

Mogućnosti nutritivne intervencije u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi

Murić Begić, Mateja

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:658020>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Mateja Murić Begić
**Mogućnosti nutritivne intervencije u pacijenata
na kroničnoj hemodijalizi**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: (Poslijediplomski specijalistički studij Fitofarmacija s dijetoterapijom)

Mentor(i) rada: izv.prof.dr.sc. Dubravka Vitali Čepo

Specijalistički rad obranjen je dana 26.04.2021 u/na FBF-online, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Donatella Verbanac
2. izv.prof.dr.sc. Dubravka Vitali Čepo
3. doc.dr.sc. Darija Vranešić Bender

Rad ima 54 listova.

PREDGOVOR

Rad je teorijskog karaktera te je u svrhu istraživanja proveden pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi, u razdoblju 2010.-2020. godine. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka PubMed, Science Direct, Scopus i Cochrane Library. Izvor traženih podataka i istraživanja su bile i mrežne stranice relevantnih državnih institucija, stručnih udruženja te medicinske knjige. Ako nismo za neke ključne riječi uspjeli naći adekvatne podatke proširili smo pretraživanje na 1990. do 2010. godinu.

Osnovna hipoteza istraživanja je da edukacija pacijenata, individualizirani nutricionistički pristup, nutritivna suplementacija, adjuvantna farmakološka terapija i izbjegavanje klinički značajnih hrana-lijek interakcija mogu doprinijeti učinkovitijoj prevenciji PEM-a te na taj način spriječiti značajnu pothranjenost i mnogobrojne komplikacije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

SADRŽAJ

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| SAŽETAK..... | III |
| SUMMARY | III |
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. Bolest bubrega..... | 2 |
| 1.1.1. Građa i funkcija bubrega..... | 2 |
| 1.1.2. Kronična bubrežna bolest..... | 3 |
| 1.1.3. Epidemiologija, prevencija i liječenje kronične bubrežne bolesti..... | 8 |
| 1.1.4. Nadomještanje bubrežne funkcije..... | 9 |
| 1.1.5. Farmakoterapija bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti..... | 10 |
| 1.1.6. Proteinsko – energetska malnutricije... .. | 11 |
| 1.1.6.1. Etiologija proteinsko-energetske malnutricije..... | 13 |
| 1.1.6.2. Posljedica proteinsko-energetske malnutricije..... | 13 |
| 1.1.6.3. Epidemiologija proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti..... | 14 |
| 1.2. Adherencija..... | 15 |
| 1.3. Interakcije hrane i lijekova..... | 15 |
| 2. CIJLEVI RADA..... | 17 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 18 |
| 4. REZULTATI | 19 |
| 4.1 Procjena nutritivnog statusa pacijenata na hemodijalizi..... | |
| 4.2 Opće smjernice za prevenciju i liječenje proteinsko-energetske malnutricije u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti | |
| 4.3 Oralni nadomjesni pripravci, enteralna i parenteralna prehrana | |
| 4.4. Suplementacija vitaminima i mineralima pacijenata na hemodijalizi | |
| 4.4.1 status vitamina D u pacijenata na hemodijalizi | |
| 4.4.2 status vitamin K u pacijenata na hemodijalizi, | |
| 4.4.3 antioksidativni vitamini u pacijenata na hemodijalizi | |
| 4.4.4 status minerala u pacijenata na hemodijalizi, | |
| 4.4.5 liječenje anemije u pacijenata na dijalizi | |
| 4.5. Adherencija dijetoterapiji kod pacijenata na kroničnoj hemodijalizi | |
| 4.6. Interakcija lijekova i hrane u pacijenata sa kroničnom bolešću bubrega..... | 37 |
| 4.6.1 Antihipertenzivi i diuretici | |
| 4.3.2 Hipolipemici | |
| 4.3.3 Oralni antidijabetici | |
| 4.4.4 Vezači fosfata | |
| 5. RASPRAVA..... | 43 |
| 6. ZAKLJUČAK | 47 |
| 7. LITERATURA..... | 48 |
| 8. ŽIVOTOPIS | 53 |

SAŽETAK

U pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, posebno onih na hemodijalizi često se javlja proteinsko-energetska malnutricija koja povećava vjerojatnost pojave neželjenih kliničkih ishoda. Cilj ovog rada je dati sažet prikaz najnovijih smjernica za prehranu pacijenata na hemodijalizi, u smislu održavanja adekvatnog nutritivnog statusa, te istražiti važnost adherencije postojećim nutritivnim smjericama u kontekstu optimizacije ishoda liječenja. Istraživanje je provedeno pregledavanjem dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi (razdoblje 2010. - 2020.godine). Korištene su elektroničke bibliografske baze podataka te mrežne stranice relevantnih državnih institucija, stručnih udruženja.

Optimalni energetske unos za pacijente na hemodijalizi je 25-35 kcal/kg, a unos proteina 1,0 do 1,2 g/kg tjelesne mase. Uvođenje oralne i enteralne nadomjesne prehrane može biti korisno kod pojedinih skupina pacijenata. Neophodan je kontinuirani monitoring i nadomještanje mikronutrijenata po potrebi. Loša adherencija nutritivnim smjericama doprinosi pogoršanju proteinsko energetske malnutricije. Adekvatna edukacija pacijenata, ali i zdravstvenih djelatnika i drugih osoba koje skrbe za pacijenta neophodna je za poboljšanje adherencije pacijenata na hemodijalizi. Klinički značajne interakcija hrane i lijekova mogu imati negativan učinka na nutritivni status i ishode liječenja pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolesti. Predviđanje i izbjegavanje interakcija hrana-lijek doprinose spriječavanju proteinsko-energetske malnutricije te posredno utječu na smanjenje mortaliteta i morbiditeta u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti.

SUMMARY

Protein-energy malnutrition often occurs in patients with chronic kidney disease, especially those on hemodialysis, and it increases the likelihood of adverse clinical outcomes. The aim of this paper is to provide a summary of the latest guidelines for the nutrition of hemodialysis patients, in terms of maintaining adequate nutritional status, and to investigate the importance of adherence to existing nutritional guidelines in the context of optimizing treatment outcomes. The research was conducted by reviewing the available scientific and professional literature on the proposed topic (period 2010-2020). Electronic bibliographic databases and websites of relevant state institutions and professional associations were used.

The optimal energy intake for hemodialysis patients is 25-35 kcal/kg, and protein intake is set to 1.0 to 1.2 g / kg body weight. The introduction of oral and enteral nutritional supplementation may be beneficial in certain patient groups, particularly in terms of monitoring and preventing micronutrients deficiencies. Poor adherence to nutritional guidelines contributes to the exacerbation of protein-energy malnutrition. Adequate education of patients, but also of health professionals and other persons caring for the patient is necessary to improve the adherence of hemodialysis patients. Clinically significant food-drug interactions may have a negative effect on the nutritional status and treatment outcomes of patients with chronic kidney disease. Predicting and avoiding food-drug interactions contribute to the prevention of protein-energy malnutrition and indirectly reduce mortality and morbidity in patients with chronic kidney disease.

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Smanjenje bubrežne funkcije, a pogotovo potpuno zatajenje bubrega dovodi do poremećaja funkcije i oštećenja ostalih organa u organizmu, na prvom mjestu kardiovaskularnog sustava.

Kronična bolest bubrega (KBB), definirana je kao smanjenje bubrežne funkcije i/ili oštećenje strukture bubrega, važan je javno-zdravstveni problem (1). Prevencija bolesti i liječenje pacijenata s bubrežnom bolesti veliki je stručni i znanstveni izazov kako za liječnike tako i za ostale zdravstvene djelatnike. Medicinsko zbrinjavanje pacijenata s KBB ujedno je i veliki financijski izazov za zdravstvene sustave diljem svijeta uključujući i najbogatije zemlje.

Procjenjuje se da 10% odraslog stanovništva razvijenih zemalja ima KBB, a prema nekim epidemiološkim studijama u manje razvijenim zemljama broj bolesnika sa KBB je i veći. Obzirom na procjene da 10% odrasle populacije u svijetu ima neki stupanj KBB-a, može se pretpostaviti da do 300 000 osoba u Hrvatskoj ima određeni oblik bubrežne bolesti. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije, incidencija pojave novih pacijenata na dijalizi ili transplantaciji je oko 500, odnosno oko 4000 kroničnih bubrežnih bolesnika liječi se jednim od oblika nadomjesnog bubrežnog liječenja (2).

Nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom je skupo i predstavlja značajno opterećenje zdravstvenog sustava. U razvijenim zemljama su metode nadomještanja bubrežne funkcije dostupne većini bolesnika, dok su u manje razvijenim zemljama nažalost nedostupne za velik broj pacijenata. Prema podacima Eurotransplanta, organizacije koju čine 6 europskih zemalja, Hrvatska sigurno spada među najrazvijenije zemlje. U Hrvatskoj su tijekom 2019 učinjene 94 kadaverične transplantacije, a u prvim mjesecima 2020. godine, sve do pandemije SARS-CoV-2 virusom, učinjena je 61 kadaverična transplantacija (3).

Zbrinjavanje pacijenata sa KBB je vrlo složeno. Pored pravovremene dijagnostike od ključne je važnosti adekvatna medikamentozna terapija, a u kasnijem stupnju KBB-a odabir optimalne metode nadomještanja bubrežne funkcije. Kao važan aspekt liječenja, danas je prepoznata važnost adekvatnog provođenja odgovarajućih dijetetskih mjera, sukladno važećim smjernicama. Pridržavanje dijetetskim mjerama, koje se mijenjaju ovisno o stupnju bubrežnog oštećenja, izuzetno je važno jer doprinosi usporavanju progresije bubrežnog zatajenja kao i pojavi mnogobrojnih komplikacija.

Suradljivost pacijenata, kao i u mnogim drugim kroničnim bolestima, vrlo je važna za postizanje željenih učinaka liječenja. Pridržavanje medikamentozne i preporučene dijetoterapije tj. suradljivost (*engl. compliance*) odnosno ustrajnost (*engl. adherence*) pacijenata presudna je za prevenciju progresije KBB, prevenciju pojave komplikacija bolesti te neosporno doprinosi boljem preživljavanju pacijenata.

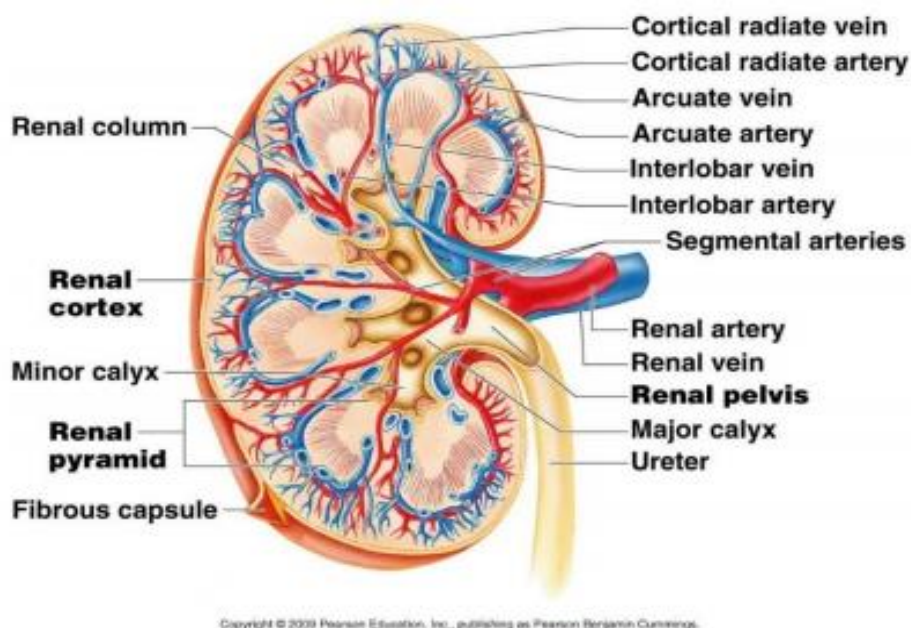
1.1. Bolest bubrega

1.1.1. Građa i funkcija bubrega

Bubreg ima značajnu egzokrinu, metaboličku i endokrinološku funkciju te sudjeluje u:

1. održavanju homeostaze tjelesnih tekućina;
2. održavanju koncentracije elektrolita, tj. sastava tjelesnih tekućina;
3. odstranjivanju „otpadnih“ tvari, tj. tvari unesenih hranom ili produkata metabolizma
4. sintezi i lučenju hormona: renina, eritropoetina i kalcitriola (aktivnog metabolita vitamina D) (4).

Bubrezi predstavljaju parni organ koji je smješten retroperitonealno i to uz stražnju trbušnu stjenku u visini prvog lumbalnog kralješka. Kod zdravog čovjeka svaki bubreg teži oko 150 grama, uzdužnog je promjera oko 10-12-cm te se može usporediti s veličinom stisnute šake. Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron (Slika 1). U svakom zdravom bubregu nalazi se oko milijun nefrona. U grubo, nefron se sastoji od dva dijela: glomerula i tubula. U ta dva dijela odvijaju se složeni, ali vrlo fino regulirani procesi filtracije, resorpcije i reapsorpcije, te sekrecije. U stanicama tubula se sintetiziraju ranije navedeni značajni hormoni: renin, eritropoetin i kalcitriol. Gubitak nefrona zbog bilo kojeg razloga je ireverzibilan (4).



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Slika 1. Anatomija bubrega i bubrežnih krvnih žila ([http://droualb.faculty.mjc.edu/.](http://droualb.faculty.mjc.edu/))

Potrebno je naglasiti kako je protok krvi kroz bubreg velik te iznosi približno 20% srčanog minutnog volumena, što odgovara protoku od 1200 ml/min. Bubrežnu opskrbu krvlju čine dvije kapilarne mreže, tj. glomerularna i peritubularna. Bubrežne arterije se granaju i to u interlobarne, arkuatne, interlobularne arterije, a na posljetku u aferentne arteriole. Krv u nefron ulazi kroz aferentnu arteriolu, nastavlja kroz glomerularnu kapilarnu mrežu te na kraju prolazi kroz eferentnu arteriolu (4).

1.1.2. Kronična bubrežna bolest

KDOQI (*engl. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) je 2002. godine objavila smjernice za definiciju i klasifikaciju KBB. Tada je KBB definirana kao oštećenje bubrega koje se manifestira ili patohistološkim promjenama ili nekim drugim biljekom oštećenja, najčešće albuminurijom i/ili ostalima: hematurijom, patološkim sedimentom, patološkim slikovnim prikazom, sa ili bez smanjene bubrežne funkcije, tj. glomerularnom filtracijom (GF) manjom od 60 ml/min. Već tada kao važan kriterij postavljanja dijagnoze bilo je trajanje navedenih

poremećaja najmanje 3 mjeseca. Dvije godine kasnije KDIGO inicijativa (*engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), globalna neprofitna udruga za ciljem unapređenja prevencije i liječenja bubrežnih bolesti, podržala je navedenu definiciju i klasifikaciju. Ista udruga je 2012. godine objavila nove smjernice i korigiranu definiciju KBB. Tako se KBB definira kao poremećaj u strukturi i/ili funkciji bubrega koji je prisutan dulje od tri mjeseca i ima značajne posljedice na zdravlje pojedinca. KBB predstavlja općeniti naziv za heterogenu skupinu bolesti koje utječu na strukturu i funkciju bubrega s varijabilnom kliničkom prezentacijom.

