza i vitamina B12 uslijed nedovoljnog unosa hranom (13). Mnogi čimbenici dovode do nastanka anemije, no smatra se da je deficijencija eritropoetina njen glavni uzrok. Anemija pogoršava ishod HD bolesnika i povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom (14). Zbog reduciranog prijenosa kisika aktiviraju se kompenzacijski mehanizmi, uključujući sistemsku vazodilataciju i povećan kardijalni output. Zbog kompenzacijskih mehanizama javljaju se komplikacije kao hipertrofija lijevog ventrikula, aritmije te zatajenje srca (15). Hemodijaliza doprinosi ispravku anemije koja nastaje uslijed KBB-a jer omogućuje uklanjanje molekula koje mogu inhibirati proces eritropoeze (16). Postupno smanjenje rezidualne funkcije bubrega u HD bolesnika dovodi do ranijeg nastupa anemije, malnutricije te upale u ovih bolesnika (17). Na razvoj anemije utječu komorbiditeti te stupanj KBB-a, stoga se svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Svakome bolesniku treba odrediti ciljnu razinu hemoglobina te započeti liječenje s najmanjom efektivnom dozom lijekova koji stimuliraju eritropoezu (ESA) koja podiže razinu hemoglobina.

Debeli HD bolesnici imaju druge komorbiditete koji mogu uzrokovati povećanje razine hemoglobina. Zbog činjenice da debeli češće obolijevaju od apneje, oni mogu razviti hipoksiju. Hipoksija zatim može potaknuti povećanu proizvodnju eritrocita, odnosno policitemiju (18).

Zbog navedenih razloga i adekvatne prehrane, debeli HD bolesnici uopće imaju manji rizik od razvijanja anemije (19).

2.4 Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu

ESA čini skupinu lijekova koji imaju ulogu u poticanju koštane srži na produkciju eritrocita. ESA su najvrjednije moderno otkriće u liječenju bolesnika s KBB-om. Prije ESA-e, anemija u HD bolesnika liječila se opetovanim transfuzijama, što je ugrožavalo kvalitetu života bolesnika s KBB-om uzrokujući sekundarno preopterećenje željezom te moguće infekcije (hepatitis B, hepatitis C) koje mogu utjecati na uspješnu transplantaciju (5, 20). ESA uzrokuju povećanje te normalizaciju razine hemoglobina i smanjuju rizik od mogućih kardiovaskularnih komplikacija (5). Kako bi stimulirali eritropoezu, ESA se vežu za isti receptor na eritroidnim prekursorskim stanicama u koštanoj srži (21). Doza ESA-e koju primaju HD bolesnici ovisi o njihovim pridruženim bolestima i zdravstvenom stanju, tjelesnoj masi i razini hemoglobina (22). ESA se primjenjuju subkutano ili intravenski tijekom hemodijalize. Postoji nekoliko tipova ESA-e: kratkodjelujući ESA u koje spadaju epoetin alfa (Procrit, Binocrit), epoetin beta (NeoRecormon) i epoetin zeta (Silapo, Retacrit) te dugodjelujući ESA koje čine darbepoetin alfa (Aranesp) i metoksi polietilenglikol-epoetin beta (Mircera) (23). Nema razlike u efikasnosti različitih tipova ESA-e, ali su studije pokazale da je dugogodišnje korištenje dugodjelujućih ESA povezano s lošijom kliničkom prognozom HD bolesnika (24). Prilikom liječenja bolesnika ESA-om potrebno je koristiti što manje efektivne doze. Povećavajući razine hemoglobina ESA uzrokuje povećanje arterijskog tlaka uslijed nastanka hipervolemije te stoga povećava rizik od nastanka moždanog infarkta (5, 25). Terapija ESA-om se indicira kada su razine hemoglobina u HD bolesnika ispod 90 g/L te se prema smjernicama *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* iz 2012. godine trebaju održavati između 100-115 g/L (26). Iako je kvaliteta života HD bolesnika poboljšana liječenjem ESA-om, studije su ukazale na toksičnost većih doza ESA te njihov utjecaj na mortalitet (5).

2.5 Pojam “reverzne epidemiologije”

HD bolesnici podliježu višestrukim metaboličkim i prehrambenim poremećajima što dovodi do kronične i trajne negativne ravnoteže hranjivih sastojaka. Katabolički učinci hemodijalize uz

anoreksiju dovode do neprimjerno povećanog bazalnog trošenja energije (27). Ovi se katabolički učinci odražavaju na dobro opisanom gubitku težine i potkožnog masnog tkiva tijekom vremena kod HD bolesnika (28). HD bolesnici su u stanju semi-starvacije koje uključuje smanjenu opskrbu hranjivim tvarima, povećane potrebe za hranjivim tvarima i promijenjeni metabolizam (29).

Iako debljina ima negativan utjecaj na zdravlje, pothranjenost ima veći utjecaj na mortalitet djelujući u kraćem vremenu, nego što debljina ima dugoročno (30). Debeli HD bolesnici imaju prednosti nad pothranjenim HD bolesnicima. Debeli imaju veću koncentraciju lipoproteina, što suzbija učinke cirkulirajućih toksina, a uz povećanu količinu masnog tkiva imaju i povećanu količinu mišićnog tkiva što im daje dodatnu zaštitu za vrijeme katabolizma. Paradoks debljine može se objasniti time što debeli uživaju hemodinamsku stabilnost, protektivan učinak lipoproteina na endotoksine, sekvestraciju uremijskih toksina u masnom tkivu, antioksidativan učinak mišićnog tkiva te protektivan citokinski profil (30).

Pothranjenost HD bolesnika jedan je od glavnih uzroka rezistencije na liječenje ESA-om i anemije, povećanog rizika od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti, smanjenja kvalitete života te povećanja mortaliteta. Bolje liječenje anemije i pothranjenosti HD bolesnika može utjecati na bolje preživljenje HD bolesnika (30, 31).

3. HIPOTEZA

Pretpostavka je da debljina pozitivno utječe na preživljenje bolesnika na hemodijalizi zbog boljeg učinka liječenja anemije odnosno bolje kontrole anemije.

4. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su ispitati utjecaj debljine na liječenje anemije u bolesnika na hemodijalizi.

Ciljevi uključuju:

1. ispitati prevalenciju debljine u HD bolesnika
2. ispitati postoji li razlika u uzrocima KBB-a između debelih i bolesnika koji nisu debeli
3. ispitati postoji li razlika u tjednim dozama ESA-e koje primaju debeli i bolesnici koji nisu debeli
4. ispitati razlike u adekvatnosti liječenja anemije između debelih i bolesnika koji nisu debeli.

