



Dinamika promena nivoa koncentracije kalcijuma i fosfata u plazmi bolesnika na peritoneumskoj dijalizi

Dynamic changes in calcium and phosphate plasma concentrations in the patients on peritoneal dialysis

Nataša Jovanović, Mirjana Laušević, Biljana Stojimirović

Klinički centar Srbije, Institut za urologiju i nefrologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Poremećaj stvaranja aktivnih metabolita vitamina D i poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata javljaju se rano tokom razvoja hronične slabosti bubrega, kada je klirens kreatinina približno oko 30 ml/min. Hemodijaliza i peritoneumska dijaliza samo delimično popravljaju uremijski milje bolesnika na hroničnom programu depuracije zbog terminalne bubrežne slabosti. Ovi postupci dijalize nemaju značajan uticaj na endokrine poremećaje obolelog bubrega i karakterišu se minimalnim modulacionim efektom. Odražavanje normalnih koncentracija kalcijuma (Ca) i fosfata (P) u serumu, kao i održavanje proizvoda $Ca \times P$ do 4,4 mmol/l podešavanjem koncentracije kalcijuma u dijalizatu, doziranjem supstancija koje vezuju fosfate, doziranjem unosa preparata kalcijuma i doziranjem preparata vitamina D, neophodno je da bi se sprečio razvoj renalne osteodistrofije, kako sekundarnog hiperparatiroidizma, tako i bolesti kostiju niskog prometa. Cilj rada bio je analiza kalcemije, fosfatemije, albuminemije, nivoa alkalne fosfataze i nivoa parathormona (PTH) kod 58 bolesnika koji su lečeni od marta do avgusta 2003. god. peritoneumskim dijalizama. Takođe smo prikazali upotrebu supstancija koje vezuju fosfate i supstituciju metabolitima vitamina D. **Metode.** Ispitano je 58 bolesnika, 30 muškaraca i 28 žena, prosečne starosti 52 godine (26–78 godina), kod kojih su različiti uzroci terminalne bubrežne slabosti. Prosečna dužina lečenja dijalizom iznosila je 20 meseci (2–66 meseci). Većina bolesnika lečena je kontinuiranom ambulatornom peritoneumskom dijalizom (KAPD), dok je kod manjeg broja bolesnika primenjena automatska, ciklična ili intermitentna peritoneumska dijaliza. Kod većine bolesnika korišćeni su rastvori za dijalizu sa koncentracijom kalcijuma od 1,75 mmol/l. **Rezultati.** Ispitivanje je pokazalo da su naši bolesnici na hroničnom programu KAPD tokom više meseci imali normalne vrednosti Ca i P, kao i zadovoljavajuće vrednosti proizvoda $Ca \times P$ i normalni nivo alkalne fosfataze u serumu. Kod naših bolesnika se nivo PTH u serumu kretao od 18 do 490 pg/l. **Zaključak.** Ispitivanje je dokazalo da dobra dijeta i pravilna upotreba supstancija koje vezuju fosfate uz kontrolisanu supstituciju preparatima vitamina D omogućavaju dobru kontrolu bilansa kalcijuma i fosfata u serumu i efikasnu prevenciju razvoja renalne osteodistrofije kod bolesnika na hroničnom programu peritoneumske dijalize.

Cljučne reči:

dijaliza, peritoneumska; metabolizam; kalcijum; fosfor; vitamin D; paratiroidni hormon.