Racionalni pristup dijagnostici KBB uključuje istovremenu procjenu i praćenje bubrežne funkcije temeljem procjene glomerularne filtracije (*engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) te bubrežnog oštećenja, najčešće određivanjem albuminurije i/ili proteinurije. Smanjenje bubrežne funkcije, tj. eGFR za $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ te albuminurija izražena kao omjer koncentracije albumina i kreatinina u urinu ($> 3 \text{ mg/mmol}$) najvažniji su kriteriji za dijagnozu KBB. Ipak, ne smije se zaboraviti i ostale pokazatelje KBB kao što su npr. hematurija, patološki sediment urina, poremećaj koncentracije elektrolita kao pokazatelj tubuluranog oštećenja, nalaz biopsije bubrega, slikovni prikaz, npr. ultrazvuk bubrega, strukturnog oštećenja. Bez obzira na bubrežnu funkciju ili bilo kakav znak bubrežnog oštećenja, za svakog pacijenta sa presađenim bubregom smatra se da ima KBB (1).

Klasifikacija odnosno stupnjevanje KBB temelji se na dva laboratorijska parametra, albuminuriji i eGFR (tablica 1). U zadnje vrijeme neki autori predlažu kako uz navedeno u obzir treba uzeti i osnovnu bubrežnu bolest, odnosno CGA klasifikaciju (*engl. C cause, G eGFR category, A albuminuria category*) (1,5).

Tablica 1. Prikaz stadija KBB s obzirom na veličinu eGF i albuminuriju

| STADIJE S OBZIROM NA GF | GF (ml/min/1,73 m²) | OPIS |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Normalna ili visoka |
| G2 | 60 – 89 | Blago smanjena |
| G3a | 45 – 59 | Blago do umjereno smanjena |
| G3b | 30 – 44 | Umjereno do teško smanjena |
| G4 | 15 – 29 | Teško smanjena |
| G5 | < 15 | Zatajenje bubrežne funkcije |
| G5D | Dijaliza | D ukoliko je na dijalizi |
| STADIJ S OBZIROM NA ALBUMINURIJU | Albuminurija (mg/dan) | OPIS |
| A1 | < 30 | Normalna do blago povišena |
| A2 | 30 – 300 | Umjereno povišena |
| A3 | > 300 | Teško povišena |

Definicija i stupnjevanje značajno je kako u praćenju bolesti tako i u liječenju, prevenciji komplikacija i pravovremenog planiranja eventualnog nadomještanja bubrežne funkcije. Zbog toga je i napravljena prognostička mapa, tako zvana „*heat map*“ (Slika 2).

Upravo se pomoću nje bolesnici mogu svrstati u četiri kategorije rizika i to slijedeće:

1. Niski (zeleno)
2. Umjereni (žuto)
3. Visoki (narančasto)
4. Vrlo visoki (crveno)

| | | | | Kategorije albuminurije (mg/mmol) | | |
|--------------------------------------------------|-----|------------------------------|-------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | | A1 normalna do blaga < 3 | A2 umjerena 3–30 | A3 izrazita > 30 |
| Kategorije eGFR (mL/min/1,73 m ²) | G1 | normalna ili visoka | ≥ 90 | | | |
| | G2 | blago snižena | 60–89 | | | |
| | G3a | blago do umjereno snižena | 45–59 | | | |
| | G3b | umjereno do izrazito snižena | 30–44 | | | |
| | G4 | izrazito snižena | 15–29 | | | |
| | G5 | zatajenje bubrega | < 15 | | | |

Slika 2. Prognostička mapa (*heat mapa*) progresije KBB.

Zelena polja predstavljaju niski rizik (ako nema drugih biljega bolesti bubrega, bez KBB-a). Žuta polja predstavljaju umjereno povećani rizik. Narančasta polja predstavljaju visoki rizik. Crvena polja predstavljaju vrlo visoki rizik (5).

U planiranju terapije i procjeni rizika za pacijenta uvijek se na umu mora imati i osnovna bubrežna bolest. U razvijenom dijelu svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, najčešći uzrok KBB je dijabetička nefropatija, a zatim vaskularne bolesti bubrega (ishemijska nefropatija), glomerulonefritis itd. Dok neke bubrežne bolesti, npr. policistična bolest bubrega, imaju sporiji tijek kao što neki oblici glomerulonefritisa imaju brzi progresivni tok. Dugo vremena KBB nema jasnih kliničkih simptoma pa je možemo zvati tihom bolesti, (*engl. silent disease*). Bez obzira na osnovnu bubrežnu bolest, progresijom KBB raste rizik od pojave komplikacija, posebno kardiovaskularnih. Postoje mnogobrojni dokazi kako smanjenjem GFR raste rizik komplikacija posebno u bolesnika s eGFR < 60/ml/min/1,73m² te u onih sa značajnijom albuminurijom. Kako je, zbog toga, rano otkrivanje KBB vrlo važno, definirane su rizične skupine pacijenata kod kojih je potrebno raditi probir za KBB, a to su bolesnici sa šećernom bolesti, arterijskom hipertenzijom, bolesnici koji u anamnezi imaju akutno bubrežno oštećenje, sistemske bolesti npr: lupus, osobe sa pozitivnom obiteljskom anamnezom ili kardiovaskularni bolesnici. (tablica 3) (1,5).

Klinička slika KBB je varijabilna. Ovisi o osnovnoj bolesti, dobi, spolu te pridruženim bolestima. Samo mali broj, oko 10% bolesnika dolazi do završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Većina umire u ranijim stadijima najčešće zbog kardiovaskularnih komplikacija, infekcije itd.

Tablica 3. Prikaz čimbenika rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti

| ČIMBENICI RIZIKA | MEHANIZMI | POVEZNICE |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nastanak kronične bubrežne bolesti | Povećavaju podložnost oštećenju bubrežne funkcije | Starija dob, kronična bolest bubrega u obiteljskoj anamnezi, prirođena ili stečena manja bubrežna masa, stanja primarne hiperfiltracije, srčano – žilne bolesti, slabiji socio – ekonomski status |
| | Izravno uzrokuju oštećenje bubrežne funkcije | Šećerna bolest, hipertenzija, pretilost, sustavne infekcije, infekcije mokraćnog sustava, bubrežni kamenci, toksičnost lijekova, opstrukcija mokraćnog sustava, infekcije mokraćnog sustava |
| Pogoršanje kronične bubrežne bolesti | Pogoršanje oštećenja i ubrzavanje smanjenja bubrežne funkcije | Tip bolesti bubrega, teži oblici proteinurije |
| Komplikacije | Povećanje rizika komplikacija smanjene GF | Ne kronično bubrežni čimbenici povezani s hipertenzijom, anemijom, pothranjenošću, poremećaj s kostima i mineralima |
| | Ubrzavanje početka ili pogoršanja srčano – žilnih bolesti | Uobičajeni čimbenici rizika za srčano – žilne bolesti, netradicionalni čimbenici rizika |

| | | |
|--|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Povećanje pobola i smrtnosti kod kronično bubrežnih bolesti | Niska doza dijalize, privremeni krvožilni pristup, teška anemija, niska razina albumina u serumu, kasno otkrivanje bolesti, opterećenje tekućinom |
|--|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.1.3. Epidemiologija, prevencija i liječenje KBB

U zadnjih desetak i više godina mnogobrojne epidemiološke studije su pokazale kako u razvijenom dijelu svijeta oko 10% odraslog stanovništva ima kroničnu bubrežnu bolest. Te studije također pokazuju da je KBB jedan od najvažnijih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, značajniji od mnogih poznatih tradicijskih kao što je npr. arterijska hipertenzija, pušenje i hiperlipidemija (1,5).

Ipak u zadnjih par godina javljaju se i kritički osvrti na rezultate ranijih epidemioloških studija. Neke epidemiološke studije temelje se na jednokratnom određivanju, tj. procjeni GFR i/ili određivanju albuminurije, dok u definicija KBK zahtjeva prisutnost simptoma u trajanju duljem od tri mjeseca. Tako su neki autori ponavljanjem ispitivanja nakon tri ili više mjeseci dokazali manju učestalost KBB. Bez obzira na navedene kritičke opservacije definitivno je prihvaćeno kako je KBB veliki javno zdravstveni problem sa mnogobrojnim posljedicama među kojima se posebno ističu kardiovaskularne bolesti te zatajenje bubrežne funkcije sa potrebom nadomještanja bubrežne funkcije. Kao što je rečeno, na osnovu dosadašnjih studija procjenjuje se kao preko 800 milijuna ljudi ima KBB. Problem je što je KBB ireverzibilna bolest, sporijeg ili bržeg toka.

Oko 3 milijuna ljudi završava u zadnjem stadiju bubrežne bolesti (5 KBB), tj. potreban je neki oblik nadomještanja bubrežne funkcije. Kako bi se spriječile mnogobrojne komplikacije te usporila progresija KBB predlažu se tri oblika prevencije: primarna, sekundarna i tercijarna. Pod primarnom se smatra prevenirati i liječiti rizične čimbenike za KBB a to su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, adipozitet. Pod sekundarnom prevencijom se smatra pravovremeni probir i dijagnostika KBB te liječenje šećerene bolesti i arterijske hipertenzije. U bolesnika je pored medikamentozne terapije važna je i pravilna prehrana, s osobitim naglaskom na ograničenje unosa soli i proteina. Na kraju, cilj tercijarne prevencije je pored nastojanja

usporavanja progresije KBB, liječenje komplikacija: anemije, poremećaja mineralnog metabolizma te prevencije i liječenje PEM-a (1).

Sve navedeno dokazuje kako prevencija KBB i liječenje bolesnika sa KBB nije jednostavno, bez obzira na stadij KBB. Posebno se to odnosi na bolesnike u završnom stadiju KBB, tj. u bolesnika na dijalizi i/ili s transplantiranim bubregom. Za uspješno liječenje važno je adekvatno sudjelovanje bolesnika odnosno njihova adherencija.

1.1.4.. Nadomještanje bubrežne funkcije

Postoje tri temeljne metode nadomještanja bubrežne funkcije. To su hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega. Iako svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke neosporno je da je transplantacija najuspješnija metoda (6,7,8).

Dijaliza, odnosno hemodijaliza ili peritonejska dijaliza je postupak nadomještanja bubrežne funkcije kojim se odstranjuju dušični i ostali štetni produkti metabolizma uz korekciju volumnih, elektrolitskih i acidobaznih poremećaja nastalih zbog zatajenja bubrega. Za provođenje hemodijalize neophodna je polupropusna membrana unutar dijalizatora koja sadrži pore koje dopuštaju transport vode i molekula čija veličina u pravilu ne prelazi 60 kDa (veličina albumina). U peritonejskoj dijalizi kao polupropusna membrana se rabi peritonejska membrana. Postoji nekoliko modaliteta hemodijalize i peritonejske dijalize.

Hemodijaliza se najčešće provodi tri puta tjedno po četiri sata. Zadnjih nekoliko godina, pogotovo u nekim zemljama, npr. Kanadi sve popularnija je kućna hemodijaliza koja se može provoditi svakodnevno. S druge strane ovisno o površini dijalizatora i veličini pora hemodijaliza može biti nisko- ili visoko protočna, nisko- ili visoko učinkovita. Poseban oblik, te prema nekim istraživanjima i najbolji oblik, je hemodijafiltracija, koja predstavlja kombinaciju difuzije i konvekcije. Nekoliko zadnjih godina se rabi i takozvana inkrementalna hemodijaliza. Dok se standardna hemodijaliza provodi najčešće tri puta tjedno po 4 do 5 sati, inkrementalna hemodijaliza je oblik gdje se učestalost i trajanje prilagođava potrebama bolesnika. To znači da se obično počinje sa kratkim hemodijalizama dva puta tjedno po 2 do 3 sata pa se vremenom učestalost i trajanje prilagođava potrebama bolesnika.

Peritonejska dijaliza koja postaje sve raširenija, provodi se nakon edukacije bolesnika u kućnim uvjetima. Postoji nekoliko oblika kao što je kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza (CAPD), kontinuirana ciklička peritonejska dijaliza (CCPD) te automatska peritonejska dijaliza (APD) (7).

U svijetu je najveći broj bolesnika na hemodijalizi, a peritonejska dijaliza visoko je zastupljena u nekim zemljama, npr. Kanadi, Velikoj Britaniji ili Meksiku gdje je skoro 40% bolesnika na peritonejskoj dijalizi. U većini razvijenih zemalja taj udio iznosi oko 10 do 15% (7).

Bolesnici sa transplantiranim bubregom nisu u fokusu ovog rada. Ipak potrebno je istaknuti da je transplantacija apsolutno najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Pored kadaverične transplantacije moguća je i transplantacija sa živog srodnog donora te vrlo rijetko sa živog ne srodnog donora (8).

Za uspješno liječenje pacijenata na dijalizi neophodna je i dobra edukacija bolesnika i njihova dobra suradljivost odnosno adherencija. Ovi pacijenti pored već navedenih lijekova, antihipertenziva, vezača fosfata, hipolipemika, preparata žlijezda, analoga vitamina D i kalcimemtika, lijekova koji stimuliraju eritropoezu moraju se pridržavati dijeta. Adekvatna prehrana je sastavni dio njihovog liječenja. Zbog toga je dobra edukacija, po potrebi i reedukacija te kontrola njihovog aktivnog sudjelovanja u liječenju od neizmjernog značaja.

1.1.5. Farmakoterapija bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti

Bolesnici sa KBB, posebno oni na hemodijalizi često imaju mnogobrojne pridružene bolesti ili bolesti koje su komplikacija osnovne bubrežne bolesti. To su na primjer dijabetes, kardiovaskularne bolesti, arterijska hipertenzija, anemija, poremećaji metabolizma minerala i koštanu bolest. Pacijenti u početnim stadijima KBB uzimaju i do 12 različitih lijekova dnevno, a oni na hemodijalizi u prosjeku oko 19 lijekova dnevno. Prema nekim istraživanjima, oko 25% bolesnika na hemodijalizi uzima preko 25 različitih vrsta lijekova dnevno. Već tijekom ranijih stadija KBB pacijenti su na terapiji antihipertenzivima (ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora), diureticima, vrlo često hipolipemicima (statini), antidijabeticima, peroralnim preparate željeza, preparatima folne kiseline i eritropoietinom. U 4. a pogotovo u 5. i 5.D stadiju, koriste i vezače fosfata: kalcij karbonat ili sevelamer karbonat, vitamin D, odnosno analoge vitamina D (kalcitriol, parikalciol) ili kalcimimetike (9).

Zbog velikog broja lijekova neophodno je prilagoditi terapiju svakom bolesniku vodeći računa o potrebama bolesnika, učinkovitosti lijeka, nuspojavama, dozi (s obzirom na bubrežnu funkciju), interakcijama lijekova, te o mogućem utjecaju hrane na djelovanje lijeka odnosno utjecaju kronične farmakoterapije na nutritivni status (9).

1.1.6. Proteinsko – energetska malnutricija

Pothranjenost, odnosno gubitak tjelesne mase te poremećaj energetske i metaboličke ravnoteže česta je u bolesnika sa kroničnim bolestima pa tako i u bolesnika sa KBB. Pojmovi „pothranjenost“, „kaheksija“ i „malnutricija“ često se rabe kao sinonimi. Svjetska zdravstvena organizacija je 1983. godine uvela pojam „wasting“, tj. gubitak i definirala ga kao nenamjeran gubitak na tjelesnoj masi veći od 10% koji nije posljedica infekcije, maligne bolesti ili kronične dijareje itd. Petnaest godina kasnije prvo je Društvo za sarkopeniju, kaheksiju i poremećaj gubitaka (*eng. Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, SCWD*) sve oblike kaheksije definiralo kao metabolički poremećaj povezan s pridruženim bolestima, a karakteriziran kao gubitak mišićne mase sa ili bez gubitka masnog tkiva. Iste godine Međunarodno društvo za prehranu i metabolizam bubrežnih bolesnika (*eng. International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISNRM*) uvodi u kliničku praksu pojam proteinsko energetske malnutricije (PEM), (*engl. protein-energy wasting, PEW*), definiran kao kontinuiran gubitak proteinske mase i energetske rezervi, što znači smanjivanje mišićne mase i visceralnog masnog tkiva. Kaheksija bi, prema definiciji ISNRM, bila teži oblik PEM-a. Kriteriji za procjenu PEM-a, odnosno kaheksije prema definiciji ISNRM-a tj. SCWD-a temelje se na biokemijskim parametrima, određivanju tjelesne i mišićne mase te procjeni unosa hrane. (tablica 4) (10,11).