5. ISPITANICI I METODE

5.1 Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija (32).

5.2 Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćen 121 bolesnik liječen hemodijalizom u Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom šestomjesečnog praćenja.

Isključni kriteriji su:

1. bolesnici s amputiranim ekstremitetima
2. bolesnici kod kojih nisu dostupni svi podatci
3. bolesnici koji se ne liječe hemodijalizom duže od 6 mjeseci.

5.3 Metode

Podatci o oboljelima uzeti su iz povijesti bolesti pojedinog bolesnika, a to su:

1. demografski podatci (spol, dob)
2. osnovna bubrežna bolest koja je uzrokovala KBB
3. trajanje liječenja HD bolesnika
4. antropološki podatci (tjelesna masa, visina)
5. laboratorijski podatci vezani uz liječenje anemije (razina hemoglobina, feritina, indeks saturacije transferina (TSAT))
6. prosječna doza ESA i željeza tijekom 6 mjeseci liječenja.

Debljinu definiramo prema ITM-u koji se izračunava kao omjer tjelesne mase izražene u kilogramima i tjelesne visine izražene u metrima kvadratnim ($ITM = kg/m^2$).

Podatci su se uspoređivali između skupine HD bolesnika koji su debeli ($ITM \geq 30 kg/m^2$) i koji nisu ($ITM < 30 kg/m^2$). Podjela ITM-a po subgrupama: pothranjeni ($ITM < 18,5 kg/m^2$), normalna tjelesna masa ($ITM 18,5 - 24,9 kg/m^2$), prekomjerna tjelesna masa ($ITM 25,0 - 29,9 kg/m^2$) i prvi, drugi i treći stupanj debljine ($ITM 30,0 - 34,9 kg/m^2$, $35,0 - 39,9 kg/m^2$, $>40 kg/m^2$).

Uspješnije liječenje anemije podrazumijevalo je adekvatan status željeza i dostignuće ciljne razine hemoglobina koja iznosi 100 - 115 g/L prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine. Adekvatan status željeza podrazumijeva serumsku razinu feritina veću od 200 $\mu g/L$ i vrijednost TSAT-a veću od 20%. Doze ESA-e prikazuju se kao IU/tjedno pri čemu su se doze darbepoetin alfa kovertirale ($\mu g/tjedno \times 200$) (33). Indeksom rezistencije na eritropoetin (ERI) procjenjivao se odgovor HD bolesnika na terapiju ESA-om. ERI se izračunava kao prosječna tjedna doza ESA-e po kg tjelesne mase podijeljena s prosječnom razinom hemoglobina ($ERI = [ESA/kg/Hb]$).

5.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitney U testom (34). Za usporedbu vrijednosti među više različitih grupa podataka koristio se Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

6. REZULTATI

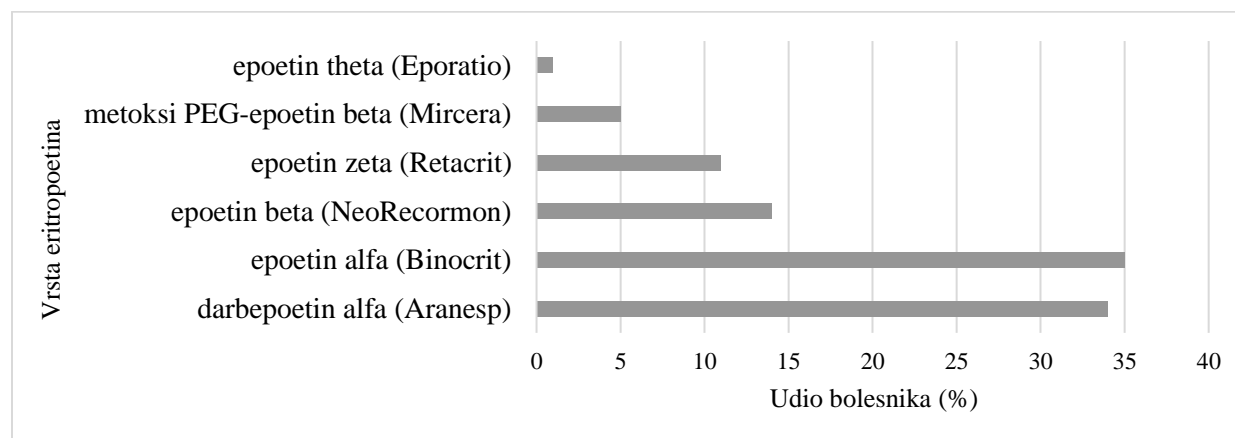
Od 121 bolesnika 35,5% bilo je ženskog, a 64,5% muškog spola. Od ukupnog broja bolesnika njih 27,3% bilo je debelo. Prosječan ITM iznosio je 25,2 kg/m² (raspona od 15,5 do 43,6). Srednje trajanje liječenja hemodijalizom bilo je 36 mjeseci. Prosječna dob bolesnika bila je 68 godina (raspona od 20 do 91).

Skupina debelih bolesnika i bolesnika koji nisu debeli nije se razlikovala u dobi ni u trajanju liječenja hemodijalizom. Nije bilo značajne razlike u prisutnosti debljine između spolova ($p=0,33$, χ^2 test). U populaciji HD bolesnika 33% žena je debelo i 24% muškaraca, bez statistički značajne razlike (Tablica 2.). Preferirani ESA bili su epoetin alfa (Binocrit), koji je primalo 35,5% bolesnika, i darbepoetin alfa koji je primalo 33,9% bolesnika (Slika 1.).

Tablica 2. Osnovne karakteristike debelih i bolesnika koji nisu debeli

	ITM [‡] ≥ 30 kg/m ² (n = 33)	ITM < 30 kg/m ² (n = 88)	<i>P</i>
Dob	67 (62 – 72)	70 (58 – 79)	0,65*
Duljina trajanja hemodijalize (mjeseci)	38 (22 – 87)	36 (16 – 75)	0,50*
Spol			
muškarci	19 (57,6)	59 (67)	0,33 [†]
žene	14 (42,4)	29 (33)	

*Mann Whitney U test; [†] χ^2 test; [‡] indeks tjelesne mase



Slika 1. Udio bolesnika prema vrsti eritropoetina koje primaju

Osnovna bubrežna bolest kod 29% bolesnika bila je arterijska hipertenzija, zatim slijedi šećerna bolest u 23% bolesnika te glomerulonefritis u 19% bolesnika. Uzroci KBB-a između debelih i bolesnika koji nisu debeli nisu se statistički značajno razlikovali (Tablica 3.).