Abstract

Background/Aim. The disturbances of active forms of vitamin D synthesis and disturbances in calcium and phosphate metabolism develop early in chronic renal failure, when creatinine clearance is about 30 ml/min. Chronic hemodialysis and peritoneal dialysis only partially correct the biochemical environment of patients on chronic renal replacement therapy because of end-stage renal disease. These dialysis modalities can't significantly affect the endocrine disturbances of chronic renal failure and they have minimal modulatory effect. The management of disturbed calcium (Ca) and phosphate (P) metabolism and the maintenance of $Ca \times P$ product below 4.4 mmol/l thanks to the use of dialysate solutions with the appropriate calcium concentration and the careful dosage of phosphate binders, calcium and active vitamin D metabolites, are extremely important for the prevention of renal osteodystrophy, secondary hyperparathyroidism as well as low-bone turnover disease. The aim of the study was to analyze the plasma levels of calcium, phosphate, albumin, alkaline phosphatase and parathormon (PTH) in 58 patients who were treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) from March to August 2003. The use of phosphate binders and the substitution with active vitamin D metabolites were also analyzed. **Methods.** We examined 58 patients, 30 males and 28 female, mean-age 52 years (range, 26–78 years), affected by end-stage renal disease of the different leading cause. The average time on peritoneal dialysis program was 20 months (2–66 months). Most of the patients were treated by CAPD, while only few of them performed automatic, cyclic or intermittent peritoneal dialysis. Most of the patients used a dialysate with 1.75 mmol/l calcium concentration. **Results.** The study showed that our patients on chronic CAPD program during several months had normal calcemia, phosphatemia and the level of alkaline phosphatase, and that they had $Ca \times P$ product in the recommended range. PTH serum level ranged from 16 to 490 pg/l in our patients. **Conclusion.** The study showed that a balanced diet and a correct dosage of phosphate binders, as well as a careful substitution with active vitamin D metabolites render a good control of calcium and phosphate serum balance, as well as an effective prevention of renal osteodystrophy development in the patients on chronic peritoneal dialysis treatment.

Key words:

peritoneal dialysis; metabolism; calcium; phosphorus; vitamin D; parathyroid hormone.

Uvod

Poremećaj stvaranja aktivnih metabolita vitamina D i poremećaj metabolizma kalcijuma (Ca) i fosfata (P) javljaju se rano tokom razvoja hronične bubrežne slabosti, kada je klirens kreatinina oko 30 ml/min¹. U bubrežnoj slabosti smanjena je koncentracija aktivnih metabolita vitamina D u serumu zbog smanjenja obima hidroksilacije hlekalciferola u bubregu i hiperfosfatemije². U ranoj fazi razvoja hronične bubrežne slabosti defekti tubula uzrokuju retenciju fosfata³. Usled sniženog nivoa aktivnog vitamina D u krvi⁴ smanjuju se resorpcija kalcijuma iz creva, apsorpcija fosfata, osetljivost kosti na dejstvo parathormona (PTH) i osetljivost paratiroidnih žlezda na kalcemiju. Hipokalcemija u bubrežnoj slabosti je posledica smanjene resorpcije kalcijuma iz crevnog trakta, hiperfosfatemije (zbog retencije fosfata) i smanjene osetljivosti kostiju na dejstvo PTH⁵.

Hemodijaliza i peritoneumska dijaliza samo delimično popravljaju uremijski milje bolesnika koji su na hroničnom programu depuracije zbog terminalne bubrežne slabosti. Ovi postupci dijalize ne utiču značajno na endokrine poremećaje obolelog bubrega i minimalno modulišu ove poremećaje⁶.

Ravnoteža kalcijuma na hroničnom programu peritoneumske dijalize zavisi od apsorpcije u gastrointestinalnom traktu (GIT) i od transperitoneumskog prometa ovog jona. Koncentracija jonizovanog kalcijuma u serumu na gornjoj granici normalne deluje supresivno na paratiroidnu žlezdu.

Bilans fosfata na hroničnom programu peritoneumske dijalize zavisi od unosa hranom i od apsorpcije u GIT-u⁷. Uobičajenom ishranom se dnevno unosi 40–50 mmol fosfata (800–1200 mg/dan), a od toga se iz GIT-a resorbuje 50–60%. Dok zdrav bubreg izlučuje sav višak unetih fosfata, dotle se kod hemodijalize (HD) i kod peritoneumske dijalize (PD) izdijalizira samo 8–14 mmol fosfata dnevno. Zato je kod većine bolesnika na hroničnoj dijalizi neophodna upotreba supstancija koje vezuju fosfate. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću kontrola fosfatemije je izuzetno važna, jer svako povećanje nivoa fosfata u krvi neposredno stimuliše lučenje PTH, nezavisno od koncentracije vitamina D i jonizovanog kalcijuma u serumu^{8,9}.