Tablica 4. Kriterij za dijagnozu proteinsko-energetske malnutricije i kaheksije (10, 11, 12)

| Kriterij | Proteinsko energetska malnutricija (ISRNM) | Kaheksija (SCWD) |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Biokemijski parametri</i> | Serumska vrijednost albumina < 38 g/L Serumska vrijednost prealbumina < 300 mg/100 mL Serumska vrijednost kolesterola < 100 mg/100 mL (< 2,59 mmol/L) | Serumska vrijednost albumina < 38 g/L Anemija (Hb) < 120 g/L Porast upalnih parametara CRP (> 5,0 mg/L) IL-6 (> 4,0 pg/mL) |
| <i>Tjelesna masa</i> | ITM < 23 kg/m ² Nenamjerni gubitak tjelesne mase 5% tijekom 3 mjeseca ili 10% tijekom 6 mjeseci Ukupna količina masnog tkiva <10% | ITM < 20 kg/m ² Nenamjerni gubitak tjelesne mase najmanje 5% tijekom 12 mjeseca |
| <i>Mišićna masa</i> | Gubitak mišićne mase: smanjena mišićna masa 5% tijekom 3 mjeseca ili 10% tijekom 6 mjeseci Smanjen opseg nadlaktice <10% Smanjena vrijednost kreatinina | Smanjen apendikularni indeks skeletnih mišića DEXA metodom (kg/m ²) < 5,45 u žena i < 7,25 u muškaraca Smanjen opseg nadlaktice < 10 percentile za dob i spol Umor definirana kao fizička ili mentalna klonulost nakon napora, |
| <i>Unos hrane</i> | Nenamjerno smanjen unos proteina < 0,8 g/kg/dnevno tijekom 2 mjeseca za bolesnike na HD; < 0,6 g/kg/dnevno za bolesnike s KBB Nenamjerno smanjen unos energije < 25 kcal/kg/dnevno tijekom 2 mjeseca | Nenamjerno smanjen unos energije < 20 kcal/kg/dnevno Nenamjerno unos energije < 70% uobičajenog unosa Loš apetit |
| <i>Definicija PEM/kaheksija</i> | Najmanje 3 od 4 navedene kategorije i najmanje jedan test u svakoj od odabranih kategorija | Nenamjerni gubitak tjelesne mase najmanje 5% tijekom 12 mjeseca ili ITM < 20 kg/m ² , te još 3 od ostalih kategorija |

1.1.6.1. Etiologija proteinsko-energetske malnutricije

Patogeneza proteinsko-energetske malnutricije je složena te nije uzrokovana isključivo smanjenim unosom proteina i energije. Uzroci PEM-a u KBB su: smanjen unos proteina i energije zbog gubitka apetita, dijetetskih ograničenja, prisutnih gastrointestinalnih poremećaja, depresije, poremećaja metabolizma (npr. inzulinske rezistencije), upale, metaboličke acidoze, smanjene fizičke aktivnosti, smanjenog anabolizma uzrokovanog slabijim radom štitnjače, nedostatka testosterona, endokrinoloških poremećaja kao što su nedostatak vitamina D ili sekundarni hiperparatiroidizam (tablica 4). Ne treba zaboraviti niti značaj pridruženih bolesti kao što su dijabetes i kardiovaskularne bolesti (13,14). U pacijenata na hemodijalizi značajni dodatni čimbenici u patogenezi PEM-a mogu biti gubitak nutrijenata dijalizom, ubrzani metabolizam, upala povezana sa hemodijalizom itd. (13).

Tablica 5. Uzroci proteinsko energetske malnutricije u KBB

-
1. Smanjen unos proteina i energije: anoreksija, dijetetska restrikcija, gastrointestinalni poremećaji, depresija, nemogućnost nabavke i pripreme hrane.
 2. Ubrzani metabolizam: a) povećana potrošnja energije zbog upale, povećane koncentracije proinflamatornih citokina, inzulinske rezistencije, poremećaj metabolizma adiponektina, b) hormonalni poremećaji
 3. Metabolička acidoza
 4. Smanjena fizička aktivnost
 5. Smanjen anabolizam: niska razina hormona štitnjače i testosterona
 6. Komorbiditet: šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti
 7. Dijaliza: gubitak nutrijenata dijalizom, upala, ubrzani metabolizam, gubitak rezidualne bubrežne funkcije.
-

1.1.6.2. Posljedice proteinsko-energetske malnutricije

Postoje brojni dokazi kako je PEM u pacijenata sa KBB, posebno onih na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, povezan sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Posebno u pacijenata na hemodijalizi (obično mlađih od 65 godina) postoji tzv. paradoks preživljavanja, koji pokazuje da je bolje preživljavanje pacijenata sa dokazanom hiperlipidemijom te lagano adipoznih osoba nego bolesnika smanjene tjelesne mase. Dodatno, PEM je u pacijenata

oboljelih od KBB povezan s povećanim rizikom kardiovaskularnih komplikacija, upalom i smanjenom kvalitetom života (13, 14, 15, 16).

1.1.6.3. Epidemiologija proteinsko-energetske malnutricije u pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolešću

Mnogobrojne studije dokazala su relativno veliku prevalenciju PEM-a u pacijenata s KBB. Ovisi o dobi, stadiju KBB te kriterijima za dijagnozu PEM-a, 18-75% pacijenata sa KBB ima veći ili manji stupanj pothranjenosti. Prema meta analizi 50 radova publiciranih između 2000. i 2014. godine, autori su našli prevalenciju od 11% do 54% u pacijenata u 3-5 stadiju KBB, u pacijenata na hemodijalizi 28% do 54% te u transplantiranih pacijenata 28% do 52% (12). Neosporno je da je učestalost PEM-a u pacijenata sa KBB, bez obzira na stadij bubrežne bolesti, velika. Kako je pothranjenost povezana sa velikim komorbiditetom te mortalitetom bitna je važnost ranog prepoznavanja PEM-a te prevencije i liječenja navedenog poremećaja.

1.2. Adherencija

Postoji nekoliko definicija suradljivosti bolesnika u liječenju. Često se neki pojmovi miješaju ili za neke predstavljaju sinonime. Najčešće spominjani termini su suradljivost, (*engl. compliance*), adherencija, (*engl. adherence*), podudarnost, (*engl. concordance*) te ustrajnost (*engl. persistence*).

Suradljivost predstavljala mjeru u kojoj se ponašanje pacijenta u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i mijenjanja životnih navika, podudara s uputama propisivača. U ranoj fazi istraživanja nije se vodilo računa o ulozi pacijenta, dok je kasnije većina istraživanja uključivala perspektivu pacijenta u izboru liječenja. Pojam podudarnost uključuje i pacijenta tj. priznaje potrebu pacijenta i zdravstvenog radnika da zajedno surađuju u definiranju obostrano dogovorenog programa liječenja, imajući na umu da pacijent i zdravstveni radnik mogu imati različitu perspektivu.

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije adherencija predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje pacijenta, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i mijenjanja životnih navika podudara s dogovorenim preporukama sa zdravstvenim radnikom. Tako pojam adherencija zamjenjuje pojmove suradljivosti i podudarnosti budući da adherencija u sebi sadrži

ideju suradnje između zdravstvenog radnika i pacijenta, a ne samo jednostavno slijeđenje uputa. U ovom radu smo zbog toga rabili termin adherencija za zajedničku suradnju liječnika i ostalih zdravstvenih djelatnika i bolesnika sve u cilju liječenja i prevencije mnogobrojnih komplikacija (17).

1.3. Interakcija hrane i lijekova

Interakcija lijek-lijek je dobro poznata zdravstvenim djelatnicima. Iako su interakcija hrana lijek isto česte, mogu biti i ozbiljne, a njima se pridaje manje pažnje nego međusobnoj interakciji lijekova. S jedne strane lijekovi mogu utjecati na nutritivni status pacijenta, a s druge strane hrana može mijenjati učinak lijeka. Ovisno o lijeku i vrsti hrane, može se raditi o farmakološkim, farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim interakcijama koje se razlikuju prema svojoj kliničkoj značajnosti. Interakcije lijeka i hrane mogu dovesti do fizioloških promjena: bioraspoloživosti lijeka, volumenu distribucije te klirensu lijeka. Na kraju učinak može na razini nutritivnog statusa biti negativan, tj. pogoršanje malnutricije ali ponekad i pozitivan, tj. poboljšanje nutritivnog statusa (18, 19, 20). Interakcija sa hranom može doprinijeti optimalnom učinku lijeka ali i do nuspojava odnosno toksičnog učinka.

Nekoliko čimbenika mogu pogodovati interakcijom lijeka i hrane. To su dob bolesnika, kronične bolesti, poremećaj jetrene, bubrežne ili gastrointestinalne funkcije kao i dugotrajna primjena lijeka. Interakcija ovisi i o vremenu uzimanja lijeka: prije, tijekom ili nakon jela, uzimanje alkohola, sokova, npr. sok od grejpa koji mijenja aktivnost citokroma P450 i IA2 (npr. promjena aktivnosti citokroma može značajno promijeniti učinak antihipertenziva (20)).

Interakcija hrane i lijeka može biti na nekoliko razina (tablica 6.) i glede mjesta i mehanizma učinka.

Tablica 6. Mjesto i mehanizam interakcija lijeka i hrane (20)

| Mjesto učinka | Mehanizam učinka | Posljedica |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Gastrointestinalni trakt | Fizikalnokemijska reakcija i inaktivacija | Smanjena bioraspoloživost |
| Gastrointestinalna mukoza | Poremećen transport ili smanjena aktivnost enzima | Poremećena bioraspoloživost |
| Cirkulacija na razni tkiva | Poremećen transport, aktivnost enzima ili druge fiziološke funkcije | Poremećena distribucija ili učinak |
| Ekskretorni organi (jetra, bubrež) | Antagonizma, poremećena ekskrecija | Poremećen klirens |

U pacijenata sa KBB, posebno onih na hemodijalizi, zbog čestih gastrointestinalnih smetnji, potreba za nadomjesnom prehranom kao i već spomenute polifarmacije, mogućnost interakcija hrana-lijek je puno veća. Dodatan problem može predstavljati crijevna disbioza, koja se povezuje s velikim brojem stanja i bolesti, a tako i sa KBB. Klinička istraživanja pokazala su da primjena probiotika, prebiotika i sinbiotika može smanjiti količinu nekih uremijskih toksina u krvi bolesnika s KBB još nema dokaza o učinku na interakciju hrana–lijek (21).

2. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovog istraživanja su prikazati najnovije smjernice za prehranu pacijenata na kroničnoj hemodijalizi s posebnim naglaskom na važnost ranog prepoznavanja proteinsko energetske gubitka (PEM).

Sekundarni ciljevi rada su:

1. istražiti značaj pravovremenog korištenja oralne nadomjesne terapije i farmakoterapije u prevenciji PEM-a
2. istražiti mogućnosti poboljšanja adhezije bolesnika na kroničnoj hemodijalizi smjericama za dijetoterapiju
3. ispitati postojanje klinički značajnih hrana-lijek interakcija u pacijenata na hemodijalizi

Osnovna hipoteza istraživanja je da edukacija pacijenata, individualizirani nutricionistički pristup, nutritivna suplementacija, adjuvantna farmakološka terapija i izbjegavanje klinički značajnih hrana-lijek interakcija mogu doprinijeti učinkovitijoj prevenciji PEM-a te na taj način spriječiti značajnu pothranjenost i mnogobrojne komplikacije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

3. MATERIJALI I METODOLOGIJA

Rad je teorijskog karaktera te je u svrhu istraživanja proveden pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi, u razdoblju 2010.-2020. godine. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka PubMed, Science Direct, Scopus i Cochrane Library. Izvor traženih podataka i istraživanja su bile i mrežne stranice relevantnih državnih institucija, stručnih udruženja te medicinske knjige. Ako nismo za neke ključne riječi uspjeli naći adekvatne podatke proširili smo pretraživanje na 1990. do 2010. godinu.

Ključne riječi koje smo koristili (zasebno i u kombinacijama) su: dijaliza, hemodijaliza (*engl. dialysis, hemodialysis*); prehrana (*engl. diet*); proteinsko energetska gubitak (*engl. protein energy wasting*); pothranjenost (*engl. malnutrition*); kaheksija (*engl. cachexia*); enteralna i parenteralna prehrana (*engl. enteral and parenteral nutrition*); interakcija hrane i lijekova (*eng. food-drug interaction*); adherencija (*adherence*).

Zaključci istraživanja će se prvenstveno temeljiti na dostupnim kliničkim studijama (opservacijskim i interventnim), službenim smjernicama te preglednim radovima i meta-analizama.

4. REZULTATI

4.1 Procjena nutritivnog statusa pacijenata na hemodijalizi

Ograničavajući se samo na bolesnike koji se liječe hemodijalizom u smjernicama se ukratko naglašava:

1. Neophodan je probir na PEM barem dva puta godišnje.
2. Sve metode probira su prikladne, odnosno nema prednosti bilo koje metode.
3. Preporuča se da probir radi educirani nutricionist ili druga adekvatno educirana osoba. U bolesnika na hemodijalizi prvi put 90 dana nakon početka hemodijalize, kasnije 2x godišnje.
4. Antropometrijske metode i tehnike procjene PEM-a: bioelektrična impedanca, denzitometrija (DEXA), tjelesna masa odnosno indeks tjelesne mase, opseg struka, debljina kožnog nabora. Indeks tjelesne mase nije dovoljan za procjenu PEM-a.
5. Biokemijski parametri: prealbumin, albumin, nPCR (*engl. normalized protein catabolic rate*)
6. Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (*engl. Subjective Global Assessment of Nutrition, SGA*)

U KDOQI smjernicama se ne navode ciljne vrijednosti pojedinih parametara. Prema ranijim smjernicima Europskog nefrološkog društva (*engl. EBPG Guideline on Nutrition*) za pacijente na hemodijalizi poželjan indeks tjelesne mase je $> 23,0 \text{ kg/m}^2$, koncentracija albumina $> 60 \text{ g/L}$, a prealbumina $> 0,3 \text{ g/L}$ (22).

Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa je metoda uvedena u kliničku praksu prije tridesetak godina za procjenu nutritivnog statusa u bolesnika nakon abdominalnih operacija i postoperativnih infekcije. Kasnije se ta metoda pokazala korisna i u drugih bolesnika. Radi se o brzom procjeni na osnovu anamnestičkih podataka: promjena tjelesne mase, promjena prehrane, gastrointestinalni simptomi, funkcionalni kapacitet te podataka o bolestima, te i fizikalnog pregleda: gubitak subkutane masti, smanjenje mišićne mase, edemi te ascites. Na osnovu anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda određuju se tri kategorije: dobra uhranjenost, umjerena te izrazita malnutricija. Metodu mogu koristiti svi zdravstveni djelatnici. Od 2000 g. preporučeno je za upotrebu i u pacijenata na hemodijalizi (23).

