

PROŠIRENA HEMODIJALIZA: OSNOVNI PRINCIPI I KLINIČKI ZNAČAJ

Marko Nenadović¹, Aleksandra Nikolić², Marijana Stanojević Pirković³, Milica Kostović⁴, Branislava Drašković⁴,
Milena Jovanović⁴, Tomislav Nikolić^{1,4}, Dejan Petrović^{1,4}, Jasna Trbojević Stanković^{5,6}

¹Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

²Univerziteti klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu, Kragujevac

³Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za biohemiju, Kragujevac

⁴Univerziteti klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu

⁵Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd

⁶Univerziteti klinički centar „Dr Dragiša Mišović“ – Dedinje, Beograd

EXPANDED HEMODIALYSIS: BASIC PRINCIPLES AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Marko Nenadović¹, Aleksandra Nikolić², Marijana Stanojević Pirković³, Milica Kostović⁴, Branislava Drasković⁴,
Milena Jovanović⁴, Tomislav Nikolić^{1,4}, Dejan Petrović^{1,4}, Jasna Trbojević Stanković^{5,6}

¹University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

²University Clinical Center Kragujevac, Clinic of Internal Medicine, Kragujevac, Serbia

³University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Biochemistry, Kragujevac, Serbia

⁴University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis, Kragujevac, Serbia

⁵University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

⁶University Hospital Center “Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Proširena hemodijaliza je metoda lečenja za zamenu funkcije bubrega, koja efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase iz krvi bolesnika sa završnim stadijumom hronične bolesti bubrega. Dva osnovna principa uklanjanja uremijskih toksina u toku sesije proširene hemodijalize jesu difuzija i konvekcija. U osnovi difuzije je koncentracijski gradijent, a u osnovi konvekcije unutrašnja filtracija (konvektivni transport). Povećan kapacitet prosejavanja Medium Cut-Off (MCO) membrane i visoka unutrašnja filtracija obezbeđuju visok klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase. Proširena hemodijaliza sprečava razvoj mikroinflamacije, malnutricije, rezistencije na dejstvo eritropoetina, amiloidoze, ubrzane ateroskleroze i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti u populaciji bolesnika koji se leče redovnom dijalizom. Zadatak nefrologa je da proceni različite modalitete dijalize koji su dostupni i da odabere optimalni modalitet dijalize za lečenje svakog bolesnika pojedinačno (individualizacija lečenja dijalizom).

Ključne reči: bubrežna dijaliza; oprema i sredstva; uremijski toksini

UVOD

Bolesti srca su glavni uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom. Uremijski toksini znatno doprinose razvoju mikroinflamacije, oksidacionog stresa, ubrzane ateroskleroze i bolesti srca u ovoj populaciji bolesnika (1–3). Prema preporukama EUTox (engl. European Union Toxin Working Group), razlikujemo tri grupe uremijskih toksina. U prvu grupu se svrstavaju uremijski toksini male molekulske mase (MW < 500 Da), koji su rastvorljivi u vodi i efikasno se uklanjaju standardnom visokopropusnom „high-flux“ hemodijalizom. Drugu grupu čine uremijski toksini koji se

ABSTRACT

Expanded hemodialysis is a method of treatment to replace kidney function, which effectively removes uremic toxins of middle molecular weight from the blood of the patients with the end stage of chronic kidney disease. Two basic principles of removing uremic toxins during an expanded hemodialysis session are diffusion and convection. The basis of diffusion is the concentration gradient, and the basis of convection is internal filtration (convective transport). Increased MCO membrane sieving capacity and high internal filtration provide high clearance of middle molecular weight uremic toxins. Expanded hemodialysis prevents the development of microinflammation, malnutrition, resistance to the action of erythropoietin, amyloidosis, accelerated atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular diseases in the population of patients treated with regular dialysis. The task of the nephrologist is to evaluate different dialysis modalities that are available and to select the optimal dialysis modality for the treatment of each patient individually, i.e., the individualization of dialysis treatment.