Tablica 3. Uzroci kronične bubrežne bolesti debelih i bolesnika koji nisu debeli

Uzroci kronične bubrežne bolesti	ITM [†] ≥ 30 kg/m ² (n = 33)	ITM < 30 kg/m ² (n = 88)	P*
Arterijska hipertenzija	12 (36,4)	23 (26,1)	0,27
Šećerna bolest	6 (18,2)	22 (25)	0,48
Glomerulonefritis	5 (15,1)	18 (20,5)	0,61
Policistični bubrezi	4 (12,1)	9 (10,2)	0,75
Opstruktivna uropatija	3 (9,1)	9 (10,2)	>0,99
Kronični intersticijski nefritis	0	2 (2,3)	>0,99
Ostali uzroci	3 (9,1)	5 (5,7)	0,68

*Fisherov egzaktni test; [†]ITM - indeks tjelesne mase

Većina promatranih parametara anemije ne razlikuju se između debelih bolesnika i bolesnika koji nisu pretili, osim TSAT-a i doze ESA-e (IU/kg/tjedno). Medijan TSAT-a u debelih bolesnika iznosio je manje (25%) nego u bolesnika koji nisu debeli (30%), što je statistički značajno ($p = 0,04$). Medijan doze ESA (IU/kg/tjedno) iznosi manje u debelih (45 IU/kg/tjedno) nego kod bolesnika koji nisu debeli (65 IU/kg/tjedno) što je statistički značajno ($p = 0,05$). Uspješno liječenje anemije provodi se u 63,6% debelih bolesnika i 56,8% bolesnika koji nisu debeli bez statistički značajne razlike ($p = 0.50$) (Tablica 4.).

Tablica 4. Parametri anemije u debelih i bolesnika koji nisu debeli

Parametri anemije u bolesnika	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	ITM ≥ 30 kg/m ² (n = 33)	ITM < 30 kg/m ² (n = 88)	
hemoglobin (g/L)	108,8 (105,7 – 110,8)	108,7 (104,0 – 112,4)	0,82
feritin (μ g/L)	469,2 (311,4 – 696,8)	485,4 (358,5 – 630,9)	0,89
saturacija transferina (%)	25 (21 - 32)	30 (22 – 40)	0,04
doza željeza (mg/tjedno)	62,5 (62,5 – 70,3)	62,5 (42,3-62,5)	0,30
doza ESA [‡] (IU/tjedno)	4000 (3320 – 7200)	4000 (3000 - 6000)	0,45
doza ESA [‡] (IU/kg/tjedno)	45 (30 – 93)	65 (46 - 92)	0,05
indeks rezistencije na eritropoetin (IU/kg/g/dL)	4,0 (2,7-8,5)	5,9 (4,4 – 8,4)	0,06
bolesnici s ciljnom razinom hemoglobina (100–115 g/L) [n (%)]	28 (84,8)	63 (71,6)	0,13 [†]
bolesnici s adekvatnim statusom željeza (saturacija transferina>20%, feritin>200 μ g/L) [n (%)]	24 (72,7)	67 (76,1)	0,70 [†]
bolesnici s ciljnom razinom hemoglobina i adekvatnim statusom željeza – uspješno liječeni bolesnici [n (%)]	21 (63,6)	50 (56,8)	0,50 [†]

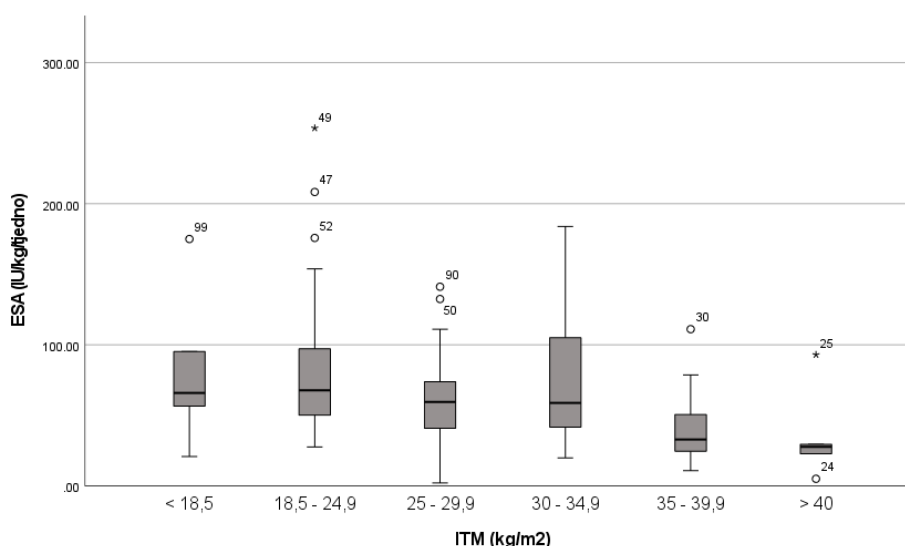
*Mann Whitney U test; [†] χ^2 test; [‡] ESA - lijekovi koji stimuliraju eritropoezu, ITM – indeks tjelesne mase

Bolesnici su bili podijeljeni u ITM subgrupe: pothranjeni ($ITM < 18,5 \text{ kg/m}^2$), normalna tjelesna masa ($ITM 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), prekomjerna tjelesna masa ($ITM 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) i prvi, drugi i treći stupanj debljine ($ITM 30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$, $35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$ i $>40 \text{ kg/m}^2$) te su se uspoređivale vrijednosti ERI, hemoglobina i doze ESA (IU/kg/tjedno) među subgrupama. Uočena je statistički značajna razlika ($p = 0,02$, Kruskal Wallisov test) u dozama ESA-e (IU/kg/tjedno) među bolesnicima različitih subgrupa ITM-a. Doze ESA-e (IU/kg/tjedno) padaju porastom ITM-a u subgrupama bolesnika prvog, drugog i trećeg stupnja debljine (Tablica 5., slika 1.).

