

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Vedran Premužić

**Krutost velikih arterija
u terminalnoj fazi endemske nefropatije**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Vedran Premužić

**Krutost velikih arterija u terminalnoj fazi
endemske nefropatije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

97 stranica, 21 tablica, 41 slika

Voditelj istraživanja: prof. dr. sc. Bojan Jelaković, dr.med.

Disertacija je izrađena u sklopu znanstveno-istraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta br. 108-0000000-0329 "Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza" i Hrvatske zaklade za znanost br. 04-38 „Molekularno profiliranje i proteomika karcinoma urotela“, voditelj oba projekta prof.dr.sc. Bojan Jelaković, te uz pomoć i podršku Društva za razvitak nefrologija "prof.dr.Milovan Radonić".

POPIS KRATICA

ACE-i - inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

AGE - završni produkti uznapredovale glikacije

AH - arterijska hipertenzija

Aix - augmentacijski indeks

ARB - blokatori angiotenzina II tip 1 receptora

AT - arterijski tlak

CRP-C - reaktivni protein

eGFR - procijenjena glomerularna filtracija bubrega

EN - endemska (Balkanska) nefropatija

ESH/ESC - Europsko društvo za hipertenziju/Europsko društvo za kardiologiju

ESRD - terminalno bubrežno zatajenje

ITM - indeks tjelesne mase

KBB - kronična bubrežna bolest

KMAT- 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka

KV - kardiovaskularni

MCV - srednji volumen eritrocita

NO - dušikov monoksid

PWV - brzina pulsnog vala

RAAS - sustav renin-angiotenzin-aldosteron

SZO - Svjetska Zdravstvena Organizacija

TGF- β - transformirajući faktor rasta beta

SADRŽAJ

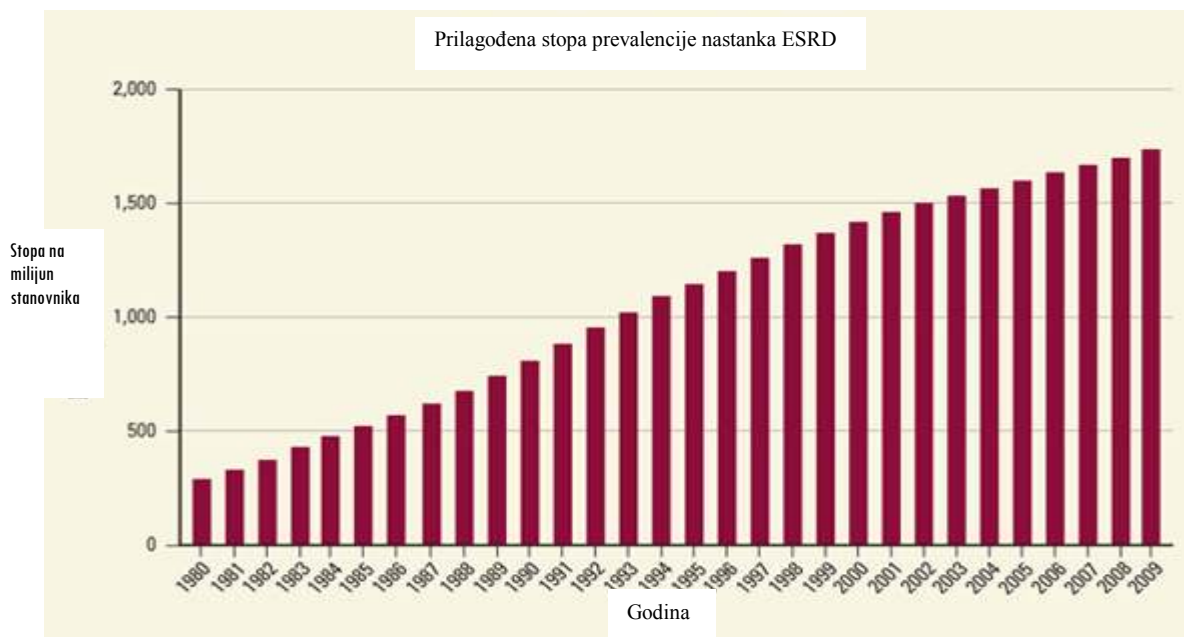
1. UVOD	1
1.1. Kronična bubrežna bolest	1
1.1.1. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest u kroničnoj bubrežnoj bolesti	3
1.2. Krutost arterija i brzina pulsog vala	6
1.2.1. Mehanizmi nastanka krutosti arterija.....	6
1.2.2. Hemodinamske promjene u krutosti arterija	9
1.2.3. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija.....	14
1.2.4. Načini mjerenja krutosti arterija	15
1.2.5. Povezanost terminalnog bubrežnog zatajenja i krutosti arterija.....	17
1.3. Endemska nefropatija	19
1.3.1. Epidemiologija endemske nefropatije	19
1.3.2. Etiologija endemske nefropatije.....	21
1.3.3. Aristolohična kiselina i nastanak endemske nefropatije.....	21
1.3.4. Dijagnostički kriteriji za endemsku nefropatiju.....	24
1.3.5. Patohistološka slika endemske nefropatije.....	26
1.3.6. Klinička slika endemske nefropatije.....	28
1.3.6.1. Arterijska hipertenzija u endemskoj nefropatiji.....	28
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	30
2.1. Hipoteza istraživanja	30
2.2. Glavni cilj istraživanja	30
2.3. Specifični ciljevi istraživanja	30
3. ISPITANICI I METODE	31
3.1. Ispitanici	31
3.2. Metode	32
3.2.1. Statistička obrada podataka.....	35

4. REZULTATI	37
5. RASPRAVA.....	68
6. ZAKLJUČCI	77
7. SAŽETAK.....	79
8. SUMMARY	80
9. LITERATURA	81
10. ŽIVOTOPIS.....	97

1. UVOD

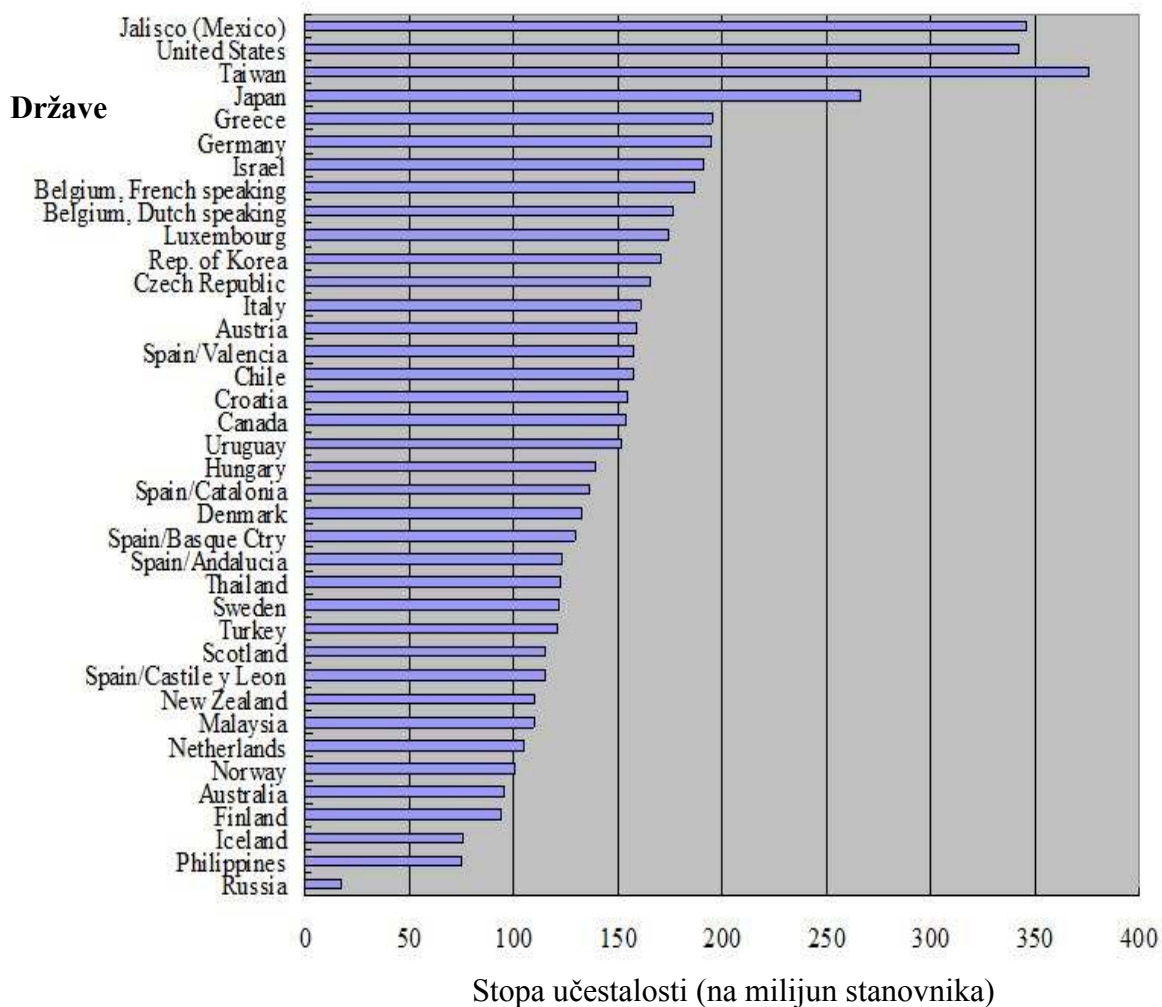
1.1. Kronična bubrežna bolest

Obrazac obolijevanja i smrtnosti se u svijetu zadnjih desetljeća značajno promijenio. Tijekom 19-og stoljeća zarazne bolesti su bile glavni uzrok smrti, no u prošlom stoljeću su primat preuzele nezarazne kronične bolesti i danas su kardiovaskularne (KV) bolesti vodeći uzrok smrti u cijelom svijetu što predstavlja značajan problem osobito zemljama u razvoju u kojima se događa 80% ovih smrtnih ishoda (1,2,3,4). Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) arterijska hipertenzija (AH) je glavni nezavisni čimbenik rizika za sveukupnu smrtnost. U Hrvatskoj udio AH je 26,4% dok se u zemljama Europske regije SZO-a taj postotak kreće od 12,8% u Francuskoj do 48,8% u Gruziji (5). Dobro se zna da bolesnici s terminalnim bubrežnim zatajenjem (ESRD) imaju povećan rizik za koronarnu bolest, a danas je jasno da su već blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije također povezani sa značajnim rizikom za razvoj koronarne bolesti. Smjernice *National Kidney Foundation* i radne skupine *American College of Cardiology /American Heart Association* navode kroničnu bubrežnu bolest (KBB) kao ekvivalent koronarne bolesti (6). Uz dijabetes, poglavito tip 2, AH je najvažniji čimbenik rizika nastanka ESRD. Unazad 30 godina bilježi se porast broja bolesnika s ESRD i sve veće potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije (Slika 1) (7).

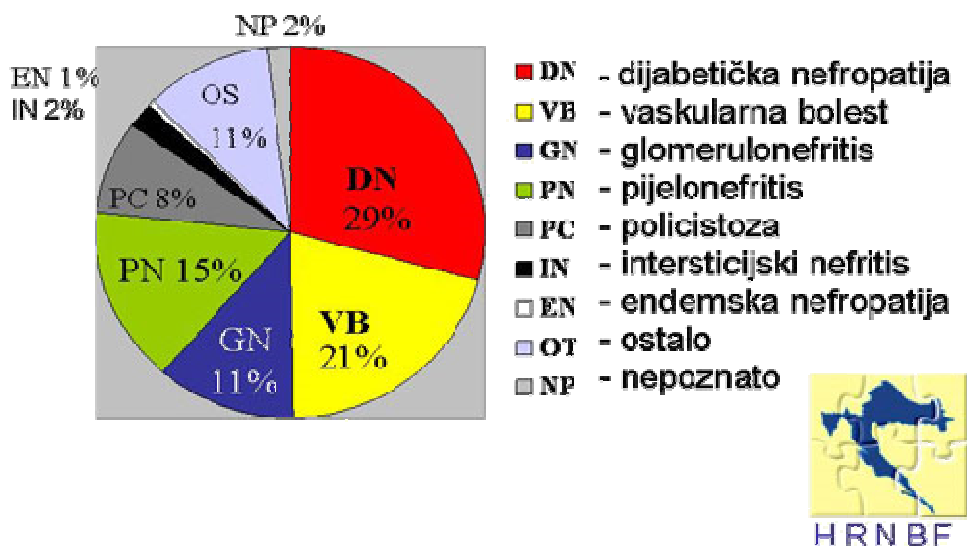


Slika 1. Porast prevalencije nadomještanja bubrežne funkcije u SAD-u unazad 30 godina – prilagodena stopa prevalencije nastanka terminalnog bubrežnog zatajenja (preuzeto i modificirano iz registra bubrežnih bolesti SAD-a za 2011. godinu - <http://www.usrds.org/>) (7) ESRD – terminalno bubrežno zatajenje

Ne samo što je pad glomerularne filtracije (GFR) nego je i albuminurija faktor KV rizika. Učestalost bolesnika na dijalizi značajno varira od zemlje do zemlje (Slika 2). Visoko razvijene zemlje imaju najveći broj bolesnika na dijalizi. Trenutno se u svijetu dijalizira oko 2 milijuna bolesnika s incidencijom od oko 250 tisuća novih bolesnika godišnje. U Hrvatskoj je 2000. godine dijalizom bilo liječeno 518 bolesnika na milijun stanovnika, a prevalencija je 2012. godine porasla na 1028 bolesnika na milijun stanovnika (8). Glavni uzroci ESRD su bili dijabetes i AH (Slika 3).



Slika 2. Incidencija nadomještanja bubrežne funkcije (preuzeto i modificirano iz registra bubrežnih bolesti SAD-a za 2012. godinu - <http://www.usrds.org/>) (7)



Slika 3. Uzroci gubitka bubrežne funkcije u incidentnih bolesnika na nadomještanju bubrežne funkcije u Hrvatskoj 2012. godine (preuzeto iz registra Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju za 2012. godinu - <http://www.hdndt.org/>) (8)

Bolesnici s KBB imaju značajno veću učestalost KV bolesti i fatalnih KV incidenata u odnosu na opću populaciju (9). Foley i sur. su istraživali učestalost aterosklerotske vaskularne bolesti, kongestivnoga srčanog zatajenja, dijalize i smrti na više od milijun ispitanika (10). Bolesnici s ranim stadijima KBB su imali veću šansu za smrt nego doživjeti stadij kada treba započeti liječenje dijalizom. Postoje dakle jasni podaci koji govore u prilog da su bolesnici s KBB skupina s najvećim rizikom za nastanak fatalnih KV incidenata.

1.1.1. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Životni vijek ESRD bolesnika je najviše skraćen zbog KV bolesti koje su odgovorne za smrt više od 50% bolesnika na dijalizi u Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi (11). Kod ESRD bolesnika starog 30 godina rizik od KV bolesti je sličan izračunatom riziku 70 godina stare osobe u općoj populaciji (12). Oko 40% bolesnika na dijalizi ima ishemijsku bolest srca (13). Samo po sebi smanjenje bubrežne funkcije predstavlja konstantan KV rizik, a u bolesnika koji dožive dijalizu rizik za fatalni KV incident je izrazito visok. To je posljedica činjenice da su u bolesnika s KBB prisutni osim tradicionalnih i netradicionalni faktori rizika za nastanak KV bolesti (Tablica 1).

Tablica 1. Tradicionalni i netradicionalni faktori rizika u kroničnom i terminalnom bubrežnom zatajenju

TRADICIONALNI FAKTORI RIZIKA	NETRADICIONALNI FAKTORI RIZIKA
Starija životna dob	Albuminurija
Muški spol	Homocistein
Arterijska hipertenzija	Izoforne lipoproteina a i apolipoproteina A
Visok LDL kolesterol	Povećana koncentracija lipoproteina
Nizak HDL kolesterol	Anemija
Dijabetes	Poremećen metabolizam kalcija/fosfata
Pušenje	Prekomjeren volumen izvanstanične tekućine
Fizička neaktivnost	Disbalans vrijednosti natrija
Menopauza	Oksidativni stres
Pozitivna obiteljska anamneza za kardiovaskularne bolesti	Upala (C-reaktivni protein)
Hipertrofija lijeve klijetke	Malnutricija
	Trombogeni faktori
	Poremećaji spavanja
	Poremećen omjer dušikovog monoksida i endotelina
	Tip kronične bubrežne bolesti
	Aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Tradicionalni faktori rizika se definiraju prema Framinghamskoj studiji (14, 15). Većina tradicionalnih faktora rizika kao što su starija životna dob, dijabetes, sistolička AH, hipertrofija lijeve klijetke i niske vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL) su učestali u KBB bolesnika. Nekoliko studija je pokazalo kako je Framinghamska studija nedostatna u prikazivanju posve točne procjene KV rizika u KBB (16,17,18). Za to postoje dva razloga. Prvi se odnosi na prisutne druge, netradicionalne, faktore rizika koji nisu uključeni u originalni Framinghamski popis, a imaju važnu ulogu u nastanku ishemijske bolesti srca u KBB bolesnika (Tablica 1). Drugi se odnosi na netradicionalne od kojih su najčešći navedeni u Tablici 1.

Navedeni faktori rizika mogu imati kvalitativno i kvantitativno različiti rizik za nastanak KV bolesti u KBB. Hiperhomocisteinemija, oksidativni stres, dislipidemija i povišeni upalni markeri su povezani s nastankom ateroskleroze, anemija s nastankom kardiomiopatije, dok je poremećen metabolizam kalcija i fosfata povezan s remodeliranjem i nastankom neelastičnih krutih velikih krvnih žila (19,20,21,22,23). No, većina ovih faktora nije istraživana u velikim kliničkim studijama.

U bolesnika s KBB često su prisutne i ateroskleroza i arterioskleroza, a u svih bolesnika kliničko razlikovanje nije jednostavno (24) (Tablica 2).

Tablica 2. Patološke promjene kardiovaskularnog sustava u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Tip KV bolesti/Patologija	Klinička slika KV bolesti	Nalazi
Arterijska vaskularna bolest		
Ateroskleroza	Ishemijska bolest srca (infarkt miokarda, angina, nagla srčana smrt), cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest, zatajenje srca	Inducibilna ishemija, debljina intime medije karotida, elektronska kompjuterska tomografija aorte i velikih krvnih žila, ishemija u EKG-u
Arterioskleroza	Ishemijska bolest srca (infarkt miokarda, angina, nagla srčana smrt), zatajenje srca	Brzina pulsog vala, kalcifikacije aorte, hipertrofija lijeve klijetke (indirektno), povećan tlak pulsa
Kardiomiopatija		
Koncentrična hipertrofija i dilatacija lijeve klijetke s proporcionalnom hipertrofijom	Zatajenje srca, hipotenzija, ishemijska bolest srca (infarkt miokarda, angina, nagla srčana smrt)	Hipertrofija lijeve klijetke, sistolička i dijastolička disfunkcija na ultrazvuku srca, hipertrofija lijeve klijetke u EKG-u

KV-kardiovaskularni

Dok je arterioskleroza, koja dovodi do krutosti i neelastičnosti arterija, degenerativno stanje uglavnom medije žila što je primarno povezano sa starenjem i povišenim vrijednostima arterijskog tlaka (AT) a dovodi do smanjene elastičnosti velikih krvnih žila, ateroskleroza je bolest koja dovodi do suženja lumena ili okluzije arterija. Isto tako, veliki broj funkcijskih ne-aterogenih promjena kao što su abnormalna vazodilatacija i povećani ekstravaskularni otpor pridonosi nastanku KV bolesti u ESRD bolesnika (25). Broj vaskularnih kalcifikacija u krvnim žilama se povećava s dobi te su prisutne u većine ljudi starijih od 65 godina, a naročito u dijabetičara i ESRD bolesnika. Prisutnost kalcifikacija i krutost arterija su snažni prediktori KV i ukupne smrtnosti u dijaliziranih bolesnika (26). Postoji više razloga zbog kojih se kalcifikacije pojavljuju češće u ESRD bolesnika nego u općoj populaciji. Poremećen metabolizam kalcija i fosfata povezan je s nastankom kalcifikacija krvnih žila, KV bolesti i lošeg životnog ishoda (27). Ganesh i sur. su pokazali snažnu povezanost između povišenih vrijednosti fosfata (i umnoška kalcij-fosfat) s progresijom i rupturom plakova (28). Važnost fosfata u nastanku vaskularnih kalcifikacija se očituje i u osoba bez prisutne KBB (29). Povećana krutost arterija uzrokuje porast sistoličkog AT, pad dijastoličkog AT i posljedično porast tlaka pulsa dovodeći do smanjene koronarne perfuzije. ESRD bolesnici imaju kruće arterije nego što bi bilo očekivano u odnosu na dob, te su stoga vaskularno značajno stariji od opće populacije (30). Brzina pulsog vala (PWV), što je mjera krutosti velikih arterija, je u dijaliziranih bolesnika povezana s kalcifikacijom medije krvnih žila te s povišenim umnoškom kalcij-fosfat (27, 30). Krutost arterija je zajednički naziv za strukturna i funkcijska obilježja arterijskoga žilnog sustava.

1.2. Krutost arterija i brzina pulsno vala

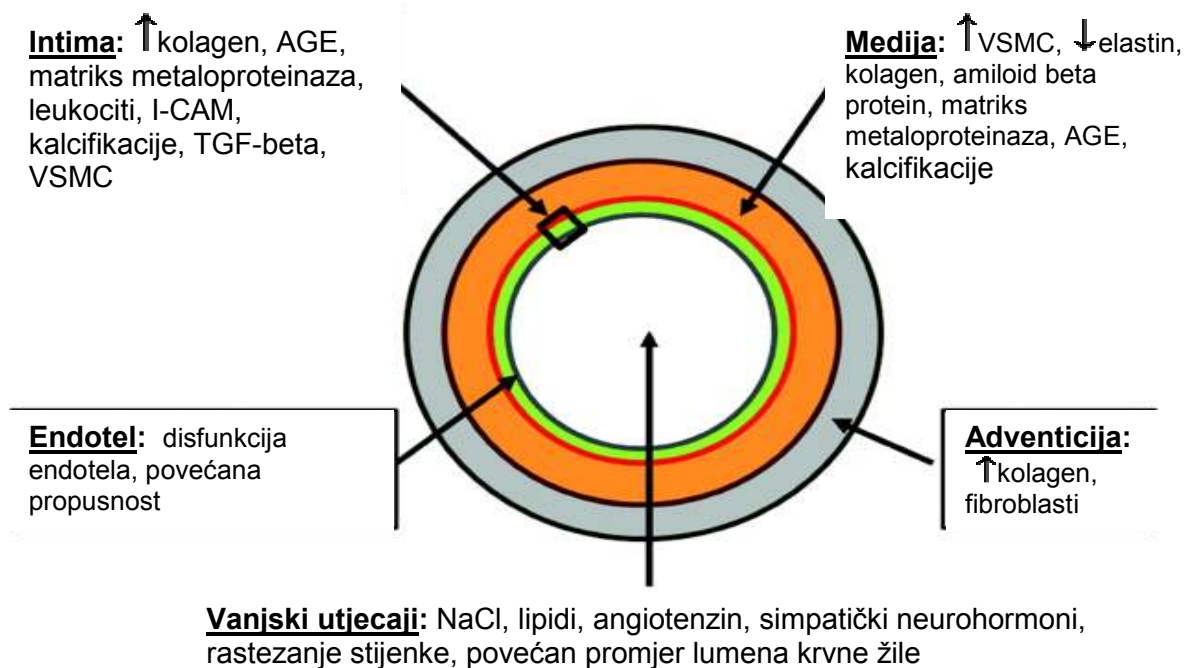
Precizna procjena KV rizika je vrlo važan korak u dijagnosticiranju visokorizičnih bolesnika. Učestalost AH kao jednog od glavnih faktora rizika za KV bolest je u porastu. Uz pouzdanost „klasičnih“ parametara, godinama se postavlja pitanje postoji li precizniji način određivanja rizika za nastanak oštećenja ciljnih organa, te postoji li bolja procjena uspješnosti liječenja - kako pravilno izmjeriti AT u bolesnika, kako smanjiti utjecaj fenomena bijele kute i kako eliminirati sve nedostatke mjerenja brahijalnog AT (31).