Key words: renal dialysis; equipment and supplies; uremic toxins.

u visokom procentu vezuju za proteine plazme (stepen vezivanja za proteine plazme > 90%), a efikasno se uklanjaju hemodijalizom sa membranama koje imaju sposobnost adsorpcije. Uremijski toksini srednje molekulske mase (MW = 0,5–60 kDa), efikasno se uklanjaju postdilucionom onlajn hemodijafiltracijom (OL-HDF) i proširenom hemodijalizom – ED (engl. Expanded Dialysis). Oni čine treću grupu uremijskih toksina (4). Prozapaljenski citokini (interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-18, faktor nekroze tumora alfa – TNF α), prozapaljenski proteini (pentraxin-3, YKL-40) i adipokini (adiponectin, visfatin, leptin) značajni su za razvoj mikroinflamacije i pothranjenosti kod bolesnika sa

završnim stadijumom hronične bolesti bubrega koji se leče hemodijalizom (4). Mikroinflamacija, pothranjenost i oksidacioni stres su netradicionalni faktori rizika, odgovorni za nastanak aterosklerotskih bolesti srca i krvnih sudova, amiloidoze povezane sa hemodijalizom, rezistencije na dejstvo eritropoetina i anemije (4–11).

OSNOVNI PRINCIPI PROŠIRENE HEMODIJALIZE

Dijalizne membrane imaju ključnu ulogu za osnovne procese hemodijalize i hemodijafiltracije. U zavisnosti od sastava, dijalizne membrane mogu biti prirodne i sintetske. Prirodne membrane su izgrađene od celuloze, imaju manji stepen biokompatibilnosti u poređenju sa sintetskim membranama, a klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase je mali zbog njihove niske protočnosti („low-flux“, $K_{uf} < 10 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$). Sintetske membrane (polysulfone, polyethersulfone, polyarylethersulfone, polyamide, polyacrylnitrile, polymethylacrylate, helixone) imaju visok stepen biokompatibilnosti, a visok koeficijent ultrafiltracije („high-flux“, $K_{uf} > 20 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$) obezbeđuje dobar klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase (12, 13).

Procena efikasnosti uklanjanja uremijskih toksina srednje molekulske mase u toku pojedinačne sesije proširene hemodijalize i postdilucione OL-HDF vrši se merenjem koncentracije β_2 -mikroglobulina u serumu, pre i posle sesije, izračunavanjem indeksa redukcije β_2 -mikroglobulina – RR (engl. Reduction Ratio). On se izračunava iz formule: $RR(\%) = [1 - (C_{post}/C_{pre})] \times 100$, gde su: C_{pre} – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre sesije proširene hemodijalize (mg/l), C_{post} – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu posle sesije proširene hemodijalize (mg/l) (13, 14). U toku sesije visokopropusne „high-flux“ hemodijalize indeks redukcije za β_2 -mikroglobulin iznosi 50–60%, kod proširene hemodijalize 70%, a kod visokovolumenske postdilucione OL-HDF 80–85% ($RR \geq 80\%$). Prema preporukama JSDT (engl. Japanese Society for Dialysis Therapy), koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu, izmerena pre sesije hemodijalize, treba da iznosi manje od 30 mg/l (idealno manje od 25 mg/l) (14, 15). Na osnovu klirensa β_2 -mikroglobulina i koeficijenta prosejavanja za albumin, membrane za hemodijalizu mogu se podeliti u četiri grupe. Prvu grupu čine membrane koje imaju klirens β_2 -mikroglobulina manji od 70 ml/min, a koeficijent prosejavanja za albumin može biti manji od 0,03 (1a), odnosno $\geq 0,03$ (1b). Drugu grupu čine membrane sa klirensom β_2 -mikroglobulina $\geq 70 \text{ ml/min}$. I u ovoj grupi membrana, koeficijent prosejavanja za albumin može biti manji od 0,03 (2a), odnosno $\geq 0,03$ (2b) (14, 15).