4.2. Opće smjernice za prevenciju i liječenje proteinsko-energetske malnutricije u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću

Na osnovu brojnih kliničkih studija, opservacija te praćenja pacijenata sa KBB, posebno onih na hemodijalizi, neosporno je kako je prevencija i liječenje PEM-a složen stručni izazov za sve medicinske djelatnike uključene u liječenje navedenih pacijenata. Gubitak apetita i neadekvatna prehrana nije, kao što je u uvodu rečeno, jedini uzrok pojave pothranjenosti. Zato je pored liječenja osnovne bolesti i komplikacija važno prilagoditi prehranu svakom pacijentu te po potrebi primijeniti i enteralnu i/ili parenteralnu prehranu (10, 15, 16). U ovom radu ukratko prikazujemo najnoviji prijedlog smjernica Nacionalne zaklada za bubrege (engl. National Kidney Foundation) i Akademije za prehranu i dijetoterapiju (engl. Academy of Nutrition and Dietetics) (24).

U Tablici 7. su navedeni preporučeni unosi proteina, energije te minerala u pacijenata sa KBB od 3. do 5D. stadija. U pacijenata na hemodijalizi treba imati u vidu ne samo proteinsko energetske potrebe nego i činjenicu oštećene bubrežne funkcije te nemogućnost izlučivanja produkata metabolizma, minerala i tekućine te je stoga neophodna redukcija njihovog unosa.

Tablica 7. Preporučeni unos proteina, energije te minerala u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolešću

| | KBB 3-5.stadij | Hemodijaliza | Peritonejska dijaliza | Zdrave osobe |
|-----------------|-------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------|
| Proteini | 0,6-0,8 g/kg/d; akutna bol, 1,0 g/kg/d | > 1,2 g/kg/d | > 1,2 g/kg/d peritonitis > 1,5 g/kg/d | 0,8 g/kg/d |
| Energija | 30-35 kcal/kg/d | 30-35 kcal/kg/d | 30-35 kcal/kg/d | 1900-2900 kcal/d** |
| Natrij | 80-100 mmol/d | 80-100 mmol/d | 80-100 mmol/d | 1500 mg/d |
| Kalij | < 1 mmol/kg * | < 1 mmol/kg * | Obično nije problem | 3400 mg/d |
| Fosfor | 800-1000 mg /d | 800-1000 mg /d | 800-1000 mg /d | 1250 mg/d |

(d dnevno, * ako je koncentracija K u serumu povišena, ** 1900-2200 kcal/ za žene, 2300-2900 kcal/d za muškarce)

Nekoliko stručnih društava, pa tako i Hrvatsko nefrološko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju objavilo je preporuke odnosno smjernice za procjenu, prevenciju i liječenje PEP-a u pacijenata sa kroničnom bolesti bubrega (16, 24). Nema bitnih razlika od činjenica navedenih u Tablici 7., ali se naglašava da je indiciran unos visokokvalitetnih bjelančevina životinjskog i biljnog podrijetla. Iako postoje dokazi da prehrana bogata bjelančevinama biljnog podrijetla može imati povoljan učinak na progresiju KBB pa i na bolju regulaciju fosfatemije prema novim smjernicama ne daje se prednost prehrani bjelančevinama biljnog porijekla. Nije dokazan povoljan učinak bjelančevina biljnog podrijetla na lipidni status. U bolesnika s dislipidemijom preporuča se mediteranska dijeta. Omega 3 masne kiseline preporučuju se samo ako postoji potreba za smanjenjnom koncentracijom triglicerida u serumu.

4.2.1. Preporuke za nadoknadu vitamina u pacijenata na hemodijalizi

Vitamini djeluju kao koenzimi, antioksidansi ili imaju hormonalnu aktivnost. Dije se na vitamne topljive u vodi (vitamini B skupine, vitamin C) i vitamine topive u mastima (vitamini A, D, E K). Pacijenti sa KBB-om , a posebno oni na hemodijalizi imaju nedostatak vitamina, češće onih topivih u vodi ali i vitamina topivih u mastima, posebno vitamina D. Uzrok nedostatka vitamina može biti poremećeni bubrežni metabolizam, neadekvatan unos, smanjena apsorpcija zbog gastrointestinalnih poremećaja te povećani gubitak dijalizom, posebno vitamina topivih u vodi (25, 26). Biološke funkcije vitamina, preporučene dnevne količine u pacijenata na hemodijalizi prikazani su u Tablici 8 . O vitaminu D se raspravlja u poglavlju 4.4.1.

Tablica 8. Važnije biološke funkcije, klirens i preporučene dnevne količine vitamina u pacijenata na hemodijalizi (25)

| Vitamin | Biološka funkcija | Preporučena dnevna doza (RDA) | Suplementacija u pacijenata na dijalizi |
|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| Vitamin A (retinol) | Pigment retine | 700-900 µg | Nije potrebna |
| Vitamin B1(tiamin) | Koenzim | 1,1-1,2 mg | 0,6-1,5 mg dnevno |
| Vitamin B2 (riboflavin) | Koenzima | 1,2-1,3 mg | 20 mg nakon hemodijalize |
| Vitamin B3 (niacin) | Koenzim | 14-16 mg | Nije potrebna |
| Vitamin B5 (pantotenska kiselina) | Koenzim A | 5 mg | 5 mg |
| Vitamin B6 (piridoksin) | Koenzima | 1,3 mg | 50-300 mg nakon hemodijalize |
| Vitamin B8 (biotin) | Koenzim | 30 µg | 30 µg |
| Vitamin 9 (folna kiselina) | Koenzim | 400 µg | 1 mg na dijalizi |
| Vitamin B12 (kobolamin) | Koenzim | 2,4 µg | < 1000 mg |
| Vitamin C (askorbinska kiselina) | Kosupstrat | 75-90 mg | 60 mg |
| Vitamin E (alfa-tokoferol) | Antioksidacijski učinak | 15 µg | 400-800 IU |
| Vitamin K | Kosupstrat | 90-120 µg | Nije potrebna |

Nove smjernice o nadoknadi vitamina u pacijenata sa KBB i hemodijalizom temelje se najvećim dijelom na mišljenju stručnjaka jer nema dovoljno znanstvenih dokaza o koristi nadoknade vitamina. Neosporno je da je potrebno uključiti nutricioniste i osigurati optimalni unos vitamina te na osnovu kliničke procjene odrediti nadonadu vitamina. Poželjno je obratiti pažnju na hranu bogatu nekim vitaminima te prilagoditi prehranu. U mesu, jetru, mlijeku, jajima, plodovima mora nalazi se dosta vitamina B skupine. U pacijenata na hemodijalizi hrana bogata navedenim namirnicama može otežati regulaciju fosfatemije. Vitaminom C je bogato svježe voće a s druge strane konzumiranje svježeg voća značajno povećava rizik hiperkalijemije. Vitamina E ima u sojinom i suncokretovom ulju. Zbog antiksidativnog učinka mislilo se da može imati povoljan učinak u pacijenata na hemodijalizi pa su u kliničku praksu uvedeni i dijalizatori membrane obložene vitaminom E. Nema dovoljno dokaza o koristi ovih membrana. Prema novim smjernicama ne preporuča se rutinska nadkonada vitamina zbog mogućeg toksičnog učinka. Isto važi i za vitamin A. Za prevenciju kardiovaskularnih komplikacija u pacijenata s povišenim homocisteinom poželjna je nadoknada folne kiseline (24).

Za pacijente na hemodijalizi postoje i gotovi vitaminski preparati sa količinom vitamina i minerala optimiranom prema generalnim smjernicama koji se uz preporuku liječnika i nutricionista mogu uzimati (24).

4.2.2. Preporuke za liječenje PEM-a

1. Optimalni energetska unos 25-35 kcal/kg.
2. Unos proteina 1,0 do 1,2 g/kg tjelesne mase. Nema dovoljno dokaza za preporuku proteina biljnog ili životinjskog porijekla te ih u ovom trenutku smatramo jednako vrijednima.
3. Oralna i enteralna nadomjesna terapija: u bolesnika na dijalizi u kojih je dokazana rizik PEM-a preporuča se tijekom 3 mjeseca oralna primjena polimernih pripravaka za enteralnu prehranu. U osoba u kojih to nije moguće može se pokušati enteralna nadomjesna prehrana.
4. Za bolesnike na hemodijalizi ne preporuča se zamjena dijalizata sa glukozom, dijalizatom sa aminokiselinama.
5. Razumno je razmotriti primjenu multivitamina te esencijalnih elemenata u tragovima.

6. Preporuča se nadoknada vitamina D, ali ne i vitamina A i E; u rizičnih bolesnika preporuča se nadoknada vitamina C.

Poseban problem u smislu prevencije i liječenja PEM-a su pacijenti sa krvožilnim komplikacijama te dijabetičari. Za pacijente sa šećernom bolesti preporuke o prehrani razlikuju se samo u već poznatim ograničenjima zbog šećerne bolesti, ostale preporuke su kao i za ostale bolesnike. Zanimljiva je činjenica da se dijabetičarima na dijalizi vrlo često smanjuje doza inzulina zbog usporenog metabolizma tzv. egzogenog inzulina. Krvožilne komplikacije su najčešće i najteže komplikacije u bolesnika na dijalizi. Pored poznatih tradicijskih čimbenika rizika kao što je npr. arterijska hipertenzija, adipozitet i pušenje dodatni čimbenici rizika su anemija, oksidativni stres, malnutricija te poremećaj mineralnog metabolizma. Zbog toga je u prevenciji ovih komplikacija važno spriječiti malnutriciju te korigirati anemiju te prevenirati i po mogućnosti ispraviti poremećaj mineralnog metabolizma. Ranije se u ovih bolesnika ograničavao unos bjelančevina, kako bi se spriječilo pogoršanje utemijskog sindroma, danas se dapače preporuča unos 1,0 do 1,2 g bjelančevina po kilogramu težine (vidi Tablicu 6). Prema novim smjernicama u dijalitičkih bolesnika sa dislipidemijom preporuča se nastavak terapije statinima ako su rabili statine u ranijim stadijima KBB. Nema dokaza da je korisno započeti terapiju statinima u dijalitičkih bolesnika ako ranije nisu bili na navedenoj terapiji (24).

4.3 Oralni nadomjesni pripravci, enteralna i parenteralna prehrana

Pacijentima na hemodijalizi, kojima se ne uspije prehranom korigirati PEM i nakon procjene nutritivnog statusa neophodno je primijeniti oralne nadomjesne pripravke, a u težim oblicima PEM-a i enteralnu prehranu pa i parenteralnu prehranu. Osnovni cilj liječenja je ispravka PEM-a, poboljšanje kvalitete života te smanjenje morbiditeta i mortaliteta (27).

Oralni nadomjesni pripravci su specifično dizajnirani tako da u manjem volumenu sadrže veću količinu visoko vrijednih proteina (8-10 g/na 100 ml), dobre kalorijske vrijednosti (180 kcal/100ml) te prilagođeni udio minerala i vitamina. Postoje i oralni nadomjesni pripravci za bolesnike u ranijim stadijima KBB, iste kalorijske vrijednosti ali manje količine bjelančevina. Prema preporukama potrebna je primjena ovih pripravaka u pacijenata na hemodijalizi najmanje tijekom 3 mjeseca kako bi se vidio povoljan učinak. Preporuča se uzimanje pripravaka

dva do tri puta dnevno, jedan sat nakon glavnih obroka, te za vrijeme hemodijalize (28). Pravilnom primljenom oralnih nadomjesnih pripravaka može se uz pravilnu prehranu povećati unos kalorija za 7-10 kcal/kg odnosno 0,3 do 0,4 g/kg bjelančevina. U pacijenata koji ne toleriraju oralni unos moguća je enteralna prehrana preko nazogastrične sonde, gastrostome ili jejunostome. Ovaj oblik povezan je s mogućim komplikacijama kao što su infekcija ili aspiracija hrane. Neki pacijenti zbog okusa ili mogućih gastrointestinalnih nuspojava ponekad odbijaju oralne pripravke. Danas postoji oralni pripravci raznih okusa što sigurno olakšava njihovu primjenu (24, 29).

Parenteralni oblik prehrane može biti koristan, ali enteralnom posebno oralnom obliku treba dati prednost. U bolesnika na hemodijalizi parenteralni oblik može se provoditi tijekom hemodijalize.

Nekoliko randomiziranih studija dokazalo je korist oralnih nadomjesnih pripravaka te enteralne ili parenteralne prehrane. Povoljan odgovor na terapiju korelirao je sa težinom PEM-a, količinom primijenjenih doza, a upala nije značajno smanjila učinak nadomjesne terapije (28). Svi oblici nadomjesne prehrane su učinkoviti, značajna je razlika u mogućim komplikacijama. Manje važna nije niti cijena pripravaka; parenteralni pripravci su najskuplji te ih zbog toga treba rezervirati samo za najteže bolesnike.

4.4. Suplementacija vitaminima i mineralima pacijenata na hemodijalizi

4.4.1 Status vitamina D u pacijenata na hemodijalizi

Vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (kolekalciferol) su prohormoni. Hidroksilacijom u jetri nastaje 25 hidroksikolekalciferol (kalcidiol) a drugom hidroksilacijom u bubregu 1,25 hidroksikalciferol (kalcitriol). Biološka aktivnost kalcidiola je zanemariva u odnosu na aktivni metabolit, tj. hormon kalcitriol. Klasična uloga vitamina D je regulacija prometa kalcija i fosfora, odnosno pregradnja i mineralizacija kosti. Receptori za vitamin D se nalaze na mnogim stanicama: miocitima, limfocitima, glatkim mišićnim stanicama, stanicama doštitne žlijezde itd. Zbog toga je adekvatna razina vitamina D, koja se procjenjuje mjerenjem koncentracije kalcidiola, neophodna i za mnoge druge procese u organizmu (29).

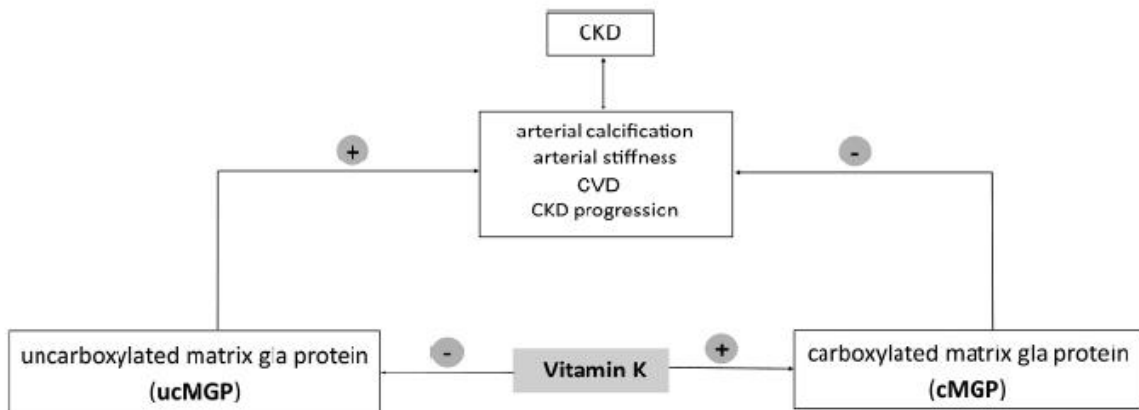
Dva su izvora vitamina D, sinteza u koži djelovanjem UVB zračenja, što je glavni izvor (80%) te prehrana. Povrće je glavni izvor ergokalciferola, a riba i riblje ulje kolekalciferola. Manjak vitamina D definiran je kao deficit ako je koncentracija kalcidiola (glavni cirkulatorni oblik u

krvi) manja od 20 ng/ml; kao suboptimalan status ako je 20 - 29 ng/ml, dok koncentracija iznad 30 ng/ml predstavlja zadovoljavajuć status vitamina D (29).