U posljednjem desetljeću u čitavom svijetu je porastao interes za krutost arterija, jednog od važnijih čimbenika nastanka izolirane sistoličke hipertenzije, ubrzanog starenja i povećanog KV i bubrežnog rizika. Krutost arterija i AH su povezani sa starenjem. Dob je uz zatajenje popravni mehanizama (matriks metaloproteinaza 9, dušikov monoksid (NO)) jedan od glavnih faktora porasta krutosti arterija kao posljedica pregradnje i kalcifikacije krvnih žila (32). U europskim smjernicama za liječenje AH (ESH/ESC) iz 2007. godine prvi put se spominje uz klasične pokazatelje oštećenja ciljnih organa kao što su hipertrofija lijeve klijetke, zadebljanje stijenke karotidne arterije, blagi porast serumskog kreatinina, mikroalbuminurija, i PWV kao nova metoda za mjerenje krutosti i elastičnosti arterija (33,34).

1.2.1. Mehanizmi nastanka krutosti arterija

AH i krutost arterija su povezani s biološkim starenjem u tzv. Zapadnim civilizacijama, a glavnim razlogom nastanka krutosti arterija starenjem se smatra degeneracija elastinskih vlakana i prisutnost tj. zamjena s višestruko manje elastičnim kolagenom (35, 36, 37). AT igra bitnu ulogu u modeliranju strukture stijenke krvnih žila koje gube raniju kompenzatornu ulogu u smanjenju tj. amortiziranju pulsatilnosti AT.

Otpornost i elastičnost stijenke krvnih žila ovisi o kolagenu i elastinu. Do gubitka regulacije i promjene odnosa količine ova dva proteina dovodi subkliničko upalno zbivanje koje stimulira proizvodnju abnormalnog kolagena (tip I) i smanjuje koncentraciju kvalitetnog elastina što neposredno uzrokuje krutost arterija (38,39). Povišeni AT stimulira proizvodnju kolagena. Debljina intima medije se povećava za dva do tri puta zbog tih procesa, isto kao i pojava hipertrofičnog sloja glatkog mišićnog tkiva krvne žile (40). U intimi krvnih žila se mogu pronaći promijenjene endotelne stanice, povećana količina kolagena, promijenjene molekule elastina, infiltracija glatkih mišićnih stanica, makrofazi i mononukleari, povećana količina matriks metaloproteinaze, transformirajući faktor rasta beta (TGF)- β i citokini (41) (Slika 4).



Slika 4. Faktori koji utječu na krutost arterija

AGE-završni produkti uznapredovale glikacije; ICAM1 međustanična adhezijska molekula; TGF- beta-transformirajući faktor rasta beta; VSMC- glatke mišićne stanice krvnih žila; NaCl-natrij klorid (preuzeto i modificirano od Ziemann i sur.) (42)

Ekstracelularni matriks krvnih žila se sastoji od kolagena, elastina, glikoproteina i proteoglikana. Prva dva pružaju strukturni integritet i elastičnost, a regulirani su kataboličkim djelovanjem matriksa (43). Molekule kolagena se međusobno ukrižavaju i postaju otporne na djelovanje hidrolitičkih enzima. Prekidi tih spojeva dovode do lakšeg dezintegrirajućeg djelovanja enzima i povećanja količine nekvalitetno raspoređenog fibrina i manje kvalitete kolagena (43, 44). Molekule elastina također stvaraju križne spojeve i tvore dezmozin i izodezmozin. Prekid tih spojeva doprinosi slabljenju djelovanja elastina s pojavom predispozicije za bržu kalcifikaciju i pojavu krutosti arterija, a s druge strane i pojačana koncentracija fosfata i ubrzana kalcifikacija dovode do degenerativnih promjena kolagena i elastina u stijenci krvne žile (45, 46). Promjene u proizvodnji elastina i popravljajući oštećenih molekula dodatno doprinose gubitku elastičnosti krvnih žila (46). Krutosti arterija pridonose završni produkti uznapredovale glikacije proteina (AGE) koji neenzimatskom glikacijom tvore ireverzibilne spojeve među dugoživućim proteinima što rezultira akumuliranjem neadekvatnih molekula kolagena (47, 48, 49). Slično tome i molekule elastina su podložne djelovanju AGE što smanjuje elastičnost stijenke krvnih žila (50, 51). AGE može djelovati i na funkciju endotelne stanice preko svojih imunoglobulinskih receptora povećavanjem stvaranja kisikovih radikala, upalnih citokina i faktora rasta (52). Ti produkti mogu dovesti do krutosti arterija preko endotelne disfunkcije povećavajući tonus glatkih mišića, smanjenjem dilatacije, pogoršavajući odgovor na vaskularno oštećenje, smanjujući angiogenezu i povećavajući stvaranje aterosklerotskih plakova (53, 54, 55). Ostaje još

uvijek nepoznata uloga odlaganja lipida u stijenku krvne žile, te pitanje ima li stvaranje aterosklerotskih lezija nezavisnu ulogu u nastanku krutosti krvnih žila. Sa starenjem, odnos između elastičnosti arterija i lipoproteina niske gustoće (LDL) postaje negativan kao rezultat izražene endotelne disfunkcije (56, 57, 58). Patofiziologija ateroskleroze slično kao i arterioskleroza uključuje niz kaskada kao što su aktivnost proteaza i oksidativnim stresom izazvano remodeliranje krvnih žila. Iako su krutost arterija (arterioskleroza) i ateroskleroza često zajedno prisutne, nije potpuno jasno utječu li jedno na drugo. Uz strukturne promjene stijenke krvnih žila, krutost arterija je određena funkcijom endotelne stanice te tonusom glatkih mišićnih stanica. Tonus mišićnih stanica može biti modificiran mehaničkom stimulacijom dijelom zbog rastezanja te promjena u signalnom putu kalcija i parakrinim medijatorima kao što su angiotenzin II, endotelin, oksidativni stres, te NO (59, 60, 61).

Smanjena sinteza NO i povećana ekspresija inhibitora sintaze NO povezuje se s nastankom krutosti arterija (62, 63, 64). Stres, hormoni i AGE dovode do smanjene biološke raspoloživosti NO i posljedično abnormalnog tonusa vaskulture (47, 48, 52). Iako je otkrivena važna uloga endotelne disfunkcije u nastanku krutosti arterija, neka istraživanja su pokazala kako je rastezljivost krvne žile mnogo bitnija za mehaničko prigušenje (amortizaciju) tlaka nego redukciju pulsatilnosti (65).

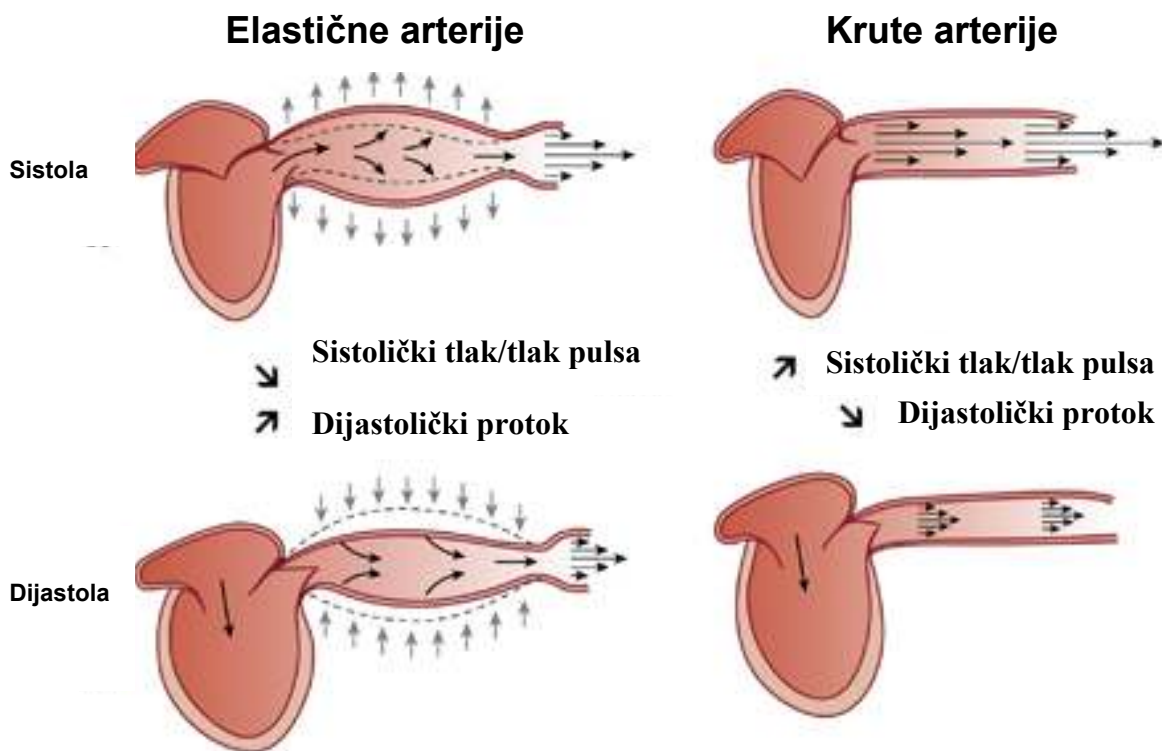
Zanimljivo je kako su endogeni inhibitori sintaze NO, dimetilarginin i L-N-monometil arginin, povezani s klasičnim faktorima rizika te nezavisno predskazuju subkliničku ateroskleroza, ali se ne povezuju s nastankom krutosti arterija (62, 63, 64). Promjene u strukturi stijenke krvnih žila dovode do promjena u promjeru žila što s mehaničkim zamorom dovodi do pasivne dilatacije. Tako je manji promjer aorte povezan s povećanim tlakom pulsa (66). Povećanom tlaku pulsa pridonosi i gubitak elastičnosti, tj. u diastoli ne dolazi do konstrikcije krvnih žila i sužavanja lumena čime se u zdravoj i mladoj žili omogućava konstantan, laminaran tok krvi prema periferiji. Izostanak za posljedicu ima povećan tlak pulsa, povećanu pulsatilnost koja se prenosi i nepovoljno djeluje na periferiju, te veći PWV. Jedan od potencijalnih mehanizama nastanka krutosti arterija jest aktivnost matriks metaloproteinaze koja modulira proteine ekstracelularnog matriksa i time poboljšava intrinzičnu rastezljivost elastičnih arterija koje prigušuju djelovanje povišenog tlaka (67). Ekspresija matriks metaloproteinaze je povećana nakon vaskularnog oštećenja, posebno kod upalnih aterosklerotskih lezija te je povezana s nestabilnošću plakova koronarnih krvnih žila, remodeliranjem aorte i formiranjem aneurizmi (68,69). Te promjene se događaju kao posljedica izrazite degradacije komponenti izvanstaničnoga matriksa kao što su kolagen i elastin (43, 44).

Poznato je modulirajuće djelovanje nekoliko hormona na krutost arterija. Angiotenzin II stimulira stvaranje kolagena, remodeliranje matriksa i vaskularnu hipertrofiju, blokira signalni put NO, povećava oksidativni stres te reducira sintezu elastina (59). Isto tako, stimulira aktivnost citokina i faktora rasta u matriksu što dovodi do povećanog upalnog odgovora. Sinteza aldosterona dodatno dovodi do povećanja krutosti arterija i AH, stimulirajući hipertrofiju stanica glatkih mišića žila i fibrozu (70, 71, 72). Smanjen unos kuhinjske soli djeluje pozitivno na krutost arterija neovisno o dobi, uz poboljšanje odgovora krvnih žila na pulsatilnost

AT (73, 74). Kao rezultat povećanog unosa kuhinjske soli tonus glatkih mišićnih stanica žila se povećava uz hipertrofiju stanica u medijalnom sloju i smanjene proizvodnje kvalitetnog kolagena i elastina (75). Kuhinjska sol uzrokuje smanjenu sintezu NO preko NO-sintetaze i time slabi endotelnu funkciju (76, 77). U bolesnika s dijabetesom i metaboličkim sindromom, krutost arterija se opaža u svim dobnim skupinama (78, 79). Povećana krutost arterija i poremećena endotelna aktivnost su opažene već u pretilo djece s metaboličkim sindromom (79). Kao glavni mehanizam se nameće inzulinska rezistencija koja je u pozitivnoj korelaciji s krutosti arterija (78, 80). Kronična hiperglikemija i hiperinzulinemija pojačavaju lokalnu aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) u vaskularnom tkivu povećavajući hipertrofiju stijenke krvnih žila i fibrozu (81, 82). Krutost arterija je dodatno povećana endotelnom disfunkcijom uzrokovanom visokim vrijednostima LDL-a, slobodnih masnih kiselina, endotelina, neadekvatnim vazodilatatornim učinkom inzulina, sniženim vrijednostima adiponektina te natriuretskih peptida (83). Povećana krutost arterija u metaboličkom sindromu nije posljedica prisutnog dijabetesa već je uzrokovana metaboličkim i hormonalnim promjenama prisutnim od samog početka inzulinske rezistencije (78, 80, 82). Postoje studije koje su istraživale ulogu C-reaktivnog proteina (CRP) u nastanku krutosti arterija (84). Iako su povremeno povezivali razinu CRP-a i brzine pulsog vala (PWV), CRP je primarno marker oštećenja krvne žile, a ne direktan faktor povećanja krutosti arterija (85). U postmenopauzalnih žena razine prolaktina su pozitivno povezane s centralnim sistoličkim AT, krutosti velikih arterija te povećanim KV rizikom (86). Langrish i sur. su pokazali kako standardna hormonska nadomjesna terapija dovodi do porasta AT no bez negativnog učinka na krutost arterija (86). Ti rezultati mogu sugerirati kako nepoželjni efekti djelovanja estrogena mogu biti poništeni pozitivnim djelovanjem na intrinzičnu krutost stijenke žila vjerojatno modulirajući endotelnu funkciju.

1.2.2. Hemodinamske promjene u krutosti arterija

Velike arterije imaju važnu fiziološku funkciju u prigušivanju i ublažavanju oscilacija AT izazvanih pulsatilnim srčanim kontrakcijama što omogućava prijelaz u gotovo ravnomjeran, lamelaran protok krvi prema mikrocirkulaciji. Povećanje krutosti arterija dovodi do gubitka te ublažavajuće funkcije i posljedično sve većeg opterećenja srca jer se tlak umjesto u dijastoli vraća u kasnoj sistoli i smanjuje koronarno punjenje (Slika 5) (87).

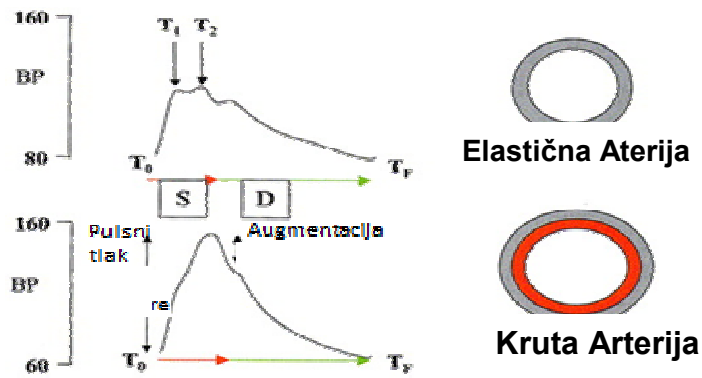


Slika 5. Hemodinamske razlike u elastičnim i krutim arterijama

(preuzeto i modificirano od Briet i sur.) (87)

Dugoročno to dovodi do razvitka kardiomiopatije, koronarne bolesti i cerebrovaskularnog infarkta. Povećana turbulencija krvi uzrokuje endotelnu disfunkciju i aterogenezu, a povećana pulsatilnost povećava rizik rupture plaka (88). Pojačano pulsiranje u mikrocirkulaciji, naročito mozgu i bubrezima, dodatno povećava rizik od moždanog udara, demencije i KBB (89). Krenuvši od ascendentne aorte (dio krvožilnog sustava s pretpostavljenom najvećom elastičnošću) prema periferiji, funkcija prigušivanja se smanjuje. Razlog tome je krutost arterija koja raste od centra prema periferiji. Brzina širenja pulsnih valova generiranih sistoličkom kontrakcijom lijevoga ventrikula pokazuje definiranu brzinu koja je u pojedinim odsječcima krvožilnog sustava različite veličine. S obzirom da krutost krvnih žila, kao i promjer normalnih krvnih žila u krvožilju, raste od centra prema periferiji, PWV je najniži u ascendentnoj aorti te raste prema periferiji. Brzina širenja

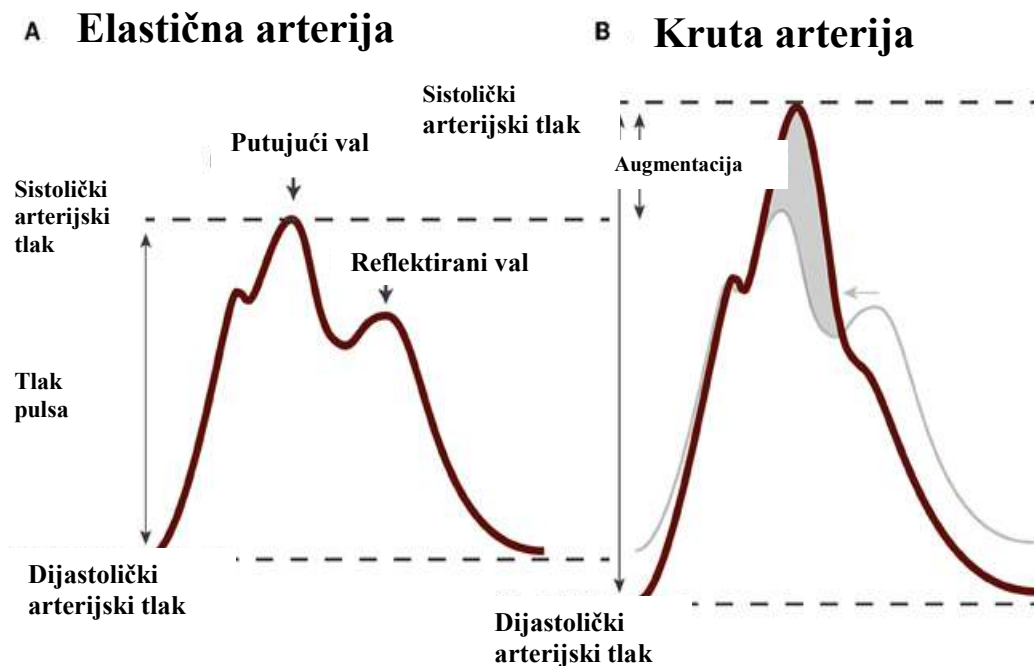
pulsnog vala u inverznom je odnosu s rastezljivošću arterije. Pulsni val se širi krvnim žilama koje su više ili manje zahvaćene aterosklerotskim procesom, koje su krutije ili elastičnije i odbija se od periferije krvnih žila naročito s mjesta račvišta (Slika 6) (90).



Slika 6. Razlike u pulsnom tlaku između elastične, zdrave i krute arterije

T_0 , vrijeme početka srčanog ciklusa; T_F , vrijeme završetka srčanog ciklusa; T_1 , vrijeme nastanka vrhunca putujućeg pulsnog vala; T_2 , vrijeme nastanka vrhunca povratnog pulsnog vala; S, sistola; D, diastola. Vrhunci T_1 i T_2 koincidiraju u krutoj arteriji, dovode do augmentacije arterijskog tlaka.
(preuzeto i modificirano od Verdecchia i sur.) (90)

Refleksija pulsnih valova ovisi o više faktora. Na mjestima bifurkacije krvnih žila, posebno na periferiji, dolazi do promjene impedance te se inicijalni val reflektira i postaje mjerljiv. U starijih osoba kod kojih je prisutna jača refleksija valova pulsni val se u kraćem vremenskom intervalu vraća u ascendentnu aortu. Reflektirajući pulsni val ne samo što stiže ranije, nego se s vremenom i pojačava čime dodatno utječe na kardijalno opterećenje (Slika 7) (91).

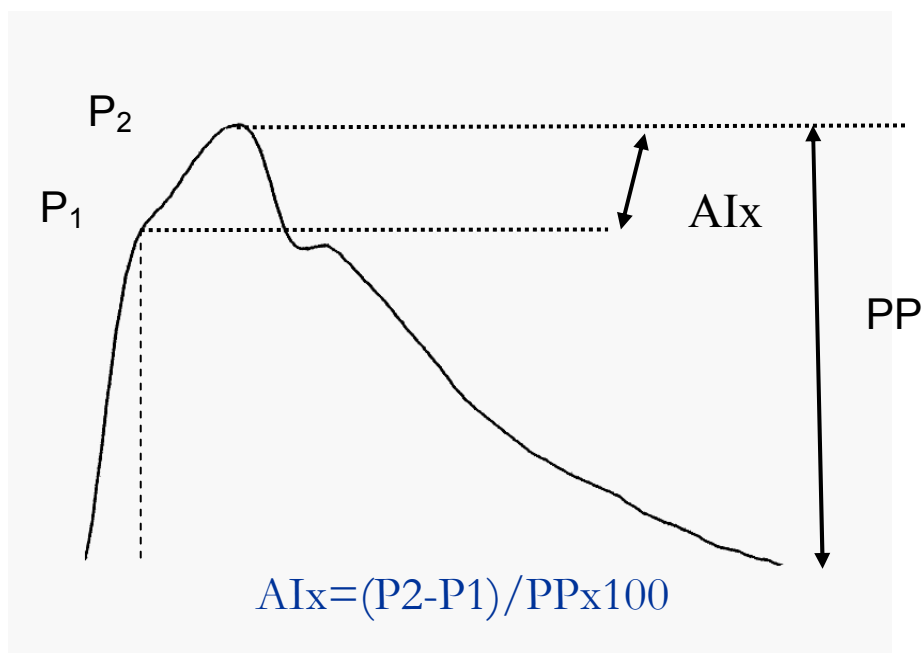


Slika 7. Razlike amplituda pulsno vala između mlade i zdrave te stare, krute arterije

(preuzeto i modificirano od van Varik i sur) (91)

Reflektirani val dostiže ascendentnu aortu u kasnoj sistoli i ranoj dijastoli srčanog ciklusa čime se povisuje dijastolički AT i perfuzija lijevog ventrikula u dijastoli. U mladih osoba taj mehanizam je drugačiji. PWV u mladih i zdravih osoba iznosi oko 4-5 m/s u ascendentnoj aorti, u abdominalnoj aorti oko 5-6 m/s, dok je u ilijakalnoj i femoralnoj arteriji oko 8-9 m/s. U starijih bolesnika PWV je oko 10 m/s, a u nekih bolesnika i značajno preko te granice koju je ESH/ESC odredilo kao graničnu patološku vrijednost (92). Dok su srednji AT i dijastolički AT u centralnim i perifernim arterijama zamjetno konstantni, fiziološko povećanje krutosti arterija od centra prema periferiji, smanjenje radijusa krvnih žila i preklapanja refleksija pulsni valova koje se na periferiji zbiva ranije i izraženije dovode do povišenja sistoličkog AT i tlaka pulsa počevši od aorte do brahijalne i femoralne arterije. Taj fenomen se naziva pojačanje, ili amplifikacija tlaka pulsa. Sistolički AT i tlak pulsa razlikuju se značajno između aorte i periferije, pri čemu je povišen centralni AT onaj tlak koji značajnije djeluje nepovoljno na srce, mozak i bubrege (93). Sistolički AT u aorti determinira kardijalno opterećenje, a dijastolički AT u aorti relevantan je za koronarnu perfuziju. Tlak pulsa u aorti ključni je parametar za fiziološke (starost) i patološko-akcelerirane (AH, dijabetes, ateroskleroza) degenerativne promjene velikih arterija. Za razliku od velikih, provodnih krvnih žila, mišićne, elastične arterije (kao npr. radijalna i brahijalna arterija) su tim procesima manje pogođene. Krutost mišićnih, elastičnih arterija

značajno sporije raste starenjem u usporedbi s velikim, provodnim arterijama. Oštećenje ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke) i KV procesi u boljoj su korelaciji s centralnim nego s brahijalnim AT (93). Porast tlaka pulsa uzrokovan reflektiranim valom naziva se augmentacijski tlak, dok se udio tog tlaka u tlaku pulsa naziva augmentacijski indeks (AIx) (94) (Slika 8).



Slika 8. Augmentacijski indeks

PP – tlak pulsa; AIx – augmentacijski indeks; P1 – putujući val; P2 – povratni val

AIx osim o krutosti arterija, ovisi i o perifernom otporu, mikrocirkulaciji (refleksiji vala), trajanju sistole (srčana frekvencija), funkciji lijeve klijetke, endotelnoj disfunkciji, veličini tijela i spolu (95, 96).