Proširena hemodijaliza u značajnoj količini odstranjuje uremijske toksine srednje molekulske mase, uz gubitak albumina $\leq 4,0/4h$. To se ostvaruje kombinovanjem procesa difuzije i procesa konvekcije u toku pojedinačne sesije proširene hemodijalize. Količina odstranjivanja β_2 -mikroglobulina u toku pojedinačne sesije proširene hemodijalize zavisi od jačine protoka krvi – Q_b (proces difuzije) i od karakteristika dijalizatora, odnosno dijalizne membrane. Visok stepen hidrauličke propustljivosti membrane i unutrašnji dijametar kapilarnih vlakana membrane manji od 200 μm (180 μm) obezbeđuju visok stepen unutrašnje filtracije. Unutrašnja filtracija predstavlja odnos direktne (DF) i povratne ultrafiltracije (RF) ($UF = DF/PF$). Ona obezbeđuje visok konvektivni protok (konvektivni transport) i dobar klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase (16–18). Kod dijalizatora Theranova® 400 (dijalizator sa membranom za proširenu hemodijalizu, površina membrane 1,7 m^2), pri jačini protoka krvi od 300 ml/min, jačini protoka dijalizata od 500 ml/min i jačini protoka neto ultrafiltracije od 0 ml/min, unutrašnja filtracija iznosi 30 ml/min. Sa povećanjem jačine protoka krvi na 400 ml/min, unutrašnja filtracija se povećava na 40 ml/min. Kod dijalizatora Theranova® 500 (površina membrane za proširenu hemodijalizu iznosi 2,0 m^2), pri jačini protoka krvi od 400 ml/min, jačini protoka dijalizata od 500 ml/min i jačini protoka neto ultrafiltracije od 0 ml/min, unutrašnja filtracija se povećava na 50 ml/min. Kada jačina protoka neto ultrafiltracije (Q_{nuf}) iznosi 0 ml/min, unutrašnja filtracija je jednaka povratnoj filtraciji. Sa povećanjem Q_{nuf} , povećava se i unutrašnja filtracija. Pri jačini neto ultrafiltracije od 16 ml/min ($Q_{nuf} = 4.000 \text{ ml/4h}$), za dijalizator Theranova® 400, unutrašnja filtracija iznosi 56 ml/min, a kod dijalizatora Theranova® 500 unutrašnja filtracija se povećava na 66 ml/min. Visoka unutrašnja filtracija, u kombinaciji sa visokim koeficijentom prosejavanja (membrana za proširenu hemodijalizu s porama srednjeg dijametra – MCO dijalizna membrana), obezbeđuje visok klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase (visok stepen odstranjivanja uremijskih toksina u toku pojedinačne sesije) (16–20). Unutrašnja filtracija se proporcionalno povećava sa jačinom protoka krvi, jačinom protoka neto ultrafiltracije i površinom MCO membrane za proširenu hemodijalizu (16–20). U odnosu na standardnu hemodijalizu sa „high-flux“ dijaliznim membranama, proširena hemodijaliza sa MCO membranama obezbeđuje visok klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase, uz neznatan gubitak albumina (16–23).

OPTIMIZACIJA KAPACITETA DIFUZIJE I UNUTRAŠNJE FILTRACIJE

U glavne faktore od kojih zavisi optimizacija kapaciteta difuzije i konvektivnog transporta kod proširene hemodijalize (MCO dijalizna membrana)

Tabela 1. Karakteristike dijalizatora.

Karakteristike	Theranova 400	Theranova 500
Sastav membrane	Polyarylethersulfone	Polyarylethersulfone
Proizvođač	Baxter, USA	Baxter, USA
Površina	1,7 m ²	2,0 m ²
Kuf (ml/h x mmHg)	48	59
Debljina zida (μm)	35	35
Unutrašnji dijametar (μm)	180	180
Beta-2-mikroglobulin SC	1,0	1,0
Mioglobin SC	0,9	0,9
Albumin SC	0,008	0,008
Sterilizacija	Vodena para	Vodena para

Kuf – koeficijent ultrafiltracije, SC – koeficijent prosejavanja

spadaju: jačina protoka krvi ($Q_b \geq 300$ ml/min), jačina protoka dijalizata ($Q_d \geq 500$ ml/min), jačina protoka neto ultrafiltracije (Q_{nuf}), jačina protoka unutrašnje filtracije (Q_{if}), dužina trajanja pojedinačne sesije i karakteristike dijalizatora. Unutrašnja filtracija zavisi od koeficijenta ultrafiltracije dijalizne membrane (Kuf), unutrašnjeg dijametra kapilarnih vlakana (< 200 μm), jačine protoka neto ultrafiltracije i koeficijenta prosejavanja za pojedine uremijske toksine. Ona se proporcionalno povećava sa jačinom protoka krvi, jačinom protoka neto ultrafiltracije i površinom MCO dijalizne membrane. Visoka unutrašnja filtracija i visok kapacitet prosejavanja MCO dijalizne membrane obezbeđuju visok stepen odstranjivanja uremijskih toksina srednje molekulske mase u toku pojedinačne sesije proširene hemodijalize. Pojedinačna sesija proširene hemodijalize adekvatna je ukoliko su indeks redukcije β₂-mikroglobulina – $RR-\beta_2M \geq 70\%$, indeks redukcije interleukina 6 – $RR-IL6 \geq 40\%$ i spKt/V indeks $\geq 1,20$ (16–24).