Dokazana je velika prevalencija manjka vitamina D u općoj populaciji, a još veća u pacijenata sa KBB, posebno onih na hemodijalizi (30). Preko 80% pacijenata na hemodijalizi ima manjak vitamina D. Uzroci manjka vitamina D u ovih pacijenata su: smanjena fizička aktivnost te smanjeno izlaganje suncu, kožne promjene i zbog toga smanjena sinteza u koži, proteinurija, adipozitet, smanjena reapsorpcija kalcidola u tubulima bubrega, šećerna bolest, učinak nekih lijekova, npr. kalcineurinskih inhibitora. Posljedica manjka vitamina D je sekundarni hiperparatireoidizma (SHPT), koštana bolest (renalna osteodistrofija), miopatija, povećani rizik pada i prijeloma kosti, insulinska rezistencija, hipertrofija lijeve klijetke, ateroskleroza, kognitivni poremećaji (31, 32). Manjak vitamina D ne može se nadoknaditi prehranom iz dva razloga. Hranu bogata ergokalciferolom i kolekalciferolom treba ograničiti pacijentima zbog rizika hiperkalijemije i hiperfosfatemije. Ni zdrave osobe ne mogu samo hranom nadoknaditi manjak vitamina D. Zbog toga su preporuke za pacijente da se preparatima ergokalciferola ili kalciferola nadoknadi manjak vitamina D. Aktivni metabolit kalcitriol ili analog vitamina D, parikalciol rabe se u liječenju SHPT a ne za nadoknadu vitamina D (31) .

4.4.2. Status vitamina K u pacijenata na hemodijalizi

Vitamin K je skupina organskih spojeva neophodnih u organizmu čovjeka (33). Vitamin K₁, filokinon je oblik vitamina prisutan u hrani, dok je vitamin K₂ skupina spojeva menakinona koje stvaraju bakterije u probavnom sustavu. Vitamin K₁ i K₂ su topljivi u mastima te se skladište u masnom tkivu i jetri. Vitamin K je neophodan u koagulaciji krvi jer regulira stvaranje protrombina, tj. faktora koagulacije II, te faktora VII, IX i X. Druga vrlo važna uloga vitamina K je u metabolizmu kosti. Osteokalcin, Gla-protein kosti (BGP), matriks Gla protein (MGP) su važni proteini u pregradnji kosti i njihova funkcija ovisna je o dovoljnoj količini vitamina K. Ne manje važan značaj vitamina K je u prevenciji kalcifikacije krvnih žila, preko održavanje optimalne razine BGP-a i MGP-a (Slika 9). Vitamin K održava optimalnu razinu karboksiliranog MGP i na taj način smanjuje kalcifikaciju krvnih žila. S druge strane nedostatak vitamina K pogoduje kalcifikaciji krvnih žila te djeluje na krutost krvnih žila, kardiovaskularne bolesti i progresiju KBB. Nedostatak vitamina K značajan je i u patogenezi kalcifikacije, klinički teškog oblika kalcifikacije malih krvnih žila (33, 34).



Slika 9. Vitamin K u patogenezi kalcifikacija krvnih žila u pacijenata sa KBB (CKD, konična bubrežna bolest, CVD kardiovaskularne bolesti) (34)

Iako postoje metodološki problemi u određivanju statusa vitamina K, većina studija je pokazala smanjenu razinu vitamina K u pacijenata sa KBB, posebno onih na hemodijalizi. Za sada nema dovoljno dokaza o koristi nadoknade vitamina K u tih bolesnika. Poznato je kako je izvor vitamina K zeleno lisnato povrće: kelj, špinat, cvjetača, brokula, šparoga te od voća avokado i grejp. Nedostaju randomizirane prospektivne kliničke studije o koristi primjeni preparata vitamina K u ovih pacijenata (24).

4.4.3. Antioksidativni vitamini u pacijenata na hemodijalizi

Vitamini koji imaju antioksidativno djelovanje su vitamin A, C i E. Najvažniji izvori ovih vitamina su voće i povrće te razni dodaci prehrani.

Vitamin E (alfa-tokoferol) i vitamin A (retinol) su vitamini topivi u mastima. Nema dovoljno studija o statusu ova dva vitamina u pacijenata na hemodijalizi niti o potrebi nadoknade. Bilo je pokušaja upotrebe membrana za dijalizu koje su bile obložene vitaminom E sa ciljem povećanja biokompatibilnosti membrana te smanjenja oksidativnog stresa, rezultati nisu dokazali veliku korist. Prema preporukama nema dokaza da je potrebna i korisna nadoknada vitamina A i E u pacijenata na hemodijalizi (24, 35).

Vitamin C ima važnu ulogu u organizmu kao što su sinteza kolagena, apsorpcija željeza i eritropoeza. Voće i povrće su važni izvor vitamina C. Kako pacijenti sa KBB a posebno oni na hemodijalizi, imaju ograničenja u konzumaciji voća i povrća, mnogi imaju manjak vitamina C. Tijekom hemodijalize gubi se oko 100-300 mg vitamina C što dodatno smanjuje koncentraciju

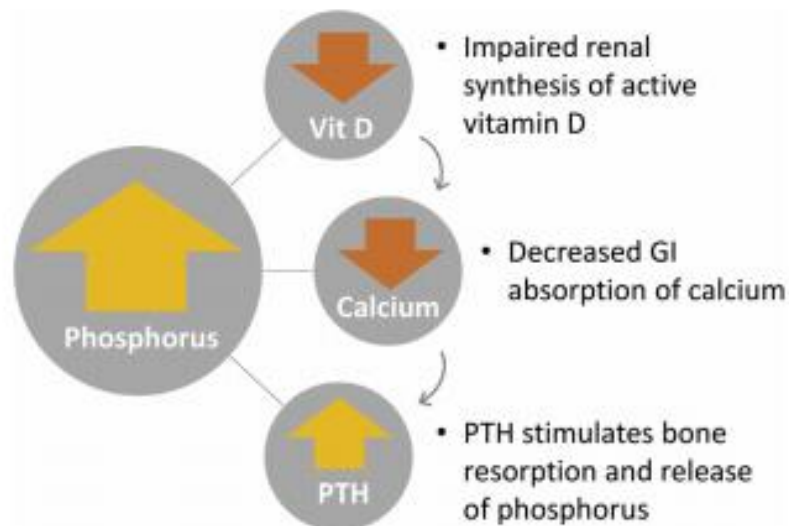
vitamina C. Nadoknaditi gubitak vitamina C prehranom vrlo je zahtjevno, tako da se preporučuje nadoknada od 90 mg/dnevno u muškarca a 75 mg/dnevno u žena. Potreban je oprez sa nadoknadom zbog mogućeg nakupljanja oksalata u bubrezima (24).

4.4.4. Status minerala u pacijenata na hemodijalizi

Minerali su neophodni za normalnu funkciju organizma. Svaki ima specifičnu funkciju, bilo kao slobodni ion ili u sklopu nekog enzima ili hormona. U pacijenata sa KBB treba posebno obratiti pažnju na poremećaj metabolizma kalcija, fosfora, kalija i natrija.

4.4.4.1. Kalcij i fosfor

Već u početnim stadijima KBB dolazi do poremećaja metabolizma kalcija i fosfora (Slika 10). Zbog smanjenje bubrežne funkcije zadržava se fosfor. Povećana koncentracija fosfora inhibira hidroksilaciju kalcidola u tubulima bubrega te se smanjuje koncentracija kalcitriola. Posljedica je smanjena apsorpcija kalcija u crijevima, odnosno hipokalcijemija. Hiperfosfatemija i hipokalcijemija su uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma sa svim posljedicama: koštana bolest, patološke kalcifikacije, srčano žilne bolesti (36).



Slika 10. Poremećaj metabolizma kalcija i fosfora u KBB (37)

Pored kalcija fosfor je najvažniji mineral u građi kosti i zuba, sastavni je dio nukelinskih kiselina te građe stanične membrane. Ima važnu ulogu u mnogim metaboličkim procesima. Fosfor

unosimo hranom. Preporuke unosa za zdrave osobe su oko 900 mg fosfora dnevno. Mlijeko i mliječni proizvodi, meso, riba, čokolada te mahunarke, suho voće i žitarice značajan su izvor fosfora. Nije važna samo količina fosfora nego i biološka raspoloživost. Biološka raspoloživost iz biljaka je 30 do 50%, iz mesa i mliječnih proizvoda 60 do 90%, a skoro 100 % iz hrane obogaćene raznim aditivima i konzervansima (37). Zanimljivo je kako je količina aditiva u prehrambenim proizvodima u SAD porasla za 50% zadnjih desetak godina, a na taj način i količina bioraspoloživog fosfora (38). Ne smije se zaboraviti i na lijekove; u nekim lijekovima ima dosta fosfora u količini koja može pogoršati fosfatemiju u pacijenata na hemodijalizi (amlodipin, blokator kalcijских kanala, pa lisinopril, inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, sitagliptin antidiijabetik, dakle lijekovi koji se često koriste u pacijenata sa KBB i onih na hemodijalizi) (39). Pravilna prehrana važna je u prevenciji i liječenju hiperfosfatemije. Međutim zbog rizika pogoršanja PEM-a nije moguće značajno ograničiti unos bjelančevina, odnosno fosfora. Zbog toga je neophodna primjena vezača fosfata (39). Neki vezači imaju nuspojava, npr. kalcij karbonat može biti uzrok hiperkalcijemije, a neki kao što je sevelamer karbonat mogu smanjiti apsorpciju vitamina topljivih u vodi.

Kalcij je važan za mnoge funkcije u organizmu, te važan mineral u građi kosti (36). Najveća količina kalcija je upravo u kostima, skoro 99%, a ostali dio je u stanicama ili izvan staničnim prostorima. U pacijenata s KBB koncentracija kalcija ovisi o prehrani i lijekovima, a u onih na hemodijalizi i o koncentraciji kalcija u otopini za hemodijalizu. Preporuka je da unos elementarnog kalcija hranom u pacijenata na hemodijalizi ne bude veći od 1200 do 1500 mg (24). Hrana bogata kalcijem obuhvaća mliječne proizvode, mahunarke, zeleno lisnato povrće itd.

1000 mg kalcij karbonata, često upotrebljavanog vezača fosfata, sadrži 400 mg elementarnog kalcija. Dakle ako pacijent uzima tri tablete, skoro svu dnevnu preporučenu količinu kalcija dobije sa navedenim lijekom. Ako koristi vitamin D ili analoge vitamina D postoji rizik hiperkalcijemije, a ako se liječi kalcimimeticima postoji rizik hipokalcijemije. Zbog toga je neophodno dobro uravnotežiti prehranu, lijekove te koncentraciju kalcija u otopini za dijalizu da se izbjegne značajni poremećaj u ravnoteži kalcija.

Kalij

Najzastupljeniji unutarstanični kation je kalij. Važan je za provođenje živčanih impulsa te je zbog toga neophodan za urednu funkciju živaca, mišića i srca.

Hrana bogata kalijem je: voće (dinje, lubenica, banana, šljive), povrće (rajčica, krumpir) orašasti plodovi, čokolada, a dosta kalija ima i u mesu, mesnim proizvodima, mlijeku. Zbog oštećene bubrežne funkcije gubi se sposobnost održavanja ravnoteže kalija te vrlo lako dolazi do hiperkalijemije te slabosti mišića, poremećaja srčane funkcije i u najtežim oblicima srčanog zastoja. U pacijenata na hemodijalizi, gdje je ostatna bubrežna funkcija minimalna posebno je velik rizik hiperkalijemije i mogućeg srčanog zastoja. U njih je vrlo važna pravilna prehrana. Postoji dokazi kako se pripremom, tj. namakanjem povrća u vodi tijekom par sati može smanjiti količina kalija i na taj način smanjiti rizik hiperkalijemije. S druge strane primjena diuretika Henleove petlje može dovesti do hipokalijemije sa također negativnim učinkom na funkciju srca. U bolesnika na hemodijalizi mogu se rabiti otopina za dijalizu sa nekoliko raznih koncentracija kalija da bi se postigla optimalna koncentracija kalija (27, 40).

Natrij

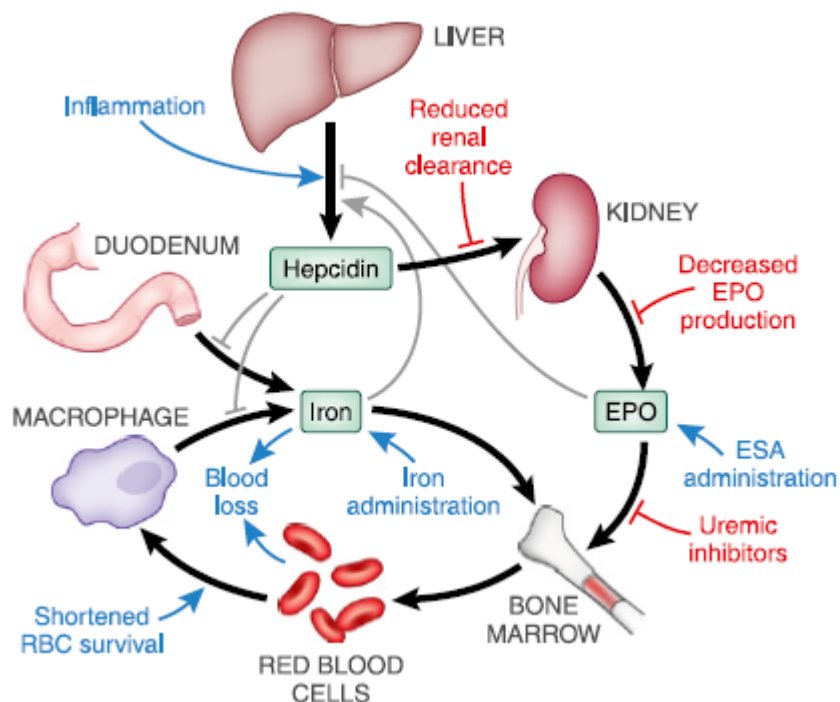
Natrij je elektrolit koji je osnovni sastojak soli; 1 g soli sadrži oko 400 mg natrija. Sol je glavni izvor natrija, a suhomesnati proizvodi, tvrdi sirevi, kruh, pecivo, kreker, gotove juhe u vrećici, razni umaci te razni aditivi značajan su izvor soli. Višak natrija, tj. opterećenje većom količinom natrija povezano je sa hipertenzijom, kardiovaskularnim komplikacijama te oksidativnim stresom. U pacijenata na hemodijalizi hrana koja sadrži veće količine soli, tj. natrija uzrok je volumnog opterećenja pacijenata, hipertenzije i kardiovaskularnih komplikacija. Ograničenje unosa soli vrlo je važno u ovih bolesnika. Preporuka je dnevni unos soli bude manji od 5 g tj. manje od 2 g natrija (24, 27).

4.4.5. Liječenje anemije u pacijenata na dijalizi

Anemija kronične bolesti te anemija zbog nedostatka željeza među najčešćim su komplikacijama u pacijenata sa KBB posebno onih na hemodijalizi (Slika 11). Više čimbenika doprinosi anemiji u KBB, a na prvom mjestu je smanjena sinteza eritropoetina u stanicama

tubula bubrega. Uremijski toksini smanjuju učinak eritropoetina na koštanu moždinu. Gubitak krvi, najčešće okultni gubitak krvi zbog gastrointestinalnih poremećaja, dodatno pogoršava anemiju, kao i nedovoljna apsorpcija željeza. Hemoliza, posebno u hemodijaliznih pacijenata može isto doprinijeti anemiji. Heparin, regulator homeostaze željeza, stvara se u jetri i inhibira vezanje željeza u stanicama crijeva te makrofazima. U pacijenata sa KBB povišena je koncentracija hepcidina zbog smanjene eliminacije bubregom te učinka upalnih citokina. Sekundarni hiperparatireoidizam, moguća intoksikacija aluminijem (koja je danas vrlo rijetka) i manjak karnitina mogu doprinijeti anemiji u KBB (41). Anemiji u ovih pacijenata neosporno doprinosi i proteinsko energetska malnutricija.