U bubrežnoj slabosti, koncentracija PTH je viša od fiziološke, a metabolizam kosti kod bolesnika na dijalizi odvija se uz koncentracije PTH koje su oko 1,5 do 3 puta veće od normalnih vrednosti¹⁰. Peritoneumska dijaliza odstranjuje značajnu količinu karboksi-terminalnih fragmenata PTH za koje se smatra da su posebno aktivni¹¹.

Cilj rada bio je analiza kalcemije (Ca), fosfatemije (P), albuminemije, nivoa alkalne fosfataze (AP) i nivoa intaktnog parathormona (iPTH) kod 58 bolesnika koji su od marta do avgusta 2003. lečeni peritoneumskim dijalizama. Takođe smo prikazali upotrebu vezivača fosfata i supstituciju metabolita vitamina D.

Metode

Ispitano je 58 bolesnika, 30 muškaraca i 28 žena, prosečne starosti 52 godine (26–78 godina). Prosečna dužina lečenja dijalizom iznosila je 20 meseci (2–66 meseci).

Osnovna oboljenja koja su dovela do terminalne bubrežne slabosti bila su: *diabetes mellitus* tip I kod 16 bolesnika, *diabetes mellitus* tip II kod 11 bolesnika, endemska nefropatija kod dva bolesnika, sistemski vaskulitis kod dva bolesnika, hronični glomerulonefritis kod tri bolesnika, hronični pijelonefritis kod četiri bolesnika, policistična degeneracija bubrega kod dva bolesnika, nefroangioskleroza kod sedam bolesnika i hronična nefropatija nepoznatog uzroka kod 11 bolesnika. Većina naših bolesnika, njih 50, lečeno je metodom kontinuirane ambulatorne peritoneumske dijalize (KAPD). Među njima, kod 46 bolesnika rađene su po četiri dvolitarske izmene dnevno rastvorima sa različitim koncentracijama glukoze, kod tri bolesnice rađene su po tri dvolitarske izmene dnevno i kod jedne bolesnice rađeno je po pet trolitarskih izmena dnevno zbog velike telesne mase. Metodom automatske peritoneumske dijalize lečena su dva bolesnika, kod dva bolesnika rađena je svakodnevno intermitentna peritoneumska dijaliza. Kod četiri bolesnika primenjena je ciklična peritoneumska dijaliza sa po pet kraćih dnevnih izmena, a tokom noći peritoneumska duplja je ostajala prazna.

U trenutku ispitivanja, na hroničnom programu PD-e, kod 57 bolesnika korišćeni su rastvori sa koncentracijom kalcijuma od 1,75 mmol/l, a samo jedna bolesnica je koristila rastvor za dijalizu sa nižom koncentracijom kalcijuma – 1,25 mmol/l. Spomenuta bolesnica je šest godina ranije podvrgnuta parcijalnoj paratiroidektomiji zbog sekundarnog hiperparatiroidizma.

Koncentracije kalcijuma, fosfata, albumina i alkalne fosfataze u serumu određivane su kod svih naših bolesnika jednom mesečno tokom šest meseci. Ukupni kalcijum u plazmi određivan je po principu stvaranja O-krezoftalein kompleksa, metodom završne tačke. Fosfat u plazmi je određivan kao neorganski ortofosfat, fotometrijski, Ulrich-Rabecovom metodom. Alkalna fosfataza u serumu određivana je merenjem P-nitrofenola.

Nivo PTH određen je kod 38 od posmatranih bolesnika. Parathormon u plazmi određivan je radioimunoesej (RIA) metodom (određivana je koncentracija intaktnog PTH u plazmi).

Rezultati

U tabeli 1 prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije kalcemije, fosfatemije, proizvoda Ca × P, nivoa alkalne fosfataze i albuminemije kod ispitanih bolesnika tokom šest meseci lečenja KAPD-om. Srednje vrednosti kalcemije i fosfatemije kretale su se u okvirima preporučenih granica za bolesnike na hroničnom programu dijalize (Ca 2,10–2,37 mmol/l, P 1,38–1,78 mmol/l). Nivoi alkalne fosfataze bili su normalni. Albuminemija je kod naših bolesnika bila blago snižena ili na donjoj granici normalne vrednosti. Nije nađena statistički značajna korelacija između albuminemije i ukupne kalcemije.