KLINIČKI ZNAČAJ PROŠIRENE HEMODIJALIZE

Proširena hemodijaliza se koristi kao zamena za postdilucionu OL-HDF. Ona se primenjuje kod bolesnika kod kojih nije moguće obaviti postdilucionu OL-HDF zbog: ograničenja troškova lečenja, nedostatka edukovanog kadra, vaskularnog pristupa koji omogućava ostvarivanje jačine protoka krvi veće od 350 ml/min i nemogućnosti ostvarivanja ukupnog konvektivnog volumena – $V_{conv} \geq 23$ litara po sesiji (25, 26). Postdilucionu OL-HDF efikasnije uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase u odnosu na proširenu hemodijalizu ukoliko je jačina protoka krvi 350 ml/min, jačina protoka ultrafiltracije 80 ml/min ($Q_{uf} = Q_{subs} + Q_{nuf}$) i ukupni konvektivni volumen 19,2 litara po sesiji (25, 26).

Proširena hemodijaliza se primenjuje tri puta nedeljno, trajanje pojedinačne sesije iznosi 4–5 h, koriste se mašine za konvencionalnu hemodijalizu sa kontrolisanom

ultrafiltracijom, a doza heparina za vantelesnu cirkulaciju povećava se za 10% ukoliko se koristi membrana za proširenu hemodijalizu površine 2,0 m² (tabela 1) (25, 26). U toku pojedinačne sesije proširene hemodijalize gubi se manje od 4,0 g albumina ($\leq 4,0$ g/4h), a indeks redukcije albumina je manji od 11% ($RR-Alb < 11\%$) (27).

Pothranjenost je prisutna kod 30–50% bolesnika sa završnim stadijumom hronične bolesti bubrega koji se leče hemodijalizom. Glavni uzroci njenog razvoja su: uremijski toksini, mikroinflamacija, gubitak apetita, smanjen dijetetski unos energije i proteina, smanjena apsorpcija hranljivih sastojaka iz gastrointestinalnog trakta, promenjen mikrobiom creva i metabolička acidoza (28, 29). Indeks telesne mase – $BMI < 20$ kg/m², koncentracija albumina u serumu manja od 35 g/l, koncentracija prealbumina u serumu manja od 0,30 g/l i normalizovan stepen razgradnje proteina – $nPCR > 1,0$ g/kg/dan faktori su rizika za nepovoljan ishod ovih bolesnika (28, 29). Ispitivanja pokazuju da proširena hemodijaliza efikasno uklanja leptin i prozapaljenske citokine, smanjuje mikroinflamaciju, sprečava razvoj pothranjenosti i popravlja ishod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom (30–34).

Mikroinflamacija se javlja kod 30–50% bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom. Glavni uzroci njenog razvoja su: uremijski toksini, poremećaj funkcije imunskog sistema, poremećaj mikrobioma creva, bioinkompatibilnost membrane za hemodijalizu, prisustvo endotoksina u rastvoru za dijalizu i povratna ultrafiltracija, okultna infekcija vaskularnog pristupa za hemodijalizu, povećana zapremina vanćelijske tečnosti (prekomerna hidracija), metabolička acidoza i nedostatak vitamina D (31). Prozapaljenski citokini (interleukin-6) stimulišu sintezu hepcidina u ćelijama jetre, koji blokira oslobađanje gvožđa iz ćelija retikuloendotelnog sistema. To za posledicu ima razvoj funkcionalnog nedostatka gvožđa, rezistencije na dejstvo eritropoetina i razvoj anemije. Proširena hemodijaliza smanjuje mikroinflamaciju, efikasno uklanja hepcidin, smanjuje rezistenciju na dejstvo eritropoetina i omogućava optimalnu kontrolu

anemije (postizanje i održavanje ciljne vrednosti hemoglobina u krvi bolesnika koji se leče redovnom dijalizom) (32–34).