Glavni nedostatak zbog čega svi ovi biljezi hemodinamskih mjera i promjena (centralni AT, AIx, pa i PWV) nisu još posve zaživjeli kako u kliničkom radu, a naročito u smjericama, jest izostanak intervencijskih studija koje bi pokazale da mijenjanje ovih pokazatelja bilo kojim načinom liječenja utječe na ishod.

1.2.3. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija

Povećana tjelesna masa, napose visceralna pretilost dovode do porasta krutosti arterija što je dijelom vezano uz više vrijednosti AT ali i učinka raznih adipocitokina (97). Krutost arterija se može pojaviti već u dječjoj dobi vezano uz pretilost (79). Iako su mehanizmi još nepotpuno poznati, kao što je već rečeno ranije, komponente metaboličkoga sindroma povisuju krutost arterija (78, 79, 80). Drugi mogući uzroci uključuju upalu, dislipidemiju i oksidativni stres iako se rijetko uzimaju u obzir kao nezavisni faktori. Apneja u spavanju povećava krutost arterija samo u prisutnosti AH (98). U Rotterdamskoj prospektivnoj studiji u općoj populaciji PWV u aorti je verificiran kao snažan i nezavisan prediktor koronarne bolesti srca i moždanog udara (99). Prediktivna vrijednost raznih KV faktora rizika oscilira i pada s dobi, no krutost arterija postupno raste te se može smatrati kumulativnom mjerom svih tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika. Povišen tlak pulsa, pulsatilna komponenta AT, je jedan od markera krutosti arterija, povezan je s budućim KV incidentima (100). U meta-analizi Vlachopoulos i sur. su pokazali kako je sniženje krutosti arterija važno posebice kod bolesnika s visokim KV rizikom te je naglašena važnost terapijskoga djelovanja na vrijednosti krutosti arterija kao jednog od ciljeva u smanjenju KV smrtnosti (101). Analiza je pokazala važnost PWV kao boljeg prediktora fatalnih KV događaja u bolesnika s visokim KV rizikom (bolesnici s koronarnom bolesti, bubrežnom bolesti, AH ili dijabetesom) nego u općoj populaciji. Hipertoničari koji imaju povećanu krutost arterija imaju značajno lošiju prognozu nego ostali (102, 103). Krutost arterija i njena dva markera: PWV i AIx snažni su prediktori KV incidenata posebno u bolesnika s AH ali i u općoj populaciji (88, 94, 104, 105).

Dob je jedan od glavnih faktora koji djeluju na povećanje krutosti arterija (106, 107). S obzirom da je aorta najveća krvna žila čija rastezljivost je vrlo bitna u normalnoj cirkulaciji, promjene koje se događaju u starosti ovdje su najvidljivije i najbitnije. Tako se tek u starijoj dobi (ukoliko nema drugih pridruženih bolesti i ostalih faktora rizika) povećavaju vrijednosti PWV uz nastanak izolirane sistoličke hipertenzije (106). Povećane vrijednosti AIx se mogu bilježiti već nakon dvadesete godine života kao posljedica promjena na manjim krvnim žilama. Klinička značajnost AIx se očituje u ranom otkrivanju promjena na krvnim žilama (94). Kod pušača najprije dolazi do povećanja augmentacije koju kasnije prati povišenje PWV (108). Smanjen elasticitet arterija u starosti dovodi do oštećenja mikrocirkulacije, posebno u organima s velikom prokrvljenošću (bubrezi i mozak) te dovodi do povećanoga rizika od moždanog udara, razvoja demencije i albuminurije uz smanjenje klirensa kreatinina (109, 110, 111, 112). Na krutost arterija utječu i druge promjene kao npr. mala porođajna težina (113, 114).

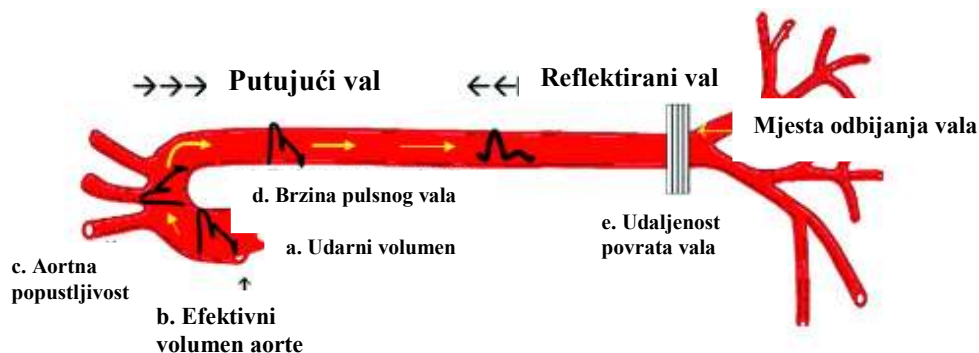
1.2.4. Načini mjerenja krutosti arterija

Za mjerenje krutosti arterija na raspolaganju nam stoje mnoge neinvazivne tehnike pri čemu postoje razlike u metodi i cijeni. Danas koristimo tonometrijske (SphygmoCor), sonografske (Esaote, Nius, Pulstrac PWV), oscilometrijske (Arteriograph) i piezoelektrične (Complior) metode, a također je moguće pomoću tomografije magnetske rezonancije odrediti PWV. U idealnom slučaju uređaj za mjerenje krutosti arterija mjeri različite direktne i indirektne parametre arterijske krutosti: PWV, AIx, periferni i centralni aortni tlak i amplifikaciju tlaka pulsa. Neki od uređaja izračunavaju PWV iz udaljenosti mjesta izvođenja mjerenja (npr. karotidna arterija i femoralna arterija) i vremena putovanja pulsnoa vala na distalnije mjesto. Snimka pulsnoa vala može uslijediti simultano (Complior, Arteriograph) ili sekvencijalno usklađeno s EKG-om (SphygmoCor).

Nove mogućnosti pružaju se implementacijom analize pulsnoa vala (augmentacija i centralno-aortni tlak) u postojeće uređaje za 24-satno kontinuirano mjerenje AT (KMAT) s metodom ARCSolvera (CardioMon i Mobil-O-Graph ili Arteriografom 24).

Postoji nekoliko istraživanja koja pokazuju kako nema značajne razlike u rezultatima mjerenja između relativno nove oscilometrijske metode (Arteriograph) i drugih uređaja (115, 116, 117, 118, 119), dok se tek treba utvrditi postoji li kod Arteriographa bolja prognostička vrijednost nalaza. Arteriograf, uređaj koji smo koristili u ovom istraživanju, mjeri dva markera krutosti, PWV i AIx, oscilometrijskom analizom krivulja tlaka izmjerenih na nadlaktici. Incijalno mjeri AT oscilometrijskom metodom te potom stvara pritisak u orukvici na brahijalnoj arteriji 35 mmHg veći od izmjerenog sistoličkoga AT (120). Principi oscilometrijske metode su osnovani na pletizmografiji i bilježenjima oscilacija AT.

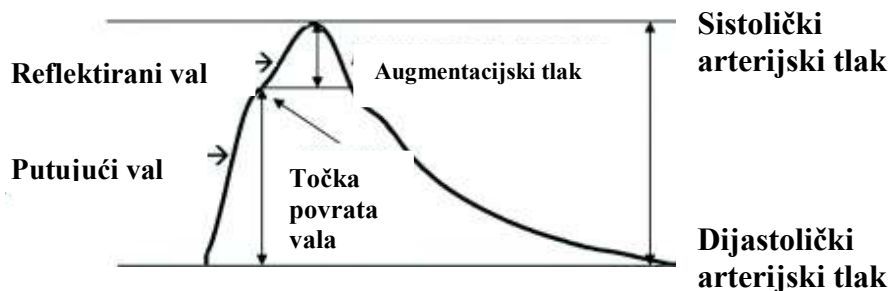
I. Odnos tlaka pulsa



II. Periferna amplifikacija pulsog vala



III. Analiza putujućeg i reflektiranog vala u krutoj aorti



Slika 9. Širenje pulsog vala od centra prema periferiji i analiza valova u krutoj aorti

(preuzeto i modificirano od Vasan i sur.) (121)

Tijekom sistole volumen krvi izbačen u aortu generira pulsni val, takozvani rani sistolički vrh (Slika 9.). Val se širi aortom od srca do periferije i reflektira naročito od bifurkacije aorte stvarajući povratni val. Mjere krutosti arterija se u osnovnim načelima ne bi trebale bitno razlikovati od mjerenja AT s obzirom na usku povezanost AT i krutosti arterija. Kao i u mjerenju brahijalnog AT, prisutan je efekt bijele kute koji zahtjeva najmanje dva mjerenja, ponekad i tri (kod velikih odstupanja) s time da se u obzir uzima najniža dobivena vrijednost. Preporuča se da bolesnici najmanje 3 sata prije početka mjerenja izbjegavaju fizičku aktivnost, najmanje dvadesetak minuta pred početak mjerenja miruju, da ne konzumiraju kofein, cigarete i obilne obroke, dok 10 sati prije mjerenja ne bi trebalo konzumirati alkohol. Kod svih uređaja se preporuča mjerenje u ležećem položaju izuzev Arteriografa kod kojeg se mjerenje može izvršiti i u sjedećem položaju s obzirom da se postupci izvode na nadlaktici. Postoje klinička stanja kod kojih se ne preporuča mjerenje pa tako za sada nije pouzdano mjerenje kod aritmija (npr. atrijska fibrilacija) koje izazivaju velike oscilacije.

Ostali isključujući kriteriji su osobe s amputiranim ekstremitetima, hipotenzija i ascites (hemodinamski razlozi).

ESH/ESC su u smjernicama iz 2007. godine prvi put navele graničnu vrijednost za PWV od 12 m/s (33). Ta granica je uzeta zbog do tada većine epidemioloških istraživanja provedenih na uređaju Complior. Postupnim pojavljivanjem novih uređaja i njihovih naprednijih tehnika mjerenja, ta granica danas iznosi 10 m/s. Razlog je što već kod vrijednosti PWV-a iznad 10 m/s značajno raste vjerojatnost nastanka fatalnih KV incidenata. ESH/ESC kod tih bolesnika preporučuju prilagođene strože ciljeve (niski-normalni AT) i preporučuju temeljitu KV evaluaciju i strogu kontrolu svih KV faktora rizika (92).

1.2.5. Povezanost terminalnog bubrežnog zatajenja i krutosti arterija

Postoji mnogo istraživanja koja su pokazala kako dijalizirani bolesnici najčešće umiru od KV bolesti te je otkrivena stroga povezanost uremije i KV poremećaja (122, 123, 124). Iako se kao najčešći uzrok tih KV incidenata navodi aterosklerotska bolest važni su i drugi mehanizmi neovisno o prisutnoj aterosklerozi. Blacher i sur. su evidentirali značajno kraće preživljenje u ispitivanoj skupini ESRD bolesnika koji su imali vrijednosti PWV preko 12 m/s (125). Kako KBB napreduje tako se uzrok KV smrti mijenja od koronarne bolesti, tj. infarkta miokarda u ranijim fazama do srčanog zatajenja i nagle smrti u ESRD. Upravo ove dvije smrti povezane su dijelom s pojačanom fibrozom kao posljedicom uremije, ali još važnije zbog hipertrofije lijeve klijetke na što velikim dijelom utječe povećana krutost velikih arterija i veći PWV. Krutost arterija u KBB je multifaktorijalna. Elastičnost kolagena te ostalih proteina matriksa je smanjena u uremičnih bolesnika (126). Krutost arterija u ESRD je ubrzana difuznim kalcifikacijama medije arterija bez značajne upale stvarajući histološku sliku različitu od kalcifikacija u kompleksnom aterosklerotskom plaku (127). Krutost arterija je neovisno o srednjim vrijednostima AT povezana s kalcificiranim velikim arterijama. Istraživanja su pokazala povezanost kalcifikacija glatkih mišićnih stanica aorte s retencijom fosfata uzrokovanom smanjenim izlučivanjem u bubrežnih bolesnika (128, 129). Taj mehanizam je povezan s remodeliranjem krvnih žila: dilatacijom elastičnih arterija te povećanom debljinom stijenke žila. Guerin i sur. su pokazali kako je nakon dugotrajne kontrole AT opaženo bolje KV preživljenje u onih bolesnika u kojih su postignute niže vrijednosti AT ali i sporije vrijednosti PWV (130). No u onih bolesnika s adekvatno kontroliranim AT, ali i dalje povišenim vrijednostima PWV nije došlo do boljeg preživljenja što jasno pokazuje važnu ulogu krutosti arterija. Studije rađene na arterijama uremičnih bolesnika su pokazale strukturne promjene u smislu zadebljanja stijenke krvnih žila, posebno medije te povećanje odlaganja kolagena u izvanstanični matriks. Nađene su kalcifikacije u elastičnim lamelama sugerirajući potencijalnu

ulogu paratiroidnog hormona (PTH). Te strukturne promjene nisu slične onima opaženim kod starenja, ateroskleroze ili AH (131, 132, 133).

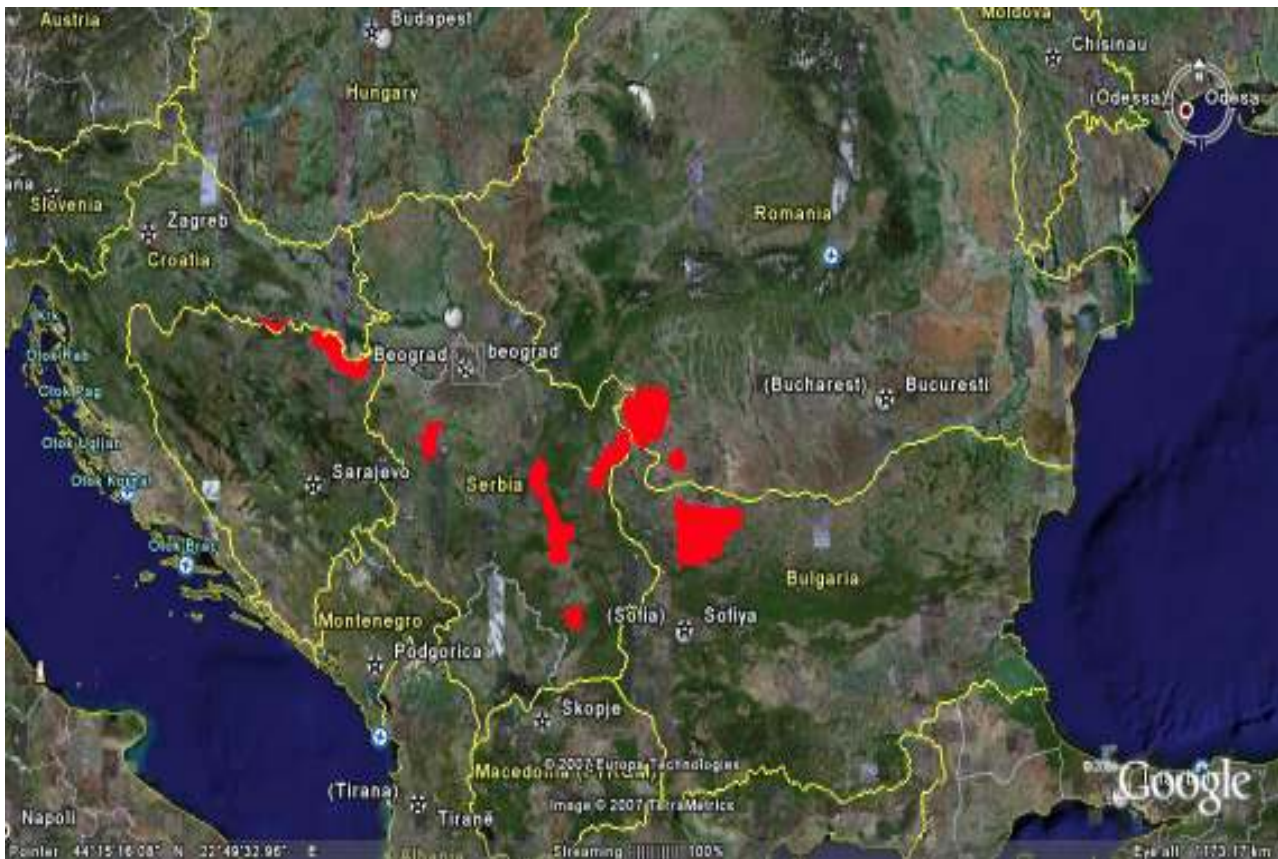
U zdravih ljudi kao i u svih hipertoničara, povišen PWV i snižena glomerularna filtracija su značajno i nezavisno povezani (134). Kalcifikacije arterija su česta komplikacija ESRD bolesnika. Rezultati studija su pokazali povezanost visokih koncentracija serumskog kalcija i progresije krutosti arterija (135, 136, 137). Iako su intoksikacija vitaminom D ili farmakološke doze aktivnog vitamina povezane s povećanom učestalošću kalcifikacija arterija, nedostatak vitamina često opažen u ESRD bolesnika je također povezan s nastankom krutosti arterija (138, 139). Povećana koncentracija serumskih fosfata ima jednu od ključnih, ako ne i najvažniju ulogu u nastanku kalcifikacija, smanjene rastezljivosti arterija, posljedično tome povećane krutosti arterija i veće KV smrtnosti (140, 141). ESRD je karakterizirana povećanom koncentracijom cirkulirajućih fosfata te umnoška kalcij-fosfat. Kliničke i epidemiološke studije su povezale povišenu koncentraciju fosfata s KV smrtnosti zbog čega je iznimno važno održavati vrijednosti kalcija i fosfata u granicama preporučenim po K/DOQI smjernicama kako bi barem zaustavili daljnje napredovanje kalcifikacija i pojavu KV fatalnih incidenata (142, 143). Retencija fosfata je već u ranoj fazi KBB, kada su vrijednosti fosfata u koncentraciji još normalne zbog aktivnosti kompenzatornih hormona (PTH, FGF23), povezana s povećanim KV rizikom što se pripisuje povećanoj koncentraciji FGF23 i njegova izravna učinka na KV sustav.

1.3. Endemska nefropatija

Endemska (Balkanska) nefropatija (EN) je kronična tubulointersticijska bolest bubrega koja postupno napreduje prema ESRD, a u velikog broja bolesnika udružena je s karcinomima prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (144, 145, 146). Danas se zna kako je EN okolišni oblik nefropatije aristolohične kiseline. Karakterizirana je kasnijim nastankom AH te normotenzivnim vrijednostima AT u ranim fazama bolesti što je vjerojatno posljedica nefropatije karakterizirane gubitkom natrija (engl. salt wasting nephropathy), budući da je proksimalni tubul pvo mjesto oštećenja bubrega u EN. Zbog tubulopatije, osim gubitka natrija, u ranoj fazi bolesti prisutna je uz glukozuriju, moguću amnioaciduriju i fosfaturija pa se može pretpostaviti da zbog toga u EN u kasnijim fazama KBB nego što je to u drugim oblicima bubrežne bolesti dolazi, uz kasniju pojavnost AH, do odložene kalcifikacije medije i posljedično sporijeg napredovanja procesa. To zajedno s nižim vrijednostima AT i kasnijim nastankom AH vodi do kasnijeg nastanka krutosti arterija.

1.3.1. Epidemiologija endemske nefropatije

Bolest je registrirana u ruralnom području jugoistočne Europe, u dolinama velikih pritoka Dunava (Slika 10). U tom području u prošlosti su jednakom učestalošću obolijevali starosjedioci kao i doseljenici iz drugih krajeva svijeta nakon boravka u endemskom području duljem od 15 godina (147, 148, 149). Taj podatak koji je uočen analizirajući učestalost bolesti u hrvatskome endemskom području u starosjedioca i Ukrajinaca imigranata najzornije je već prije tridesetak godina usmjerio razmišljanja o presudnoj važnosti vanjskog čimbenika i načina života (147). Učestalost bolesti u svim populacijama izloženim vanjskom uzročniku u raznim žarištima EN je jednaka i kreće se do 5% (150, 151, 152, 153, 154, 155). Bitna epidemiološka obilježja EN su njena prisutnost isključivo u seoskom području, obiteljska agregacija, neobolijevanje osoba mlađih od 18 godina života i značajna povezanost (~40-50%) s karcinomima prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (145, 146, 156). Velika učestalost dvije inače relativno rijetke bolesti (kronične tubulointersticijske nefropatije i karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava) u prilično ograničenom geografskom području, te ostali epidemiološki podaci ukazivali su odavno kako su egzogeni čimbenik i način života važni u etiologiji ove bolesti.



Slika 10. Područja endemske nefropatije u jugoistočnim državama Europe (Balkan)
 Google web pristupljeno 18.11.2014.

Kronična tubulointersticijska nefropatija u EN ima jedinstvena obilježja. Bolest primarno zahvaća proksimalni tubul i zbog toga su u ranoj dijagnostici vrlo važni biomarkeri oštećenja ovog dijela nefrona. Važno patološko obilježje EN je izrazita fibroza tako da su upravo u ovom entitetu opisani najmanji bubrezi ikada registrirani u nefrologiji; nema upalnog infiltrata u intersticiju, a kada su stanice prisutne dominiraju mononukleari (157, 158). Glomeruli su u početnim stadijima intaktni i promijenjeni su tek u uznapredovaloj fazi KBB. Karakteristika ove kronične tubulointersticijske nefropatije je da proces počinje od korteksa i širi se prema meduli (157, 159). Ovakav obrazac, suprotan obrascu širenja procesa u većine drugih kroničnih tubulointersticijskih nefropatija opažen je još u kadmijskoj nefropatiji (160). No, za razliku od EN, kadmijska nefropatija nije udružena s većom učestalosti karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (161, 162). EN je prvi puta opisivana u kasnim pedesetim godinama prošlog stoljeća premda postoje razni zapisi koji ukazuju na vjerojatnu, barem sporadičnu, prisutnost bolesti i ranije. Najveća stopa prevalencije zabilježena je u kasnim sedamdesetim godinama dvadesetog stoljeća (151, 154, 163). Desetak godina nakon tog vrška prevalencije KBB počinje rasti učestalost karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (154). Tom pomaku je zasigurno pridonijelo uvođenje postupaka nadomjesnog bubrežnog liječenja, na prvom mjestu hemodijalize što je znatno produljilo životni vijek tih

bolesnika ali omogućilo da se sporiji proces nastanka karcinoma razvije do kliničke vidljivosti (154). Zanimljivo je da se EN u pojedinim bolesnika manifestira kao kronična tubulointersticijska nefropatija koja završava kao ESRD, u nekih bolesnika primarno se dijagnosticira KBB, a naknadno se dijagnosticira karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava, dok se u dijela bolesnika primarno postavi dijagnoza karcinoma, a tek nakon toga dolazi do pada bubrežne funkcije.