Zlatni standard u liječenju anemije pacijenata na hemodijalizi su lijekovi koji stimuliraju eritropoezu te nadoknada manjka željeza. Dok se u ranijim stadijima KBB preporuča peroralna nadoknada željeza u pacijenata na hemodijalizi zbog smanjenje apsorpcije poželjna je parenteralna nadoknada željeza. KDIGO smjernice ne preporučuju rutinsku nadoknadu vitamina C, D, E, folne kiseline i karnitina (42, 43).



Slika 11. Patogeneza anemije u KBB. (EPO eritropoetin, ESA lijek koji stimulira eritropoezu, bone marrow, koštana moždina, red blood cells, eritrociti, iron, željezo) (41)

4.5. Adherencija dijetoterapiji kod pacijenata na kroničnoj hemodijalizi

Adherencija predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje pacijenta, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijeta i mijenjanja životnih navika podudara sa preporukama dogovorenim s propisivačem. Adherencija je nažalost često vrlo loša u mnogih kroničnih pacijenata. Poznata je na primjer loša adherencija terapijskim smjernicama kod pacijenta sa arterijskom hipertenzijom. Pacijenti sa kroničnom bubrežnom bolesti, posebno oni na dijalizi poseban su problem. Pored medikamentozne terapije u njih je neophodno da se pridržavaju režima hemodijalize, adekvatne prehrane te adekvatnog, često značajno smanjenog unosa tekućine. Prema nekim studijama loša adherencija prema režimu dijalize je do 20 %.

Relativno mali broj dostupnih studija bavi se adherencijom pacijenata na dijalizi smjernicama za dijetoterapiju. Prema rezultatima velike meta analize (44), koja se temelji na pregledanih 787 radova autori su zaključili kako samo 60 studija koje su obuhvatile 24743 bolesnika zadovoljava postavljene kriterije. U jednom dijelu radova, tj. 16 radova ispitana je učestalost adherencije, u isto toliko radova čimbenici povezani s adherencijom te u 28 radova i učestalost i čimbenici povezani s adherencijom. Adherencija je ispitana pomoću različitih prehrambenih upitnika te biokemijskim metodama (određivanjem koncentracije kalija, fosfora, albumina, ureje i koncentracije natrija u 24 h urinu). U nekim analiziranim radovima koristili su obje metode.

Prosječna adherencija dijetoterapiji bila je 31,5% a unosu tekućine 68,5% (tablica 12).

Tablica 12. Adherencija različitim komponentama dijetoterapije u pacijenata na hemodijalizi (44)

| Komponente adherencije | % |
|---------------------------------------|----------|
| Unos tekućine | 68,5 |
| Unos energije | 23,1 |
| Unos proteina | 45,5 |
| Smanjen unos fosfata | 79,8 |
| Smanjen unos kalija | 85,6 |
| Smanjen unos natrija | 61,4 |
| Unos masnoća | 41,4 |
| Unos zasićenih masnih kiselina | 72,5 |

| | |
|------------------------------|------|
| Unos šećera | 83,1 |
| Hrana bogata vlaknima | 2,9 |
| „Bubrežna“ dijeta | 31,5 |

Iz tablice je vidljivo da se samo jedan od tri pacijenta pridržava „bubrežne“ dijeta. Ipak puno bolja je adherencija glede unosa fosfata, kalija i tekućine. Moguće objašnjenje je bolje znanje bolesnika o štetnosti fosfora, opasnosti povećane količine kalija ili većeg unosa tekućine.

Luis D i suradnici 2016. godine su u svom radu ispitali adherenciju u 91 bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (45) te usporedili su kvalitetu prehrane pacijenata u odnosu na preporuke „kardioprotektivne“ dijeta američkog kardiološkog društva (*engl. American Heart Association*). Čak 77% bolesnika je tijekom tri dana konzumiralo hranu slabije energetske vrijednosti od preporučene, a u 50% bolesnika hrana nije sadržavala adekvatnu količinu proteina. Oko 50% ispitanika je konzumiralo zadovoljavajuću količinu ukupnih masnoća, nažalost preko 90% je u prehrani imalo previše zasićenih masnoća. U manje od 50% u prehrani je bilo dovoljno vitamina i drugih mikronutrijenta. Zanimljivo, registriran je i povećan unos fosfora, kalija, kalcija.

Istražujući uzrok loše adherencije bolesnika na hemodijalizi, Ozen N i suradnici (46) su u 274 pacijenata na hemodijalizi našli lošu adherenciju, glede prehrane i unosa tekuće u čak 39% bolesnika, u 33 % bolesnika bila je loša adherencija prema režimu hemodijalize, a prema medikamentoznoj terapiji u 20% pacijenata. Vrlo je zanimljivo kako je suradljivost bila čak četiri puta lošija u visokoobrazovnih bolesnika te dva puta lošija u muškoj populaciji.

Zanimljivo, adherencija prehranbenim smjernicama nije puno bolja ni u bolesnika u ranijim stadijima KBB. U prospektivnoj opservacijskoj studiji koja je obuhvatila 3305 bolesnika samo 68% pacijenata svrstano je u grupu zadovoljavajuće adherencije, a 15% u grupu vrlo loše adherencije. Tijekom 6 godina., značajno veći rizik progresije KBB pa i smrtnih ishoda bio je u grupi bolesnika sa vrlo lošom adherencijom što ukazuje na veliku važnost dijetoterapije u pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolešću (47).

U meta analizi 96 radova, Chirona F. i Bhengu B., su dokazali da socioekonomske i psihološki čimbenici, ali i čimbenici povezani sa zdravstvenim sustavom su povezani sa lošom adherencijom glede prehrane u pacijenata sa KBB (48). Ostali čimbenici su osnovna bolest i

medikamentozna terapija. Iz rada se može zaključiti kako je i u ranijim stadijima KBB potrebno obratiti pažnju na adherenciju pacijenta.

4.5.1. Mjere za poboljšanje adherencije

Obzirom na dokazanu važnost adherencije prehrani u pacijenata sa KBB, a osobito onima na hemodijalizi, važno je istražiti mogućnosti poboljšanja adherencije pacijenata na dijetoterapiji.

U multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 235 pacijenata, (*HED-SMART, engl. Hemodialysis self-management intervention randomized trial*) pacijenti su podijeljeni u intervencijsku i kontrolnu skupinu (49). Intervencijska skupina je prošla proces edukacije o važnosti i načinu provođenja dijetoterapije, a kontrolna je nastavila sa režimom prehrane kao ranije. Studija je trajala 9 mjeseci i na temelju određivanja statusa kalija i fosfora; mjerenja porasta tjelesne mase između dijaliza te samoprocjene adherencije određena je učinkovitost provedene edukacije. U obje grupe zabilježen je smanjen prinos na tjelesnoj masi između dijaliza tijekom prva tri mjeseca; kasnije je u kontrolnoj skupini taj prinos je bio značajno veći. Tijekom prva tri mjeseca u obje skupine zabilježena je bolja predijalizna koncentracija kalija i fosfora, a samo u intervencijskoj skupini takav trend postoji i nakon 9 mjeseci. Autori su zaključili kako edukacija može imati povoljan učinak na adherenciju bolesnika te posljedično i na prevenciju mnogobrojnih komplikacija KBB-a.

Važnost edukacije za poboljšanje adherencije dijetoterapiji pacijenata na hemodijalizi istražena je u meta analizi Matteson i Russel-a (50) (tablica 8).

Tablica 13. Istraživanja edukacije pacijenata na hemodijalizi na adherenciju dijetoterapiji

| REF | CILJ | N | INTERVENCIJA | PROCJENA ADHERENCIJE | REZULTAT |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|----|--------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 14 | Učinka edukacije na konc. Ca i P | 56 | Nutricionist | Ca, P Ca x P | Statistički značajno smanjenje koncentracije P |
| 15 | Evaluacija učinkovitosti edukacije na konc. P i ostalih biokem. parametara | 63 | Nutricionist | Test znanja Konc. P, Ca, Ca x P, albumina, PTH | Značajan napredak u znanju o dijeti, smanjene konc. P, CaxP, |

| | | | | | |
|----|--------------------------------------------------------------|----|------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 12 | Psihološka edukacija sa ciljem unapređenja znanja kontrole P | 39 | Psiholog | Test znanja, samokontrola adherencije | Bez statističkog napretka u znanju |
| 13 | Edukacija o adekvatnost HD, preskripcija dijalize | 74 | Nutricionist | Optimizacija HD, edukacije o trajanju HD, adekvatnosti | Statistički značajno poboljšanje adekvatnosti (Kt/V) |
| 17 | Edukacija o unosu tekućine u nesuradljivih bolesnika | 56 | Psiholog | Interdijalitički donos na tjelesnoj masi | Značajan napredak u intradijalitičkom donosu na tjelesnoj masi |
| 16 | Učinak samoedukacije na adekvatan unos tekućine | 62 | Eeducirane medicinske sestre | „ | Statistički značajan napredak u smanjenju donosa na tjelesnoj masi |
| 11 | Učinak edukacije i hipnoze na suradljivost HD bolesnika | 68 | Nutricionist | Razne skale procjene učinka hipnoze te biokemijski parametri | Bez bitnog učinka |
| 18 | Učinka edukativnog programa na koncentraciju P | 81 | Nutricionist | Promjena koncentracije P | Povoljan učinak na koncentraciju P |

U većini navedenih studija dokazana je učinkovitost edukacije u poboljšanju adherencije pacijenata na hemodijalizi. Poboljšanjem adherencije postiže se bolja koncentracija fosfata te natrija u krvi. Poznato je kako je zadržavanje soli značajno u patogenezi i pogoršanju arterijske hipertenzije, a hiperfosfatemija je povezana sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, koštanom bolesti i patološkim kalcifikacijama. I jedan i drugi čimbenik značajno pogoršavaju mortalitet i morbiditet pacijenata na hemodijalizi. Dakle bolja adherencija može imati povoljan učinak na smanjenje rizika morbiditeta i mortaliteta.

Iz provedenih studija uglavnom proizlazi važnost edukacije pacijanata za postizanje bolje adherencije, međutim izuzetno je važna i edukacija članova obitelji ili skrbnika koji se pored zdravstvenog djelatnika brinu za oboljele. Neophodno je educirati, ne samo o značaju pridržavanja dijeta, nego i o sastavu hrane, osobito o količini soli, kalija, proteina ili fosfora u pojedinim namirnicama. Vrlo korisna može biti i edukacija o pripremi hrane, jer adekvatnom pripremom može se smanjiti na primjer količina fosfora ili kalija u hrani (51).

Zanimljivo je kako su Gibson i suradnici (52) našli u svom ispitivanju da pacijenti sa boljom adherencijom imaju manje znanja o adekvatnoj prehrani nego pacijenti u kojih je adherencija manje izražena. Ovaj paradoks autori objašnjavaju kako su najvjerojatnije u bolesnika sa lošijom adherencijom češće provodi edukacija pa oni imaju možda više „teorijskog“ znanja. Većina autora navodi kako bi bilo korisno na mnogim gotovim i polugotovim prehrambenim proizvodima u deklaraciji navesti količinu soli, fosfata kalija itd.

Loša adherencija pacijenata na hemodijalizi je neosporno česta i povezana sa lošim kliničkim ishodom. Poboljšanje adherencije nije jednostavno i rabe se različite metode kako bi se poboljšala adherencija. Iz meta analize 36 randomiziranih studija, u kojima je bilo uključeno 3510 pacijenata na hemodijalizi autori su zaključili kako mjera kao što su edukacija, bilo kognitivno poboljšanje, bilo psihološka edukacija ili učinak na ponašanje pacijenata mogu biti korisni. Nažalost najčešće mjereni parametri ishoda intervencije bili su određivanje koncentracija fosfora ili porast tjelesne mase između dvije hemodijalize. Zaključak metanalize je kako su učinci edukacije bili kratkotrajni i da je neophodna bolja i dugotrajnija edukacija kao i da je neophodno naći bolju strategiju koja će omogućiti bolji i dugotrajniji učinak (53).

Jedan od mogućih uzroka loše adherencije, a time i malnutricije je anoreksija. Uzrok anoreksije pacijenata na hemodijalizi nije posve jasan, ali neosporno kako s jedne strane značajnu ulogu imaju uremijski toksini, poremećaj metabolizma aminokiselina i hormona. Anoreksiji može doprinjeti i depresija te gastrointestinalni poremećaji. Smanjenjem anoreksije može se poboljšati adherencija. Anoreksija se može smanjiti boljom hemodijalizom (učestalija svakodnevna ili noćna hemodijaliza), poboljšanjem prehrane (edukacijom, nadomjesnom prehranom, primjenom enteralne prehrane te po potrebi i parenteralne prehrane). Nema dovoljno dokaza o koristi lijekova koji poboljšavaju apetit, kao što su grelin ili megestrol acetat. Također nema dokaza kako bi se inhibicijom čimbenika koji pogoršavaju anoreksiju kao što su protupalni lijekovi ili protu citokinski mogla poboljšati anoreksija. Liječenje depresije, eventualnih bolova, opće slabosti mogu smanjiti anoreksiju. Na kraju može doći i do poboljšanja adherencije. Ako dobro planirane kliničke studije dokažu korist navedenih mjera sigurno će doprinjeti boljem zbrinjavanju pacijenata na hemodijalizi (54).

4.6. Interakcije lijekova i hrane u pacijenata sa KBB

Pacijenti sa bilo kojom kroničnom bolešću, a posebno oni sa KBB uzimaju veliki broj lijekova. Bez obzira na osnovnu bubrežnu bolest, pacijenti već u početnim stadijima KBB, a pogotovo oni u završnom stadiju, vrlo su često na terapiji antihipertenzivima, vezačima fosfata, diureticima, preparatima željeza, hipolipemicima i lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (9). Dijabetes je najčešći uzrok KBB, u tih pacijenata neophodna je i primjena oralnih antidijabetika i/ili inzulina. U ranijim stadijima, zbog osnovne bubrežne bolesti, neki pacijenti moraju uzimati glukokortikoide i imunosupresive. Treba dodati kako su pacijenti oboljeli od KBB često i na terapiji antibioticima. Upravo zbog kompleksne farmakoterapije, klinički značajne interakcije lijekova su česte. Tako je, na primjer, neophodno izbjegavati istovremeno uzimanje vezača fosfata i antibiotika zbog moguće smanjenog učinka antibiotika. S druge strane inhibitori protosne pumpe mogu smanjiti učinak vezača fosfata. Dok su moguća klinički značajne interakcije lijekova prepoznate, često se zaboravlja na mogućnost pojave interakcija lijekova i hrane. Pri tome lijek može bitno utjecati na nutritivni status, a hrana može utjecati na apsorpciju, metabolizam ili izlučivanje lijeka i na taj način mijenjati učinkovitost lijeka ili stupati u direktne interakcije s djelovanjem lijeka. Primjerice, masna hrana koja smanjuje motilitet u gastrointestinalnom traktu, posebno pražnjenje želuca može bitno utjecati na bioraspoloživost teško topljivih lijekova ili odgoditi početak djelovanja lijeka. Hrana bogata prehrambenim vlaknima može smanjiti apsorpciju lijeka. Zeleno lisnato povrće, zbog značajnog sadržaja K vitamina smanjuje učinak varfarina, lijeka koji sprečava zgrušavanje krvi (19, 55, 56).

