

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Č. Bontić

PROCENA STANJA VOLEMIJE BOLESNIKA  
LEČENIH PERITONEUMSKOM DIJALIZOM

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Ana Č. Bontić

ASSESSMENT OF VOLUME STATUS IN  
PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026.

**MENTOR: Prof. dr Milan Radović**, internista-nefrolog, profesor Medicinskog Fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

### **ČLANOVI KOMISIJE**

**1. Prof. dr Aleksandra Kezić**, internista-nefrolog, profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

**2. Prof. dr Dijana Jovanović**, internista-nefrolog, profesor u penziji Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

**3. Prof. dr Violeta Knežević**, internista-nefrolog, profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Novom Sadu

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, *Prof. dr Milanu Radoviću*, na podršci i na velikoj pomoći pri izradi ove disertacije.

Članovima komisije:

- *Prof. dr Aleksandri Kezić,*
- *Prof. dr Dijani Jovanović,*
- *Prof. dr Violeti Knežević,*

na korisnim sugestijama i pomoći u realizaciji disertacije.

Članovima kolektiva *Klinike za nefrologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije*, posebno medicinskim sestrama i doktorima sa Odeljenja peritoneumske dijalize i Dnevne bolnice nefrologije.

Posebnu zahvalnost dugujem:

- *Prof. dr Nađi Vasiljević i kolektivu Instituta za higijenu, Medicinskog fakulteta u Beogradu*
- *Kl. ass dr Olgi Petrović i kolektivu Odseka za kliničku ehokardiografiju sa kabinetom za transezofagealnu i intrakardijalnu ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije*
- *Doc. dr Sanji Stanković, mag. Veri Stjepanović i kolektivu Centra za medicinsku biohemiju UKCS*
- *Dr Bojani Šalović i Prof. dr Ivanu Soldatoviću na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.*

Rad posvećujem svojoj porodici.

# PROCENA STANJA VOLEMIJE BOLESNIKA LEČENIH PERITONEUMSKOM DIJALIZOM

## Sažetak

Cilj disertacije je da se kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom (PD) ispita vaskularni i tkivni volumen, uticaj hipervolemije na preživljavanje i nastanak glavnih kardiovaskularnih (KV) događaja, kao i da se ispituju promene tkivnog i vaskularnog volumena, koji su jasno definisani faktori rizika, tokom jednogodišnjeg praćenja kod incidentnih PD bolesnika, kao i njihov uticaj na preživljavanje i razvoj KV događaja.

Prvi deo ispitivanja je obuhvatio 60 bolesnika lečenih PD, a drugi deo praćenje 30 incidentnih bolesnika kroz vreme. Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema statusu volemije indirektno procenjene metodom bioimpedance, a svima su urađene koncentracije natriuretskih peptida i izmeren dijametar donje šulje vene (IVC). Podaci su analizirani prema demografskim karakteristikama, laboratorijskim, kliničkim, posebnim specifičnostima vezanim za PD, uz praćenje kardiovaskularnih događaja, ishoda, a kod incidentnih bolesnika i trend promena kroz vreme. Bolesnici sa hipervolemijom imaju statistički značajno manje vrednosti površine tela, niže vrednosti serumskih albumina, rezidualnu renalnu funkciju manju od  $2 \text{ ml/min./1.73m}^2$ , manji volumen rezidualne diureze i manji gubitak natrijuma diurezom, dok imaju statistički značajno veće vrednosti BNP i unos soli. Bolesnici kod kojih je zabeležen neki od KV događaja, imali su statistički značajno veće vrednosti BNP i NT-pro-BNP, dok nije bilo razlike u vrednostima IVC. Nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na ishod kod grupa analiziranih prema parametrima dobijenih merenjem bioimpedance (BIA). Povišene vrednosti BNP i NT-pro-BNP povezuju se sa prisustvom KV događaja u obe grupe, dok bolesnici bez KV događaja u grupi sa hipervolemijom imaju dvostruko veće vrednosti u odnosu na iste biomarkere u grupi bez hipervolemije. Postoji statistička značajnost između vrednosti BNP na početku i na kraju posmatranja, kao i vrednosti NT-pro-BNP u istom periodu posmatranja, dok nije ustanovljena statistička značajnost vrednosti parametara analize BIA i IVC dijametra u dva vremena merenja. Postoji statistički značajna razlika vrednosti NT-pro-BNP između početka studije i nakon jedne godine praćenja, sa značajno većim vrednostima NT-pro-BNP posle godinu dana od započinjanja lečenja peritoneumskom dijalizom. Dokazana je značajna razlika između vrednosti BNP u različitim periodima praćenja, kao i u grupi sa hipervolemijom, gde su veće vrednosti BNP i sistolnog krvnog pritiska. Postoji statistički značajno veća vrednost BNP u grupi bolesnika sa blagom do umerenom abnormalnosti LVMi. Statistički značajna razlika u vrednostima NT-pro-BNP postoji i u grupi bolesnika koji su imali KV događaj. Utvrđeno je da postoji statistička značajna učestalosti između KV posle 12 meseci u odnosu na promenu NT-pro-BNP.

Hipervolemija je jedan od glavnih uzroka mortaliteta u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i svaka od metoda koje je pravovremeno i tačno dijagnostikuju doprinosi boljem preživljavanju bolesnika.

*Ključne reči: hipervolemija, peritoneumska dijaliza, natriuretski paptidi, dijametar donje šuplje vene, analiza bioimpedance, kardiovaskularni događaji, rezidualna renalna funkcija, unos soli, gubitak soli urinom i dijalizatom*

Naučna oblast: interna medicina

Uža naučna oblast: nefrologija

UDK broj: \_\_\_\_\_

# ASSESSMENT OF VOLUME STATUS IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

## Abstract

The aim of the dissertation is to examine vascular and tissue volume in patients treated by peritoneal dialysis (PD), the impact of hypervolemia on survival and the occurrence of major cardiovascular (CV) events, as well as to examine changes in tissue and vascular volume, clearly defined risk factors during a one-year follow-up in incident PD patients, as well as their impact on the development of CV disease and survival.

The first part of the study included 60 patients treated by PD, and the second part included the follow-up of 30 incident patients over time. The patients were divided into two groups according to the volemia status indirectly assessed by the bioimpedance method, and natriuretic peptides were measured to all of them, and the diameter of the inferior vena cava (IVC) was measured. The data were analyzed according to demographic characteristics, laboratory, clinical, facts related to PD, with monitoring of CV events, outcomes, and in case of incident patients, the trend of changes over time. Patients with hypervolemia had statistically significantly lower body surface area values, lower serum albumin values, residual renal function less than 2 ml/min./1.73m<sup>2</sup>, lower residual diuresis volume and lower sodium loss by urine, while they have statistically significantly higher BNP values and salt intake. Patients who had some of the CV events had statistically significantly higher BNP and NT-pro-BNP values, while there was no difference in IVC values. No statistically significant difference was demonstrated in relation to the outcome in groups divided according to the parameters obtained by bioimpedance analysis (BIA). Increased values of BNP and NT-pro-BNP were associated with the presence of CV events in both groups, while patients without CV events in the group with hypervolemia had twice the values in comparison to the same biomarkers in the group without hypervolemia. There was statistical significance between BNP values at the beginning and end of observation, as well as NT-pro-BNP values in the same observation period, while no statistical significance was found for BIA and IVC diameter analysis parameters at the two measurement times. The results demonstrated statistically significant difference in NT-pro-BNP values between the two measurement periods, with significantly higher NT-pro-BNP values after one year from the start of treatment. A significant difference between BNP values in different monitoring periods, as well as in the group with hypervolemia, where BNP and systolic blood pressure values were higher, was demonstrated. There was a statistical significance of BNP values in the group of patients with mild to moderate LVMI abnormality. A significant difference in NT-pro-BNP values also existed in the group of patients who had a CV event, where statistical significance was determined. There was a statistical significance between CV occurrence after 12 months in relation to the change in NT-pro-BNP.

Hypervolemia is one of the main causes of mortality in end stage kidney disease, and each of the methods that timely and accurately diagnosed contributes to better patients survival.

Key words: *hypervolemia, peritoneal dialysis, natriuretic peptides, inferior vena cava diameter, bioimpedance analysis, cardiovascular events, residual renal function, salt intake, salt loss in urine and dialysate*

Scientific field: internal medicine

Narrower scientific field: nephrology

UDK number: \_\_\_\_\_

## Sadržaj:

1. UVOD.....	1
1.1. Fiziologija transporta kroz peritoneum .....	2
1.2. Epidemiologija i značaj kontrole volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom.....	4
1.3. Metode za procenu statusa volemije kod bolesnika na PD .....	6
1.3.1. Natriuretski peptidi .....	7
1.3.2. Ultrazvuk pluća.....	8
1.3.3. Dijametar donje šuplje vene .....	8
1.3.4. Analiza bioimpedance.....	10
1.4. Status volemije kod PD i HD bolesnika.....	14
1.5. Faktori koji utiču na status volemije kod PD bolesnika.....	14
1.6. Inflamacija i stanje uhranjenosti PD bolesnika .....	16
1.7. Transport malih čestica i ultrafiltraciona slabost.....	17
1.8. Uloga metoda za procenu statusa volemije u kliničkim ishodima PD bolesnika.....	17
1.9. Preporuke za postizanje i održavanje statusa euvolemije kod PD bolesnika .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	21
3. MATERIJAL I METODE.....	22
3.1. Bolesnici.....	22
3.2. Biohemijske analize .....	23
3.3. Testovi za procenu kvaliteta peritoneumske dijalize.....	25
3.3.1. Transportni status.....	25
3.3.2. Klirensi uree i kreatinina .....	26
3.4. Davies-ov skor.....	28
3.5. Metode za procenu stanja volemije kod PD bolesnika.....	28
3.5.1. Određivanje vrednosti natriuretskih peptida.....	28
3.5.2. Određivanje dijametra donje šuplje vene .....	28
3.5.3. Analiza bioimpedance.....	29
3.6. Statistička analiza .....	31
4. REZULTATI.....	32
4.1. Demografski parametri i kliničke karakteristike .....	32
4.1.1. Pol.....	32
4.1.2. Starost .....	32
4.1.3. Diabetes mellitus (DM) .....	33
4.1.4. Prisustvo edema .....	33
4.1.5. Tip peritoneumske analize .....	34
4.2. Antropometrija.....	35
4.2.1. Normalizovana stopa katabolizma proteina (nPCR) .....	35
4.2.2. Čista telesna masa (LBM) .....	36
4.2.3. Površina tela (BSA) i indeks telesne mase (BMI).....	36

4.2.4. Uhranjenost.....	37
4.3. Metode za procenu vaskularnog i tkivnog volumena kod PD bolesnika .....	38
4.3.1. Analiza sastava tkiva uz analizu bioimpedance.....	38
4.3.2. Vrednosti natriuretskih peptida.....	39
4.3.3. Dijametar donje šuplje vene .....	40
4.4. Komorbiditet i vrednosti krvnog pritiska .....	40
4.4.1. Davies-ov skor komorbiditeta (DSG).....	40
4.4.2. Indeks mase leve komore.....	41
4.4.3. LMVi - podgrupe .....	42
4.4.4. Ejekciona frakcija srca (EF) .....	42
4.4.5. Arterijski krvni pritisak.....	43
4.5. Laboratorijske analize .....	44
4.5.1. Hemoglobin i hematokrit.....	44
4.5.2. Parametri inflamacije.....	45
4.5.3. Glukoza i hiperlipidemija .....	46
4.5.4. Vrednosti azotnih jedinjenja u serumu, totalni proteini i albumin.....	47
4.5.5. Paratireoidni hormon (PTH).....	48
4.6. Posebne specifičnosti vezane za PD bolesnike .....	48
4.6.1. Rezidualna renalna funkcija (RRF).....	48
4.6.2. Rezidualna diureza, ultrafiltracija, ukupno uklanjanje tečnosti.....	49
4.6.3. Gubitak natrijuma kod PD bolesnika.....	50
4.6.4. Gubitak proteina kod PD bolesnika.....	51
4.6.5. Unos soli i proteina kod PD bolesnika .....	51
4.6.6. Testovi adekvatnosti dijalize (Kt/V, nedeljni CCr) i transportne karakteristike peritoneuma Kt/V .....	52
4.6.7. Primena diuretske terapije .....	54
4.6.8. Primena antihipertenzivne terapije .....	55
4.7. Kardiovaskularni događaji i ishod bolesnika .....	55
4.7.1. Kardiovaskularni događaji.....	55
4.7.2. Ishod bolesnika .....	56
4.7.3. Vrednosti natriuretskih peptida i dijametra donje šuplje vene u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih događaja.....	56
4.7.4. Vrednosti natriuretskih peptida i dijametra donje šuplje vene u odnosu na ishod bolesnika	64
4.8. Rezultati drugog dela studije.....	64
4.8.1. Analiza ispitivanih parametara za procenu statusa volemije u dva vremena praćenja .....	66
4.8.2. Analiza ispitivanih parametara u odnosu na oba perioda praćenja kod dve grupe ispitanika	75
4.9. Analiza ispitivanih parametara u odnosu na kardiovaskularni događaj posle 12 meseci.....	88
5. DISKUSIJA .....	93
6. ZAKLJUČCI.....	102
7. LITERATURA.....	104

# 1. UVOD

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je strukturno i funkcionalno oštećenje bubrežne funkcije koje traje duže od tri meseca. U osnovi je nepovratno oštećenje koje može dovesti do terminalne bubrežne insuficijencije (TBI). Aktuelno je jedna od vodećih uzroka smrtnih ishoda, javlja se u 1 od 10 odraslih osoba ili procenjeno oko 850 miliona ljudi i nedavno je prikazana kao „skrivena epidemija“ (1-3).

Razlozi smrtnog ishoda u HBI su prisustvo ishemijske bolesti srca i mozga, hipervolemija, srčana insuficijencija, dilatativna kardiomiopatija, anemija, bubrežna osteodistrofija, itd. Neki izveštaji ukazuju na to da se HBI nalazila na dvanaestom mestu glavnih uzročnika smrti 2017. godine (4), dok predviđanja ukazuju da će postati peti uzročnik smrti globalno do 2040. godine (5).

Bolesnici sa TBI imaju na raspolaganju više mogućnosti zamene bubrežne funkcije: peritoneumsku dijalizu (PD), hemodijalizu (HD), transplantaciju (Tx). Adekvatan odabir zamene bubrežne funkcije omogućava održavanje fizičke i psihičke ravnoteže, kao i da se adekvatno integrišu u porodicu i društvo.

Dijaliza se zasniva na dva fizička procesa od kojih je jedan difuzija, odnosno transport čestica kroz semipermeabilnu membranu zahvaljujući gradijentu koncentracije. Kod bolesnika sa uremijom ovaj proces se koristi kao osnova lečenja, uz upotrebu arteficialne (HD) ili biološke membrane (PD).

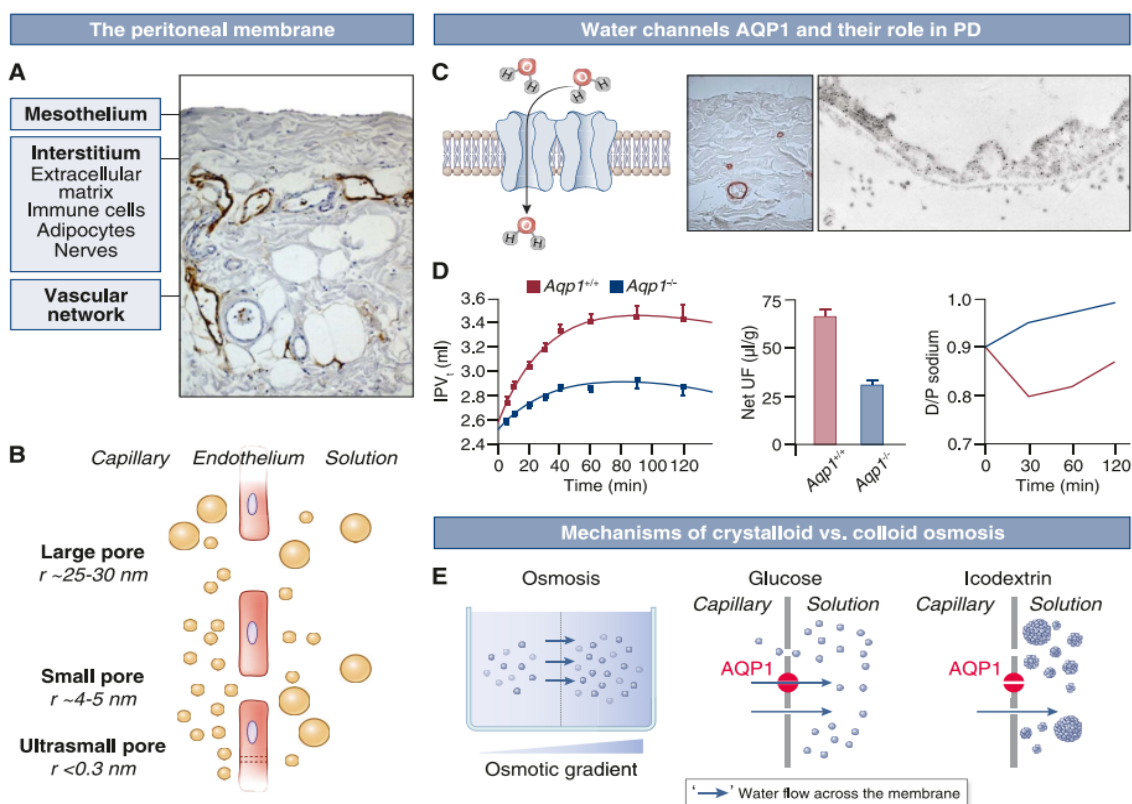
Peritoneum je velika serozna opna koja obavija trbušnu duplju i sastoji se od dva lista: parijetalnog i visceralnog (6). Parijetalni oblaže trbušni zid i njemu pripada 10% površine. Visceralni čini oko 90% ukupne površine i oblaže organe trbušne duplje. Između listova se nalazi virtuelna peritoneumska šupljina, koja može da se prilagodi i dvadeset puta većoj zapremini. Omentum i mezenterijum, specijalizovani delovi peritoneuma, su dvostruke opne koje povezuju organe međusobno ili ih vezuju za zadnji trbušni zid. Površina peritoneuma je aproksimativno 1-2 m<sup>2</sup>. Tokom PD u peritoneumsku duplju se ulivaju dijalizni rastvori koji treba da budu biokompatibilni, što znači da moraju da zadovoljavaju optimalne fiziološke, bakteriološke i toksikološke uslove (7). Idealan rastvor bi bio onaj koji malo utiče na funkciju peritoneumskih ćelija i ostalih struktura, koji je odgovarajuće hiperosmolarnosti i da ima odgovarajući pH.

Glukoza je najčešće korišćeno osmotsko sredstvo (8). Ona predstavlja adekvatan osmotski agens, omogućava ultrafiltraciju uz mehanizam osmoze, tj. transport vode i supstancija preko malih endotelnih pora (oko 40 angstrema – Å ili 4-5 nm) i ultramalih transćelijskih pora. Proces transperitoneumske ultrafiltracije zavisi od resorpcije glukoze tokom trajanja dijalizne izmene. Njena značajnija resorpcija dovodi do neželjeno visokog kalorijsko-ugljohidratnog unosa što posledično izaziva hiperglikemiju, hiperinsulinemiju, gojaznost i poremećaj nivoa masti u krvi (9,10). Dijalizni rastvori sa glukozom moraju da imaju niži pH, da bi se sprečila pojava karamelizacije tokom primene rastvora i njegove sterilizacije toplotom. Dugotrajna primena nefizioloških koncentracija glukoze dovodi do neenzimske glikacije proteina peritoneuma, smanjenja odbrambene reakcije peritoneuma, fibroze i promena transportnih karakteristika peritoneumske membrane (PM). Zbog takvih potencijalnih neželjenih efekata, danas se proizvode rastvori koji manje podstiču poremećaj funkcije PM (7) i koji su biokompatibilniji (npr. rastvori koji sadrže ikodekstrin, amino-kiselinski rastvori, itd.).

## 1.1. Fiziologija transporta kroz peritoneum

Fiziologija transporta kroz PM se odvija uz poštovanje dva uslova (11): 1) prisustva dijalizne tečnosti u peritoneumskoj šupljini i intersticijskom tkivu omogućava difuziju rastvorenih materija, i 2) prisustvo glukoze indukuje slobodan transport vode kroz akvaporinske kanale (AQP-1) i na taj način uklanja višak vode iz tela.

Peritoneumsku membranu (slika 1A) sačinjavaju tri anatomski sloja: 1. kapilari, tj. njihov zid i bazalna membrana (BM), 2. intersticijum i 3. mezotel i njegova bazalna membrana (12). Semipermeabilna peritoneumska membrana dozvoljava da se čestice i voda transportuju iz vaskularnog sistema u peritoneumsku duplju, i obrnuto, difuzijom. Kroz PM se obavlja transport molekula i vode. Smatra se da je kapilarni zid najvažnija transportna barijera, koji svojim karakteristikama pruža značajan otpor transportu rastvora. Predstavljen je kao model tri veličine pora (6,13). Velike pore, registrovane kao endotelijalni prolazi (gep), su veličine oko 25-30 nm i moguće je da su put kojim prolaze makromolekuli (slika 1B). Male pore, intraćelijski prolazi – rascepi, su veličine oko 4-5 nm i najverovatnije su odgovorni za transport mikromolekula. Ultramale pore veličine <0.3 nm čine put kojim se transportuje voda. Struktura ovih pora odgovara vodenim kanalima, koji deluju kao nosači molekula vode.



**Slika 1. Peritoneumska membrana, AQP1 kanali, mehanizam osmoze** (preuzeto iz referencе 6. uz dozvolu autora – Morelle J i sar., 2023.); A – peritoneumska membrana, B – model tri pore, C, D – uloga AQP1 kanala u ukljanjanju vode u PD, eksperimentalni model, E – mehanizmi kristaloidne i koloidne osmoze

U „malim porama” koloidno osmotski i hidrostatski pritisci su međusobno u ravnoteži (Starlingov ekvilibrijum). Kod neznatnog porasta hidrostatskog pritiska u odnosu na koloidno - osmotski filterovaće se rastvor iz krvi u intersticijum (14). Kod „velikih pora” koloidno - osmotski pritisak je neznatno viši od hidrostatskog, pa postoji beznačajna filtracija iz krvi u intersticijum, pri čemu verovatno prolazi i neka količina makromolekula. Što je ova filtracija veća, veći je i prelaz makromolekula. Ukoliko pak nema ultrafiltracije (UF), recirkuliše filtrat koji je nastao preko velikih pora, tj. absorbuje se preko malih pora iz intersticijuma nazad u krv (posebno esencijalne belančevine i slobodna voda).

Bitnu ulogu ima i intersticijum (slika 1A) koji značajno smanjuje jačinu difuzije malih molekula zbog otpora njegovih anatomskih struktura (15). U njemu se prema gustini sadržaja vode i glikozaminoglikana razlikuju dve sredine – sol i gel. Voda i mali molekuli veoma lako prolaze kroz koloidni deo, ali je on nepropustljiv za makromolekule (proteine). U nekim delovima uopšte nema proteina plazme, dok u drugim, koji su ispresecani „kanalima” postoje i značajno više koncentracije proteina plazme (70% u odnosu na koncentracije u plazmi).

Značajna komponenta transporta je i veličina i kvalitet protoka krvi kroz peritoneum (16). Ako posmatramo peritoneumsku mikrocirkulaciju kao mrežu sa trodimenzionalnim rasporedom kapilara, zapažamo da svi kapilari nisu podjednako udaljeni od mezotela. Kapilari koji se nalaze bliže mezotelu treba da ostvaruju veći osmotski efekat u odnosu na one koji su udaljeniji. Hipoteza najbližih kapilara bi mogla da pomogne u razjašnjenju hipo - ili hiperpropustljivosti PM u nekim situacijama.

Osnovni načini transporta supstancije i vode su difuzija i konvekcija (UF ili osmoza) (6)

Tokom PD relativno se dobro eliminišu supstance male molekulske mase (MM) kao što su ureja, kreatinin, vitamin B 12 (1355 D), inulin (5500 D), hormoni i neki lekovi. Difuzija kroz membranu nastaje zbog razlika u koncentracijama supstancija sa jedne i s druge strane membrane i dešava se pod direktnim uticajem elektrohemijskih gradijenata (17). Transport čestica određuju propustljivost membrane, volumen instilisanog dijalizata i protok krvi kroz membranu. Koncentracioni gradijent je najveći na početku izmene, a potom opada po tipu eksponencijalne krive tokom trajanja jedne izmene.

Konvekcija (UF ili osmoza) zavisi od propustljivosti membrane, srednjeg koncentracionog gradijenta i od koeficijenta prosejavanja (eng. *sodium sieving*) rastvora (18). Ukupnu konvekciju određuje gradijent ultrafiltracije kroz membranu (slika 1E), odnos između hidrostatskog, koloidno-osmotskog i kristalo-jonskog pritiska, kao i limfotok same membrane (19, 20). I za ovaj vid transporta važi hipoteza najbližih kapilara. Povećana koncentracija glukoze u dijalizatu povećava osmotski gradijent između plazme i peritoneumske tečnosti i na taj način pospešuje uklanjanje tečnosti. Osmotski gradijent je uvek najveći na početku dijalizne izmene i smanjuje se kada se postigne osmotska ravnoteža. Potrebno je više vremena da se postigne transfer čestica, s obzirom da tečnost brže prolazi kroz membranu od čestica. Poremećaj ultrafiltracije je u početnoj fazi PD posledica brzih transportnih karakteristika peritoneuma, a kasnije neželjenih efekata glukoze na gubitak mezotelnih ćelija, intersticijske fibroze i vaskulopatije (11).

Optimalno uklanjanje tečnosti kod PD bolesnika podrazumeva uklanjanje natrijuma zajedno sa vodom, koji se obično odigrava preko malih pora na peritoneumskoj membrani. Neophodan preduslov za adekvatno uklanjanje natrijuma je adekvatan volumen izmene, kao i vreme trajanja izmene (21). U kliničkoj primeni ovaj model nalazi svoje mesto u adekvatnoj preskripciji modaliteta PD, kao i u korišćenju rastvora bez glukoze. Kod konvencionalne PD, natrijum se primarno transportuje konvekcijom, peritoneumskom absorpcijom, a manje difuzijom. Posle 6h izmene sa standardnim rastvorima najmanje i srednje koncentracije glukoze, frakcija uklonjenog natrijuma konvekcijom je 2 puta veća nego difuzijom. Uklanjanje natrijuma dijalizatom je rezultat peritoneumske absorpcije (kao

posledica direktne limfatičke apsorpcije i apsorpcije u intersticijum) i primarnog konvektivnog transporta, sa malim uticajem difuznog mass transporta (22, 23).

Uklanjanje natrijuma se takođe menja sa modifikovanjem unosa natrijuma i ne koreliše strogo sa promenama u vrednostima UF (24). Ultramale pore, poznate kao endotelinski akvaporin-1 (AQP-1) kanali su najviše uključeni u transport natrijuma kristaloidnim osmotskim gradijentom zbog visoke koncentracije glukoze (slika 1C, 1E).

Funkcija malih pora može da se objasni i PET testom (eng. *peritoneal equilibrium test*), tj. testom peritoneumskog ekvilibrijuma (25, 26). One dozvoljavaju i olakšavaju prenos čestica zajedno sa vodom difuzijom i konvekcijom.

## **1.2. Epidemiologija i značaj kontrole volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom**

Hipervolemija kod PD bolesnika nastaje kao nesklad između neadekvatnog unosa soli i tečnosti, gubitkom rezidualne bubrežne funkcije (RRF – eng. *residual renal failure*) i poremećaja UF kao rezultat individualnih karakteristika peritoneuma, kao i promena na membrani s vremenom trajanja PD.

Kardio-vaskularne bolesti (KVB) su najčešći uzročnik komorbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa TBI. Značajan broj faktora rizika, bilo tradicionalnih ili netradicionalnih, utiču na razvoj KVB. Neregulisan krvni pritisak, dijabetes melitus (DM), godine života, hipervolemija, hiperlipidemija, statički način života, endotelna disfunkcija, gojaznost, renalna osteodistrofija sa vaskularnim kalcifikacijama, anemija i malnutricija često su prisutne kod bolesnika na PD programu (27). Stoga je održavanje optimalnog stanja euvolemije jedan od glavnih prediktora ishoda bolesnika, kako po pitanju preživljavanja bolesnika, tako i efikasnosti same metode zamene bubrežne funkcije. Vodič kako postići i održavati euvolemiju je ugrožen nepostojanjem konvencionalnog uređaja za određivanje stanja volemije.

Hipertrofija leve komore (HLK) je stanje koje karakteriše povećanje mase leve srčane komore (LK). Ono nastaje kao posledica zadebljanja zida, kao i hronične hipervolemije (28). Kongestivna srčana insuficijencija, koja čini približno 5% smrtnosti od svih uzroka kod bolesnika na dijalizi, usko je povezana sa preopterećenjem tečnošću, iako bi to moglo uticati i na druge velike KV događaje (29). Iz svega navedenog, po pitanju negativnog uticaja hipervolemije, je pomeren fokus adekvatnosti dijalize sa klirensa malih čestica na kontrolu zapremine. Studija o adekvatnosti PD u Meksiku (ADEMEX studija) nije pokazala prednost u preživljavanju bolesnika zbog boljeg klirensa malih molekula koju pruža PD, ali je otkrivena povezanost između hroničnog preopterećenja tečnošću i mortaliteta (30).

Reanaliza podataka iz Canada–USA (CANUSA) PD studijske grupe je pokazala da postoji značajna povezanost između RRF i preživljavanja bolesnika (31). Vremenom se gubi RRF i menjaju se transportne karakteristike peritoneuma koje dodatno doprinose promenama u UF. Dugo vremena je vladalo mišljenje među nefrolozima da održavanje bolesnika u stanju umerene hipervolemije utiče na održavanje RRF. Izbegavanje epizoda dehidracije su bitne u očuvanju RRF, ali održavanje umerene hipervolemije procenjene metodom bioimpedance (32) nije uticala na očuvanje RRF.

U EuroBCM studiji je pokazano da je kod bolesnika na PD uobičajeno zadržavanje vode i soli (33). Metodom bioimpedansne spektroskopije je dokazan povećani odnos ekstracelularne tečnosti (ECW) u odnosu na ukupnu vodu (TBW) kod oko više od 50% odraslih PD bolesnika. Samo 40% je bilo u stanju euvolemije, a 25,5% je imalo izraženu hipervolemiju.

Iz svega gore navedenog, neophodno je postojanje neinvazivnih metoda koji određuju intravaskularni i tkivni volumen kod PD bolesnika, metoda koje su jeftine, lako izvodljive i koje mogu da imaju široku upotrebljivost.

Mnogi doktori i dalje procenjuju stanje volemije kod PD bolesnika korišćenjem kliničkih parametara, pod kojima se podrazumeva pojava edema, promene u frekvenci, dobijanje u telesnoj težini ili slaba regulacija krvnog pritiska uprkos adekvatnoj, tj. maksimalnoj antihipertenzivnoj terapiji (34). Na taj način može da se neadekvatno reflektuje status volemije, s obzirom da postoje stanja koja se karakterišu hipervolemijom, ali bez kliničke manifestacije postojanja edema. Neki bolesnici mogu da imaju povišen krvni pritisak, uprkos adekvatnom statusu volemije. Dalja dehidratacija kod ovakvih bolesnika sa ciljem da se smanji krvni pritisak može da bude opasna, jer može da smanji koronarnu perfuziju (35). Sa druge strane, mnogi bolesnici sa kongestivnom srčanom slabošću ili sa dilatacijom LK imaju niži ili normalan krvni pritisak, uprkos verifikovanoj hipervolemiji. Jedan od razloga je da telesna težina pored vode, reflektuje i količinu masti i mišićnu masu i masnoću (36). Kod pothranjenih bolesnika mišićno tkivo može da bude zamenjeno vodom, bez promene u telesnoj težini.

Više od 55% ljudskog tela se sastoji od tečnosti. Telesna voda je raspoređena između različitih odeljaka. Veći deo tečnosti se nalazi unutar ćelija kao intracelularna tečnost (ICW) koja odražava ćelijsku masu, dok je oko jedne trećine tečnosti u prostoru izvan ćelija – ECW. Za razliku od ICW čije je kretanje ograničeno ćelijskom membranom, ECW je u stalnom kretanju u telu i uključuje intravaskularne i ekstravaskularne odeljke. Prisustvo kardiorespiratornih oboljenja, pothranjenost i iscrpljenost, izmenjena funkcija autonomnog nervnog sistema, vaskularni tonus i vaskularna permeabilnost utiču na razmenu tečnosti između oba odeljka (37). Kod PD bolesnika, višak tečnosti može da se nakuplja u različitim odeljcima. Najvažnije je napraviti razliku između ICW i ECW, pri čemu se ECW deli na cirkulišući i intersticijski odeljak. Intracelularna voda je direktno povezana sa mišićnom masom (38), dok je zapremina tečnosti u cirkulišućem delu direktno odgovorna za posledice kardiovaskularnog tipa, uglavnom hipertenziju i plućnu kongestiju. Zbog toga je važno uzeti u obzir koji odeljak je procenjen prilikom tumačenja rezultata ili donošenja kliničkih odluka na osnovu procene statusa volemije, jer je preopterećenje volumenom kod PD bolesnika najviše vezano za prisustvo u ECW. Jone natrijuma predstavljaju glavne elektrolite u ECW i učestvuju u regulaciji ravnoteže vode, pH i osmolalnosti (39). Ukoliko postoji normalana bubrežna funkcija, bubrezi većim delom izlučuju jone natrijuma. Pri razvoju TBI, dolazi do zadržavanja jona natrijuma, koji predstavlja jedan od najznačajnijih elektrolitnih poremećaja. Negativan uticaj neadekvatnog unosa natrijuma, nezavisno od opterećenja volumenom, rezultira srčanom i bubrežnom fibrozom, uz posrednu ulogu transformišućeg faktora rasta beta (TGF-beta). Takođe je jedan od glavnih uzročnika epitelnog - mezenhimalne tranzicije (EMT), koja za posledicu može da dovede do ultrafiltracione slabosti (40).

Smernice Međunarodnog društva za peritoneumsku dijalizu (ISPD) preporučuju redovnu kliničku procenu statusa volemije (35). U njima se navodi da svi hipertenzivni PD bolesnici moraju da imaju optimalnu kontrolu volemije pre uvođenja antihipertenzivne terapije. Inicijativa za ishode bolesnika u studiji dijalize – peritoneumske dijalize (IPOD – PD) je kod 1092 bolesnika iz 135 centara u 32 države ispitivala osnovni status volemije kod incidentnih bolesnika i otkrila da je većina (56,4%) već imala znakove hipervolemije i pre započinjanja lečenja dijalizom (41). Uobičajene kliničke manifestacije su periferni edem, plućna kongestija, pleuralni izliv, sistolna i dijastolna hipertenzija.

Takođe, mnogi radovi su, u zavisnosti od metode za procenu stanja volemije, potvrdili da su bolesnici na PD skloni hipervolemiji. Odnos ECW i TBW od 0,4 ili više je pronađen kod 205 (66,8%) od 307 kineskih PD bolesnika (42). Hipervolemija (OH – *eng. overhydration*, AFO – apsolutno opterećenje tečnošću – *eng. absolute fluid overload*) od 1,5 L ili više, otkrivena je u 60,5 % klinički stabilnih PD bolesnika, sa 73,1% subkliničkih (43). Na osnovu ultrazvuka grudnog koša, umerena do

teška kongestija pluća otkrivena je u značajnom broju (46%) asimptomatskih PD bolesnika (NYHA klasa I) (44).

### 1.3. Metode za procenu statusa volemije kod bolesnika na PD

Procena i dostizanje optimalnog statusa volumena ("suve težine") kod PD bolesnika je ekstremno kompleksno i predstavlja pravi izazov za nefrologe u kliničkoj praksi. Ne postoji jasna definicija idealne telesne težine kod PD bolesnika. Suva telesna težina se definiše kao težina pri kojoj dijalizni bolesnici nemaju ni edeme ni hipertenziju bez antihipertenzivne terapije, ili kao najniža težina koja može da se toleriše bez razvoja simptoma hipovolemije (45). Za razliku od HD bolesnika, vrlo retko ili skoro nikada se ne registruje hipotenzija ili grčevi tokom PD. Razlozi za to su da je PD metoda odgovorna za bolje održavanje hemodinamskog statusa, a i brzina difuzije rastvorenih čestica kroz PM varira između pojedinaca zbog individualnih karakteristika peritoneuma kao prirodne membrane.

S obzirom da klinički pregled ne daje adekvatnu procenu stanja volemije i identifikaciju manjeg odstupanja od optimalnog statusa volemije, registruje se povećanje interesovanja za pojavu različitih metoda za formalnu procenu statusa volemije u specifičnom odeljku (vaskularna i tkivna volemija). Ona se često procenjuje indirektno merenjem uklanjanja volumena tečnosti, ne uzimajući u obzir unos tečnosti. Merenje stanja volemije nije lako kod bolesnika na PD, uprkos dostupnosti nekoliko metoda koje su razvijene da bi pomogle u kliničkom radu (46). Sve one imaju svoje prednosti i svoja ograničenja.

Za tu svrhu služe određivanje vrednosti natriuretskih peptida, ultrazvuk (UZ) pluća, merenje dijametra donje šuplje vene (IVC) i analize bioimpedance (BIA). Ove tehnike trebaju da ispunjavaju određene uslove:

- kao uspostavljene metode za procenu idealne suve težine
- kao prediktori KV mortaliteta od svih uzroka
- u praćenju različitih ishoda (postizanje statusa euvolemije, promena ehokardijalnih parametara, ...).
- da su maksimalno precizne, senzitivne i specifične
- da su neinvazivne
- da mogu da se ponavljaju u smislu pouzdanosti tumačenja rezultata i
- da nisu skupe

Ultrazvučno određivanje dijametra IVC procenjuje samo intravaskularni volumen i pod uticajem je dijastolne disfunkcije. Određivanje vrednosti natriuretskih peptida, kao što su moždani natriuretski peptid (BNP) i njegova neaktivna forma NT-pro-BNP, mogu da reflektuju promene u stanju hidracije, ali su u vezi sa srčanim opterećenjem i nenormalnostima u građi komora, pa mogu da se akumuliraju kod bolesnika sa bubrežnom slabošću (47). Direktno merenje ECW i TBW dilucionim metodama se smatra zlatnim standardom. Međutim, ove dilucione metode imaju svoje nedostatke jer su skupe i vrlo zahtevne za izvođenje.

Spektroskopska bioimpedanca (BIS) predstavlja različit pristup merenja statusa tečnosti. Merenjem trenutne električne provodljivosti kroz telo, otpor i reaktivnost može da se meri, tako da BIS može da se sprovodi na različitim frekvencama. Uređaji za kliničku upotrebu, potvrđen metodom dilucije izotopa, se koristi kako kod HD, tako i kod PD bolesnika (48-51).

### 1.3.1. Natriuretski peptidi

Zbog veze između hipervolemije i dilatacije pretkomora i komora, vrednosti natriuretskih peptida su indirektni markeri stanja volemije, ali su njihove koncentracije pod jakim uticajem srčane funkcije.

Vrednosti natriuretskih peptida pružaju značajne dijagnostičke i prognostičke informacije o mnogim bolestima, pre svega o postojanju srčane slabosti (47). Da bi određeni biomarker bio koristan u svakodnevnom radu morao bi biti pogodan za brzo i precizno laboratorijsko određivanje, da nije skup, da bude specifičan za određenu bolest i sposoban da razlikuje različita fiziološka stanja (52).

Hipervolemija dovodi do povećanja vrednosti serumskih natriuretskih peptida koje produkuje miokard. Fiziološki efekti natriuretskih peptida podrazumevaju povećanu ekskreciju soli (natrijuma) i vode, relaksaciju glatkih mišićnih ćelija i suprostavljanje vazokonstriktornom sistemu (simpatički nervni sistem, renin-angiotenzin-aldosteron RAAS, endotelin i vazopresin), rezultujući u natriurezi, diurezi i vazodilataciji (53). Bubrežni efekti se postižu dilatacijom aferentne i konstrikcijom eferentne arteriole sa posledičnim povećanjem glomerulske filtracije i frakcije ekskrecije natrijuma. Efekat na srcu se ogleda u smanjenju kardijalnog opterećenja i poboljšavanju miokardne perfuzije sa koronarnom vazodilatacijom (54). Kod bolesnika sa TBI se registruje permanentno lučenje natriuretskih peptida.

Moždani natriuretski peptid nastaje iz prekursora pro-proBNP (134 amino kiseline), koji se pod dejstvom proteaza deli na peptid i proBNP (108 amino kiselina) i sledstveno kasnije ka biološki aktivnoj formi BNP (32 amino kiseline) i inaktivnoj formi NT-proBNP, koja ima duže vreme poluživota - 60-120 min (55). NT-pro-BNP je veći molekul i ima duži poluživot od aktivne forme, olakšava metodu merenja, a i manje je zavistan od akutnih promena koje utiču na druge natriuretske peptide.

BNP se vezuje i aktivira natriuretski peptidni receptor RcA prouzrokujući stvaranje cikličnog guanozin monofosfata (cGMP) koji daje biološke efekte BNP. On uglavnom odražava pritisak punjenja leve pretkomore, a samim tim i srčanu kongestiju (56). Kao takav, BNP odražava mešavinu srčane disfunkcije i preopterećenja volumenom. Delimično se uklanja dijalizom i u maloj meri bubrežima, što bi moglo da utiče na tumačenje vrednosti tokom vremena i da izazove odsustvo jasno definisanog referentnog opsega. Smanjenje srčane funkcije, akutnog ili hroničnog pogoršanja srčane funkcije, smanjenje efektivnog volumena krvi, kao i bubrežnog protoka, učestvuje u aktivaciji RAAS i simpatičkog nervnog sistema. Povećani intravaskularni volumen, kao posledica srčane i bubrežne slabosti, povećava sekreciju natriuretskih peptida (57).

U NECOSAD studiji, vrednosti pretkomorskog natriuretskog peptida (ANP) preko 1,11 pmol/l i BNP preko 7,5 pmol/l su bile povezane sa 8 puta većim rizikom za mortalitet (58). Nemaju svi predstavnici porodice natriuretskih peptida istu prediktivnu vrednost na klinički ishod. Dve studije su direktno potvrdile da je NT-pro-BNP superiorniji od BNP u predviđanju smrti ili ponovne hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (59, 60).

Koncentracije natriuretskih peptida su znatno veće kod bolesnika sa uznapređovalim stepenom bubrežne slabosti, posebno kod onih kad je procenjena jačina glomerularne filtracije (eGFR) manja od 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (58). Dosta se u tumačenju rezultata daje na značaju biološkim varijacijama, koje se kreću od 25-30%.

Nivo kardijalnih natriuretskih peptida je povišen kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću zbog poremećene funkcije, hipertenzije, hipervolemije i/ili udruženih srčanih bolesti (61, 62, 63). Bolesnici sa tipičnim brzim transportnim karakteristikama, sa manjom RRF i ekskrecijom natrijuma

urinom su skloniji ka većim vrednostima BNP. Međutim, definitivno mišljenje o njegovoj kliničkoj upotrebljivosti kod PD bolesnika je ograničeno (64). S obzirom na promene kod bolesnika na PD koje se dešavaju s vremenom trajanja izmena, u smislu promena transportnih karakteristika peritoneuma i RRF, ispitivana je povezanost između BNP i stanja hidracije u skladu sa trajanjem PD izmena. Dokazano je da je ta povezanost izraženija u prvim mesecima lečenja (65). Kako period praćenja raste, BNP vrednost može da bude veća zbog veće prevalencije KVB i zbog hipervolemije.

Povišene vrednosti NT-pro-BNP predstavljaju marker kako miokardne ozlede, tako i opterećenja volumenom (66, 67). Dokazano je da NT-pro-BNP bio nezavistan prediktor opšteg mortaliteta, kao i KV mortaliteta. Prediktivna vrednost NT-pro-BNP ostaje i kada se izvrši prilagođavanje koji uključuju godine života, dijabetes, prisustvo periferne vaskularne bolesti, bazalne koncentracije albumina u serumu i nPCR, diureze, ultrafiltracije i markera inflamacije (68). Papakrivopoulou i saradnici (69) su pokazali da bolesnici sa većim vrednostima NT-pro-BNP imaju povišen vrednost odnosa ECW/TBW.

### 1.3.2. Ultrazvuk pluća

Tokom poslednje decenije se sve više koristi i razmatra specifičnost korišćenja UZ pluća u detekcije preopterećenja tečnošću kod dijaliznih bolesnika. Ova metoda predstavlja laku i jeftinu tehniku koja je brzo izvodljiva, neinvazivna. Tehnika se zasniva na činjenici da kada je prisutna kongestija pluća, zrak se reflektuje od zadebljanih interlobularnih septa, stvarajući hiperehoične artefakte između edematoznih septa i prekrivene pleure (takozvane „plućne komete“, koje se smatraju ekvivalentom B-linija otkrivenih na rendgenskim snimcima grudnog koša) (70). Snaga metode je u njenom kapacitetu otkrivanja klinički asimptomatske plućne kongestije, koja je prva i najvažnija odrednica zapreminskog preopterećenja (71). Treba napomenuti da plućne komete nemaju specifičnost samo za otkrivanje preopterećenja tečnosti. One se verifikuju ultrazvučno i kod drugih vrsta plućnih oboljenja kao što su intersticijska plućna fibroza ili akutni respiratorni distress sindrom (72).

Ultrazvuk pluća odražava plućni pritisak, opterećenje leve komore i cirkulišući volumen u odnosu na srčanu funkciju, a ne na status tečnosti per se. Kongestija pluća procenjena UZ pluća u snažnoj je korelaciji sa ejectionom frakcijom (EF) leve komore, ali ne i sa prisustvom perifernog edema, što ukazuje na to da tehnika zaista cilja uglavnom na zapreminu cirkulacije i srčanu funkciju (44). U studiji Paudela i saradnika (73) potvrđeno je da, pored drugih informacija koje daju, BNP i UZ pluća uglavnom ukazuju na insuficijenciju leve komore.

### 1.3.3. Dijametar donje šuplje vene

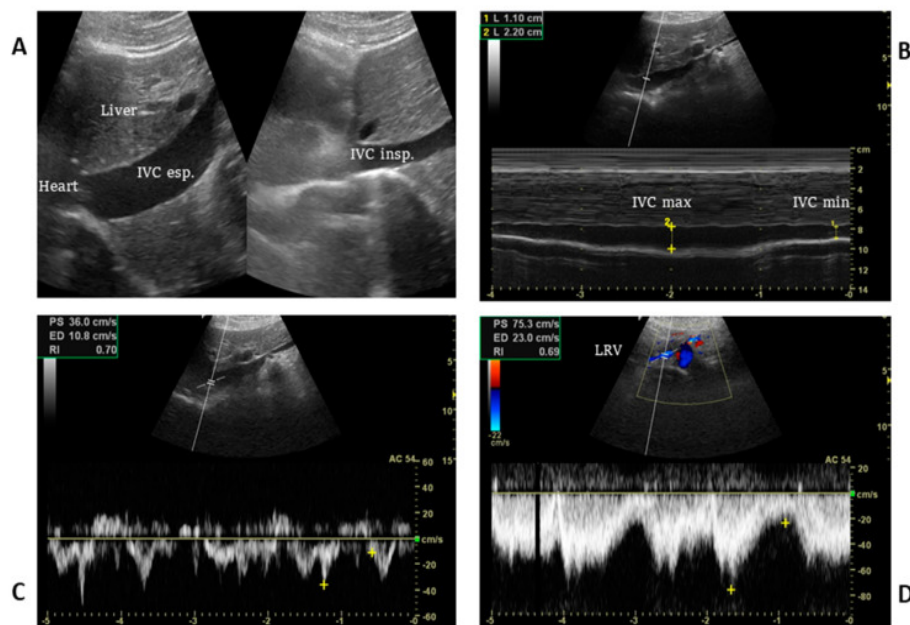
Merenje dijametra IVC i trend njegovog smanjenja pri dubokom inspirijumu (kolapsni indeks CI) koji je određen ehokardiografski (slika 2), predstavljaju precizniju procenu volumnog statusa kod dijaliznih bolesnika (74). IVC dijametar se meri kao procena vaskularnog volumena, a ne tkivnog. Prouzrokovan je dijastolnom disfunkcijom i predstavlja refleksiju kardijalnog opterećenja.