Od ukupnog broja ispitanih bolesnika 69% uzimalo je preparate kalcijuma, a nešto manje od polovine (41,3%) bolesnika uzimalo je metabolite vitamina D. Trećina (31%) bolesnika nije uzimala vezivače fosfata na bazi kalcijuma i 48,7% bolesnika nisu na supstitucionoj terapiji preparatima vitamina D.

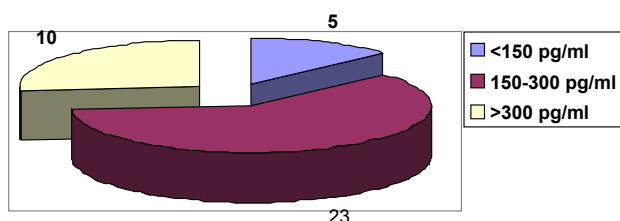
Tabela 1

Kalcemije, fosfatemije, proizvod Ca × P, albuminemije, nivo alkalne fosfataze tokom šest meseci lečenja na hroničnom programu kontinuirane ambulatorne peritoneumske dijalize

| | I mesec | II mesec | III mesec | IV mesec | V mesec | VI mesec |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ca* (mmol/l) | 2,2±0,22 | 2,0±0,33 | 2,1±0,25 | 2,26±0,2 | 2,28±0,28 | 2,35±0,19 |
| P [†] (mmol/l) | 1,71±0,46 | 1,64±0,49 | 1,46±0,57 | 1,52±0,43 | 1,58±0,45 | 1,58±0,4 |
| Ca × P | 3,67±0,10 | 3,28±0,16 | 3,06±0,14 | 3,43±0,08 | 3,46±0,12 | 3,71±0,07 |
| AP [‡] (U/l) | 73,25±17,47 | 76,63±14,77 | 65,05±22,21 | 78,31±14,71 | 73,50±16,77 | 78,39±16,77 |
| Alb. [§] (g/l) | 34±10 | 32±12 | 32±15 | 31±17 | 30±17 | 28±18 |

*Ca – kalcijum; [†]P – fosfat; [‡]AP – alkalna fosfataza; [§]Alb – koncentracija albumina u krvi.

Nivo PTH iznosio je 289±169 pg/ml (18–490 pg/ml) kod ispitivanih bolesnika. U našoj grupi 23 bolesnika su imala zadovoljavajući nivo PTH, između 150–300 pg/ml; 10 bolesnika je imalo PTH manji od 150 pg/ml; pet bolesnika su imalo PTH viši od 300 pg/ml (slika 1).



Sl. 1 – Nivo PTH kod ispitanih bolesnika

Diskusija

Ispitivanje je pokazalo da su naši bolesnici na hroničnom programu KAPD tokom više meseci imali normalne vrednosti kalcijuma i fosfata u serumu. Takođe, većina naših bolesnika imalo je nivo PTH između 150 i 300 pg/ml, što su preporučene vrednosti PTH za bolesnike na hroničnom programu dijalize od strane DOQI grupe. Najveći broj naših bolesnika koristio je rastvore za dijalizu sa dosta visokom koncentracijom kalcijuma – 1,75 mmol/l, jer su u momentu ispitivanja takvi rastvori bili jedini raspoloživi. Aktuelni stavovi o sprovođenju peritoneumske dijalize danas podrazumevaju upotrebu rastvora sa nižom koncentracijom kalcijuma (1,25 mmol/l) kod velikog broja bolesnika kako bi se postigla zadovoljavajuća regulacija nivoa kalcijuma i fosfata¹². Naši bolesnici su, i pored primene rastvora za peritoneumsku dijalizu sa većom koncentracijom kalcijuma imali vrlo dobro regulisan bilans kalcijuma i fosfata. To je postignuto pažljivim doziranjem vezivača fosfata na bazi kalcijuma, selektivnim korišćenjem metabolita vitamina D, kao i primenom odgovarajućeg režima ishrane^{13,14}.