Problem interakcija lijekova i hrane dosta je izražen u pacijenata sa KBB jer oni i inače imaju često izražene gastrointestinalne komplikacije. Patološke promjene u gastrointestinalnom traktu dodatno doprinose kliničkoj značajnosti mogućih interakcija lijekova i hrane u kontekstu značajnih promjena bioraspoloživosti lijeka.

4.6.1 Interakcije antihipertenziva i hrane

Preko 80% pacijenata na hemodijalizi ima povišeni arterijski tlak i nažalost loše reguliranu hipertenziju (59). U liječenju, pored ograničavanja unosa soli i adekvatne hemodijalize u većine bolesnika neophodno je i medikamentozno liječenje. Za pacijente na hemodijalizi preporuka je da unos soli bude manji od 5 g dnevno, ali za one i sa arterijskom hipertenzijom

preporuča se manje od 4 grama soli dnevno. Kod ostalih se hipertenzivnih pacijenata preporuča dijeta bogata voćem i povrćem, a to je dijeta bogata kalijem, dok se u pacijenata na hemodijalizi ne preporučuje zbog velikog rizika hiperkalijemije.

Diuretici su inače jedan od najvažnijih lijekova u liječenju arterijske hipertenzije. U pacijenata na hemodijalizi nemaju antihipertenzivni učinak, rabe se samo za smanjenje hipervolemije. Ipak uz ograničenje unosa soli, te smanjenjem hipervolemije mogu značajno doprinijeti boljoj regulaciji arterijskog tlaka (58).

Korist antihipertenziva u općoj populaciji dokazana je u mnogobrojnim studijama, bilo randomiziranim prospektivnim studijama bilo u opservacijskim. Neosporno je dokazana povoljan učinak na morbiditet i mortalitet mnogobrojnih pacijenata.

Nažalost relativno je malo studija u pacijenata na hemodijalizi. Na osnovu nekoliko studija može se zaključiti kako je najveća korist od beta blokatora, koji bi trebali biti prvi lijek izbora (58, 59, 60). Na drugom mjestu su lijekovi koji djeluju na renin angiotenzin aldosteronski sustav (ARB). Prema nekim studijama prednost treba dati blokatorima angiotenzinskih receptora, pred lijekovima koji inhibiraju angiotenzin konvertirajući enzim, ACE inhibitori. Blokatori kalcijevih kanala su isto vrlo učinkoviti sa relativno malo nuspojava (59). Nekoliko studija je dokazalo povoljan učinak ARB-ova i blokatora kalcijevih kanala na smanjenje hipertrofije lijeve klijetke u pacijenata na hemodijalizi. Ostali antihipertenzivni lijekovi, kao što je urapidil ili moksodin mogu biti korisni ali nema dovoljno dokaza u randomiziranim kliničkim studijama. Dokazana je korist i antagonista aldosterona, spironolaktona. U slučaju primljene ovog lijeka treba biti oprezan zbog hiperkalijemije (59).

Kod primljene antihipertenziva u pacijenata na hemodijalizi treba paziti na farmakodinamiku lijeka, tj. da li se lijek odstranjuje hemodijalizom. O tome ovisi je li je potrebna dodatna doza lijeka nakon hemodijalize (tablica 14) (60).

Tablica 14. Doze nekih antihipertenziva u pacijenata na hemodijalizi

| Lijek | Uobičajena doza lijeka (dnevno) | Odstranjenje lijeka HD (%) | Dodatna doza nakon HD |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ACE inhibitori | | | |
| Ramipril | 5-10 mg | 20 | 2,5 mg |
| Perindopril | 2-8 mg | 50 | 2 mg |
| Trandolapril | 0,5-4 mg | 30 | 0,5 mg |
| ARB | | | Nije potrebna dodatna doza |
| Irbersatan | 75-300 mg | 0 | |
| Losartan | 50-100 mg | 0 | |
| Olmesartan | 10-40 mg | 0 | |
| Telmisartan | 40-80 mg | 0 | |
| Valsartan | 80-320 mg | 0 | |
| Beta blokatori | | | |
| Atenolol | 25 mg | 50 | 25-50 mg |
| Bisoprolol | 2,5 – 20 mg | 0 | 0 |
| Carvedilol | 25 mg 2x dnevno | 0 | 0 |
| Propranolol | 80-160 mg | 0 | 0 |
| Blokatori Ca kanala | | | Nije potrebna dodatna doza |
| Amlodipin | | | |
| Lacidipin | 2,5-10 mg | 0 | |
| Nifedipin XL | 2-6 mg | 0 | |
| Verapimil | 30-90 mg | 0 | |
| | 180-360 mg | 0 | |
| Antagonosti mineralokortikoidnih receptora | | | Nije potrebna dodatna doza |
| Spironolakton | 25-50 mg | 0 | |
| Epleronon | 50-100 mg | 0 | |

Dodatni problem primjene antihipertenziva u pacijenata na hemodijalizi je moguća interakcija sa hranom (62). Istovremeno uzimanje hrane i furosemda, diuretika koji se najčešće rabi u pacijenata na hemodijalizi, može smanjiti bioraspoloživost, dok u slučaju spironolaktona može povećati. Lijekovi koji imaju učinak na renin-angionezin aldosteronski sustav su antihipertenzivi izbora u pacijenata na hemodijalizi. Hrana može promijeniti njihovu bioraspoloživost, tj. učinak. Bioraspoloživost ACE inhibitora može biti smanjena zbog interakcija sa hranom, isto kao i sartana, tj. losartana, telmisartana, valsartana. Iako hrana može mijenjati bioraspoloživost beta blokatora propranolola nema dokaza da ta promjena ima klinički značaj. Agrumi, osobno grejp može bitno promijeniti bioraspoloživost blokatora kalcijkih kanala, ali ne na sve. Istovremeno uzimanje soka grejpa povećava učinaka nifedipina i felodopine, ali nema značajn učinak na amlodipin i verapamil.

4.6.2 Interakcije antihipolipemika i hrane

Poremećaj metabolizma lipida često je prisutan u pacijenata sa KBB kao i u onih na hemodijalizi. Poremećaj ovisi i o osnovnoj bubrežnoj bolesti. Prema smjernicama u pacijenata na hemodijalizi koji su već na terapiji statinima može se nastaviti sa terapijom, dok u onih koji nisu liječeni nema dovoljno dokaza o potrebi uvođenja statina. Prema najnovijoj studiji, terapija statinima pogotovo u kombinaciji sa ezetimibom smanjuje rizik kardiovaskularnih događaja i u hemodijaliznih pacijenta (62).

Dozu statina, atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina nije potrebno smanjivati u pacijenata na hemodijalizi.

Grejp, odnosno sok od grejpa inhibicijom enzima CYP3A4, značajnog u metabolizmu nekih statina može povećati koncentraciju statina i to atorvastatina, simvastatina i lovastatina. Učinak je najmanje izražen za atorvastatina, dok se ostali statini koji se ne metaboliziraju preko enzima CYP3A4, pravastatin, rosuvastatin i fluvastatin mogu uzimati uz sok od grejpa (63).

4.6.3 Intrakcije oralnih antidijabetika i hrane

U razvijenom dijelu svijeta, pa tako i u Hrvatskoj preko 40% pacijenata na hemodijalzi su dijabetičari. U mnogih od njih neophodno je uz dijetu nastaviti terapiju antidijabeticima, bilo insulinom bilo peroralnim preparatima.

Metabolizam inzulina značajno se mijenja u završnom stadiju bubrežnog oštećenja. S jedne strane raste periferna rezistencija prema insulinu a s druge strane, posebno u završnim stadijima smanjuje se klirens egzogenog insulina. Zbog toga mnogi pacijenti na hemodijalzi trebaju manju dozu insulina. Može se rabiti bilo koji insulin uz praćenje i prilagođavanje doze.

Većina peroralnih antidijabetika su kontraindicirani u pacijenata na hemodijalzi, s ostalima treba biti oprezan. DPP-4 inhibitori mogu se primjenjivati, linagliptin u punoj dozi nakon hemodijalize, sitagliptin i saxagliptin u reduciranoj dozi do 75%. Lijekovi izbor a su preparati sulfonilureje druge generacije, posebno glipizid (64).

Dok se u pacijenata na hemodijalzi rabe samo neki peroralni antidijabetici u ranijim stadijima može se koristiti metformin. Zbog mogućih nuspojava preporuka je da se uzima uz hranu.

Inače za antidijabetike nema dokaza o klinički značajnim interakciji sa hranom (65).

4.6.4 Interakcije vezača fosfata i hrane

Kontrola fosfatemije u pacijenata na hemodijalzi važna je zbog prevencije komplikacija: sekundarnog hipereparatireoidizma, renalne osteodistrofije, patoloških kalcifikacija i kardiovaskularnih komplikacija. U prevenciji i kontroli hiperfosfatemije pored dijetе, te dobre i učinkovite dijalize neophodni su vezači fosfata. Najčešće upotrebljavani vezači fosfata su na bazi kalcija i magnezija: kalcij karbonat i kalcij acetat/magnezij subkarbonat, na bazi željeza, saharoza željezo/oksid hidrat, na bazi lantana, lantanov karbonat te nekalcijski i nemetalni vezač, sevelamer karbonat. Međusobno se razlikuju u učinkovitosti, iako su većina vezača fosfata učinkoviti. Razlikuju se u broju tableta koje je neophodno uzeti, mogućem nakupljanu kalcija, dodatnim pleiotrofnim učincima i cijeni.

Sevelamer karbonat ima dodatni učinak. Povoljan učinak na lipidni status, smanjuje koncentraciju LDL lipida a povećava koncentraciju HDL lipida, dok nepovoljan učinak može biti smanjena apsorpcija vitamina topivih u masti (66).

Za sve vezače fosfata je zajedničko da se moraju uzimati redovito, uz ili tijekom obroka.

Tablica 15. Usporedba vezača fosfata registriranih u Hrvatskoj

| Vezač fosfata | Učinkovitost | Opterećenje tabletama | Pleiotropni učinci | Nakupljanje | Cijena |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------|-------------|--------|
| Kalcij karbonat | Da | Velika | 0 | Da | Mala |
| Kalcij acetat/ magnezij subkarbonat | Da | Velika | 0 | Da | Mala |
| Sevelamer karbonat | Da | Velika | Da | Malo | Velika |
| Saharoza željezo/oksid | Da | Mala | Da | Ne | Velika |

Svi pacijenti na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi zbog prevencije i ispravljanja hiperfosfatemije rabe vezače fosfata. Lijekovi se uzimaju uz obrok. U japanskim smjernicama iz 2013. je točno navedeno kada bi koji vezač fosfata trebalo uzeti uz navedene moguće interakcije i nuspojave (tablica 16) (67).

Tablica 16. Vezači fosfata i moguće nuspojave

| Lijek | Vrijeme uzima lijeka | Moguće nuspojave |
|--------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kalcij karbonat | Neposredno nakon obroka | Moguća hiperkalcemija uz gubitak apetita, slabija učinkovitost uz inhibitore protonske pumpe |
| Sevelamer karbonat | Neposredno prije obroka | Gastrointestinalne promjene, opstipacija |
| Lantan karbonat | Nakon obroka | Mučnina, povraćanje |

5. RASPRAVA

Prevenција KBB i liječenje KBB veliki su izazov za mnogobrojne znanstvenike, liječnike i ostale zdravstvene djelatnike. Epidemiološka istraživanja ukazuju na rastuću prevalenciju i incidenciju bolesti i broja pacijenata sa kroničnim bubrežnim zatajenjem kojima je potrebno nadomjestiti bubrežnu funkciju. Nažalost i pored značajnog napretka u metodama nadomještanja bubrežne funkcije te primjeni novih lijekova u bolesnika na dijalizi, hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi dokazani su značajno smanjeni kvaliteti života, velika učestalost komplikacija i prijevremena smrt. Ne smiju se zaboraviti niti veliki troškovi liječenja nadomještanjem bubrežne funkcije.

Morbiditetu i mortalitetu KBB bolesnika znatno doprinosi i PEM, vrlo česta komplikacija u ovih bolesnika i koja je povezana s vrlo lošim kliničkim ishodima.

U KBB mnogobrojni čimbenici dovode do gubitka apetita, do gastrointestinalnih poremećaja te do metaboličkih i endokrinoloških poremećaja. Tome treba dodati da nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom može imati katabolički učinak. Sve to dovodi do proteinsko energetske pothranjenosti. Zbog toga već godinama mnogobrojni zdravstveni djelatnici uključujući i nutricioniste i farmaceute nastoje naći optimalnu prehranu za bolesnike sa KBB. Godinama su se smjernice odnosno preporuke mijenjale. Nekada su se preporučala značajna ograničenja, pogotovo glede unosa proteina i tekućine. Međutim recentna istraživanja pokazuju kako dugoročno značajna ograničenja prehrane doprinose PEM-u. Zbog toga se i mijenjaju nutritivne smjernice za pacijente koji se liječe hemodijalizom tijekom samog postupka hemodijalize. Ranije se nastojalo da bolesnici ne konzumiraju hranu sa ciljem prevencije mogućih komplikacija: hipotenzije, mučnine i povraćanja. Novim, naprednijim aparatima za hemodijalizu te kontroliranom ultrafiltracijom i profiliranjem koncentracije značajno je smanjena incidencija hipotenzije. Istovremeno, kako sam postupak hemodijalize ima katabolički učinak preporučeno je da bolesnici konzumiraju hranu tijekom hemodijalize. Drugo ne manje važno, prepoznata je važnost obvezne procjene nutritivnog statusa koja se provodi na različite načine; od provedbe vrlo jednostavnih mjera kao što je mjerenje tjelesne mase, opsega struka, preko biokemijskih parametara te puno složenijih postupaka kao što su denzitometrija ili bioimpedanca. Potrebno je naglasiti kako se u većini smjernica preporučuje provesti probir na PEM u bolesnika na hemodijalizi dva puta godišnje. Na raspolaganju su službene smjernice koje sadrže preporuke o optimalnom unosu nutrijenata: od proteina, masti i ugljikohidrata, tekućine i mikronutrijenata. Glavna svrha održavanja adekvatnog nutritivnog

statusa je smanjenje pobola i smrtnosti pacijenata i poboljšanje kvalitete njihovog života. Pažljivim čitanjem smjernica jasno je kako se nastoji individualno pristupiti svakom bolesniku, tj. prilagoditi prehranu osnovnoj i pridruženim bolestima procjeni nutritivnog statusa. Posebno se ističe potreba, značaj i način nadomjesne primjene prehrambenih tvari, bilo oralnim enteralnim ili čak i parenteralnim putem.

Poseban problem u bolesnika je adherencija. Pred bolesnicima koji se liječe hemodijalizom stoje tri izazova: redovita hemodijaliza, najčešće tri puta tjedno po četiri sata, redovito uzimanje lijekova, često 15 do 20 tableta dnevno te pridržavanje određenog režima prehrane. Zato kad govorimo o adherenciji moramo posebno razmatrati pridržavanje režima hemodijalize, posebno o redovitom i pravilnom uzimanju lijekova a posebno o pridržavanju režima prehrane. Zato su predloženi i kriteriji za ukupnu adherenciju bolesnika na hemodijalizi (tablica 17) (1).