Kako IVC čini dve trećine sistemskog venskog pritiska, on je indirektnom procenom predložen kao marker volumnog statusa centralnog venskog pritiska (CVP) ili reagovanja na tečnost. Ultrazvučna evaluacija IVC je relativno laka za izvođenje, ali tačna interpretacija rezultata možda nije tako jednostavna i višestruke zamke ometaju njegovu širu primenu u svakodnevnom kliničkom radu (74).

Naime, postoji nekoliko zamerki kod adekvatnog tumačenja nalaza IVC. Pre svega, postoje varijacije dijametra IVC kod zdravih individua, tako da jedno merenje bez ponavljanja ne mogu biti specifični za tumačenje. Neophodna je korekcija prema srčanoj frekvenci, dok postojanje trikuspidalne insuficijencije i insuficijencije desnog srca mogu da doprinesu neadekvatnom zaključku. Takođe, promene u intratorakalnom i intraabdominalnom pritisku mogu da dovedu do grešaka u tumačenju nalaza IVC. Postoje velike varijacije u vrednostima dijametra IVC, pa dodatna pojedinačna merenja nisu od velike koristi.

Ultrazvučna evaluacija IVC je predložena kao neinvazivna tehnika izbora za CVP procenu zbog svoje široke dostupnosti, niske cene i jednostavnost upotrebe (75). Rezultati dobijeni u cilju procene zapreminskog statusa merenjem statičkog prečnika IVC i dinamičke respiratorne fluktuacije su često konfliktni i nesigurni, kao što i hipervolemija i hipovolemija nisu jedini faktori koji utiču na prečnik IVC. Dakle, iako se IVC relativno lako određuje, njegova upotreba u kliničkom donošenju odluka zahteva duboko poznavanje patofiziologije, ograničenja i zamke da bi se izbegle greške u percepciji i interpretaciji. Metoda se radi pored kreveta bolesnika i zbog svoje subjektivnosti, neophodno je da rezultate tumači lekar sa iskustvom.

Merenje dijametra IVC i njegovog smanjenja pri dubokom udisaju (CI) ultrazvučno je dobra procena pritiska u desnoj pretkomori; kako pritisak raste u desnoj pretkomori, to se prenosi na IVC, što rezultira smanjenim kolapsom sa inspiracijom i dilatacijom IVC (76). Merenje dijametra IVC i trend njegovog smanjenja pri dubokom inspiririjumu – CI, koji je određen ehokardiografski, predstavljaju neinvazivnu metodu procene volumnog statusa kod dijaliznih bolesnika (77). Prouzrokovan je dijastolnom disfunkcijom i predstavlja refleksiju kardijalnog opterećenja. Takođe se srčana funkcija određuje neinvazivno (78). Geometrija LK se klasifikuje u četiri grupe prema LVM i relativnom zadebljanju zida (RWT): normalna geometrija (normalna masa i RWT), koncentrično remodelovanje (normalna masa, povećana RWT), cLVH (povećana masa i povećana RWT), eLVH (povećana masa, normalna RWT). Sve mere odražavaju srednje vrednosti između maksimalnih vrednosti udaha i izdisaja u 3 uzastopna spontana respiratorna ciklusa.



**Slika 2. Određivanje dijametra IVC (preuzeto iz reference 75. uz dozvolu autora - Di Nicolò P i sar., 2023.)**

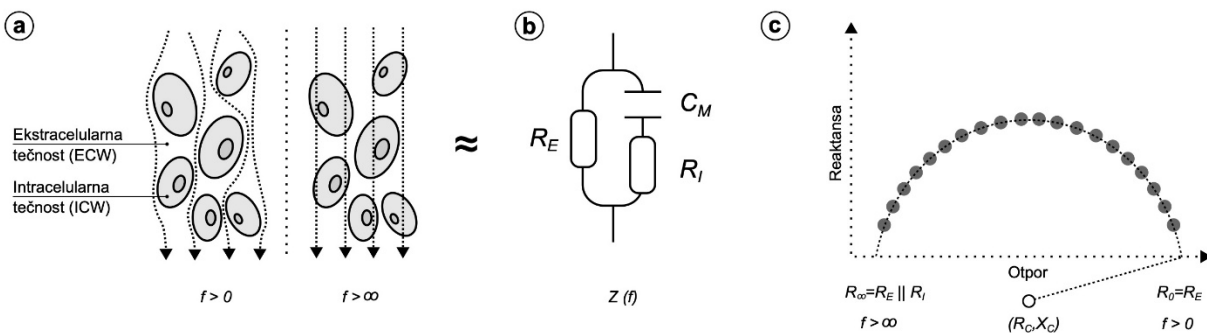
### 1.3.4. Analiza bioimpedance

Dilucione metode predstavljaju zlatni standard za procenu volumena telesnih tečnosti kod dijaliznih bolesnika. U njih spadaju metode sa deuterijumom za određivanje TBW, bromid za ECW, kao i radioaktivni izotop kalijuma za ICW (79). Sve one imaju svoje mane. Tu se pre svega misli da su invazivne za izvođenje, da su skupe, da zahtevaju česte kontrole krvi i da ne mogu da se ponavljaju u kratkim vremenskim intervalima. Zato se analiza bioimpedance (BIA) koristi kao prihvatljivija metoda za izvođenje, koja je u istu ruku i jednostavnija i jeftina metoda. Ona prilično precizno i adekvatno određuje ICW, ECW i TBW. Međutim, greške u predviđanju zapremina mogu nastati uglavnom zbog različitih uređaja, nedostatka standardizacije i različitih pretpostavki, matematičkih modela i korišćenih jednačina.

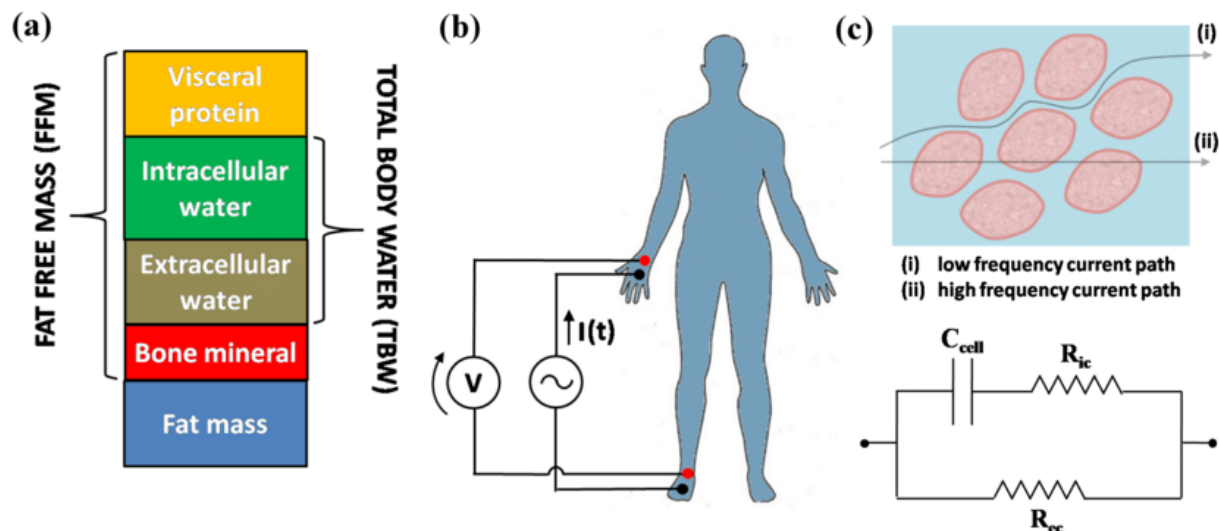
U kliničkoj praksi se često koristi BCM aparat (BCM; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Wizemann i saradnici su pokazali da je relativna hipervolemija, procenjena na više od 15% ovim aparatom, povezana sa povišenim KV mortalitetom (50). Podaci iz literature su prilično oskudni po pitanju da li se radi sa prisustvom ili bez dijalizne tečnosti u stomaku, kao i da li to utiče na interpretaciju rezultata dobijenih analizom bioimpedance i da li je u vezi da ehokardiografskim merenjima (80).

Analiza BIA koristi protok električne struje kroz telesna tkiva za procenu sastava tela (slike 3,4) na osnovu izmerene impedance. Principi se zasnivaju električnim osobinama bioloških tkiva (81, 82). Struja se sprovodi putem dva mehanizma: direktno kroz tečnost i indirektno kroz ćelijsku membranu. Niskofrekventna BIA koristi samo jednu frekvenciju struje, dok bioimpedansna spektroskopija koristi višestruka merenja na više frekvencija. Struja niske frekvence ne prolazi kroz ćelije, već kroz ekstracelularnu tečnost. Volumen vode određuje širinu prolaza kroz koji protiče električna energija, što je predstavljeno bioimpedancom. Impedansa ( $Z$ ) predstavlja silu koja ometa tok električne struje i određena je korišćenjem vektorske sume električnog otpora ( $R$ ) i reaktansa. Komponenta bioimpedance koja odgovara protoku tečnosti je otpor, a komponenta odgovorna za protok kroz ćelijske membrane je reaktansa.

Otpor je povezan sa sadržajem vode, dok je reaktansa povezana sa integritetom ćelijske membrane. Kao takva, bioimpedanca može dodatno da odredi tkivni status volimije (83). Različiti matematički i softverski modeli se mogu koristiti za pretvaranje izmerene impedance u vrednosti sastava tela.



**Slika 3. Principi izvođenja spektroskopske bioimpedance (modifikovano prema referenci 81. - Dovanescu S i sar., 2017.)**



**Slika 4. Principi izvođenja BIA** – (a) različiti delovi ljudskog tela; (b) tipična konfiguracija sa četiri elektrode za BIA merenja; (c) ekvivalentno električno kolo koje se koristi za tumačenje izmerenih podataka u BIA (preuzeto iz reference 82. uz dozvolu autora – Grossi M i sar., 2017.)

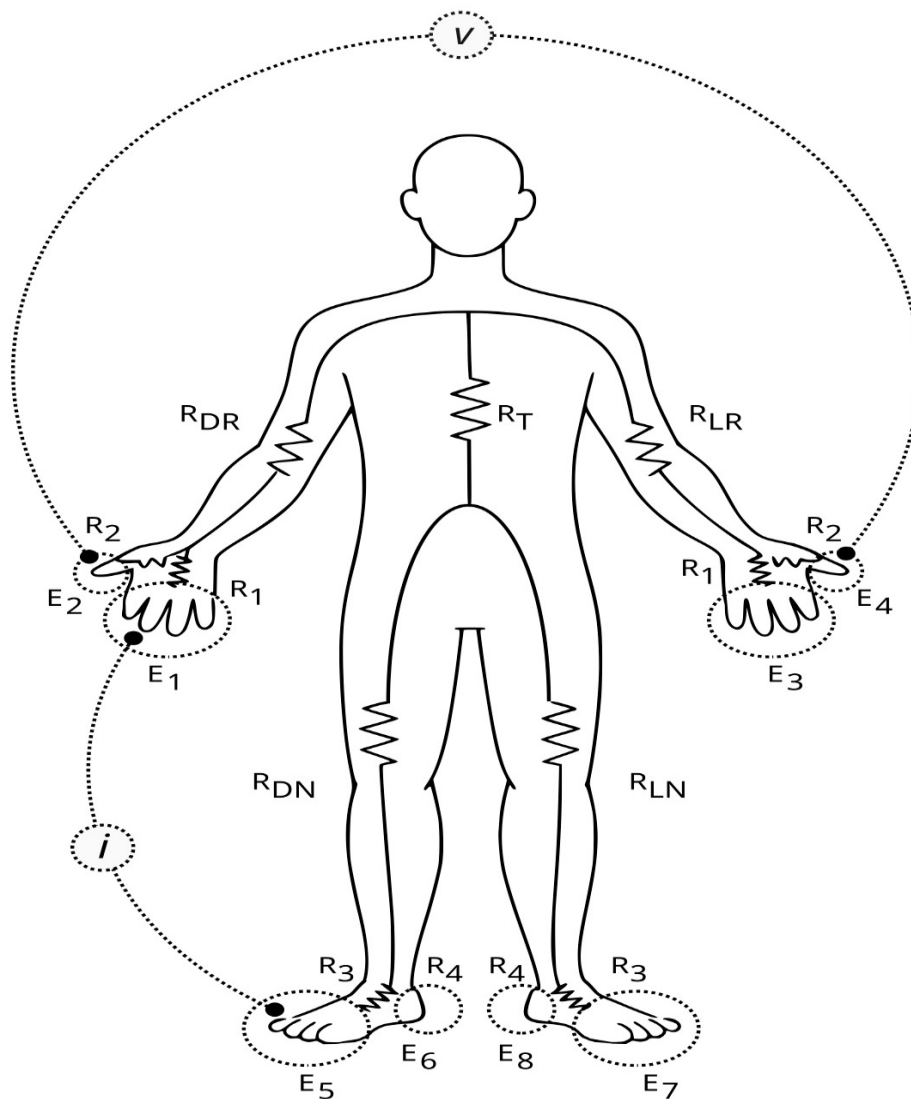
Ranija ispitivanja su dokazala da je model sa dva odeljka dovoljan za procenu masti, a model sa tri odeljka ima veće prednosti za procenu statusa volemije (84). Preduslov da ovi modeli daju rezultate koji su pouzdani je da svaki model merenja mora da bude kalibrisan i da bude validiran u specifičnoj sredini, kao i sa referentnim zlatnim standardom. Što više karakteristika bolesnika značajno odstupaju od karakteristika referentne populacije, veća je šansa da će rezultati merenja bioimpedance biti manje pouzdani (48, 85).

BIA metoda vrši procenu sva tri standardna odeljka volumena – ICW, ECW, TBW. Luo i saradnici (86) su pokazali da BIA metoda može adekvatno pomoći u vođenju kontrole tečnosti kod bolesnika sa PD. Upotreba odnosa ECW/TBW ili ECW/ICW može ponekad da dovede do zabune, jer povećanje odnosa ECW/TBW može biti i signal povećanja ECW (hipervolemije) ili smanjenja ICW (u stanjima pothranjenosti). Takođe pruža mogućnost da identifikuje promene u statusu tečnosti koje inače ne bi bile klinički prepoznatljive (npr. gubitak mišićne mase izazvan anoreksijom, u kojoj ukupna telesna težina ostaje nepromenjena zbog postepenog nagomilavanja tečnosti).

Postoji nekoliko metoda za analizu bioimpedance. Jednofrekventna BIA (SF-BIA) se najduže vremenski koristi, pri električnoj struji od 50 kHz. Koristi se da predvidi volumen TBW, tj. izmerenu vrednost otpornosti ECW i ICW (87, 88), ali nije prikladna u uslovima značajno izmenjene hidracije. Sledeća je višefrekventna BIA (MF-BIA) tehnologija koja precizno meri sadržaj telesne vode, merenjem odvojeno od ICW i ECW. Korišćenjem visoko frekventnih električnih signala određuje se ICW i ECW, a niske frekvencije odražavaju samo ECW (88). MF-BIA meri distribuciju vode unutar i izvan ćelija, koristi različite frekvencije (5 do 1000 kHz). Bioimpedansna spektroskopija (BIS) analizira podatke o bioimpedanci dobijene korišćenjem različitih frekvencija. BIA celog tela posmatra telo kao cilindar koji ima određenu dužinu i površinu poprečnog preseka (89). Njegovo ograničenje je u tome što pretpostavlja da telo sa rukama, trupom i nogama čini jedan cilindar koji ima ujednačenu provodljivost za bilo koju datu površinu poprečnog preseka. Udovi doprinose > 90% otpora celog tela uprkos tome što imaju samo

30% ukupne zapremine, dok trup, sa velikom površinom poprečnog preseka, doprinosi samo 10% otpora celog tela sa 70% zapremine.

Segmentna BIA je metoda koja je razvijena da prevaziđe ograničenja BIA ispitivanja za celo telo. Smatra da se telo sastoji od pet cilindara: dva za ruke, dva za noge i jedan za trup (90, slika 5). Uređaj koji se koristi za merenje segmentne BIA ima do osam elektroda (po dve koje su u kontaktu sa dlanom i palcem obe ruke, kao i dve koje su u kontaktu sa prednjim i zadnjim delom tabana svakog stopala (91).



**Slika 5. Principi merenja segmentne BIA (modifikovano prema referenci 90. - Park JH i sar., 2018.)**

Apsolutna zapremine vode varira u zavisnosti od visine, težine i sastava tela (92). Kao alternativa, odnosi odeljaka tečnosti, kao indikatori statusa hidracije, korišćen je odnos ECW/TBW (93). Odnosi koje su koristili drugi istraživači uključuju ECW/TT (94, 95).

Apsolutno preopterećenje tečnošću (AFO – eng. *absolute fluid overload*; ekvivalentno OH – eng. *overhydration*) se definiše kao razlika između optimalnog očekivanog ECW u normalnim fiziološkim uslovima i stvarnog ECW, dok je relativno preopterećenje tečnošću (RFO, eng. *relative fluid overload*) kao odnos AFO/ECW u procentima (90, 96). Stanje euvolemije se definiše kada je AFO u opsegu od 10-90%, odnosno odnosno –1,1 do 1,1 L u odnosu na zdrave individue podudarne starosti i pola. Zapremine ispod i iznad ovog opsega su definisane kao dehidracija i hipervolemija. Relativno opterećenje tečnošću se izražava u procentima, normalizovano prema vrednostima ECW ( $ROH = OH/ECW, \%$ )

Na osnovu svega prethodno navedenog, na tabeli 1. su zbirno prikazane sve metode za procenu volumena u različitim odeljcima, sa svim svojim prednostima i ograničenjima.

**Tabela 1. Tehnike za procenu volemije kod PD bolesnika**

<b>Tehnika</b>	<b>Parametri koji se prate</b>	<b>Odeljak</b>	<b>Prednosti</b>	<b>Ograničenja</b>
Klinički simptomi i fizikalni pregled	Prisustvo/odsustvo simptoma (dispneja, ortopneja, tahipneja) ili kliničkih znakova (edemi, visok KP, distenzija jugularne vene, nalaz na plućima)	TBW ECW Intravaskularni volumen	Jeftin Neinvazivan Lako izvodljiv	Subjektivnost
Dilucione metode	Računanje koncentracije razblaživača u odeljku tečnosti kada su poznati koncentracija i volumen ulivenog razblaživača	TBW ECW	Zlatni standard za procenu volumena	Invazivan Skup Teško primenljiv u praksi
Dijametar IVC	Ultrazvučno merenje dijametara IVC u inspirijumu i merenje kolapsnog indeksa	Intravaskularni volumen	Povezan sa slabošću desnog srca, KT odnosom, biomarkerima neinvazivan	Iskusni sonografista Skupa oprema Obrnuto povezan sa srčanom frekvencom
BIA tehnike -Segmentna/celog tela - SF, MF BIA - BIS	Aparat koji koristi nisko ili visokofrekvetnu struju da bi se izračunao telesni otpor i reakstansa	TBW ECW ICW	Neinvazivan Lako izvodljiv Adekvatna procena volumena	Bez standardizacije Uticao hipoalbuminemije, gubitka mase Intravaskularni odeljak KI kod defibrilatora Uticao IP tečnosti
Biomarkeri (ANP, BNP, NT-pro-BNP)	Određivanje vrednosti biomarkera kao odgovor na preopterećenje tečnošću	Intravaskularni volumen	Neinvazivan Lako izvodljiv	Široka rasprostranjenost Povezan strogo sa disfunkcijom LK
UZ pluća	Merenje skora B linija (kometa)	Intravaskularni volumen	Neinvazivan Lako izvodljiv	Ne procenjuje TBW, ECW Skupa oprema Iskusni sonografista Malo podataka za PD bolesnike

Imajući u vidu sve prednosti i mane za procenu statusa volemije kod PD bolesnika, postavlja se pitanje da li i kako metode za procenu tkivnog i vaskularnog volumena procenju suficit vode i kakvu kliničku implikaciju mogu da imaju kod grupe bolesnika lečenih ovom metodom zamene bubrežne funkcije.

## 1.4. Status volemije kod PD i HD bolesnika

Peritoneumska dijaliza kao jedna od metoda zamene bubrežne funkcije obezbeđuje sporu, ali kontinuiranu UF. Upravo je ovo jedna od karakteristika koja bi trebala da bude od prednosti koju pruža PD, jer bi omogućila bolji kvalitet života i izbegavala potencijalnu hemodinamsku nestabilnost koju sa sobom nosi intermitentna HD (97). To se posebno odnosi na slobodniji unos soli, tečnosti i proteina.

Većina kliničara smatra da je hipervolemija učestalija kod PD bolesnika u odnosu na HD i da oni teže održavaju stanje euvolemije. Postoji više potencijalnih objašnjenja za tu tvrdnju, a jedna je da je hipoalbuminija učestalija kod PD bolesnika. Potencijalni razlozi za to su multifaktorijalni – stanje hronične inflamacije, brže transportne karakteristike peritoneuma, neadekvatan unos. Stalni kalorijski dodatak predstavlja suvišno energetske opterećenje koje može da dovede do izraženije žeđi zbog stanja hiperglikemije, hiperinulinemije i dodatno može da se pogorša u prisustvu dijabetesa.

Veoma važnu ulogu u održavanju optimalnog stanja volemije kod PD bolesnika ima i njihova komplijansa. Za razliku od HD bolesnika koji obavljaju redovne posete dijaliznom centru tri puta nedeljno, uz kontrolu stanja volemije i suve telesne mase, bolesnici na programu PD kontrole obavljaju jednom mesečno ili jednom u tri meseca, u zavisnosti od zdravstvene organizacije dijaliznog centra.

U jednoj studiji preseka na 76 prevalentnih bolesnika (43 HD i 33 PD), odnos OH/ECW procenjen pomoću aparata za bioimpedansnu spektroskopiju bio je značajno veći kod PD u poređenju sa bolesnicima posle HD (98). Za razliku od ovog široko rasprostranjenog verovanja, neke studije pokazuju slično preopterećenje tečnošću kod PD i HD bolesnika (99, 100).

## 1.5. Faktori koji utiču na status volemije kod PD bolesnika

Stanje volemije kod PD bolesnika može da bude povezano sa uzročnicima vezanim kako za bolesnika, tako i za samu PD tehniku. Ti uzročnici mogu da budu promenljivi i nepromenljivi (101).

U grupu nepromenljivih uzroka spadaju:

- Pol
- Starost bolesnika
- Šećerna bolest
- Etiologija TBI
- Brže transportne karakteristike peritoneuma
- Smanjenje ili gubitak rezidualne bubrežne funkcije
- Prisustvo komorbiditeta

U grupi uzroka na koje može da se utiče se ubrajaju sledeći:

- Sistemska inflamacija
- Pothranjenost
- Hipoalbuminija
- Niži BMI
- Nesaradljivost bolesnika po tipu unosa vode i soli
- Ateroskleroza, endotelna disfunkcija

Opšte prihvaćeno shvatanje godinama unazad je da bolesnici na hroničnom lečenju PD imaju mogućnost vremenski dužeg očuvanja RRF u odnosu na bolesnike sa programa HD (102), koji je ujedno jedna i od preduslova za optimalnu kontrolu volemije. Međutim, postoje i studije koje su pokazale na suprotne rezultate, kao što evropska studija koja nije povezala da je RRF bila povezana sa statusom tečnosti (33). Odsustvo konzistentne veze između izlučivanja urina i statusa volemije može da ima objašnjenje u različitim faktorima. Status volemije je veoma određen ravnotežom između unosa tečnosti i gubitka, koji ne podrazumeva samo gubitak putem urina, već i znojenjem, stolicom i UF. Unos, osim unete količine tečnosti, u mnogome zavisi o unosa soli, kao i kontrole glikemije, imajući u vidu da je za bolesnike sa dijabetesnom nefropatijom PD prva metoda izbora lečenja zamene bubrežne funkcije. Bolesnicima koji imaju dobru diurezu može da bude primamljivo da imaju neograničen i slobodan unos vode. Ranije su kliničari smatrali da bolesnike treba držati prekomerno hidriranim da bi se očuvala RRF. Međutim, retrospektivne studije pokazuju da povećani odnos ECW/TBW nije bio povezan sa očuvanjem RRF (103, 104), dok su druge studije potvrdile da čak i anurični bolesnici mogu da budu konstantno u stanju euvolemije (105). Osnovni preduslov optimalnog održavanja stanja euvolemije kod anuričnih bolesnika je da ne postoji ultrafiltraciona slabost bilo kog tipa.

Hiperosmolarnost kod bolesnika na PD može biti uzrokovana, između ostalih faktora, unosom soli (natrijuma) ili lošom kontrolom glikemije. Hiperosmolarnost je glavni pokretač žeđi, a time i unosa vode (106). Sve dok se rezidualna diureza održava, bilo spontano ili korišćenjem diuretika, bubrezi će kompenzovati preopterećenje soli i tečnosti. Kako se rezidualna bubrežna funkcija smanjuje, ukupno uklanjanje soli će se takođe smanjiti i može dovesti do preopterećenja tečnošću. Naime, osim povećanja telesnih odeljaka, natrijum ima štetni efekat taloženjem u intersticijskom tkivu i dovodi do osetljivosti na so, neregulisane hipertenzije i do ubrzanog gubitka RRF (107). Ovaj efekat je veoma važan, pošto je stopa opadanja RRF moćan prognostički faktor za preživljavanje bolesnika sa PD i negativno utiče na uklanjanje natrijuma u urinu (108). Zbog gore navedenih razloga, preporučuje se da dnevni unos natrijuma kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi ne bi trebalo da prelazi 2,3 g (109). U izvesnoj meri, povećan unos hrane bogate proteinima povezan je sa većim unosom natrijuma (110, 111). Ovo može dodatno otežati zbrinjavanje bolesnika na dijalizi, s obzirom da je smanjenje unosa proteina uz neadekvatnu dijalizu utiče na razvoj sarkopenije i proteinsko-energetskog gubitka (PEW – eng. *protein-energy wasting*) (112, 113). Takođe, visok unos soli može da dovede do promena na peritoneumskoj membrani po tipu epiteln-mezenhimalne tranzicije, koje je kao posledicu dovodi do ultrafiltracione slabosti (35).

Dijalizni rastvori sa većom koncentracijom glukoze, tzv. hipertoni rastvori, češće mogu da izazivaju hiperglikemiju, koja posledično dovodi do hiperosmolarnosti. Hiperglikemija može da izazove hiperinsulinizam, što povećava tubularnu reapsorpciju natrijuma (114). Hronična hiperglikemija takođe dovodi do promena u peritoneumskoj membrani kao što je neo-angiogeneza, što dovodi do neuspeha ultrafiltracije (115).

Takođe treba naglasiti da upotreba hipertoničnih rastvora pojačava proces “prosejavanja natrijuma”, što za rezultat ima povećano uklanjanje vode, ali ne i natrijuma, što dodatno na taj način doprinosi hiperosmolarnosti i preopterećenju tečnošću. Proces prosejavanja je vezan za UF i sprečavanje gubitka soli iz ekstraćelijske tečnosti preko nastalog ultrafiltrata (116). U odsustvu koncentracionog gradijenta i difuzije tokom PD, gubitak soli konvekcijom preko ultrafiltrata je obično manji od očekivanog (u zavisnosti od koncentracije u ekstraćelijskoj tečnosti). Razlozi za postojanje ovog fenomena nisu sasvim poznati, pa se pretpostavlja da postoji molekulska interakcija na nivou različitih pora i postojanje promena u intersticijumu i bazalnoj membrani. (117). Ovaj fenomen ukazuje na smanjenje koncentracije natrijuma u dijalizatu u prvim fazama PD izmene kada postoji jak osmotski gradijent u akvaporinskim kanalima, koji indukuje transport vode iz kapilara u dijalizat i rezultira smanjenju (diluciji) koncentracije natrijuma u dijalizatu (118). U kasnijim fazama izmene, povećanje u razlici koncentracije natrijuma

između dijalizata i plazme povećava transport difuzijom natrijuma kroz male pore, te koncentracija natrijuma u dijalizatu ponovo raste. Posledično, ovaj fenomen se koristi da bi se evaluirala funkcionalnost akvaporina. Što je veći osmotski gradijent kroz akvaporine, biće veći pad natrijuma. Shodno tome, hipertona glukoza sa koncentracijom 3,86% je rastvor za određivanje procesa “prosejavanja natrijuma”. Nedostatak ili smanjeni pad natrijuma može da ukaže na smanjenu funkciju akvaporina, ali može da ukazuje i na brzi transportni status (119). Kada postoji smanjen ili odsutan pad natrijuma sa rastvorima koncentracije 3,86% kao i visokom UF sa 6h izmenom sa icodextrinom, uzrok je brzi transportni status. Kada je UF sa 6h izmenom sa icodextrinom niska, onda više govori u prilog deficijenciji akvaporina. Razlika između klirensa slobodne vode i uklanjanja natrijuma (a samim tim i “prosejavanja natrijuma”) raste sa povećanim tonicitetom dijaliznih rastvora i opada sa stopom difuznog transporta i trajanjem dijalizne izmene (119).

## **1.6. Inflamacija i stanje uhranjenosti PD bolesnika**

Kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću postoji nekoliko osnovnih uzroka inflamacije. Oni su multifaktorijalni – vezani za bolesnike, za uremiju, za dijalizni metod, kao i za pridružene bolesti (120). Pre svega, uremija per se predstavlja jedno od stanja hronične inflamacije. Ostali potencijalni uzroci su operacije, infekcije pristupa za PD ili peritonitis kao glavna komplikacija, maligniteti i vaskularne bolesti, prisustvo depresije, genetske predodređenosti (121). Takođe se u njima ubrajaju komorbiditeti kao što su ateroskleroza, dijabetes melitus, gojaznost, kao i faktori povezani sa dijalizom kao što su bioinkompatibilne membrane i rastvori PD. Stanje hronične inflamacije, posebno kod bolesnika sa znacima hipervolemije, uz prisustvo pothranjenosti i ateroskleroze potpadaju pod termin MIA sindrom (122). U rešavanju ovog kliničkog problema je neophodna optimalna potpora nutritivom statusu, a smanjivanje uzroka koji dovode do inflamacije mogu u perspektivi da značajnije smanje endotelnu disfunkciju, KV komorbiditetete i KV mortalitet kod ove grupe bolesnika.

Pošto je voda povezana sa masnim tkivom skoro isključivo ekstracelularna, povećan odnos ECW/TBW kod bolesnika na PD stoga delom može da bude veštački i da nije istinski povezan sa opterećenjem tečnošću. U nekim radovima je pokazano da je povećanje indeksa telesne mase tokom vremena bilo povezano sa prekomernim opterećenjem tečnosti, ali i sa znacima gubitka (123). Radovi su pokazali da je preopterećenje tečnošću povezano sa hipoalbuminemijom, niskim nivoom hemoglobina, sa visokim vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) (124). Zanimljivo je da su endotoksemija i klirens peritoneumskog proteina takođe povezani sa znacima preopterećenja tečnošću, pri čemu je upala najverovatniji osnovni faktor (125). Iako je hipoalbuminemija obeležje preopterećenja tečnošću kod PD bolesnika, hipervolemija nije povezana sa povećanim volumenom plazme, i prema tome se ne može pripisati samo diluciji. Ponekad ne postoji precizna veza između prekomerne hidratacije i hipoalbuminemije. Iz nekoliko razloga, moguće je da poremećaj funkcije glikokaliksa, bez obzira da li je upala ili ne, može dovesti do toga da kapilari postanu propusniji, što dovodi do hipoalbuminemije i intersticijalnog edema (126).

## 1.7. Transport malih čestica i ultrafiltraciona slabost

Cilj peritoneumske dijalize je da obezbedi adekvatan klirens čestica i uklanjanje tečnosti, odnosno ultrafiltraciju. Na peritoneumskoj dijalizi procesi razmene vode i materija odvijaju se preko trbušne maramice koja je živa biološka opna izložena stalnim ponovljenim upotrebama i hroničnom delovanju bioinkompatibilnih rastvora, ponovljenim peritonitisima i sve to na terenu već izmenjene trbušne maramice usled stanja hronične inflamacije niskog stepena. Tokom hroničnog lečenja PD razvijaju se histološke promene na trbušnoj maramici: mezotelne ćelije podležu epitelo-mezenhimalnoj tranziciji, umnožavanje fibroblasta i deponovanje kolagenih vlakana u submezotelnom tkivu, proces neoangiogeneze (127).

Brojni pro-fibrotski i pro-angiogenetski faktori uzrokuju povećavanje vaskularne površine razmene i smanjenje osmotske konduktanse peritoneuma, povećavanje limfatične reapsorpcije, smanjenje efektivne površine razmene peritoneuma zbog ožiljaka i priraslica, a sve zbog uremije, bioinkompatibilnih konvencionalnih rastvora i peritonitisa (128). Patofiziološke posledice su ubrzanje transporta malih molekula i brza resorpcije glukoze iz dijalizne tečnosti, rani gubitak osmotskog gradijenta i smanjenje ultrafiltracije, hipervolemija, hipertenzija, edemi, hiperglikemija, hiperlipidemija i povećanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (129). Postoji nekoliko vrsta poremećaja ultrafiltracije u zavisnosti od mehanizma nastanka. Pre svega se misli o hiperpermeabilnosti usled velike površine razmene trbušne maramice, poremećaja akvaporina ili smanjenja efektivne površine razmene trbušne maramice kod sklerozirajućeg peritonitisa i obimnih priraslica (130). Veliki udeo ima i limfatična resorpcija i veliki protok kroz limfne sudove (131).

Peritonitis je jedno akutno i tranzitorno stanje veoma brzog transporta koje se razvija pod uticajem povećane sinteze mnogobrojnih inflamatornih citokina i faktora rasta, kada se viđaju rani gubitak osmotskog gradijenta, smanjenje ultrafiltracije, znakovi hipervolemije, obilni gubici belančevina preko trbušne maramice (132). Ponovljene i teške epizode peritonitisa imaju značajne i dugotrajne posledice na funkciju peritoneuma, zbog stimulacije i delovanja profibrotskih i inflamatornih citokina.

Kliničari koji se bave peritoneumskom dijalizom odavno smatraju da su bolesnici sa brzim transportnim karakteristikama peritoneuma češće povezani sa hipervolemijom. Zato se bolesnicima sa brzim transportnim karakteristikama savetuju kratka zadržavanja, adaptirana-APD, koje dovodi do boljih ishoda i bolesnika i same dijalizne metode (133). Neadekvatan PD režim takođe može izazvati prekomernu volemiju kod sporih transportera. Prekratka zadržavanja mogu indukovati proces „prosejavanje natrijuma“ u sporim transporterima i na taj način dovesti do uklanjanja slobodne vode, ali ne i natrijuma, što rezultira zadržavanjem tečnosti.

## 1.8. Uloga metoda za procenu statusa volemije u kliničkim ishodima PD bolesnika

Hipervolemija kod PD bolesnika dovodi do povišenog mortaliteta dovodeći do kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih posledica.

U nekardiovaskularne posledice hipervolemije spadaju:

- Pothranjenost
- Povećan broj bolničkih dana
- Loš ishod PD kao metode zamene bubrežne funkcije

- Promene u RRF
- Loš kvalitet života
- Loše preživljavanje PD bolesnika

U kardiovaskularne posledice volemije spadaju:

- Hipertrofija LK
- narušena arhitektonika LK
- Srčana slabost
- Povišene vrednosti natriuretskih peptida
- Neregulisan krvni pritisak i pored maksimalne antihipertenzivne terapije
- Ateroskleroza
- endotelna disfunkcija

Ove činjenice su zasnovane na rezultatima studija koje su istraživale uticaje odnosa vode, hipervolemije, uklanjanje natrijuma na kardiovaskularne ishode, posledice i komplikacije kod PD bolesnika. Hipervolemija, potvrđena metodom određivanja dijametra IVC, sa njegovim smanjenjem pri dubokoj inspiraciji i anemija, doprinose povećanom masenom indeksu LK, kao i smanjenju EF kod CAPD bolesnika (77). Hipervolemija zasnovana na bioimpedansnoj spektroskopiji je bila nezavisni prediktor za neuspeh tehnike i epizode peritonitisa kod CAPD bolesnika, kao i sa produženim trajanjem hospitalizacija (134).

Preopterećenje zapreminom procenjeno BIA tehnikama je povezano sa visokim nivoima krvnog pritiska kod bolesnika na PD. U studiji preseka (95), 100 stabilnih CAPD bolesnika je podeljeno u 3 grupe prema nivoima krvnog pritiska (1. grupa normotenzivna, 2. grupa medicinski kontrolisani hipertoničari i 3. grupa: nekontrolisani hipertoničari) i proučavani su uporedno sa 60 zdravih koji su činili kontrolnu grupu. Utvrđeno je da je ECW značajno veći kod bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom nego kod normotenzivnih i pozitivno je povezan sa nivoima SBP i DBP ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$  i  $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ).

Različite opservacione studije povezuju hipervolemiju procenjenu metodom bioimpedance kod PD bolesnika sa većim mortalitetom, drugim lošim ishodima, kao što je neuspeh tehnike, prouzrokovan štetnim efektom hronične hipervolemije na peritoneumsku membranu. Studija na 59 PD bolesnika sa trogodišnjim praćenjem (135) pokazala je da je povećan odnos ECW/TBW prediktor lošijeg preživljavanja tehnike ( $\beta_0 = -1,813$ ,  $p = 0,009$  za bolesnike sa vrednostima ECV/TBW iznad medijane).

### **1.9. Preporuke za postizanje i održavanje statusa euvolemije kod PD bolesnika**

Jedna od osnovnih preporuka je povećanje svesti kliničara o posledicama do kojih može da dovede hipervolemija. Neophodno je prihvatanje shvatanja da je klinička procena nedovoljna za otkrivanje prisustva hipervolemije kod PD bolesnika. Ograničenje unosa soli i tečnosti, adekvatno održavanje optimalne RRF i UF, očuvanje integriteta PM, predstavljaju najefikasniji način da se izbegne preopterećenje tečnošću.

U tom smislu, strategija u kojoj se dijetalno ograničavanje unosa natrijuma i tečnosti započne što ranije, uz individualno prepisivanje režima PD može da donese adekvatne rezultate.

Balans vode i natrijuma kod PD bolesnika se može popraviti na različite načine:

- (1) redukovanim unosom soli i vode
- (2) povećanim urinarnom uklanjanjem natrijuma
- (3) povećanim uklanjanjem natrijuma peritoneumom

Dugo vremena je vladalo mišljenje da dijetetska redukcija mnogo liberalnija kod PD bolesnika zbog kontinuiranog trajanja dijalizne izmene i boljeg očuvanja RRF. Tzamaloukas i saradnici (136) su pokazali da nedostatak u restrikciji unosa natrijuma hranom predstavlja glavni faktor rizika za simptomatsko zadržavanje tečnosti, definisano kao prisustvo edema ili pojavu sistolne hipertenzije. Edukacija po pitanju restrikcije unosa soli rezultira u redukciji težine, korekciji krvnog protoka, kao i redukciji kardio - torakalnog indeksa, indirektno opterećenja LK, što je dokazano u radu Gunala i saradnika (137). Kod bolesnika koji još uvek imaju RRF, ekskrecija natrijuma se može poboljšati i upotrebom diuretika. Najmoćniji su diuretici Henleove petlje. Terapija je neefektivna kada je volumen urina manji od 100 ml/24h. Dugotrajni efekat jednogodišnje primene furosemida kod PD bolesnika je ispitivan u radu Medcalfa i saradnika (138) koristeći 250 mg dnevno nasuprot grupe bez diuretika. U grupi koja je primala furosemid je registrovano je bolje očuvanje diureze (+176 vs -200 mL/24h) kao i ekskrecije natrijuma (+0.72 vs -2.56 mmol/24 h). Klirens kreatinina i ureje nije narušen primenom diuretika.

Stroge preporuke za održavanjem euvolemije se odnose i na optimalnu individualizaciju PD preskripcije prema transportnim karakteristikama peritoneuma. CAPD se karakteriše relativno dugim dnevnim izmenama (4 ili više sati). Nasuprot tome, APD se bazira na kratkim noćnim izmenama (učestalosti manje od 2h). Ovo rezultira značajnom „prosejavanju natrijuma“, koji je maksimalan posle 1-2h. Brzi transporteri mogu da imaju značajnije uklanjanje natrijuma, parcijalno suzbijajući štetan efekat niske UF i uklanjanja natrijuma. Tokom prvih sati PD izmena, zbog već opisanog fenomena, dozvoljen je transport vode, a ne natrijuma (116, 118). To rezultira uklanjanjem čiste vode, bez natrijuma, dovodeći do sniženja odnosa dijalizat/plazma (D/P) za natrijum što povećava difuzni transport natrijuma. Transport natrijuma je sporiji od transporta ostalih malih molekula, kao što je npr. kreatinin. Kratke, hipertone izmene, koje se primenjuju npr. kod CCPD, doprinose tome da plazma postane hipertona, što dovodi do pojave žeđi. Dokazano je da je uklanjanje natrijuma tokom CCPD niže nego tokom CAPD, što se poklapa sa „prosejavanjem natrijuma“ (139). Tokom kratkih izmena po tipu CCPD, uklanjanje natrijuma prevashodno kompletno zavisi od difuzije, dok konvektivni transport ima sekundarni efekat. Jedina situacija gde konvektivni klirens ima značaja u uklanjanju natrijuma je upotreba rastvora sa icodextrinom, gde se dešava direktni transport kroz male pore, a ne akvaporin-1 kanalima (slika 1E). Zahvaljujući dužim vremenskim izmenama, icodextrin potpomaže maksimalno uklanjanje natrijuma, kako kod standardnog CAPD, tako i kod anuričnih APD bolesnika, gde se koristi kao duža, dnevna izmena (140). Različiti autori su ukazali na poboljšanje u statusa volemije zahvaljujući upotrebi icodextrina neko duže vreme (98). Na ovome se zasniva sprečavanje ili odlaganje kardijalnih abnormalnosti, posebno HLK. Dugotrajne prospektivne studije treba da pokažu da li upotreba icodextrina redukuje KV morbiditet i vodi ka boljem preživljavanju kod PD bolesnika. Takođe se razmišlja na koji način može značajnije da se poboljša gradijent natrijuma između plazme i dijalizata koristeći dijalizat sa niskom koncentracijom natrijuma. Takvi rastvori sa niskom koncentracijom natrijuma imaju nizak i osmolaritet, kao i potrebu za većom koncentracijom glukoze da bi se postigao optimalni kristaloidni osmotski kapacitet (141). Upoređivane su UF i uklanjanje natrijuma između dijalizata sa koncentracijom natrijuma od 105 mmol/L i koncentracijom glukoze od 2,5%, u odnosu na klasične dijalizne glukozne rastvore sa koncentracijom glukoze od 1,36% i 2,27%. Kako rastvori sa nižom koncentracijom natrijuma i koncentracijom glukoze 1,36% imaju istu osmolarnost, UF i uklanjanje natrijuma je različito, tj. 10 puta

veće je kod rastvora sa nižom koncentracijom natrijuma. Klasični 2,5% rastvori imaju veću osmolarnost u odnosu na prethodne, što rezultira većim volumenom UF; uklanjanje natrijuma je manje, te se na taj način opet potvrđuje različito ponašanje vezano za transport natrijuma i vode. Zato je veoma opasno smatranje ekvivalentim termine UF i uklanjanje natrijuma.

Neophodna je individualizacija PD režima prema PET testovima (modifikovani PET test, uni PET, mini PET, double PET test, ...) da bi se uspostavila optimalna UF (142).

Potrebu za hipertonom zamenom treba odložiti što je duže moguće kako bi se izbeglo ubrzano propadanje peritoneumske membrane. Tamo gde su dostupni i priuštivi (143), biokompatibilni rastvori mogu doprineti zaštiti RRF. Poznat je da štetni efekat trenutno dostupnih komercijalnih PD rastvora na bazi glukoze utiče na morfološki integritet i funkciju peritoneumske membrane. Prvenstveno su neželjeni efekti rezultat hiperglikemije, preko signalizacije citokina i sinteze kolagena. Prednost novih biokompatibilnih rastvora bi bilo minimaliziranje komplikacija vezanih za fibrozu, uz održavanje optimalne UF i očuvanja diureze.

Aktuelno se eksperimentalno razmatra razvoj novih generacija PD rastvora sa smanjenim sadržajem glukoze. Preporučuju se sledeće strategije sa novim rastvorima koji se dele na sledeća potencijalna rešenja (144):

- Rastvori sa niskim ili potpuno odsutnim krajnjim produktima degradacije glukoze i sa neutralnim pH (laktatni pufer, bikarbonatni, kombinacija laktatnog i bikarbonatnog pufera)
- Zamena glukoznog rastvora sa nekim drugim osmotskim agensom (ikodekstrin, amino-kiseline, glicerol, taurin, ...)
- Rastvori sa dodatkom citoprotektivnih agenasa (heparin, Na – citrat, karnozin, alanil-glutamin)
- Upotreba osmo - metaboličkih agenasa (L-karnitin, ksilitol, L- karnitin i ksilitol)

Postavlja se i pitanje gde je i da li postoji adekvatno mesto za genetska ispitivanja u što boljoj kontroli PD bolesnika. U studiji Morella i saradnika (145) ispitivano je da li individualne genetske karakteristike PD bolesnika mogu da budu povezane sa UF i efikasnošću same tehnike.

Što se tiče kliničke primenljivosti, ova studija je naglasila ulogu genskog polimorfizma u ostvarivanju adekvatne UF preko PM. U perspektivi, ove informacije bi mogle da olakšaju raniju upotrebu rastvora koji sadrže ikodekstrin ili hipertone rastvore kod TT genotipa da bi se redukovala prekomerna ekspresija AQP-1 kanala.

Kada postanu realni problemi u tehničkim mogućnostima same PD u cilju dostizanja i održavanja euvolemije, neophodna je adekvatna i blagovremena priprema bolesnika za eventualni prelazak na hemodijalizu.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

I Primarni cilj: ispitati vaskularni i tkivni volumen kod PD bolesnika

II Sekundarni cilj: ispitati uticaj hipervolemije kod PD bolesnika na preživljavanje i nastanak glavnih kardiovaskularnih događaja

III Tercijarni cilj: ispitati promene tkivnog i vaskularnog volumena, jasno definisanih faktora rizika tokom jednogodišnjeg praćenja kod incidentnih PD bolesnika, kao i njihov uticaj na razvoj kardiovaskularnih događaja i na preživljavanje

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Bolesnici

Ispitivanje je obavljeno u Klinici za nefrologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2016 – 2024.godine i sastojalo se iz dva dela.