Tablica 5. Doze lijekova koji stimuliraju eritropoezu (IU/kg/tjedno) po subgrupama indeksa tjelesne mase

ITM [†] (kg/m^2)	n	Medijan (interkvartilni raspon)	Min - Max	P*
< 18,5	5	65,93 (56,6 – 95,2)	20,83 – 175,00	0,02
18,5 – 24,9	55	67,80 (50,2 – 97,2)	27,59 – 253,62	
25,0 – 29,9	28	59,53 (41,1 – 73,7)	2,07 – 141,18	
30,0 – 34,9	19	49,10 (41,0 – 97,8)	19,90 – 183,91	
35,0 – 39,9	9	32,89 (24,6 – 50,6)	10,87 – 111,11	
> 40	5	27,78 (22,8 – 29,5)	5,08 – 93,02	

*Kruskal Wallisov test; [†] ITM - indeks tjelesne mase



Slika 1. Doze lijekova koji stimuliraju eritropoezu (ESA) u IU/kg/tjedno između različitih subgrupa indeksa tjelesne mase (ITM). Medijan je označen središnjom linijom, granice kutije

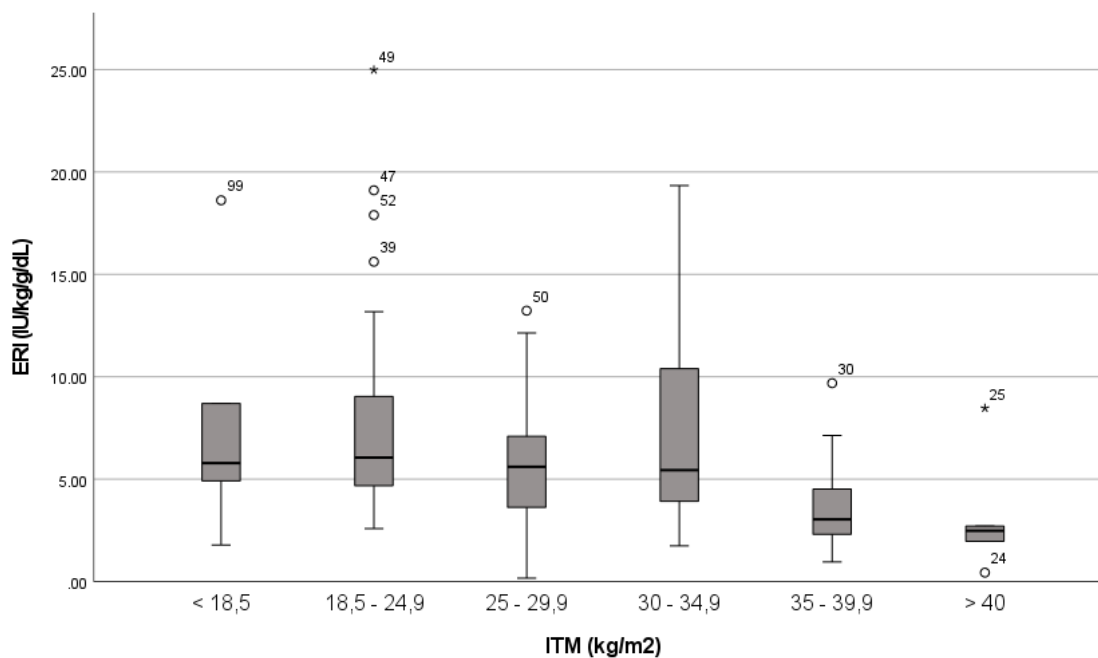
označavaju donju i gornju kvartilu, brkovi najmanju i najveću vrijednost, a kružići i zvjezdice stršeće vrijednosti.

Uočena je statistički značajna razlika ($p = 0,02$, Kruskal Wallisov test) vrijednosti ERI-ja između subgrupa ITM-a. Vrijednost ERI-ja padaju porastom ITM-a u subgrupama bolesnika prvog, drugog i trećeg stupnja debljine (Tablica 6., slika 2.).

Tablica 6. Vrijednosti indeksa rezistencije na eritropoetin prema subgrupama ITM-a

ITM (kg/m^2)	n	Medijan (interkvartilni raspon)	Min - Max	p^*
< 18,5	5	5,8 (4,9 – 8,7)	1,79 – 18,62	0,02
18,5 – 24,9	55	6,1 (4,7 – 9,0)	2,59 – 19,11	
25,0 – 29,9	28	5,6 (3,7 – 7,1)	0,17 – 13,23	
30,0 – 34,9	19	4,5 (2,3 – 4,5)	1,75 – 19,34	
35,0 – 39,9	9	3,0 (2,3 – 4,5)	0,96 – 9,69	
> 40	5	2,5 (2,0 – 2,7)	0,44 – 8,47	

*Kruskal Wallisov test; † ITM - indeks tjelesne mase



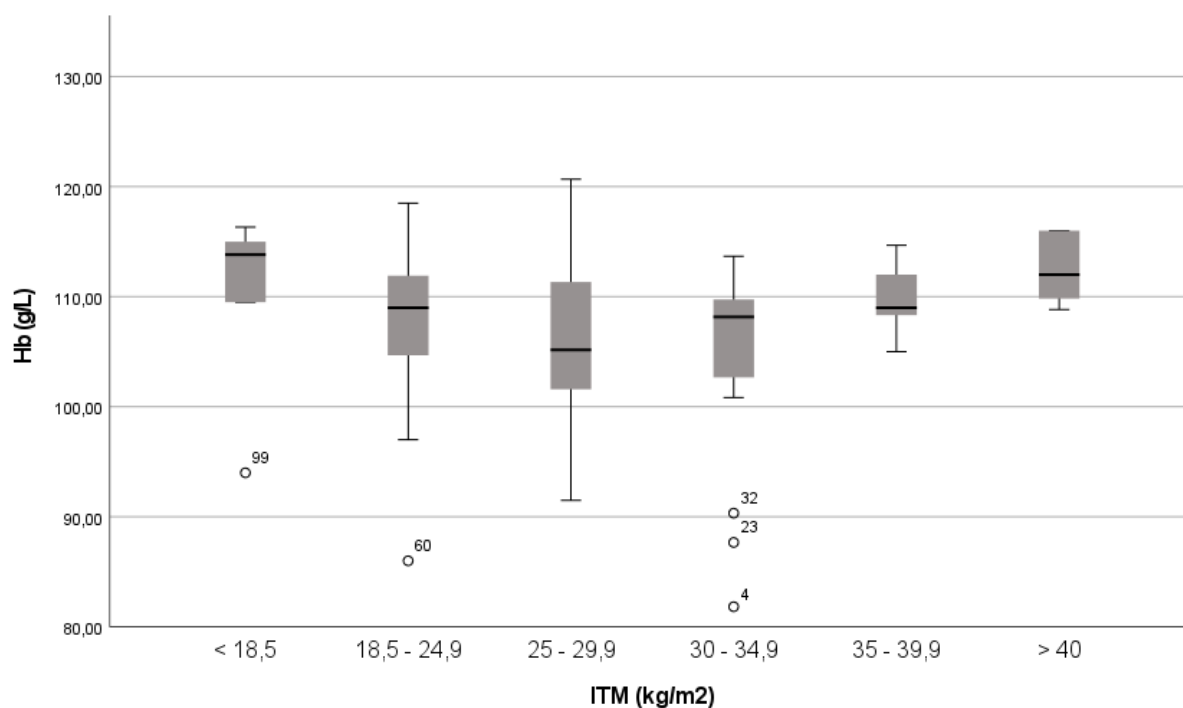
Slika 2. Indeks rezistencije na eritropoetin (ERI) prema subgrupama indeksa tjelesne mase (ITM)

Nije uočena statistička značajna razlika ($p = 0,10$, Kruskal Wallisov test) razine hemoglobina između subgrupa ITM-a.