Ciljevi dijetoterapije na hroničnom programu KAPD su upravo očuvanje koncentracije Ca i P u serumu u normalnim granicama, sprečavanje razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma i održavanje aktivnosti vitamina D. Preporučuje se ograničenje unosa namirnica bogatih fosfatima: mleko, žumanje, iznutrice, sirevi, goveđe meso, plava riba, školjke, rakovi, hleb i proizvodi od integralnih žitarica, orasi i koštunjavo voće, čokolada, kakao, marcipan, veće količine kafe, prašak za pecivo. Ponekada je teško postići dovoljno ograničenje unosa fosfata u okviru preporučenog dnevnog unosa belančevina (do 1,2 g/kg telesne mase/dan)⁹.

Ukoliko se korekcijom ishrane ne postigne održavanje fosfatemije niže od 1,5 mmol/l, neophodna je upotreba vezivača fosfata, prvenstveno kalcijum karbonata ili magnezijum karbonata *per os*, uz primenu dijalizata sa nižom koncentracijom kalcijuma (1,25 mmol/l). Ukoliko je fosfatemija viša od 2,0 mmol/l ili postoji hiperkalcemija dozvoljena je upotreba vezivača fosfata koji sadrže aluminijum^{13,14}.

Rutinska primena preparata vitamina D nije neophodna. Preporučuje se primena vitamina D u slučajevima hipokalcemije i klinički manifestne renalne osteodistrofije, uz kontrolu nivoa PTH-a⁴.

Kod bolesnika na hroničnom programu PD-e savetuje se kontrola PTH svakih tri do šest meseci i praćenje bolesti kostiju određivanjem nivoa koštane alkalne fosfataze. Radiološka ispitivanja obično nisu od velike koristi, ali su neophodna u slučaju metastatskih kalcifikacija. Treba imati u vidu da je denzitet kosti smanjen u svim oblicima renalne osteodistrofije.

Održavanje normalnih koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu, kao i održavanje proizvoda Ca × P do 4,4 mmol/l sprečava razvoj renalne osteodistrofije, kako sekundarnog hiperparatireoidizma, tako i bolesti kostiju niskog prometa. To se može ostvariti podešavanjem koncentracije kalcijuma u dijalizatu, doziranjem vezivača fosfata, doziranjem unosa preparata kalcijuma i doziranjem preparata vitamina D.

Neposredni uzroci sekundarnog hiperparatireoidizma su hipokalcemija i smanjena koncentracija dvostruko hidroksiliranog vitamina D u cirkulaciji. Najčešći simptomi sekundarnog hiperparatireoidizma su bolovi u kostima i zglobovima i svrab, kao i metastatske kalcifikacije. Biohemijske karakteristike su hiperkalcemija, hiperfosfatemija i povišene vrednosti alkalne fosfataze i PTH u serumu. Patohistološki se karakteriše povećanim brojem kako osteoblasta, tako i osteoklasta, izraženom fibrozom i nagomilavanjem neadekvatno mineralizovanih osteoida^{3,11}.

Poslednjih godina sve češće se dijagnostikuje adinamička bolest kostiju, čija je patohistološka odlika smanjeno stvaranje i odsustvo akumulacije osteoida, a bez specifičnog poremećaja u mineralizaciji. Adinamičke lezije čine 20% slučajeva renalne osteodistrofije. Češće se ispoljavaju kod bolesnika na hroničnom programu peritoneumske dijalize nego na hemodijalizi, pa ih nalazimo kod oko 60% bolesnika na KAPD i u oko 35% bolesnika na HD. Kliničke manifestacije adinamičke bolesti kostiju su: često odsustvo simptoma, a kada se jave, bolesnici se žale na zamaranje, nedostatak snage, sklonost ka frakturama, sklonost ka hiperkalcemiji i stvaranju metastatskih kalcifikacija. Razvoju adinamičke

bolesti kostiju doprinose: šećerna bolest, starije životno doba, kortikosteroidna terapija, prekomerna upotreba vezivača fosfata i metabolita vitamina D, hipofosfatemija, niži nivo estrogena, androgena i tireoidnih hormona, poremećaji lučenja citokina, genski polimorfizam i promene u ekspresiji receptora. Prevencija adinamičke bolesti kostiju je neophodna, jer ne postoje efikasne mere lečenja promena¹⁵.