U prvom delu studije preseka je učestvovalo ukupno 60 bolesnika, prosečne starosti  $58,85 \pm 11,13$  godina, od kojih je bilo 27 (45%) muškaraca i 33 (55%) žena. Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe prema statusu hidracije, indirektno procenjene metodom bioimpedance pomoću aparata InBody 720 (89, 90, 93,103). Grupu 1 bez hipervolemije su činili bolesnici sa odnosom ECW/TBW manjim ili jednakim 0,39 (N = 30), dok se grupa 2 sastojala od bolesnika sa hipervolemijom, kod kojih je odnos ECW/TBW bio veći od 0,39 (N = 30). Poređenja su vršena između dve grupe, u cilju ispitivanja vaskularnog i tkivnog volumena kod PD bolesnika, kao i pojave kardiovaskularnih događaja i praćenja preživljavanja. Svi bolesnici su bili lečeni sa nekim od režima PD, sa konvencionalnim rastvorima. Pre započinjanja bilo koje od procedura, bolesnici su prethodno bili upoznati sa ciljevima ovog kliničkog istraživanja i nakon toga su dali pismeni informisani pristanak. Sve procedure su bile u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a ispitivanje je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (29/III-28), kao i Etički odbor Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (1880/22).

Isključujući kriterijumi su bili: osobe mlađe od 18 godina, bolesnici koji ne žele da učestvuju, postojanje dekompenzovane srčane insuficijencije i neregulisanog poremećaja ritma, bolesnici koji su imali infarkt miokarda ili hospitalizaciju zbog srčane dekompenzacije unazad tri meseca, sa poznatom ejekcionom frakcijom manjom od 40%, postojanje pejsmejкера, mehaničke srčane valvule, prisustvo implanta u zglobovima, osobe koje su imale amputaciju donjih ekstremiteta, uznapredovalu malignu bolest ili demenciju.

Praćeni su sledeći parametri između ove dve grupe ispitanika: demografski podaci (pol, godine života, dijagnoza), trajanje PD, površina tela (BSA – eng. *body surface area*), indeks telesne mase (BMI – eng. *body mass index*), vrednosti natriuretskih peptida (BNP, NT-pro-BNP), dijametar donje šuplje vene (IVC), nalazi analize bioimpedance (BIA), laboratorijske analize (Hb, Hct, SE, CRP, fibrinogen, glc, Ur, Cr, TP, alb, hol, tgl, PTH), parametri adekvatnosti peritoneumske dijalize (Kt/V, nedeljni CCr), transportne karakteristike peritoneuma (PET glc D/Do, Cr D/P), normalizovana stopa katabolizma belančevina (nPCR – eng. *normalized protein catabolic rate*), čista telesna masa (LBM – eng. *lean body mass*), komorbiditeti (krvni pritisak, DSG, LVM, LVM index, EF), posebne specifičnosti vezane za PD bolesnike (RRF, RD, UF, ukupni gubitak tečnost – TFR (eng. *total fluid removal*), gubitak natrijuma urinom, gubitak natrijuma dijalizatom, ukupni gubitak natrijuma urinom i dijalizatom, gubitak proteina urinom, gubitak proteina dijalizatom, ukupni gubitak proteina urinom i dijalizatom, dnevni unos soli i proteina), prateća terapija, glavni kardio-vaskularni neželjeni efekti - (MACEs) (ishemijska bolest, simptomi i znači srčane dekompenzacije, hospitalizacija zbog infarkta miokarda) i preživljavanje tokom 12 meseci praćenja.

Krvni pritisak je meren nakon pet minuta odmora u sedećem položaju, kao prosek dva merenja svakih pet minuta korišćenjem jednog kalibrisanog uređaja. Srednji arterijski pritisak (MAP – eng. *mean arterial pressure*) je određen prema formuli –  $MAP = DBP + 1/3(SBP-DBP)$  (146), gde je DBP dijastolni krvni pritisak, a SBP sistolni krvni pritisak. Informacije o osnovnim bolestima koje su dovele do terminalne bubrežne slabosti, trajanje PD, korišćenje diuretske i antihipertenzivne terapije su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Rezidualna diureza (RD), ultrafiltracija (UF) i ukupni gubitak tečnosti

(TFR) su dobijeni iz sveske evidentiranja koju bolesnici redovno dnevno vode pri izvođenju dijalize u kućnim uslovima.

Indeks telesne mase se računa kao telesna težina (kg) / telesna visina (m<sup>2</sup>) i koristi se za procenu stanja uhranjenosti (147). Prema nalazima postoje sledeće kategorije: <18,5 kg/m<sup>2</sup> pothranjenost, 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup> normalno uhranjeni, 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> prekomerna težina, > 30,0 kg/m<sup>2</sup> gojaznost.

Drugi deo ispitivanja je bio prospektivnog tipa i uključivao je praćenje 30 incidentnih bolesnika, koji predstavljaju stabilne bolesnike koji su uključeni tri meseca nakon započinjanja lečenja peritoneumskom dijalizom. Prosečna starost ovih bolesnika je bila 58 godina, od čega je bilo 43,3% muškaraca i 56,7% žena. Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema statusu hidracije indirektno procenjene metodom bioimpedance pomoću aparata InBody 720 (89, 90, 93, 103, 161): grupu 1 bez hipervolemije su činili bolesnici sa odnosom ECW/TBW manjim ili jednakim 0,39 (N = 17), dok se grupa 2 sastojala od bolesnika sa hipervolemijom, kod kojih je odnos ECW/TBW bio veći od 0,39 (N = 13). Parametri su praćeni u jednogodišnjem periodu, a merenja su vršena u trećem (t1) i dvanaestom mesecu praćenja (t2). Isključujući kriterijumi su ostali isti: mlađi od 18 godina, postojanje dekompenzovane srčane insuficijencije i neregulisanog poremećaja ritma unutar, bolesnici koji su imali infarkt miokarda ili hospitalizaciju zbog srčane dekompenzacije unazad tri meseca, sa poznatom ejectionom frakcijom manjom od 40%, postojanje pejsmejкера, mehaničke srčane valvule, prisustvo implanta u nekom od zglobova, koji su imali amputaciju donjih ekstremiteta, uznapredovalu malignu bolest ili demenciju.

Praćeni su sledeći parametri: demografski podaci (pol, godine života), vrednosti natriuretskih peptida (BNP, NT-pro-BNP), dijametar donje šuplje vene (IVC), nalazi BIA, laboratorijske analize (KKS, SE, CRP, fibrinogen, glc, Ur, Cr, ukupni proteini, albumin, holesterol, tigliceridi, Na, K, Ca, P), parametri adekvatnosti peritoneumske dijalize (Kt/V, nedeljni CCr), transportne karakteristike peritoneuma (PET glc D/Do, Cr D/P), komorbiditeti (DM, hipertenzija, zastojna srčana slabost, poremećaji srčanog ritma, gojaznost), prateća terapija, glavni kardio-vaskularni neželjeni efekti i preživljavanje.

### 3.2. Biohemijske analize

Biohemijske analize krvi rađene su u Centru za medicinsku biohemiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Krvne slike analizirane su putem automatskog hematološkog analizatora *Beckman Coulter® HmX Hematology Analyzer* koji koristi VCS tehnologiju. Ona uključuje merenje volumena ćelije, merenje visokofrekventne provodljivosti i intenziteta svetlosti. Na taj način se vrši diferenciranje leukocita po vrstama— limfocitima, monocitima, neutrofilima, eozinofilima i bazofilima.

Hemoglobin je određen cijanmethemoglobinskom metodom koja spektrofotometrijski meri apsorbancu stabilnog pigmenta proporcionalnu njegovoj koncentraciji u uzorku.

Vrednosti glukoze, ureje, kreatinina, ukupnih proteina, albumina i parathormona su određene na biohemijskom analizatoru *ARCHITECT ci8200, Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany*. Serum se dobija centrifugiranjem na 3000 obrtaja tokom deset minuta nakon vađenja krvi iz biohemijskih vakutajner epruveta.

Glukoza se oksiduje molekulskim kiseonikom u prisustvu glukoza oksidaze stvarajući glukonsku kiselinu, pri čemu se istovremeno oslobađa vodonik-peroksid. Peroksidaza katalizuje proces oksidacije nastalog vodonik-peroksida sa 4 – aminoantipirinom i fenolom, pri čemu nastaje crveni hinonimin. Povećanje intenziteta bojenja se meri na 510 nm, što je proporcionalno koncentraciji glukoze u uzorku. Linearnost testa se kreće od 0,28 – 44,40 mmol/l, a referentne vrednosti glukoze u serumu iznose 3,9 – 6,1 mmol/l.

Koncentracija uree u serumu, urinu i u izlivenom dijalizatu se određuje hidrolizom uree uz prisustvo ureaze, pri čemu nastaju amonijak i ugljenik (IV)-oksid. U prisustvu glutamat dehidrogenaze (GLDH) i NADH stvoreni amonijak reaguje sa ( $\alpha$ )-2-ketoglutaratom stvarajući L – glutamat i NAD<sup>+</sup>. Brzina smanjenja apsorbancije NADH se meri na 340 nm. Ona je direktno proporcionalna koncentraciji uree u uzorku. Linearnost testa doseže i do 44,6 mmol/l koncentracije uree, a referentne vrednosti uree u serumu iznose 2,5 – 7,5 mmol/l.

Kreatinin u serumu, urinu i u izlivenom dijalizatu je određivan kinetičkom metodom sa alkalnim pikratom. Kreatinin reaguje sa pikrinskom kiselinom u alkalnoj sredini gradeći žuto – narandžasti kompleks. Porast apsorbancije reakcione smeše, meri se na 500 nm i direktno je proporcionalan koncentraciji kreatinina u uzorku. Linearnost testa kreće se od 17,7 – 3270,8  $\mu$ mol/l, a referentne vrednosti kreatinina u serumu za muškarce su 62-115  $\mu$ mol/l, a za žene 53 – 97  $\mu$ mol/l.

Koncentracija uree i kreatinina u urinu zavisi od stepena funkcije bubrega, statusa volemije, tj. hidracije organizma. Njihove koncentracije u izlivenom dijalizatu zavise od transportnih karakteristika peritoneuma i od kvaliteta peritoneumske dijalize.

Koncentracija albumina se određuje BCP metodom zasnovane na vezivanju boje bromkrezolljubičaste za humani albumin pri čemu se stvara obojen kompleks čija adsorbanca direktno korespondira sa koncentracijom albumina. Apsorbancija kompleksa meri se na talasnoj dužini od 604 nm. Linearnost testa doseže do 110 g/l albumina, a referentne vrednosti za muškarce iznose 35 – 50 g/l, a za žene 34 – 48 g/l.

Vrednosti elektroliti (natrijum, kalijum) određuju se pomoću selektivnih elektroda. Razvijeni električni potencijal prolazi preko membrane između referentne i merne elektrode. Potencijal se poredi sa prethodno definisanim potencijalom kalibratora i konvertuje u jonsku koncentraciju. Linearnost testiranja za Na je dosegla do 200 mmol/l, za K do 10 mmol/l, a referentne vrednosti u serumu: Na 136 – 145 mmol/l, a K 3,5 – 5,1 mmol/l.

Test za PTH je *Architect Intact* dvostepeni sendvič imunoesej koji za kvantifikaciju koristi CMIA tehnologiju. U prvom koraku mećaju se uzorak, esej diluent i partikule obložene monoklonskim antitelima na PTH. U drugom koraku se reakcionoj smesi dodaju anti-PTH antitela obeležena akridinijumom, koja stvaraju konjugate sa PTH, vezanim za antitela na partikulama u prvom koraku. Zatim se dodaju obeleživači i kao rezultat dolazi do hemiluminiscentne reakcije merene u jedinicama relativne svetlosti (RLUS), koja odgovara vrednosti PTH u uzorku. Linearnost testiranja je od 65,6 – 2257,0 pg/ml, a referentne vrednosti PTH u serumu su 35,6 – 68,3 pg/ml.

Koncentracija fibrinogena se određuje u krvnoj plazmi na analizatoru *BCS<sup>®</sup> System SIEMENS*. Krv izvadi u vakutajner epruvete u kojima je antikoagulans citrat. Plazma se izdvaja posle centrifugiranja na 3000 obrtaja tokom trajanja od deset minuta. Kao reagens se koristi multifibrin, a koncentracija fibrinogena određuje se modifikovanom Clauss-ovom metodom. Referentne vrednosti u serumu su 2,1 – 4,0 g/l.

Vrednosti C – reaktivnog proteina se određuje imunoturbidimetrijski. Jedinice se izražavaju u mg/L, a referentne vrednosti su od 0 – 5 mg/L. Metoda za sedimentaciju eritrocita je modifikacija po Westergren-u, jedinice su mm/h, a referentne vrednosti zavise od pola i uzrasta: za žene do 50 godina je do 25, muškarce do 15. Za žene preko 50 godina je do 30, a za muškarce do 20.

Analize za određivanje vrednosti holesterola i triglicerida se rade spektrofotometrijskom metodom. Jedinice se izražavaju u mmol/L. Referentne vrednosti za holesterol su 0 – 5,2 mmol/L, a za trigliceride 0 - 1,7 mmol/L.

Sakupljani su uzorci 24h dijaliza i urina kod bolesnika na CAPD, CCPD i APD programu, da bi se utvrdio gubitak natrijuma kod bolesnika kod kojih dijalizne izmene traju vremenski različito. Uklanjanje natrijuma dijalizatom se određuje kao razlika između koncentracije natrijuma u izlivenom dijalizatu pomnoženo sa ukupnim izlivenim volumenom i koncentracije natrijuma u ulivenom dijalizatu pomnoženog sa ukupnim volumenom punjenja. Gubitak natrijuma je merena indirektnom jon selektivnom elektroda metodom (I-ISE) na Abbott Architect ci8200 analizeru u sakupljenom 24h urinu i dijalizatu pre PET testa. Vrednost izgubljenog natrijuma u urinu i dijalizatu se izražava u ml/dan. Količina proteini u urinu i peritoneumskom efluentu su određeni kolorimetrijskom metodom (*pyrogallol red combined with molybdate* -Beckman Coulter AU analyzer).

Ukupan dijetarni unos natrijuma i proteina određivan je anketom ishrane. Bolesnici su se pridržavali svojih redovnih navika što se tiče ishrane i savetovani su bili da vode dnevnik ishrane. Vođeni su razgovori sa bolesnicima koji su se prisećali unosa namirnica tri dana, uz pomoć dnevnika ishrane. Unos natrijuma i proteina su izračunati kao prosečna dnevna unesena količina izražena u g/dan.

Pored toga, određivana je čista telesna masa (LBM – eng. *lean body mass*) upotrebom kinetike kreatinina. LBM je izračunat prema sledećoj formuli (148):  $LBM = 7,38 + 3,29 (CE + CD)$

CE je skraćenica za izlučivanje kreatinina u milimolima dnevno, a CD je skraćenica za razgradnju kreatinina u milimolima dnevno. CE je izračunat kao zbir kreatinina u 24h urinu izraženog u milimolima (UCO) i odstranjenog kreatinina 24h peritoneumskim dijalizatom izraženog u milimolima (DCO).

$$CE = UCO + DCO$$

CD je izračunat korišćenjem sledeće formule:

$$CD = 0,04 \times (Cr) \text{ plazma} \times \text{telesna težina}$$

Koncentracija kreatinina u plazmi (Cr) je izražena u  $\mu\text{mol/L}$ . LBM je bio normalizovan na idealnu telesnu težinu (IBW) i naknadno predstavljen kao %LBM (148). IBW izračunato je kao visina (cm) – 105.

### 3.3. Testovi za procenu kvaliteta peritoneumske dijalize

#### 3.3.1. Transportni status

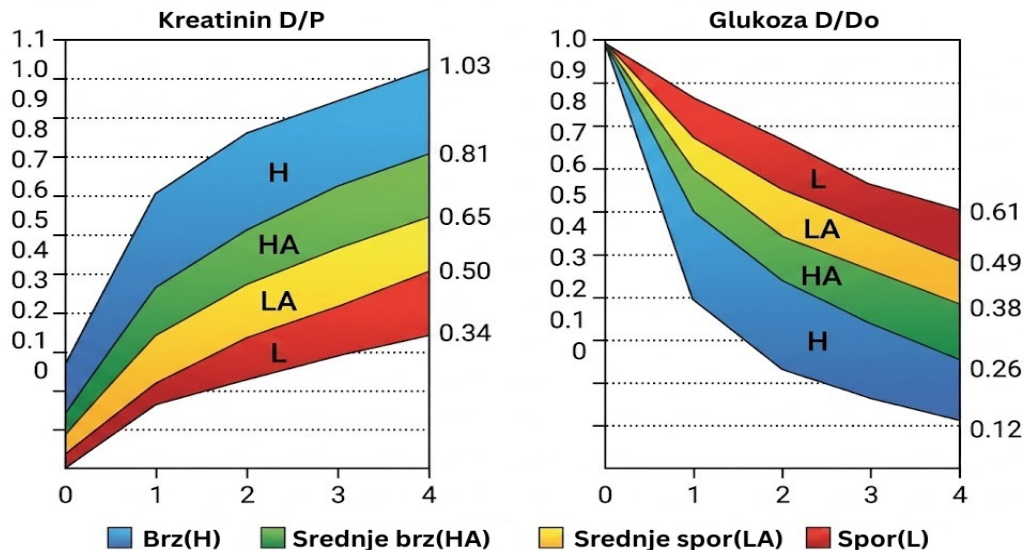
Test peritoneumskog ekvilibrijuma omogućava semikvantitativnu procenu transportnih karakteristika peritoneumske membrane.

Brzina prenosa rastvorenih materija kroz peritoneumsku membranu procenjuje se na osnovu ravnoteže između njihovih koncentracija u kapilarnoj krvi i u dijaliznoj tečnosti. Količnik između

koncentracija rastvorenih materija u dijalizatu i u plazmi (D/P količnik) u određenim vremenskim razmacima (t) tokom dijalizne izmene ukazuje na brzinu dostizanja ravnoteže.

Transportni status može da se procenjuje za bilo koju rastvorenu materiju koja se prenosi iz kapilarne krvi u dijaliznu tečnost. Koncentracijski koeficijent između rastvorenih materija može da pokaže brzinu transporta kroz membranu pa tako postoji kategorizacija transportera prema brzini razmene supstanci.

U kliničkoj praksi se najčešće određuje transportni statusi kreatinina, uree, elektrolita, belančevina i glukoze i bolesnici na PD se prema brzini prenosa rastvorenih materija dele u četiri kategorije (slika 6): brzi, srednje brzi, srednje spori i spori transporteri (149).



**Slika 6. Tumačenje transportnih karakteristika peritoneuma** (modifikovano prema referenci 149. – Ito Y i sar., 2021.)  $D/D_0$ =koncentracija glukoze u dijalizatu/koncentracija glukoze u dijalizatu na početku dijalizne izmene;  $D/P$ =koncentracija kreatinina u dijalizatu/koncentracija kreatinina u plazmi; Low=spor; Low Avg=srednje spor; High=brz; High Avg=srednje brz

### 3.3.2. Klirensi uree i kreatinina

Procena kvaliteta dijalize se vrši pomoću određivanja koeficijenta  $Kt/V$  i ukupnog nedeljnog klirensa kreatinina koji ukazuju na efikasnost uklanjanja toksičnih materija putem PD izmena.

$Kt/V$  je količnik kojim se procenjuje adekvatnost peritoneumske dijalize.

$K$  = dijalizni klirens uree

$t$  = trajanje dijalize

$V$  = volumen distribucije uree, koji aproksimativno odgovara ukupnom volumenu telesne vode

K (klirens) pomnožen sa t (vreme) je volumen (ml/min x min = ml, ili l/čas x čas = l) i predstavlja volumen krvi u mililitrima ili u litrima koji se očisti od uree ili bilo koje druge rastvorene materije tokom određenog vremena.

V je volumen u mililitrima ili u litrima.

Kt/V je broj volumena plazme koji su prečišćeni od uree podeljen sa volumenom distribucije uree.

Peritoneumska dijaliza se obavlja kontinuirano i kvalitet dijalize se procenjuje u sedmodnevnom intervalu (150):

$$\text{ukupni nedeljni } Kt/V = 7 \times (DV \times D/P_{\text{Urea}} + UV \times U/P_{\text{Urea}}) / V$$

DV: 24-časovni drenirani dijalizat u litrima

UV: 24-časovna diureza u litrima

D/P: koncentracija uree u dijalizatu / koncentracija uree u plazmi

U/P: koncentracija uree u urinu / koncentracija uree u plazmi

V: volumen telesne vode

Volumen telesne vode izračunava se formulama po *Watson-u* (151, 152):

$$V_{\text{žena}} : -2,447 + 0,1069 \times TV + 0,2466 \times TT$$

$$V_{\text{muškarci}} : 2,447 - 0,09616 \times S + 0,1074 \times TV + 0,3362 \times TT$$

TV: telesna visina (centimetri)

TT: telesna težina (kilogrami)

S: starost (godine)

Ukupni nedeljni klirens kreatinina izračunava se pomoću formule:

$$CCr = 7 (DV \times D/P_{\text{Kreatinin}} + UV \times U/P_{\text{Kreatinin}}) \times 1,73/BSA$$

D/P<sub>Kreatinin</sub> : koncentracija kreatinina u dijalizatu / koncentracija kreatinina u plazmi

U/P<sub>Kreatinin</sub> : koncentracija kreatinina u urinu / koncentracija kreatinina u plazmi

Softverski paket Baxter PD Adequetest 2.0 (Healthcare, Deerfield, IL, USA) je korišćen za procenu Kt/V, CrCl i nPCR.

Površina tela (*body surface area*, BSA) izračunava se *Dubois-Dubois* formulom (153):

$$BSA = 71,84 \times TT^{0,425} \times TV^{0,725} \times 10^{-4}$$

Rezidualna bubrežna funkcija se izračunava kao srednja vrednost zbira rezidualnog klirensa uree i rezidualnog klirensa kreatinina (154).

### **3.4. Davies-ov skor**

Komorbiditet se zasniva preko Davies-ov skora (155). Osnova skorovanja je bazirana na prisustvu 7 komorbidnih stanja: ishemijska bolest srca, periferna vaskularna bolest (simptomatska bolest ili suženje > 50%), insuficijencija leve komore, dijabetes melitus tip 1 ili tip 2, sistemska vaskularna bolest, malignitet, kao i ostale bolesti sa uticajem na opšte preživljavanje (HOBP, ciroza jetre, psihoza). Prisutnost svake bolesti se označava kao 1, odsustvo kao 0. Vrednost skora je od 0-7, a bolesnici su podeljeni prema grupama rizika na: nizak rizik (vrednost skora 0), srednji rizik (skor 1 i 2), visok rizik (skor 3 do 7).

### **3.5. Metode za procenu stanja volemije kod PD bolesnika**

#### **3.5.1. Određivanje vrednosti natriuretskih peptida**

Određivanje vrednosti BNP se određuje po metodi CMIA. Izražava se u jedinicama pg/mL i radi se na analizatoru Alinity I, firme Abbott. Metoda određivanja doze BNP-a je imunoesej za kvantitativno određivanje humanog BNP-a u ljudskoj plazmi sakupljenoj u EDTA-i korišćenjem tehnologije hemiluminiscentnog imunoeseja mikročestica (CMIA) sa fleksibilnim protokolima za analizu.

Određivanje vrednosti NT-pro-BNP se određuje po metodi ECLIA. Izražava se u jedinicama pg/mL na analizatoru Cobas 8000, firme Roche. Ukoliko je bolesnik mlađi od 50 godina, vrednost NT-pro-BNP < 300 pg/mL ima nizak rizik za srčanu insuficijenciju (SI), ako je 300-450 pg/mL ukazuje na umeren rizik SI, a >450 pg/mL ukazuje na visok rizik SI. Ukoliko je bolesnik između 50 i 75 godina, vrednost NT-pro-BNP < 300 pg/mL ima nizak rizik za srčanu insuficijenciju (SI), ako je 300-900 pg/mL ukazuje na umeren rizik SI, a >900 pg/mL ukazuje na visok rizik SI. Ukoliko je bolesnik stariji od 75 godina, vrednost NT-pro-BNP < 300 pg/mL ima nizak rizik za srčanu insuficijenciju (SI), ako je 300-1800 pg/mL ukazuje na umeren rizik SI, a >1800 pg/mL ukazuje na visok rizik SI (156).

#### **3.5.2. Određivanje dijametra donje šuplje vene**

Ultrazvučno snimanje srca je obavljeno u Odseku za kliničku ehokardiografiju sa kabinetom za transezofagealnu i intrakardijalnu ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Snimanje je obavljeno ehokardiografskim aparatom, General Electric Vivid E95, M-modom ultrasonografije, uz korišćenje TTE sonde Cardiac Sector Probe M5Sc-D (1,4-4,6 MHz). Pregled je vršio iskusni ehokardiografista, dok je bolesnik u ležećem položaju, bez prisustva dijalizne tečnosti u stomaku, i nakon 10 minuta odmora. Minimum vremena koje je bilo potrebno da prođe posle izmene je 1 sat, da bi se dozvolilo ponovno intravaskularno punjenje.

Pritisak u desnoj pretkomori je procenjen merenjem IVC iz subkostalnog preseka, na kraju izdisaja, 0,5-3,0 cm proksimalno od ušća u desnu pretkomoru i distalno od hepatične vene i posmatranjem varijacije prečnika IVC sa snažnim udisajem i mirnim disanjem (157). Kada sa posmatraju

respiratorne varijacije, važno je proveriti da ove promene ne odražavaju translaciju IVC u drugu ravan snimanja. Normalne vrednosti IVC su manje od 2,1 cm, a dilatirane kada je dijametar IVC preko 2,1 cm. IVC – kolapsni indeks se računa kao  $((IVC \text{ max} - IVC \text{ min})/IVC \text{ max}) \cdot 100\%$ . Na osnovu dijametra IVC i indeksa kolapsibilnosti pretpostavlja se pritisak u desnoj pretkomori. Ukoliko je IVC dijametar manji od 2,1 cm, koji kolabira više od 50% pri dubokom udahu, sugerise na normalan pritisak u desnoj pretkomori između 0 i 5 mmHg (158). Ukoliko je dijametar preko 2,1 cm, koji kolabira manje od 50% pri dubokom udahu, sugerise na povišen pritisak u desnoj pretkomori 10-20%. Ukoliko postoji minimalni IVC kolaps pri dubokom udahu ispod 35%, procenjeni pritisak u desnoj pretkomori može da bude do 15 mmHg. Kod bolesnika koji nisu u mogućnosti da naprave dubok udah, kolapsni indeks manji od 20% sa mirnim udisajem ukazuje na povišeni pritisak u desnoj pretkomori.

Masa LK (LVM) je izračunata prema Devereux formuli (159):

$LV \text{ Mass} = 0.8 \cdot [1.04 \cdot ((LVEDD + IVSd + PWD)^3 - LVEDD^3)] + 0.6$ , dok se indeks mase leve komore (LVMI) određuje prema BSA:  $LVMi = LV \text{ Mass} / BSA$ .

Hipertrofija leve komore (HLK) je definisana kad je indeks LVM preko  $115 \text{ g/m}^2$  kod muškaraca i preko  $95 \text{ g/m}^2$  kod žena (tabela 2) (160).

**Tabela 2. Tumačenje nalaza LVMI**

ž - LVMI	m - LVMI	Tumačenje
43 - 95	49 - 115	normalan opseg
96 - 108	116 - 131	blago abnormalan
109 - 121	132 - 148	umereno abnormalan
$\geq 122$	$\geq 149$	ozbiljno abnormalan nalaz

Ž – ženski pol; M – muški pol; LVMI – indeks leve mase ( $\text{g/m}^2$ )

### 3.5.3. Analiza bioimpedance

Procena sastava tela i statusa volemije je merena pomoću InBody720 aparata (Biospace, Seoul, Korea). Ispitivanje je izvršeno u Institutu za higijenu, Medicinskog fakulteta u Beogradu. Ovaj aparat je usklađen sa ISO9001 i ISO13485 koje su međunarodni sistemi upravljanja kvalitetom (slika 7). Ova oprema zadovoljava IEC60601-1 (EN60601-1), međunarodni bezbednosni standard za elektronsku medicinsku opremu. Ova oprema isto tako zadovoljava IEC60601-1-2 (EN60601-1-2), međunarodni standard za elektromagnetsko usklađivanje.

InBody 720 aparat se koristi da metodom multifrekventne segmentne analize bioimpedance odredi procenu telesnog sastava tela i distribucije tečnosti, uz dodatnu procenu mišićne mase i masnog tkiva. Analiza sastava tela pomoću ovog aparata je zasnovana na modelu sa četiri odeljka. Ovaj model pretpostavlja da se telo sastoji od četiri različita elementa: ukupne telesne vode, proteina, minerala i telesne masti. Celokupna telesna voda se deli ćelijskim membranama na intraćelijsku i vanćelijsku vodu. InBody720 meri TBW korišćenjem višefrekventne tehnike koja razdvaja TBW na ICW (količina vode unutar ćelijske membrane) i ECW (ukupna količina vode u intersticijskoj tečnosti i krvi). U slučaju zdravog tela, odnos ICW i ECW treba da se održava na oko 3:2.

Bolesnicima je preporučeno da ne jedu pre jela, da uriniraju i defeciraju pre snimanja, da ne menjaju značajnije navike unosa hrane i oblačenja nekoliko dana ranije. Snimanje se vršilo sa praznim abdomenom, uz napomenu da izlivanje izvrši najmanje sat vremena pre snimanja. Potrebno je mirovanje od najmanje pet minuta pre započinjanja procedure. Merenje je vršeno bosih nogu, a dlanovi i stopala su morala da budu dobro osušena.

InBody 720 koristi simultano multifrekvencijsko merenje impedance (SMF-BIA) i koristi empirijske modele linearne regresije za procenu analize sastava tela. Niže frekvencije prolaze uglavnom kroz ECW, a visoke i kroz ICW. Koristi do 30 merenja upotrebom 6-8 različitih frekvencija (1 do 1000 kHz) uz korišćenje 5 segmenata tela: desnu ruku, levu ruku, trup, desnu nogu i levu nogu (161). Ukupno snimanje vremenski je trajalo manje od dva minuta. Merenja impedanse su vršena tako što je ispitanik stajao u uspravnom položaju, na nožnim elektrodama u platformi instrumenta. Ispitanik je stajao na četiri elektrode za stopala, uz dve elektrode za palac i dve elektrode na dlanu, bez obuće ili viška odeće. Koža i elektrode su prethodno očišćene prema uputstvima proizvođača. Svi podaci o sastavu tela su izvedeni u instrumentu pomoću unutrašnjeg softvera i ukucani u listu rezultata odmah nakon merenja.

InBody određuje ICW, TBW, odnos ECW/TBW, meri fazni ugao i druge kompozicione parameter, vrši segmentnu analizu u cilju procene regionalnog zadržavanja tečnosti i centralne redistribucije. Odnos ECW/TBW preko 0,39 označava stanje hipervolemije, a odnos ECW/TBW manji ili jednak 0,39 predstavlja stanje bez hipervolemije (89, 90, 93,103, 161).



**Slika 7. Aparat InBody 720 (izvor: <https://biospace.en.ec21.com>)**

[https://biospace.en.ec21.com/Inbody\\_720\\_for\\_Research\\_Grade--64845\\_2605163.html](https://biospace.en.ec21.com/Inbody_720_for_Research_Grade--64845_2605163.html)

### 3.6. Statistička analiza

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih, korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (N; %)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili, interval varijacije)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Neparametarski su korišćeni u situaciji gde raspodela nije normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilks testa) i grafičkim metodama (histogram, boxplot, QQ plot). Parametarski test korišćen u ovoj studiji je t-test za nezavisne uzorke, dok neparametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su Mann-Whitney U test, Wilcoxon Signed Ranks test, Hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće i Pirsonov hi kvadrat test. Povezanost između ispitivanih varijabli analizirana je primenom Pearsonovog koeficijenta linearne korelacije ili Spearmanovog koeficijenta rang korelacije, u zavisnosti od normalnosti raspodele podataka. Za određivanja prediktora za nastanak kardiovaskularnih događaja je korišćena multivarijantna regresiona analiza. Sve p vrednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnim. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci obrađeni su u SPSS 29.0 (IBM Corp. Released 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu.

## 4. REZULTATI

Prvi deo ispitivanja je obuhvatio ukupno 60 bolesnika, prosečne starosti  $58,85 \pm 11,13$  godina, od kojih je bilo 27 (45%) muškaraca i 33 (55%) žena. Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe prema odnosu ECW/TBW određenog metodom bioimpedance: grupu 1 činili su bolesnici bez hipervolemije (N = 30), dok se grupa 2 sastojala od bolesnika sa hipervolemijom (N = 30).

### 4.1. Demografski parametri i kliničke karakteristike

#### 4.1.1. Pol

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na pol prikazana je u tabeli 3.

**Tabela 3. ECW/TBW grupe u odnosu na pol**

		Pol			p vrednost*
		muški	ženski	Ukupno	
ECW/TBW	Grupa 1	N	16	14	30
		%	53,3%	46,7%	100,0%
	Grupa 2	N	11	19	30
		%	36,7%	63,3%	100,0%
Ukupno	N	27	33	60	
	%	45,0%	55,0%	100,0%	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

Iz tabele se vidi da je polna distribucija po grupama slična, sa nešto većim procentom muškaraca u grupi 1, dok je u grupi 2 taj procenat veći kod žena. Međutim, analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po polu ( $X^2 = 1,684$ ;  $p = 0,194$ ).

#### 4.1.2. Starost

Deskriptivna statistika varijable starosti po grupama prikazana je u tabeli 4. Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti, varijabilitet, medijane, a i raspon sličnih vrednosti.

**Tabela 4. Starost bolesnika po ispitivanim grupama**

ECW/TBW	N	$\bar{X}$	SD	Medijana	Minimum	Maximum	p vrednost*
Grupa 1	30	56,50	10,72	56,50	32	74	
Grupa 2	30	61,07	11,28	62,00	31	78	0,124
Ukupno	60	59,85	11,13	60,50	31	78	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina;

SD – standardna devijacija;

Najmlađi bolesnik je imao 31 godinu, dok je najstariji imao 78 godina što odgovara kriterijumima za uključanje u studiju. Prosečna starost u prvoj grupi je bila  $56,50 \pm 10,72$  godina, a u drugoj  $61,07 \pm 11,28$ . Testirajući ove podatke t-testom za nezavisne uzorke, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po prosečnoj starosti ( $t = -1,560$ ;  $p = 0,124$ ).

#### 4.1.3. Diabetes mellitus (DM)

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na prisutnost DM, prikazana je u tabeli 5.

**Tabela 5. ECW/TBW grupe u odnosu na prisutnost DM**

		DM		Ukupno	p vrednost*
		ne	da		
ECW/TBW	Grupa 1	N	23	7	30
		%	76,7%	23,3%	100,0%
	Grupa 2	N	27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%
Ukupno	N	50	10	60	
	%	83,3%	16,7%	100,0%	0,166

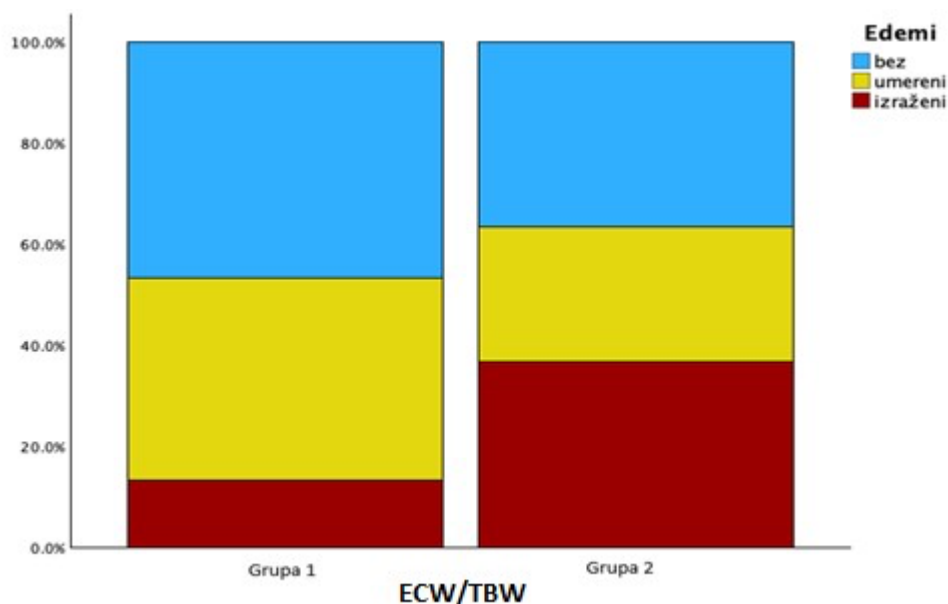
\*Hi-kvadrat test; DM – *Diabetes mellitus*, ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

Iz tabele se vidi da analizom podataka pomoću Hi-kvadrat testa nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ( $X^2 = 1,920$ ;  $p = 0,166$ ). Međutim, evidentno je da je u obe grupe bilo više osoba bez DM nego osoba sa DM.

#### 4.1.4. Prisustvo edema

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na prisutnost edema, prikazana je na grafikonu 1.

Najveći broj bolesnika je bio bez prisutnih edema 25 (41,7%), i to u obe grupe ispitanika. U grupi 1, najmanji broj bolesnika je imao izražene edeme 4 (13,3%), a najveći broj je bio bez edema, njih 14 (46,7%). U grupi 2 najmanji broj je imalo umerene edeme 8 (26,7%), dok je po njih 11 (36,7%) bolesnika bilo bez edema i sa izraženim edemima. Rezultati Pearson Hi-kvadrat testa pokazali su da nije postojala statistički značajna razlika u distribuciji učesnika između grupa u kategorijama 'bez', 'umereni' i 'izraženi' edemi. Takođe, rezultati Mann-Whitney testa ( $Z = -1,501$ ,  $p = 0,133$ ) pokazali su da nije bilo statistički značajnih razlika između grupa 1 i 2.



**Grafikon 1. ECW/TBW grupe u odnosu na prisutnost edema**

#### 4.1.5. Tip peritoneumske analize

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na tip peritoneumske dijalize prikazana je u tabeli 6.

**Tabela 6. ECW/TBW grupe u odnosu na tip peritoneumske dijalize**

			Tip PD				Ukupno	p vrednost*
			CAPD	CCPD	APD	CAPD + Extraneal		
ECW/ TBW	Grupa 1	N	20	8	1	1	30	0,630
		%	66,7%	26,7%	3,3%	3,3%	100,0%	
	Grupa 2	N	21	6	0	3	30	
		%	70,0%	20,0%	0,0%	10,0%	100,0%	
Ukupno		N	41	14	1	4	60	
		%	68,3%	23,3%	1,7%	6,7%	100,0%	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; PD – peritoneumska dijaliza; CAPD – kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza; CCPD – kontinuirana ciklična peritoneumska dijaliza; APD – automatska peritoneumska dijaliza

Analizom podataka pomoću Fisher Hi-kvadrat testa nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ( $X^2 = 2,200$ ;  $p = 0,630$ ). Raspodela bolesnika prema tipu peritoneumske dijalize između grupa je slična. Naime, evidentno je da je u obe grupe, najveći broj osoba sa CAPD 41 (68.3%), dok je samo 1 bolesnik bio na programu APD, i to u grupi 1.

#### 4.1.6 Dužina lečenja peritoneumskom dijalizom

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na dužinu lečenja peritoneumskom dijalizom prikazana je u tabeli 7.

Srednja vrednost trajanja PD je evidentno veća u grupi 2 ( $38,17 \pm 45,04$  meseci), dok je ta vrednost u grupi 1 iznosila  $17,93 \pm 10,51$  meseci. Međutim, statističkom analizom nije dobijena značajnost ( $Z = -1.557$ ,  $p = 0,119$ ), s obzirom da su medijane grupa gotovo iste (12 i 12,50) usled nepravilne raspodele podataka.

**Tabela 7. ECW/TBW grupe u odnosu na dužinu lečenja peritoneumskom dijalizom**

		ECW/TBW		
		Grupa 1	Grupa 2	p vrednost*
Trajanje PD (mes.)	N	30	30	
	$\bar{X}$	17,93	38,17	
	SD	10,51	45,04	
	Minimum	10,00	6,00	0,119
	P25	12,00	12,00	
	Medijana	12,00	12,50	
	P75	21,00	47,00	
	Maksimum	51,00	168,00	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina;

SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

## 4.2. Antropometrija

### 4.2.1. Normalizovana stopa katabolizma proteina (nPCR)

Iz tabele 8 se može zaključiti da grupa 2 ima nešto veću srednju vrednost nPCR, širu standardnu devijaciju i veće maksimalne vrednosti u poređenju sa grupom 1. Međutim, ove razlike su minimalne, što potvrđuje i t-test za nezavisne uzorke koji nije pokazao statističku značajnost ( $t = -0,884$ ,  $p = 0,380$ ).

**Tabela 8. ECW/TBW grupe u odnosu na nPCR**

		ECW/TBW		
		Grupa 1	Grupa 2	p vrednost*
nPCR	N	30	30	
	$\bar{X}$	0,79	0,84	
	SD	0,16	0,26	
	Minimum	0,44	0,10	0,380
	P25	0,69	0,72	
	Medijana	0,80	0,83	
	P75	0,92	0,99	
	Maksimum	1,06	1,44	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; nPCR – normalizovana

stopa katabolizma proteina;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

#### 4.2.2. Čista telesna masa (LBM)

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na procenat LBM, prikazana je u tabeli 9.

**Tabela 9. ECW/TBW grupe u odnosu na procenat LBM**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
LBM (%)	N	30	30	0,988
	$\bar{X}$	73,87	73,90	
	SD	7,94	8,84	
	Minimum	58,00	59,00	
	P25	71,00	68,00	
	Medijana	74,00	73,50	
	P75	78,00	79,00	
	Maksimum	88,00	95,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; LBM – čista telesna masa;

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

Tabela pokazuje da su prosečne vrednosti LBM za obe grupe gotovo identične, takođe t-test za nezavisne uzorke nije pokazao značajnost ( $t = -0,015$ ,  $p = 0,988$ ).

#### 4.2.3. Površina tela (BSA) i indeks telesne mase (BMI)

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na parametre BSA i BMI, prikazana je u tabeli 10.

**Tabela 10. ECW/TBW grupe u odnosu na BSA i BMI**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
BSA (m <sup>2</sup> )	N	30	30	<b>0,003</b>
	$\bar{X}$	1,90	1,77	
	SD	0,14	0,19	
	Minimum	1,65	1,38	
	P25	1,80	1,63	
	Medijana	1,90	1,79	
	P75	2,00	1,91	
	Maksimum	2,20	2,14	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N	30	30	0,609
	$\bar{X}$	25,65	25,10	
	SD	3,99	4,29	
	Minimum	18,80	17,60	
	P25	23,20	22,80	
	Medijana	24,80	24,10	
	P75	28,30	28,60	
	Maksimum	34,80	35,60	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina;

SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; BSA – površina tela; BMI – indeks telesne mase;

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti, a i medijane vrlo slične u obe grupe analizirajući i BSA i BMI. Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po BMI ( $t = 0,514$ ;  $p = 0,609$ ), dok postoji između grupe 1 i grupe 2 po BSA ( $t = 3,066$ ;  $p = 0,003$ ).

#### 4.2.4. Uhranjenost

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na uhranjenost (pothranjen, normalno uhranjen, gojazan i ekstremno gojazan), prikazana je u tabeli 11.

**Tabela 11. ECW/TBW grupe u odnosu na stepen uhranjenosti**

		Uhranjenost					Ukupno	p vrednost*
		Pothranjen	Normalno uhranjen	Gojazan	Ekstremno gojazan			
ECW/TBW	Grupa 1	N	0	15	8	7	30	0,810
		%	0,0%	50,0%	26,7%	23,3%	100,0%	
	Grupa 2	N	1	14	9	6	30	
		%	3,3%	46,7%	30,0%	20,0%	100,0%	
Ukupno		N	1	29	17	13	60	
		%	1,7%	48,3%	28,3%	21,7%	100,0%	

\*Mann-Whitney test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

Na osnovu dobijenih rezultata polovina ispitivanih bolesnika obe grupe pripada normalno uhranjenim osobama (50% i 46,7%). U grupi 1, nije bilo pothranjenih bolesnika, dok je u grupi 2 to bio jedan bolesnik. Broj gojaznih i ekstremno gojaznih je bio sličan u obe grupe, te se nije znatno razlikovao. Analizirajući rezultate Mann-Whitney U testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na stepen uhranjenosti bolesnika ( $Z = -0,933$ ;  $p = 0,810$ ).

### 4.3. Metode za procenu vaskularnog i tkivnog volumena kod PD bolesnika

#### 4.3.1. Analiza sastava tkiva uz analizu bioimpedance

Distribucija bolesnika prema rezultatima analize bioimpedance, tj. indirektno procene stanja volemije prema odnosu ECW i TBW je prikazana u tabeli 12.

**Tabela 12. Grupe bolesnika u odnosu na rezultate analize bioimpedance – ECW/TBW**

	ECW / TBW		p vrednost
	Grupa 1	Grupa 2	
N	30	30	
$\bar{X}$	0,388	0,404	
SD	0,005	0,012	
Minimum	0,370	0,391	0,005
P25	0,389	0,394	
Medijana	0,390	0,400	
P75	0,390	0,410	
Maksimum	0,390	0,430	

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; ECW – ekstraćelijska tečnost ;

TBW – ukupna telesna tečnost;

Iz tabele se vidi da je razlika dobijena između grupa po vrednosti ECW/TBW ( $p = 0,005$ ), što se vidi i po vrednostima koje su različite između ove dve grupe bolesnika.

### 4.3.2. Vrednosti natriuretskih peptida

#### BNP i NT-pro-BNP

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na BNP i NT-pro-BNP prikazana je u tabeli 13.

**Tabela 13. ECW/TBW grupe u odnosu na BNP i NT-pro-BNP**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
BNP (pg/ml)	N	30	30	<b>0,038</b>
	$\bar{X}$	259,63	405,59	
	SD	352,49	518,13	
	Minimum	10,00	45,00	
	P25	45,00	90,00	
	Medijana	94,00	211,50	
	P75	310,00	494,00	
	Maksimum	1255,00	2339,00	
NT-pro-BNP (pg/ml)	N	30	30	0,052
	$\bar{X}$	7834,50	11120,84	
	SD	11752,66	11883,78	
	Minimum	271,00	540,00	
	P25	720,00	1564,00	
	Medijana	1893,50	5725,00	
	P75	10273,00	15500,00	
	Maksimum	35000,00	35000,00	

\*Mann-Whitney test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; BNP – moždani natriuretski peptid; NT-pro-BNP – inaktivna forma BNP;

Zbog neravnomerne raspodele podataka, što se uočava u širokom rasponu, odnosno velikoj vrednosti standardne devijacije, izvršeno je poređenje medijane u kojima se jasno vidi razlika između dve grupe ispitanika prilikom merenja obe varijable. Isto potvrđuje i statistička analiza za BNP ( $259,63 \pm 352,49$  vs.  $405,59 \pm 518,13$  pg/ml,  $Z = -2,070$ ;  $p = 0,038$ ), dok za NT-pro-BNP postoji granična statistička značajnost ( $7834,50 \pm 11752,66$  vs.  $11120,84 \pm 11883,78$  pg/ml,  $Z = -1,939$ ;  $p = 0,052$ ), ali još uvek nije dovoljno jaka da bi se smatrala značajnom u okviru zadatih kriterijuma ( $p < 0,05$ ).