Tablica 7. Razina hemoglobina prema subgrupama indeksa tjelesne mase

ITM [†] (kg/m ²)	n	Medijan (interkvartilni raspon)	Min - Max	p*
< 18,5	5	113,8 (109,5 – 115,0)	94,0 – 116,3	0,10
18,5 – 24,9	55	109,0 (105,7 – 111,9)	86,0 – 118,5	
25,0 – 29,9	28	105,2 (102,3 – 111,1)	91,5 – 120,7	
30,0 – 34,9	19	108,2 (102,7 – 109,7)	81,8 – 113,7	
35,0 – 39,9	9	109,0 (108,3 – 112,0)	105,0 – 114,7	
> 40	5	112,0 (109,8 – 116,0)	108,8 – 116,0	

*Kruskal Wallisov test; † ITM - indeks tjelesne mase



Slika 3. Razina hemoglobina (Hb) prema subgrupama indeksa tjelesne mase (ITM)

7. RASPRAVA

U istraživanje je uključen 121 bolesnik liječen hemodijalizom u Zavodu za nefrologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Prikupljeni su demografski i laboratorijski podatci vezani uz liječenje anemije te prosječne doze ESA-e i željeza tijekom šestomjesečnog liječenja. Studija je pokazala da nema razlike u adekvatnosti liječenja anemije između debelih i bolesnika koji nisu debeli.

Većina HD bolesnika u provedenoj studiji bila je muškog spola (64.5%). U egipatskom istraživanju 60.7% HD bolesnika bilo je muškog spola (35), dok u nizozemskom istraživanju muškarci čine 62% HD bolesnika (36). Slični su rezultati dobiveni u velikom istraživanju DOPPS-a, u kojem je sudjelovalo 206 374 HD bolesnika, od kojih je 59% HD bolesnika bilo muškog spola. Nije jasno zašto postoji razlika u prevalenciji liječenja hemodijalizom između spolova, no njeni uzroci mogu biti razlika u svijesti o bubrežnoj bolesti i skrbi o bolesniku, odnosno uzroci koji nadilaze biologiju (37).

Prema rezultatima provedenog istraživanja dobiven je uvid u prevalenciju debljine ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) u HD bolesnika koja iznosi 27,3%. U populaciji HD bolesnika 33% žena je debelo i 24% muškaraca, bez statistički značajne razlike. Prema podacima iz egipatskog istraživanja njihova populacija HD bolesnika imala je 22,6% debelih HD bolesnika, gdje su žene činile nešto veći broj u populaciji debelih HD bolesnika. 29% žena liječenih hemodijalizom je debelo za razliku od 18% muškaraca (35). U nizozemskom istraživanju 23% HD bolesnika je debelo (36). Rezultat potvrđuje da prevalencija pretilosti u istraživanjima odražava stanje u općoj populaciji.

Liječenje hemodijalizom produžuje životni vijek HD bolesnicima te se prosjek godina HD bolesnika u posljednjem desetljeću povećao. U provedenom istraživanju prosjek godina debelih HD bolesnika je 67 godina, a u bolesnika koji nisu debeli 70 godina, bez statistički značajne razlike. Sličan prosjek godina imaju HD bolesnici u Francuskoj gdje je prosjek godina HD bolesnika 71 godina (38), dok je u egipatskom istraživanju prosjek godina u debelih HD bolesnika 56 godina, a u bolesnika koji nisu debeli 52 godine (35). U Jordanu je prosjek godina HD bolesnika bio 49 godina. (39). Odstupanje u godinama u egipatskom i jordanskom istraživanju može se objasniti razlikama u rasnim, socijalnim, kulturološkim i ekonomskim čimbenicima, a ne medicinskim odnosno epidemiološkim razlozima.

Najčešća osnovna bubrežna bolest koja je dovela do KBB-a u skupini debelih i bolesnika koji nisu debeli bila je arterijska hipertenzija. Prevalencija arterijske hipertenzije u provedenoj studiji u debelih je 36,4%, a u bolesnika koji nisu debeli 26,1%, bez statistički značajne razlike među grupama. Šećerna bolest, kao drugi najčešći uzrok KBB-a u HD bolesnika, dijagnosticirana je u 18,2% debelih te 25% bolesnika koji nisu debeli (Tablica 3.). U Egiptu otprilike 52,4% debelih bolesnika ima dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju te 47,4% bolesnika koji nisu debeli. Prevalencija šećerne bolesti u debelih je 23,5%, a u bolesnika koji nisu debeli 22,4% (34). U Njemačkoj se hemodijalizom liječi 33% bolesnika zbog arterijske hipertenzije te 30% zbog šećerne bolesti (40). U provedenom istraživanju, kao i u njemačkom istraživanju (40, 41), postotak oboljelih od arterijske hipertenzije prati postotak u općoj populaciji, dok u egipatskom istraživanju ne. Može se pretpostaviti da se u Egiptu arterijska hipertenzija ne liječi na vrijeme te stoga mnogo veći broj bolesnika, kojima je kasno dijagnosticirana arterijska hipertenzija, zatim završi na hemodijalizi (42).