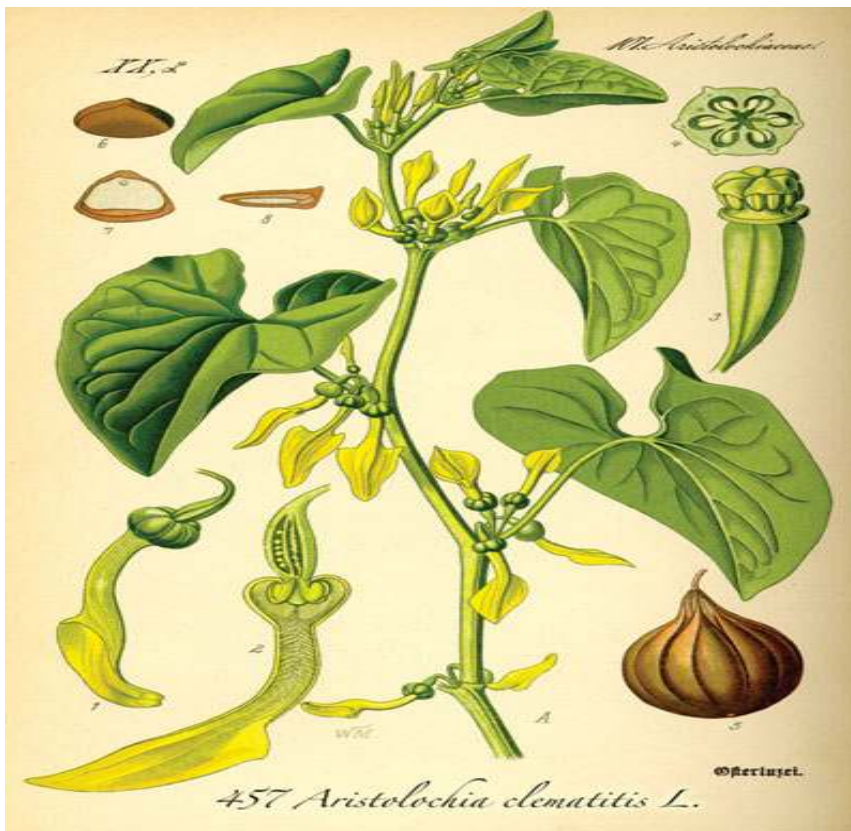
1.3.2. Etiologija endemske nefropatije

Etiologija EN je bila predmet mnogih istraživanja i hipoteza. Tako su kao uzroci nastanka bolesti spominjani teški metali uključujući olovo, kadmij i arsen no s vremenom su odbačeni kao vjerojatni uzročnici (164, 165). Nedostatak selena u vodi je predlagan kao mogući uzročnik no nađeno je kako je ravnomjerno raspoređen između endemskih i ne-endemskih područja, a EN nije prisutna niti u nekim regijama svijeta gdje je deficit selena izrazit (Kina, Južna Amerika) (166). Zbog obiteljske, tj. kućanske agregacije bolesti postojao je i pokušaj objašnjavanja genetički uzrokovanog nastanka EN. Bugarski istraživači su opisali veliku učestalost spontanih i induciranih (X-zračenje i folna kiselina) aberacija i lomova pojedinih dijelova kromosoma, najčešće 3q25, no te promjene ukoliko i jesu češće prisutne u EN vjerojatno su još jedan primjer "reverzne epidemiologije" tj. mogu biti posljedica toksičnog učinka aristolohične kiseline a ne uzrok bolesti (167, 168). Još jedna od hipoteza koje su pokušale objasniti etiologiju EN se sastoji od pretpostavke kako većina endemskih područja leži na depozitima mrkog ugljena. U vodi iz bunara u EN selima su pronađeni topljivi aromatski i polinuklearni hidrokarbonatni spojevi nastali razgradnjom ugljena uključujući naftilamin, anilin, antracen, piren i druge karcinogene (169, 170). No ti rezultati su bili nekonkluzivni i nepotpuni s obzirom da i endemska i ne-endemska sela leže na istom tlu sa sličnim udjelom ugljena, a ponovo kao što je vrijedilo i za selen u svijetu postoje brojni iskopi mrkog ugljena koji nisu povezani s EN. Istraživana je i uloga okratoksina A u nastanku EN, no u odnosu na aristolohičnu kiselinu, nije nađena jasna povezanost s nastankom EN (171, 172) niti karcinoma prijelaznog epitela pa je *European Food Safety Authority* (EFSA) zaključila da okratoksin A nije mogući rizični čimbenik niti uzročnik EN (173).

1.3.3. Aristolohična kiselina i nastanak endemske nefropatije

Ivić je još 1969. godine predlagao mogućnost da je EN posljedica toksičnosti aristolohične kiseline (174). Posljednje studije su nepobitno potvrdile da je aristolohična kiselina uzročnik EN (175, 176, 177). Sjemenke korova *Aristolochia clematidis* (slike 11 i 12) su tijekom procesa žetve i pohrane bivalne pomiješane sa sjemenkama žita te je na taj način toksin iz biljke, aristolohična kiselina, dospijevao u brašno

i kruh, glavnu namirnicu seoske populacije (177, 178).



Slika 11. Korov *Aristolochia clematitis* poznat u narodu kao "vučja stopa"

(preuzeto od Kurt Stüber's Online Library (www.biolib.de.) (179)



Slika 12. Sjemenke *Aristolochia clematitis* (lijevo) zajedno su se sa sjemenkama žita (desno) mljele i

dospijevale u brašno, te tako u kruh, glavnu namirnicu seoske populacije

Ova hipoteza poduprta je s podudarnošću patofizioloških promjena, ali i patohistološkog nalaza EN s nefropatijom aristolohične kiseline koja se do nedavno nazivala i nefropatija kineskog bilja (180). Karcinogeni učinak aristolohične kiseline bazira se na vezanju njenih reaktivnih metabolita s DNA i stvaranjem kovalentno vezanih adukata za adenozijske i gvanidinske baze i mutaciji supresorskog gena p53 (175, 177, 181). Adukti ostaju prisutni u tkivu doživotno nakon vezanja i potvrda su izloženosti egzogenom toksinu. Mehanizam bubrežnog oštećenja koje počinje lezijom proksimalnog tubula neovisan je o stvaranju adukata (175). U bolesnika s EN, te u bolesnika s karcinomima prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava dokazani su adukti metabolita aristolohične kiselina s DNA (175, 177). Adukti su bili prisutni i u korteksu i u tumorskom tkivu. Otkriven je mutacijski spektar p53 supresorskog gena u tumorskom tkivu s dominantnom A:T → T:A transverzijom, poznatim mutacijskim dokazom („fingerprint“) izloženosti aristolohičnoj kiselini. Izgled mutacijskog spektra u bolesnika s EN identičan je mutacijskom spektru bolesnika s Tajvana i drugih dijelova svijeta koji su za liječenje raznih bolesti i poremećaja koristili biljne pripravke u kojima je bila prisutna aristolohična kiselina (182). U seoskim područjima zemalja gdje je evidentirana prisutnost EN toksin se unosio kruhom za razliku od Belgije, Tajvana i diljem svijeta gdje se unosio putem biljnih pripravaka korištenih za razne svrhe.

1.3.4. Dijagnostički kriteriji za endemsku nefropatiju

Dijagnoza EN, tj. kronične tubulointersticijske nefropatije danas se još uvijek ne postavlja korištenjem specifičnog, patognomoničnog biomarkera. Budući da na žalost time još ne raspolažemo, dijagnoza se do nedavno postavljala na temelju modificiranih kriterija Svjetske zdravstvene organizacije još iz šezdesetih godina dvadesetog stoljeća (183) (Tablica 3).

Tablica 3. Modificirani kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za dijagnozu endemske nefropatije

Kriteriji	(a) pozitivna obiteljska anamneza za endemsku nefropatiju
	(b) tubularna proteinurija (α 1 –mikroglobulin>10 mg/l ili >14 mg/g kreatinina ili β 2-mikroglobulin>30 μ g/l)
	(c) serumski kreatinin >132,6 μ mol/l
	(d) anemija (hemoglobin <120 g/l u muškaraca; <113 g/l u žena)
Dijagnoza:	(e) odsutnost drugih kroničnih bubrežnih bolesti
- Bolesni	a + b + c + d + e ili b + c + d + e ili a + b + d + e
- Sumnjivi	a+b ili b+d
- Ugroženi	a
- Ostali	negativni na biljege a,b,c,d

U posljednjem konsenzusu iz 2013. godine određeni su novi kriteriji za probir, dijagnozu i liječenje bolesnika s EN, kao i kriteriji za probir i dijagnozu karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (158). Elementi za postavljanje dijagnoze EN su: dokaz kako je tubularno oštećenje dominantno, prisutna anemija (drugi uzroci anemije moraju biti isključeni), odsutnost druge bubrežne bolesti i drugih okolišnih čimbenika. Elementi za postavljanje dijagnoze i klasifikaciju bolesnika s EN su navedeni u Tablici 4.

Tablica 4. Metode korištene u postavljanju dijagnoze endemske nefropatije

adekvatno prikupljen uzorak urina
granične vrijednosti u probiru za albuminuriju i α -1 mikroglobulin su 10 mg/l i 23,5 mg/l; omjer α -1 mikroglobulina i albumina za evaluaciju bolesnika s albuminurijom (α 1M/UAE) (granična vrijednost je $\geq 0,91$) alfa-1 mikroglobulin se treba koristiti za dijagnozu i praćenje, granična vrijednost je 31,5 mg/l
24-satna proteinurija se određuje u bolesnika sa sniženom procijenjenom glomerularnom filtracijom bubrega, albuminurijom i α 1M/UAE $< 0,91$
glomerularnu filtraciju treba određivati koristeći formulu CKD-EPI iz 2009. godine
bolesnici s EN se klasificiraju prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine
anemija se definira prema vrijednostima hemoglobina < 120 g/L za muškarce i žene starije od 50 godina te < 110 g/L za žene mlađe od 50 godina
biopsiju bubrega treba raditi u bolesnika s proteinurijom $\geq 1,0$ g/dU te kod sumnje na drugu pridruženu bolest bubrega
bolesnici s EN i bolesnici u KBB stadiju $\geq 3A$ te bolesnici s histopatološkim nalazom karakterističnim za kroničnu nefropatiju aristolohične kiseline trebaju biti praćeni zbog mogućnosti pojave karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava

UAE-albuminurija; dU-dnevni urin

Prema prisutnosti pojedinih kriterija osoba se može klasificirati kao bolesna, sumnjiva da boluje od EN, ili kao osoba koja je izložena povećanom riziku za obolijevanje od EN (Tablica 5) (158).

Tablica 5. Klasifikacija endemske nefropatije

BOLESNI	SUMNJA NA BOLEST
(1) Indikacija/dokaz EN dobiven biopsijom ¹ , ili (2) Stanovanje u EN kućanstvu >20 godina + tubularna proteinurija ² + snižen eGFR + anemija ³ ili (3) Stanovanje u EN selu >20 godina + karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava + tubularna proteinurija ²	(1) Stanovanje u EN kućanstvu >20 godina + snižen eGFR + anemija ³ ili (2) Stanovanje u EN kućanstvu >20 godina + tubularna proteinurija ² ili (3) Stanovanje u EN selu >20 godina + karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava
POVEĆANI RIZIK ZA OBOLJEVANJE	SPORADIČNI SLUČAJEVI ⁴
(1) Stanovanje u EN kućanstvu >20 godina (2) Stanovanje u kućanstvu sa sporadičnim/suspektnim EN slučajevima >20 godina	Dokazana/suspektna EN biopsijom u bolesnika s karcinomom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava izvan endemske regije ili u članova kućanstva

¹ Ne postoji patognomonični dijagnostički nalaz za endemsku nefropatiju (EN) ali bubrežno oštećenje u odsudstvu drugih entiteta je vrlo sugestivna. Detekcija aristolohična kiselina–DNA adukata i p53 mutacije je dijagnostička.

² α -1MCR (alfa-1 mikroglobulin) >31,5 mg/l i α -1/UAE (omjer alfa-1 mikroglobulina i albumina) \geq 0,91.

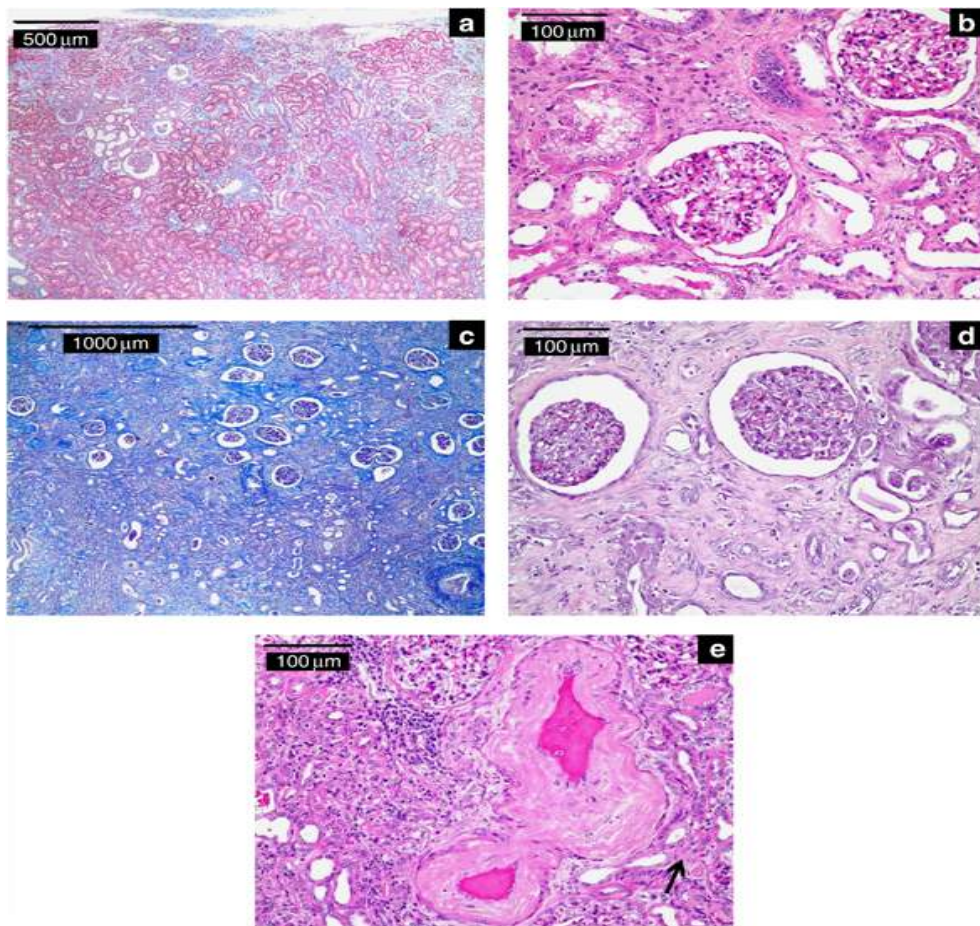
³ Hemoglobin <120 g/L u žena >50 godina i <110 g/L u žena \leq 50 godina.

⁴ Bolesnici s kroničnom intersticijskom nefropatijom gdje su drugi uzroci isključeni (refluksna nefropatija, kronični pijelonefritis, rekurirajući pijelonefritis, hipertenzivna nefroskleroza, izloženost olovu, kadmiju, bilju koje sadrže aristolohičnu kiselinu, ciklosporin A, ifosfamid, pamidronat, litij i nitrozourea, pretjerano uzimanje nesteroidnih antireumatika).

1.3.5. Patohistološka slika endemske nefropatije

Ekstenzivna hipocelularna intersticijska fibroza udružena s tubularnom atrofijom koja zahvaća medularne tračke, vanjski dio medule i kortikalni labirint, a pojavljuje se prvo u vanjskom dijelu korteksa i postupno se širi prema unutarnjim dijelovima korteksa je klasična histološka slika bubrega u kroničnoj progresivnoj nefropatiji koja zahvaća članove kućanstava u EN selima (157, 180). U jednoj trećini slučajeva te promjene su praćene prisutnošću kroničnih intersticijskih upalnih stanica (mononukleara) u medularnim tračcima, no obično manje nego u drugim bubrežnim bolestima. Oko 40-46% tih bolesnika će razviti multifokalni urotelni karcinom prijelaznih stanica najčešće u gornjem mokraćnom sustavu (184). Glomerularne i vaskularne lezije koje sekundarno nastaju u kasnijim fazama EN su udružene s periglomerularnom fibrozom, glomerularnim lezijama koje uključuju ishemijske, mikrocistične i katkad trombotske mikroangiopatske lezije te lezije slične fokalnoj segmentalnoj glomerulosklerozi, a javljaju se u uznapredovalim fazama bolesti (157). U ranim stadijima bolesti lezije zahvaćaju jukstaglomerularne

stanice i makulu densu što bi moglo biti povezano sa smanjenom sintezom renina i poremećenom tubuloglomerularnom spregom (185). Vaskularne lezije uključuju arteriolarnu hijalinozu, fibroznu hiperplaziju intime, katkad mukoidnu arterijalnu intimalnu fibrozu te vidljivo elektronskim mikroskopom multifokalno stanjenje i razdvajanje peritubularnih kapilarnih bazalnih membrana (Slika 13).



Slika 13. Patohistološke promjene bubrega u endemskoj nefropatiji

(preuzeto iz Jelaković i sur.) (177)

Te dodatne lezije su najčešće sekundarnog tipa zbog progresivne destrukcije bubrega tubulointersticijskim fibroznom procesom. U terminalnom stadiju su bubrezi izrazito maleni, simetrično kontrahirani, glatke površine i teže samo 20-30 grama (186). Svi potencijalni uzroci intersticijske fibrozirajuće nefropatije moraju biti isključeni na osnovi morfološke i kliničke slike. Ovaj tip intersticijske fibroze se ne viđa kod klasičnih oblika ESRD kao što su nefroskleroza, kronični pijelonefritis, refluksna nefropatija i kronični glomerulonefritis. No takve promjene prisutne su kod renalne fibroze uzrokovane aristolohičnom kiselinom opisano u drugim dijelovima svijeta što je bio prvi nalaz koji je usmjerio razmišljanje da su EN i aristolohična kiselina jedan entitet.

1.3.6. Klinička slika endemske nefropatije

EN je sporo progresivna tubulointersticijska bolest bubrega koja može dovesti do ESRD (148, 187). Klinička slika je nespecifična, prvi simptomi se najčešće pojavljuju u starijoj dobi, a nikada u osoba mladih od 18 godina. Jedan od prvih znakova EN je tubularna disfunkcija (proksimalni tubul) što je karakterizirano povećanim izlučivanjem proteina male molekularne težine kao što su beta2-mikroglobulin i alfa1-mikroglobulin koji se ne detektiraju test trakom urina (188). Glomeruli ostaju pošteđeni do kasnih faza bolesti. Rano tubularno oštećenje može dovesti do glukozurije, aminoacidurije, fosfaturije, gubitka natrija te smanjene sposobnosti koncentriranja urina što može rezultirati poliurijom (148). Normokromna normocitna anemija se pojavljuje već u početku bolesti te postaje izrazitija tijekom daljnjeg napredovanja bolesti (189). Infekcije mokraćnog sustava se rijetko opažaju. Bubrezi su normalne veličine na početku bolesti dok se kasnije prati simetrično smanjenje veličine s glatkim rubovima i normalnim pijelokanalnim sustavom bez intrarenalnih kalcifikacija. Velika učestalost karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava, najčešće pijelona i uretera opažena je u EN područjima (145, 184).

1.3.6.1. Arterijska hipertenzija u endemskoj nefropatiji

AH se u kliničkom tijeku EN pojavljuje najčešće tek u ESRD (30-40% slučajeva) te se rijetko opisuje u početku bolesti (148, 155). Kasnija pojavnost AH je najčešće i najplauzibilnije objašnjavana gubitkom natrija zbog tubulopatije (190, 191). Gubitak natrija bubregom se javlja još kod drugih oblika intersticijskog nefritisa, medularne cistične bolesti bubrega, parcijalne opstrukcije urinarnog trakta te katkad u policističnoj bolesti bubrega (192, 193). Oštećenje jukstaglomerularnih stanica na početku bolesti vjerojatno dovodi do smanjene sinteze renina što može dodatno objasniti kasniju pojavu AH u EN. Oštećenje proksimalnog

tubula gdje se ACE najčešće sintetizira u bubregu može doprinosti normotenziji. Isto tako, medula bubrega je pošteđena u ranim fazama bolesti te je njena funkcija očuvana što uključuje i sintezu prostaglandina PGE2 i PGI2.

Postoji nekoliko studija koje opisuju oštećenje proksimalnog tubula bubrega kao ranu manifestaciju toksičnosti aristolohične kiseline. Nekoliko slučajeva toksičnosti aristolohične kiseline manifestirane kao potpun ili parcijalan Fanconijev sindrom u odraslih ljudi je opisano diljem svijeta (194, 195, 196, 197, 198). Oštećenje proksimalnog tubula dovodi do natriurije, kalijurije, smanjenog izlučivanja amonijaka, glukozurije, proteinurije, bikarbonaturije te fosfaturije (195, 196, 197, 198). Gubitak fosfata urinom u tih bolesnika dovodi do nižih vrijednosti fosfata u serumu, posljedično nižeg umnoška kalcij-fosfat, i kako je već spomenuto niže koncentracije FGF 23 što doprinosi smanjenoj i usporenoj učestalosti kalcifikacija krvnih žila, posebno aorte i njenih ogranaka te time manjoj krutosti arterija i manjem KV riziku. Na žalost, u prošlosti ovi poremećaji nisu nikada bili sustavno istraživani (a za neke kao npr. za FGF23 i klotho se nije niti znalo), a sada više nema novih slučajeva EN u ranim fazama jer bolest zbog promjena načina žetve i obrade brašna polako, ali sigurno isčezava, tako to nikada nećemo moći znanstveno potvrditi.

Zbirno, može se pretpostaviti, a budući da je uz starenje povišen srednji arterijski tlak glavni čimbenik progresije krutosti velikih krvnih žila da je javljanje AH u kasnijoj fazi KBB kod bolesnika s EN vjerojatni glavni uzrok usporenijeg nastanka krutosti krvnih žila. Tome može dodatno pridonijeti i slabije kalcifiranje medije, tj. početak u kasnijim fazama tijekom KBB zbog prisutne fosfaturije u početnim fazama bolesti. Usporeni nastanak krutosti već u ranim fazama KBB može utjecati ne samo na smanjenu KV smrtnost nego i na sporiju progresiju bubrežne bolesti i kasniju potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem što će također biti analizirano u ovom doktoratu.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza istraživanja

Zbog pojave arterijske hipertenzije u kasnijim fazama kronične bubrežne bolesti bolesnici s endemskom nefropatijom liječeni hemodijalizom imaju manju krutost velikih arterija u odnosu na bolesnike s drugim terminalnim bubrežnim bolestima te imaju dulje očekivano trajanje života.

2.2. Glavni cilj istraživanja

Usporediti vrijednosti biljega krutosti arterija, centralnoga sistoličkog arterijskog tlaka, brahijalnog sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka između bolesnika s endemskom nefropatijom i drugih bolesnika u terminalnoj bubrežnoj bolesti liječenih kroničnom hemodijalizom.

2.3. Specifični ciljevi istraživanja

1. Analizirati povezanost krutosti arterija (brzine pulsno vala i augmentacijskog indeksa) s drugim čimbenicima kardiovaskularnoga rizika prisutnim u kroničnoj bubrežnoj bolesti
2. Metodom multiple regresije odrediti koji čimbenici utječu na krutost arterija u bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom
3. Ustanoviti je li rizik za nastanak krutosti arterija manji u bolesnika s endemskom nefropatijom nego u drugih bolesnika u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti liječenih hemodijalizom.
4. Odrediti je li rizik za kardiovaskularnu smrtnost manji u bolesnika s endemskom nefropatijom liječenih kroničnom hemodijalizom u usporedbi s bolesnicima koji se liječe dijalizom zbog drugih razloga.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovo longitudinalno istraživanje je uključeno 186 bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom u dijaličkim centrima Opća Bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod, Hrvatska; Opća Bolnica Orašje – Odsjek za dijalizu Odžak, Bosna i Hercegovina i Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Hrvatska. Nakon 25 mjeseci je učinjeno kontrolno mjerenje 97 preživjelih ispitanika koji su tijekom perioda praćenja bili liječeni kroničnom hemodijalizom.

Nakon što je dobivena suglasnost etičkih povjerenstava svih ustanova, u istraživanje su uključeni bolesnici koji su bili na dijalizi najmanje tri mjeseca ukoliko su pristali sudjelovati u istraživanju. Bolesnici s EN su dijagnosticirani po modificiranim kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije (185). Kriteriji su navedeni u Tablici 3, kod dijagnostike je korišten α 1-mikroglobulin. U skupini EN bolesnika uključenih u ispitivanje dijabetes je nastao tijekom nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije i nije bio uzrok ESRD u tih osoba.

Isključni kriteriji su bili: fibrilacija atriya ili druge kronične aritmije, nedavni moždani udar ili infarkt miokarda (u posljednja tri mjeseca), III-IV stadij kognitivnog zatajenja srca prema klasifikaciji *New York Heart Association*, značajne hemodinamske nestabilnosti tijekom dijalize, prisutnost stare arteriovenske anastomoze na ruci suprotnoj od one koja se trenutno koristi za dijalizu.