### 4.3.3. Dijametar donje šuplje vene

Analizirane su grupe bolesnika prema vrednostima dijametra IVC, što je prikazano u tabeli 14.

**Tabela 14. ECW/TBW grupe u odnosu na vrednost IVC**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
IVC	N	30	30	
	$\bar{X}$	1,66	1,58	
	SD	0,42	0,31	
	Minimum	0,90	1,00	0,447
	P25	1,30	1,40	
	Medijana	1,70	1,55	
	P75	1,90	1,80	
	Maksimum	2,40	2,20	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; IVC – donja šuplja vena;

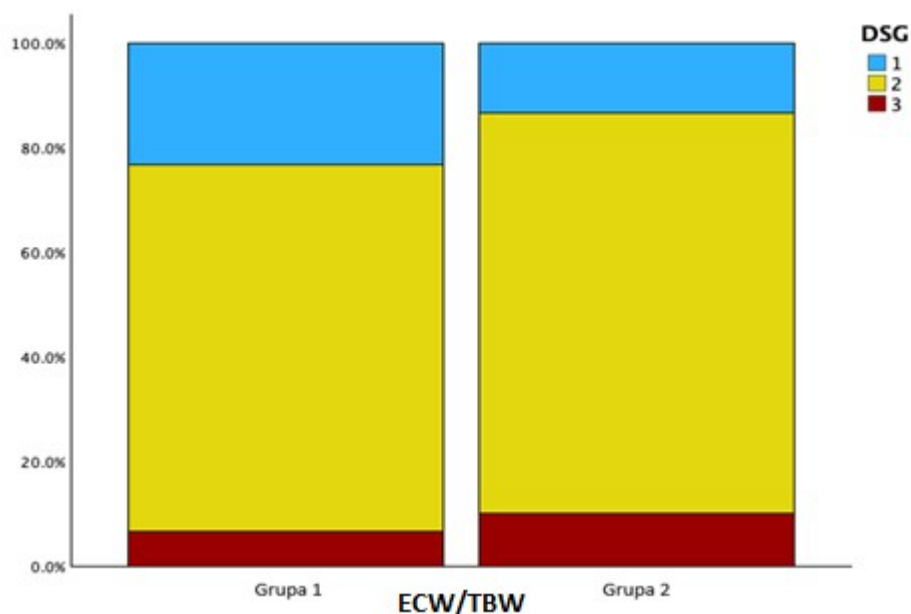
Kao što se može videti, sve vrednosti su skoro pa iste, sa minimalnom razlikom, što se ogleda i u rezultatu t testa, bez signifikantne značajnosti između grupa ( $t = 0,765$ ;  $p = 0,447$ ).

## 4.4. Komorbiditet i vrednosti krvnog pritiska

### 4.4.1. Davies-ov skor komorbiditeta (DSG)

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na grupe DSG, prikazana je na grafikonu 2.

Većina bolesnika u obe grupe spada u kategoriju 2 DSG (ukupno 44 (73,3%)), dok manji broj bolesnika pripada kategorijama 1 i 3. Na osnovu Fisher Hi-kvadrat testa ( $X^2 = 1,159$ ,  $p = 0,678$ ), kao i Mann-Whitney U testa ( $Z = -1,022$ ,  $p = 0,307$ ) možemo zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u analiziranim varijablama.



**Grafikon 2. ECW/TBW grupe u odnosu na grupe DSG**

#### 4.4.2 Indeks mase leve komore

Analogno IVC, testirana je i varijabla LVMi, u odnosu sa grupe ECW/TBW, što se vidi u tabeli 15.

**Tabela 15. ECW/TBW grupe u odnosu na vrednost LVMi**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
LVMi	N	30	30	
(g/m <sup>2</sup> )	$\bar{X}$	113,68	116,36	
	SD	49,22	41,00	
	Minimum	42,40	32,20	0,820
	P25	78,70	93,60	
	Medijana	102,40	108,70	
	P75	136,40	129,50	
	Maksimum	253,10	274,70	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; LVMi – indeks mase leve komore;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

Analizirajući ove podatke t testom za nezavisne uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa ( $t = -0,229$ ;  $p = 0,820$ ).

#### 4.4.3. LMVi - podgrupe

Takođe su urađene analize prema podgrupama prema indeksu mase LK. Rezultati su prikazani u tabeli 16.

**Tabela 16. ECW/TBW grupe u odnosu na grupe LMVi**

		LVM index			Ukupno	p vrednost	
		blago do umereno					
		normalan	abnormalan	ozbiljno abnormalan			
ECW/TBW	Grupa 1	N	19	7	4	30	
		%	63,3%	23,3%	13,3%	100,0%	1,000*
	Grupa 2	N	18	8	4	30	0,824^
		%	60,0%	26,7%	13,3%	100,0%	
Ukupno		N	37	15	8	60	
		%	61,7%	25,0%	13,3%	100,0%	

\*Hi-kvadrat test; ^Mann-Whitney test; ECW – ekstraćelijska težnost; TBW – ukupna telesna težnost; LMVi – indeks mase leve komore;

Iz tabele se vidi da je ukupan broj bolesnika najveći u grupi sa normalnim vrednostima indeksa mase leve komore sa 37 (61,7%) bolesnika, sa skoro identičnim brojem bolesnika u grupi 1 i grupi 2. Analizirajući ove podatke Hi-kvadrat i Mann-Whitney U testovima utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u raspodeli LMVi između dve grupe ( $X^2 = 0,190$ ;  $p = 1,000$ ) i ( $Z = -0,222$ ;  $p = 0,824$ ).

#### 4.4.4. Ejekciona frakcija srca (EF)

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na ejekcionu frakciju srca, prikazana je u tabeli 17.

**Tabela 17. ECW/TBW grupe u odnosu na EF**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
EF (%)	N	30	30	
	$\bar{X}$	63,20	64,97	
	SD	8,14	8,36	
	Minimum	43,00	37,00	0,410
	P25	58,00	60,00	
	Medijana	64,50	67,00	
	P75	70,00	70,00	
	Maksimum	75,00	78,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska težnost; TBW – ukupna telesna težnost;

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; EF – ejekciona frakcija

Iz tabele se vidi da su i prosečne vrednosti i medijane veće u grupi 2. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između obe grupe ( $t = -0,829$ ;  $p = 0,410$ ).

#### 4.4.5. Arterijski krvni pritisak

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na sistolni krvni pritisak (SBP), dijastolni krvni pritisak (DBP), kao i srednju vrednost arterijskog pritiska (MAP), prikazana je u tabeli 18.

**Tabela 18. ECW/TBW grupe u odnosu na vrednosti krvnog pritiska**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
SBP	N	30	30	0,396
	$\bar{X}$	131,50	135,33	
	SD	18,58	16,02	
	Minimum	100,00	110,00	
	P25	115,00	120,00	
	Medijana	130,00	137,50	
	P75	140,00	145,00	
	Maksimum	170,00	170,00	
DBP	N	30	30	0,813
	$\bar{X}$	78,17	78,83	
	SD	11,33	10,40	
	Minimum	60,00	60,00	
	P25	70,00	70,00	
	Medijana	77,50	80,00	
	P75	80,00	90,00	
	Maksimum	105,00	100,00	
MAP	N	30	30	0,599
	$\bar{X}$	96,13	97,90	
	SD	13,96	11,86	
	Minimum	73,00	77,00	
	P25	83,00	90,00	
	Medijana	97,00	97,00	
	P75	100,00	105,00	
	Maksimum	130,00	130,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina;

SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; SBP - sistolni krvni pritisak; DBP - dijastolni krvni pritisak;

MAP - srednja vrednost arterijskog pritiska;

Kao što se vidi iz tabele, vrednosti su slične u obe grupe u sve tri varijable. Međutim, aritmetička sredina i medijana su ipak nešto više u grupi 2. Maksimum sistolnog arterijskog pritiska iznosi 170 mmHg u obe grupe, dok je minimum za 10 mmHg viši u grupi 2. Maksimum dijastolnog arterijskog pritiska je viši kod grupe 1, dok je minimum bio isti. Srednji arterijski pritisak je bio u obe grupe 130 mmHg, dok je minimum bio za 4 mmHg viši u drugoj grupi. Posmatrajući rezultate statističke analize, vidi se da nema značajnosti između grupe 1 i grupe 2 u odnose na sva tri tipa krvnog pritiska.

## 4.5. Laboratorijske analize

### 4.5.1. Hemoglobin i hematokrit

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na hemoglobin i hematokrit prikazana je u tabeli 19.

**Tabela 19. ECW/TBW grupe u odnosu na hemoglobin i hematokrit**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
Hb (g/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	107,53	103,43	
	SD	13,63	13,76	
	Minimum	79,00	71,00	
	P25	99,00	93,00	0,251
	Medijana	106,00	102,00	
	P75	115,00	116,00	
	Maksimum	145,00	137,00	
Hct (%)	N	30	30	
	$\bar{X}$	0,33	0,32	
	SD	0,04	0,05	
	Minimum	0,24	0,21	
	P25	0,31	0,29	0,209
	Medijana	0,33	0,32	
	P75	0,35	0,35	
	Maksimum	0,45	0,42	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; Hb – hemoglobin; Hct – hematokrit

Srednje vrednosti i medijane hemoglobina i hematokrita su veće u grupi 1, dok su varijabilnosti u vrednostima veće u grupi 2. Međutim, t testom za nezavisne uzorke, nije dobijena razlika između dve grupe u pogledu hemoglobina ( $t = 1,160$ ;  $p = 0,251$ ) i hematokrita ( $t = 1,272$ ;  $p = 0,209$ ).

#### 4.5.2 Parametri inflamacije

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na parameter inflamacije prikazana je u tabeli 20.

**Tabela 20. ECW/TBW grupe u odnosu na parametre inflamacije**

		ECW/TBW		p vrednost
		Grupa 1	Grupa 2	
SE (mm/h)	N	30	30	0,947*
	$\bar{X}$	72,53	70,17	
	SD	34,67	29,90	
	Minimum	22,00	12,00	
	P25	42,00	48,00	
	Medijana	66,00	58,00	
	P75	100,00	98,00	
CRP (mg/l)	Maksimum	140,00	120,00	0,387*
	N	30	30	
	$\bar{X}$	8,51	13,17	
	SD	11,61	37,39	
	Minimum	0,40	1,00	
	P25	1,90	2,30	
	P75	11,70	8,30	
Fibrinogen (g/l)	Maksimum	43,20	207,80	0,363^
	N	30	30	
	$\bar{X}$	5,29	5,07	
	SD	1,04	0,84	
	Minimum	3,70	3,70	
	P25	4,60	4,50	
	P75	5,90	5,60	
	Maksimum	9,00	6,60	

\*Mann-Whitney test; ^T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; SE – sedimentacija eritrocita; CRP – C-reaktivni protein

Na osnovu rezultata iz tabele 20 se vidi da su prosečne vrednosti sedimentacije eritrocita i fibrinogena blago povećane u grupi 1. Takođe, raspon vrednosti iste grupe je daleko veći od grupe 2. Ukoliko pogledamo vrednosti CRP, usled nehomogene raspodele podataka, medijana je znatno veća u grupi 2. Statističkom analizom nije dobijena značajna razlika između grupa u odnosu na SE ( $Z = -0,067$ ;  $p = 0,947$ ), u odnosu na CRP ( $Z = -0,866$ ;  $p = 0,387$ ), kao ni u odnosu sa fibrinogenom ( $t = 0,916$ ;  $p = 0,363$ ).

### 4.5.3. Glukoza i hiperlipidemija

U tabeli 21 je prikazana distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na vrednosti glukoze u krvi, holesterola i triglicerida.

**Tabela 21. ECW/TBW grupe u odnosu na glikemiju, holesterol i trigliceride**

		ECW/TBW		p vrednost
		Grupa 1	Grupa 2	
Glikemija (mmol/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	5,75	5,22	
	SD	1,92	1,16	
	Minimum	3,70	3,20	0,610*
	P25	4,20	4,50	
	Medijana	5,15	5,00	
	P75	7,10	6,00	
Holesterol (mmol/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	5,35	5,89	
	SD	1,07	1,73	
	Minimum	3,15	3,20	0,156^
	P25	4,78	4,60	
	Medijana	5,26	5,46	
	P75	6,00	6,80	
Trigliceridi (mmol/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	2,06	2,34	
	SD	1,14	1,34	
	Minimum	0,63	0,61	0,348*
	P25	1,30	1,48	
	Medijana	1,52	2,10	
	P75	2,50	2,78	
	Maksimum	4,59	6,15	

\*Mann-Whitney test; ^T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75;

Iz tabele se vidi da su i aritmetička sredina i medijana veće u grupi 1. Osim toga, i minimalna i maksimalna vrednost su veće u navedenoj grupi. Međutim, ako pogledamo srednju vrednost holesterola i triglicerida, jasno je da su vrednosti veće u grupi 2 ispitivanih bolesnika. I pored toga, Mann-Whitney analizom nije dobijena statistička značajnost između grupa u odnosu na vrednost glikemije ( $Z = -0,510$ ;  $p = 0,610$ ), kao ni u odnosu na vrednost triglicerida u krvi ( $Z = -0,939$ ;  $p = 0,348$ ). Takođe, statistički značajna razlika nije dobijena ni između grupa i vrednosti holesterola analizirano t testom za nezavisne uzorke ( $t = -1,441$ ;  $p = 0,156$ ).

#### 4.5.4. Vrednosti azotnih jedinjenja u serumu, totalni proteini i albumin

Ispitivane su grupe u odnosu na vrednosti serumske uree, kreatinina, totalnih proteina i albumina, što je prikazano u tabeli 22.

**Tabela 22. ECW/TBW grupe u odnosu na ureu, kreatinin, totalne proteine i albumin**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
Urea (mmo/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	19,04	17,24	
	SD	5,24	5,21	
	Minimum	10,00	8,80	0,189
	P25	14,90	13,80	
	Medijana	18,50	16,00	
	P75	23,30	19,50	
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	805,37	719,40	
	SD	288,31	239,80	
	Minimum	405,00	267,00	0,214
	P25	565,00	530,00	
	Medijana	788,50	737,00	
	P75	956,00	853,00	
Totalni proteini (g/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	64,40	61,77	
	SD	5,84	7,10	
	Minimum	56,00	41,00	0,122
	P25	60,00	57,00	
	Median	64,00	61,00	
	P75	67,00	67,00	
Albumin (g/l)	N	30	30	
	$\bar{X}$	37,90	35,37	
	SD	4,15	4,87	
	Minimum	29,00	22,00	<b>0,034</b>
	P25	35,00	34,00	
	Medijana	38,00	36,00	
	P75	41,00	39,00	
	Maksimum	46,00	44,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost

;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

U sva četiri ispitivana parametara, aritmetičke sredine i medijane su bile veće u grupi 1. Za razliku od uree i kreatinina, posmatrajući totalne proteine i albumine, veća varijabilnost je uočena u grupi 2. Jedina statistička značajnost dobijena je t-testom nezavisnih uzoraka između grupa u odnosu na vrednosti serumskih albumina ( $37,90 \pm 4,15$  g/l vs.  $35,37 \pm 4,87$  g/l,  $t = 2,170$ ;  $p = 0,034$ ).

#### 4.5.5. Paratireoidni hormon (PTH)

Konačno, distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na PTH, prikazana je u tabeli 23.

**Tabela 23. ECW/TBW grupe u odnosu na PTH**

		ECW/TBW		p vrednost
		Grupa 1	Grupa 2	
PTH	N	29	30	
(pg/ml)	$\bar{X}$	414,38	444,00	
	SD	238,17	307,70	
	Minimum	27,00	48,00	0,682
	P25	245,00	235,00	
	Medijana	395,00	371,00	
	P75	565,00	523,00	
	Maksimum	1048,00	1232,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; PTH – paratiroidni hormon

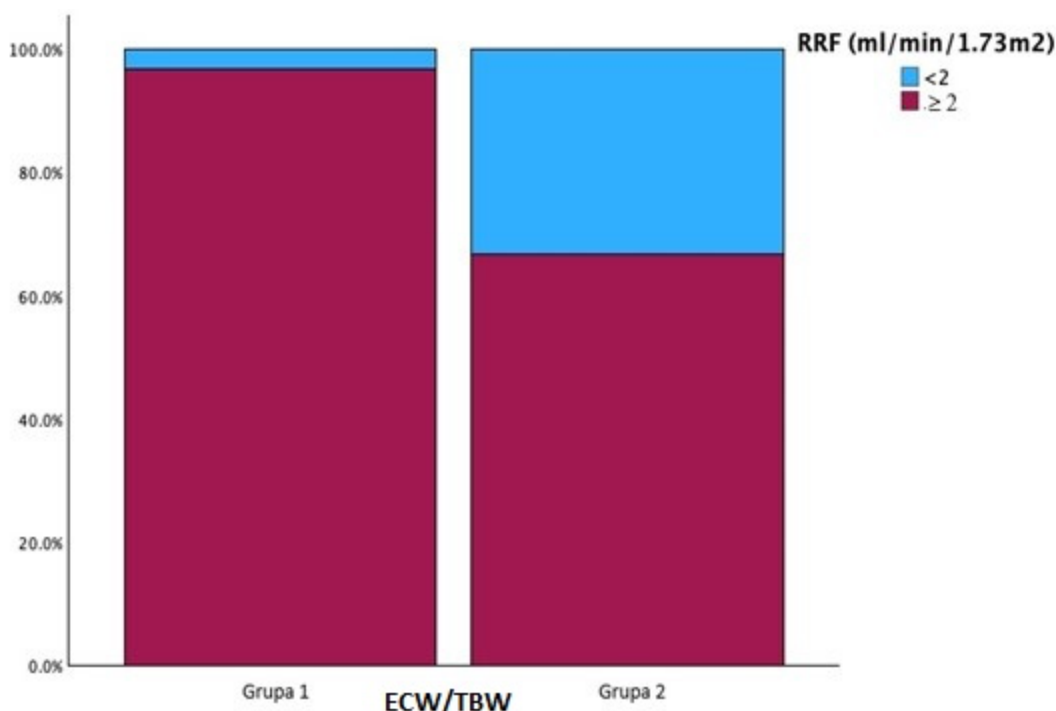
Iako je vrednost medijane veća u prvoj grupi, kao što se može videti, aritmetička sredina je veća u grupi 2, kao i varijabilitet unutar iste grupe. Pored toga, minimum i maksimum su veći u grupi 2. Međutim, statističke analize ne govore u prilog tome, gde nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na vrednosti PTH ( $t = -0,412$ ;  $p = 0,682$ ).

#### 4.6. Posebne specifičnosti vezane za PD bolesnike

##### 4.6.1 Rezidualna renalna funkcija (RRF)

Rezidualna renalna funkcija je ispitivana po grupama, čiji su rezultati prikazani na grafikonu 3.

Najveći broj ispitanika spada u grupu  $RRF \geq 2$  ml/min./1.73m<sup>2</sup> (N = 49; 81,7%), gde se takođe vidi da je veći broj bolesnika u grupi 1 (29 – 96,7% naspram 20 – 66,7% bolesnika u grupi 2). Kada pogledamo grupu 1, u  $RRF < 2$  ml/min./1.73m<sup>2</sup> bio je samo 1 (3,3%) bolesnik, dok ih je u grupi 2 bilo 10 (33,3%). Hi-kvadrat testom je potvrđeno da je razlika statistički značajna ( $X^2 = 9,017$ ;  $p = 0,003$ ).



**Grafikon 3. ECW/TBW grupe u odnosu na grupe RRF**

#### 4.6.2. Rezidualna diureza, ultrafiltracija, ukupno uklanjanje tečnosti

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na rezidualnu diurezu, ultrafiltraciju i ukupno uklanjanje tečnosti prikazana je u tabeli 24.

**Tabela 24. ECW/TBW grupe u odnosu na RD, UF i TFR**

	RD (ml/dan)		UF (ml/dan)		TFR	
	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2
N	30	30	30	30	30	30
$\bar{X}$	1315,00	838,33	1088,67	1288,30	2407,00	2133,30
SD	747,43	754,60	566,33	579,21	666,04	618,71
Minimum	200,00	0,00	50,00	150,00	1500,00	1080,00
P25	750,00	300,00	600,00	995,00	2000,00	1745,00
Medijana	1200,00	600,00	1000,00	1300,00	2200,00	2085,00
P75	1600,00	1200,00	1500,00	1600,00	2600,00	2500,00
Maksimum	3700,00	3600,00	2200,00	2700,00	4100,00	3750,00
<b>p vrednost</b>	<b>0,017</b>		<b>0,182</b>		<b>0,105</b>	

ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija;

p25/75 – percentil 25/75; RD - rezidualna diureza; UF – ultrafiltracija; TFR - ukupno uklanjanje tečnosti

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti, medijane, minimalne i maksimalne vrednosti RD i TFR veće u grupi 1. Što se tiče UF, grupa 2 ima značajno veće vrednosti aritmetičke sredine i medijane. Međutim, analizirajući t-testom za nezavisne uzorke, vidi se da ima statistički značajne razlike između grupa u

odnosu na RD ( $t = 2,458$ ;  $p = 0,017$ ), dok u odnosu na UF ( $t = -1,350$ ;  $p = 0,182$ ) i u odnosu na TFR ( $t = 1,649$ ;  $p = 0,105$ ) nije dobijena statistička značajnost.

#### 4.6.3. Gubitak natrijuma kod PD bolesnika

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na gubitak natrijuma (urinom, dijalizom i gubitak natrijuma i urinom i dijalizom), prikazana je u tabeli 25.

**Tabela 25. ECW/TBW grupe u odnosu na gubitak natrijuma**

	Na gubitak urinom (mmol/dan)		Na gubitak dijalizom (mmol/dan)		Na gubitak U+D	
	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2
N	30	30	30	30	30	30
$\bar{X}$	105,17	57,47	155,64	172,02	260,82	229,22
SD	93,38	49,97	76,45	70,47	107,50	69,65
Minimum	6,30	0,00	32,00	33,50	97,40	125,40
P25	46,80	19,00	108,50	141,24	192,00	184,80
Medijana	77,40	46,75	149,95	171,20	246,75	217,22
P75	146,20	74,00	226,40	188,50	296,00	277,60
Maksimum	403,30	186,00	316,00	373,80	494,00	422,30
<b>p vrednost</b>	<b>0,014</b>		<b>0,392</b>		<b>0,182</b>	

ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija;

p25/75 – percentil 25/75; U+D – urin + dijaliza

Iz tabele je evidentno da je gubitak natrijuma urinom skoro duplo veći u grupi 1, odnosno kod normovolemičnih bolesnika, što potvrđuje statistička značajnost Mann-Whitney U testa ( $Z = -2,447$ ;  $p = 0,014$ ). Taj broj je takođe veći u grupi 1 prilikom analize gubitka natrijuma i urinom i dijalizom, ali bez statističke značajnosti ( $t = 1,351$ ;  $p = 0,182$ ). Što se tiče gubitka natrijuma samo dijalizom, aritmetička sredina je veća u drugoj grupi. Međutim, kod ovog ispitivanog parametra, t-testom za nezavisne uzorke nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ( $t = -0,863$ ;  $p = 0,392$ ).

#### 4.6.4. Gubitak proteina kod PD bolesnika

Na tabeli 26 je prikazana distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na gubitak proteina (dijalizom, urinom i dijalizom i urinom).

**Tabela 26. ECW/TBW grupe u odnosu na gubitak proteina**

	Proteini gubitak dijalizatom (g/dan)		Proteini gubitak urinom (g/dan)		Proteini gubitak D+U	
	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2
N	30	30	30	30	30	30
$\bar{X}$	8,26	7,47	0,65	0,57	8,87	8,06
SD	3,94	3,85	0,52	0,51	4,05	3,86
Minimum	3,80	4,30	0,03	0,00	4,12	4,66
P25	5,37	4,75	0,29	0,20	5,88	5,31
Medijana	7,50	6,11	0,48	0,40	7,99	6,51
P75	10,12	9,86	0,78	0,90	10,98	9,97
Maksimum	21,88	19,30	2,25	1,66	22,26	19,68
p vrednost	0,277		0,420		0,355	

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; D+U – diureza + urin

U tabeli se može videti da su bolesnici u grupi 1 gubili više proteina i dijalizom, i urinom, ali i jednom i drugom metodom, za razliku od druge grupe, što se vidi i u većoj maksimalnoj vrednosti u grupi 1. Međutim, p vrednosti statističke analize ne pokazuju značajnost između grupa u odnosu na gubitak proteina dijalizatom ( $Z = -1,087$ ;  $p = 0,277$ ), u odnosu na gubitak proteina urinom ( $Z = -0,806$ ;  $p = 0,420$ ). Takođe, nije bilo razlike ni između grupa u odnosu na gubitak proteina dijalizatom i urinom ( $Z = -0,924$ ;  $p = 0,355$ ).

#### 4.6.5. Unos soli i proteina kod PD bolesnika

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na unos soli i proteina je prikazana u tabeli 27.

**Tabela 27. ECW/TBW grupe u odnosu na unos soli i proteina**

	Unos soli (g/dan)		p vrednost	Unos proteina (g/dan)		p vrednost
	Grupa 1	Grupa 2		Grupa 1	Grupa 2	
N	30	30		30	30	
$\bar{X}$	2,62	3,33		72,86	74,97	
SD	0,87	0,75		12,49	13,53	
Minimum	1,61	1,23	<b>0,001</b>	52,65	51	0,532
P25	2,11	2,84		61,23	65	
Medijana	2,26	3,43		71,85	76,41	
P75	3,11	3,91		84,3	84,6	
Maksimum	5,19	4,75		92,8	98,1	

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75

Iz tabele se zaključuje da su bolesnici iz druge grupe imali veći unos i soli i proteina, gde je unos soli bio  $3,33 \pm 0,75$  g/dan, dok je količina proteina bila  $74,97 \pm 13,53$  g/dan. Minimum unosa soli je bio 1,23 g/dan u drugoj grupi, dok je 51,0 g/dan bio najmanji unos proteina. Maksimum unosa soli bio je 5,19 g/dan kod prve grupe za skoro pola grama više od druge grupe, dok su do 6 g/dan više proteina unosili pacijenti druge grupe. T-testom je dokazana statistički značajna razlika između grupa u odnosu na količinu unosa soli ( $t = -3,353$ ;  $p = 0,001$ ), dok u odnosu na unos proteina nije bilo značajnosti ( $t = -0,629$ ;  $p = 0,532$ ).

#### 4.6.6. Testovi adekvatnosti dijalize (Kt/V, nedeljni CCr) i transportne karakteristike peritoneuma Kt/V

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na Kt/V, prikazana je u tabeli 28.

**Tabela 28. ECW/TBW grupe u odnosu na Kt/V**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
Kt/V	N	30	30	
	$\bar{X}$	2,42	2,39	
	SD	0,57	0,46	
	Minimum	1,49	1,40	0,832
	P25	1,92	2,02	
	Medijana	2,39	2,38	
	P75	2,98	2,70	
	Maksimum	3,64	3,33	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75;

Vrednosti aritmetičke sredine, kao i medijane, Kt/V u grupi 1 i grupi 2 se minimalno razlikuju, sa većom vrednošću u grupi 1, iako statističkom analizom t-testom, nije dobijena značajna razlika ( $t = 0,213$ ;  $p = 0,832$ ).

## Nedeljni klirens kreatinina

Slično, tabelarno je predstavljena i distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na nedeljni klirens kreatinina (tabela 29).

**Tabela 29. ECW/TBW grupe u odnosu na nedeljni Ccr**

		ECW/TBW		p vrednost*
		Grupa 1	Grupa 2	
ned.CCr	N	30	30	0,993
(ml/min)	$\bar{X}$	79,79	79,84	
	SD	26,26	22,35	
	Minimum	45,60	42,97	
	P25	62,25	60,30	
	Medijana	79,02	75,66	
	P75	96,48	100,00	
	Maksimum	131,30	130,00	

\*T-test za nezavisne uzorke; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; ned.CCr - nedeljni klirens kreatinina

Poređenjem ove dve grupe, dolazi se do zaključka da se grupe ne razlikuju u vrednostima aritmetičke sredine, medijane kao ni maksimuma. T-testom za nezavisne uzorke ne dobija se statistička značajnost ( $t = -0,009$ ;  $p = 0,993$ ).

## Transportne karakteristike peritoneuma

U tabeli 30 je prikazana distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na grupe transportnih karakteristika peritoneuma za glukozu.

**Tabela 30. ECW/TBW grupe u odnosu na grupe PET glc**

			PET glc		Ukupno	p vrednost*
			H, HA	LA, L		
ECW/TBW	Grupa 1	N	11	19	30	1,000
		%	36,7%	63,3%	100,0%	
	Grupa 2	N	11	19	30	
		%	36,7%	63,3%	100,0%	
Ukupno		N	22	38	60	
		%	36,7%	63,3%	100,0%	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; H, HA – brzi i srednje brzi; LA,

L – spori i srednje spori; PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze

Distribucija bolesnika je apsolutno ista u obe grupe bolesnika. Naime, u obe grupe, veći broj bolesnika spada u grupu sa SA, S transportnim karakteristikama (38; 63,3%). Kao što je i očekivano, nije dobijena statistička značajnost Hi-kvadrat testom ( $X^2 = 0,000$ ;  $p = 1,000$ ).

U tabeli 31 je prikazana distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na grupe transportnih karakteristika za kreatinin.

**Tabela 31. ECW/TBW grupe su odnosu na grupe PET Cr**

			PET Cr		Ukupno	p vrednost*
			H, HA	LA, L		
ECW/TBW	Grupa 1	N	11	19	30	0,791
		%	36,7%	63,3%	100,0%	
	Grupa 2	N	12	18	30	
		%	40,0%	60,0%	100,0%	
Ukupno	N	23	37	60		
	%	38,3%	61,7%	100,0%		

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; H, HA – brzi i srednje brzi ;

LA, L – spori i srednje spori; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin

Iz tabele se vidi da je distribucija bolesnika skoro ista u obe grupe. Naime, u obe grupe, veći broj bolesnika spada u grupu sa SA i S transportnim karakteristikama (37; 61,7%). Kao što je i očekivano, nije dobijena statistička značajnost Hi-kvadrat testom između grupa ( $X^2 = 0,071$ ;  $p = 0,791$ ).

#### 4.6.7. Primena diuretske terapije

U zavisnosti od primene diuretske terapije, analizirana je distribucija prema ispitivanim grupama u tabeli 32.

**Tabela 32. ECW/TBW grupe u odnosu na terapiju diureticima**

			Diuretici		Ukupno	p vrednost*
			Ne	Da		
ECW/TBW	Grupa 1	N	4	26	30	0,317
		%	13,3%	86,7%	100,0%	
	Grupa 2	N	7	23	30	
		%	23,3%	76,7%	100,0%	
Ukupno	N	11	49	60		
	%	18,3%	81,7%	100,0%		

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

U tabeli 32 može se videti da najveći broj bolesnika uzima diuretike, čak 49 (81,7%), sa minimalnom razlikom između obe grupe bolesnika. Hi-kvadrat testom se ne uočava statistički značajna razlika između ove dve grupe ( $X^2 = 1,002$ ;  $p = 0,317$ ).

#### 4.6.8. Primena antihipertenzivne terapije

Analogno diuretskoj terapiji, rađena je analiza broja antihipertenzivne terapije među dve grupe bolesnika, što se može videti u tabeli 33.

**Tabela 33. ECW/TBW grupe u odnosu na broj antihipertenzivne terapije**

	ECW/TBW		p vrednost*
	Grupa 1	Grupa 2	
AH th - broj N	30	30	
$\bar{X}$	2,77	3,03	
SD	1,28	1,00	
Minimum	1,00	1,00	0,226
P25	2,00	2,00	
Medijana	2,50	3,00	
P75	4,00	4,00	
Maksimum	6,00	5,00	

\*Mann-Whitney test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina;

SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; AH th – antihipertenzivna terapija

Iz vrednosti aritmetičke sredine, ali i medijane, vidi se da veći broj antihipertenziva uzimaju bolesnici u drugoj grupi ispitanika. Standardna devijacija je veća u grupi 1, što znači da je veća raznolikost u broju antihipertenzivnih lekova među normovolemičnim pacijentima. Mann-Whitney U testom nije dobijena statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika ( $Z = -1,210$ ;  $p = 0,226$ ).

#### 4.7. Kardiovaskularni događaji i ishod bolesnika

##### 4.7.1. Kardiovaskularni događaji

Distribucija bolesnika prema ispitivanim grupama u odnosu na razvoj kardiovaskularnih događaja prikazana je u tabeli 34.

**Tabela 34. ECW/TBW grupe u odnosu na razvoj kardiovaskularnog događaja**

ECW/TBW	Grupa		KV događaj		Ukupno	p vrednost*
			Ne	da		
ECW/TBW	Grupa 1	N	21	9	30	0,774
		%	70,0%	30,0%	100,0%	
	Grupa 2	N	22	8	30	
		%	73,3%	26,7%	100,0%	
Ukupno	N	43	17	60		
	%	71,7%	28,3%	100,0%		

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost; KV - kardiovaskularni

Najveći broj ispitanika obe grupe je bio bez razvoja kardiovaskularnih događaja (N = 43; 71,7%). Naime, u obe grupe broj bolesnika je gotovo isti, što potvrđuje i Hi-kvadrat test koji ukazuje da nema statistički značajne razlike između obe grupe ( $X^2 = 0,082$ ;  $p = 0,774$ ).

#### 4.7.2. Ishod bolesnika

Distribucija bolesnika po ispitivanim grupama u odnosu na ishod prikazana je u tabeli 35.

**Tabela 35. ECW/TBW grupe u odnosu na ishod**

		Ishod			Ukupno	p vrednost*
		Živ	Mrtav			
ECW/TBW	Grupa 1	N	28	2	30	1,000
		%	93,3%	6,7%	100,0%	
	Grupa 2	N	29	1	30	
		%	96,7%	3,3%	100,0%	
Ukupno		N	57	3	60	
		%	95,0%	5,0%	100,0%	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

Iz tabele se vidi da je mnogo veći broj živih ispitanika (57) u odnosu na umrle, u obe grupe. Naime, 2 smrtna slučaja bilo je u grupi 1, dok je u grupi 2 bio 1 smrtni slučaj. Kao što je i očekivano, nema statističke značajnosti između grupa ( $p = 1,000$ ).

#### 4.7.3. Vrednosti natriuretskih peptida i dijametra donje šuplje vene u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih događaja

U tabeli 36 prikazani su podaci o vrednostima BNP, NT-pro-BNP i dijametru IVC u odnosu na prisustvo ili odsustvo kardiovaskularnog događaja.

**Tabela 36. Biomarkeri BNP, NT-pro-BNP i IVC u odnosu na KV događaj**

		KV događaj								p vrednost*
		N	$\bar{X}$	SD	Minimum	P25	Median	P75	Maximum	
BNP	ne	43	254,13	388,43	10,00	58,00	116,00	335,00	2339,00	<b>0,023</b>
	da	17	531,10	526,60	11,00	184,00	310,00	867,00	1821,00	
NT-pro-BNP	ne	43	6661,10	9709,40	271,00	762,00	1992,00	9225,00	35000,00	<b>0,012</b>
	da	17	16601,90	13918,80	352,00	2117,00	14330,00	35000,00	35000,00	
IVC	ne	43	1,60	0,30	1,00	1,40	1,60	1,90	2,40	0,686
	da	17	1,60	0,40	0,90	1,20	1,80	2,00	2,20	

\*Mann-Whitney test;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; BNP - B-tip natriuretski peptid; NT-pro-BNP – inaktivna forma BNP; IVC – donja šuplja vena; KV – kardiovaskularni

U grupi koja nije imala KV događaj (43 bolesnika), srednja vrednost BNP bila je  $254,13 \pm 388,4$  pg/ml, dok je za grupu koja je imala neki od KV događaja (17 bolesnika) srednja vrednost bila dvostruko veća ( $531,1 \pm 526,6$  pg/ml). Postojala je statistički značajna razlika između posmatranih grupa ( $Z = -2,272$ ,  $p = 0,023$ ). Takođe, u grupi koja nije imala KV događaj, srednja vrednost NT-pro-BNP je  $6661,10 \pm 9709,4$

pg/ml, dok za grupu koja je imala KV događaj ta vrednost iznosila je  $16601,9 \pm 13918,8$  pg/ml. Postojala je statistički značajna razlika između posmatranih grupa ( $Z = -2,513$ ,  $p = 0,012$ ).

Što se tiče IVC parametra, srednje vrednosti ovih grupa bile su gotovo iste. Statistička značajnost nije dobijena između grupa sa i bez KV događaja u odnosu na IVC ( $Z = -0,404$ ;  $p = 0,686$ ).

Tabela 37 prikazuje podatke o biomarkerima BNP, NT-pro-BNP i IVC u dve grupe ispitanika, kao i prisustvo ili odsustvo kardiovaskularnog događaja u svakoj od grupa.

**Tabela 37. BNP, NT-pro-BNP i IVC u odnosu na prisustvo ili odsustvo kardiovaskularnog događaja i ECW/TBW grupa**

			KV događaj							p vrednost*		
			N	$\bar{X}$	SD	Min	P25	Med	P75		Max	
ECW/TBW	Grupa 1	BNP	ne	21	133,7	150	10	45	80	138	638	0,086
			da	9	553,6	505,2	11	75	371	1073	1255	
	Grupa 1	NT-pro-BNP	ne	21	3318,9	4619,2	271	686	1813	3287	17129	0,061
			da	9	18370,9	16399,5	352	751	14131	35000	35000	
	Grupa 1	IVC	ne	21	1,70	0,40	1,00	1,40	1,70	1,90	2,40	0,287
			da	9	1,50	0,40	0,90	1,20	1,50	1,90	2,10	
	Grupa 2	BNP	ne	22	369,1	501,90	45	67	166,5	494	2339	0,294
			da	8	505,8	583,60	90	191	237,5	639,5	1821	
	Grupa 2	NT-pro-BNP	ne	22	9851,4	12099,20	540	1371	4996,5	12160	35000	0,173
			da	8	14611,9	11265,40	1124	4920,5	14415	21050	35000	
	Grupa 2	IVC	ne	22	1,50	0,30	1,20	1,30	1,40	1,70	2,00	0,053
			da	8	1,70	0,40	1,00	1,60	1,80	2,00	2,20	

ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;  $\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; BNP - B-tip natriuretski peptid; NT-pro-BNP – neaktivna forma BNP; IVC – donja šuplja vena; KV – kardiovaskularni

Iz tabele se vidi da je bilo 9 bolesnika sa KV događajem, dok njih 21 nije imao KV događaj u grupi 1. U Grupi 1, bolesnici sa KV događajem imaju znatno veće vrednosti BNP-a i NT-pro-BNP-a u poređenju sa bolesnicima bez KV događaja, iako nije dobijena statistička značajnost ( $p = 0,086$  i  $p = 0,061$ ).

IVC je niže kod bolesnika sa KV događajem, takođe bez statističke značajnosti ( $p = 0,287$ ).

U Grupi 2, 22 bolesnika nije imalo KV događaj, dok je njih 8 imalo. Bolesnici sa KV događajem takođe imaju višu srednju vrednost BNP-a i NT-pro-BNP-a nego bolesnici bez KV događaja, gde nije dobijena statistička značajnost ( $p = 0,294$  i  $p = 0,173$ ), dok je IVC nešto viši kod bolesnika sa KV događajem, takođe bez statistički značajne razlike ( $p = 0,053$ ).

Povišene vrednosti BNP-a i NT-pro-BNP-a povezuju se sa prisustvom KV događaja u obe grupe, iako je zanimljivo videti da osobe bez KV događaja u Grupi 2 imaju duplo veće vrednosti u odnosu na iste biomarkere u Grupi 1.

U tabeli 38 prikazano je kako određeni parametri koreliraju sa biomarkerima BNP, NT-pro-BNP i IVC.

**Tabela 38. Korelacija sa BNP, NT-pro-BNP i IVC**

	BNP		NT-pro-BNP		IVC	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Starost (godine)	0,134	0,306	0,064	0,626	-0,086	0,515
Trajanje PD (mes.)	-0,093	0,481	0,090	0,492	-0,038	0,775
LBM %	0,225	0,084	0,223	0,087	-0,033	0,802
DSG	0,430	<b>0,001</b>	0,423	<b>0,001</b>	0,036	0,786
ICW (l)	-0,186	0,156	-0,190	0,145	0,123	0,350
ECW (l)	-0,212	0,104	-0,161	0,218	0,133	0,310
TBW (l)	-0,215	0,098	-0,195	0,136	0,131	0,319
ECW / TBW	0,251	0,053	0,288	<b>0,026</b>	-0,098	0,457
LVMi g/m <sup>2</sup>	0,413	<b>0,001</b>	0,317	<b>0,014</b>	-0,261	<b>0,044</b>
EF (%)	-0,224	0,085	-0,256	<b>0,049</b>	-0,013	0,920
CRP (mg/l)	0,109	0,408	0,201	0,123	0,068	0,606
Albumin (g/l)	-0,400	<b>0,002</b>	-0,429	<b>0,001</b>	0,050	0,704
TP (g/l)	-0,286	<b>0,027</b>	-0,215	0,098	0,214	0,101
RRF (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0,153	0,243	-0,372	<b>0,003</b>	0,181	0,166
RD (ml/dan)	-0,226	0,082	-0,377	<b>0,003</b>	0,065	0,621
UF (ml/dan)	0,220	0,092	0,372	<b>0,003</b>	0,104	0,430
TFR (ml/dan)	-0,069	0,600	-0,075	0,570	0,162	0,217
Na gubitak urinom (mmol/dan)	-0,043	0,746	-0,163	0,212	0,134	0,306
Na gubitak dijalizom (mmol/dan)	0,220	0,092	0,398	<b>0,002</b>	0,074	0,573
Na gubitak U+D (mmol/dan)	0,069	0,602	0,117	0,374	0,144	0,273
Kt/V	-0,172	0,188	-0,260	<b>0,045</b>	-0,102	0,438
ned.CCr (ml/min.)	-0,286	<b>0,027</b>	-0,405	<b>0,001</b>	0,026	0,841
PET glc	-0,297	<b>0,021</b>	-0,255	<b>0,049</b>	-0,009	0,945
PET Cr	-0,337	<b>0,009</b>	-0,295	<b>0,022</b>	0,000	1,000
SBP (mmHg)	0,284	<b>0,028</b>	0,200	0,126	0,036	0,785
DBP (mmHg)	0,029	0,828	0,000	1,000	0,098	0,457
MAP	0,155	0,238	0,099	0,453	0,077	0,558
Proteini gubitak dijalizatom (g/dan)	0,065	0,623	0,074	0,576	-0,080	0,543
Proteini gubitak urinom (g/dan)	0,019	0,888	-0,075	0,570	-0,064	0,629
Proteini gubitak D+U	0,054	0,681	0,044	0,741	-0,100	0,445
Unos soli (g/dan)	0,373	<b>0,003</b>	0,257	<b>0,048</b>	-0,126	0,336
Unos proteina (g/dan)	0,007	0,958	-0,048	0,717	0,155	0,238

BNP - moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide), NT-pro-BNP - inaktivna forma moždanog natriuretskog peptida, PD - peritoneumska dijaliza, LBM - čista telesna masa, DSG - Davies skor komorbiditeta, ICW – intraćelijska tečnost, ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW - ukupna telesna voda; LVMi – indeks mase leve komore, EF - ejskciona frakcija, CRP - C reaktivni protein, TP - ukupne belančevine, RRF - rezidualna renalna frakcija, RD - rezidualna diureza, UF - ultrafiltracija, TFR - ukupno uklanjanje tečnosti; Na - Natrijum, ned.CCr – nedeljni klirens kreatinina, PET glc - transportne karakteristike peritoneuma glukoze, PET Cr - transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin, SBP - sistolni krvni pritisak, DBP - dijastolni krvni pritisak, MAP - srednji arterijski pritisak;

Iz tabele 38 se vidi da postoji snažna pozitivna korelacija BNP sa:

- DSG (Rho=0,430, p=0,001)
- TAs (Rho=0,284, p=0,028)

Negativna korelacija BNP se uočava sa:

- Vrednostima nedeljnog klirensa kreatinina (Rho=-0,286, p=0,027)
- PET glukoza (Rho=-0,297, p=0,021)

- PET kreatinin (Rho=-0,337, p=0,09)

Što se tiče NT-pro-BNP, statistički značajna pozitivna korelacija uočava se sa:

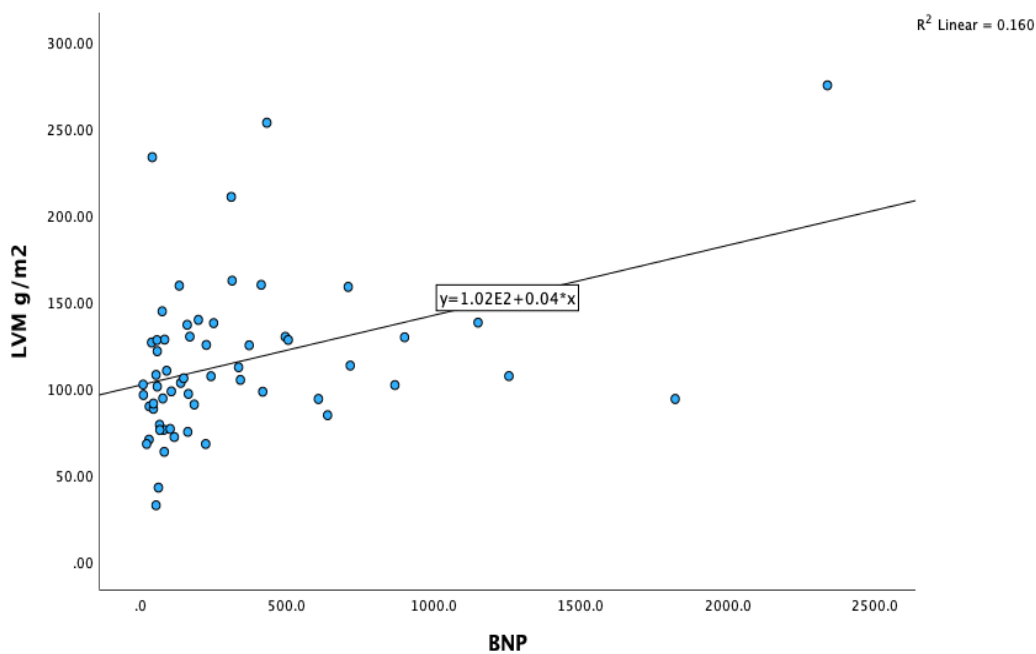
- DSG (Rho=0,423, p=0,001)
- ECW/TBW (Rho=0,288, p=0,026)
- LVMi (Rho=0,317, p=0,014)
- UF (Rho=0,372, p=0,003)
- Gubitkom natrijuma dijalizatom (Rho=0,398, p=0,002)

Negativna korelacija NT-pro-BNP je dobijena sa:

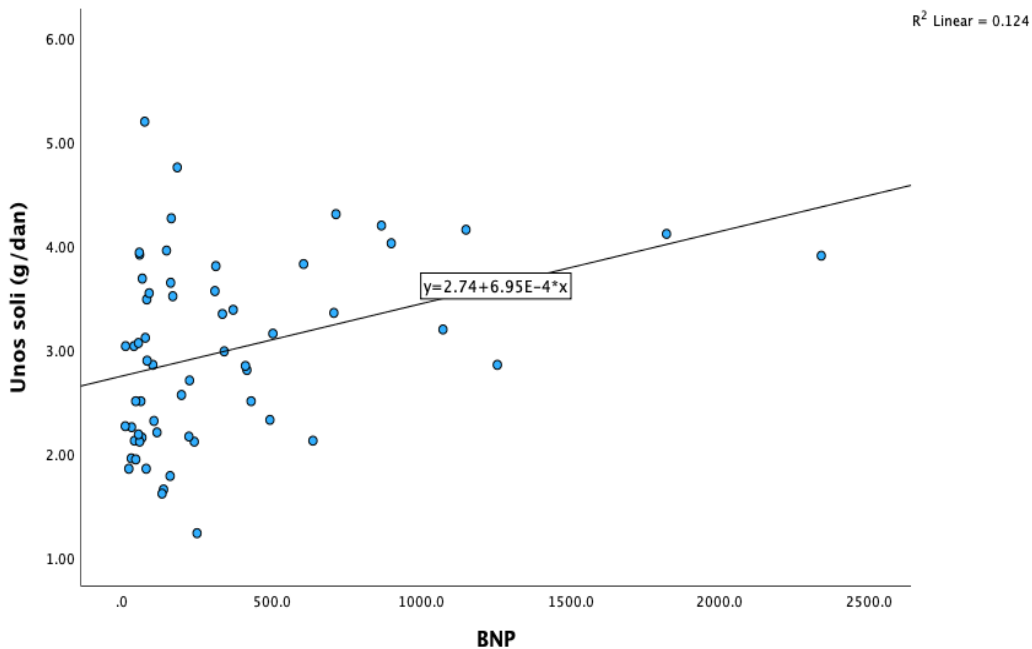
- EF (Rho=-0,452, p=0,000)
- RRF (Rho=-0,372, p=0,003)
- Nedeljnim klirensom kreatinina (Rho=-0,405, p=0,001)
- PET glukoza (Rho=-0,255, p=0,049)
- PET kreatinin (Rho=-0,295, p=0,022)

Postoji negativna korelacija (Rho = -0.261, p = 0.044) između IVC i LVMi.