ZAKLJUČAK

Proširena hemodijaliza je bezbedan i efikasan modalitet dijalize za uklanjanje uremijskih toksina srednje molekulske mase u rasponu 0,5–60 kDa. Ona smanjuje mikroinflamaciju, oksidacioni stres, pothranjenost, rezistenciju na dejstvo eritropoetina, sprečava razvoj amiloidoze povezane sa dijalizom, usporava razvoj ateroskleroze i popravljiva ishod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na projektu No. 175014, kao i Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu na junior projektima N^o. 02/19 i N^o. 22/20, koji su delimično pomogli finansiranje ovog rada.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia for the Project N0175014, as well as the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for Junior Projects N002/19 and N022/20, which partly helped finance this work.

LITERATURA

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 28–34.
2. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial* 2018; 31: 258–67.
3. Escoli R, Carvalho MJ, Cabrita A, Rodrigues A. Diastolic dysfunction, an underestimated new challenge in dialysis. *Ther Apher Dial* 2019; 23: 108–17.
4. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 6–11.
5. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins* 2020; 12: 161.
6. Lekawanvijit S. Cardiotoxicity of uremic toxins: a driver of cardiorenal syndrome. *Toxins* 2018; 10: 352.
7. Velasquez MT, Centron P, Barrows I, Dwivedi R, Raj DS. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities. *Toxins* 2018; 10: 287.
8. Mair RD, Sirich TL, Meyer TW. Uremic toxin clearance and cardiovascular toxicities. *Toxins* 2018; 10: 226.
9. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins* 2018; 10: 202.
10. Dias GF, Bonan NB, Steiner TM, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways. *Toxins* 2018; 10: 280.
11. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, et al. Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients* 2020; 12: 3147.
12. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 394–410.
13. Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: what clinicians need to know. *Hemodialysis Int* 2018; 22(Suppl 2): 65–74.
14. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 805–14.
15. Masacane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 12–21.
16. Lorenzin A, Neri M, Lupi A, et al. Quantification of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers with medium cut-off membrane. *Blood Purif* 2018; 46: 196–204.
17. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Rueda AJM. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 41–7.
18. Garcia-Prieto A, Vega A, Linares T, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J* 2018; 11: 742–6.
19. Cozzolino M, Maganoli L, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Effects of a medium cut-off (TheranovaR) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J* 2021; 14: 382–9.
20. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: comparison using a global removal score. *Blood Purif* 2019; 48: 167–74.
21. Florens N, Juillard L. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 48–52.
22. Nenadović M, Nikolić A, Kostović M, et al.

- Assessment of the influence of expanded hemodialysis on the rate of removal of middle molecular weight uremic toxins. *Med Čas* 2020; 54: 96–104.
23. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, et al. High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2019; 43: 1014–21.
24. Lindgren A, Fjellstedt E, Christensson A. Comparison of hemodialysis using a medium cutoff dialyzer versus hemodiafiltration: a controlled cross-over study. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2020; 13: 273–80.
25. Heyne N. Expanded hemodialysis therapy: prescription and delivery. in: expanded hemodialysis – innovative clinical approach in dialysis. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 153–7.
26. Maduell F, Broseta JJ, Gomez M, et al. Determining factors for hemodiafiltration to equal or exceed the performance of expanded hemodialysis. *Artif Organs* 2020; 44: 448–58.
27. Van Gelder MK, Abrahams AC, Joles JA, Kaysen GA, Gerritsen KGF. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 906–12.
28. Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Barril-Cuadrado G, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia* 2014; 34: 507–19.
29. Nitta K, Tsuchiya K. Recent advances in the pathophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2: 4.
30. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Daud ZAM, Mafra D, Karupaiah T. Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients* 2020; 12: 3147.
31. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015; 39: 84–92.
32. Zickler D, Schindler R, Willy K, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients—a randomized controlled clinical trial. *Plos One* 2017; 12: e0169024.
33. Lim JH, Jeon Y, Yook JM, et al. Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: results from a randomized controlled trial. *Rep Sci* 2020; 10: 16062.
34. Lee Y, Jang MJ, Jeon J, et al. Cardiovascular risk comparison between expanded hemodialysis using TheraNova and online hemodiafiltration (CARTOON): a multicenter randomized controlled trial. *Sci Rep* 2021; 11: 10807.