Na početku istraživanja je uključeno 90 bolesnika s EN (37 muškaraca, 53 žena) i 96 bolesnika bez EN (48 muškaraca, 48 žena), srednja dob bolesnika je bila 73 (68-78) vs. 66 (54-75) godina ($p < 0,001$) (Tablica 9), a na kraju praćenja hemodijalizom je bilo liječeno 52 bolesnika s EN (20 muškaraca, 32 žene) i 45 bolesnika bez EN (22 muškarca, 24 žene). Ukupno je umrlo 28 bolesnika s EN te 37 bolesnika bez EN ($p = 0,29$). Od ne-KV uzroka je umrlo 16 bolesnika s EN (8 od sepse i infekcije te 8 od različitih tumora (niti jedan porijekla iz mokraćnoga sustava) i 6 bolesnika bez EN (5 od sepse i infekcije te 5 od različitih tumora (niti jedan porijekla iz mokraćnoga sustava)). Ispitanici bez EN su značajno češće umirali od KV incidenata (31 (32%) vs. 12 (13%); $p = 0,001$). Uzroci KV smrti u EN bolesnika bili su moždani udar u 4, infarkt miokarda u 3 i srčano zatajenje u 5 bolesnika, a u bolesnika bez EN 8 je umrlo od moždanog udara, 9 od infarkta miokarda, a 14 od srčanog zatajenja. Nakon praćenja od 25 mjeseci kako bismo analizirali promjene PWV samo u hemodijaliziranih bolesnika, isključili smo 24 bolesnika kojima je u tom periodu učinjena transplantacija bubrega (nije bilo razlike u broju transplantiranih

bolesnika između dvije skupine ispitanika (EN vs. bez EN, 10 (11.1%) vs. 14 (14.5%), $p=0.45$). U trenutku uključivanja u cijeloj skupini bolesnika bilo je 26 (13,9%) dijabetičara, 169 (90,8%) ispitanika je imalo AH, 20 (10,7%) koronarnu bolest, 15 (8,1%) perifernu arterijsku bolest, 17 (9,1%) cerebrovaskularnu bolest, 26 (13,9%) kardiomiopatiju i 16 (8,6%) ispitanika je imalo karcinom prijelaznog epitela gornjeg mokraćnog sustava. Bolesnici su bili na terapiji eritropoetinom i aktivnim vitaminom D prema nacionalnim i europskim smjernicama. Svi su bili dijalizirani standardnim bikarbonatnim otopinama i sintetskim membranama s prosječnim krvnim protocima 300-350 ml/min i protocima dijalizata 500-800 ml/min s ciljnom dozom dijalize (Kt/V) $>1,2$ te su dijalizirani tri puta tjedno. Ukupno 145 bolesnika je bilo dijalizirano preko arteriovenske fistule, a 41 bolesnik preko trajnog centralnog venskog katetera.

Povijest bolesti, laboratorijski parametri i podaci o lijekovima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Na antihipertenzivnoj terapiji je bilo 146 (78%) bolesnika, a od njih 2,9% je liječeno inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-i), 1,2% blokatorima angiotenzin II tip 1 receptora (ARB), 65,1% blokatorima kalcijevih kanala (CA-B), 36,1% beta blokatorima, 34,4% diureticima Henleove petlje, 19,5% alfa-blokatorima, 18,3% centralno djelujućim antihipertenzivima i 5,3% drugim vazodilatatorima. Aktivni vitamin D (kalcitriol) je primalo 82% bolesnika. Na vezačima fosfata (kalcij karbonat i sevelamer) je bilo 78% bolesnika. Svi bolesnici su primali folnu kiselinu dok je 38 (20,4%) bolesnika uzimalo statine, a 19,3% bolesnika je bilo na antiagregacijskoj terapiji. Za analizu razlika učestalosti KV smrtnosti (zatajenje srca, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult) između bolesnika sa i bez EN, koristili smo podatke smrtnosti hemodijaliziranih bolesnika unazad 20 godina iz registara bolesnika u ambulantama obiteljske medicine Slavonski Kobaš, Bebrina i Kaniža te OB Slavonski Brod. Također smo analizirali smrtnost tijekom dvije godine praćenja bolesnika uključenih u ovo istraživanje.

3.2. Metode

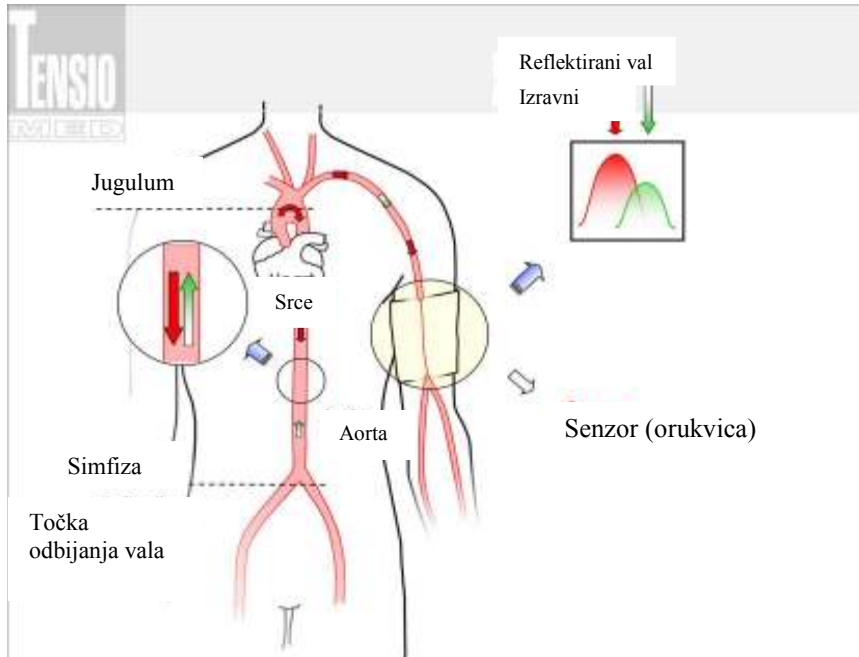
Nakon potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje svim bolesnicima je uzeta anamneza i ispunjen upitnik na temelju kojeg su dobiveni podaci o prehranbenim i drugim navikama te pridruženim bolestima. Slijedio je klinički pregled, izmjerena je tjelesna visina, tjelesna masa, opseg struka i izračunat indeks tjelesne mase (ITM). Prikupljeni su slijedeći laboratorijski podaci: serumski kreatinin, kolesterol, trigliceridi, glukoza, željezo, mokraćna kiselina, kalij, kalcij, fosfati, hematokrit, hemoglobin, srednji volumen eritrocita (MCV), eritrociti, leukociti i trombociti.

ITM je izračunat kao suha tjelesna težina podijeljena kvadratom tjelesne visine. Suha tjelesna težina je određena kao srednja vrijednost tri mjerenja tjelesne mase nakon završetka tri dijalizna postupka.

Sva mjerenja AT i krutosti krvnih žila su učinjena prije dijalize u mirovanju, srednjeg dijaliznog dana u tjednu. AT mjeren je sukladno smjernicama ESH/ESC (33). Bolesnici su upozoreni da prije mjerenja i pregleda ne uzimaju napitke koje sadrže kofein te da se suzdržavaju od konzumacije cigareta i vježbanja 12 sati pred pregled. AT i srčanu frekvenciju mjerili smo oscilacijskim uređajem Omron M6 Comfort (Omron Corporation, Kyoto, Japan). Koristili smo pritom dvije orukvice standardnu (24-32 cm) i veliku (32-38 cm). AT je mjeren u tri navrata s razmacima od 3 minute između mjerenja. Izračunata srednja vrijednost dobivena je drugim i trećim mjerenjem. AH je definirana kao $AT \geq 140/90$ mmHg i/ili uzimanje antihipertenziva dok su vrijednosti $AT < 140/90$ mmHg smatrane normotenzivnima. Amplifikacija tlaka pulsa je određena kao apsolutna razlika između brahijalnog i centralnoga tlaka pulsa dok je omjer amplifikacije određen kao omjer brahijalnog i centralnoga tlaka pulsa. ITM je izračunat prema formuli: tjelesna masa [kilogrami] podijeljena s kvadratom visine [metri]. Opseg struka je mjeren s u tri navrata i izračunata je aritmetička sredina. Opseg struka veći od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene korišten je kao mjera pretilosti visceralnog tipa. Kompletna krvna slika je određena koristeći lasersku tehnologiju rasipanja svjetlosti (uređaj Sysmex XE 5000), a iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja pri sobnoj temperaturi) serumski kreatinin „kontinuiranom“ fotometrijom s alkalnim pikratom (uređaj Olympus AU 2700 analizator, reagens Beckman-Coulter), kalcij fotometrijom s NM-BAPTA (uređaj Cobas c 501, Roche), fosfati UV fotometrijom s amonij-molibdatom (uređaj Cobas c 501, Roche), mokraćna kiselina fotometrijom s urikazom uz askorbat-oksidazu (uređaj Cobas c 501, Roche), kalij indirektnom potenciometrijom (uređaj Cobas c 501, Roche), željezo fotometrijom s ferozinom bez deproteinizacije (uređaj Cobas c 501, Roche), glukoza u serumu UV fotometrijom s heksokinazom (uređaj Olympus AU 2700 analizator), trigliceridi fotometrijom s glicerolfosfat-oksidazom (GPOPAP) i ukupni kolesterol fotometrijom s kolesterol-oxidazom (CHOD-PAP).

Procijenjena glomerularna filtracija je izračunata koristeći skraćenu MDRD jednadžbu: $eGFR = 32788 \times [\text{serumski kreatinin}]^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \times (0,742 \text{ za žene})$.

Određena je krutost arterija, to jest njena dva markera – PWV i AIx pomoću uređaja Arteriograf (Medexpert Ltd., Budapest, Hungary), kompjuteriziranog uređaja koji koristi oscilometrijsku metodu za istovremeno mjerenje brahijalnog arterijskog tlaka, PWV i AIx. Oscilometrijske krivulje tlaka (pulsatilne promjene tlaka u brahijalnoj arteriji) izmjerene na gornjem dijelu ruke su detektirane pletizmografijom (Slika 14).



Slika 14. Metoda mjerenja krutosti arterija uređajem Arteriograph (preuzeto i modificirano s www.tensiomed.com) (199)

Arteriografom mjerimo PWV i AIx analizirajući oscilometrijske krivulje tlaka izmjerene na ruci. Uređaj inicijalno mjeri AT oscilometrijskom metodom te potom stvara pritisak u orukvici na brahijalnoj arteriji 35 mmHg veći od izmjenenoga sistoličkog AT. Oscilacije AT u brahijalnoj arteriji su detektirane preko orukvice u kojoj se nalazi visoko osjetljivi senzor te se prenose na računalo gdje se bilježe i analiziraju kao pulsni valovi. Dok se centralni AT mijenja, rani (direktni) sistolički val (P1), kasni (reflektirani) sistolički val (P2) i dijastolički val (P3) uzrokuju udarac na membranu senzora. Tkivo nadlaktice je gotovo nemoguće potpuno komprimirati te energija propagira i doseže rub orukvice gdje uzrokuje vrlo male promjene tlaka što bilježi visoko osjetljivi senzor. Tada se provodne arterije (subklavijalna arterija, aksilarna arterija i brahijalna arterija) ponašaju kao kanila koja prenosi promjene centralnog AT u senzor, slično kao mjerenje centralnog AT tijekom kateterizacije srca. Arteriograf prvo mjeri aktualni sistolički i dijastolički AT oscilometrijskom metodom te otpušta orukvicu. Nekoliko sekundi kasnije orukvica se ponovno napuhava te prvo mjeri dijastolički AT, a potom suprasistolički AT (35 mmHg iznad aktualnoga sistoličkog AT) te bilježi signale kroz osam sekundi. Računalski program Arteriografa bilježi rane i kasne sistoličke i dijastoličke valove te mjeri najniže i najviše amplitude valova. Kako bi pojačao dobivene signale i bolje razlikovao početne od reflektiranih valova Arteriograf bilježi i analizira samo pulsne valove 35 mmHg veće od izmjenenoga sistoličkog AT. Vrijednosti AIx su razlike u tlakovima (razlika amplituda P1-P2) između prvog i drugog vala u odnosu na tlak pulsa (Slika 8), a patološkom vrijednosti

se smatra $AIx > 36\%$ (prema izumitelju uređaja Illyes Miklosu).

Razlika u vremenu između početka prvog i početka drugoga (reflektiranog) vala su u odnosu s izmjerenom udaljenosti između juguluma i simfize te se time dobije PWV izražen u m/s (Slike 9 i 14). Sva mjerenja je učinio jedan istraživač, autor ove doktorske disertacije.

PWV i AIx su određeni kao srednja vrijednost tri mjerenja na ruci bez fistule. Vrijednosti PWV > 10 m/s su smatrane kao patološke prema novim smjernicama za liječenje AH ESH/ESC (92).

3.2.1. Statistička obrada podataka

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću SPSS 19.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD). Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, te kao medijani i interkvartilni rasponi (IQR) (kada distribucija nije bila pravilna), dok su kvalitativni podaci prikazani kao postotci (uz navođenje apsolutnih vrijednosti). Kolmogorov Smirnovljev test je korišten za procjenu distribucije uzorka. S obzirom da sve analizirane varijable nisu imale normalnu raspodjelu, korišteni su neparametrijski testovi. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom (C) i IQR (25.-75.percentil). Nominalne i ordinalne, odnosno kategorijske varijable prikazane su raspodjelom učestalosti po skupinama i postotkom za svaku pojedinu skupinu. Za utvrđivanje razlika u kontinuiranim varijablama između dva nezavisna uzorka upotrebljen je Mann-Whitneyjev U-test, a između više od dva nezavisna uzorka korišten je Kruskal-Wallis test za neparametrijsku raščlambu s post hoc Mann-Whitneyev U-testom. Za usporedbu varijabli na početku i nakon praćenja je korišten Student-t test i Wilcoxonov test. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama među proporcijama između dva nezavisna uzorka rađen je χ^2 -test, χ^2 za post hoc raščlambu, te omjer šansi (OR, *engl. odds ratio*) s pripadnim 95% intervalom pouzdanosti (95%CI, *engl. 95% confidence interval*).

Korelacije između pojedinih parametara određene su Pearson-ovim testom za normalno distribuirane varijable, a Spearmann-ovom skalom za ne-normalno distribuirane varijable. Analiza preživljenja je učinjena pomoću Kaplan-Meier krivulja dok su omjeri rizika procijenjeni Coxovom proporcionalnom regresijom. Provedena je multipla regresijska analiza uz tri modela kako bi se procijenila nezavisna

povezanost multiplih nezavisnih varijabli s parametrima krutosti arterija (PWV i AIx). Učinjena je prilagodba na dob, spol, srednji brahijalni AT, hematokrit, ultrafiltraciju, dozu vitamina D, vezače fosfata, umnožak kalcij-fosfat, tip vaskularnog pristupa za dijalizu, srčanu frekvenciju (samo u modelima za PWV) i prisutnost EN (da/ne). Uz navedene varijable uključene su u drugom modelu i vrijeme provedeno na dijalizi, Kt/V, sevelamer (da/ne), doze eritropoetina po kilogramu tjelesne mase, a u trećem modelu još i ITM, pušenje (da/ne), AH (da/ne) i dijabetes (da/ne). P vrijednosti ispod 0,05 smatrane su statistički značajnima

4. REZULTATI

Osnovni demografski i klinički podaci cijele skupine uključenih bolesnika su prikazani u Tablici 6. Bolesnici su bili prosječno stari 70 godina (IQR 63-76). Većina bolesnika (90,8%) je imala AH, a 13,9% dijabetes (Tablica 7). Prikazali smo osnovna obilježja cijele skupine kako bismo ju mogli uspoređivati s drugim sličnim skupinama iz literature. Sve daljnje analize i obrade rađene su u skupinama pripremljenim kako bismo mogli testirati zadanu hipotezu, tj. skupina bolesnika s EN i skupina bolesnika s ESRD nastalom zbog bilo kojeg drugog razloga tj. ne-endemska skupina.

Tablica 6. Osnovni demografski i klinički podaci cijele skupine bolesnika

	Cijela skupina
Broj ispitanika	186
Muškarci (%)	48,3
Dob (godine)	70 (63-76)
Dob pri započinanju dijalize (godine)	62 (54-68)
Tjelesna visina (cm)	166±9
Tjelesna masa (kg)	67±1
ITM (kg/m ²)	24,0 (21,1-26,3)
Opseg struka (cm)	80 (72-88)
Pušači (N (%))	25 (13,4)
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)	60 (24-120)
Vaskularni pristup (AVF/CVK)	145/41
Trajanje dijalize (sati)	4 (4,0-4,5)
Ultrafiltracija (mL)	3500 (3000-4000)
Ostatna diureza (mL)	350 (280-420)
Kt/V	1,30±0,39
Tjedna doza eritropoetina (IU/kg)	125±57
Dnevna doza CaCO ₃ (g/dan)	3,02±1,62
Sevelamer (% bolesnika na terapiji)	22
Tjedna doza vitamina D (kalcitriol) µg/tjedan	0,85 (0,65-1,05)

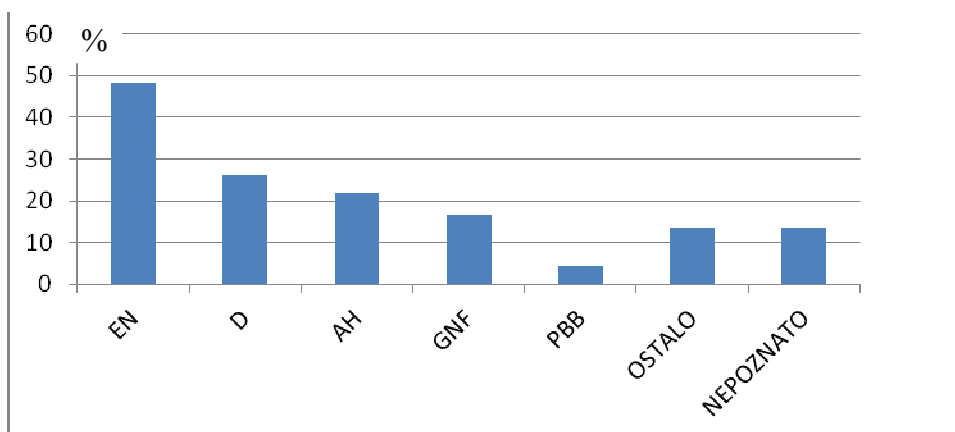
ITM-indeks tjelesne mase; AVF – arterio-venska fistula; CVK – centralni venski kateter. Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon).

Tablica 7. Komorbiditet u cijeloj skupini i razlike između dviju skupina bolesnika
Podaci su prikazani kao N (%)

	Cijela skupina	EN	Ne-EN	p
Arterijska hipertenzija	169 (90,8)	79 (87)	90 (94)	p>0,05
Dijabetes	26 (13,9)	5 (5)	21 (22)	p=0,001
Koronarna bolest	52 (27,9)	22 (24)	32 (33)	p>0,05
Hipertrofija lijeve klijetke	125 (67,2)	58 (64)	67 (70)	p>0,05
Cerebrovaskularna bolest	17 (9,1)	8 (8)	9 (9)	p>0,05
Periferna arterijska bolest	15 (8,1)	7 (7)	8 (8)	p>0,05
Karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava	16 (8,6)	14 (15)	2 (2)	p<0,001

Kao što se razabire u Tablici 7. kada smo usporedili dvije skupine bolesnika, bilo je značajno više dijabetičara u skupini bolesnika bez EN (21 vs. 5; $p=0,001$). Dijabetička nefropatija je isključena kao uzrok terminalnog bubrežnog zatajenja u EN skupini, ali dio tih bolesnika razvio je dijabetes tijekom nadomjesnog bubrežnog liječenja. Značajno više bolesnika bez EN imalo je AH (90 vs.79), koronarnu bolest (32 vs. 22) i hipertrofiju lijeve klijetke (67 vs. 58), no razlike nisu dosegle statističku značajnost ($p>0,05$). Dvadeset i jedan ispitanik je bio operiran zbog maligniteta gornjeg dijela mokraćnog sustava. Karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava je dijagnosticiran u 16 ispitanika, te je po očekivanju taj karcinom bio značajno češći u bolesnika s EN (14 vs.2; $p<0,001$), dok je karcinom bubrega velikih stanica dijagnosticiran u 5 bolesnika bez EN. Dva ispitanika iz kontrolne skupine koji su imali karcinome prijelaznog epitela gornjeg mokraćnog sustava nisu bili iz endemskih žarišta. S vrlo velikom vjerojatnošću može se u tih bolesnika isključiti nefropatija aristolohične kiseline na temelju anamnestičkih (negativna obiteljska anamneza) i epidemioloških podataka (boravak u urbanoj sredini i neizloženost aristolohičnoj kiselini u prošlosti). Međutim da bismo bili sigurni da u njih ne postoji takozvani sporadični oblik EN njima bi bilo potrebno odrediti adukte aristolohične kiseline ili mutacijski spektar p53 onkogeni.

U cijeloj skupini glavni uzrok ESRD je bila EN (48,3%). U skupini bolesnika bez EN najčešći uzroci terminalnog bubrežnog zatajenja su bili dijabetes (26%) i AH (21,8%), a potom kronični glomerulonefritis (16,6%) i autosomno dominantna policistična bolest bubrega (8,3%) (Slika 15)

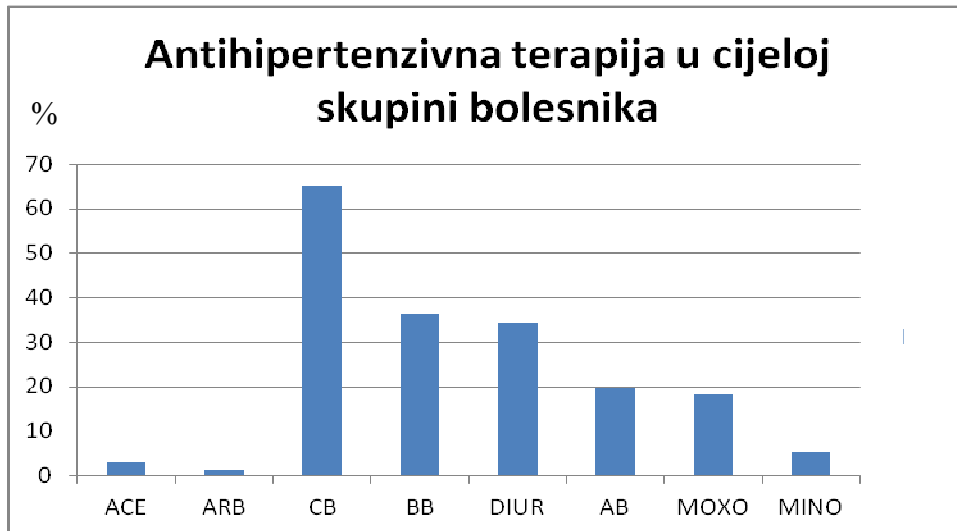


Slika 15. Uzroci terminalnog bubrežnog zatajenja u cijeloj skupini bolesnika

EN-Endemska nefropatija; D-dijabetes; AH-arterijska hipertenzija; GNF- kronični glomerulonefritis; PBB-policistična bolest bubrega

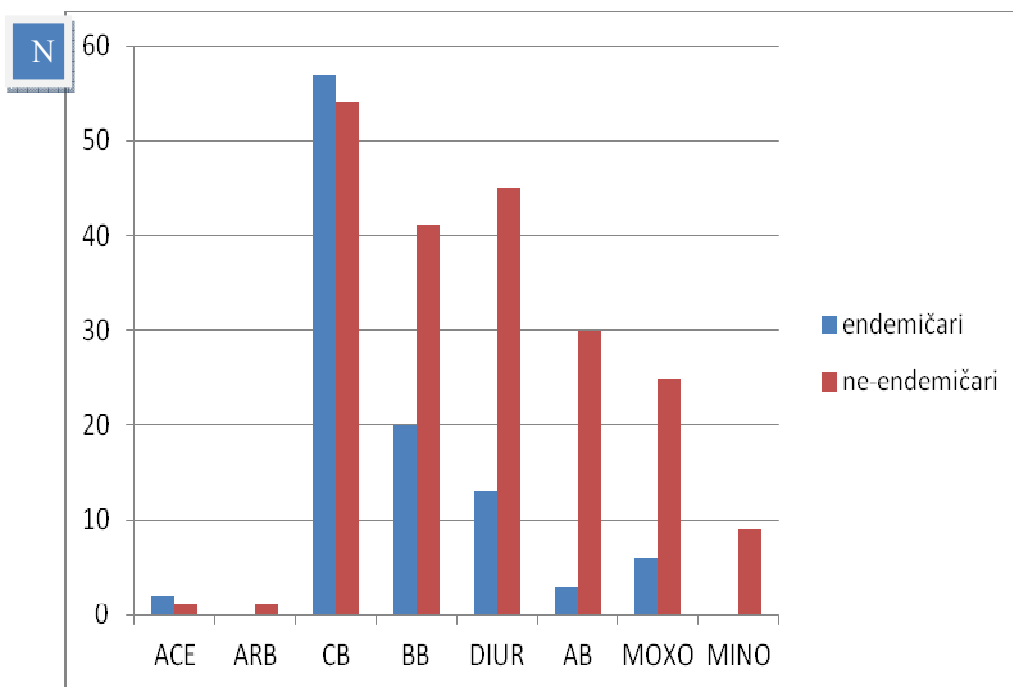
Važan podatak jest da su bolesnici s EN bili liječeni s manje antihipertenzivnih lijekova nego bolesnici bez EN ($1,22 \pm 0,93$ vs. $2,27 \pm 1,32$; $p<0,001$) te češće s monoterapijom (43% vs.21%; $p=0,001$). Nasuprot tome, tri ili više

antihipertenziva su bili češće propisivani u skupini bolesnika bez EN (36% vs.8%; $p=0,0001$). Bolesnici bez EN su bili češće liječeni s beta blokatorima, alfa blokatorima, diureticima Henleove petlje, moksonidinom i minoksidilom nego EN bolesnici ($p<0,001$). Nije bilo značajnih razlika u korištenju ACE inhibitora, ARB-ova i blokatora kalcijevih kanala ($p>0,05$) (Slika 16 i 17). Statini su bili češće propisivani u skupini bolesnika bez EN (27% vs.13%; $p=0,02$).