Na grafikonu 4 je prikazana pozitivna korelacija između LVMi i BNP (LVMi (Rho=0,413, p=0,001), a na grafikonu 5 pozitivna korelacija BNP sa unosom soli (Rho=0,373, p=0,003).

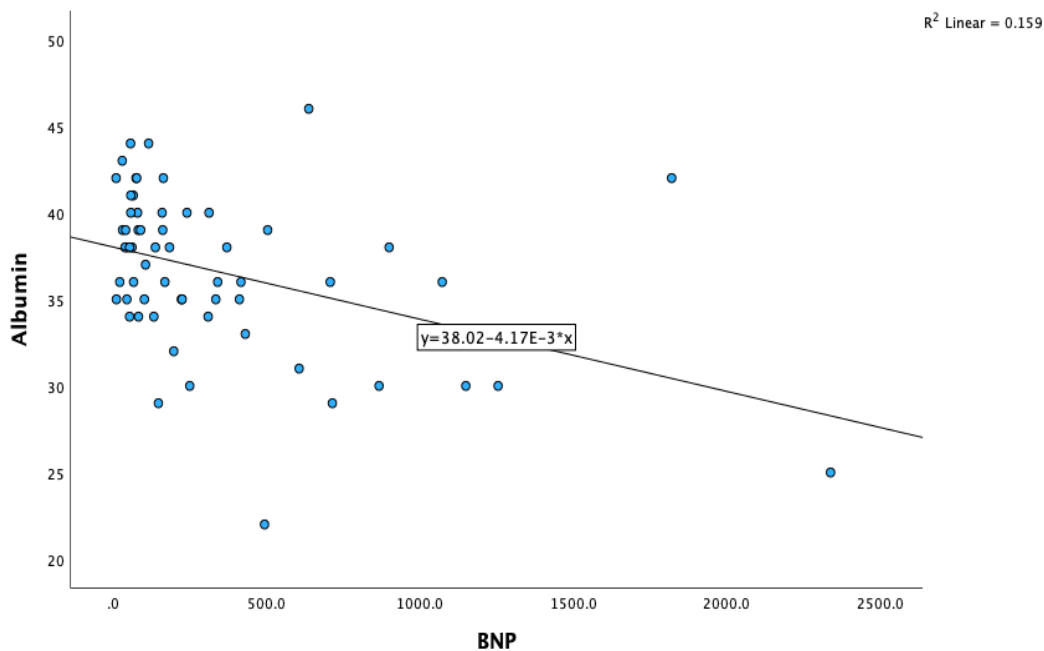


**Grafikon 4. Korelacija BNP i LVMi**

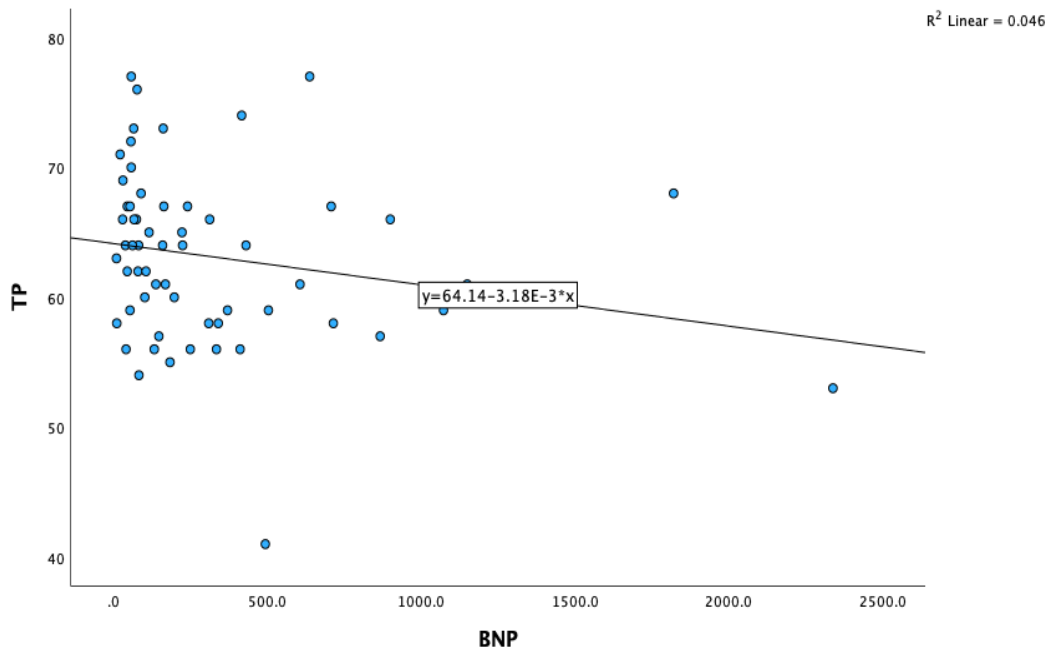


**Grafikon 5. Korelacija BNP i unosa soli**

Na grafikonu 6 je prikazana negativna korelacija između BNP i albumina ( $Rho = -0,400$ ,  $p = 0,002$ ), dok je na grafikonu 7 prikazana negativna korelacija BNP i totalnih proteina ( $Rho = -0,286$ ,  $p = 0,027$ ).

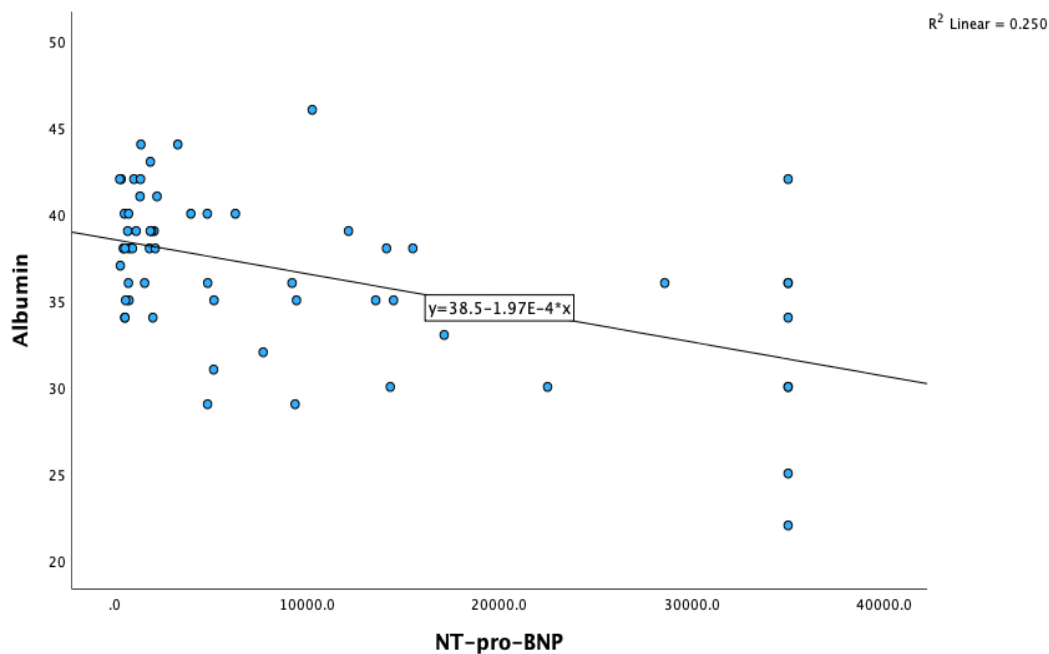


**Grafikon 6. Korelacija BNP i albumina**

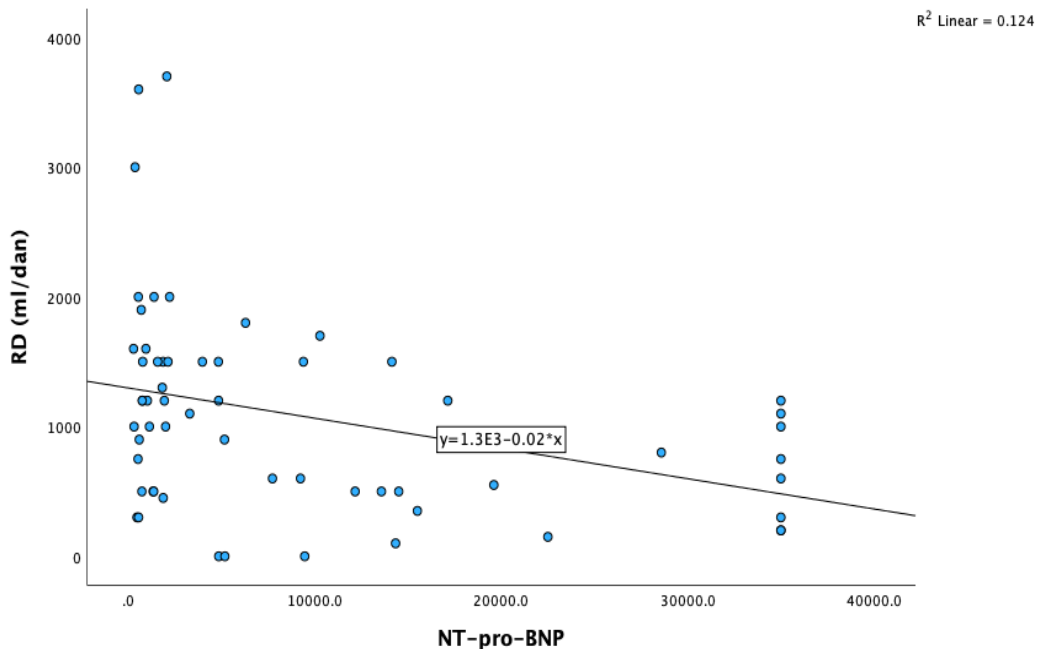


**Grafikon 7. Korelacija BNP i totalnih proteina**

Na grafikonu 8 je prikazana negativna korelacija NT-pro-BNP i albumina ( $Rho = -0,429$ ,  $p = 0,001$ ), dok je na grafikonu 9 prikazana negativna korelacija između NT-pro-BNP i RD ( $Rho = -0,377$ ,  $p = 0,003$ ).

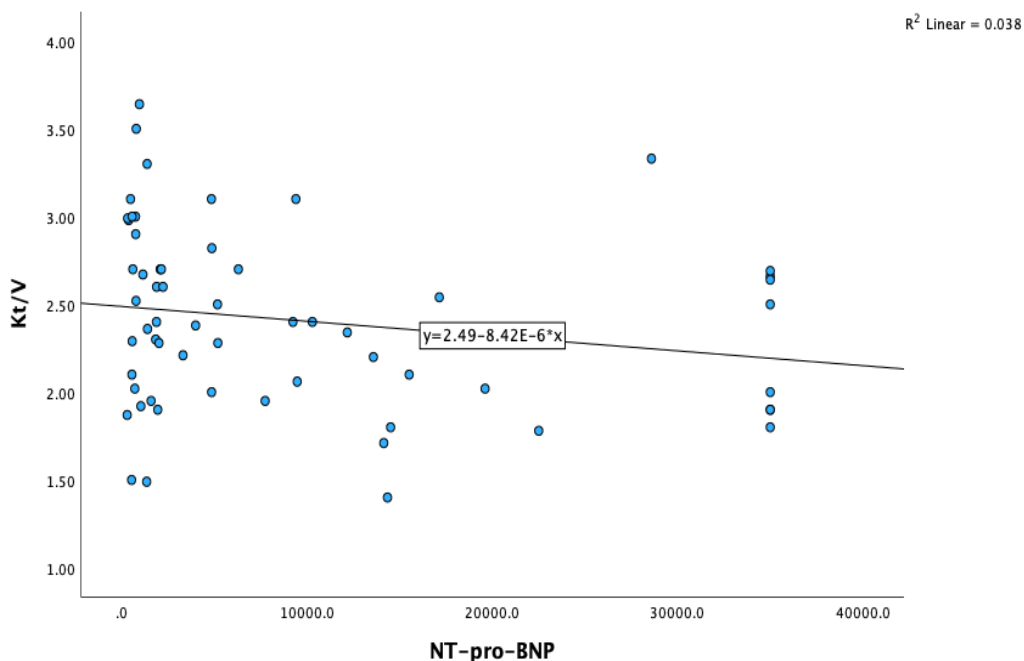


**Grafikon 8. Korelacija NT-pro-BNP i albumina**

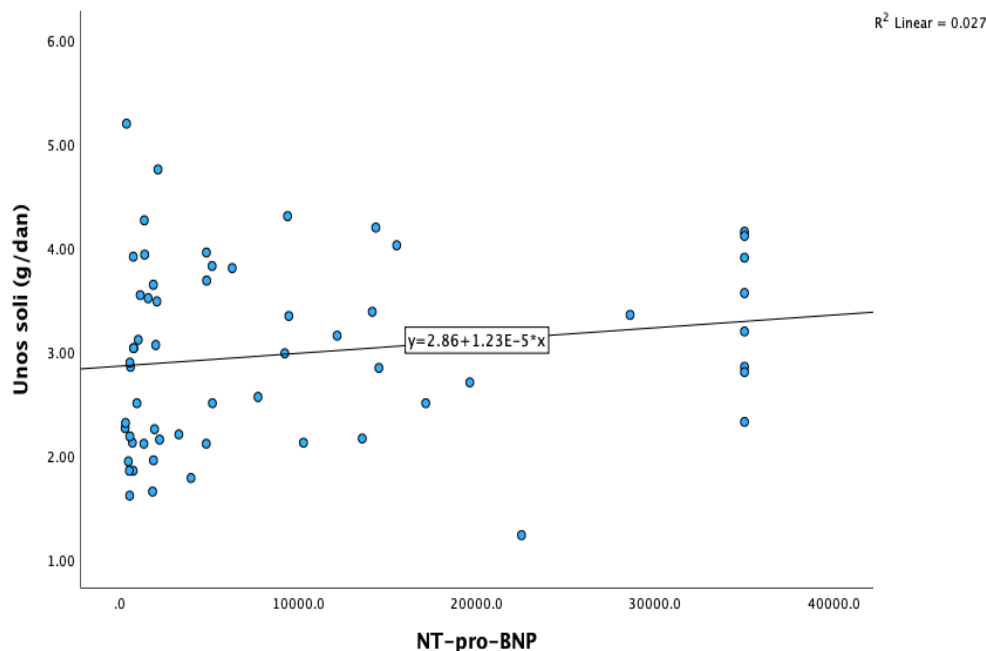


**Grafikon 9. Korelacija NT-pro-BNP i RD**

Na grafikonu 10 je prikazana negativna korelacija između Kt/V i NT-pro-BNP ( $Rho = -0,260$ ,  $p = 0,045$ ), dok je na grafikonu 11 prikazana pozitivna korelacija NT-pro-BNP sa unosom soli ( $Rho = 0,256$ ,  $p = 0,049$ ).



**Grafikon 10. Korelacija NT-pro-BNP i Kt/V**



**Grafikon 11. Korelacija NT-pro-BNP i unosa soli**

**Tabela 39. Multivarijantna logistička regresiona analiza prediktora kardiovaskularnih događaja**

Varijabla	B	SE	OR (Exp(B))	95% CI za OR	p vrednost
Grupa (ECW/TBW)	-1.618	0.918	0.198	0.033 – 1.197	0.078
BNP	-0.001	0.001	0.999	0.996 – 1.001	0.226
NT-proBNP	0.000	0.000	1.000	1.000 – 1.000	<b>0.032*</b>
RD	-0.001	0.001	0.999	0.998 – 1.001	0.272
Unos soli	1.410	0.558	4.096	1.371 – 12.237	<b>0.012*</b>

BNP - moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide), NT-pro-BNP - inaktivna forma moždanog natriuretskog peptida, ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW - ukupna telesna voda; RD - rezidualna diureza

U multivarijantnom logističkom regresionom modelu (tabela 39), NT-proBNP se pokazao kao statistički značajan nezavisni prediktor pojave kardiovaskularnih događaja ( $p = 0.032$ ). Takođe, unos soli je bio značajno povezan sa većom verovatnoćom pojave događaja, pri čemu je povećanje unosa soli povećavalo rizik za približno četiri puta (OR = 4.096; 95% CI: 1.371–12.237;  $p = 0.012$ ).

Varijabla grupe prema ECW/TBW pokazala je tendenciju ka statističkoj značajnosti ( $p = 0.078$ ), što ukazuje na moguću povezanost sa pojavom kardiovaskularnih događaja, iako ova povezanost nije dostigla nivo statističke značajnosti. Sa druge strane, BNP i RD nisu bili statistički značajni prediktori u multivarijantnom modelu ( $p > 0.05$ ), što sugerise da, nakon istovremenog uključivanja više varijabli, njihova povezanost sa ishodom nije bila nezavisna.

#### 4.7.4. Vrednosti natriuretskih peptida i dijametra donje šuplje vene u odnosu na ishod bolesnika

U tabeli 40 prikazani su podaci o vrednostima BNP, NT-pro-BNP i IVC u odnosu na ishod bolesnika.

**Tabela 40. Biomarkeri BNP, NT-pro-BNP i IVC u odnosu na ishod**

		Ishod							
		N	$\bar{X}$	SD	Minimum	P25	Medijana	P75	Maximum
BNP	živ	57	306,00	427,80	10,00	62,00	148,00	371,00	2339,00
	mrtav	3	837,30	573,10	184,00	184,00	1073,00	1255,00	1255,00
NT-pro-BNP	živ	57	8711,30	11078,20	271,00	933,00	3287,00	13570,00	35000,00
	mrtav	3	24039,00	18985,00	2117,00	2117,00	35000,00	35000,00	35000,00
IVC	živ	57	1,60	0,37	0,90	1,30	1,60	1,80	2,40
	mrtav	3	2,00	0,06	2,00	2,00	2,00	2,10	2,10

$\bar{X}$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p25/75 – percentil 25/75; BNP - B-tip natriuretski peptid; NT-pro-BNP – inaktivna forma BNP; IVC – donja šuplja vena;

Za bolesnike koji su živi (njih 57), srednja vrednost BNP iznosila je 306,05 pg/ml, dok je kod umrlih bolesnika (3), srednja vrednost BNP bila znatno viša, 837,33 pg/ml. S obzirom da je standardna devijacija visoka, medijana je bila mnogo veća kod umrlih bolesnika čak 7 puta. Takođe, minimalna vrednost ovog biomarkera bila je čak 18 puta manja kod preživelih bolesnika, dok je maksimalna vrednost skoro duplo bila veća nego kod umrlih. Za bolesnike koji su živi, medijana NT-pro-BNP je 3287,00 pg/ml, dok je za bolesnike koji su umrli, medijana NT-pro-BNP bila 35000,00 pg/ml, što je znatno veće. Srednja vrednost dijametra IVC kod preživelih bolesnika bila 1,60 cm, dok je srednja vrednost dijametra IVC umrlih bila 2.03 cm sa minimalnim varijacijama, što ukazuje na značajan porast u ovoj grupi. Minimum ovog parametra je bio duplo veći kod umrlih bolesnika. Ovi podaci sugerišu da bolesnici koji su preminuli imaju više vrednosti BNP, NT-pro-BNP i dijametra IVC u poređenju sa onima koji su preživeli, što može ukazivati na povezanost ovih biomarkera sa lošijim ishodima.

#### 4.8. Rezultati drugog dela studije

Drugi deo studije je obuhvatio ukupno 30 incidentnih bolesnika, prosečne starosti 58 godina, od čega je bilo 43,3% muškaraca i 56,7% žena. Uključeni su novi bolesnici, tri meseca (t1) nakon započinjanja lečenja peritoneumskom dijalizom. Tim bolesnicima su praćeni parametri volemije i laboratorijske analize u jednogodišnjem periodu, sa kontrolnim merenjem nakon 12 meseci (t2). Podeljeni su u dve grupe prema stanju hidracije na grupu 1 koji su bez hipervolemije (na početku studije njih 17) i na grupu 2 koji su u statusu hipervolemije (13 bolesnika). Praćenje je obuhvatilo demografske podatke, vrednosti natriuretskih peptide, dijametar donje šuplje vene uz druge ultrazvučne parametre, BIA merenja, laboratorijske analize, transportne karakteristike peritoneuma, prateću terapiju, uz kardiovaskularni ishod posle 12 meseci.

U tabeli 41 je prikazana distribucija bolesnika u t1 periodu praćenja u dve grupe prema statusu hidracije. Postoji značajna razlika u odnosu na pol u t1 između grupa, dok ne postoji značajna razlika u odnosu na ostale parametre.

**Tabela 41. Distribucija bolesnika prema ECW/TBW u t1 periodu merenja**

		ECW/TBW – t1				Rezultati
		Grupa 1		Grupa 2		
		N	N %	N	N %	
Pol	M	10	58,80%	3	23,10%	<b>p=0,050</b>
	Ž	7	41,20%	10	76,90%	
Dijagnoza	DM	1	5,90%	3	23,10%	p=0,290
	non-DM	16	94,10%	10	76,90%	
PET glc	H, HA	9	52,90%	9	69,20%	p=0,367
	L, LA	8	47,10%	4	30,80%	
PET Cr	H, HA	9	52,90%	9	69,20%	p=0,367
	L, LA	8	47,10%	4	30,80%	
Diuretici	Da	9	52,90%	7	53,80%	p=0,961
	Ne	8	47,10%	6	46,20%	
Edemi	bez edema	3	17,60%	3	23,10%	p=0,494
	umereni edemi	8	47,10%	7	53,80%	
	izraženi edemi	6	35,30%	3	23,10%	

M – muški pol; Ž – ženski pol; DM – diabetes mellitus; PET glc – transportne karakteristike za glukozu; PET cr – transportne karakteristike za kreatinin; H, HA – brzi i umereno brzi transporteri; L, LA – spori i umereno spori transporteri;

Na sledećoj tabeli 42 su prikazani isti parametri u t2 periodu merenja. Ne postoji značajna razlika u odnosu na pol, dijagnozu, transportne karakteristike peritoneuma, upotrebu diuretika i edeme, u odnosu na dve grupe ispitanika prema statusu hidracije.

**Tabela 42. Distribucija bolesnika prema ECW/TBW u t2 periodu merenja**

		ECW/TBW – t2				Rezultati
		Grupa 1		Grupa 2		
		N	N %	N	N %	
Pol	M	9	52,90%	4	30,80%	p=0,225
	Ž	8	47,10%	9	69,20%	
Dijagnoza	DM	2	11,80%	2	15,40%	p=0,591
	non-DM	15	88,20%	11	84,60%	
PET glc	H,HA	6	35,30%	7	53,80%	p=0,310
	L, LA	11	64,70%	6	46,20%	
PET Cr	H,HA	6	35,30%	7	53,80%	p=0,310
	L, LA	11	64,70%	6	46,20%	
Diuretici	Da	14	82,40%	11	84,60%	p=0,633
	Ne	3	17,60%	2	15,40%	
Edemi	bez edema	5	29,40%	4	30,80%	p=0,685
	um. edemi	9	52,90%	5	38,50%	
	izraž. edemi	3	17,60%	4	30,80%	

M – muški pol; Ž – ženski pol; DM – diabetes mellitus; PET glc – transportne karakteristike za glukozu; PET cr – transportne karakteristike za kreatinin; H, HA – brzi i umereno brzi transporteri; L, LA – spori i umereno spori transporteri;

#### 4.8.1. Analiza ispitivanih parametara za procenu statusa volemije u dva vremena praćenja

Analizirani su parametri BIA merenja, dijametra ICV i natriuretskih peptida u dva vremena praćenja. U tabeli 43 su prikazani rezultati merenja za procenu intravaskularnog i tkivnog volumena kod PD bolesnika u dva vremena merenja.

**Tabela 43. Status volemije u dva vremena merenja**

	$\bar{X}$	SD	Median	Rezultati testiranja
ECW (l) – t1	14,44	2,38	14,10	t=0,081
ECW (l) – t2	14,39	2,25	13,95	p=0,936
TBW (l) – t1	37,23	6,38	36,95	t=0,245
TBW (l) – t2	36,86	5,72	35,95	p=0,808
ECW/TBW – t1	0,39	0,01	0,39	t=-0,955
ECW/TBW – t2	0,39	0,01	0,39	p=0,348
ICW (l) – t1	22,81	4,20	22,45	t=0,340
ICW (l) – t2	22,47	3,61	22,05	p=0,737
BNP (pg/ml) – t1	206,40	285,16	103,50	Z=2,509
BNP (pg/ml) – t2	375,89	457,38	163,00	<b>p=0,012</b>
NT-pro-BNP (pg/ml) – t1	4801,41	5745,30	1919,50	Z=2,437
NT-pro-BNP (pg/ml) – t2	9299,94	12450,73	2162,00	<b>p=0,015</b>
IVC dijametar (cm) – t1	1,59	0,46	1,55	Z=1,466
IVC dijametar (cm) – t2	1,69	0,33	1,70	p=0,143

$\bar{X}$  - aritmeitička sredina; SD – standardna devijacija; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna voda; ICW – intraćelijska tečnost;

BNP – moždani natriuretski peptid, NTproBNP – inaktivna forma BNP; IVC – dijametar donje šuplje vene;

Wilcoxonovim neparametarskim testom utvrđena je statistička značajnost između vrednosti BNP (206,40±285,16 vs, 375,89±457,38 pg/ml, Z=2,509, p=0,012) na početku i na kraju posmatranja i vrednosti NT-pro-BNP (4801,41±5745,30 vs 9299,94±12450,73 pg/ml, Z=2,437, p=0,015) u istom periodu posmatranja, dok korišćenjem istog testa nije nađena statistička značajnost vrednosti parametara analize BIA i IVC dijametara u dva vremena merenja.

U tabeli 44 je prikazana deskriptivna statistika korelacije dijametra IVC sa različitim parametrima kod svih incidentnih bolesnika.

**Tabela 44. Korelacija vrednosti dijametra IVC sa ostalim parametrima kod svih incidentnih bolesnika**

	IVC dijametar	
	Rho	p vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	-0,230	0,222
EF (%)	0,004	0,983
SBP (mmHg)	0,309	0,096
DBP (mmHg)	0,156	0,410
MAP (mmHg)	0,229	0,224
PET glc	0,115	0,546
PET Cr	0,115	0,546
RD (ml/dan)	-0,117	0,537
UF (ml/dan)	0,057	0,765
Albumini (g/l)	-0,079	0,678
CRP (mg/l)	0,172	0,363
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	-0,083	0,662
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	0,286	0,126
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	0,321	0,084
Diuretici (n)	0,047	0,807
Hipertenzivi (n)	-0,173	0,360

LVMi – indeks mase leve komore; EF – e젝ciona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak; PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; UF – ulztafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

Nije dokazano da postoji korelacija između vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti dijametra IVC.

U tabelama 45 i 46 je prikazana deskriptivna statistika korelacije vrednosti dijametra IVC sa različitim parametrima u odnosu na dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u oba vremena merenja.

**Tabela 45. Korelacija vrednosti dijametra IVC sa ostalim parametrima kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u periodu t1**

	Grupa 1		Grupa 2	
	Rho	p-vrednost	Rho	p-vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	-0,254	0,325	-0,146	0,635
EF (%)	-0,294	0,252	0,459	0,115
SBP (mmHg)	0,277	0,282	0,244	0,422
DBP (mmHg)	0,192	0,460	-0,099	0,748
MAP (mmHg)	0,240	0,352	-0,076	0,805
PET glc	0,267	0,301	-0,203	0,505
PET Cr	0,267	0,301	-0,203	0,505
RD (ml/dan)	0,086	0,744	-0,471	0,105
UF (ml/dan)	0,205	0,429	-0,029	0,924
Albumini (g/l)	-0,195	0,453	0,077	0,802
CRP (mg/l)	0,062	0,814	0,345	0,248
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	0,033	0,899	-0,326	0,277
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	0,413	0,099	0,440	0,132
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	0,456	0,066	0,262	0,387
Diuretici (n)	0,218	0,400	-0,418	0,155
Hipertenzivi (n)	-0,155	0,552	-0,226	0,458

LVMi – indeks mase leve komore; EF – ejijsiona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak; PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; UF – ultrafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

Na osnovu dobijenih rezultata nije dokazano postojanje korelacija između vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti dijametra IVC kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u periodu t1.

**Tabela 46. Korelacija vrednosti dijametra IVC sa ostalim parametrima kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u periodu t2**

	Grupa 1		Grupa 2	
	Rho	p-vrednost	Rho	p-vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	-0,190	0,465	-0,233	0,444
EF (%)	-0,115	0,659	-0,249	0,412
SBP (mmHg)	0,210	0,419	-0,228	0,453
DBP (mmHg)	0,316	0,217	-0,213	0,484
MAP (mmHg)	0,237	0,360	-0,069	0,822
PET glc	-0,051	0,847	-0,290	0,336
PET Cr	-0,051	0,847	-0,290	0,336
RD (ml/dan)	-0,126	0,631	0,134	0,663
UF (ml/dan)	0,210	0,418	0,279	0,356
Albumini (g/l)	-0,135	0,606	0,111	0,717
CRP (mg/l)	0,300	0,242	-0,241	0,428
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	0,085	0,745	0,344	0,249
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	0,225	0,386	0,022	0,943
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	0,442	0,075	0,088	0,774
Diuretici (n)	0,175	0,503	0,115	0,709
Hipertenzivi (n)	0,491	<b>0,045</b>	0,152	0,620

LVMi – indeks mase leve komore; EF – e젝ciona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak;

PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; UF – ultrafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da korišćenje antihipertenzivne terapije u grupi 1 korelira sa dijametrom IVC u t2 vremenu praćenja (Rho=0,491, p=0,045).

U tabeli 47 su prikazani rezultati deskriptivne statistike korelacije vrednosti natriuretskih peptida sa različitim parametrima kod svih incidentnih bolesnika.

**Tabela 47. Korelacija vrednosti natriuretskih peptida sa ostalim parametrima kod svih incidentnih bolesnika**

	BNP		NT-proBNP	
	Rho	P vrednost	Rho	P vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	0,262	0,161	0,392	<b>0,032</b>
EF (%)	0,023	0,903	-0,190	0,315
SBP (mmHg)	0,308	0,097	0,230	0,221
DBP (mmHg)	0,345	0,062	0,355	0,054
MAP (mmHg)	0,376	<b>0,041</b>	0,332	0,073
PET glc	-0,228	0,226	-0,299	0,109
PET Cr	-0,228	0,226	-0,299	0,109
RD (ml/dan)	-0,283	0,130	-0,233	0,214
UF (ml/dan)	-0,080	0,673	0,038	0,841
Albumini (g/l)	-0,156	0,411	-0,136	0,474
CRP (mg/l)	0,192	0,311	0,289	0,121
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	-0,292	0,118	-0,148	0,434
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	-0,016	0,934	-0,038	0,842
Na uklanjanje ukupno (mmol/dan)	-0,139	0,464	-0,001	0,997
Diuretici (n)	0,239	0,203	0,139	0,464
Hipertenzivi (n)	0,049	0,798	0,073	0,703

LVMi – indeks mase leve komore; EF – e젝ciona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak;

PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; RD – rezidualna diureza; UF – ultrafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da postoji korelacija vrednosti MAP sa vrednostima BNP (Rho=0,376, p=0,041), dok vrednost LVMi korelira sa vrednostima NT-pro-BNP (Rho=0,392, p=0,032). Takođe, korelacije DBP sa NT-pro-BNP je blizu značajnosti (p=0,054), što se možda sa većim brojem ispitanika može dokazati kao značajno.

U tabelama 48 i 49 je prikazana deskriptivna statistika korelacije vrednosti natriuretskih peptida sa različitim parametrima u odnosu na dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u oba vremena merenja.

**Tabela 48. Korelacija vrednosti natriuretskih peptida sa ostalim parametrima kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u periodu t1**

	Grupa 1				Grupa 2			
	BNP		NT-proBNP		BNP		NT-proBNP	
	Rho	P vrednost	Rho	P vrednost	rho	P vrednost	rho	P vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	0,445	0,073	0,376	0,137	0,202	0,509	0,569	<b>0,043</b>
EF (%)	0,143	0,585	-0,080	0,761	-0,288	0,341	-0,191	0,532
SBP (mmHg)	0,303	0,236	0,271	0,292	0,316	0,293	0,006	0,985
DBP (mmHg)	0,208	0,423	0,373	0,141	0,393	0,184	0,373	0,210
MAP (mmHg)	0,306	0,233	0,385	0,127	0,399	0,177	0,233	0,444
PET glc	-0,241	0,352	-0,120	0,646	-0,223	0,465	-0,490	0,089
PET Cr	-0,241	0,352	-0,120	0,646	-0,223	0,465	-0,490	0,089
RD (ml/dan)	0,018	0,944	-0,219	0,399	-0,387	0,192	-0,105	0,733
UF (ml/dan)	-0,469	0,057	-0,103	0,693	0,363	0,223	0,242	0,426
Albumini (g/l)	-0,455	0,066	-0,454	0,067	0,141	0,646	0,273	0,366
CRP (mg/l)	0,105	0,687	0,260	0,314	0,313	0,297	0,132	0,668
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	-0,455	0,952	-0,280	0,277	-0,264	0,384	0,104	0,734
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	-0,301	0,241	-0,141	0,589	0,148	0,629	0,093	0,762
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	-0,287	0,264	-0,164	0,529	0,060	0,845	0,132	0,668
Diuretici (n)	0,385	0,127	0,217	0,404	0,000	1,000	0,041	0,894
Hipertenzivi (n)	0,427	0,087	0,315	0,219	-0,265	0,382	-0,055	0,858

LVMi – indeks mase leve komore; EF – e젝ciona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak;

PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; RD – rezidualna diureza; UF – ultrafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

U navedenoj tabeli se vidi da u grupi 2 bolesnika je nađena značajna korelacija vrednosti NT-pro-BNP sa LVMi (Rho=0,569, p=0,043).

**Tabela 49. Korelacija vrednosti natriuretskih peptida sa ostalim parametrima kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije u periodu t2**

	Grupa 1				Grupa 2			
	BNP		NT-proBNP		BNP		NT-proBNP	
	Rho	P vrednost	Rho	P vrednost	rho	P vrednost	Rho	P vrednost
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	0,377	0,136	0,291	0,258	-0,056	0,857	0,278	0,358
EF (%)	-0,128	0,625	-0,187	0,473	-0,484	0,094	-0,238	0,434
SBP (mmHg)	0,296	0,249	0,264	0,305	0,482	0,095	0,291	0,334
DBP (mmHg)	0,119	0,648	0,159	0,542	0,000	1,000	-0,008	0,978
MAP (mmHg)	0,244	0,345	0,244	0,344	0,069	0,823	0,055	0,858
PET glc	-0,653	<b>0,004</b>	-0,758	<b>&lt;0,001</b>	-0,412	0,161	-0,330	0,271
PET Cr	-0,653	<b>0,004</b>	-0,758	<b>&lt;0,001</b>	-0,412	0,161	-0,330	0,271
RD (ml/dan)	0,061	0,815	-0,026	0,921	-0,186	0,544	-0,139	0,652
UF (ml/dan)	0,078	0,765	0,340	0,181	0,451	0,122	0,313	0,297
Albumini (g/l)	-0,413	0,100	-0,320	0,211	0,019	0,950	-0,036	0,907
CRP (mg/l)	0,112	0,670	0,073	0,781	-0,374	0,208	-0,011	0,972
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	0,140	0,593	0,064	0,807	0,080	0,796	0,165	0,590
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	0,020	0,940	0,338	0,185	0,363	0,241	0,681	<b>0,010</b>
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	0,002	0,993	0,289	0,261	0,346	0,247	0,692	<b>0,009</b>
Diuretici (n)	0,000	1,000	-0,016	0,952	0,000	1,000	-0,057	0,853
Hipertenzivi (n)	0,383	0,129	0,550	<b>0,022</b>	0,220	0,469	0,094	0,760

LVMi – indeks mase leve komore; EF – e젝ciona frakcija; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak;

PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; RD – rezidualna diureza; UF – ultrafiltracija; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj;

U navedenoj tabeli se vidi da vrednosti BNP i NT-proBNP u grupi 1 koreliraju sa vrednostima PET glc i PET Cr, dok vrednost NT-proBNP u istoj grupi korelira i sa brojem antihipertenzivne terapije. U grupi 2 vrednosti NT-pro-BNP koreliraju sa uklanjanjem natrijuma dijalizatom, kao i ukupnim uklanjanjem natrijuma dijalizatom i urinom.

Analizirani su parametri analize BIA (ECW/TBW i ECW) u dva vremena praćenja i u narednim tabelama prikazana je deskriptivna statistika parametara sa rezultatom testiranja.

Rezultati deskriptivne statistike korelacije vrednosti ECW/TBW i ECW u prvom periodu praćenja su prikazani u tabeli prikazani su u tabeli 50.

**Tabela 50. Korelacija vrednosti analize bioimpedance – ECW/TBW, ECW sa ostalim parametrima prema statusu hidracije u periodu t1**

	ECW/TBW		ECW	
	Pearson	p vrednost	Pearson	p vrednost
BSA (m <sup>2</sup> )	-0,050	0,793	0,733	<b>&lt;0,001</b>
RRF (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,169	0,373	-0,031	0,870
RD (ml/dan)	0,168	0,375	0,546	<b>0,002</b>
UF (ml/dan)	-0,461	<b>0,010</b>	-0,242	0,197
SBP (mmHg)	0,240	0,202	0,130	0,492
DBP (mmHg)	0,125	0,511	-0,014	0,940
MAP (mmHg)	0,184	0,332	0,059	0,755
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	0,148	0,434	0,394	0,031
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	-0,427	<b>0,018</b>	-0,122	0,521
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	-0,306	0,101	0,010	0,959
Hgb (g/l)	-0,164	0,386	0,067	0,723
Hct (%)	0,038	0,842	0,162	0,393
SE (mm/h)	-0,141	0,457	-0,245	0,193
CRP (mg/l)	-0,060	0,752	0,190	0,313
Fibrinogen (g/l)	-0,071	0,709	-0,086	0,650
Glukoza (mmol/l)	-0,384	<b>0,036</b>	-0,015	0,937
Urea (mmol/l)	0,027	0,888	0,448	<b>0,013</b>
Kreatinin (μmol/l)	-0,158	0,404	0,241	0,200
Ukupni proteini (g/l)	-0,628	<b>&lt;0,001</b>	0,307	0,099
Albumini (g/l)	-0,522	<b>0,003</b>	0,339	0,067
PTH (pg/ml)	-0,249	0,184	-0,019	0,920
B tip natriuretski peptid (pg/ml)	0,089	0,642	-0,080	0,673
NT-pro-BNP (pg/ml)	-0,157	0,407	0,042	0,824
IVC dijametar (cm)	0,013	0,944	0,160	0,397

BSA – površina tela; RRF – rezidualna renalna funkcija; RD – rezidualna diureza; Hgb – hemoglobin; Hct – hematokrit; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak; PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; UF – ulztafiltracija; SE – sedimentacija; PTH – paratireoidni hormon; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj; BNP - B-tip natriuretski peptid; NT-pro-BNP – eng. *N-terminal pro B-type natriuretic peptid*; IVC – dijametar donje šuplje vene;

U tabeli se vidi postojanje negativne korelacije ECW/TBW sa:

- UF (Rho=-0,461, p=0,010)
- uklanjanjem Na dijalizom (Rho=-0,427, p=0,018)
- vrednostima glukoze (Rho=-0,384, p=0,036)
- ukupnim proteinima (Rho=-0,628, p=0,000)
- albuminima (Rho=-0,522, p=0,003)

Rezultati deskriptivne statistike korelacije vrednosti ECW/TBW, ECW u drugom periodu praćenja su prikazani u tabeli prikazani su u tabeli 51.

**Tabela 51. Korelacija vrednosti analize bioimpedance – ECW/TBW, ECW sa ostalim parametrima prema statusu hidracije u periodu t2**

	ECW/TBW		ECW	
	Pearson	p vrednost	Pearson	p vrednost
BSA (m <sup>2</sup> )	-0,235	0,212	0,632	<b>&lt;0,001</b>
RRF (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,165	0,383	-	-
RD (ml/dan)	0,210	0,264	0,049	0,797
UF (ml/dan)	-0,222	0,238	-0,070	0,712
SBP (mmHg)	-0,241	0,199	0,065	0,733
DBP (mmHg)	-0,299	0,108	0,087	0,648
MAP (mmHg)	-0,323	0,082	0,125	0,511
Na uklanjanje urin (mmol/dan)	0,125	0,511	0,123	0,517
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)	-0,216	0,253	0,105	0,580
Na ukupno uklanjanje (mmol/dan)	-0,069	0,716	0,181	0,339
Hgb (g/l)	0,358	0,052	-0,101	0,596
Hct (%)	0,086	0,650	0,138	0,467
SE (mm/h)	-0,110	0,565	0,174	0,358
CRP (mg/l)	0,022	0,907	0,214	0,255
Fibrinogen (g/l)	-0,194	0,304	0,257	0,170
Glukoza (mmol/l)	0,066	0,730	0,087	0,649
Urea (mmol/l)	-0,183	0,332	0,174	0,358
Kreatinin (umol/l)	-0,278	0,137	0,540	<b>0,002</b>
Ukupni proteini (g/l)	0,149	0,432	-0,238	0,205
Albumini (g/l)	0,067	0,723	-0,249	0,185
PTH (pg/ml)	-0,140	0,461	-0,056	0,771
B tip natriuretski peptid (pg/ml)	-0,294	0,114	0,046	0,811
NT-pro-BNP(pg/ml)	-0,078	0,681	0,246	0,189
IVC dijametar (cm)	-0,147	0,439	0,034	0,859

BSA – površina tela; RRF – rezidualna renalna funkcija; RD – rezidualna diureza; Hgb – hemoglobin; Hct – hematokrit; SBP – sistolni krvni pritisak; DBP – dijastolni krvni pritisak; MAP – srednji arterijski pritisak; PET glc – transportne karakteristike peritoneuma glukoze; PET cr – transportne karakteristike peritoneuma za kreatinin; UF – ulztafiltracija; SE – sedimentacija; PTH – paratireoidni hormon; CRP – C reaktivni protein; Na – natrijum; n – broj; BNP - B-tip natriuretski peptid; NT-pro-BNP – inaktivna forma BNP; IVC – dijametar donje šuplje vene;

Nije potvrđeno postojanje korelacije sa ispitivanim parametrima u t2 periodu praćenja, osim između BSA i ECW (r=0,632; p<0,001) i kreatinina i ECW (r=0,540; p=0,002).

#### 4.8.2. Analiza ispitivanih parametara u odnosu na oba perioda praćenja kod dve grupe ispitanika

Obavljeno je ispitivanje vrednosti dijametra IVC i praćenje u dva vremena merenja i kod dve grupe bolesnika prema statusu hidracije (tabela 52).

**Tabela 52. Vrednosti dijametra IVC kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
IVC (cm) – t1		1,60	0,46	1,55	1,20	1,80	t=1,515
IVC (cm) – t2		1,70	0,33	1,70	1,40	1,90	p=0,141
Grupa 1	IVC (cm) – t1	1,60	0,57	1,60	1,20	2,10	t=-1,180
	IVC (cm) – t2	1,70	0,37	1,70	1,35	1,95	p=0,255
Grupa 2	IVC (cm) – t1	1,50	0,29	1,50	1,30	1,80	t=-0,947
	IVC (cm) – t2	1,70	0,29	1,70	1,45	1,90	p=0,362
Grupa 1	$\Delta$ IVC t2-t1	0,09	0,33	0,00	-0,10	0,35	t=-0,152
Grupa 2		0,11	0,44	0,30	-0,30	0,50	p=0,880

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; IVC – dijametar donje šuplje vreme;

U tabeli se vidi da nema statistički značajne razlike između vrednosti dijametra IVC u oba perioda merenja, kao ni u odnosu na dve grupe prema statusu hidracije, T testom za nezavisne uzorke nema statistički značajne razlike između promena ICV u ove dve grupe (t=-0,152, p=0,880).

Deskriptivna statistika vrednosti NT-pro-BNP za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme je prikazana na tabeli 53.