Zahvaljujući ESA-i HD bolesnici danas mogu dosegnuti ciljne razine hemoglobina, koje iznose 100 - 115 g/L prema smjernicama KDIGO-a. Ciljnu razinu hemoglobina postiglo je 84,8% debelih i 71,6% bolesnika koji nisu debeli, bez statistički značajne razlike. Ukupno 75% HD bolesnika u studiji ostvarilo je ciljnu razinu hemoglobina (Tablica 4.). U Ujedinjenom Kraljevstvu 85,6% HD bolesnika liječenjem je postiglo ciljnu razinu hemoglobina (43). U egipatskom istraživanju mnogo manji broj bolesnika dosegao je ciljnu razinu hemoglobina. Otprilike 27,3% debelih i 25,3% bolesnika koji nisu debeli dosegli su ciljnu razinu hemoglobina, odnosno ukupno 27% HD bolesnika (35). U Iranu su uočeni rezultati slični kao i u egipatskom istraživanju. Otprilike 55% HD bolesnika doseglo je ciljnu razinu hemoglobina (44). Razlike u rezultatima mogu se protumačiti tako što anemija u HD bolesnika može ići u prilog drugim ekološkim čimbenicima, kao što su različita prehrana, nešto veća prevalencija infektivnih bolesti (hepatitis B, hepatitis C) i niža razina zdravstvene skrbi u navedenim državama. Razine hemoglobina među subgrupama ITM-a nisu se razlikovale u provedenoj studiji (Tablica 7., slika 3.) ni u Egiptu (35).

Adekvatan status željeza, koji uključuje odgovarajuće razine TSAT-a i feritina, prediktor je rezistencije na liječenje ESA-om (45). Uočena je razlika u medijanu TSAT-a između debelih i bolesnika koji nisu debeli. Medijan TSAT-a u debelih iznosi 25%, a u bolesnika koji nisu debeli

30%, što je statistički značajno (Tablica 4.). U Egiptu medijan TSAT-a u debelih iznosi 26%, a u bolesnika koji nisu debeli 29%, bez statistički značajne razlike (35). Istraživanje u Japanu pretpostavilo je da skupina debelih HD bolesnika ima abnormalan status željeza zbog povećanog izlučivanja hepcidina-25 iz masnog tkiva, koji uzrokuje snižavanje razine željeza u krvi te povećava akumulaciju željeza uz smanjenu apsorpciju željeza iz prehrane, no uočeno je da abnormalan status željeza korelira s razinom KBB-a zatajenja, gdje su zbog kronične inflamacije u organizmu povećane razine hepcidina-25 (46). Razlike u vrijednostima TSAT-a mogu se pripisati činjenici da provedeno istraživanje ima puno manji uzorak nego egipatsko istraživanje. Razine feritina između grupa nisu se razlikovale u oba istraživanja. Adekvatan status željeza ostvarilo je 72,7% debelih HD bolesnika i 76,1% bolesnika koji nisu debeli, bez statistički značajne razlike (Tablica 4.). Lošiji rezultati u ostvarivanju adekvatnog statusa željeza uočeni su u egipatskom istraživanju gdje je 52,4% pretilih te 66,7% bolesnika koji nisu pretili liječenjem ostvarilo adekvatan status željeza. Razlike se mogu pripisati već navedenim ekološkim čimbenicima i nižoj razini zdravstvene skrbi.

Uspješno liječenje anemije ovisi o odgovoru bolesnika na terapiju ESA-om. Odgovor na terapiju je individualan te se procjenjuje je li bolesnik uspio postići ciljnu razinu hemoglobina te vrijednostima ERI-ja. U HD bolesnika medijan tjedne doze ESA-e i vrijednosti ERI-ja nije se statistički značajno razlikovao između debelih i bolesnika koji nisu debeli. Medijan tjedne doze ESA-e i u debelih i kod bolesnika koji nisu debeli iznosi 4000 IU/tjedno, ali gledajući dozu ESA-e po kg, debeli HD bolesnici primaju manje doze po kg (45 IU/kg/tjedno) nego bolesnici koji nisu debeli (65 IU/kg/tjedno), što je statistički značajno ($p = 0,05$). Medijan vrijednosti ERI-ja bio je nešto viši u bolesnika koji nisu debeli nego u debelih HD bolesnika, no ne statistički značajno. U Egiptu su uočili da debeli HD bolesnici primaju manje tjedne doze ESA-e, nego bolesnici koji nisu debeli te su vrijednosti ERI-ja u debelih HD bolesnika bile značajno manje (35). U španjolskom istraživanju povećanje ITM-a pratilo je smanjenje vrijednosti ERI-ja. Medijan ERI-ja u pothranjenih iznosio je $13,3 \pm 7,6$, a u debelih HD bolesnika $8,6 \pm 6,4$ IU/kg/tjedno/g/dL (47). Još jedno američko istraživanje povezalo je malnutrition-inflammation score (MIS) sa slabijim odgovorom na liječenje ESA-om (48).

Doze ESA-e po kg (IU/kg/tjedno) proučavane su po ITM subgrupama. Doze ESA-e po kg (IU/kg/tjedno) postupno su padale porastom ITM-a u subgrupama prvog, drugog i trećeg stupnja

debljine (Tablica 5., slika 1.). Uspoređujući vrijednosti ERI-ja po subgrupama ITM-a uočeno je da vrijednosti ERI-ja padaju porastom ITM-a u subgrupama bolesnika prvog, drugog i trećeg stupnja debljine (Tablica 6., slika 2.). Slični rezultati uočeni su i u egipatskom istraživanju gdje nije bilo razlike u dozama ESA-e po kg u skupinama pothranjenih bolesnika, bolesnika normalne tjelesna mase i bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, ali je uočen pad medijana doze ESA-e po kg (IU/kg/tjedno) porastom ITM-a u podgrupama prvog, drugog i trećeg stupnja debljine. Također, medijan vrijednosti ERI-ja se postupno smanjivao porastom ITM-a u subgrupama prvog, drugog i trećeg stupnja debljine (34). Iako bolesnici koji nisu debeli primaju veće doze ESA-e po kg/tjedno, nisu imali povećane razine hemoglobina te nije bilo značajne razlike u razinama hemoglobina među ITM subgrupama. (Tablica 7., slika 3.). Isti rezultati dobiveni su u egipatskom istraživanju (35).

To ukazuje da debeli primaju manje doze ESA-e po kg (IU/kg/tjedno) i imaju manje vrijednosti ERI-ja te se može zaključiti da debeli HD bolesnici imaju bolji odgovor na liječenje anemije manjom dozom ESA-e i time su u manjoj opasnosti od potencijalnih štetnih učinaka istih lijekova. U obje skupine bolesnika nije bilo razlike u adekvatnosti liječenja anemije, ali debeli HD bolesnici uspijevaju se liječiti manjom dozom ESA-e. Nizozemsko istraživanje uočilo je da pothranjeni stariji HD bolesnici te mlađi debeli HD bolesnici imaju veći rizik od smrti, nego bolesnici s normalnim ITM-om (36). Činjenica je da drugi rizični čimbenici, kao pothranjenost i infekcija, imaju veći utjecaj na smrtnost djelujući u kraćem vremenu nego debljina koja nema toliko značajan utjecaj na smrtnost u starijih HD bolesnika. Ove razlike u odgovoru na terapiju trebaju se još istražiti. Nedostatci ovog istraživanja uključuju već poznata ograničenja presječnih istraživanja. Konačne zaključke može donijeti prospektivno istraživanje većih skupina bolesnika uz praćenje navedenih parametara, ali i drugih čimbenika koji utječu na eritropoezu kao npr. pridružene bolesti, lijekovi, prehrana, itd.