Slika 16. Antihipertenzivna terapija u cijeloj skupini bolesnika

ACE-blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB-blokatori angiotenzinskih II receptora; CB-blokatori kalcijevih kanala; BB-beta blokatori; DIUR-diuretici Henleove petlje; AB-alfa blokatori; MOXO-moksonidil; MINO-minoksidil



Slika 17. Razlike između pojedinih razreda antihipertenziva između dviju skupine ispitanika

ACE-blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB-blokatori angiotenzinskih II receptora; CB-blokatori kalcijevih kanala; BB-beta blokatori; DIUR-diuretici Henleove petlje; AB-alfa blokatori; MOXO-moksonidil; MINO-minoksidil

Također je važan podatak da su bolesnici s EN imali kraće trajanje AH prije započinjanja liječenja hemodijalizom u odnosu na bolesnike bez EN (36 vs. 84 mjeseci; $p < 0,001$). U cijeloj skupini ispitanika prosječna dob započinjanja liječenja dijalizom je bila 62 godine. Prosječno vrijeme provedeno na dijalizi je bilo 60 mjeseci. Arteriovenska fistula (77,9%) je bila najčešći oblik vaskularnog pristupa. Prosječno trajanje dijalize je bilo 4 sata tri puta tjedno uz prosječnu ultrafiltraciju od 3500 ml, a prosječan Kt/V je bio 1,25. Tjedna doza eritropoetina je bila 126 IU/kg, dnevna doza kalcijevog-karbonata 3,02 g dok je 22% ispitanika bilo liječeno sevelamerom. Sevelamer smo posebno izdvojili budući da je u nekim radovima ukazano kako bi taj lijek mogao imati pozitivan učinak na krutost velikih arterija. Samo su četiri bolesnika bez EN i jedan s EN bili hepatitis C pozitivni, dok su dva bolesnika s EN bili hepatitis B pozitivni.

Laboratorijski podaci i hemodinamski parametri cijele skupine bolesnika su navedeni u Tablicama 8 i 9.

Tablica 8. Laboratorijski podaci cijele skupine bolesnika

Eritrociti ($10^{12}/L$)	3,48 \pm 0,48
Hemoglobin (g/L)	110,84 \pm 14,58
Hematokrit	34,16 \pm 4,71
MCV (fL)	95,81 \pm 9,25
Trombociti ($10^9/L$)	172,11 \pm 51,59
Leukociti ($10^9/L$)	6,22 \pm 1,87
Kalcij (mmol/L)	2,04 \pm 0,55
Fosfati (mmol/L)	1,48 \pm 0,46
Kalij (mmol/L)	5,03 \pm 0,74
Glukoza (mmol/L)	6,02 \pm 2,18
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,69 \pm 0,91
Trigliceridi (mmol/L)	2,03 \pm 0,93
Mokraćna kiselina (umol/L)	324,60 \pm 57,15
Željezo (umol/L)	14,59 \pm 6,23

MCV – prosječni volumen eritrocita.

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti \pm SD

Tablica 9. Hemodinamski parametri cijele skupine bolesnika

Sistolički arterijski tlak (mmHg)	157,21 \pm 30,94
Dijastolički arterijski tlak (mmHg)	86,04 \pm 16,81
Tlak pulsa (mmHg)	71,18 \pm 20,96
Srednji brahijalni arterijski tlak (mmHg)	109,74 \pm 20,26
Srčana frekvencija (broj otkucaja/minuta)	73,66 \pm 12,54
Centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	159,31 \pm 35,24
AIx (%)	38,94 \pm 15,86
PWV (m/s)	9,87 \pm 1,85

AIx-augmentacijski indeks; PWV-brzina pulsno vala.

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti \pm SD

Između dviju skupina bolesnika nije nađeno značajne statističke razlike u spolu i broju pušača ($p>0,05$). Bolesnici bez EN su imali veći ITM ($p=0,03$) i opseg struka ($p<0,001$). Ono što je posebno zanimljivo i važno za konačan rezultat i zaključke jest da su bolesnici s EN bili značajno stariji pri uključivanju u istraživanje i još važnije prilikom započinjanja liječenja dijalizom ($p<0,001$). Nije bilo značajnih razlika između skupina u parametrima dijalize, no kod bolesnika bez EN češće je primjenjivana ultrafiltracija ($p<0,001$). Nisu pronađene razlike u dozi kalcijevog karbonata, broju bolesnika liječenih sevelamerom i tjednoj dozi vitamina D (sve $p>0,05$) (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u osnovnim demografskim i kliničkim podacima između dvije skupine bolesnika

	EN	Ne-EN	P
Broj ispitanika	90	96	
Muškarci N (%)	37 (41,1)	53 (55,5)	0,055
Dob (godine)	73 (68-78)	66 (54-75)	<0,001
Dob pri započinjanju dijalize	67 (62-72)	57,5 (42,3-68,8)	<0,001
Tjelesna visina (cm)	165±8	168±10	0,036
Tjelesna masa (kg)	63±12	70±14	<0,001
ITM (kg/m ²)	23,1±3,6	24,9±4,4	0,003
Opseg struka (cm)	78 (70-84)	82 (78-91)	<0,001
Dijabetes N (%)	5 (5,5)	21 (21,8)	0,001
UUC N (%)	14 (15)	2 (2,1)	<0,001
Pušači N (%)	12 (13,3)	13 (13,5)	0,96
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)	48 (24-108)	72 (30-121)	0,21
Vaskularni pristup (AVF/CVK)	73/17	72/24	0,31
Trajanje dijalize (sati)	4,3 (4,0-4,5)	4,0 (3,5-4,5)	0,61
Ultrafiltracija (mL)	3500 (2500-4000)	4000 (3500-4000)	<0,001
Ostatna diureza (mL)	330 (240-420)	380 (310-470)	0,43
Kt/V	1,31±0,41	1,29±0,36	0,68
Tjedna doza eritropoetina (IU/kg)	134±54	118±47	0,07
Dnevna doza CaCO ₃ (g/dan)	3,20±1,60	2,88±1,64	0,28
Sevelamer N (%)	15 (16,6)	26 (27,1)	0,08
Tjedna doza vitamina D (kalcitriol) µg/tjedan	0,85±0,51	0,85±0,75	0,99
Trajanje AH prije liječenja dijalizom (mjeseci)	36 (12-84)	84 (60-120)	<0,001
Broj antihipertenzivnih lijekova/osobi	1,22 ±0,93	2,27±1,32	<0,001
Kontrola AH monoterapijom N (%)	34 (43)	19 (21)	0,001

ITM - indeks tjelesne mase; AVF – arterio-venska fistula; CVK – centralni venski kateter; UUC – karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava. Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon).

Tjedna doza eritropoetina je bila veća u bolesnika s EN ($p=0,07$), te su kao što je pokazano u Tablici 11 imali značajno veće vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita ($p<0,001$).

Bolesnici s EN su imali značajno manje vrijednosti serumskih fosfata, umnoška kalcija i fosfata te iPTH što su također važni podaci u kasnijoj interpretaciji i raspravi o krutosti velikih arterija u EN (sve $p<0,001$).

Tablica 11. Laboratorijski podaci u bolesnika sa i bez endemske nefropatije

	EN	Ne-EN	P
Eritrociti ($10^{12}/L$)	3,64 (3,21-3,90)	3,35 (3,14-3,63)	0,001
Hemoglobin (g/L)	115 (108-127)	108 (100-115)	<0,001
Hematokrit	36,1 (33,1-39,6)	32,2 (30,1-35,2)	<0,001
MCV (fL)	100,4 (96,1-104,8)	92,2 (88,3-96,4)	<0,001
Kalcij (mmol/L)	2,28±0,19	2,32±0,21	0,23
Fosfati (mmol/L)	1,36±0,46	1,61±0,43	<0,001
CaxP (mmol/L)	3,11±1,13	3,76±1,19	<0,001
iPTH (pmol/L)	10,4 (4,5-19,6)	20,2(12,0-50,0)	<0,001
Kalij (mmol/L)	5,0 (4,5-5,5)	5,1 (4,6-5,6)	0,58
Glukoza (mmol/L)	5,3 (4,9-6,3)	5,5 (4,6-6,8)	0,88
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,6 (4,1-5,1)	4,9 (3,9-5,2)	0,90
Trigliceridi (mmol/L)	1,8 (1,3-2,3)	2,0 (1,8-2,3)	0,035
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/L}$)	322 (288-352)	317 (282-355)	0,61

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon) ; MCV – prosječni volumen eritrocita; iPTH – intaktni paratiroidni hormon

Nije bilo značajne statističke razlike u brahijalnom sistoličkom i dijastoličkom AT te centralnom sistoličkom AT između dviju skupina bolesnika ($p > 0,05$). Srčana frekvencija je bila značajno veća u bolesnika s EN ($p = 0,017$) što je vjerojatno odraz češćeg korištenja beta blokatora u ne-endemskoj skupini. Isto tako, nije bilo značajne razlike u tlaku pulsa ($p = 0,36$), no omjer amplifikacije tlaka pulsa je bio bolji u bolesnika s EN ($p = 0,02$) što je u skladu s kasnijim rezultatima vezanim uz pokazatelje krutosti velikih arterija. Nije bilo razlika u vrijednostima AIx ($p = 0,93$), a neprilagođeni PWV je bio značajno sporiji u bolesnika s EN ($p < 0,001$) (Tablica 12).

Kada je PWV prilagođen (za iste kovarijante uključene u Model 3 linearne regresije što je prikazano kasnije) bio je i dalje statistički značajno sporiji u bolesnika s EN ($9,2 \pm 0,2$ vs. $10,7 \pm 0,2$; $p = 0,004$).

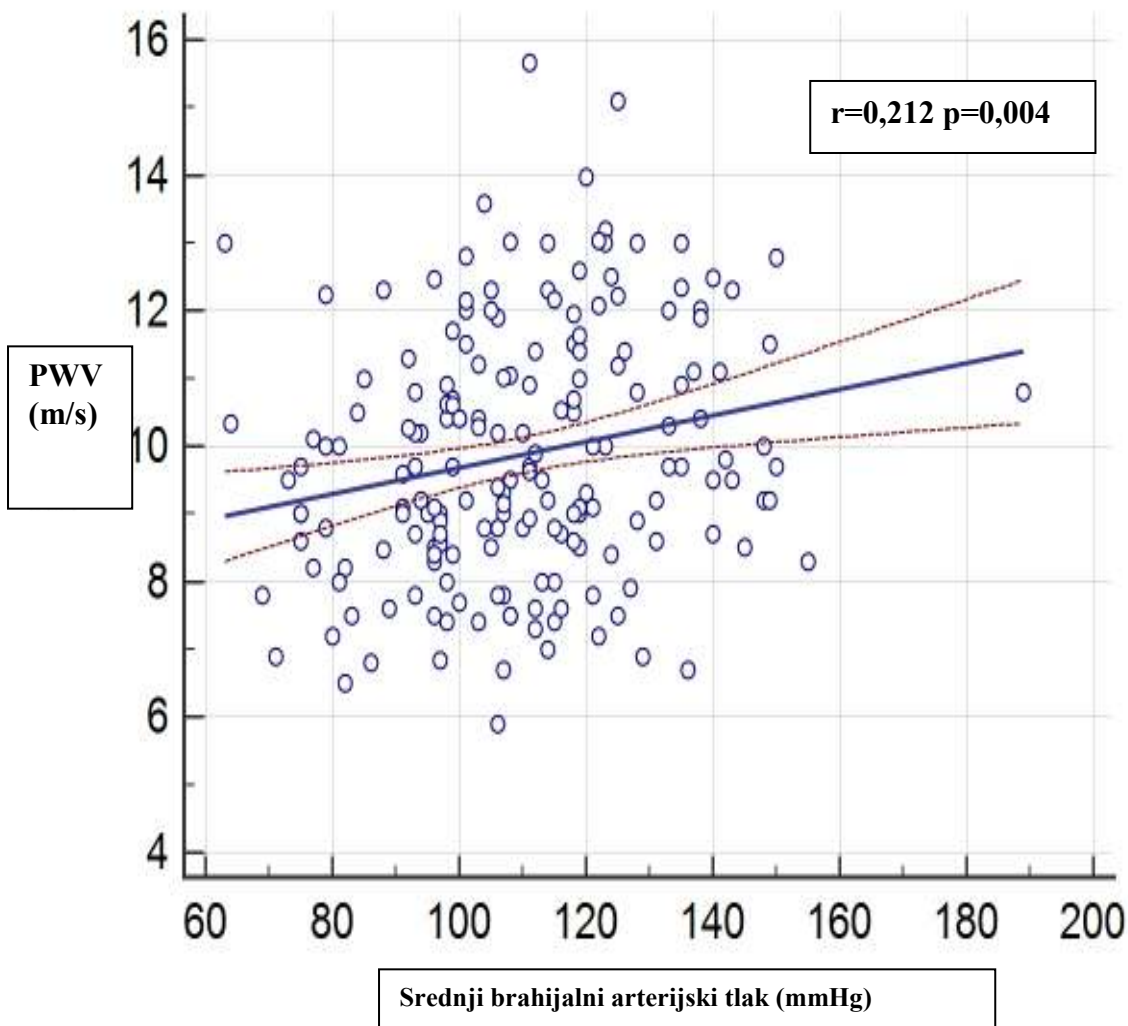
Tablica 12. Hemodinamski pokazatelji u bolesnika s EN i bez EN

	EN	Ne-EN	P
Sistolički brahijalni arterijski tlak (mmHg)	160±31	155±31	0,308
Dijastolički brahijalni arterijski tlak (mmHg)	85 (77-96)	84 (76-96)	0,60
Srednji brahijalni arterijski tlak (mmHg)	110 (97-122)	108 (95-122)	0,40
Tlak pulsa (mmHg)	75±20	71±22	0,36
Centralni tlak pulsa (mmHg)	74±26	77±31	0,47
Amplifikacija tlaka pulsa	-4,75 (-8,56 -5,56)	-7,2 (-9,45- 1,60)	0,06
Omjer amplifikacije tlaka pulsa	0,92 (0,90-1,08)	0,91 (0,88-1,03)	0,02
Srčana frekvencija (broj otkucaja/minuta)	76±13	72±12	0,017
Centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	161,4±35,6	157,4±35,0	0,43
AIx (%)	38,8±16,5	39,0±15,3	0,93
PWV (m/s)	9,2±1,6	10,5±1,9	<0,001
Prilagođeni PWV (m/s) *	9,2±0,2	10,7±0,2	0,004

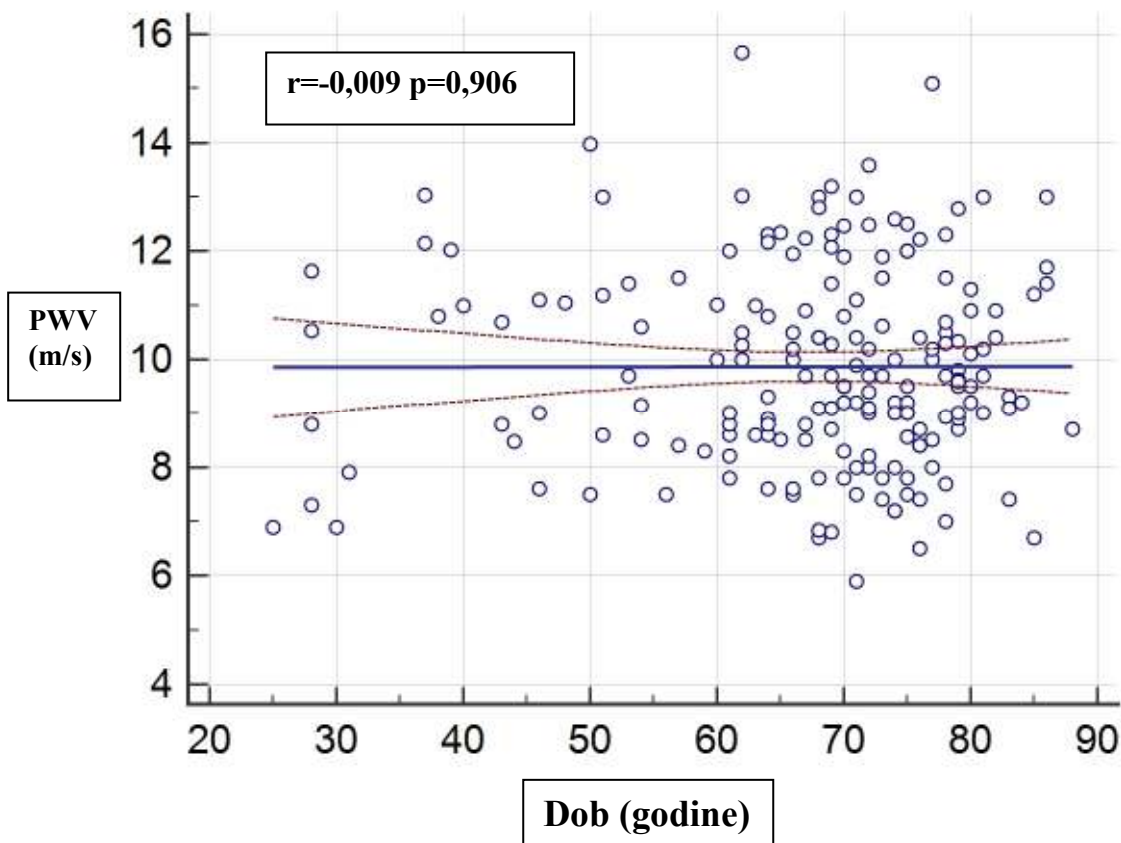
Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon) ; * ANCOVA prilagodba kao u trećem modelu, srednja±standardna greška (SE). AIx-augmentacijski indeks; PWV-brzina pulsog vala

U cijeloj skupini bolesnika učinjenom univarijantnom analizom PWV je bio u značajnoj korelaciji s AIx ($r=0,236$; $p=0,001$), vremenom provedenim na dijalizi ($r=0,143$; $p=0,05$), trajanjem dijalize ($r=0,304$; $p<0,001$), sistoličkim AT ($r=0,209$, $p=0,004$), dijastoličkim AT ($r=0,188$, $p=0,01$), tlakom pulsa ($r=0,158$, $p=0,03$), srednjim brahijalnim AT ($r=0,212$, $p=0,004$) (Slika 18), centralnim sistoličkim AT ($r=0,231$, $p=0,001$) i centralnim tlakom pulsa ($r=0,244$, $p=0,001$).

PWV nije bio povezan s dobi što je posljedica izostanka te povezanosti u skupini bolesnika s EN (Slika 19).

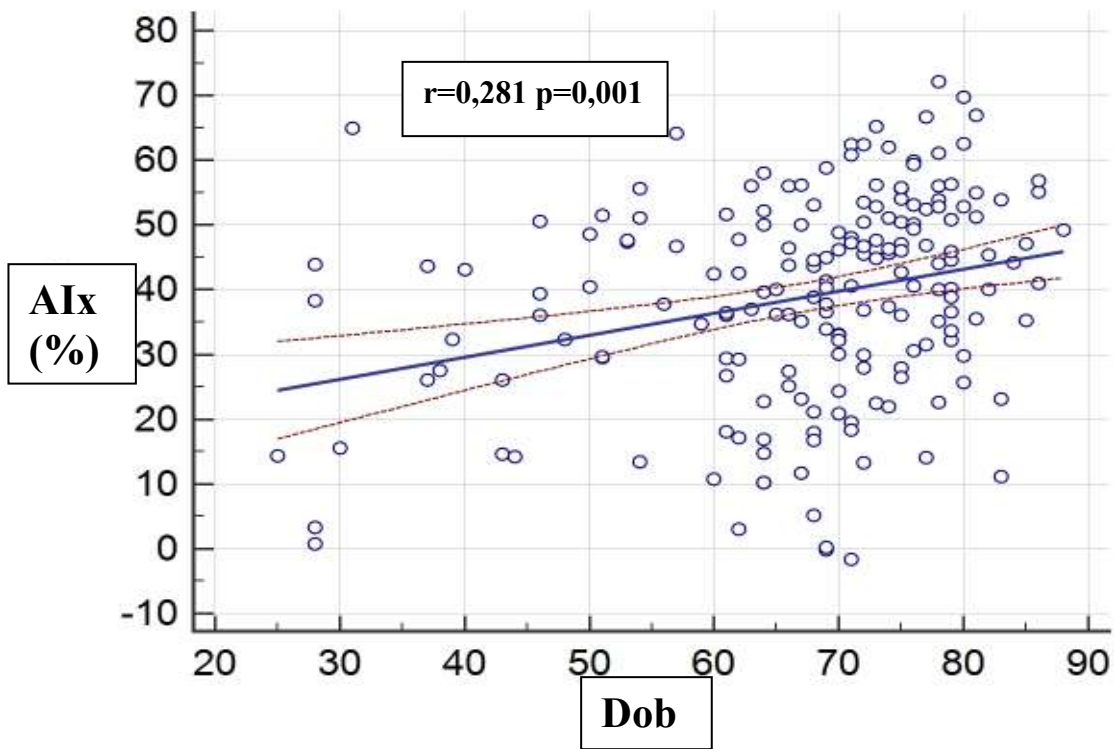


Slika 18. Univarijantna linearna regresija povezanosti brzine pulsog vala (PWV) i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u cijeloj skupini bolesnika

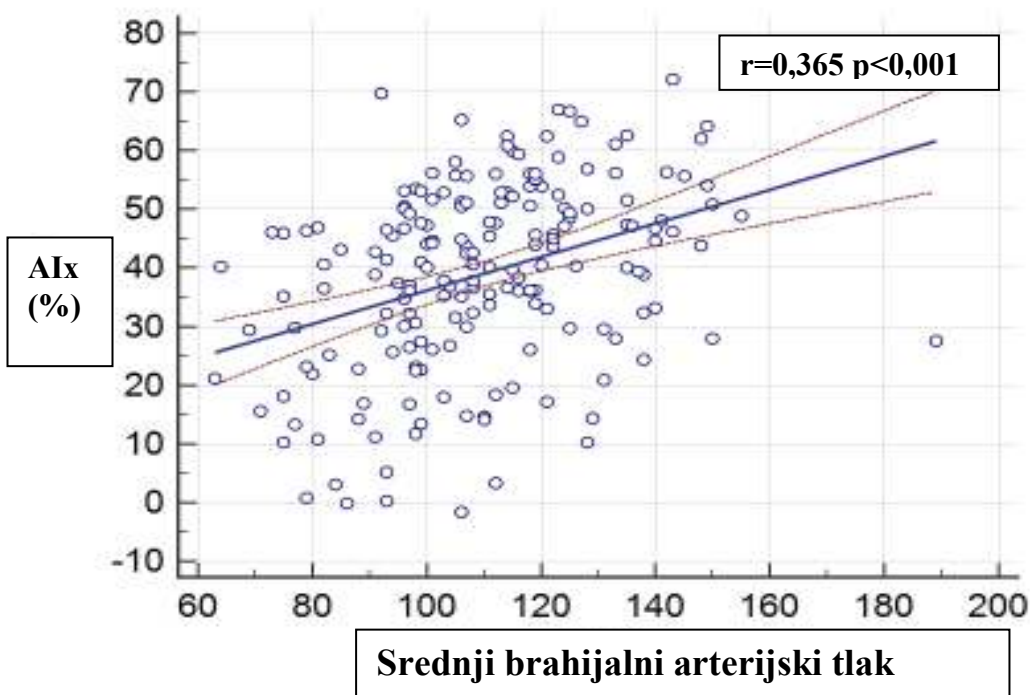


Slika 19. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u cijeloj skupini bolesnika

U cijeloj skupini bolesnika Aix je bio u značajnoj korelaciji s dobi ($r=0,281$, $p=0,001$) (Slika 20), tjelesnom visinom ($r= -0,227$, $p=0,002$), fosfatima ($r= -0,220$, $p=0,003$), sistoličkim AT ($r=0,450$, $p<0,001$), dijastoličkim AT ($r=0,241$, $p=0,001$), tlakom pulsa ($r=0,471$, $p<0,001$), srednjim brahijalnim AT ($r=0,365$, $p<0,001$) (Slika 21), srčanom frekvencijom ($r= -0,422$, $p=<0,001$), centralnim sistoličkim AT ($r=0,618$, $p<0,001$) i centralnim tlakom pulsa ($r=0,581$, $p<0,001$).