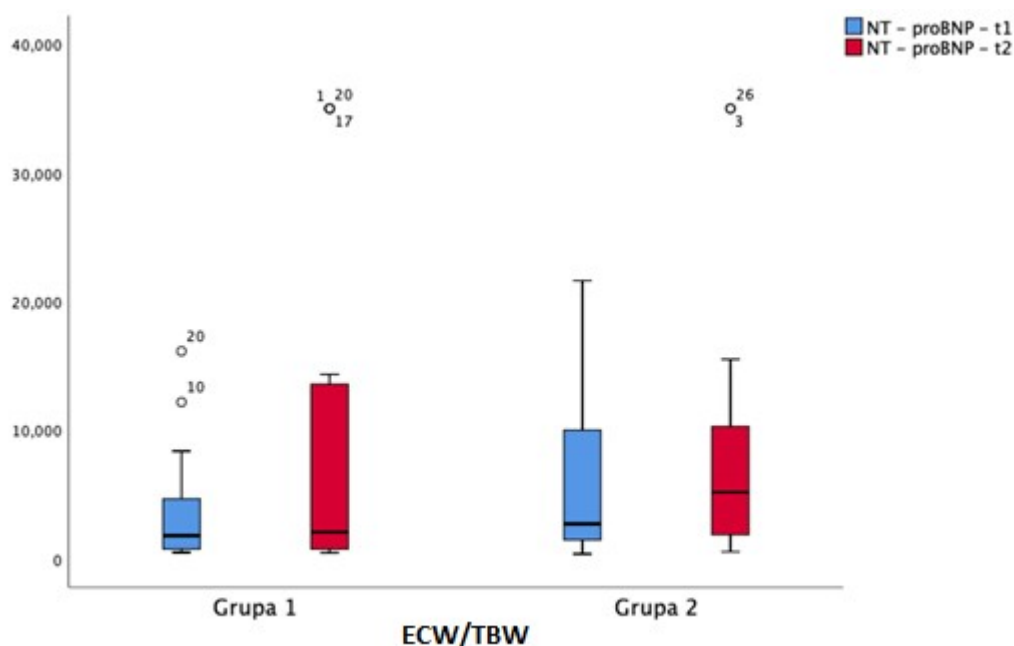
**Tabela 53. Vrednosti NT-pro-BNP kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
NT-proBNP (pg/ml) – t1		4801,41	5745,30	1919,50	761,00	6910,00	Z=2,437
NT-proBNP (pg/ml) – t2		9299,94	12450,73	2162,00	762,00	13570,00	<b>p=0,015</b>
Grupa 1	NT-proBNP (pg/ml) – t1	3875,72	4478,30	1793,0	747,00	5180,50	Z=2,059
	NT-proBNP (pg/ml) – t2	9226,12	12994,05	2058,00	741,00	13950,00	<b>p=0,039</b>
Grupa 2	NT-proBNP (pg/ml) – t1	6703,69	6995,47	2709,00	1065,50	11389,00	Z=0,874
	NT-proBNP (pg/ml) – t2	9904,08	11971,22	5150,00	1602,00	12886,50	p=0,382
Grupa 1	$\Delta$ proBNP	5350,40	10241,23	566,00	-128,60	5848,00	t=0,590
Grupa 2		3,200,38	9388,19	116,00	2128,50	6519,50	p=0,560

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; NT-pro-BNP – inaktivna forma moždanog natriuretskog peptide;

U tabeli se vidi da postoji statistički značajna razlika vrednosti NT-pro-BNP između dva perioda merenja (4801,41±5745,30 vs, 9299,94±12450,73 pg/ml, Z=2,437, p=0,015), sa značajno većim vrednostima NT-pro-BNP posle godinu dana od započinjanja lečenja PD. Daljom analizom je vidljivo da ima razlike između vrednosti NT-pro-BNP u prvom i drugom periodu praćenja u prvoj grupi bolesnika (3875,72±4478,30 vs, 9226,12±12994,05 pg/ml, Z=2,059, p=0,039), ali t testom za nezavisne uzorke je dokazano da promena vrednosti NT-pro-BNP je statistički neznačajna (t=0,590, p=0,560).

Rezultati su prikazani i grafički (grafikon 12).



**Grafikon 12. Vrednosti NT-pro-BNP kroz period praćenja**

U tabeli 54 i grafikonu 13 su prikazane vrednosti BNP za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme.

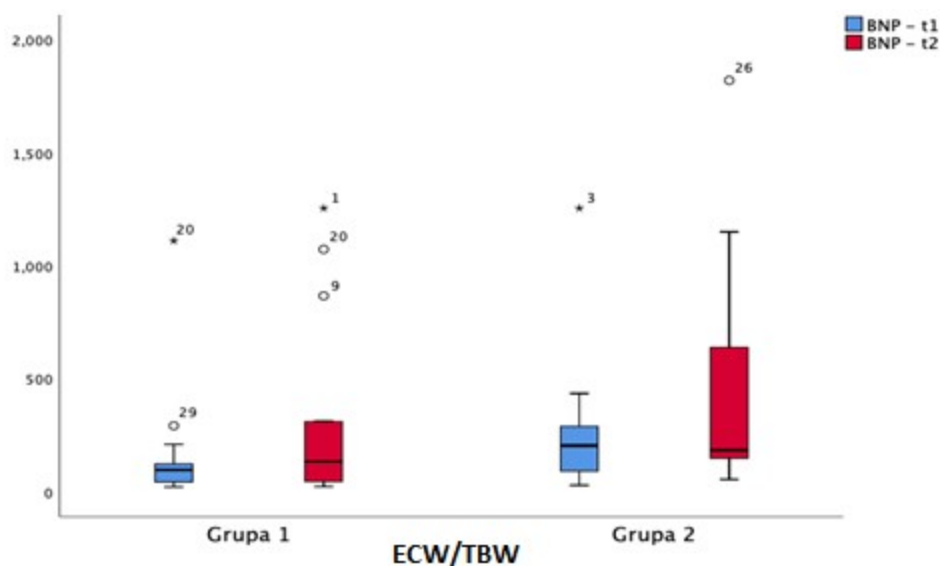
**Tabela 54. Vrednosti BNP kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	P25	P 75	SD	Rezultati
BNP (pg/ml) – t1		206,40	103,50	56,00	239,00	285,16	Z=2,509
BNP (pg/ml) – t2		375,89	163,00	66,00	606,60	457,38	<b>p=0,012</b>
Grupa 1	BNP (pg/ml) – t1	158,88	96,00	42,50	139,50	254,83	Z=1,420
	BNP (pg/ml) – t2	291,06	133,00	42,00	311,50	387,29	p=0,156
Grupa 2	BNP (pg/ml) – t1	268,54	204,00	73,50	296,50	320,23	Z=2,062
	BNP (pg/ml) – t2	486,81	184,00	125,00	769,00	531,08	<b>p=0,039</b>
Grupa 1	$\Delta$ BNP t2-t1	132,18	14,00	-23,00	107,50	328,19	t=-0,613
Grupa 2		218,28	52,00	-4,50	326,80	442,43	p=0,545

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; BNP – moždani natriuretski peptid;

Postoji značajna razlika između vrednosti BNP u različitim periodima praćenja što je utvrđeno Wilcoxon-ovim testom ( $206,40 \pm 103,50$  vs,  $375,89 \pm 163,00$  pg/ml,  $Z=2,509$ ,  $p=0,012$ ), kao i u drugoj grupi bolesnika ( $268,54 \pm 204,00$  vs,  $486,81 \pm 184,00$  pg/ml,  $Z=2,062$ ,  $p=0,039$ ) gde su veće vrednosti BNP posle godinu dana od započinjanja lečenja. U grupi 1 bolesnika nema značajne razlike između dva merenja ( $Z=1,420$ ,  $p=0,156$ ), kao ni u vrednostima razlike vrednosti BNP ( $t=-0,613$ ,  $p=0,545$ ).

Rezultati su prikazani i grafički (grafikon 13).



**Grafikon 13. Vrednosti BNP kroz period praćenja**

**Tabela 55. Vrednosti ECW kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
ECW – t1		14,44	2,38	14,10	13,00	15,30	t=0,081
ECW – t2		14,39	2,25	13,95	12,70	15,30	p=0,936
Grupa 1	ECW – t1	15,78	2,17	14,60	14,20	17,35	t=1,289
	ECW – t2	14,63	2,77	14,00	12,30	16,20	p=0,216
Grupa 2	ECW – t1	12,68	1,22	12,60	11,75	13,30	t=-3,698
	ECW – t2	14,08	1,32	13,90	13,15	15,15	p= <b>0,003</b>
Grupa 1	$\Delta$ ECW t2-t1	-1,15	3,69	-1,80	-2,30	1,00	t=-2,367
Grupa 2	$\Delta$ ECW t2-t1	1,40	1,37	1,20	0,10	2,40	p= <b>0,025</b>

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; ECW - ekstraćelijska tečnost;

Iz tabele 55 se vidi da nije utvrđena statistički značajna promena ECW između t1 i t2 ( $p = 0,936$ ). U grupi 1 promena ECW nije bila značajna ( $p = 0,216$ ), dok je u grupi 2 zabeležen statistički značajan porast ECW u t2 u odnosu na t1 ( $p = 0,003$ ). Razlika u promeni ECW između grupa bila je statistički značajna ( $t=-2,367$ ;  $p = 0,025$ ).

**Tabela 56. Vrednosti ICW kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
ICW – t1		22,81	4,20	22,45	19,25	26,70	t=0,340
ICW – t2		22,47	3,61	22,05	19,42	24,42	p=0,737
Grupa 1	ICW – t1	25,25	3,12	24,10	22,45	28,00	t=2,230
	ICW – t2	22,50	4,17	22,20	18,80	25,35	p= <b>0,040</b>
Grupa 2	ICW – t1	19,61	3,19	18,80	17,35	20,50	t=-2,544
	ICW – t2	22,44	2,89	21,90	20,35	24,10	p= <b>0,026</b>
Grupa 1	$\Delta$ ICW t2-t1	-2,75	5,09	-2,90	-3,70	0,20	t=-3,253
Grupa 2	$\Delta$ ICW t2-t1	2,83	4,01	3,60	0,10	5,20	p= <b>0,003</b>

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; ICW - intraćelijska tečnost;

Promene ICW (tabela 56) su se razlikovale između grupa: grupa 1 je pokazala značajan pad ( $-2,75 \pm 5,09$ ), dok je grupa 2 imala značajno povećanje ( $2,83 \pm 4,01$ ;  $p=0,003$ ), što ukazuje na suprotne smerove promene tokom praćenog perioda.

**Tabela 57. Vrednosti TBW kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
TBW – t1		37,23	6,38	36,95	31,87	42,82	t=0,245
TBW – t2		36,86	5,72	35,95	32,00	39,80	p=0,808
Grupa 1	TBW – t1	41,00	5,04	39,40	36,95	44,00	t=1,849
	TBW – t2	37,13	6,90	37,13	31,10	41,55	p=0,083
Grupa 2	TBW – t1	32,29	4,25	31,80	29,35	33,85	t=-3,002
	TBW – t2	36,50	3,92	35,90	33,50	39,35	p= <b>0,011</b>
Grupa 1	$\Delta$ TBW t2-t1	-3,87	8,63	-4,70	-6,80	1,20	t=-2,997
Grupa 2		4,21	5,05	3,60	0,10	7,50	p= <b>0,006</b>

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; TBW – ukupna telesna voda;

U tabeli 57 vidimo da je grupa 1 pokazala pad TBW ( $-3,87 \pm 8,63$ ), dok je grupa 2 imala značajno povećanje ( $4,21 \pm 5,05$ ;  $p=0,006$ ), što ukazuje na suprotne smerove promene tokom praćenog perioda.

U tabeli 58 su prikazane vrednosti MAP za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme. Nije dokazana statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima.

**Tabela 58. Vrednosti MAP kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
MAP (mmHg) – t1		97,67	11,12	97,00	90,00	103,00	t=1,030
MAP (mmHg) – t2		100,67	14,84	100,00	90,00	110,00	p=0,311
Grupa 1	MAP (mmHg) – t1	97,59	13,78	97,00	87,00	108,50	t=-0,263
	MAP (mmHg) – t2	98,82	18,52	96,70	83,15	113,00	p=0,796
Grupa 2	MAP (mmHg) – t1	97,77	6,77	100,00	92,50	103,00	t=-1,885
	MAP (mmHg) – t2	103,08	7,99	101,70	97,50	110,00	p=0,084
Grupa 1	$\Delta$ MAP t2-t1	1,23	19,39	-4,00	-11,65	11,50	t=-0,687
Grupa 2		5,31	10,15	3,00	-0,65	12,50	p=0,498

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; MAP – srednji arterijski pritisak;

Deskriptivna statistika vrednosti sistolnog krvnog pritiska za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme je prikazana na tabeli 59.

**Tabela 59. Vrednosti SBP kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
SBP (mmHg) – t1		133,83	16,06	130,00	125,00	140,00	t=1,175
SBP (mmHg) – t2		138,67	19,87	140,00	130,00	150,00	p=0,250
Grupa 1	SBP (mmHg) – t1	135,29	19,64	130,00	120,00	150,00	Z=-0,285
	SBP (mmHg) – t2	135,29	24,59	135,00	110,00	160,00	p=0,775
Grupa 2	SBP (mmHg) – t1	131,92	10,11	130,00	127,50	140,00	t=-2,728
	SBP (mmHg) – t2	143,08	10,52	140,00	137,50	150,00	p= <b>0,018</b>
Grupa 1	$\Delta$ SBP t2-t1	00,00	26,46	-10,00	-20,00	17,50	t=-1,466
Grupa 2		11,15	14,74	10,00	00,00	17,50	p=0,155

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; SBP – sistolni krvni pritisak;

Iz tabele se vidi da postoji statistički značajna razlika u grupi 2 bolesnika u vrednostima SBP između dva perioda praćenja ( $131,92 \pm 10,11$  mmHg vs,  $143,08 \pm 10,52$  mmHg,  $t=-2,728$ ,  $p=0,018$ ). Između ostalih parametara nema statistički značajne razlike.

U tabeli 60 su prikazane vrednosti dijastolnog krvnog pritiska za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme. Nije dokazana statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima.

**Tabela 60. Vrednosti DBP kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
DBP (mmHg) – t1		79,67	9,73	80,00	70,00	85,00	$t=0,939$
DBP (mmHg) – t2		81,83	11,18	80,00	70,00	90,00	$p=0,356$
Grupa 1	DBP (mmHg) – t1	78,82	11,66	80,00	70,00	85,00	$t=-0,591$
	DBP (mmHg) – t2	80,88	13,14	80,00	70,00	92,50	$p=0,563$
Grupa 2	DBP (mmHg) – t1	80,77	6,72	80,00	77,50	87,50	$t=-0,790$
	DBP (mmHg) – t2	83,08	8,30	80,00	77,50	90,00	$p=0,445$
Grupa 1	$\Delta$ DBP t2-t1	2,06	14,36	0,00	-5,00	10,00	$t=-0,053$
Grupa 2		2,31	10,53	0,00	-2,50	10,00	$p=0,958$

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; DBP – dijastolni krvni pritisak;

Tokom ispitivanja su određivane vrednosti gubitka natrijumom urinom i dijalizatom, za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu tokom vremena. Rezultati su prikazani u tabelama 61, 62.

**Tabela 61. Vrednosti gubitka natrijuma urinom kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Na uklanjanje urin (mmol/dan) – t1		90,78	60,30	75,25	47,00	135,00	$t=0,465$
Na uklanjanje urin (mmol/dan) – t2		84,45	79,12	68,40	34,20	110,00	$p=0,646$
Grupa 1	Na uklanjanje urin (mmol/dan) – t1	105,59	65,99	96,00	65,70	137,30	$t=0,449$
	Na uklanjanje urin (mmol/l) – t2	97,17	98,48	76,80	31,80	149,25	$p=0,659$
Grupa 2	Na uklanjanje urin (mmol/dan) – t1	66,28	50,76	47,00	28,80	84,00	$Z=0,471$
	Na uklanjanje urin (mmol/dan) – t2	67,82	40,86	64,80	32,85	98,50	$p=0,638$
Grupa 1	$\Delta$ uklanjanja Na urinom t2-t1	-8,42	77,36	-6,00	-67,45	51,50	$t=-0,351$
Grupa 2		1,54	76,59	10,50	-37,80	49,30	$p=0,728$

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; Na – natrijum;

Iz tabele se vidi da nema značajne razlike u vrednostima ovih parametara.

**Tabela 62. Vrednosti gubitka natrijuma dijalizatom kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan) – t1		125,55	105,32	122,80	96,80	181,90	$t=1,641$
Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan) – t2		156,92	77,67	154,60	101,00	205,50	$p=0,112$
Grupa 1	Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)-t1	94,62	107,81	116,00	44,40	162,90	$Z=2,107$
	Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)-t2	151,10	85,50	145,20	68,05	230,90	$p=0,035$
Grupa 2	Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)-t1	166,00	90,45	131,20	100,85	213,00	$t=1,537$
	Na uklanjanje dijalizat (mmol/dan)-t2	164,52	68,71	170,10	114,95	194,50	$p=0,136$
Grupa 1	$\Delta$ Na dijalizom t2-t1	56,48	111,79	39,50	-22,15	89,35	$t=1,641$
Grupa 2		-1,48	88,20	-20,10	-71,80	54,30	$p=0,112$

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; Na – natrijum;

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u grupi 1 između dva vremena merenja u vrednostima Na uklonjenog dijalizatom ( $94,62 \pm 107,81$  vs,  $151,10 \pm 85,50$  mmol/dan,  $Z=2,107$ ,  $p=0,035$ ). Ostali parametri nisu pokazali statističku značajnost.

U tabeli 63 su prikazane vrednosti ukupnog uklanjanja tečnosti (TFR) za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu kroz vreme. Nije dokazana statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima.

**Tabela 63. Vrednosti ukupnog gubitka tečnosti kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
TFR (ml/dan) – t1	2350,00	618,84	2305,00	1920,00	2800,00	t=0,750	
TFR (ml/dan) – t2	2242,17	610,03	2170,00	1800,00	2520,00	p=0,459	
Grupa 1	TFR (ml/dan) – t1	2395,59	613,93	2500,00	1955,00	2800,00	t=1,000
	TFR (ml/dan) – t2	2206,18	533,23	2150,00	1772,00	2457,00	p=0,332
Grupa 2	TFR (ml/dan) – t1	2290,38	645,09	2300,00	1850,00	2750,00	Z=0,157
	TFR t2	2289,23	707,23	2230,00	1700,00	2715,00	p=0,875
Grupa 1	$\Delta$ TFR t2-t1	-189,41	781,20	-100,00	-795,00	425,00	t=-0,643
Grupa 2		-1,15	813,44	60,00	-455,00	550,00	p=0,526

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; TFR – ukupan gubitak tečnosti;

Statistički značajne razlike nisu dokazane za vrednosti UF i RD za dati period praćenja (tabele 64, 65).

**Tabela 64. Vrednosti ultrafiltracije kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
UF (ml/dan) – t1	1071,33	544,28	1020,00	650,00	1250,00	t=0,894	
UF (ml/dan) – t2	1155,50	529,09	1207,50	800,00	1600,00	p=0,379	
Grupa 1	UF (ml/dan) – t1	930,29	380,72	1000,00	562,50	1225,00	Z=0,947
	UF (ml/dan) – t2	1044,41	578,36	1100,00	550,00	1472,00	p=0,344
Grupa 2	UF (ml/dan) – t1	1255,77	676,48	1040,00	800,00	1532,50	Z=0,118
	UF (ml/dan) – t2	1300,77	436,09	1300,00	1085,00	1600,00	p=0,906
Grupa 1	$\Delta$ UF t2-t1	114,12	500,23	50,00	-325,00	592,50	t=0,358
Grupa 2		45,00	553,51	0,00	-332,50	640,00	p=0,723

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; UF – ultrafiltracija;

**Tabela 65. Vrednosti rezidualne diureze kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
RD (ml/dan) – t1	1285,33	657,14	1375,00	800,00	1600,00	t=1,279	
RD (ml/dan) – t2	1083,33	735,36	1050,00	500,00	1500,00	p=0,211	
Grupa 1	RD (ml/dan) – t1	1477,06	704,86	1500,00	1000,00	1830,00	Z=-0,938
	RD (ml/dan) – t2	1161,76	902,17	1200,00	475,00	1650,00	p=0,348
Grupa 2	RD (ml/dan) – t1	1034,61	510,87	1000,00	450,00	1525,00	Z=-0,045
	RD (ml/dan) – t2	980,77	448,86	1000,00	550,00	1350,00	p=0,964
Grupa 1	$\Delta$ RD	-315,29	943,42	-160,00	-925,00	350,00	t=-0,816
Grupa 2		-53,85	761,16	0,00	-600,00	500,00	p=0,422

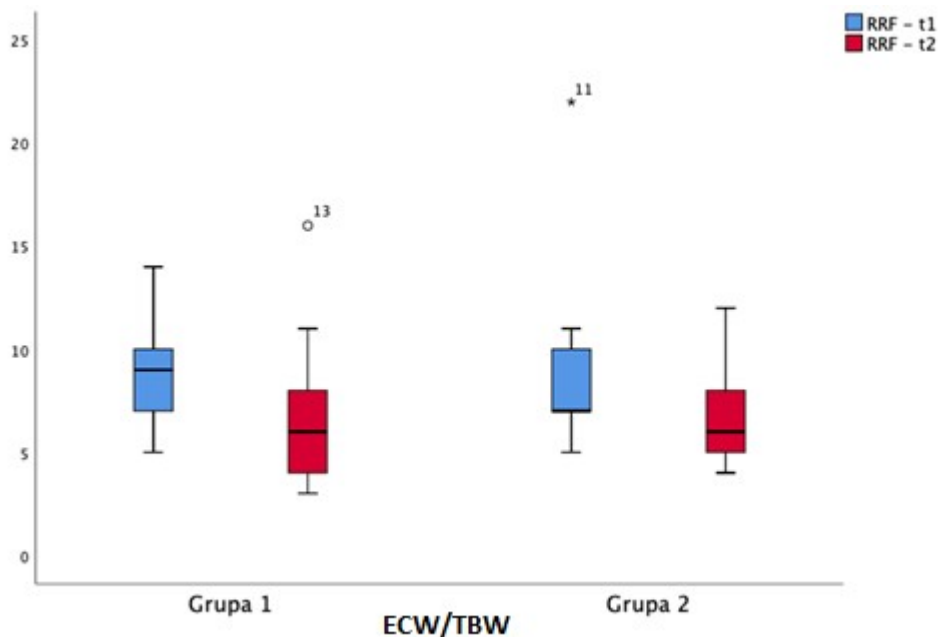
$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; RD – rezidualna diureza;

Ispitujući vrednosti rezidualne renalne funkcije, dokazana je statistički značajna razlika između vrednosti RRF između dva perioda merenja što je utvrđeno t testom za vezane uzorke ( $8,87 \pm 3,36$  vs,  $6,73 \pm 3,14$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $t=4,118$ ,  $p<0,001$ ). Vidljivo je da su vrednosti RRF značajno manje posle godinu dana. Istim testom je utvrđena statistički značajna razlika u grupi 1 bolesnika ( $8,82 \pm 2,38$  vs,  $6,53 \pm 3,41$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $t=3,490$ ,  $p=0,003$ ) gde su vrednosti RRF u prvom periodu merenja veći u odnosu na one posle godinu dana, ali i kod druge grupe bolesnika ( $8,92 \pm 4,44$  vs,  $7,00 \pm 2,86$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $t=2,241$ ,  $p=0,045$ ). T testom za nezavisne uzorke je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između promena RRF u odnosu na ispitivane grupe ( $t=-0,350$ ,  $p=0,7299$ ) (tabela 66, grafikon 14).

**Tabela 66. Vrednosti rezidualne renalne funkcije kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
RRF (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) – t1		8,87	3,36	8,00	7,00	10,00	$t=4,118$
RRF (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) – t2		6,73	3,14	6,00	4,00	8,00	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
Grupa 1	RRF – t1	8,82	2,38	9,00	7,00	10,50	$t=3,490$
	RRF – t2	6,53	3,41	6,00	4,00	8,50	<b><math>p=0,003</math></b>
Grupa 2	RRF – t1	8,92	4,44	7,00	6,50	10,50	$t=2,241$
	RRF – t2	7,00	2,86	6,00	4,50	9,00	<b><math>p=0,045</math></b>
Grupa 1	$\Delta$ RRF	-2,29	2,71	-2,00	-4,00	-1,00	$t=-0,350$
Grupa 2	t2-t1	-1,92	3,09	-1,00	-4,00	0,50	$p=0,729$

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; RRF – rezidualna renalna funkcija;



**Grafikon 14. Vrednosti rezidualne renalne funkcije kroz period praćenja**

Tokom ispitivanja su određivane vrednosti hemoglobina, sedimentacije, C-reaktivnog proteina, glukoze i uree, za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu tokom vremena. Nisu pronađene značajne razlike u vrednostima ovih parametara. Rezultati su prikazani u tabelama 67 – 72.

**Tabela 67. Vrednosti hemoglobina kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
Hgb (g/l) – t1	104,90	12,02	103,00	96,00	114,00	t=1,537	
Hgb (g/l) – t2	100,93	10,94	101,00	94,00	107,00	p=0,135	
Grupa 1	Hgb (g/l) – t1	102,29	11,24	103,00	94,00	106,50	t=0,343
	Hgb (g/l) – t2	101,18	10,92	100,00	93,00	110,00	p=0,736
Grupa 2	Hgb (g/l) – t1	108,31	12,58	109,00	95,50	119,50	t=1,887
	Hgb (g/l) – t2	100,61	11,40	102,00	95,50	106,50	p=0,084
Grupa 1	$\Delta$ Hgb t2-t1	-1,12	13,42	2,00	-7,50	8,00	t=1,276
Grupa 2		-7,69	14,70	-5,00	-19,00	3,50	p=0,212

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; Hgb – hemoglobin;

**Tabela 68. Vrednosti sedimentacije kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
SE (mm/h) – t1	74,30	32,46	79,00	50,00	100,00	t=1,507	
SE (mm/h) – t2	82,97	32,19	90,00	56,00	110,00	p=0,143	
Grupa 1	SE – t1	75,23	32,00	62,00	50,00	105,00	Z=0,881
	SE – t2	86,23	32,83	90,00	60,00	112,50	p=0,378
Grupa 2	SE – t1	73,08	34,33	82,00	43,00	91,00	Z=0,699
	SE – t2	78,69	32,13	84,00	45,00	112,50	p=0,484
Grupa 1	$\Delta$ SE 12-3	11,00	35,22	0,00	-16,50	27,50	t=0,458
Grupa 2		5,61	26,95	4,00	-11,00	28,00	p=0,651

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; SE – sedimentacija;

**Tabela 69. Vrednosti CRP kroz period praćenja**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati	
CRP (mg/l) – t1	14,22	14,22	6,25	1,50	12,00	t=0,747	
CRP (mg/l) – t2	11,14	11,14	4,50	2,10	8,30	p=0,461	
Grupa 1	CRP – t1	13,12	17,84	5,90	1,25	13,40	Z=0,142
	CRP – t2	12,45	13,69	7,40	2,05	18,40	p=0,887
Grupa 2	CRP – t1	8,03	6,94	6,60	1,10	14,00	Z=-1,572
	CRP – t2	4,26	2,97	3,80	2,15	4,90	p=0,116
Grupa 1	$\Delta$ CRP t2-t1	-0,67	18,73	0,30	-6,50	5,20	t=0,563
Grupa 2		-3,78	7,39	-4,20	-9,70	2,60	p=0,578

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; CRP – C reaktivni protein;

**Tabela 70. Vrednosti fibrinogena kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Fibrinogen (g/l) – t1		5,28	1,07	5,25	4,40	5,90	t=0,766
Fibrinogen (g/l) – t2		5,10	1,02	5,10	4,50	5,60	p=0,450
Grupa 1	Fibrinogen (g/l) – t1	5,51	1,07	5,40	4,95	6,00	t=0,286
	Fibrinogen (g/l) – t2	5,41	1,15	5,20	4,60	5,85	p=0,889
Grupa 2	Fibrinogen (g/l) – t1	4,99	1,04	5,00	4,00	5,80	Z=-0,982
	Fibrinogen (g/l) – t2	4,70	0,67	4,70	4,10	5,35	p=0,326
Grupa 1	$\Delta$ fibrinogen t2-t1	-0,11	1,53	-0,40	-0,80	0,10	t=0,346
Grupa 2		-0,27	0,85	-0,10	-0,85	0,35	p=0,732

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

**Tabela 71. Vrednosti glukoze u krvi kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P75	Rezultati
Glukoza (mmol/l) – t1		5,39	1,38	4,95	4,60	6,20	t=0,583
Glukoza (mmol/l) – t2		5,60	1,73	5,00	4,50	6,50	p=0,564
Grupa 1	Glukoza – t1	5,31	1,31	5,00	4,65	5,85	t=-0,426
	Glukoza – t2	5,51	1,66	5,00	4,25	6,60	p=0,676
Grupa 2	Glukoza – t1	5,51	1,51	4,80	4,35	7,20	Z=-0,510
	Glukoza – t2	5,72	1,89	5,00	4,55	6,40	p=0,610
Grupa 1	$\Delta$ Glukoza t2-t1	0,21	1,99	-0,20	-0,80	0,60	t=-0,013
Grupa 2		-0,21	2,03	-0,10	-0,65	0,30	p=0,990

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

**Tabela 72. Vrednosti uree u krvi kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Urea (mmol/l) – t1		18,72	6,67	16,30	13,50	22,20	t=0,197
Urea (mmol/l) – t2		18,49	5,07	18,35	15,10	20,70	p=0,845
Grupa 1	Urea – t1	20,09	7,66	17,80	15,30	24,15	t=0,121
	Urea – t2	19,85	4,81	20,30	15,50	23,95	p=0,905
Grupa 2	Urea – t1	16,94	4,81	16,00	13,40	21,60	t=0,223
	Urea – t2	16,71	5,01	16,70	12,95	19,10	p=0,827
Grupa 1	$\Delta$ urea 12-3	-0,23	8,02	1,40	-3,30	5,70	t=-0,005
Grupa 2		-0,22	3,61	-0,40	-3,30	2,95	p=0,996

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

Deskriptivna statistika vrednosti kreatinina u krvi za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu vrednosti kreatinina u krvi prikazana je u tabeli 73. U tabeli se vidi da postoji značajna razlika u vrednostima kreatinina u dva vremena praćenja ( $565,33 \pm 135,95$  vs.  $741,17 \pm 254,00$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $t=4,559$ ,  $p<0,001$ ), kako u grupi 1 ( $572,53 \pm 136,12$  vs.  $804,65 \pm 272,54$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $Z=3,195$ ,  $p=0,001$ ) gde postoje veće vrednosti kreatinina u krvi posle godinu dana lečenja, tako i u grupi 2 bolesnika ( $552,92 \pm 140,68$  vs.  $658,15 \pm 203,74$   $\mu\text{mol/l}$   $t=-2,410$ ,  $p=0,033$ ). Iako je ta razlika manja, T testom za nezavisne uzorke je utvrđeno da ne postoji statistička značajnost promene vrednosti kreatinina u odnosu na status hidracije ( $Z=-1,528$ ,  $p=0,127$ ).

**Tabela 73. Vrednosti kreatinina u krvi kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) – t1		565,33	135,95	560,00	475,00	656,00	t=4,559
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) – t2		741,17	254,00	731,50	530,00	876,00	<b>p&lt;0,001</b>
Grupa 1	Kreatinin – t1	572,53	136,12	550,00	483,00	620,00	Z=3,195
	Kreatinin – t2	804,65	272,54	750,00	591,50	972,50	<b>p=0,001</b>
Grupa 2	Kreatinin – t1	555,92	140,68	572,00	401,50	667,00	t=-2,410
	Kreatinin – t2	658,15	203,74	674,00	518,00	822,00	<b>p=0,033</b>
Grupa 1	$\Delta$ kreatinina t2-t1	232,12	235,76	200,00	42,00	383,50	Z=-1,528
Grupa 2		102,23	152,95	84,00	-27,50	234,00	p=0,127

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

Tokom ispitivanja su određivane vrednosti ukupnih proteina, albumina i PTH, za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu tokom vremena. Nisu pronađene značajne razlike u vrednostima ovih parametara. Rezultati su prikazani u tabelama 74, 75 i 76.

**Tabela 74. Vrednosti ukupnih proteina kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Ukupni proteini (g/l) – t1		62,73	7,66	62,00	56,00	67,00	t=1,208
Ukupni proteini (g/l) – t2		64,17	5,60	64,50	60,00	67,00	p=0,237
Grupa 1	Ukupni proteini – t1	63,59	7,38	65,00	56,00	68,50	t=-0,160
	Ukupni proteini – t2	63,82	4,90	64,00	59,50	67,00	p=0,875
Grupa 2	Ukupni proteini – t1	61,61	8,16	59,00	56,50	63,00	t=-1,559
	Ukupni proteini – t2	64,61	6,58	66,00	59,00	69,00	p=0,145
Grupa 1	$\Delta$ ukupnih proteina t2-t1	0,23	6,08	0,00	-4,00	5,00	t=-1,161
Grupa 2		3,00	6,94	0,00	-2,00	10,00	p=0,255

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

**Tabela 75. Vrednosti albumina kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Albumini (g/l) – t1		35,80	4,74	36,00	32,00	39,00	t=1,678
Albumini (g/l) – t2		37,17	4,20	38,00	35,00	40,00	p=0,104
Grupa 1	Albumini – t1	36,65	4,78	37,00	33,50	40,50	t=-0,445
	Albumini – t2	37,12	3,64	38,00	34,50	40,00	p=0,662
Grupa 2	Albumini – t1	34,69	4,63	34,00	31,00	38,00	Z=1,653
	Albumini – t2	37,23	5,00	38,00	33,00	41,00	p=0,098
Grupa 1	$\Delta$ albumini t2-t1	0,47	4,36	1,00	-2,00	2,50	t=-1,272
Grupa 2		2,54	4,48	1,00	-1,50	7,50	p=0,214

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

**Tabela 76. Vrednosti nivoa PTH kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
PTH (pg/ml) – t1		394,57	223,38	341,50	245,00	440,00	t=1,299
PTH (pg/ml) – t2		432,63	219,95	399,00	262,00	542,00	p=0,204
Grupa 1	PTH – t1	402,59	223,04	348,00	242,00	449,00	t=-0,923
	PTH – t2	441,06	217,10	395,00	285,50	554,00	p=0,370
Grupa 2	PTH – t1	384,04	232,47	335,00	224,00	449,50	t=-0,895
	PTH – t2	421,61	232,02	417,00	216,50	544,00	p=0,389
Grupa 1	$\Delta$ PTH t2–	38,47	171,80	22,00	-31,50	186,00	t=0,015
Grupa 2	t1	37,54	151,31	0,00	-36,00	111,50	p=0,988

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; PTH – paratireoidni hormon;

Ispitivana je adekvatnost dijalize u vidu određivanja i praćenja vrednosti Kt/V i nedeljnog CCr. Rezultati povezani sa Kt/V su prikazani na tabeli 77. Postoji razlika u vrednosti Kt/V u t1 i t2 periodu praćenja ( $2,78 \pm 0,59$  vs.  $2,44 \pm 0,52$ ,  $t=3,392$ ,  $p=0,002$ ). Testiranjem parametara u odnosu na grupe je takođe nađena značajna razlika vrednosti Kt/V u grupi 1 ispitivanih bolesnika ( $2,88 \pm 0,65$  vs.  $2,38 \pm 0,59$ ,  $t=3,771$ ,  $p=0,002$ ).

**Tabela 77. Vrednosti Kt/V kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Kt/V – t1		2,78	0,59	2,75	2,30	3,12	t=3,392
Kt/V – t2		2,44	0,52	2,45	2,00	2,75	<b>p=0,002</b>
Grupa 1	Kt/V – t1	2,88	0,65	2,80	2,40	3,20	t=3,771
	Kt/V – t2	2,38	0,59	2,30	1,90	2,85	<b>p=0,002</b>
Grupa 2	Kt/V – t1	2,65	0,48	2,70	2,30	2,95	t=0,955
	Kt/V – t2	2,51	0,41	2,50	2,25	2,80	p=0,359
Grupa 1	$\Delta$ Kt/V t2–t1	-0,49	0,54	-0,50	-0,75	-0,05	t=-1,893
Grupa 2		-0,13	0,49	0,00	-0,55	0,25	p=0,069

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija;

Analizirajući vrednosti nedeljnog klirensa kreatinina (tabela 78), vidi se da postoji razlika u t1 i t2 periodu praćenja ( $100,69 \pm 30,42$  vs.  $85,55 \pm 24,93$  L/1,73m<sup>2</sup>/ned.,  $t=2,965$ ,  $p=0,006$ ). Testiranjem parametara u odnosu na grupe je takođe nađena značajna razlika vrednosti u grupi 1 ( $109,13 \pm 31,43$  vs.  $82,98 \pm 28,52$  L/1,73m<sup>2</sup>/ned.,  $Z=-3,243$ ,  $p=0,001$ ). Takođe, promena vrednosti nedeljnog CCr u periodu praćenja je statistički značajna ( $t=-2,727$ ,  $p=0,011$ ).

**Tabela 78. Vrednosti nedeljnog CCr kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Ned. CCr – t1		100,69	30,42	101,30	72,07	119,55	t=2,965
Ned. CCr – t2		85,55	24,93	83,50	61,80	104,10	<b>p=0,006</b>
Grupa 1	Ned. CCr – t1	109,13	31,43	102,00	83,65	133,10	Z=-3,243
	Ned. CCr – t2	82,98	28,52	81,30	57,50	107,60	<b>p=0,001</b>
Grupa 2	Ned. CCr – t1	89,65	26,20	91,10	64,65	115,55	Z=-0,267
	Ned. CCr – t2	88,91	19,90	90,90	71,70	103,60	p=0,790
Grupa 1	$\Delta$ Ned. CCr t2–t1	-26,15	25,49	-21,00	-40,60	-6,85	t=-2,727
Grupa 2		-0,74	25,03	-4,10	-18,85	15,65	<b>p=0,011</b>

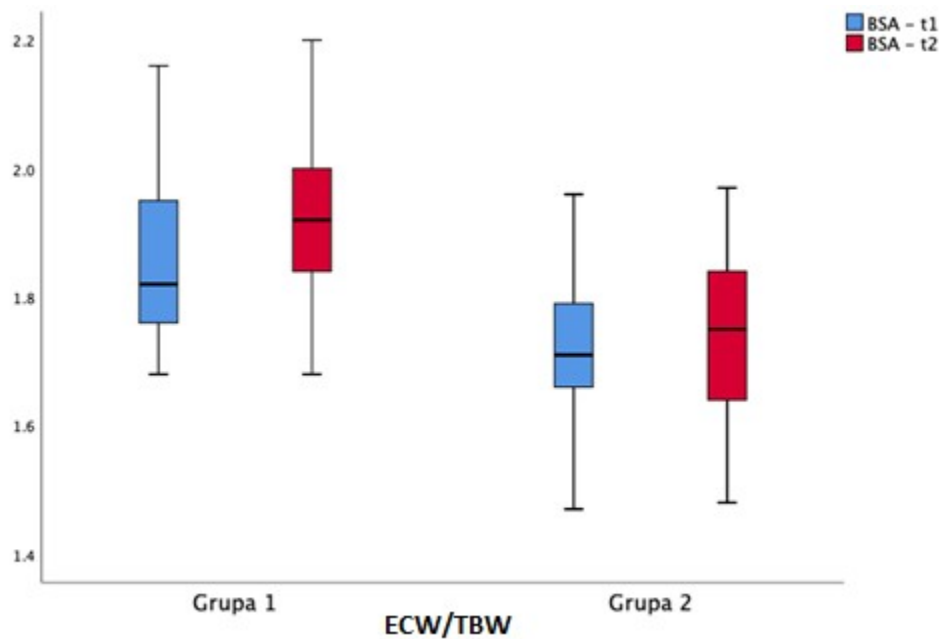
$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; ned.CCr – nedeljni klirens kreatinina;

U tabeli 79 i grafikonu 15 su prikazani su rezultati vezani za vrednosti BSA. Postoji statistički značajna razlika u oba perioda praćenja što je utvrđeno T testom za vezane uzorke ( $1,80 \pm 0,16$  vs.  $1,85 \pm 0,16$ ,  $t=4,625$ ,  $p<0,001$ ). T testom za vezane uzorke i Wilcoxonovim testom za neparametarske uzorke utvrđena je statistički značajna razlika vrednosti BSA u dva perioda praćenja, kod obe grupe bolesnika ( $t=-3,540$ ,  $p=0,003$  ;  $Z=2,477$ ,  $p=0,013$ ). T testom za nezavisne uzorke je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između promena vrednosti BSA u odnosu na status hidracije.

**Tabela 79. Vrednosti BSA kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
BSA ( $m^2$ ) – t1		1,80	0,16	1,79	1,71	1,91	$t=4,625$
BSA ( $m^2$ ) – t2		1,85	0,16	1,84	1,75	1,95	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
Grupa 1	BSA – t1	1,87	0,14	1,82	1,75	1,98	$t=-3,540$
	BSA – t2	1,92	0,13	1,92	1,83	2,01	<b><math>p=0,003</math></b>
Grupa 2	BSA – t1	1,72	0,14	1,71	1,63	1,83	$Z=2,477$
	BSA – t2	1,75	0,15	1,75	1,63	1,87	<b><math>p=0,013</math></b>
Grupa 1	$\Delta BSA$ t2–t1	0,05	0,06	0,04	0,02	0,07	$t=0,817$
Grupa 2		0,04	0,04	0,03	0,00	0,07	$p=0,421$

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; BSA – površina tela;



**Grafikon 15. Vrednost BSA kroz period praćenja**

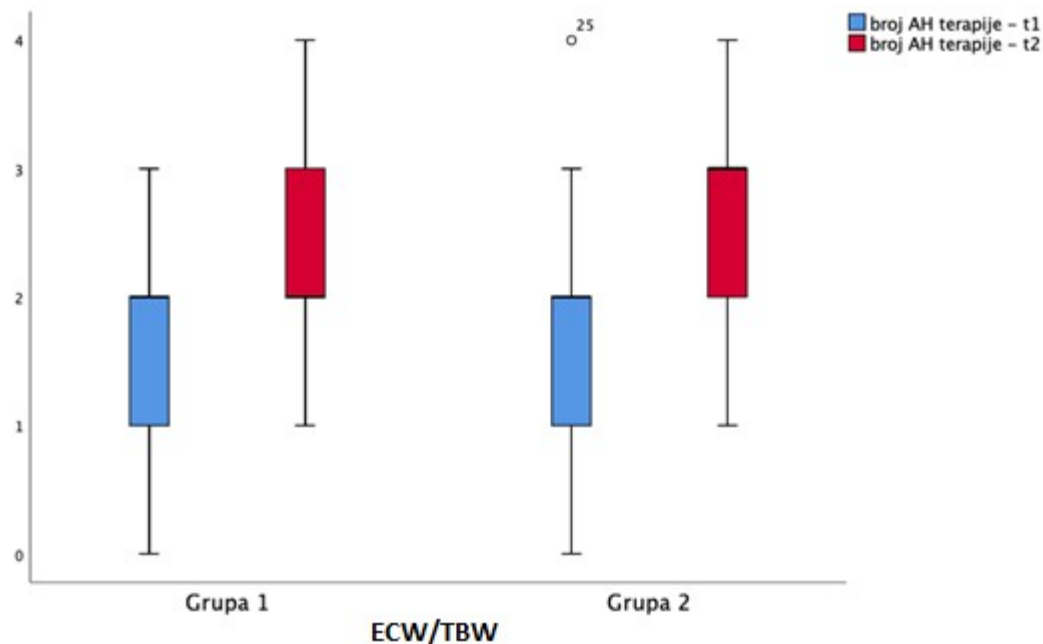
Deskriptivna statistika broja antihipertenzivnih lekova za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu broja antihipertenziva prikazana je u tabeli 80 i grafikonu 16.

**Tabela 80. Broj antihipertenzivne terapije kroz period praćenja**

		$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
Broj AHT – t1		1,67	0,96	2,00	1,00	2,00	t=-3,525
Broj AHT – t2		2,37	0,89	2,00	2,00	3,00	<b>p=0,001</b>
Grupa 1	Broj AHT – t1	1,65	0,86	2,00	1,00	2,00	t=-2,582
	Broj AHT – t2	2,23	0,83	2,00	2,00	3,00	<b>p=0,020</b>
Grupa 2	Broj AHT – t1	1,69	1,11	2,00	1,00	2,00	t=-2,382
	Broj AHT – t2	2,54	0,97	3,00	2,00	3,00	<b>p=0,035</b>
Grupa 1	$\Delta$ u broju AHT t2-t1	0,59	0,94	0,00	0,00	1,00	t=-0,637
Grupa 2		0,85	1,23	0,00	0,00	2,00	p=0,529

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; AHT – antihipertenzivna terapija;

U tabeli se vidi statistički značajna razlika između broja antihipertenziva između dva perioda merenja što je utvrđeno T testom za vezane uzorke (t=-3,525, p=0,001). Daljim testiranjem utvrđena je statistička značajnost u broju antihipertenziva kod grupe 1 bolesnika (t=-2,582, p=0,020), gde ista postoji i u grupi 2 (t=-2,382, p=0,035). T testom za nezavisne uzorke je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između promena broja antihipertenziva.



**Grafikon 16. Broj antihipertenzivne terapije kroz period praćenja**

#### 4.9. Analiza ispitivanih parametara u odnosu na kardiovaskularni događaj posle 12 meseci

Analizirani su parametri analize bioimpedance, vrednosti natriuretskih peptida i dijametra ICV u odnosu na kardiovaskularni događaj posle 12 meseci i u narednim tabelama prikazana je deskriptivna statistika parametara sa rezultatom testiranja.

U tabeli 81 je prikazana statistika vrednosti LVMi u vremenu praćenja t1 i t2. Postoji statistički značajna razlika između LVMi u t1 i t2, kao i između dve posmatrane grupe onih sa ili bez KV događaja posle 12 meseci. Fisherovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između promena vrednosti LVMi u odnosu na posmatrane grupe.

**Tabela 81. Podgrupe LVMi u periodu t1 i t2, u odnosu na kardiovaskularni događaj**

		LVMi t2				p vrednost
		Normalan	blago do umereno abnormalan	ozbiljno abnormalan	Total	
LVMi t1	Normalan	12	2	0	14	<b>0,001</b>
	blago do umereno abn.	6	3	3	12	
	ozbiljno abn.	0	0	4	4	
KVD Da mesec	LVMi 12 Normalan	2		0	2	<b>0,029</b>
	blago do umereno abn.	2		0	2	
	ozbiljno abn.	0		3	3	
KVD Ne mesec	LVMi 12 Normalan	10	2	0	12	<b>0,044</b>
	blago do umereno abn.	4	3	3	10	
	ozbiljno abn.	0	0	1	1	

LVMi – indeks mase leve komore; KVD – kardiovaskularni događaj;

U tabelama 82 i 83 su prikazane vrednosti ECW/TBW, kao i ECW u oba perioda praćenja i u odnosu na KV događaj posle 12 meseci. Nisu potvrđene statistički značajne razlike.