Kako se na peritoneumskoj dijalizi nalazi veliki broj bolesnika sa faktorom rizika za razvoj adinamičke bolesti kostiju (starije životno doba, *diabetes mellitus*, snižen nivo estrogena i androgena, kao i tireoidnih hormona), pažljiva kontrola nivoa kalcijuma i fosfata je od posebnog značaja. Održavanje kalcemije u normalnom ili bliže donjim granicama normalnih vrednosti može predstavljati problem zbog upotrebe vezivača fosfata koji sadrže kalcijum, kao i zbog nekontrolisane primene vitamina D¹⁶. Zato za ove bolesnike

pogodnost predstavlja mogućnost upotrebe dijalizata sa niskom koncentracijom kalcijuma.

Zaključak

I pored toga što mi nismo imali mogućnost da koristimo rastvore za peritoneumsku dijalizu sa niskom koncentracijom kalcijuma, postigli smo sasvim zadovoljavajuću regulaciju nivoa kalcemije i fosfatemije, kao i proizvoda njihovih koncentracija. To pokazuje da i dobra dijeta i pravilna upotreba vezivača fosfata, uz kontrolisanu supstituciju preparatima vitamina D, omogućava dobru kontrolu bilansa kalcijuma i fosfata u serumu i efikasnu prevenciju razvoja renalne osteodistrofije kod bolesnika na hroničnom programu peritoneumske dijalize^{1,2}. Sve ovo ide u prilog stavu da vreme koje lekar provede uz bolesnika bitno popravlja rezultate lečenja.

L I T E R A T U R A

1. *Hruska KA, Teitelbaum SL*. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333(3): 166–74.
2. *Gonzalez EA, Martin KJ*. Renal osteodystrophy: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 3: 13–21.
3. *Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J*. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1786–93.
4. *Cunningham J, Makin H*. How important is vitamin D deficiency in uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(1): 16–8.
5. *Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Gbazali A, Marie A*, et al. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Carr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6(4): 333–48.
6. *Messa P, Groppuzzo M, Cleva M, Boscutti G, Mioni G, Crucianti A*, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl 6: 43–8.
7. *Heimbürger O, Bergström J, Lindholm B*. Maintenance of optimal nutrition in CAPD. *Kidney Int Suppl* 1994; 48: S39–46.
8. *Lindholm B, Bergström J*. Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients. In: *Gokal R, Nolph KD*, editors. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1994. p. 443–72.
9. *Gec M*. Nutrition in patients on peritoneal dialysis. In: *Nešić N, Stojimirović B*, editors. *Quality of peritoneal dialysis*. Beograd: Nispred; 1998. p. 159–74. (Serbian)
10. *Yalcindag C, Silver J, Naveh-Many T*. Mechanism of increased parathyroid hormone mRNA in experimental uremia: roles of protein RNA binding and RNA degradation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2562–8.
11. *Drueke TB*. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48(1): 259–72.
12. *Armstrong A, Beer J, Noonan K, Cunningham J*. Reduced calcium dialysate in CAPD patients: efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(6): 1223–8.
13. *Mactier RA, Van Stone J, Cox A, Van Stone M, Twardowski Z*. Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1987; 28(5): 222–6.
14. *Sawyer N, Noonan K, Altmann P, Marsh F, Cunningham J*. High-dose calcium carbonate with stepwise reduction in dialysate calcium concentration: effective phosphate control and aluminium avoidance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(2): 105–9.
15. *Cannata-Andia JB*. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998; 54(3): 1000–16.
16. *Malluche HH, Monier-Faugere MC*. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S62–7.

Rad je primljen 21. II 2005.