Tablica 17. KDIGO smjernice: pokazatelji loše adherencije

| Propuštena hemodijaliza | Manje od propisanog broja hemodijaliza tjedno |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Skraćivanje režima hemodijalize | Skraćivanje hemodijalize za 10 ili više min |
| Interdijalitički donos na tjelesnoj masi | < 1,0 kg/dnevno |
| Serumski fosfor | < 1,2 ili > 1,8 mmol/l |
| Kt/V | < 1,2 |
| Seumski albumin | < 40 mg/dl |

Prema svim preporukama bolesnici na hemodijalizi imaju dosta ograničenja u prehrani: unosa kalorija, proteina, vode, masnoća, mikronutrijenata itd. Zbog toga se može i shvatiti kako je njihova adherencija dosta loša. Bilo kojom metodom da se ispitala adherencija u najboljem slučaju je oko 68%, za unos tekućine, te ukupno oko 38% za dijetu. Treba uzeti u obzir kako ne pridržavanje nekih ograničenja, npr. unosa soli odmah pogoršava i režim pridržavanja unosa tekućine.

Pitanje je kako poboljšati adherenciju bolesnika. Na osnovu nekoliko studija neosporno je kako je važna edukacija. Odmah se postavlja pitanje tko treba provoditi edukaciju, kada i na koji način. Iz pregleda recentne literature vidljivo je da educirani nutricionisti ili dijetetičari na prvom mjestu a također i ostali educirani zdravstveni djelatnici mogu i trebaju provoditi

edukaciju. Nažalost dok su u mnogim dijalitičkim centrima u svijetu nutricionisti uključeni u dijalizni tim zdravstvenih djelatnika u našoj zemlji to nije slučaj. U edukaciji se mogu rabiti pisani materijali, dakle jedan oblik samo edukacije ili je mogu provoditi za to navedene educirane osobe. Većina studija je dokazala kako se dobrom edukacijom može postići adherencija bolesnika.

Na kraju poseban problem u bolesnika sa KBB (posebno onih liječenih hemodijalizom) su moguće interakcije lijekova i hrane.

Tablica 18. Moguća interakcija lijeka i hrane u pacijenata sa KBB i moguće intervencije (57)

| Lijek | Kada uzete lijek | Hrana-lijek interakcija | Moguća intervencija |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Analgetici | Uzimati za vrijeme jela | Mučnina, povraćanje, hrana može usporiti apsorpciju | Ne uzimati analgetikena prazan želudac |
| Antikoagulanci | Ne uzimati za vrijeme jela, svakodnevno u isto vrijeme | Ne mijenjati količinu zelenog povrća Hipolabuminemija povećava osjetljivost na warfarin | Paziti na uravnotežnu prehranu glede zelenog povrća |
| Antihipertenzivi | Većina antihipertenziva se mogu uzimati sa jelom, hrana povećava apsorpciju nekih beta blokatora | Izbjegavati istovremeno uzimanje antacida | Najvjerojatnije nema kliničkog unučaja glede propranolola ali hrana može promijeniti učinak ACE/ARB |
| Antibiotici | Neki antibiotici mogu se uzimati neovisno o hrani, a neke npr. norfloksacin ili tetracikline potrebno je uzimati sat prije ili 2 sata nakon obroka | Većinu antibiotika ne bi trebalo uzimati uz antacide | Ne uzimati uz hranu i uz lijekove kao što su vezači fosfata |
| Steroidi | Uzimati uz obrok zbog prevencije gastrointestinalnih nuspojava | Povećan apetit, retencija tekućine, poremećaj metabolizma kalcija i šećera | Pozeban oprez u bolesnika sa šećernom bolesti |
| Imunosupresivi | Poželjno je uzimati uz jelo | Moguća hiperkalemija, hiperkolesterolemija | Opres u pacijenata na hemdijalizi zbog hiperkalijemije |
| Vezači fosfata | Prije ili za vrijeme jela | Povoljan učinak nekalcijkih vezača na lipidni profil, moguća hiperkalcemija | Ako je indicirano promijeniti vrstu vezača fosfata |

Hrana može utjecati na apsorpciju i metabolizam lijeka te na taj način bitno utjecati na učinkovitost lijeka. To je posebno značajno za lijekove s uskom terapijskom širinom jer male razlike u koncentraciji mogu značajno smanjiti djelovanje lijeka. S druge strane lijekovi mogu direktno djelovati na apsorpciju nekih nutrijenata ili na metabolizam i eliminaciju te na taj način ostvarivati značajne učinke na nutritivni status, osobito ako se radi o dugotrajnijoj ili kroničnoj farmakoterapiji. U tom kontekstu posebno je problematična skupina pacijenata na kroničnoj hemodijalizi. U pacijenata sa KBB često se u sklopu uremijskog sindroma javlja poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, promjena želučanog pH, patološke promjene na sluznici želuca što može pojačati kliničku značajnost mogućih interakcija lijekova i hrane. Nažalost, u literaturi se može naći vrlo malo podataka o interakcijama hrane i lijekova u ovoj skupini pacijenata.

6. ZAKLJUČAK

Liječenje bolesnika sa završnim stadijem KBB veliki je stručni izazov za mnoge zdravstvene djelatnike. Posebno se to odnosi na bolesnike koji se liječe hemodijalizom. Neosporno je da su napredak tehnike s jedne strane te neki lijekovi, npr. lijekovi koji stimuliraju eritropezu smanjio morbiditet i mortalitet ovih bolesnika i poboljšao kvalitetu njihovog života. Zadnjih desetak godina velika pažnja se posvećuje i pravilnoj prehrani ovih bolesnika. Mnogobrojne smjernice i preporuke su navele ciljne vrijednosti optimalne prehrane kao i mogućnosti procjene i prevencije PEM-a. Ostaje problem adherencije bolesnika gdje je potrebna bolja edukacija koja traži veću suradnju i angažman svih zdravstvenih djelatnika. Nažalost iako su mogućnosti interakcija hrane i lijeka česte posebno u ovih bolesnika možemo slobodno reći na osnovu podataka iz literature kako je ovaj problem zanemaren. Sigurno zahtjeva veći pažnju liječnika, farmaceuta i nutricionista.

Iz provedenog istraživanja može se zaključiti:

1. Neophodno je na vrijeme prepoznati proteinsko energetska malnutriciju u pacijenata na hemodijalizi, te redovito pratiti njihov nutritivni status.
2. Pravilnom prehranom može se smanjiti rizik malnutricije. Kada je indicirana primjena oralne nadomjesne terapije, ona može pomoći ispravku malnutricije.
3. Adherencija pacijenata na hemodijalizi nutritivnim smjernicama je značajan problem. Edukacija može poboljšati adherenciju. Poželjno je da u edukaciju budu uključeni svi zdravstveni djelatnici: medicinske sestre/tehničari, liječnici nefrolozi, farmaceuti i obavezno nutricionisti.
4. Kod pacijenata na hemodijalizi treba posebno voditi računa o mogućim hrana-lijek interakcijama. Naime velik broj lijekova koji se koriste u liječenju pacijenata sa KBB stupaju u klinički značajne interakcije s hranom, a sama bolest povećava vjerojatnost pojave i značajnost mogućih interakcija.

7. LITERATURA

1. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease . *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):4-15.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan bubrega-12-ožujak 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-bubrega-12-ozujka-2020/>; Pristupljeno 10.5.2020.
3. Eurotransplant 2020 Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/statistics/monthly-statistics/> ; Pristupljeno 21.5.2020.
4. Briggs JP, Kriz W, Schnermann BJ. Overview of kidney function and structure. U: Greenber A, ur: Primer on kidney disease.Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009, 2-18.
5. Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochemia Medica* 2017;27(1):153–76.
6. Cheung AK. Hemodialysis and hemofiltration. U: Greenber A, ur: Primer on kidney disease.Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009, 446-458.
7. Hutchinson AJ, Vardhan A. Peritoneal dialysis. U: Greenber A, ur: Primer on kidney disease.Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009, 459-471.
8. Kasiske BL, Connaire JJ: Selection of prospective transplant recipients. U: Greenber A, u: Primer on kidney disease.Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009, 525-533.
9. St.Peter WL, Management of polypharmacy in dialysis patients. *Semin Dial* 2015;28(4): 427-432.
10. Ikizler TA, Cano JN, Franch H i sur. 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(3):1096-1102.
11. Fouque D, K Kalantar-Zadeh K, J Kopple i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-398.
12. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K i sur. Global prevalenve of protein-emergy wasting in kidney disease: a meta analysis of contemporary obseravtion studies from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Renal Nutr* 2018;6(6):380-392.
13. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L i sur. 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 Renal Nutr* 2013;23:77-90.

14. Koppe L, Fougue D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcop Musc* 2019;10(3):479-484.
15. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377(18):1765-1776.
16. Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P i sur. Kako prevenirati i liječiti proteinsko-energetsku pothranjenost bolesnika s kroničnom bolešću-osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju na preporuke međunarodnog društva za prehranu bubrežnih bolesnika. *Acta Med Croatica* 2014;68(2):191-199.
17. Erceg D. Adherencija za lijekove. *Plivamed.net Nefrologija Nov* (2012)
Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/7290/Adherencija-za-lijekove.html>;
Pristupljeno 10.5.2020.
18. Peter S, Navis G, de Brost MH i sur. Public health relevance od drug-nutrition interactions. *Eur J Nutr* 2017; 56 (Suppl 2):S23-S26.
19. Boullata JI. Drug and nutrition interactions: not just food for thought. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(4):269-271.
20. Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(4):506-517.
21. Rossi M, Johnson DW, Campbell KL. The kidney-gut axis: implication for nutrition care. *J Renal Nutr* 2015;25:399-403.
22. Fougue D, Vemmegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Basci A i sur. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 (supl 2):ii45-ii87.
23. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, Mcann L. Subjective global assessment in chronic kidney disease. *J Renal Nutr* 2004;14(4):191-200.
24. Alp Ikizler TA, Jerrilynn D. Burrowes JD, Laura D. Byham-Gray LD i sur. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2019 Update. *Amer J Kidney Dis* 2020;76 (Suppl 1):S1-S107.
25. Vranešić Bender D, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus* 2008;17(1):19-25.
26. Kosmadakis G, Da Costa Correia E, Carcles O, Somda F, Agiolera D. Vitamins in dialysis: who, when and how much. *Renal Fail* 2014;36(4):638-650.
27. Rački S, Orlić L, Đurđica V. Dijetoterapija. U: Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M ur. *Dijetoterapija i klinička prehrana*. Medicinska naklada, Zagreb, 2014:107-113.

28. Ikizler TA, Cano JN, Francj H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K i sur. Prevention and treatment of protein wasting in chronic kidney disease: a consensus statement by the International Society of renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84(6):1096-1107.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari A i sur. Evaluation, Treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-1930.
30. Jean G, Souberbielle JC, Chazot Ch. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients* 2017;9(4):328-343.
31. Capelli I, Cianciolo G, Gaperoni L, Galassi A, Ciceri P, Cozzolino M. Nutritional vitamin D in CKD: should we measure? Should we treat? *Clin Chim Acta* 2020;501:186-197.
32. Katičić D, Josipović J, Pavlović D. Vitamin D i srčanožilne bolesti. *Cardiologica Croatica* 2014;9(9-10):263-272.
33. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, vascular calcification, and chronic kidney disease: current evidence and unanswered questions. *Curr Dev Nutr* 2019;3(1):1-6.
34. Cozzolino M, Mangano M, Galassi A, Ciceri P, Nigwekar S. Vitamin K in chronic kidney disease. *Nutrients* 2019;11(1):168-179.
35. Raimann JG, Lewin NW, Craig RG, Sirover W, Kotanko P, Handelman G. Is Vitamin C intake too low in dialysis patients. *Semin Dial* 2013;26(1):1-5.
36. Olgaard K, Salusky IB, Silver J. The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Oxford University press , Oxford 2010.
37. Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm. *J Ren Nutr* 2020; J May 5:S1051-2276(20)30052-2. doi: 10.1053/j.jrn.2020.02.003. [Epub ahead of print]
38. Barreto FC, Varreto DV, Massy ZA, Drueke TB. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int Rep* 2019;4(8):1043-1056.
39. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić-Brzac H, Orlić L, Radić J i sur. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječ Vjesn* 2016;138(5-6):107-120.
40. Palmer BF, Clegg DJ. Treatment of abnormalities of potassium homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(5):319-324.
41. Babitt JL, Lin YH. Mechanisms of anemia in CKD. *J Amer Soc Nephrol* 2012;23(10):1631-1634.

42. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
43. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Ljutić D, Lovčić V, Prkačin I i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti-stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014;68(2):215-221.
44. Lambert K, Nullan J, Mansfield K. An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrology* 2017;18(1):318-325.
45. Luis D, Zlatkis K, Comenege B i sur. Dietary quality and adherence to dietary recommendations in patients undergoing hemodialysis. *J. Renal Nutr* 2016;26(3):190-195
46. Ozen N, Cinar FI, Askin D, Turker T. Nonadherence in hemodialysis patients and related factors: a multicenter study. *J Nurs Res* 2019;27(1):1-9.
47. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chden J i sur. Self-reported medication adherence and CKD progression. *Kidney Int Rep* 2018;3(3):645-651.
48. Chirona G, Bhengu B. Contributing factors to non-adherence among chronic kidney disease (CKD) patients: a systematic review of literature. *Med Clin Review* 2016;2(4):29-38.
49. Griva K, Nandakumar M, H. Ng J, Lam KFY, McBain H, Newman SP. Hemodialysis self-management intervention randomized trial (HED-SMART): a practical low-intensity intervention to improve adherence and clinical markers in patients receiving hemodialysis. *Amer J Kidney Dis* 2018;71(3):371-381.
50. Matteson ML, Russell C. Interventions to improve hemodialysis adherence: a systematic review of randomized-controlled trials. *Hemodial Int* 2010;14(4):370-382.
51. Vrdoljak I, Panjkota Krbavčić I, Bituh M, Leko N, Pavlović D, Vrdoljak Margeta T. The impact of education and cooking methods on serum phosphate levels in patients on hemodialysis: 1-year study. *Hemodial Int.* 2017;21(2):256-264.
52. Gibson EL, Held I, Khawnekar D, Rutherford P. Differences in knowledge, stress, sensation seeking, and locus of control linked to dietary adherence in hemodialysis patients. *Front Psychol* 2016;7:1-10.
53. Murali MK, Mullan J, Roodenrys S, Hassan CH, Lambert K, Lonergan M. Strategies to improve dietary, fluid, dialysis or medication adherence in patients with end stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized intervention trials. *Plos One* 2019; doi.org/10.1371/journal.pone.0211479.

54. Bossola M, Guingi S, Luciani G, Tazza L. Interventions to counteract anorexia in dialysis patients. *J Renal Nutr* 2011;21(1):16-19.
55. Bushra R, Aslam N, Yar Khan A. Food-drug interactions. *Oman Med J* 2011;26(2):77-83.
56. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan H CH, Hwan HS, Wong XH i sur. A review of food-drug interactions on oral drug absorption. *Drug* 2017;77(17):1833-1855.
57. Mason NA, Boyd MSh drug-nutrient interactions in renal failure. *J Renal Nutr* 1995;5(4):214-222.
58. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R i sur. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):1-21.
59. Fravel AM, Bald E, Fraer M. Antihypertensive agents in the dialysis patients. *Curr Hypert report* 2019;21(1):5-11.
60. Georgianos IP, Agarwal R. Pharmacotherapy of hypertension in chronic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2062-2075.
61. Jauregui-Garrido B, Jauregi-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr Hosp* 2012;27(5):1866-1875.
62. Jung J, Bae H, Kang M, Wan Kim S, Ho Lee D. Statins and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2020 Mar 3;9(5):e014840. doi: 10.1161/JAHA.119.014840. [Epub ahead of print]
63. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):565-581.
64. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27(2):135-145.
65. Triplitt C. Drug interactions of medications commonly used in diabetes. *Diab Spect* 2006;19(4):202-211.
66. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. *J Nephrol* 2020;33(3):497-508.
67. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F i sur. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):247-288