**Tabela 82. Vrednosti ECW/TBW u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

		$\bar{X}$	SD	Med	P25	P 75	Rezultati
ECW/TBW – t1		0,39	0,01	0,39	0,39	0,40	t=-0,955
ECW/TBW – t2		0,39	0,01	0,39	0,39	0,39	p=0,348
KVD ne	ECW/TBW – t1	0,39	0,01	0,39	0,39	0,40	t=-0,347
	ECW/TBW – t2	0,39	0,01	0,39	0,39	0,40	p=0,732
KVD da	ECW/TBW – t1	0,39	0,02	0,39	0,39	0,39	t=-0,890
	ECW/TBW – t2	0,39	0,01	0,39	0,39	0,39	p=0,403
KVD ne	$\Delta$ ECW/TBW t2-t1	0,00	0,01	0,00	-0,01	0,01	t=-1,184
KVD da		0,01	0,02	0,00	0,00	0,02	p=0,246

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; KVD – kardiovaskularni događaj; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna voda;

KVD – kardiovaskularni događaj;

**Tabela 83. Vrednosti ECW u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

		$\bar{X}$	SD	Med	P25	P 75	Rezultati
ECW – t1		14,44	2,38	14,10	13,00	15,30	t=0,081
ECW – t2		14,39	2,25	13,95	12,70	15,30	p=0,936
KVD ne	ECW – t1	14,35	2,67	13,80	12,35	16,02	t=0,589
	ECW – t2	13,97	2,67	13,80	12,35	15,12	p=0,562
KVD da	ECW – t1	14,67	1,39	14,60	13,62	15,12	t=-0,745
	ECW – t2	15,56	3,09	14,95	12,90	18,30	p=0,481
KVD ne	$\Delta$ ECW/ECW t2-t1	-0,39	3,08	0,05	-2,00	1,70	t=-0,979
KVD da		0,89	3,37	-0,15	-1,90	3,50	p=0,336

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; KVD – kardiovaskularni događaj; ECW – ekstraćelijska voda; KVD – kardiovaskularni događaj;

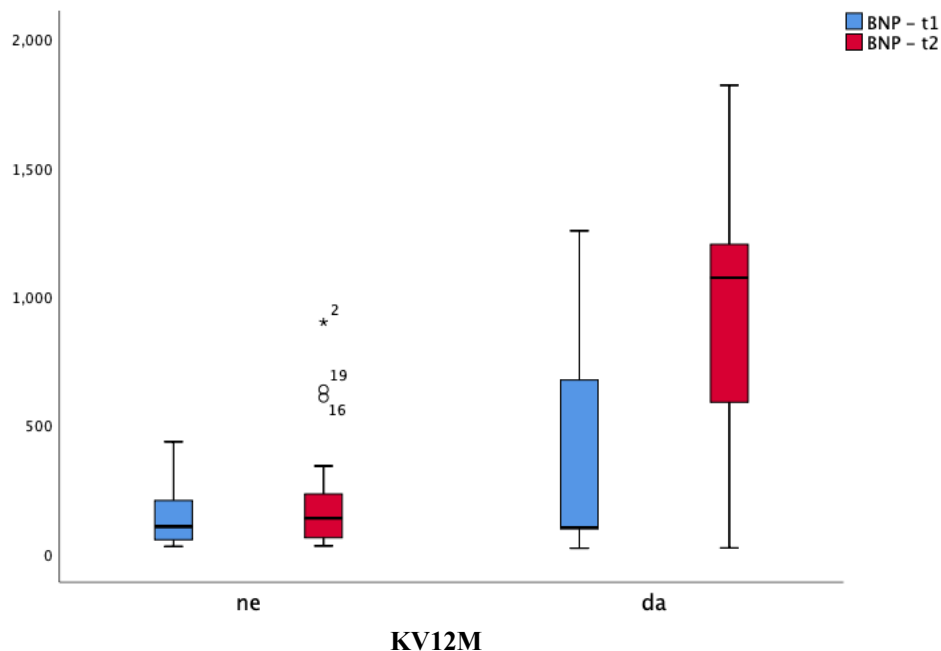
U tabeli 84 i grafikonu 17 je prikazana deskriptivna statistika vrednosti BNP oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci.

**Tabela 84. Vrednosti BNP u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

		$\bar{X}$	Med	P 25	P 75	SD	Rezultati
BNP (pg/ml) – t1		206,40	103,50	56,00	239,00	285,16	Z=2,509
BNP (pg/ml) – t2		375,89	163,00	66,00	606,60	457,38	<b>p=0,012</b>
ne	BNP – t1	142,26	105,00	52,00	209,00	111,80	Z=2,220
	BNP – t2	207,77	138,00	58,00	241,00	223,55	<b>p=0,026</b>
da	BNP – t1	417,14	102,00	93,00	1111,00	528,79	Z=1,521
	BNP – t2	928,29	1073,00	310,00	1255,00	602,93	p=0,128
ne	$\Delta$ BNP t2-t1	65,50	24,00	-11,00	96,00	133,39	MW=0,907
da	$\Delta$ BNP t2-t1	511,14	208,00	-38,00	1162,00	667,04	p=0,364

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; KVD – kardiovaskularni događaj; BNP – moždani natriuretski peptid; KVD – kardiovaskularni događaj;

Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da postoji razlika vrednosti BNP u periodu t1 i t2, sa većim vrednostima BNP na kraju praćenja u t2 što je utvrđeno Wilcoxonovim testom za neparametarske uzorke (206,40±103,50 vs. 375,89±163,00 pg/ml, Z=2,509, p=0,012), Značajna razlika postoji i u grupi bolesnika koji nisu imali kardiovaskularni događaj gde je utvrđena statistička značajnost korišćenjem Wilcoxonovog testa za neparametarske uzorke (Z=2,220, p=0,026). U grupi bolesnika sa KVD nije nađena razlika vrednosti BNP. Koristeći Mann-Whitney test utvrđeno je da nema statističke značajnosti između KV posle 12 meseci u odnosu na promenu BNP.



**Grafikon 17. Vrednosti BNP u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

U tabeli 85 je prikazana deskriptivna statistika odnosa vrednosti BNP i indeksa LVMi.

**Tabela 85. Odnos BNP i LVMi**

			$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati
LVMi	Normalan	BNP t1	125,64	85,96	104,50	56,00	204,00	$z=0,345$
		BNP t2	254,61	474,71	92,00	45,00	164,00	$p=0,730$
	blago do umereno abn.	BNP t1	139,42	128,23	96,00	47,50	205,00	$z=2,981$
		BNP t2	405,50	407,56	212,50	99,50	752,50	<b><math>p=0,003</math></b>
ozbiljno abn.	BNP t1	690,00	577,53	701,50	197,00	1183,00	$Z<0,001$	
	BNP t2	711,50	462,95	693,00	311,50	1111,50	$p=1,000$	

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; LVMi – indeks mase leve komore; BNP – moždani natriuretski peptid;

U navedenoj tabeli vidi se da postoji statistička značajnost vrednosti BNP u grupi bolesnika sa blagom do umerenom abnormalnošću LVMi što je dokazano korišćenjem Wilcoxon neparametarskog testa ( $139,42 \pm 128,23$  vs.  $405,50 \pm 407,53$  pg/ml,  $Z=2,981$ ,  $p=0,003$ ).

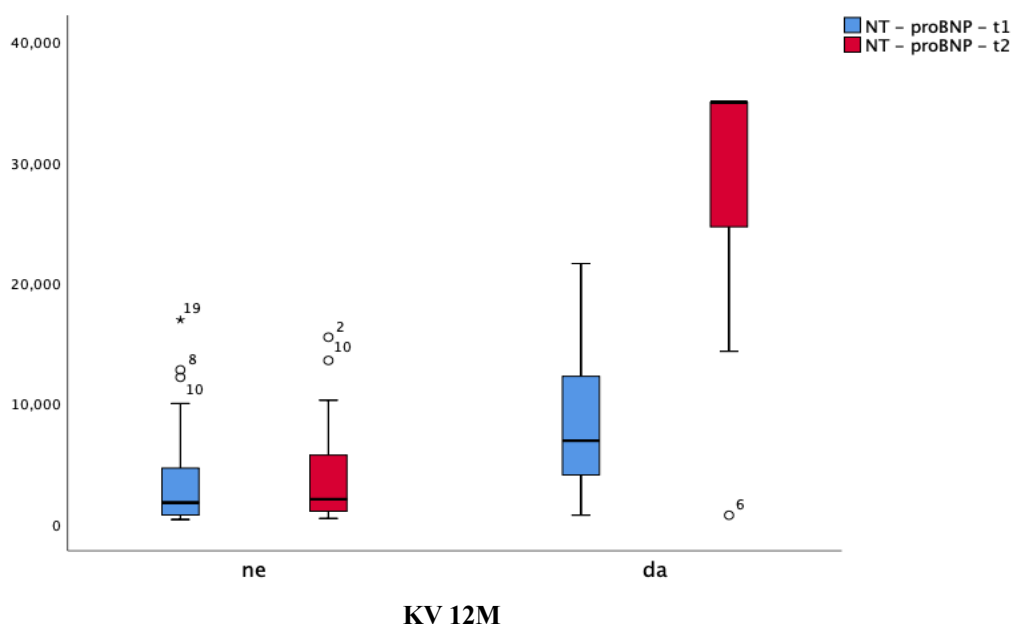
Dokazano je da postoji statistički dokazana razlika vrednosti NT-proBNP u različitim periodima praćenja, sa većim vrednostima na kraju praćenja u periodu t2 (tabela 86, grafikon 18), što je utvrđeno Wilcoxonovim testom za neparametarske uzorke ( $Z=2,437$ ,  $p=0,015$ ).

**Tabela 86. Vrednosti NT-pro-BNP u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P75	Rezultati
NT-proBNP (pg/ml) – t1	4801,41	5745,30	1919,50	761,00	6910,00	Z=2,437
NT-proBNP (pg/ml) – t2	9299,94	12450,73	2162,00	762,00	13570,00	<b>p=0,015</b>
ne NT-proBNP – t1	3571,54	4651,83	1738,00	726,00	3551,00	Z=1,034
ne NT-proBNP – t2	3867,31	4345,36	1924,00	733,20	5150,00	p=0,301
da NT-proBNP – t1	8842,43	7439,53	6910,00	3496,00	16134,00	Z=2,197
da NT-proBNP – t2	27150,00	13970,26	35000,00	14330,00	35000,00	<b>p=0,028</b>
ne $\Delta$ NT-proBNP	295,77	2,379,78	116,00	-214,00	1398,00	t=4,169
da t2-t1	18307,57	11355,68	18866,00	9682,00	28090,00	<b>p=0,006</b>

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; KVD – kardiovaskularni događaj; NT-pro-BNP – inaktivna forma moždanog natriuretskog peptide; KVD – kardiovaskularni događaj;

Značajna razlika postoji i u grupi bolesnika koji su imali kardiovaskularni događaj gde je utvrđena statistička značajnost korišćenjem Wilcoxonovog testa za neparametarske uzorke (Z=2,197, p=0,028). U grupi bolesnika bez KVD nije nađena razlika. Koristeći t test nezavisnih uzoraka utvrđeno je da postoji statistička značajnost između KV posle 12 meseci u odnosu na promenu NT-pro-BNP (t=4,169, p=0,006).



**Grafikon 18. Vrednosti NT-pro-BNP u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da nema statistički značajne razlike između dijametra IVC u t1 i t2 periodu praćenja, kao ni između dve posmatrane grupe onih sa ili bez KVD posle 12 meseci (tabela 87). Mann-Whitney-evim testom za neparametarske uzorke je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između promena vrednosti dijametra ICV u odnosu na posmatrane grupe.

**Tabela 87. Vrednosti dijametra IVC u oba perioda praćenja i u odnosu na KVD posle 12 meseci**

	$\bar{X}$	SD	Med	P 25	P 75	Rezultati testiranja
IVC (cm) – t1	1,59	0,46	1,55	1,20	1,80	Z=1,466
IVC (cm) – t2	1,69	0,33	1,70	1,40	1,90	p=0,143
ne IVC – t1	1,57	0,48	1,50	1,20	1,80	Z=0,976
ne IVC – t2	1,65	0,33	1,70	1,40	1,80	p=0,329
da IVC – t1	1,67	0,44	1,60	1,20	2,20	Z=1,261
da IVC – t2	1,84	0,31	1,90	1,80	2,10	p=0,207
ne $\Delta$ dijametra IVC t2–t1	0,08	0,38	0,00	-0,20	0,40	MW=68,500
da $\Delta$ dijametra IVC t2–t1	0,17	0,36	0,20	-0,10	0,50	p=0,554

$\bar{X}$  - aritmetička sredina, SD – standardna devijacija; KVD – kardiovaskularni događaj; IVC – dijametar donje šuplje vene; KVD – kardiovaskularni događaj;

U tabeli 88 je prikazana distribucija bolesnika po ispitivanim grupama u odnosu na ishod posle 12 meseci praćenja.

**Tabela 88. ECW/TBW grupe u odnosu na ishod posle 12 meseci**

Varijabla	Živ n (%)	Mrtav n (%)	Ukupno n (%)	p vrednost*
<b>ECW/TBW</b>				
Grupa 1	15 (88.2)	2 (11.8)	17 (100.0)	
Grupa 2	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100.0)	1.000
<b>Ukupno</b>	<b>27 (90.0)</b>	<b>3 (10.0)</b>	<b>30 (100.0)</b>	

\*Hi-kvadrat test; ECW – ekstraćelijska tečnost; TBW – ukupna telesna tečnost;

Iz tabele se vidi da je mnogo veći broj živih ispitanika (27) u odnosu na umrle, u obe grupe. Naime, 2 smrtna slučaja bilo je u grupi 1, dok je u grupi 2 bio 1 smrtni slučaj. Kao što je i očekivano, nema statističke značajnosti između grupa ( $p = 1,000$ ).

## 5. DISKUSIJA

Hipervolemija je jedan od glavnih uzroka mortaliteta u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i svaka od metoda koje je pravovremeno i tačno dijagnostikuju doprinosi boljem preživljavanju bolesnika. Ne postoji metoda za dijagnozu tkivne hipervolemije koja je precizna, senzitivna, specifična, neinvazivna, reproducibilna i ekonomski isplativa. Mali broj podataka u literaturi u ovoj oblasti govori o značajnom kliničkom problemu koji je teško rešiv u pogledu dizajniranja i izvođenja studije koja bi dala odgovor na rešenje gore navedenog problema. Doprinos našeg istraživanja se ogleda u testiranju metoda koje su markeri suficita telesne vode i određivanja njihovog uticaja na kratkoročno preživljavanje.

Ovo je sveobuhvatno istraživanje koje je pored testa metoda određivanja suficita telesne tečnosti, dalo uvid u proceni balansa natrijuma u organizmu. Takođe je dalo uvid u kardiovaskularne posledice u zavisnosti od volumnog statusa i procenu faktora koji dovode do kardiovaskularnih događaja kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom. Sveobuhvatnost je postignuta i procenom biohemijskih, nutritivnih i ostalih parametara.

Prvi deo istraživanja je obuhvatio 60 bolesnika koji su lečeni hroničnim režimom peritoneumske dijalize. Bili su podeljeni u dve grupe prema stanju volemije. Prvu grupu je činilo 30 bolesnika bez hipervolemije procenjeno metodom bioimpedance, a drugu 30 bolesnika sa hipervolemijom. Crepaldi i saradnici su dokazali da je 50% bolesnika sa znacima hipervolemije određeno BIA metodom (162), što se podudara i sa našim nalazima.

Populacije bolesnika u obe grupe se nisu statistički razlikovali po učestalosti polova. Takođe nije bilo statističke razlike prema starosti, osnovnom oboljenju, dužini trajanja dijalize, antropometrijskim karakteristikama – BMI, kao i prema kvalitetu i režimu dijalize. S obzirom da je dužina trajanja PD bila vremenski slična između dve grupe, izbegnuto je ispitivanje potencijalno neželjenog dejstva izlaganja glukozi pri primeni bioinkompatibilnih PD rastvora.

U grupi bolesnika sa hipervolemijom je bilo više bolesnika sa DSG 2 i 3, ali bez statistički značajne razlike. Takođe grupe se nisu statistički razlikovale prema vrednostima krvnog pritiska, eejkcione frakcije, parametrima inflamacije, kao i prema nekim laboratorijskim analizama (Hb, Hct, glc, lipidi, urea, kreatinin, ukupni proteini i paratireoidni hormon).

Drugi deo našeg istraživanja je obuhvatio praćenje 30 incidentnih bolesnika, koji predstavljaju stabilne bolesnike koji su uključeni posle tri meseca od započinjanja lečenja peritoneumskom dijalizom. Parametri su praćeni u jednogodišnjem periodu, a merenja su vršena u trećem (t1) i dvanaestom mesecu praćenja (t2). Kroz jednogodišnje vreme su praćene promene vrednosti natriuretskih peptida, dijametra donje šuplje vene, analize BIA, promene u vrednostima laboratorijskih analiza, promene u parametrima adekvatnosti peritoneumske dijalize, transportnih karakteristika peritoneuma, prateća terapija, kao i pojava glavnih kardio-vaskularnih neželjenih efekta i preživljavanje. Hipervolemija je na početku bila statistički više zastupljena kod žena, dok se s vremenom ta razlika gubi. Nije bilo razlike po pitanju dijagnoze, transportnih karakteristika, upotrebe diuretika ili postojanja edema pri pregledu.

U prvom delu našeg ispitivanja je potvrđeno da su bolesnici iz grupe sa hipervolemijom imali veći unos i soli i proteina. Dokazana je statistički značajna razlika između grupa bolesnika u odnosu na količinu unosa soli, dok u odnosu na unos proteina nije bilo značajnosti između grupa. Taj unos soli je bio znatno veći od preporučenog unosa kod bolesnika na režimu hroničnog lečenja PD (163), dok je unos proteina bio neadekvatan za nekog ko je na hroničnom program dijalize. U našem ispitivanju, umesto da povećaju unos proteina i smanjuju dodatni unos soli, naši ispitanici su prvenstveno jeli izuzetno slanu hranu. U tom smislu, strategija u kojoj se dijetalno ograničavanje unosa natrijuma i tečnosti započne što ranije, uz individualno prepisivanje režima PD, može da bude povezano sa adekvatnim rezultatima. Posebno treba naglasiti i adekvatno razgraničiti unos proteina od unosa soli. Stoga je neophodno da oni

što češće prolaze obuku u vezi sa navikama u ishrani i da se podstiču na vođenje dnevnika ishrane pored pripremanja kućnih obroka bez upotreba dodatne soli i prerađene hrane. Pored toga, neophodni su duži razgovori tokom poseta, kao i aktiviranje telemedicinskih poseta gde god je to moguće. Za kliničare povećan unos natrijuma predstavlja izazovan zadatak za optimalno lečenje. Sa jedne strane povećan unos soli se može shvatiti kao odlika nacionalne kuhinje, a sa druge strane je vrlo važna uloga zdravstvenog sistema da pronađe adekvatan način za optimalnu kontrolu unosa natrijuma uzevši u obzir postojanje hipervolemije kao potencijalno najnegativnijeg efekta prekomernog unosa. Međutim, postavlja se pitanje da li natrijum ima direktni toksični efekat, pored indirektnog dejstva, izazivanjem hipervolemije? I kako može da bude povezan sa razvojem komorbidnih stanja? Pre svega, značaj uklanjanja tečnosti u odsustvu tačnih informacija o unosu soli i tečnosti se dovodi u pitanje.

Raniji radovi (164) su pretpostavili moguću povezanost povećanog unosa soli i smanjene rezidualne renalne funkcije sa neželjenim razvojem hipertrofije leve komore. Štaviše, pokazalo se da nagomilavanje natrijuma u koži korelira sa hipertrofijom leve komore bez obzira na prethodno postojanje hipervolemije (165). Takođe se pokazalo da je viši sadržaj natrijuma u koži praćen povećanim inflamatornim parametrima u serumu, kao što su CRP i IL-6 (166). Iako je ovakva analiza unosa soli bliska i neobjektivnosti bolesnika, postoji mogućnost da se ona proceni preko određivanja ukupnog gubitka natrijuma kako urinom, tako i dijalizatom, kao što je već dokazano u prethodno objavljenim studijama (167,168). Međutim, na te dobijene vrednosti značajno mogu da utiču i preskripcija režima dijalize i upotreba diuretika.

Da bi se razumeli jasni razlozi postojanja jaza između unosa natrijuma i njegovog gubitka, neophodno je adekvatno voditi dnevnik unosa natrijuma (169), određivati gubitke urinom i dijalizom, uz dodatni gubitak znojenjem u uslovima visokih temperatura i vlažnosti vazduha. Takođe treba prilagoditi i razlike u skladu sa nacionalnim kulturnim nasleđem, dodatnim organizovanjem zdravstvenog sistema u smislu mogućeg angažovanja nutricioniste u svim centrima, čak i na nivou primarne zdravstvene zaštite. Na osnovu svih pobrojanih razloga, u Kini je kreiran adekvatan vodič i upitnik koji bi trebao da odgovori na sva prethodna pitanja (170).

U drugom delu ispitivanja je utvrđeno da grupa bolesnika sa hipervolemijom ima statistički značajno lošije regulisan sistolni krvni pritisak tokom perioda praćenja, tj. statistički značajno je povećan nakon godinu dana praćenja. Takva značajnost nije dokazana u grupi bolesnika bez hipervolemije. Naši dobijeni rezultati mogu da se objasne neadekvatnim unosom soli, kao i smanjenjem rezidualne renalne funkcije tokom vremena. Slični rezultati su dokazani i u nekim drugim radovima. Naime, koristeći Na<sup>23</sup>-MRI, dokazano je da je nagomilavanje natrijuma u koži povezano sa lošom regulacijom krvnog pritiska, koja se progresivno pogoršava kako opada rezidualna renalna funkcija (171). Ishrana sa većim unosom natrijuma je s vremenom trajanja dijalize povezana sa smanjenjem rezidualne renalne funkcije (172,173). Već je prethodno naveden značaj adekvatnog unosa natrijuma i korigovanja higijensko dijetetskog načina života. Sa druge strane, neophodno je naći optimalnu ravnotežu, jer je dokazano da i ekstremno nizak unos natrijuma može da bude povezan sa povećanim mortalitetom (173).

U našem ispitivanju je evidentno da je gubitak natrijuma urinom skoro dvostruko veći u grupi bolesnika bez hipervolemije, što potvrđuje statistička značajnost. Taj broj je takođe veći u istoj grupi analizirajući gubitak natrijuma i urinom i dijalizom, ali bez statističke značajnosti. Gubitak samo dijalizatom je veći kod grupe bolesnika sa hipervolemijom, ali bez statističke značajnosti. Stoga se forsiraju eksperimentalna istraživanja novih dijaliznih rastvora sa nižim koncentracijama natrijuma ili bimodalni rastvori, koji bi imali optimalni efekat na uklanjanje natrijuma nagomilanog u intersticijumu (174). Tu posebno treba voditi računa o potencijalnim neželjenim efektima, pre svega izražene hiponatremije ili rapidnog pada u vrednostima krvnog pritiska. Takođe, kao posledica može da nastane niži osmolaritet rastvora, tj. niži osmotski gradijent za ostvarivanje adekvatne ultrafiltracije. To

posledično implicira korišćenje glukoznih rastvora veće koncentracija, što je povezano sa pojavom neželjenih metaboličkih efekata, propadanja integriteta peritoneumske membrane i potencijalno povećanog kardiovaskularnog rizika.

Postizanje stanja euvolemije, za koje je od značaja u ovom delu uklanjanje natrijuma, upravo daje na značaju očuvanje rezidualne diureze. To naravno podrazumeva neophodnost postojanja praktičnih vodiča za PD bolesnike koji usmeravaju na različite metode za očuvanje bubrežne funkcije, kao što su kontrolisani unos soli, dobra kontrola krvnog pritiska, efekat blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), primena diuretika, nefrotoksičnih lekova, rastvora koji sadrže icodextrin, itd (175). Odavno je već poznat uticaj adekvatnog gubitka tečnosti i soli na bolje preživljavanje. Tako su početkom ovog veka Ates i saradnici (176) dokazali da su niže vrednosti ukupnog uklanjanja natrijuma za 10 mmol/24h/1,73 m<sup>2</sup>, kao i manje uklanjanje tečnosti za 100 ml/24h/1,73 m<sup>2</sup>, bili povezani sa porastom relativnog rizika smrtnog ishoda za 10%.

Wang i saradnici (177) su pronašli slične vrednosti krvnog pritiska kod CAPD i APD bolesnika, ali izraženiju hipertrofiju leve komore kod APD, šta se delimično pripisuje dnevnoj hipervolemiji kod ove metode zamene bubrežne funkcije. Ortega i saradnici (178) su pronašli veće vrednosti krvnog pritiska kod APD bolesnika u odnosu na CAPD, ali nisu bili u mogućnosti da nađu povezanost između neregulisanog krvnog pritiska i uklanjanja natrijuma. Takođe, povećan unos natrijuma može da utiče na inflamaciju. Dokazano je da je smanjen unos natrijuma povezan sa smanjenjem inflamatornim procesima, bez promena u vrednostima ECW (179, 180). Iz svega gore navedenog, ne sme se dozvoliti ignorisanje uklanjanja natrijuma u proceni kvaliteta dijalize.

U drugom delu ispitivanja je dokazano da postoji statistički značajna razlika u grupi bolesnika bez hipervolemije između dva vremena merenja u vrednosti natrijuma uklonjenog dijalizatom. Posmatrajući druge rezultate zabeleženo je da u toj grupi bolesnika se smanjuju i diureza i rezidualna renalna funkcija. To najpre podržava mišljenje da su ultrafiltracija i rezidualna diureza ravnopravni u održavanju balansa, tj. da sa vremenom i gubitkom rezidualne renalne funkcije apsolutni primat u kontroli volemije preuzima ostvarena ultrafiltracija. Generalno, ultrafiltracija se oduvek smatrala usko povezanom sa uklanjanjem natrijuma, što su mnoge studije i dokazale (181). Međutim, za postizanje većih ultrafiltracija je često potrebno da se koriste rastvori sa većom koncentracijom glukoze, koja stvojem krajnjim metabolitima razgradnje može da dovede do metaboličkih poremećaja i promena u funkcionalnosti integriteta peritoneumske membrane. Na uklanjanje natrijuma u mnogome doprinose režim PD, postojanja procesa „prosejavanja natrijuma“, transportne karakteristike peritoneuma, izvođenje adekvatnog PET testa, ali i metode kojima je taj gubitak natrijuma izračunat. Naime, dijalizat se veoma razlikuje od plazme po pitanju niskog pH, visoke koncentracije glukoze, različitim lokalnim produkcijama samog peritoneuma, kao i po tome da ove karakteristike peritoneuma mogu da se menjaju sa vremenom izmene. Naime, tokom izmene pH vrednost dijalizata raste uzrokujući vezivanje natrijuma za druge anjone, najčešće bikarbonate. Na taj način mogu da se dobiju drugačije vrednosti u odnosu na realne.

U prvom delu ispitivanja je utvrđena statistički značajno manja vrednost serumskih albumina u grupi bolesnika sa hipervolemijom. Posmatrajući zajedno sa vrednostima serumske uree, kreatinina i totalnih proteina, aritmetičke sredine i medijane su bile veće u grupi bolesnika bez hipervolemije. Za razliku od uree i kreatinina, posmatrajući totalne proteine i albumine, veća varijabilnost je uočena u grupi sa hipervolemijom.

Nije dokazana statistički značajna razlika između grupa u odnosu na gubitak proteina dijalizatom, urinom, kao i zajedno dijalizatom i urinom između dve grupe ispitanika, kao i poređenjem u unosu proteina. Niži nivo serumskih albumina kod neuhranjenih bolesnika ne samo da može da izazove smanjen koloidno-osmotski pritisak i da pogorša zadržavanje tečnosti u tkivnom prostoru, već može da bude i posledica hemodilucije usled preopterećenja tečnošću. Iako pogoršanje nutritivnog statusa može

doprineti pogoršanju zadržavanja tečnosti, potrebna su dalja istraživanja o tome da li poboljšanje nutritivnog statusa može pomoći u poboljšanju preopterećenja tečnošću kod bolesnika na dijalizi.

U drugom delu ispitivanja nisu pronađene značajne razlike u vrednostima totalnih proteina i albumina za oba perioda praćenja kod svih bolesnika zajedno, kao u ispitivanim grupama u odnosu na status hidracije i u odnosu na promenu tokom vremena.

U skorašnjom radu (182) vrednosti serumskih albumina su statistički značajno povezane sa stanjem volemije kod PD bolesnika, tj. za svaki porast za jedinicu serumskih albumina vrednost apsolutnog opterećenja tečnošću opada za 0,3. Radovi su pokazali da hipoalbuminemija, povišena permeabilnost membrane, kao i inflamacija zajedno značajnije doprinose hipervolemiji, kao i posledično procesima ateroskleroze. U studiji Gangii i saradnika, dokazano je da su koncentracije serumskog IL-6 i TGF-beta(1) u peritoneumskom efluentu, bili povezani sa hipervolemijom dokazanom analizom bioimpedance (183).

Stanje mikroinflamacije može negativno da učestvuje u smanjenju kompenzatorne funkcije jetre u sintezi albumina. U stanjima malnutricije ili stanjima MIA sindroma je za očekivati i niže vrednosti serumskog kreatinina kod bolesnika sa hipervolemijom (184). Niže vrednosti kreatinina su registrovane i u našem istraživanju, ali bez statistički značajne razlike. Takođe, naši bolesnici nisu unosili adekvatnu količinu proteina od 1,2 g/kgTT/dan, kao što nalažu preporuke za nekog ko se nalazi na hroničnom programu lečenja dijalizama. Umesto da povećaju unos proteina, naši ispitanici su se praktično pridržavali unosu proteina kao u predijaliznom periodu, uz dodatno dosoljavanje hrane. Inflamacija je povezana sa povećanom peritoneumskom permeabilnošću (184, 185), koji zajedno sa hipoalbuminemijom mogu da dovedu do pada osmotskog pritiska i da utiče na ECW.

Bolesnici u grupi sa hipervolemijom su imali duži dijalizni staž. Što se tiče DSG, u istoj grupi bolesnika je bilo više bolesnika sa DSG 2 i 3, ali bez statističke značajnosti. Vrednosti ureje, kreatinina i albumina u serumu su bile niže u grupi bolesnika sa hipervolemijom, što može da govori u prilog malnutricije ili MIA sindroma. U našem istraživanju je dokazana statistički značajna razlika između dve grupe bolesnika, tj. bolesnici iz grupe sa hipervolemijom su imali niže vrednosti BSA. U drugom delu istraživanja je dokazano da postoji statistički značajna razlika u oba perioda praćenja kod svih bolesnika, kao i kod obe grupe, u dva perioda praćenja.

Vrednost BSA bolesnika generalno, ne samo dijaliznih, je povezana sa fiziološkim i metaboličkim procesima. One su u korelaciji sa malnutricijom kod bolesnika na PD, posebno imavši na umu da manje zavisi od masnog tkiva. Efekti različitih vrednosti BSA na rizik od određene bolesti u istoj populaciji su personalizovane (186). Tako su niske vrednosti povezane sa slabijim ishodom peritonitisa, uz pozitivnu korelaciju sa vrednostima albumina. Povećanje vrednosti BSA sa vremenom trajanja dijalize može da ima pozitivan efekat na preživljavanje.

Posmatrajući vrednosti dijametra IVC, kao što se može videti u odeljku rezultata, sve vrednosti su skoro pa iste sa minimalnom razlikom što se ogleda i u rezultatu t testa, bez signifikantne značajnosti između grupa prema statusu volemije. Rezultati su u našoj studiji očekivani, jer određivanjem dijametra IVC se dobijaju podaci vezani za stanje intravaskularnog volumena. Stoga je procena IVC bitna u proceni za manje ili više stabilnog bolesnika u cilju primene eventualne terapije u korekciji intravaskularnog volumena – nadoknadom volumena, primenom vazopresora bez nadoknade volumena ili uklanjanjem viška tečnosti. Mnogo efekata utiče na tumačenje dobijenih rezultata, pre svega zbog povišenog intraabdominalnog ili intratorakalnog pritiska. Svima je bio odrađen ultrazvuk srca bez prisustva dijalizne tečnosti u stomaku. Takođe, tumačenje rezultata kod PD bolesnika je drugačije nego kod bolesnika na HD ili sa akutnim oštećenjem bubrega, jer PD predstavlja imitaciju celodnevnog rada bubrega, bez značajnih hemodinamskih varijacija u toku dana.

Za tumačenje ovako dobijenih rezultata postoji nekoliko potencijalnih objašnjenja. Pre svega, postoji široka varijacija u vrednostima IVC, kao i obrnute povezanosti između IVC i srčane frekvence. Iz navedenih razloga, jedno merenje dijametra IVC često nije korisno. Takođe, prisutvo trikuspidalne insuficijencije i slabost desnog srca mogu značajno da utiču na tumačenje rezultata.

U našem istraživanju, posmatrajući rezidualnu renalnu funkciju, dokazano je da postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika. Bolesnici bez znakova hipervolemije su imali bolje očuvanu RRF i veći obim RD. Naime, posmatrajući grupu bolesnika bez hipervolemije, u RRF < 2 ml/min./1.73m<sup>2</sup> bio je samo 1 (3.3%) bolesnik. Analizirajući grupe prema rezidualnoj diurezi, ultrafiltraciji i ukupnom uklanjanju tečnosti (RD+UF), dokazano je da postoji značajna razlika po pitanju RD, što nije dokazano za ultrafiltraciju ili za ukupno uklanjanje tečnosti.

U drugom delu istraživanja - ispitujući vrednosti rezidualne renalne funkcije, dokazana je statistički značajna razlika između vrednosti u dva perioda merenja. Vidljivo je da su vrednosti RRF značajno manje posle godinu dana, sa statistički dokazanom razlikom u obe grupe ispitanika, u dva perioda praćenja. Ovakvi rezultati idu u prilog veoma velikog uticaja RRF kod PD bolesnika. Rezidualna diureza i rezidualna renalna funkcija opadaju u obe grupe ispitanika sa vremenom, uz porast serumskog kreatinina kod svih bolesnika sa vremenom praćenja, kako i u grupi bez, tako i u grupi sa hipervolemijom. To može da implicira na gubitak, tj. pogoršanje adekvatnosti dijalize i indikacije za korekciju preskripcije shodno promenama u rezidualnoj renalnoj funkciji i integritetu peritoneumske membrane. Naši rezultati su ukazali i na pad Kt/V i nedeljng CCr, ali bez statističke značajnosti. Najveći značaj gubitka rezidualne renalne funkcije se ogleda u hipervolemiji bolesnika (187) i povećanoj smrtnosti (188). Ne samo da je od velikog značaja u kontroli volemije i uspostavljanje klirensa malih čestica, već ima i kontrolu u uklanjanju srednjih molekula, pokazuje inverznu povezanost sa vaskularnim kalcifikacijama i hipertrofijom leve komore. Stanje hipervolemije je povezano sa opadanjem RRF, kao što je dokazano i u našem istraživanju, bez obzira na razmišljanje da i stanje dehidracije utiče na opadanje RRF. Michels i saradnici su pokazali da u prvih 12 meseci RRF opada predominantno na APD režimu (189). U našem istraživanju smo dokazali da s vremenom trajanja dijalize takođe opada RRF, s tim da je većina bolesnika bila na programu CAPD.

S obzirom na sve benefite koje sa sobom nosi rezidualna renalna funkcija, neophodno je voditi računa o njenom očuvanju. U pilot studiji je ispitana funkcija Tolvaptana, antagonist vazopresina, u očuvanju RRF kod 24 incidentna bolesnika. Bolesnici koji su dobijali Tolvaptan su imali konstantne vrednosti volumena urina, bubrežnog Kt/V i bubrežnog klirensa kreatinina, dok je u drugoj grupi u konstantnom opadanju (190).

U očuvanju rezidualne renalne funkcije i integriteta peritoneumske membrane, shodno rezultatima iz Balanz studije, bitnu ulogu su imali rastvori sa manjom koncentracijom degradacionih proizvoda glukoze (191). Svaki porast u izlaganju glukozom iz dijalizata za 10 g/dan je bio povezan za 4% lošijem očuvanju RRF. Takođe, skorašnje studije su ukazale na pozitivnu korelaciju između uklanjanja natrijuma sa unosom natrijuma per os. Samim tim je i dokazano da je veliki unos natrijuma povezan sa padom RRF kod PD bolesnika (172).

Iako je ranije postajalo opšte mišljenje da su bolesnici sa brzim transportnim karakteristikama peritoneuma potencijalno skloniji hipervolemiji zbog bržeg pada u osmotsko glukoznom gradijentu, neke studije nisu pokazale to kod APD bolesnika, kao i kod CAPD bolesnika koji su koristili rastvore sa ikodekstrinom (192). Naši rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike u statusu hidracije prema transportnim karakteristikama peritoneuma.

Povećan odnos ECW/TBW može da rezultira ili nakupljanjem u intraćelijskom odeljku (tkivni edem ili prava hipervolemija) ili u padu intraćelijskog dela, koji ukazuje na pothranjenost. Takođe je ranije postajalo ustaljeno mišljenje da hipovolemija ili deplecija volumena dovode do bržeg gubitka

rezidualne renalne funkcije. Međutim, to nije pokazano u radu McCaffety i saradnika (193). Kod 237 prevalentnih bolesnika nije registrovan pad rezidualne renalne funkcije prema godišnjim promenama u vrednostima odnosa ECW/TWB u multifrekventnim BIA merenjima.

Dokazana je statistički značajna razlika između grupa prema pojavi kardiovaskularnih događaja. Povišene vrednosti BNP i NT-pro-BNP povezuju se sa prisustvom kardiovaskularnih događaja u obe grupe, iako je zanimljivo videti da osobe bez kardiovaskularnih događaja u grupi bolesnika sa hipervolemijom imaju dvostruko veće vrednosti u odnosu na iste biomarkere u grupi bolesnika bez hipervolemije. U multivarijantnom logističkom regresionom modelu, NT-proBNP se pokazao kao statistički značajan nezavisni prediktor pojave kardiovaskularnih događaja. Takođe, unos soli je bio značajno povezan sa većom verovatnoćom pojave događaja, pri čemu je povećanje unosa soli povećavalo rizik za približno četiri puta.

U drugom delu istraživanja utvrđena je statistička značajnost između vrednosti BNP u dva perioda merenja. Statistički veće vrednosti BNP su dokazane i u grupi hipervolemičnih bolesnika. Takođe je pokazana statistički značajna razlika u vrednostima BNP kod bolesnika sa blagom do umerenom abnormalnosti LVMi. Naši rezultati sugerišu na porast vrednosti BNP kod bolesnika sa hipervolemijom, sa porastom sa dužinom trajanja dijalize, kao i da imaju uticaj na pojavu kardiovaskularnih događaja i na ishod bolesnika. Ovi nalazi mogu da ukažu da su veće vrednosti BNP prisutne kod bolesnika sa hipervolemijom, bez obzira na kardijalni status. Mnogi faktori, osim hipervolemije i kardijalnog statusa, mogu da utiču na vrednosti BNP. Postavlja se pitanje kako se ovaj biomarker ponaša pri sniženju klirensa kreatinina, kao i kakav je uticaj same PD kao metode zamene bubrežne funkcije. Dodatno, evaluacija vrednosti BNP se zasniva na malom broju PD bolesnika i uz poređenje vrednosti natriuretskih peptida i ultrafiltracije sa ishodom. Ranije studije su potvrdile da vrednosti BNP imaju pozitivni prognostički značaj kod bolesnika sa srčanom slabošću, koronarnom bolešću i akutnim koronarnim sindromom, kao i hipervolemijom (194,195,196).

U našem ispitivanju postoji trend prema statističkoj značajnosti u vrednostima NT-pro-BNP između dve grupe ispitanike, ali još uvek nije dovoljno jak da bi se smatrala značajnom u okviru zadatih kriterijuma. Bolesnici sa kardiovaskularnim događajem tokom praćenja su imali statistički značajno veće vrednosti NT-pro-BNP. Minimum ovog parametra je bio dvostruko veći kod umrlih bolesnika, što može ukazivati na povezanost ovih biomarkera sa lošijim ishodima.

U drugom delu ispitivanja je dokazana razlika između dva perioda merenja, kao i u prvoj grupi između dva vremena merenja. Takođe je dokazana razlika u pojavi KV događaja u odnosu na promenu NT-pro-BNP. Ovi rezultati ukazuju da NT-pro-BNP, kao neaktivna forma, ima sporiji klirens u odnosu na aktivnu formu BNP, tako da povišene vrednosti ukazuju na srčanu sekreciju tokom vremena. Na ovaj način se može objasniti veći broj kardiovaskularnih događaja s vremenom praćenja.

I ADEMEX studija je potvrdila da su vrednosti NT-pro-BNP nezavisan prediktivni faktor za smrtnu ishodu uopšte, kao i za povišenu kardiovaskularnu smrtnost (196). Iako volumen diureze korelira sa NT-pro-BNP, njihov uticaj na ishod je ostao isti i nakon uklanjanja dejstva diureze. S obzirom na kratko vreme praćenja naših bolesnika i na mali broj smrtnih ishoda, nije bilo moguće jasno odrediti nezavisne predikore za nastanak istih.

Osim dejstva na pojavu kardiovaskularnih događaja i smrtnost, povišene vrednosti NT-pro-BNP su potvrđene kao nezavistan prediktor lošeg ishoda PD tehnike kod lečenja peritonitisa (197), uz broj hospitalnih dana i vrednosti serumskog natrijuma. Međutim, uvek se postavlja pitanje da li je NT-pro-BNP marker srčanog popuštanja ili hipervolemije (198).

Vrednosti BNP su pozitivno korelirale sa DSG, ECW/TBW, LVMi, sistolnim krvnim pritiskom i unosom soli, dok je negativna korelacija dokazana sa vrednostima serumskih albumina, ukupnim proteinima. Stoga se može zaključiti da vrednost BNP može da predstavlja nezavistan faktor za pojavu neželjenih događaja. Upravo se i ovde mogu apostrofirati loše navike u ishrani naših PD bolesnika, koje

zadržavaju iz predijaliznog perioda, sa manjim unosom belančevina, uz dodatno soljenje hrane koje vodi do neželjenih kardiovaskularnih događaja. Vrednost TBW se menja u istoj proporciji kao i ECW tokom procesa korekcije volemije, čineći da je odnos ECW/TBW indirektni pokazatelj statusa volemije kod PD bolesnika zbog sporijeg uklanjanja tečnosti. Imajući u obzir da vrednosti serumskih albumina mogu da značajno utiču na ECW/TBW odnos, on potencijalno može da predstavlja bolji marker nutritivne nego hidracije kod PD bolesnika. Takođe, u tumačenju parametara za procenu hidracije dosta zavisi od tehnike koja je korišćena. Neki studije su čak ranije pokazale da su procenjene vrednosti dobijene merenjem BIA metodama (199, 200).

Što se tiče NT-pro-BNP, statistički značajna pozitivna korelacija uočava se sa DSG, odnosom ECW/TBW, unosom soli, dok je negativna dobijena sa: EF, vrednostima serumskih albumina, rezidualnom renalnom funkcijom, rezidualnom diurezom, ultrafiltracijom, vrednostima Kt/V, nedeljnim klirensom kreatinina i transportnim karakteristikama. Vrednosti BNP i NT-pro-BNP imaju značajne korelacije sa određenim parametrima, kao što su DSG, ECW/TBW, LVM, albumin, i unos soli, što ukazuje na njihov značaj u proceni stanja kardiovaskularnog sistema i potencijalnu ulogu u dijagnostici.

Nije bilo razlike u testovima adekvatnosti, kao i statističke značajnosti u upotrebi antihipertenzivne terapije, iako su bolesnici sa hipervolemijom koristili veći broj lekova. Takođe nije bilo razlike po pojavi kardiovaskularnih događaja i smrtnim ishodima među grupama. Potencijalni odgovor je relativno kratak period praćenja.

U našem istraživanju je pokazana negativna korelacija između odnosa ECW/TBW sa vrednostima serumskih albumina i ukupnih belančevina. To se može opisati i ulogom proteinsko-energetske pothranjenosti kod PD bolesnika, što za posledicu može da dovede do tumačenja analiza bioimpedance. Na taj način odnos može biti veći i kad dođe do smanjenja TBW zbog gubitka ćelijske mase i ICW. Zbog toga se može preценiti efektivni cirkulišući volumen plazme i objasniti niže zapremine ultrafiltracije nego što se očekivalo kod bolesnika sa povećanim odnosom ECW/TBW (201), uz razmišljanje da PD bolesnici imaju povećano gubljenje albumina dijalizatom (202).

Ranije studije su pokazale da odnos ECW/TBW predstavlja prediktor neuspeha tehnike zbog hroničnog efekta zapremine na peritoneumsku membranu (203), dok je meta-analiza Shu i saradnika (204) predstavila odnos kao povećan rizik za smrtnost od svih uzroka. Iako je odnos izjednačene težine tela (ECW/TBW) najšire prihvaćen kao indeks hidratacije kod bolesnika koji se podvrgavaju PD, on ne ukazuje na stepen apsolutnog preopterećenja tečnošću (OH). Ovaj status se može prikazati i kao relativno opterećenje tečnošću, definisano kao  $OH/ECW > 15\%$  (205).

U našem radu je dokazano da visoke vrednosti natriuretskih peptida, i BNP i NT-pro-BNP, povezane sa neželjenim kardiovaskularnim događajima, uz porast indeksa LVM i sniženjem EF u vezi sa NT-pro-BNP. S vremenom trajanja dijalize se dalje povećavaju vrednosti BNP i NT-pro-BNP, što zajedno sa padom rezidualne renalne funkcije i smanjenjem vrednosti nedeljnog CCr, kao parametra adekvatnosti, može da bude povezano sa pojavom neželjenih ishoda. Takođe je postojala jasna negativna korelacija NT-pro-BNP sa rezidualnom renalnom funkcijom i rezidualnom diurezom, uz pozitivnu korelaciju sa unosom soli. Nije pronađena statistički značajna razlika u vezi sa smrtnim ishodom, iako su vrednosti u grupi sa smrtnim ishodom bile veće. Slično je potvrđeno i za prateći kardiovaskularni ishod prema ispitivanim grupama u odnosu na vrednosti natriuretskih peptida. Nivoi natriuretskih peptida zavise i od lokalnih i cirkulacionih faktora koji izazivaju zapaljenje, fibrozu i hipertrofiju u celom kardiovaskularnom sistemu, ali u našem istraživanju nismo određivali vrednosti TNFalfa ili IL-6. Za PD bolesnike, neki autori su pronašli pozitivnu korelaciju između vrednosti natriuretskih peptida i statusa volemije (165, 206), dok drugi nisu pronašli takvu vezu, već pozitivnu korelaciju sa indeksom LVM i negativnu sa EF (207). U našem istraživanju je potvrđena negativna korelacija NT-pro-BNP sa EF.

Postoji statistički značajna razlika između indeksa mase leve komore u dva vremena praćenja, kao i između dve posmatrane grupe onih sa ili bez kardiovaskularnih događaja posle 12 meseci. Takođe je pokazana statistička značajnost u vrednostima BNP u grupi bolesnika sa blagom do umerenom abnormalnosti indeksa mase leve komore. Kada smo poredili vrednosti NT-pro-BNP sa kardiovaskularnim događajima pokazana je statistički značajna vrednost u drugom periodu merenja kod svih bolesnika zajedno, kao i u grupi bolesnika sa hipervolemijom, i u promeni kroz vreme.

Posmatrajući vrednosti natriuretskih peptida, nezavisno od odnosa ECW/TBW, pokazuje da su statistički značajno veći u grupi bolesnika sa hipervolemijom u vezi sa pojavom kardiovaskularnih događaja. To nije dokazano sa vrednostima dijametra IVC. Vrednosti ejskione frakcije su bile slične prema vrednostima ECW/TBW, dok jedino negativno korelira sa vrednostim NT-pro-BNP. Ovi nalazi govore u prilog značaja natriuretskih peptida u dijagnostici srčane slabosti, posebno kod rizičnih grupa PD bolesnika (npr. razvoj HFpEF). Pridodajući faktori kod PD bolesnika su vaskularne kalcifikacije kod slabo regulisanog sekundarnog hiperparatireoidizma, udružene anemije hroničnog toka, neadekvatan odgovor na terapiju stimulatorima eritropoeze, dijastolnom disfunkcijom i poremećajima ritma. Upravo iz ovih razloga se postojanje hipertrofije leve komore i srčane slabosti kod PD bolesnika smatra kao složeno heterogeni entitet. Posmatrajući kardiovaskularne događaje prema statusu volemije, nije potvrđena statistički značajna razlika, ali su svi bolesnici sa kardiovaskularnim događajima imali veće vrednosti BNP, NT-pro-BNP i dijametra donje šuplje vene. Isti rezultati su potvrđeni i prateći ishod nakon jedne godine praćenja. U našem istraživanju nije dokazana statistička promena vrednosti dijametra donje šuplje vene kroz vreme, srednjeg arterijskog pritiska, ukupnog gubitka tečnosti, rezidualne diureze, ultrafiltracije, parametara inflamacije, kao i vrednosti hemoglobina, glikemije, ureje, ukupnih proteina, albumina i vrednosti paratireoidnog hormona. Takođe nije dokazana povezanost uticaja na pojavu kardiovaskularnih bolesti sledećih parametara kroz vreme: odnosa ECW/TBW i dijametra donje šuplje vene.