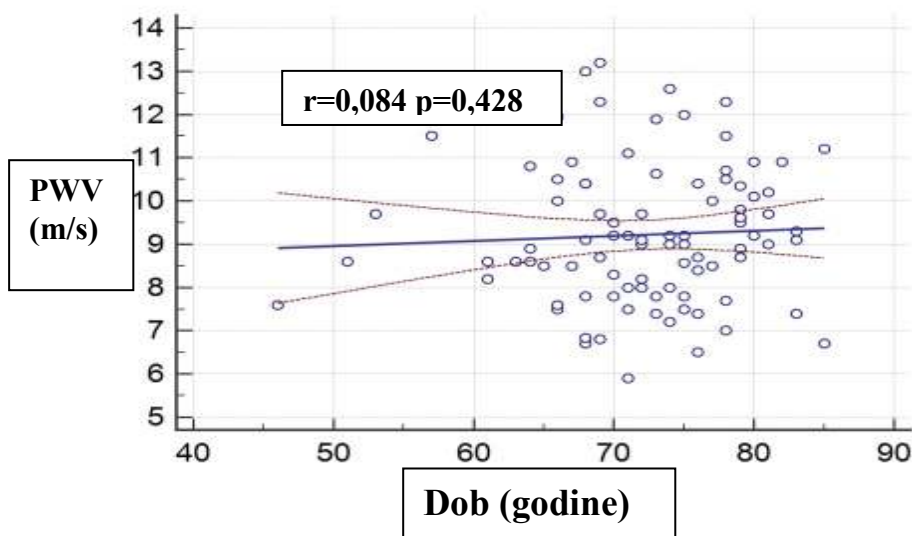
Slika 20. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIX i dobi u cijeloj skupini bolesnika



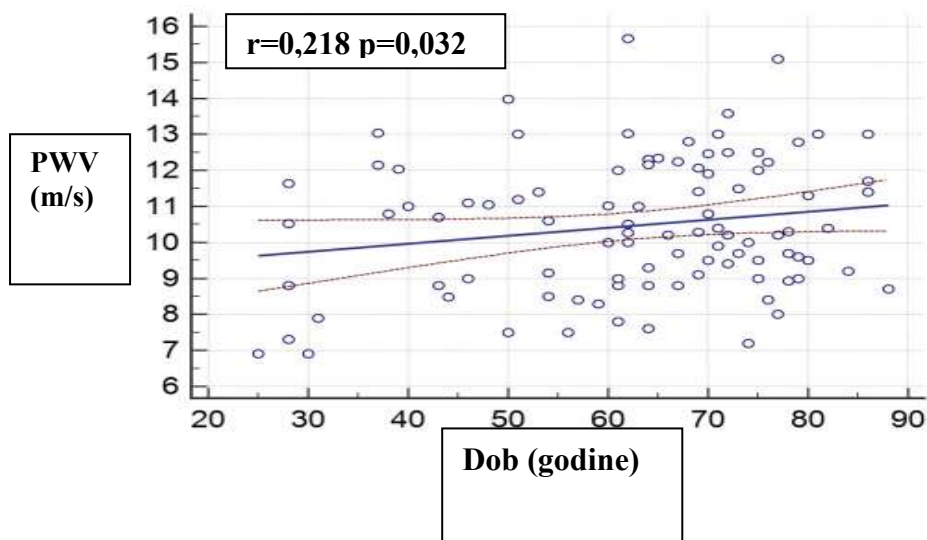
Slika 21. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIX i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u cijeloj skupini bolesnika

U bolesnika s EN, PWV u univarijantnoj analizi nije značajno korelirao s dobi ($r=0,084$, $p=0,428$) (Slika 22). dok je značajno korelirao sa srčanom frekvencijom ($r=0,286$, $p=0,006$) i srednjim brahijalnim AT ($r=0,253$, $p=0,016$) (Slika 24).

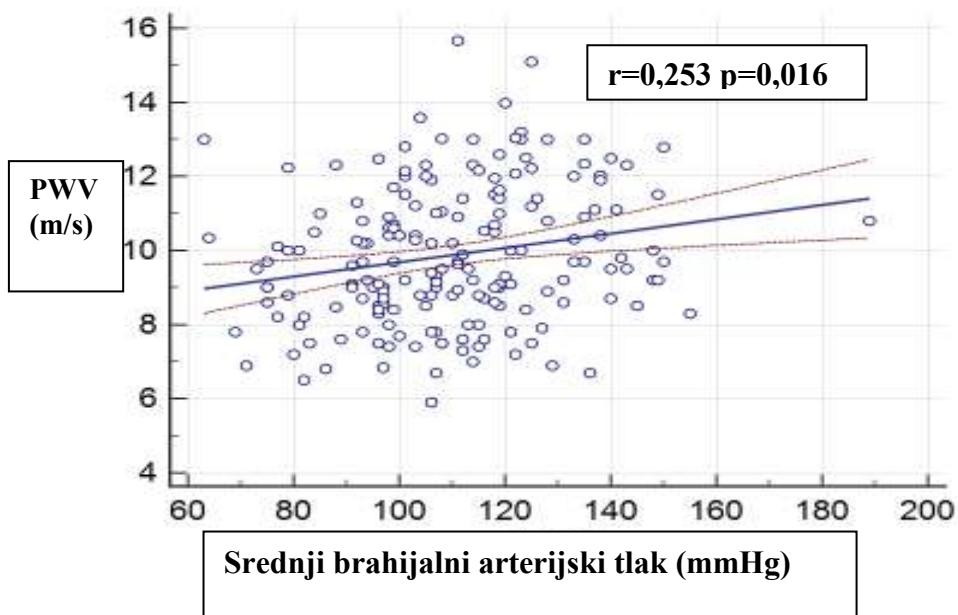
U bolesnika bez EN je PWV u univarijantnoj analizi značajno korelirao s trajanjem dijalize ($r=0,241$, $p=0,017$), srednjim brahijalnim AT ($r=0,314$, $p=0,001$) (Slika 25), tlakom pulsa ($r=0,328$, $p=0,001$), centralnim sistoličkim AT ($r=0,387$, $p=0,001$), korištenjem sevelamera ($r=-0,267$, $p=0,008$), sistoličkim AT ($r=0,005$, $p=0,35$) i ultrafiltracijom ($r=-0,343$, $p=0,001$), te s dobi ($r=0,218$, $p=0,032$) (Slika 23).



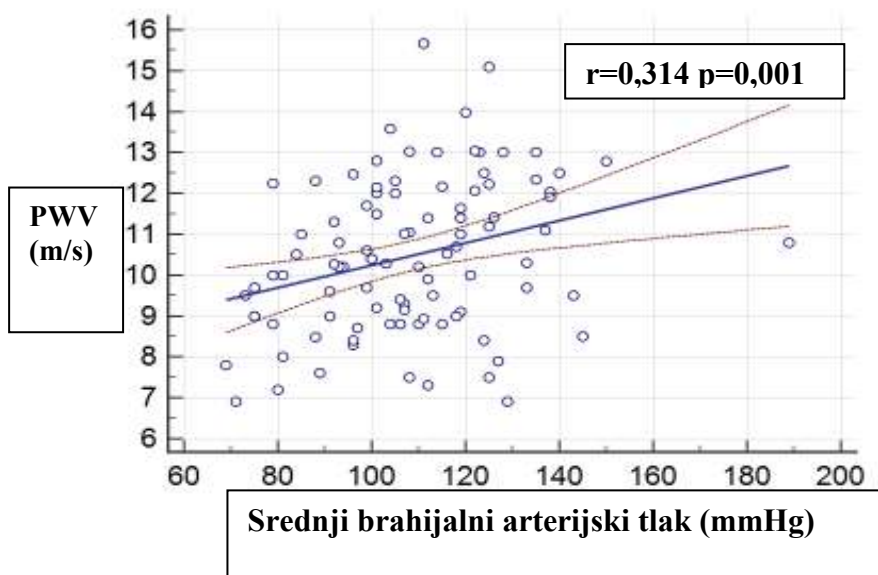
Slika 22. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN



Slika 23. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika bez EN



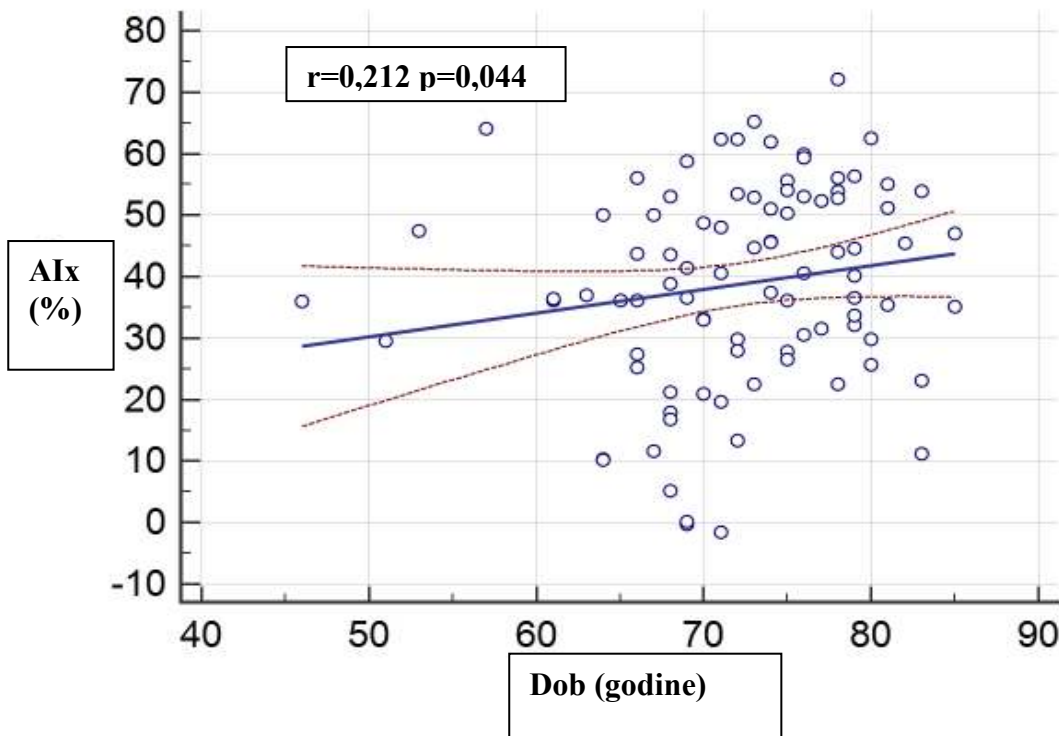
Slika 25. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u bolesnika s EN



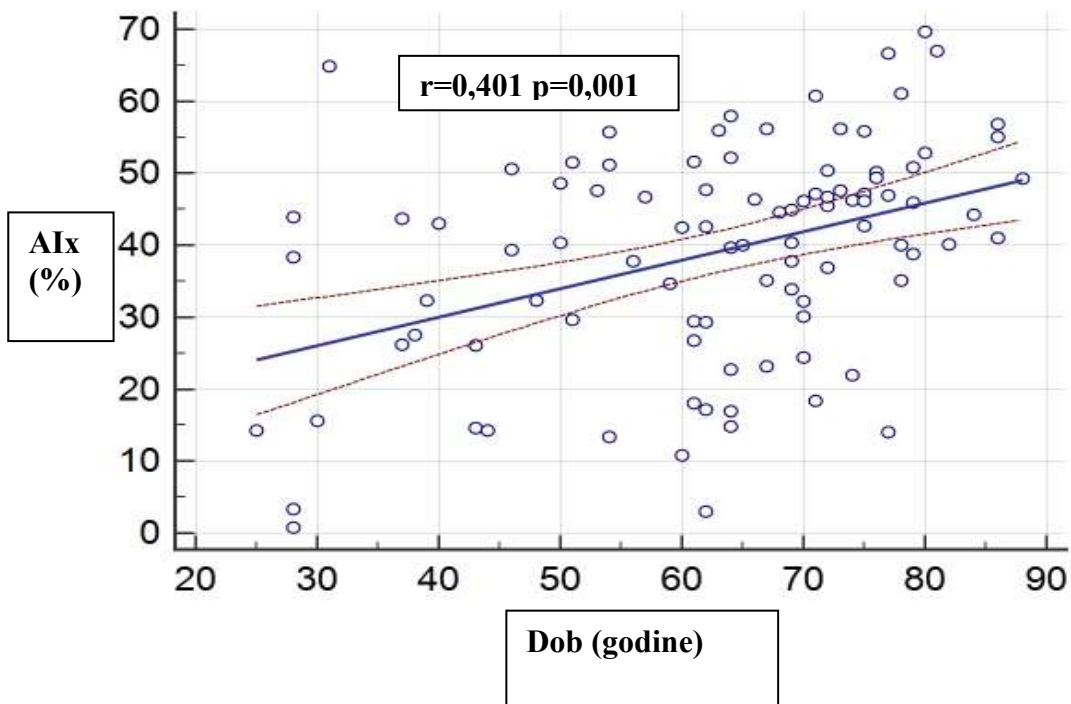
Slika 25. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u bolesnika bez EN

U bolesnika s EN je AIx značajno korelirao s dobi ($r=0,212$, $p=0,044$) (Slika 26), trajanjem dijalize ($r=0,211$, $p=0,045$), tjelesnom visinom ($r=-0,291$, $p=0,005$), srčanom frekvencijom ($r=-0,305$, $p=0,003$), srednjim brahijalnim AT ($r=0,457$, $p<0,001$) (Slika 28), vremenom provedenom na dijalizi ($r=0,284$, $p=0,006$), tlakom pulsa ($r=0,466$, $p<0,001$), centralnim sistoličkim AT ($r=0,618$, $p<0,001$), sistoličkim AT ($r=0,497$, $p<0,001$) i tjelesnom masom ($r=-0,283$, $p=0,006$).

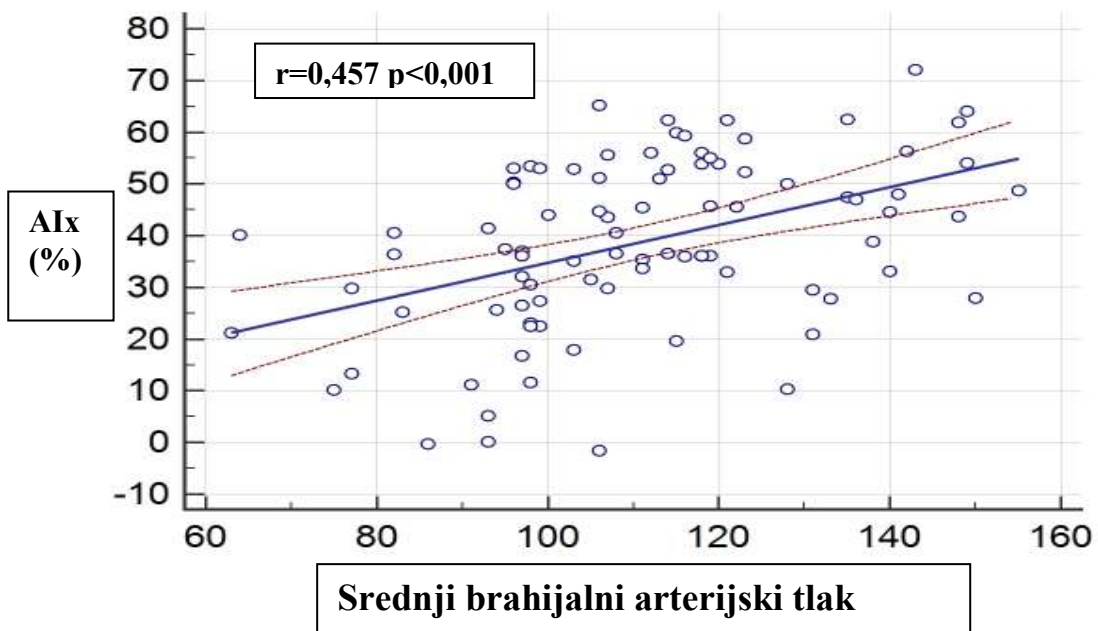
U bolesnika bez EN AIx je značajno korelirao s dobi ($r=0,401$, $p=0,001$) (Slika 27), srčanom frekvencijom ($r=-0,537$, $p<0,001$), srednjim brahijalnim AT ($r=0,33$, $p=0,001$) (Slika 29), tlakom pulsa ($r=0,466$, $p<0,001$), centralnim sistoličkim AT ($r=0,59$, $p<0,001$) i sistoličkim AT ($r=0,436$, $p<0,001$).



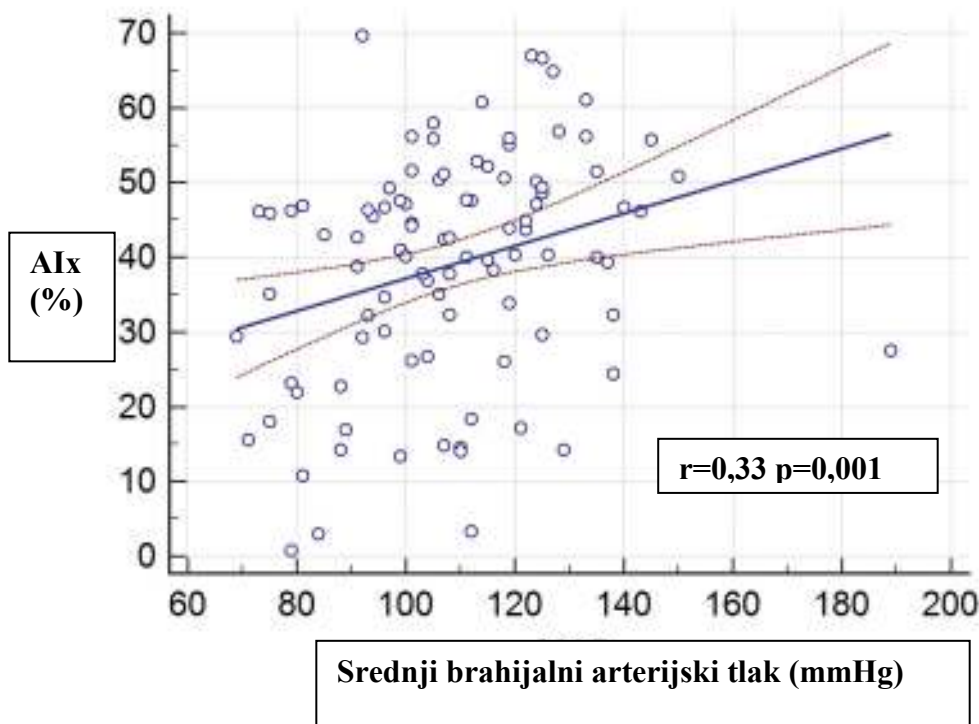
Slika 26. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIx i dobi u bolesnika s EN



Slika 27. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIx i dobi u bolesnika bez EN



Slika 28. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIx i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u bolesnika s EN



Slika 29. Univarijantna linearna regresija povezanosti AIx i srednjeg brahijalnog arterijskog tlaka u bolesnika bez EN

Kako bismo procijenili povezanost multiplih nezavisnih varijabli s parametrima krutosti arterija (PWV i AIx) i tlaka pulsa, napravljena su tri linearna regresijska modela s poznatim varijablama koje utječu na krutost arterija.

U model 1 su uključene varijable koje poznato utječu na krutost arterija: dob, spol, srednji brahijalni AT, hematokrit, ultrafiltracija, doza vitamina D, doza kalcijevog karbonata, umnožak kalcija i fosfata, tip vaskularnog pristupa za dijalizu, srčana frekvencija (samo u modelima za PWV) i prisutnost EN (da/ne).

U model 2 su uz varijable uključene u prvi model uključene i sljedeće varijable vezane uz liječenje bolesnika na kroničnoj hemodijalizi: vrijeme provedeno na dijalizi, Kt/V, sevelamer (da/ne) i tjedne doze eritropoetina.

Model 3 je bio dodatno prilagođen na poznate faktore KV rizika: ITM, pušenje (da/ne), AH (da/ne) i dijabetes (da/ne).

EN je bila najznačajniji prediktor sporijeg PWV u sva tri modela ($\beta = -0,499$, $\beta = -0,459$ i $\beta = -0,434$; sve $p < 0,001$).

Osim toga u modelu 1 (prilagođen $R^2 = 0,212$) su centralni sistolički AT ($\beta = 0,226$, $p = 0,003$) i srčana frekvencija ($\beta = 0,145$, $p = 0,05$) pokazali pozitivnu, a ultrafiltracija ($\beta = -0,233$, $p = 0,005$) negativnu povezanost s PWV.

U modelu 2 (prilagođen $R^2 = 0,288$) su centralni sistolički AT ($\beta = 0,312$, $p < 0,001$) i umnožak CaxP ($\beta = 0,159$, $p = 0,06$) pokazali pozitivnu, a ultrafiltracija ($\beta = -0,203$, $p = 0,01$), kalcijev karbonat ($\beta = -0,231$, $p = 0,004$) i uzimanje sevelamera ($\beta = -0,259$, $p = 0,011$) negativnu povezanost s PWV.

U modelu 3 (prilagođen $R^2=0,306$) su centralni sistolički AT ($\beta=0,338$, $p<0,001$) i umnožak CaxP ($\beta=0,177$, $p=0,04$) pokazali pozitivnu, a ultrafiltracija ($\beta= -0,185$, $p=0,02$), kalcijev karbonat ($\beta= -0,236$, $p=0,004$) i uzimanje sevelamera ($\beta= -0,270$, $p=0,001$) negativnu povezanost s PWV (Tablica 13).

Tablica 13. Povezanost nezavisnih varijabli s brzinom pulsog vala (PWV)

Model	1		2		3	
	β	P	β	p	β	P
Konstanta		,000		,000		,001
Dob (godine)	,109	,178	,036	,649	,030	,722
Muški spol	,006	,939	,015	,831	,043	,552
Centralni sistolički arterijski tlak (mm Hg)	,226	,003	,312	,000	,338	,000
Hematokrit (L/L)	,017	,835	,027	,738	,044	,591
Ultrafiltracija (mL)	-,223	,005	-,203	,010	-,185	,019
Doza vitamina D ($\mu\text{g/tjedno}$)	,006	,938	,005	,942	-,011	,878
Vezači fosfata (CaCO_3 , g/dnevno)	-,117	,135	-,231	,004	-,236	,004
Ca x P (mmol^2/L^2)	,105	,190	,159	,056	,177	,035
AVF	,026	,728	-,033	,665	-,051	,502
Srčana frekvencija (broj otkucaja/mini)	,145	,049	,088	,238	,123	,104
EN (da)	-,499	,000	-,459	,000	-,434	,000
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)			,064	,386	,058	,449
Kt/V			-,082	,236	-,077	,271
Sevelamer (da)			-,259	,001	-,270	,001
Doza eritropoetina (IU/kg/tjedno)			-,086	,243	-,088	,248
ITM (kg/m^2)					,051	,510
Pušači					-,101	,181
Hipertoničari					-,127	,085
Dijabetičari					,100	,195

Svi regresijski koeficijenti (β) su standardizirani i dio svih nezavisnih varijabli kao i zavisnih standardnih devijacija. EN-endemska (Balkanska) nefropatija; AVF-arterio-venska fistula; ITM-indeks tjelesne mase.