8. ZAKLJUČAK

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj debljine na liječenje anemije u HD bolesnika.

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Prevalencija debljine u HD bolesnika iznosi 27,3%.
2. Nije dokazana statistička značajna razlika u uzrocima KBB-a između debelih i bolesnika koji nisu debeli.
3. Nije dokazana statistički značajna razlika u tjednim dozama ESA-e koje primaju debeli i bolesnici koji nisu debeli.
4. Nije dokazana statistički značajna razlika u adekvatnosti liječenja anemije između debelih i bolesnika koji nisu debeli.
5. Uočen je trend smanjenja doza ESA-e (IU/kg/tjedno) i vrijednosti ERI-ja u ITM subgrupama prvog, drugog i trećeg stupnja debljine ($p = 0,02$).

9. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj debljine na liječenje anemije u bolesnika na hemodijalizi.

Nacrt studije: Presječno istraživanje

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključen 121 bolesnik liječen hemodijalizom u Zavodu za nefrologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Prikupljeni su podatci vezani uz liječenje anemije te prosječne doze lijekova koji stimuliraju eritropoezu (ESA) i željeza tijekom šestomjesečnog liječenja. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: debeli čiji je indeks tjelesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ i bolesnici koji nisu debeli čiji je ITM $< 30 \text{ kg/m}^2$.

Rezultati: Prevalencija debljine u bolesnika liječenih dijalizom (HD bolesnici) iznosi 27,3%. Nije dokazana statistički značajna razlika u uzrocima kronične bubrežne bolesti (KBB) između debelih i bolesnika koji nisu debeli. Nije dokazana statistički značajna razlika u tjednim dozama ESA-e koje primaju debeli i bolesnici koji nisu debeli. Nije dokazana statistički značajna razlika u adekvatnosti liječenja anemije između debelih i bolesnika koji nisu debeli. Uočen je trend smanjenja doza ESA-e (IU/kg/tjedno) i vrijednosti indeksa rezistencije na eritropoetin u subgrupama ITM-a prvog, drugog i trećeg stupnja debljine ($p = 0,02$).

Zaključak: Pojavnost debljine u HD bolesnika prati pojavnost u općoj populaciji. Najčešće bolesti koje dovode do KBB-a u debelih i bolesnika koji nisu debeli su arterijska hipertenzija i šećerna bolest. Debeli bolesnici i bolesnici koji nisu debeli primaju jednake doze ESA-e tjedno. Adekvatno liječenje anemije koje podrazumijeva adekvatan status željeza i postizanje ciljnih razina hemoglobina primaju debeli i bolesnici koji nisu debeli, bez statistički značajne razlike.

Ključne riječi: anemija, debljina, hemodijaliza, lijekovi koji stimuliraju eritropoezu

10. SUMMARY

THE IMPACT OF OBESITY ON DOSE OF ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Research goal: The goal of this research is to investigate the impact of obesity on treatment of anemia in patients undergoing hemodialysis.

Study outline: cross-sectional study

Subjects and methods: The research included 121 patient undergoing hemodialysis treatment at the Department of Nephrology of the University Hospital Center Osijek. Data was collected about treatment of anemia and the average doses of erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and iron during six months of treatment. The patients were divided into two groups: obese patients, whose body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², and non-obese patients, whose BMI < 30 kg/m².

Results: The prevalence of dialysis-treated patients (HD patients) is 27.3%. No statistically significant difference was found regarding causes of chronic kidney disease (CKD) between obese and non-obese patients. No statistically significant difference was found in weekly ESA doses received by obese and non-obese patients. No statistically significant difference was found in anemia treatment adequacy between obese and non-obese patients. There was an observed trend of reduction of ESA doses (IU/kg/weekly) and values of the erythropoietin resistance index in BMI subgroups for first, second, and third levels of obesity ($p=0,02$).

Conclusion: The incidence of obesity in HD patients conforms to the incidence in general population. The most common diseases that lead to CKD in obese and non-obese patients are arterial hypertension and diabetes. Obese and non-obese patients receive the same weekly ESA doses. Adequate anemia treatment that entails adequate iron levels and achieving target hemoglobin levels is received by obese and non-obese patients, without a statistically significant difference.

Key words: anemia, obesity, hemodialysis, erythropoiesis-stimulating agents

11. LITERATURA

1. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H i sur. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 9. doi: 10.1016/j.jamda.2015.07.014. [Epub ahead of print]
2. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017 Feb 27;9(3):208. doi: 10.3390/nu9030208.
3. Stenvinkel P, Zoccali C, Alp Ikizler T. Obesity in CKD—What Should Nephrologists Know? *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct 10. doi: 10.1681/ASN.2013040330. [Epub ahead of print]
4. Rhee CM, Ahmadi SF, Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 May;25(3):208–16. doi: 10.1097/MNH.0000000000000212
5. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of Increased Mortality Risk with Erythropoietin Treatment to Higher Hemoglobin Targets. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct 17. doi: 10.2215/CJN.02380607. [Epub ahead of print]
6. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus*. 2018;27(1):7-13
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – deseta revizija, svezak 1. Marina Kuzman ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012 [pristupljeno 23.07.2020.] Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44081/1/9789241547666_hrv.pdf.
8. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Indian J Nephrol*. 2017;27(2):85-92. doi: 10.4103/ijn.IJN_61_17.
9. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M i sur. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia: the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005 Apr;67(4):1216–33. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x.

10. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol.* 2006 Jan 1;151:175–83. doi: 10.1159/000095328.
11. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Oct 27. doi: 10.1038/nrneph.2009.184. [Epub ahead of print]
12. Macdougall C. Anemia in Chronic Kidney Disease. U: Floege J, Johnson R, Feehally J, ur. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4 izd. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2010. str. 951-8.
13. Adamson JW, Eschbach JW. Erythropoietin for end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1998;339(9):625-7. doi: 10.1056/NEJM199808273390910.
14. Obrador GT, Pereira BJ. Anaemia of chronic kidney disease: an underrecognized and under-treated problem. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jan 1;17(Suppl 11):44-6. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_11.44
15. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, Friedman EA, Stein RA. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J.* 1992;124(2):424– 7. doi: 10.1016/0002-8703(92)90608-x.
16. Vigano SM, Di Filippo S, La Milia V, Pontoriero G, Locatelli F. Prospective randomized pilot study on the effects of two synthetic high-flux dialyzers on dialysis patient anemia. *Int J Artif Organs.* 2012 May;35(5):346-351. doi: 10.5301/ijao.5000101
17. Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MPC, Mazairac AHA, van den Dorpel MA, Nubé MJ, i sur. Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Feb;6(2):281-9. doi: 10.2215/CJN.04480510
18. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):185–92. doi: 10.1513/pats.200708-137MG.
19. Lee YG, Chang Y, Kang J, Koo DH, Lee SS, Ryu S, i sur. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study. *PLoS One [Internet].* 2019 May 6 [pristupljeno 23.07.2020.];14(5):e0216062. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.021606>

20. Pantelias K, Grapsa E. Management of Anemia on Hemodialysis. IntechOpen [Internet]. 2013 Feb 27 [pristupljeno 23.07.2020];17:315-16. doi: 10.5772/52399
21. Mohamed BA, Berns JS. Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. U: Nissenson AR, Fine RE, ur. Handbook of Dialysis Therapy. 5.izd. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 563.
22. Moist LM, Foley RN, Barrett BJ, Madore F, White CT, Klarenbach SW i sur. Clinical practice guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents. *Kidney Int Suppl.* 2008 Aug;(110):S12–S8. doi: 10.1038/ki.2008.270.
23. U.S. Food and Drug Administration. [Internet] Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp). 2017 Mar 3 [pristupljeno 23.07.2020.] Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-erythropoiesis-stimulating-agents-esa-epoetin-alfa-marketed-procrit-epogen-darbepoetin>.
24. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Apr 23. doi: 10.1681/ASN.2018101007. [Epub ahead of print]
25. Berns JS. Are there implications from the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy study for anemia management in dialysis patients? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Nov;19(6):567-72. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833c3cc7.
26. Banzi R, Gerardi C. WHO EML 2016 – 2017 - Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors) [Internet] WHO [pristupljeno 23.07.2020.] Dostupno na: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s10_erythropoietins_add.pdf?ua=1.
27. Alp Ikizler T, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM i sur. Hemodialysis stimulates muscle and whole-body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(1):E107 –16. doi: 10.1152/ajpendo.2002.282.1.E107.

28. Chazot C, Laurent G, Charra B, Blanc C, VoVan C, Jean G, i sur. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jan;16(1):61–9. doi: 10.1093/ndt/16.1.61.
29. Alp Ikizler T. Resolved: Being Fat Is Good for Dialysis Patients: The Godzilla Effect: Pro. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun;19(6):1059-64. doi: 10.1681/ASN.2007090983
30. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JLT i sur. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management. *Kidney Int Rep*. 2017 Feb 1. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009. [Epub ahead of print]
31. Kalantar-Zadeh K, Alp Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003 Nov;42(5):864–81. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016.
32. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
33. Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH i sur. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(Suppl 3):22–8. doi: 10.1093/ndt/16.suppl_3.22.
34. Ivanković D, i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
35. El-Kannishy GM, Megahed AF, Tawfik MM, El-Said G, Zakaria RT, Mohamed NA i sur. Obesity may be erythropoietin dose-saving in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Jun 30. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.148. [Epub ahead of print]
36. Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, Stijnen T, van Dijk S, Dekker FW i sur. Obesity and Mortality Risk among Younger Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan 5. doi: 10.2215/CJN.05700611. [Epub ahead of print]
37. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD i sur. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med* [Internet]. 2014 Oct 28 [pristupljeno 23.07.2020.];11(10):e1001750. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001750>
38. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2017. Réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN). Mathilde Lassalle, Cécile Couchoud, ur. [Internet] Saint-Denis: Agence

- de la biomédecine; 2017 [pristupljeno 23.07.2020]. Dostupno na: <https://www.francerein.org/files/France%20Rein/mediatheque/rapport-rein-2017.pdf>
39. Batiha A, Abdallah S, Maghaireh M, Awad Z, Al-Akash N, Batieneh A, i sur. Epidemiology and cost of haemodialysis in Jordan. *East Mediterr Health J.* 2007;13(3):654-663.
 40. Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni LR, Stengel B i sur. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(5): 803–810.
 41. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. *J Hum Hypertens.* 2014 Oct 2. doi: 10.1038/jhh.2014.82. [Epub ahead of print]
 42. Ibrahim MM, Rizk H, Appel LJ, el Aroussy W, Helmy S, Sharaf Y i sur. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Egypt Hypertension. Results from the Egyptain National Hypertension Project (NHP). *Hypertension.* 1995;26(6 pt 1):886–90. doi: 10.1161/01.hyp.26.6.886.
 43. Tomson CRV. Summary of findings in the 2009 UK Renal Registry Report. [Internet] UK Renal Registry [pristupljeno 23.07.2020]. Dostupno na: https://www.renalreg.org/wp-content/uploads/2014/09/Renal_Report2009-press.pdf
 44. Nafar M, Samavat S, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Anemia evaluation and erythropoietin dose requirement among hemodialysis patients: a multicenter study. *Iran J Kidney Dis.* 2017; 11(1):56–65.
 45. Kalantar-Zadeh K, Lee HG, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA i sur. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2009 Apr 1. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.040. [Epub ahead of print]
 46. Honda H, Ono K, Akizawa T, Nitta K, Hishida A. Association of adiposity with hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Nov 4. doi: 10.1007/s10157-017-1501-y. [Epub ahead of print]
 47. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int.* 2008 Dec;(111):S75-81. doi: 10.1038/ki.2008.523.

48. Rattanasompattikul M, Molnar ZM, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris CK i sur. Association of malnutrition–inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct 8. doi: 10.1093/ndt/gfs368. [Epub ahead of print]

12. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Andrea Marczy, studentica 6. godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

Datum i mjesto rođenja:

6. 12. 1995., Osijek

Kućna adresa:

Ulica Šandora Petefija 108, Osijek

Kontakt: 099/688-9661

ŠKOLOVANJE:

2002. – 2010. Osnovna škola "Retfala" Osijek

2010. – 2014. Srednja škola I. gimnazija Osijek

2014. – 2020. Medicinski fakultet Osijek, studij medicine