Povezanost između vrednosti BNP i statusa volemije je u ovom istraživanju jača u prvim mesecima lečenja dijalizama. Kako vreme prolazi, vrednost BNP može da bude povećana pri visokoj prevalenci kardiovaskularnih bolesti, a manje uzrokovana hipervolemijom (196).

Analizirajući svoje rezultate, Hassan i saradnici su dokazali jasnu pozitivnu povezanost subkliničke hipervolemije sa LVMi, a negativna sa EF (208). Slični rezultati su dobijeni i u našem istraživanju. Ove rezultate možemo da tumačimo da CAPD, kao metoda zamene bubrežne funkcije, ne može naglo da dovede do hemodinamske nestabilnosti, te polako menja zapreminu tečnosti. Kao rezultat tih dešavanja, smanjuje se funkcija leve komore, srčane ćelije se aktiviraju sa posledičnim povećanjem vrednosti NT-proBNP. Ovo povećanje nivoa NT-proBNP u serumu može dovesti do povećanja LVMi i smanjenja EF. Tome značajno doprinose i osnovna bolest koja je dovela do terminalne bubrežne bolesti, procesi ateroskleroze, vaskularnih kalcifikacija, anemije, pothranjenosti, itd. Međutim, u kontekstu pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja sa porastom vrednosti natriuretskih peptida, njihovo povećanje ne mora da bude samo posledica hipervolemijem već može da se javi i kao odgovor na hroničnu stimulaciju istežanjem kardiomiocita. Posebno mesto ovde imaju asimptomatski bolesnici, te je zato neophodno redovno pratiti status hidracije različitim neinvazivnim metodama za procenu volemije, da bi se pravovremeno reagovalo adekvatnim režimom izmena.

Nedostaci naše studije su obuhvatanje bolesnika samo iz jednog centra, nedovoljno dugo praćenje u pravcu pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao i ishoda bolesnika i uspešnosti same procedure, uz izostanak podataka o vrednostima specifičnih inflamatornih medijatora (TNF alfa, IL-6).

Balans vode i natrijuma kod PD bolesnika se može popraviti na različite načine: redukovanim unosom soli i vode, povećanim urinarnom uklanjanjem natrijuma i povećanim uklanjanjem natrijuma peritoneumom.

- Primarno je očuvati što duže RRF, smanjiti dnevni unos Na na  $<90$  mmol ( $<2$  g) natrijuma (oko 5 g NaCl), individualizacija režima izmena, povećanje iskoristljivosti peritoneuma i upotreba rasvora koji sadrže ikodekstrin (209). Kanadsko udruženje nefrologa (210) je preporučilo unos max. 65 mmol (1500 mg) ili manje soli kod bolesnika sa hipervolemijom.
- Očuvanje RRF, korišćenje diuretika kad je RRF očuvana - Furosemide 160-480 mg/dan (podeljeno u 2 doze), Metolazone 5-10 mg/dan. (209)
- Korekcija hipoalbuminemije se svodi na uvećanje unosa proteina u dozi od 1,2 mg/kgTT, dostizanje ciljne vrednosti Kt/V od 1,7, korišćenje rastvora sa aminokiselinama, korekcija acidoze, korišćenje biokompatibilnih rastvora, sa nižim GDPs, održavanje integriteta PM (ACEi, ARB, statini, Vit. E, C i N-acetilcistein, antibiotska profilaksa u jasno definisanim situacijama), itd (209).
- Stroge preporuke za održavanjem euvolemije se odnose i na optimalnu individualizaciju PD preskripcije prema transportnim karakteristikama peritoneuma. Neophodna je individualizacija PD režima prema PET testovima (modifikovani PET test, uni PET, mini PET, double PET test, ...) da bi se uspostavila optimalna UF. Inicijalni PET test se obavlja 6-12 nedelja nakon započinjanja, uz obavezno ponavljanje kad postoji jasna klinička indikacija. Individualizacija PD izmena shodno nalazu PET testa, korišćenje rastvora koji sadrže ikodekstrin da bi se izbegla pojava procesa „prosejavanja natrijuma“. U poređenju sa glukoznim rastvorima, ikodekstrin može značajno da poboljša status tečnosti i da se izbegnu epizode hipervolemije. (211,212)
- Očuvanje funkcije PM izbegavanjem epizoda peritonitisa i hipertoničnih glukoznih rastvora. Potrebu za hipertoničnim rastvorima treba odložiti što je duže moguće kako bi se izbeglo ubrzano propadanje peritoneumske membrane. Tamo gde su dostupni i priuštivi, biokompatibilni rastvori mogu doprineti zaštiti (211).
- Minimalno izlaganje glukoznim rastvorima. Glukoza, zajedno sa hipervolemijom i poremećajem funkcije i strukture PM, dovodi do povećanog rizika za KV događaje. To postiže sa lošom kontrolom glikemije, dislipidemijom, hemodinamskim efektima, insulinskom rezistencijom. Načini da se smanji izlaganje glukozu su: inkremental PD sa favorizovanjem ošivanja RRF, max. upotreba diuretika kod svih sa diurezom preko 100 ml/dan, smanjen unos natrijuma do 2 g/dan, dijeta, ograničen unos tečnosti, korišćenje rastvora sa ikodekstrinom. (213)

Pored razmatranja korišćenja novih generacija PD rastvora, postavlja se i pitanje gde je i da li postoji adekvatno mesto za genetska ispitivanja u što boljoj kontroli PD bolesnika. Potencijalna genetska ispitivanja mogu u perspektivi da naglase ulogu genskog polimorfizma u ostvarivanju adekvatne UF preko PM (145). Ove informacije bi mogle da olakšaju raniju upotrebu rastvora koji sadrže ikodekstrin ili hipertone rastvore kod TT genotipa da bi se redukovala prekomerna ekspresija AQP-1 kanala.

## 6. ZAKLJUČCI

### Ispitivanje primarnog cilja pokazalo je da:

1. Bolesnici sa hipervolemijom imaju statistički značajno manje vrednosti površine tela, niže vrednosti serumskih albumina, kao i  $RRF < 2 \text{ ml/min./1.73m}^2$  i značajno manje vrednosti rezidualne diureze.
2. Gubitak natrijuma urinom je statistički značajno veći u grupi bolesnika bez hipervolemije.
3. Bolesnici sa hipervolemijom imaju statički značajno veći unos soli i veće vrednosti BNP, dok nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vrednosti NT-pro-BNP i unosa proteina.
4. Između grupa ne postoji razlika u odnosu na vrednosti ultrafiltracije, ukupnog uklanjanja tečnosti, kao i u gubitku natrijuma dijalizatom i ukupnim gubitkom urinom i dijalizatom.
5. Vrednosti BNP pozitivno korelišu sa DSG, ECW/TBW, SBP, LVMi i unosom soli, dok je negativna korelacija dokazana sa vrednostima nedeljnog klirensa kreatinina, transportnim karakteristikama za glukozu i kreatinin, sa vrednostima albumina i totalnih proteina.
6. Vrednosti NT-pro-BNP snažno pozitivno korelišu sa unosom soli, DSG, odnosom ECW/TBW, LVMi, vrednostima ultrafiltracije, gubitkom natrijuma dijalizatom, dok je negativna korelacija dobijena sa vrednostima ejekcione frakcije, rezidualnom bubrežnom funkcijom, ultrafiltracijom, nedeljnim klirensom kreatinina,  $Kt/V$ , transportnim karakteristikama za glukozu i kreatinin, sa vrednostima albumina i rezidualnom diurezom.

### Ispitivanje sekundarnog cilja pokazalo je da:

1. Bolesnici sa KV događajem su imali statistički značajno veće vrednosti BNP i NT-pro-BNP, bez podele prema statusu volemije.
2. Nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na ishod kod grupa podeljenih prema parametrima dobijenih analizom bioimpedance, kao ni u u vrednostima IVC u odnosu na pojavu KV događaja.
3. U obe grupe ispitanika prema statusu volemije, bolesnici sa KV događajem imaju veće vrednosti BNP, NT-pro-BNP u poređenju sa bolesnicima bez KV događaja, ali bez statističke značajnosti.
4. Vrednost NT-proBNP se pokazao kao statistički značajan nezavisni prediktor pojave kardiovaskularnih događaja.
5. Unos soli je bio značajno povezan sa većom verovatnoćom pojave kardiovaskularnih događaja, pri čemu je povećanje unosa soli povećavalo rizik za približno četiri puta.

### Ispitivanje tercijarnog cilja pokazalo je da:

1. Dokazana je statistička značajnost između vrednosti BNP i NT-pro-BNP kod incidentnih bolesnika na početku i na kraju posmatranja, što nije slučaj za vrednosti BIA i IVC dijametra.
2. U prvom vremenu merenja kod bolesnika sa hipervolemijom vrednosti NT-pro-BNP pozitivno korelišu sa LVMi .

3. U drugom vremenu merenja vrednosti BNP i NT-proBNP u grupi bez hipervolemije značajno koreliraju sa vrednostima transportnih karakteristika za glukozu i kreatinin, dok vrednost NT-pro-BNP u istoj grupi korelira i sa brojem antihipertenzivnih lekoova.
4. U prvom vremenu merenja odnos ECW/TBW negativno koreliše sa vrednostima ultrafiltracije, uklanjanjem natrijuma dijalizom, vrednostima glukoze, ukupnim proteinima i albuminima.
5. Vrednosti NT-pro-BNP su statistički značajno veći posle godinu dana od počinjanja lečenja.
6. U grupi bez hipervolemije je dokazano postojanje razlike između vrednosti NT-pro-BNP u prvom i drugom periodu praćenja.
7. Promena vrednosti NT-pro-BNP i BNP je statistički neznačajna.
8. Dokazane su statistički značajno veće vrednosti BNP u različitim periodima praćenja, kao i u grupi sa hipervolemijom posle godinu dana.
9. Bolesnici sa hipervolemijom imaju statistički značajnu razliku u vrednostima SBP i broja antihipertenzivnih lekova između dva perioda praćenja.
10. Postoji statistički značajna razlika u grupi bez hipervolemije između dva vremena merenja u vrednosti natrijuma uklonjenog dijalizatom.
11. Dokazana je statistički značajna razlika između vrednosti RRF i serumskog kreatinina između dva perioda merenja u obe grupe bolesnika, ali bez značajnije promene u odnosu na status hidracije.
12. Dokazana je razlika u vrednosti Kt/V i nedeljnog klirensa kreatinina u dva vremena praćenja, kao i u grupi bez hipervolemije.
13. Obe grupe su imale statistički značajnu promenu u BSA nakon jednogodišnjeg perioda praćenja. Nema statistički značajne razlike između promena vrednosti BSA u odnosu na status hidracije.
14. Statistički značajna razlika u vrednostima NT-pro-BNP postoji u grupi bolesnika koji su imali kardiovaskularni događaj.
15. Razlika u promeni ECW, ICW, TBW i nedeljnog klirensa kreatinina je bila statistički značajna, kao i učestalost nastanka KV događaja posle 12 meseci u odnosu na promenu NT-pro-BNP.
16. Postoji statistička značajnost razlike poređenja vrednosti BNP u grupi bolesnika sa blagom do umerenom abnormalnosti LVMi.
17. Dokazana je statistički značajna razlika između LVMi između dve posmatrane grupe u odnosu na KV događaje posle 12 meseci, kao i promena vrednosti LVMi u odnosu na posmatrane grupe.
18. Nema statističke značajnosti između grupa po pitanju smrtnog ishoda nakon godinu dana.

## 7. LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int. Suppl* 2013;3:1
2. ASN. The hidden epidemic: worldwide, over 850 million people suffer from kidney diseases. 2018. [https://www.era-online.org/press/180626\\_Prevalence\\_Data\\_Project.pdf](https://www.era-online.org/press/180626_Prevalence_Data_Project.pdf) (accessed Oct 2022)
3. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccaliet C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1803
4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–733.
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392:2052–2090.
6. Morelle J, Lambie M, O’berg CM, Davies S. The peritoneal membrane and its role in peritoneal dialysis. *CJASN*. 2023;1–10. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000282>
7. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GFM, Cho Y. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;Issue 10. doi: 10.1002/14651858.CD007554.pub3.
8. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Recent developments in osmotic agents for peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther*. 1998;5(3):218-31. doi: 10.1016/s1073-4449(98)70035-4.
9. Delgado-Córdova M, Coronel F, Hadah F, Cigarrán S, Herrero-Calvo JA. Influence of glucose solutions on the development of hyperglycaemia in peritoneal dialysis. Behaviour of glycated heamoglobin and the lipid profile. *Nefrologia*. 2014;34(4):530-1.
10. Kezic A, Gajic S, Ostojic AR, Bekic I, Bontic A, Pavlovic J, Baralic M, Popovic L. Glycemic control in patients with diabetes on peritoneal dialysis: From glucose sparing approach to glucose monitoring. *Life*. 2025;15:798. <https://doi.org/10.3390/life15050798>
11. Krediet RT. Physiology of peritoneal dialysis; pathophysiology in long-term patients. *Front. Physiol*. 2024;15:1322493. doi: 10.3389/fphys.2024.1322493
12. Twardowski ZJ. Pathophysiology of peritoneal transport. *Contrib Nephrol*. 2006;150:13-19. doi: 10.1159/000093443.
13. Gocal R, Nolph KD. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht. Kluwer Academy Publisher 1994;69-115.
14. Chen CH et al. Physiology of peritoneal dialysis. *Applied Peritoneal Dialysis*. 2021;11-13. DOI:10.1007/978-3-030-70897-9\_2
15. Scallan J, Huxley VH, Korthuis RJ. *Capillary fluid exchange: regulation, functions, and pathology*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. doi: [10.4199/C00006ED1V01Y201002ISP003](https://doi.org/10.4199/C00006ED1V01Y201002ISP003)

16. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, Weinreich FJ, Schenk M. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura and Peritoneum* 2016;1(3): 145–158.
17. Kunin M, Beckerman P. The Peritoneal Membrane—A potential mediator of fibrosis and inflammation among heart failure patients on peritoneal dialysis. *Membranes* 2022;12:318. <https://doi.org/10.3390/membranes12030318>
18. Khanna R. Solute and water transport in peritoneal dialysis: A Case-Based Primer. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(3):461-472.
19. Gocal R, Nolph KD. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht. Kluwer Academy Publisher 1994;69-115.
20. Ronco C. The nearest capillary hypothesis: A novel approach to peritoneal transport physiology. *Perit Dial Int* 1996;2:121-25.
21. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszcyc A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int*. 2016;89(4):761-6. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.032.
22. Coelho S, Yu Z, Davies S. Do we really know the meaning of sodium removal? *Perit Dial Int*. 2011;31:383-386.
23. Ramesh K. Solute and water transport in peritoneal dialysis. A case-based primer. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69:461-472.
24. Dong J, Li Y, Yang Z, Luo J, Zuoet L. Time-dependent associations between total sodium removal and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2011;31:412-421.
25. La Milia V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Del Vecchio L, Andrulli S, Locatelliet F. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int*. 2006; 69:921-933. doi: 10.1038/sj.ki.5000183
26. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. *J Lab Clin Med*. 1979; 93:246-256.
27. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:713–722. doi: [10.2147/vhrm.s6206](https://doi.org/10.2147/vhrm.s6206)
28. Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left ventricular hypertrophy. In *progress in cardiovascular diseases*. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
29. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005;18: 388–396.
30. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S for the Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1307-20. doi: 10.1681/ASN.V1351307
31. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2158-2162.

32. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86:489-96.
33. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. for the EuroBCM Study Group. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One.* 2011;6(2):e171148.
34. Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, Lucatello A, Sturani A, Quarello F, Boero R, Bruno M, Dadone C, Favazza A, Scanziani R, Tommasi A, Giangrande A. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1536–1540.
35. Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R. ISPD cardiovascular and metabolic guidelines in adult peritoneal dialysis patients part II - management of various cardiovascular complications. *Perit Dial Int.* 2015;35:388-96.
36. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease— risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *The Ochsner Journal.* 2009;9:124–132.
37. Woodrow G, Ronco C. Assessment of fluid status in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012;178:164-8. doi: 10.1159/000337892.
38. Serra-Prati M, Lorenzo I, Palomera E, Ramirez S, Yebenes JC. Total body water and intracellular water relationships with muscle strength, frailty and functional performance in an elderly population. A cross-sectional study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(1):96-101. doi: 10.1007/s12603-018-1129-y.
39. Essa A, Macnab R. Regulation of fluid and electrolyte balance. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2021;22(7):428-433.
40. Pletinck A, Consoli C, Van Landschoot M, Steppan S, Topley N, Passlick-Deetjen J, Vanholder R, Van Biesen W. Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1688-96.
41. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De Los Rios T, Gauly A, Wabel P, Van Biesen W. Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:849-58.
42. Guo Q, Yi C, Li J, Wu X, Yang X, Yu X. Prevalence and risk factors of fluid overload in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2013;8:e53294.
43. Hassan K, Hassan D, Shturman A, Rubinchik I, Fadi H, Shadi H, Atar S. The impact of subclinical overhydration on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:5890-6.
44. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG, Marcantoni C, Infantone L, Giordano G, De Giorgi ML, Lupia M, Bruzzese V, Zoccali C. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:3601-5.
45. Agarwal R, Weir MR. Dry-Weight: A concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1255–1260. doi: 10.2215/CJN.01760210.

46. Crepaldi C, Lamas EI, Martino FK, Rodighiero MP, Scalzotto E, Wojewodzka-Zelezniakowicz M, Rosner MH, Ronco C. Bioimpedance and brain natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. *Contributions to Nephrology*. 2012;178:174–181.
47. Damas J, Fernandes V. Assessment of fluid status in dialysis: clinical importance and diagnostic tools. *Port J Nephrol Hypert* 2022;36(2):115-120.
48. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegård L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006;27: 921–933.
49. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif*. 2009;27:75–80.
50. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1574-1579.
51. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2010;30: 208–214.
52. Jain KK. *The Handbook of Biomarkers*, 2nd Ed, New York, Springer, 2017.
53. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *International Journal of Cardiology*. 2014;176: 630–639.
54. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH: The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP and their ratio. *American Journal of Clinical Pathology*. 2010;133:14-23.
55. Van Kimmenade, Januzzi J. The importance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in clinical cardiology. *Biomark Insights*. 2007;1:143–155.
56. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(8):730-5.
57. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:411–418.
58. Mallamuci F, Triepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney International*. 2005; 67:2330-2337.
59. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006;52:1528–1538.
60. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:205– 214.
61. Rutten JHW et al. B-Type natriuretic peptide and aminoterminal atrial natriuretic peptide predict survival in peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2006;26:598-602.

62. Horl WH. Natriuretic peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy. *Journal of Investigive Medicine*. 2005;53:366–370.
63. Suresh M, Farrington K. Natriuretic peptides and the dialysis patient. *Seminars in Dialysis*. 2005;18:409–419.
64. Garg R, Singh A, Khaja A, Martin A, Aggarwal K. How does volume status affect BNP and troponin levels as markers of cardiovascular status in peritoneal dialysis? *Congest Heart Fail*. 2009;15:240-4.
65. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, Li PK. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:396–403.
66. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46: 610–620.
67. Gangji AS, Helal BA, Churchill DN et al. Association between N terminal propeptide B-type natriuretic peptide and markers of hypervolemia. *Perit Dial Int*. 2008;28:308–31.
68. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R, Horl WH. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: Results from the ADEMEX Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:407–415.
69. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A: Is N-terminal probrain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27:396–401.
70. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:356–63.
71. Zoccali C, Puntorieri E, Mallamaci F. Lung congestion as a hidden threat in end-stage kidney disease: a call to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2657–60.
72. Covic A, Siritopol D, Voroneanu L. Use of lung ultrasound for the assessment of volume status in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:412–22.
73. Paudel K, Kausik T, Visser A, Ramballi C, Fan SL. Comparing lung ultrasound with bioimpedance spectroscopy for evaluating hydration in peritoneal dialysis patients. *Nephrology*. 2015;20:1-5.
74. Balafa O. Some special problems in peritoneal dialysis. Assessment of volume status in peritoneal dialysis patients. 2016;4:69-81.
75. Di Nicolò P, Tavazzi G, Nannoni L, Corradi F. Inferior vena cava ultrasonography for volume status evaluation: An intriguing promise never fulfilled. *J Clin Med*. 2023;12:2217.
76. Kaptein MJ, Kaptein EM. Inferior vena cava collapsibility index: clinical validation and application for assessment of relative intravascular volume. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(3):218-226.
77. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Akoglu E, Oktay A. Inferior vena cava diameter determines left ventricular geometry in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an echocardiographic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2128–33.

78. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020;97:861–76.
79. Dou Y, Gong Y, Li A, Wang P, Song D, Wang Y, Liu D, Cheng G, Zhao Z. A comparison of fluid status determination using bioelectric impedance and the isotope dilution method in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Renal Failure.* 2022;44:9(1)1698–1707.
80. Zhu F, Hoenich NA, Kaysen G, Ronco C, Schneditz D, Murphy L, Santacrose S, Pangilinan A, Gotch F, Levin NW. Measurement of intraperitoneal volume by segmental bioimpedance analysis during peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:167–172.
81. Dovancescu S, Saporito S, Herold IHF, Korsten H, Aarts R, Mischi M. Monitoring thoracic fluid content using bioelectrical impedance spectroscopy and Cole modeling. *J Electr Bioimp.* 2017;8:107-115.
82. Grossi M, Riccò B. Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: a review. *J. Sens. Sens. Syst.* 2017;6:303–325.
83. Haapio M, Lentini P, House AA, de Cal M, Cruz DN, Gong D, Pia Rodighiero M, Dell’Aquila R, Ronco C. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of hydration status in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2012;178:238-245.
84. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:482-6.
85. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller N. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:80-9.
86. Luo YJ, Lu XH, Woods F, Wang T. Volume control in peritoneal dialysis patients guided by bioimpedance spectroscopy assessment. *Blood Purif.* 2011;31:296-302.
87. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis: part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226-1243.
88. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors.* 2014;14:10895-10928.
89. Abbas SR, Zhu F, Levin NW. Bioimpedance can solve problems of fluid overload. *J Ren Nutr* 2015;25:234-237.
90. Park JH, Jo ZI, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. *Korean J Intern Med.* 2018;33:660-669.
91. Bedogni G, Malavolti M, Severi S, Poli M, Mussi C, Fantuzzi AL, Battistini N. Accuracy of an eight-point tactile-electrode impedance method in the assessment of total body water. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1143-1148.
92. Zhu F, Wystrychowski G, Kitzler T, Thijssen S, Kotanko P, Levin NW. Application of bioimpedance techniques to peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2006;150:119-128.
93. Fan S, Sayed HR, Davenport A. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2012;35(5):338-45. doi: 10.5301/ijao.5000080.

94. van de Kerkhof J, Hermans M, Beerenhout C, Konings C, van der Sande FM, Kooman JP. Reference values for multifrequency bioimpedance analysis in dialysis patients. *Blood Purif.* 2004;22:301-306.
95. Wang X, Axelsson J, Lindholm B, Wang T. Volume status and blood pressure in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2005;23:373-378.
96. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:111–118. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.420.
97. Torreggiani M, Piccoli GB, Moio MR, Conte F, Magagnoli L, Ciceri P, Cozzolino M. Choice of the dialysis modality: practical considerations. *J. Clin. Med.* 2023;12:3328.
98. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, Gerlag PG, Hoorntje SJ, Wolters J, Van Der Sande FM, Leunissen K. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int.* 2003;63:1556-63
99. van Biesen W, Claes K, Covic A, Fan S, Lichodziejewska-Niemierko M, Schoder V, Verger C, Wabelet P. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2620-8.
100. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2010; 30:208-14
101. Vrtovsniak F, Verger C, Van Biesen W, Fan S, Shin S-K, Rodriguez C, Garcia Mendez I, van der Sande FM, De los Rios T, Ihle K, Gaulty A, Ronco C, Heaf J, for the IPOD-PD Study Group. The impact of volume overload on technique failure in incident peritoneal dialysis patients. *Clinical Kidney Journal.* 2021;14(2):570–577. doi: 10.1093/ckj/sfz175
102. Tam P. Peritoneal dialysis and preservation of residual renal function. *Perit Dial Int.* 2009;29: S108–S110.
103. McCafferty K, Fan S, Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85:151-7.
104. Van Biesen W, Jorres A. Fluid overload and residual renal function in peritoneal dialysis: the proof of the pudding is in the eating. *Kidney Int.* 2014;85:15-7.
105. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2948-57.
106. Lew SQ, Asci G, Rootjes PA, Ok E, Penne EL, Sam R, Tzamaloukas AH, Ing TS, Raimann JG. The role of intra- and interdialytic sodium balance and restriction in dialysis therapies. *Front. Med.* 2023;10:1268319. doi: 10.3389/fmed.2023.1268319
107. Gong N, Zhou C, Hu J, Zhong X, Yi Z, Zhang T, Yang C, Lin Y, Tian J, Qin X, Hu L, Jiang J. High-salt diet accelerated the decline of residual renal function in patients with peritoneal dialysis. *Front. Med.* 2021;8:28009.
108. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, Hu FC, Huang JW, Kao TW, Chuang HF, Hung KY, Wu KD, Tsai TJ. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24:2909–2914.

109. Wang AJM, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, et al. ISPD cardiovascular and metabolic guidelines in adult peritoneal dialysis patients Part I—Assessment and management of various cardiovascular risk factors. *Perit. Dial. Int.* 2015;35:379–387.
110. Weir MR. Is it the low-protein diet or simply the salt restriction? *Kidney Int.* 2007; 71:188–190.
111. Dong J, Li Y, Yang Z, Luo J. Low dietary sodium intake increases the death risk in peritoneal dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:240–247.
112. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391–398.
113. Kiebalo T, Holotka J, Habura I, Pawlaczyk K. Nutritional status in peritoneal dialysis: Nutritional guidelines, adequacy and the management of malnutrition. *Nutrients* 2020;12:1715.
114. Gibb J, Xu Z, Rohrscheib M, Tzamaloukas AH. Hyperglycemic crisis in an anuric peritoneal dialysis patient with profound and symptomatic hypertonicity. *Cureus.* 2018;10(5):e2566. doi: 10.7759/cureus.2566
115. Pletinck A, Vanholder R, Veys N, Van Biesen W. Protecting the peritoneal membrane: factors beyond peritoneal dialysis solutions. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:542-50.
116. Morelle J, Sow A, Hautem N, Devuyst O, Goffin E. Ultrafiltration failure and impaired sodium sieving during long-term peritoneal dialysis: more than aquaporin dysfunction? *Perit Dial Int.* 2016;36(2):227–231. doi:10.3747/pdi.2015.00188
117. Devuyst O, Ni J, Verbavatz JM. Aquaporin-1 in the peritoneal membrane: implications for peritoneal dialysis and endothelial cell function. *Biol. Cell.* 2005;97:667-673.
118. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Lamerie N. Improving salt balance in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:S73–S75.
119. Krediet RT, Barreto DL, Struijk DG. Can free water transport be used as a clinical parameter for peritoneal fibrosis in long-term PD patients? *Perit Dial Int.* 2016;36(2):124–128. doi: 10.3747/pdi.2015.00129
120. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney International.* 2006;70:S8–S13. doi:10.1038/sj.ki.5001969
121. Oliveira Júnior WV, Giarola LT, Ferreira LG, Schettini IV, Turani SD, Oliveira AR, et al. Inflammation and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Einstein.* 2024;22:eAO0627.
122. Tonbul HZ, Demir M, Altıntepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, Yeksan M, Alaattin Yıldız MD. Malnutrition–Inflammation–Atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Renal Failure.* 2006;28:287–294.
123. Henriques VT, Martinez EZ, Divino-Filho JC, Pecoits-Filho R, da Costa JA. Increase in BMI over time is associated with fluid overload and signs of wasting in incident peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2013;23:e51-7.

124. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:133-41.
125. Dong J, Xu Y, Li Y, Yang Z. Does association with volume status and inflammation account for the increased death risk from high peritoneal protein clearance in peritoneal dialysis? *Blood Purif*. 2010;30:127-34.
126. Kolálová H, AmbrRzová B, Švihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;3:2014:694312. doi: [10.1155/2014/694312](https://doi.org/10.1155/2014/694312)
127. Trbojević-Stanković J, Obradović M, Čemerikić-Martinović V, Trpinac D, Laušević Ž, Stojimirović B. Immunohistochemical study of pathological alterations of peritoneum in patients with terminal renal insufficiency and on peritoneal dialysis. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(7):556–560.
128. Ito Y, Sun T, Tawada M, Kinashi H, Yamaguchi M, Katsuno T, Kim H, Mizuno M, Ishimoto T. Pathophysiological mechanisms of peritoneal fibrosis and peritoneal membrane dysfunction in peritoneal dialysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:8607. <https://doi.org/10.3390/ijms25168607>
129. Krediet RT. Acquired decline in ultrafiltration in peritoneal dialysis: The role of glucose. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(10):2408–2415. doi: [10.1681/ASN.2021010080](https://doi.org/10.1681/ASN.2021010080)
130. Teitelbaum I. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis: A pathophysiologic approach. *Blood Purification*. 2015;39(1-3):70-3. doi:[10.1159/000368972](https://doi.org/10.1159/000368972)
131. Hekmat R. Correlation between ultrafiltration coefficient and effective lymphatic absorption rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A possible paradigm shift. *Iran J Med Sci*. 2019;44(4):285-290. doi: [10.30476/IJMS.2019.44954](https://doi.org/10.30476/IJMS.2019.44954).
132. Li X-R, Yang S-K, Zeng B-Y, Tian J, Liu W, Liao X-C. Relationship between peritoneal solute transport and dialysate inflammatory markers in peritoneal dialysis patients: A cross-sectional study. *Nefrologia*. 2023;43(3):335–343. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.01.010>
133. Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Editorial: Poor outcomes for fast transporters on PD: The rise and fall of a clinical concern. *Seminars in dialysis*. 2008;21(1):7-10.
134. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1708-16.
135. Jones CH, Newstead CG. The ratio of extracellular fluid to total body water and technique survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2004;24:353–8.
136. Tzamaloukas AH, Saddler MC, Murata GH, Malhotra D, Sena P, Simon D, et al. Symptomatic fluid retention in patients on continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6:198-206.
137. Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, Töz H, Asçi G, Akçiçek F, Basçi A. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:588-593.
138. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2001;59(3):1128-33. doi: [10.1046/j.1523-1755.2001.0590031128.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590031128.x).

139. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszyc A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney International*. 2016;89:761–766. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.032>
140. Maharjan SRS, Davenport A. Comparison of sodium removal in peritoneal dialysis patients treated by continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis. *J Nephrol*. 2019;32(6):1011–1019. doi: 10.1007/s40620-019-00646-7
141. Rutkowski B, Tam P, van der Sande FM, Vychytil A, Schwenger V, Himmele R, Gauly A, on behalf of the Low Sodium Balance Study Group. Low-Sodium versus standard-sodium peritoneal dialysis solution in hypertensive patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):753-761.
142. Yang X, Bargman JM. PET testing has utility in the prescription of peritoneal dialysis: CON. *Kidney*. 2024;5(12):1794–1796. doi: 10.34067/KID.0000000000000421
143. Bartosova M, Schmitt CP. Biocompatible peritoneal dialysis: The target is still way off. *Front Physiol*. 2019;9:1853. doi: 10.3389/fphys.2018.01853
144. Bonomini M, Masola V, Procino G, Zammit V, Divino-Filho JC, Arduini A, Gambaro G. How to improve the biocompatibility of peritoneal dialysis solutions (without jeopardizing the patient's health). *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7955. doi: [10.3390/ijms22157955](https://doi.org/10.3390/ijms22157955)
145. Morelle J, Marechal C, Yu Z, et al. AQP1 promoter variant, water transport, and outcomes in peritoneal dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1570-1580.
146. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care*. 2016; 20:271.
147. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-128.
148. Dong J, Li YJ, Lu XH, Gan HP, Zuo L, Wang HY. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2008;73:334–340.
149. Ito Y, et al. Peritoneal dialysis guidelines 2019 Part 1 (Position paper of Japanese Society of Dialysis Therapy). *Renal Replacement Therapy* 2021;7:40
150. Lysaght MJ, Farrell PC. Membrane phenomena and mass transfer kinetics in peritoneal dialysis. *Journal of membrane Science*. 1989; 44:5-33.
151. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adults males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:27-39.
152. Liu S, Feng Y, Zhang Q, Lu J, Li N, Liu Z, Jiang C. Comparison of the Watson formula and bioimpedance spectroscopy for measuring body volume and calculating kt/V in patients with peritoneal dialysis. *Renal Failure*. 2024; 46(1):2313360. doi: 10.1080/0886022X.2024.2313360.
153. Daurgidas JT. Surface-area-normalized adjustment to Kt/V and weekly standard Kt/V. Appendix A. *Handbook of dialysis*, 4th Edition. Daurgidas JT, Blake PB, Ing TS (eds.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007
154. Tzamaloukas AH, Murata H. Computational formulas for clearance indices in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1996;16:44-56.

155. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:1085–1092.
156. Welsh P, Campbell RT, Mooney L, Kimenai DM, Hayward C, Campbell A, Porteous D, Mills NL, Lang NN, Petrie MC, Januzzi JL, McMurray JJV, Sattar N. Reference ranges for NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide) and risk factors for higher NT-pro-BNP concentrations in a large general population cohort. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e009427.
157. Kaptein MJ, Kaptein EM. Inferior vena cava collapsibility index: Clinical validation and application for assessment of relative intravascular volume. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021; 28:218-226.
158. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7):685- 713.
159. Hassan K, Hassan D, Shturman A, Rubinchik I, Fadi H, Shadi H, Atar S. The impact of sub-clinical over-hydration on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4):5890-5896.
160. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440- 1463.
161. Pajek M, Sember V, Cuk I, Šimenko J, Pajek J. Comparison of body composition monitor and InBody 720 bioimpedance devices for body composition estimation in hemodialysis patients and healthy controls. *Symmetry*. 2021;13:150.
162. Crepaldi C, Rosner M, Teixeira C, Martos LB, Martino FK, Rodighiero MP, Ronco C. Is brain natriuretic peptide a reliable biomarker of hydration status in all peritoneal dialysis patients? *Blood Purif*. 2014;37:238–242.
163. Wang AYM, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R. ISPD cardiovascular and metabolic guidelines in adult peritoneal dialysis patients Part I—Assessment and management of various cardiovascular risk factors. *Perit. Dial. Int*. 2015;35:379–387.
164. Wang AYM, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PKT, Lui SF, Sanderson JE. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Intern*. 2002;62:639–647.
165. Sahinoz M et al. Tissue sodium stores in peritoneal dialysis and hemodialysis patients determined by 23-sodium magnetic resonance imaging. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2020;36:1307–1317.
166. Kim SM, Lee EK, Kang S, Kim SM, Kim HW, Kim SB. Simple method to estimate daily sodium intake during measurement of dialysis adequacy in chronic peritoneal dialysis patients. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2017;26:1001–1006.

167. Maharjan S, Davenport A. Comparison of sodium removal in peritoneal dialysis patients treated by continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis. *J. Nephrol.* 2019;32:1011–1019.
168. Mason B, Ross L, Gill E, Healy H, Juffs P, Kark A. Development and validation of a dietary screening tool for high sodium consumption in Australian renal patients. *J Ren Nutr.* 2014; 24(2):123-34.
169. Gong N, Zhou C, Hu J, Zhong X, Yi Z, Zhang T, Yang C, Lin Y, Tian J, Qin X, Hu L, Jiang J. High-salt diet accelerated the decline of residual renal function in patients with peritoneal dialysis. *Front. Med.* 2021;8:28009.
170. Lin Y, Li R, Chen Z, Xie Y, Fang J, Li P, Chu M, Liu Y. Validity and reliability of the dietary sodium restriction questionnaire in peritoneal dialysis patients. *PLoS ONE.* 2025;20(4): e0321177.
171. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, Schmieder RE, Cavallaro A, Eckardt KU, Uder M, Luft FC, Titze J. <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013;61: 635–640.
172. Jianxia H, Liping H, Nirong G, Lei Z, Jianwei T, Jianping J. Effect of dietary sodium intake on residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis: a prospective study of 33 cases. *Journal of Southern Medical University.* 2019;39(06):657–64.
173. Dong J, Li Y, Yang Z, Luo J. Low dietary sodium intake increases the death risk in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):240–7.
174. Nakayama M. Why should we use a low sodium dialysis solution for peritoneal dialysis? *Perit Dial Int.* 2024;44(2):89-97. doi: 10.1177/08968608231222141.
175. Nongnuch A, Assanatham M, Panorchan K, Davenport A. Strategies for preserving residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2015;8:202–211.
176. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Şen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:767-776.
177. Wang MC, Tseng CC, Tsai WC, Huang JJ. Blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients on different peritoneal dialysis regimens. *Perit Dial Int.* 2001;21:36-42.
178. Ortega O, Gallar P, Carreno A, Gutierrez M, Rodriguez I, Oliet A, Vigil A, Gimenez A. Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: influence on blood pressure control. *Am J Nephrol.* 2001;21:189-93.
179. Rodrigues Telini LS, de Carvalho Beduschi G, Caramori JC, Castro JH, Martin LC, Barretti P. Effect of dietary sodium restriction on body water, blood pressure, and inflammation in hemodialysis patients: A prospective randomized controlled study. *Int UrolNephrol.* 2014;46:91–97
180. Cheng LP, Wang CL, Wang SC, Lu MC, Chang CC. The overhydrated status of patients undergoing peritoneal dialysis is associated with malnutrition inflammation syndrome. *Acta Nephrologica.* 2020;34(4):165-170.
181. Shan YS, Ding XQ, Ji J et al. Sodium removal in peritoneal dialysis. *The Journal of International Medical Research.* 2011; 39:1883–1889.

182. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray L, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman A, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs D, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76: S1–S107.
183. Gangji AS, Brimble KS, Margetts PJ. Association between markers of inflammation, fibrosis and hypervolemia in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2009; 28:354–358.
184. Kim SB, Chang JW, Lee SK, Park JS. Acute systemic inflammation is associated with an increase in peritoneal solute transport rate in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24:597–600.
185. Fan S, Sayed RH, Davenport A. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2012;35:338-345.
186. Zhang Y, He P, He L. Body surface area and treatment failure in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Ther Apher Dial.* 2023;27:926–936.
187. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis.* 2003;44:1293-1302.
188. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:1726–1732.
189. Michels W.M., Verduijn M., Grootendorst D.C., le Cessie S., Boeschoten E.W., Dekker F.W., Krediet R.T., Theodorus R., for the NECOSAD study group. Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6:537–542.
190. Hiramatsu T, Hobo A, Hayasaki T, Kabu K, Furuta S. A pilot study examining the effects of tolvaptan on residual renal function in peritoneal dialysis for diabetics. *Perit Dial Int.* 2015;35:552–558.
191. Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1097–1107.
192. Davenport A, Willicombe M. Comparison of fluid status in patients treated by different modalities of peritoneal dialysis using multi-frequency bioimpedance. *Int J Artif Organs.* 2009; 32:779–786.
193. McCafferty K, Fan S, Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85:151–157.
194. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635–641.
195. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A. Is N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:396–401.

196. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R, Horl WH. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: Results from the ADEMEX Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):407–415.
197. Ma N, Zang Z, Liu X, Zhang Y, Zhou X, Tang Y, Li Z. Higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide level at onset of peritoneal dialysis related peritonitis is a risk factor for technique failure. *BMC Nephrology* 2024;25:168, doi.org/10.1186/s12882-024-03603-0
198. Yang WL, Fahim M, Johnson DW. Pathophysiology and significance of natriuretic peptides in patients with end-stage kidney disease. *Clin Biochem*. 2020;83:1–11.
199. Li S-Y, Chuang C-L, Lin C-C, Tsai S-H, Chen J-Y. Peritoneal-membrane characteristics and hypervolemia management in peritoneal dialysis: A randomized control trial. *Membranes*. 2021;11(10):768.
200. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney International*. 2014;86:489–496.
201. Davenport A, Willicombe MK. Hydration status does not influence peritoneal equilibration test ultrafiltration volumes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1207–1212.
202. John B, Tan BK, Dainty S, Spanel P, Smith D, Davies SJ. Plasma volume, albumin, and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1463–1470.
203. Alexandrou ME, Balafa O, Sarafidis P. Assessment of hydration status in peritoneal dialysis patients: validity, prognostic value, strengths, and limitations of available techniques. *Am J Nephrol*. 2020;51:589–612. doi: 10.1159/000509115.
204. Shu Y, Liu J, Zeng X, Hong HG, Li Y, Zhong H, Ma L, Fuet P. The effect of overhydration on mortality and technique failure among peritoneal dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Blood Purif*. 2018;46:350–8. doi: 10.1159/000492148
205. Do JY. Effect of volume indices of bioimpedance analysis on clinical outcomes, including left ventricular hypertrophy, in patients undergoing peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(1):6-8.
206. Gangji AS, Helal BA, Churchill DN, Brimble KS, Margetts PJ. Association between N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide and markers of hypervolemia. *Perit Dial Int*. 2008;28:308-311.
207. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006;26:360-365.
208. Hassan K, Hassan D, Shturman A, Rubinchik I, Fadi H, Shadi H, Atar S. The impact of sub-clinical over-hydration on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5890-5896.
209. Brown E, et al. ISPD Guidelines practice recommendations: prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2020;40:244-253.

210. Blake PG, et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011. *Perit Dial Int.* 2011;31:218-239.
211. Morelle J, Stachowska-Pietka J, Gadola L, La Milia V, Yu Z, Lambie M, Mehrotra R, de Arteaga J, Davies S. ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention. *Perit Dial Int.* 2021;41: 352-372.
212. Wang A, Dong J, Xu X, Davies S. Volume management as a key dimension of a high-quality PD prescription. *Perit Dial Int.* 2020;40: 282-292.
213. Auguste BL, Bargman JM. Incremental peritoneal dialysis: New ideas about an old approach. *Sem Dial.* 2018;31:445-448.

## Spisak skraćenica

HBI – hronična bubrežna insuficijencija

TBI – terminalna bubrežna insuficijencija

HD - hemodijaliza

PD – peritoneumska dijaliza

Tx - transplantacija

PM – peritoneumska membrana

Å - angstrom

AQP-1 – akvaporinski-1 kanali

BM – bazalna membrana

UF - ultrafiltracija

MM – molekulska masa

PET - test peritoneumskog ekvilibrijuma (eng. peritoneal equilibrium test)

RRF – rezidualna renalna frakcija

KVB – kardio-vaskularne bolesti

DM – dijabetes melitus

HLK – hipertrofija leve komore

ECW – ekstracelularna voda (eng. extracellular water)

TBW – ukupna telesna voda (eng. total body water)

ICW – intracelularna voda (eng. intracellular water)

TGF-beta – transformišući faktor rasta beta (eng. transforming growth factor-beta)

EMT - epitelno - mezenhimalna tranzicija

OH – hipervolemija (eng. overhydration)

AFO – apsolutno opterećenje tečnošću (eng. absolute fluid overload)

NYHA – klasifikacija srčane slabosti (eng. New York Heart Association classification)

UZ - ultrazvuk

IVC – dijametar donje šuplje vene (eng. inferior vena cava)

BIA – analiza bioimpedance

BIS - spektroskopska bioimpedanca

BNP - moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide)

NT-pro-BNP – inaktivna forma moždanog natriuretskog peptida (eng. N-terminal pro B-type natriuretic peptide)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem

cGMP - ciklični guanozin monofosfat

ANP – pretkomorski natriuretski peptid

eGFR - procenjena jačina glomerularne filtracije

EF – e젝ciona frakcija

CVP – centralni venski pritisak

CI – kolapsni indeks

LK – leva komora

LVM – masa leve komore

RWT - relativno zadebljanje zida

cLVH – koncentrična hipertrofija LK

eLVH – ekcentrična hipertrofija LK

SF-BIA – jednofrekvetna analiza bioimpedance

MF-BIA – višefrekvetna analiza bioimpedance

TT – telesna težina

RFO – relativno opterećenje tečnošću (eng. relative overload)

BMI – indeks telesne mase (eng. body mass index)

PEW - proteinsko-energetskog gubitka (eng. protein energy wasting)

MIA – malnutricija-inflamacija-ateroskleroza

CRP – C reaktivni protein

APD – automatska peritoneumska dijaliza

CAPD – kontinuirana automatska peritoneumska dijaliza

CCPD – ciklična peritoneumska dijaliza

D/P – 24h odnos čestice u dijalizatu i plazmi

BSA – površina tela (eng. body surface area)

nPCR - normalizovana stopa katabolizma belančevina (eng. normalized protein catabolic rate)

LBM – čista telesna masa (eng. lean body mass),  
Hb – hemoglobin  
Hct – hematokrit  
SE – sedimentacija  
CRP – C reaktivni protein  
PTH – paratireoidni hormon  
TP – ukupne belančevine  
DSG – Davies skor komorbiditeta (eng. Davies score grade)  
RD – rezidualna diureza  
TFR – ukupno uklanjanje tečnosti (eng. total fluid removal)  
MACEs - glavni kardio-vaskularni neželjeni efekti  
MAP – srednji arterijski pritisak (eng. mean arterial pressure)  
SBP – sistolni krvni pritisak  
DBP – dijastolni krvni pritisak  
GLDH – glutamat dehidrogenaza  
I-ISE – indirektna jon selektivna elektroda metod

**Rad objavljen iz teze:**

Bontic A, Kezic A, Pavlovic J, Baralic M, Gajic S, Petrovic K, Ristanovic VK, Petrovic O, Stjepanovic V, Stankovic S, Radovic M. Estimating Dietary Protein and Sodium Intake with Sodium Removal in Peritoneal Dialysis Patients. *Metabolites*. 2024;14:460.

<https://doi.org/10.3390/metabo14080460>

## Biografija

Ana Bontić, rođena je 1976. godine u Prijepolju, gde je završila gimnaziju (prirodno matematički smer).

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2002. godine

Zaposlena je u Klinici za nefrologiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije od 2007. godine.

Specijalistički ispit iz oblasti interne medicine je položila 8.7.2013. godine.

Odbranjena magistarska teza 2015. godine: „Korelacija hipoalbuminemije u bolesnika na peritoneumskoj dijalizi sa gubitkom proteina tokom dijalize i rezidualnom renalnom funkcijom.”

Rad iz uže specijalizacije odbranjen 2018. godine: “Uklanjanje natrijuma peritoneumskom dijalizom.

Doktorska disertacija pod nazivom: ”Procena stanja volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom” odobrena odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu dana 21.6.2016. godine.

Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 23.9.2020. godine.

Učestvovala je na međunarodnim i domaćim kongresima i stručnim sastancima i autor i koautor je više stručnih i naučnih radova.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja nefrologa Srbije, Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju.

**Prilog 1.**

## **Izjava o autorstvu**

Potpisani: Ana Bontić

Broj indeksa:

### **Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

Procena stanja volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom

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

Potpis autora

U Beogradu, 20.1.2026.g.

dr Ana Bontić

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Ana Bontić

Broj indeksa:

Studijski program:

Naslov rada: Procena stanja volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom

Mentor 1: Prof. dr Milan Radović

Mentor 2:

Potpisani: Ana Bontić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis autora

U Beogradu, 20.1.2026.g.

dr Ana Bontić

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

Procena stanja volemije kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

Potpis autora

U Beogradu, 20.1.2026.g.

dr Ana Bontić