U logističkoj regresiji prilagođeno kao u modelu 3 multiple linearne regresije bolesnici bez EN su imali za veću krutost arterija (PWV >10 m/s) statistički značajan neprilagođen i prilagođen OR 3,17 [1,72, 5,82] i 3,88 [1,30, 11,52] te isto tako za povećan augmentacijski indeks (Aix>36%) OR 1,16 [0,64, 2,11] i 5,85 [1,69, 20,12] u odnosu na bolesnike s EN (Tablica 14. i 15.).

Tablica 14. Neprilagođeni omjeri izgleda za PWV>10, AIx>36% u bolesnika bez EN

	OR	Donji	Gornji	P	R (Cox i Snell)
PWV>10 m/s	3,17	1,72	5,82	<0,001	0,26
AIx>36 %	1,16	0,64	2,11	0,624	0,33
Oba	3,42	1,72	6,80	<0,001	0,335

PWV-brzina pulsnog vala; AIx-augmentacijski indeks

Tablica 15. Prilagođeni omjeri izgleda za PWV>10, AIx>36% u bolesnika bez EN

	OR	Donji	Gornji	P	R (Cox i Snell)
PWV>10 m/s	3,88	1,30	11,52	0,015	0,08
AIx>36 %	5,85	1,69	20,12	0,005	0,001
Oba	15,16	3,75	61,34	<0,001	0,07

PWV-brzina pulsnog vala; AIx - augmentacijski indeks

Sljedeći dio rezultata odnosi se na obradu podataka i mjerenja koje smo učinili nakon 25 mjeseci praćenja.

Ponovno prvi važan podatak jest da su bolesnici s EN su bili i dalje značajno stariji ($p=0,002$).

Bolesnici bez EN su imali veći ITM ($p=0,02$) i opseg struka ($p=0,009$).

Nije bilo značajnih razlika između skupina u parametrima dijalize, no kod bolesnika bez EN češće je i značajnije primjenjivana ultrafiltracija ($p<0,001$). Nisu pronađene razlike u dozi kalcijevog karbonata i tjednoj dozi vitamina D (sve $p>0,05$) (Tablica 16).

Tablica 16. Razlike u osnovnim demografskim i kliničkim podacima u bolesnika sa i bez endemske nefropatije na kraju praćenja

	EN (N=52)	Ne-EN (N=45)	P
Dob (godine)	75 (71-78)	68 (56-75)	0,002
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)	99 \pm 52	102 \pm 61	0,83
Tjelesna visina (cm)	165 \pm 7	167 \pm 8	0,18
Tjelesna masa (kg)	62 \pm 10	68 \pm 13	0,014
ITM (kg/m ²)	22,9 (19,2-29,3)	24,8 (20,1-31,29)	0,02
Opseg struka (cm)	77 (69-85)	82 (74-90)	0,009
Trajanje dijalize (sati)	4,2 (3,7-4,7)	3,8 (3,3-4,3)	0,21
Ultrafiltracija (mL)	3220 (2700-3700)	3620 (3000-4000)	<0,001
Rezidualna diureza (mL)	335 (285-385)	302 (250-350)	0,69
Kt/V	1,33 \pm 0,4	1,29 \pm 0,3	0,58
Tjedna doza eritropoetina (IU/kg)	124 \pm 24	123 \pm 21	0,74
Dnevna doza CaCO ₃ (g/dan)	2,19 \pm 2,01	2,13 \pm 2,1	0,88
Sevelamer N (%)	9 (17,9)	13 (29,1)	0,07
Tjedna doza vitamina D (kalcitriol) μg/tjedno	0,69 \pm 0,56	0,85 \pm 0,42	0,19
Broj antihipertenzivnih lijekova/osobi	1,29 \pm 0,87	2,02 \pm 1,19	0,012
Kontrola AH monoterapijom N (%)	28 (54)	11 (24)	<0,001

ITM - indeks tjelesne mase; Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti \pm SD ili medijani (interkvartilni raspon).

U kontrolnim laboratorijskim nalazima nije bilo razlika u crvenoj krvnoj slici između dvije skupine ispitanika kao što nije bilo niti na početku istraživanja ($p > 0,05$) (Tablica 17).

Bolesnici s EN su imali značajno nižu koncentraciju serumskih fosfata, kalcija, umnoška kalcija i fosfata te iPTH (svi $p < 0,05$) i značajno veće vrijednosti ukupnoga kolesterola ($p = 0,03$).

Tablica 17. Laboratorijski podaci u bolesnika sa i bez endemske nefropatije na kraju praćenja

	EN	Ne-EN	P
Eritrociti ($10^{12}/L$)	3,37 (3,16-3,75)	3,50 (3,31-3,81)	0,19
Hemoglobin (g/L)	113 (102-124)	111 (102-124)	0,68
Hematokrit	35,5 (31,8-38,3)	33,4 (31,5-37,5)	0,14
MCV (fL)	103 (99-108)	97 (93-101)	<0,001
Kalcij (mmol/L)	2,21 (1,87-2,88)	2,27 (1,70-2,88)	0,02
Fosfati (mmol/L)	1,27±0,29	1,45±0,43	0,014
CaxP (mmol/L)	2,75(1,59-4,23)	3,22 (1,74-5,93)	0,03
iPTH (pmol/L)	18,4 (8,0-28,8)	32,7 (9,6-79,0)	0,013
Kalij (mmol/L)	5,0±1,0	5,0±1,0	0,17
Glukoza (mmol/L)	5,7 (5,2-6,4)	5,7 (5,2-5,6)	0,55
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,6±1,1	4,1±1,1	0,03
Trigliceridi (mmol/L)	1,26 (0,99-1,81)	1,17 (1,02-2,12)	0,96
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol}/L$)	346±64	325±59	0,09

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon) ; MCV – prosječni volumen eritrocita; iPTH – intaktni paratiroidni hormone

Nije bilo značajne statističke razlike u brahijalnom sistoličkom i dijastoličkom AT, centralnom sistoličkom AT i srčanoj frekvenciji između dviju skupina bolesnika ($p > 0,05$). Isto tako, nije bilo značajne razlike u tlaku pulsa ($p = 0,44$), no omjer amplifikacije tlaka pulsa je bio ponovo bolji u bolesnika s EN ($p = 0,01$). Nije bilo razlika u vrijednostima AIX ($p = 0,38$), dok je neprilagođeni PWV kao na početku istraživanja bio značajno sporiji u bolesnika s EN ($p = 0,001$) (Tablica 18).

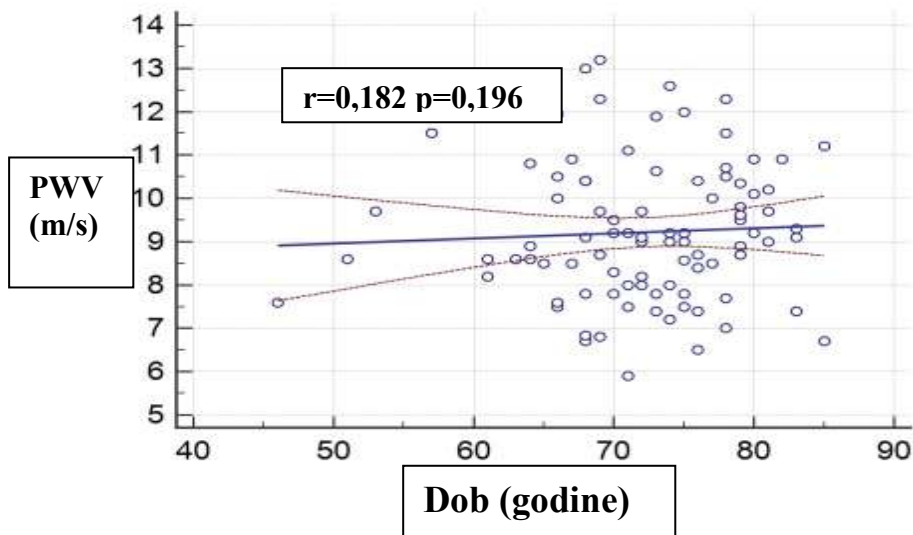
Kada je prilagođen (za iste kovarijante uključene u Model 3 linearne regresije), PWV je i dalje bio statistički značajno sporiji u bolesnika s EN ($9,3 \pm 0,6$ vs. $10,7 \pm 0,24$; $p = 0,001$).

Tablica 18. Hemodinamski pokazatelji u bolesnika sa i bez endemske nefropatije na kraju praćenja

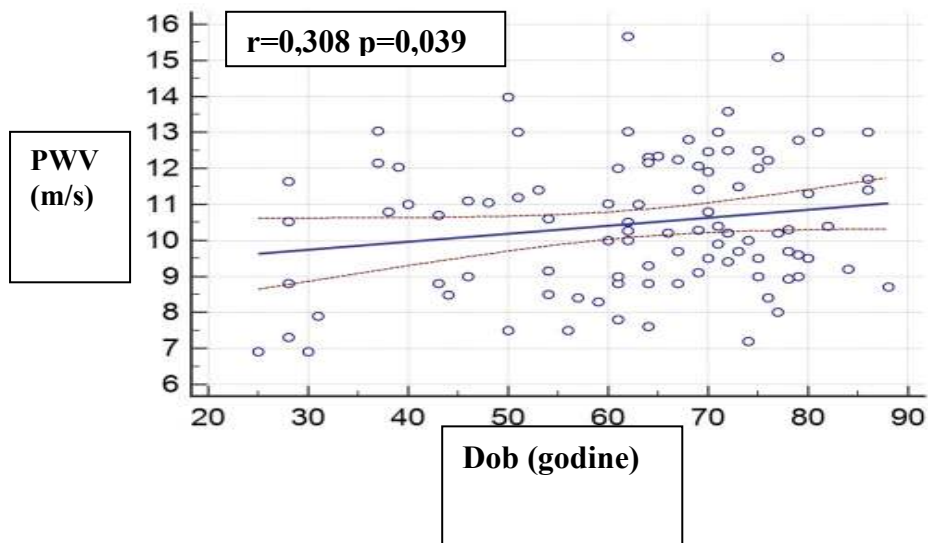
	EN	Ne-EN	P
Sistolički brahijalni arterijski tlak (mmHg)	153 (139-174)	159 (141-172)	0,51
Dijastolički brahijalni arterijski tlak (mmHg)	84±17	84±14	0,99
Srednji brahijalni arterijski tlak (mmHg)	110±21	111±19	0,73
Tlak pulsa (mmHg)	69 (59-83)	75 (61-91)	0,44
Centralni tlak pulsa (mmHg)	68,3 (53,7-80,6)	72,4 (57,2-89,5)	0,61
Amplifikacija tlaka pulsa	-4,58 (-8,26 -5,31)	-7,32 (-9,12- 1,89)	0,12
Omjer amplifikacije tlaka pulsa	0,98 (0,91-1,21)	0,89 (0,87-1,32)	0,01
Srčana frekvencija (broj otkucaja/minuta)	74±13	71±12	0,37
Centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	158,3±33,2	163,5±34,1	0,45
AIX (%)	40,7±15,3	43,4±14,7	0,38
PWV (m/s)	9,3±1,3	10,5±1,9	0,001
Prilagođeni PWV (m/s)	9,3±0,6	10,7±0,4	0,001

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti +/- SD ili medijani (interkvartilni raspon) ; * ANCOVA prilagodba kao u trećem modelu, srednja±standardna greška (SE). AIX-augmentacijski indeks; PWV-brzina pulsog vala

U bolesnika s EN niti nakon praćenja, PWV u univarijantnoj analizi nije značajno korelirao s dobi ($r=0,182$, $p=0,196$) (Slika 30) dok je u bolesnika bez EN kao i na početku praćenja PWV u univarijantnoj analizi značajno korelirao s dobi ($r=0,308$, $p=0,039$) (Slika 31).

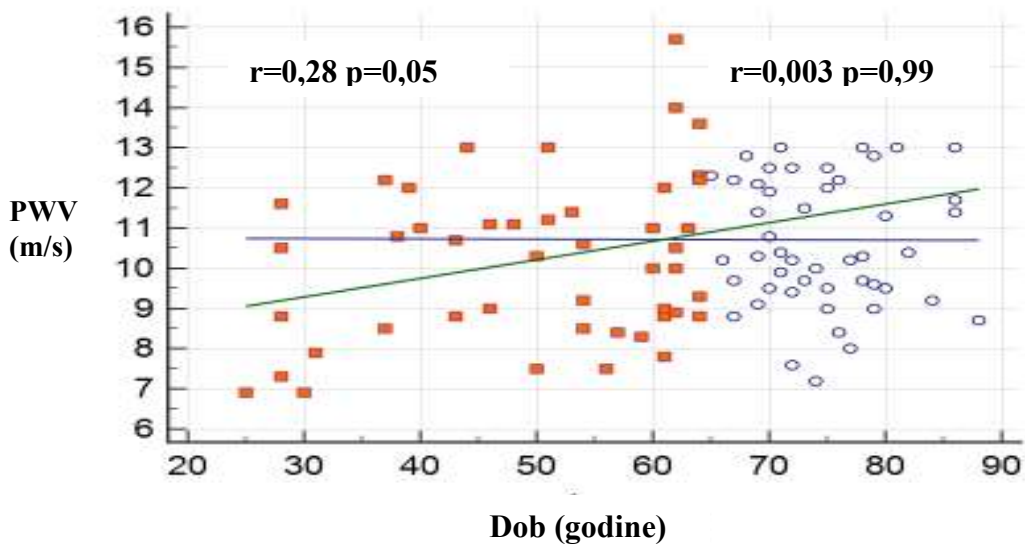


Slika 30. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN na kraju praćenja

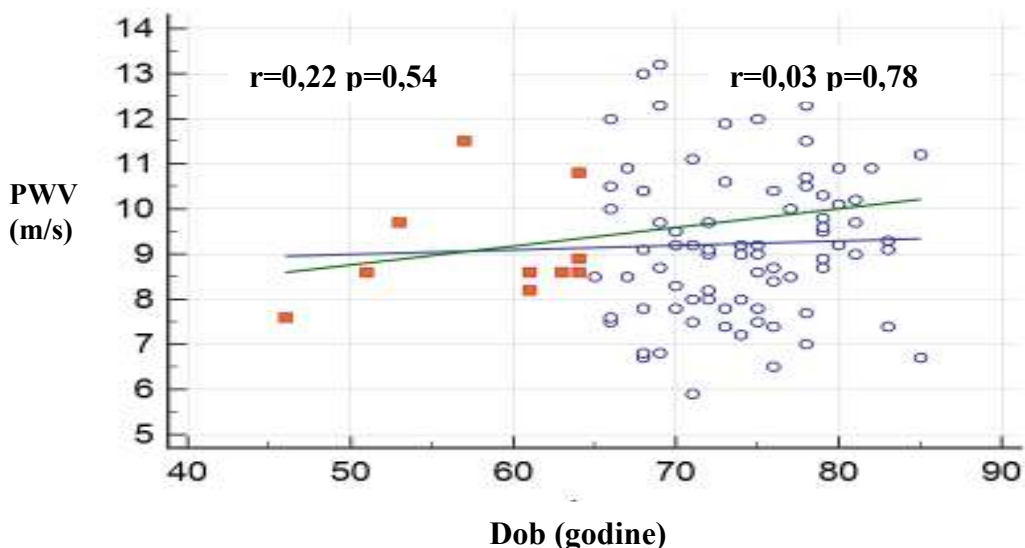


Slika 31. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika bez EN na kraju praćenja

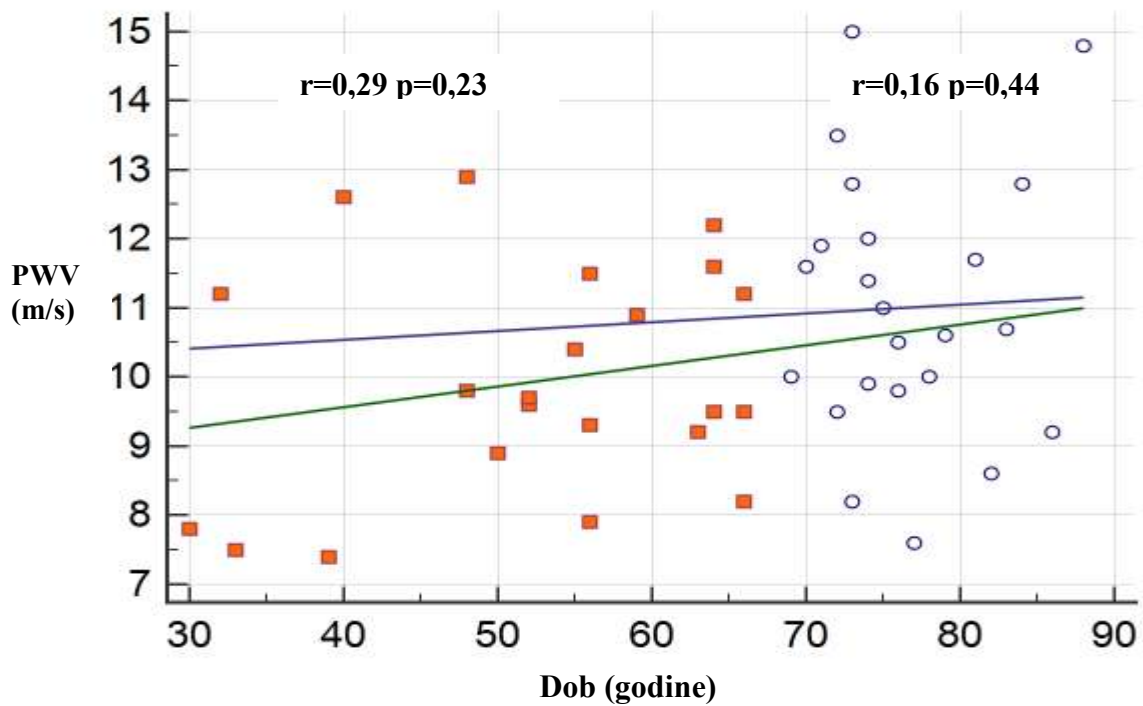
Kada smo podijelili ispitanike u dvije podskupine, mlađe i starije od 65 godina, PWV je značajno korelirao s dobi samo u bolesnika bez EN mlađih od 65 godina na početku istraživanja ($r=0,28$; $p=0,05$) (Slika 32). Iako su koeficijenti korelacije bili slični ($r=0,28$ vs. $0,22$) između dvije podskupine ispitanika mlađih od 65 godina, nismo pronašli značajnu korelaciju u bolesnika s EN vjerojatno zbog premalog broja ispitanika (Slika 33). U bolesnika starijih od 65 godina nije nađena značajna povezanost PWV i dobi niti na početku niti na kraju praćenja (Slike 32-35).



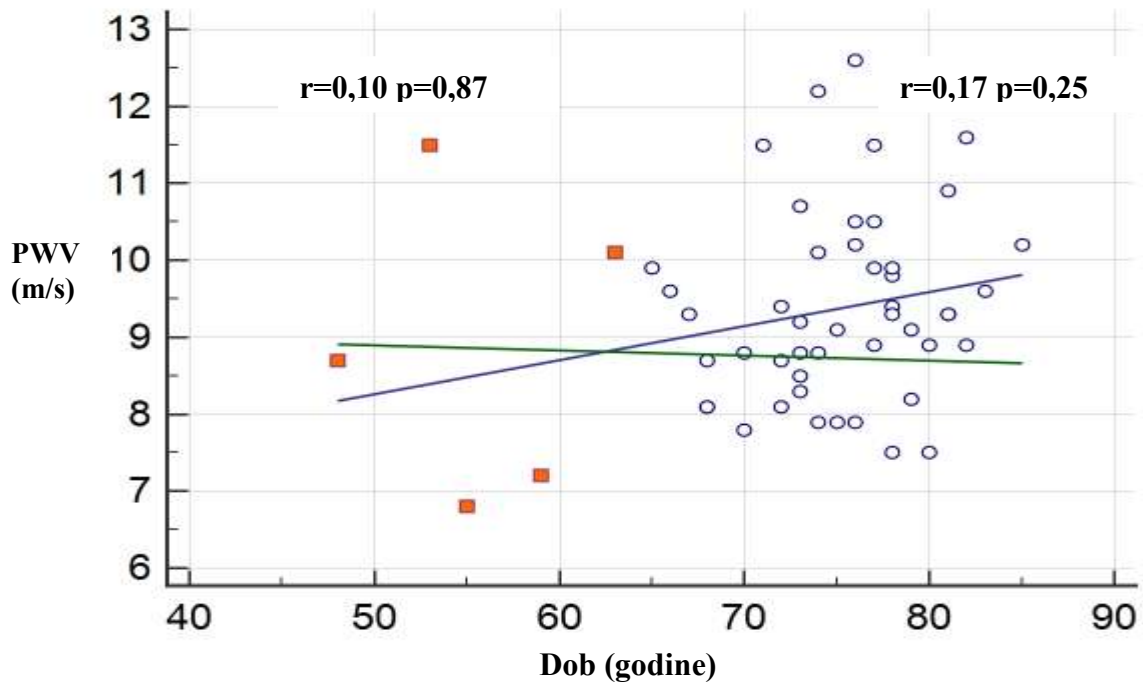
Slika 32. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika bez EN mlađih (crveni kvadratići, zelena krivulja) i starijih (plavi kružići, plava krivulja) od 65 godina na početku istraživanja



Slika 33. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN mlađih (crveni kvadratići, zelena krivulja) i starijih (plavi kružići, plava krivulja) od 65 godina na početku istraživanja



Slika 34. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika bez EN mlađih (crveni kvadratići, zelena krivulja) i starijih (plavi kružići, plava krivulja) od 65 godina na kraju praćenja



Slika 35. Univarijantna linearna regresija povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN mlađih mlađih (crveni kvadratići, zelena krivulja) i starijih (plavi kružići, plava krivulja) od 65 godina na kraju praćenja

Kako bismo procijenili povezanost multiplih nezavisnih varijabli s parametrima krutosti arterija (PWV i AIx) i tlaka pulsa na kraju praćenja, napravljena su kao i na početku praćenja tri linearna regresijska modela s poznatim varijablama koje utječu na krutost arterija.

Kao i na početku istraživanja i na kraju perioda praćenja EN je bila najznačajniji prediktor sporijeg PWV u sva tri modela ($\beta = -0,525$, $\beta = -0,508$ i $\beta = -0,453$; sve $p < 0,005$).

Osim toga u modelu 1 (prilagođen $R^2 = 0,212$) su dob ($\beta = 0,301$, $p = 0,007$) i centralni sistolički AT ($\beta = 0,307$, $p = 0,005$) bili pozitivno povezani s PWV.

U modelu 2 (prilagođen $R^2 = 0,288$) su centralni sistolički AT ($\beta = 0,239$, $p = 0,05$), dob ($\beta = 0,333$, $p = 0,04$), hematokrit ($\beta = 0,294$, $p = 0,03$) i tjedna doza eritropoetina ($\beta = 0,293$, $p = 0,01$) pokazali pozitivnu povezanost s PWV.

U modelu 3 (prilagođen $R^2 = 0,306$) su centralni sistolički AT ($\beta = 0,267$, $p = 0,04$), dob ($\beta = 0,317$, $p = 0,01$) i tjedna doza eritropoetina ($\beta = 0,246$, $p = 0,05$) pokazali pozitivnu povezanost s PWV (Tablica 19).

Tablica 19. Povezanost nezavisnih varijabli s brzinom pulsog vala (PWV) na kraju praćenja

Model Zavisne Varijable	1		2		3	
	β	P	β	p	β	P
Konstanta		,000		,000		,001
Dob (godine) na praćenju	,301	,007	,333	,004	,317	,013
Muški spol	,141	,183	,173	,110	,157	,171
Centralni sistolički arterijski tlak (mm Hg)	,307	,005	,239	,052	,267	,044
Hematokrit (L/L)	,147	,218	,294	,029	,253	,083
Ultrafiltracija (mL)	-,038	,711	-,068	,522	-,079	,483
Doza vitamina D ($\mu\text{g/tjedno}$)	-,036	,737	-,115	,320	-,081	,505
Vezači fosfata (CaCO_3 , g/dnevno)	,030	,789	,083	,501	,059	,648
Ca x P (mmol^2/L^2)	,179	,124	,199	,139	,200	,152
AVF	-,002	,987	,012	,915	-,002	,988
Srčana frekvencija (broj otkucaja/minute)	-,014	,898	,043	,697	,026	,819
EN	-,525	,000	-,508	,001	-,453	,005
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)			,012	,914	,037	,756
Kt/V			-,147	,145	-,117	,275
Sevelamer (da)			,110	,402	,072	,606
Doza eritropoetina (IU/kg/tjedno)			,293	,012	,246	,052
ITM (kg/m^2)					-,022	,865
Pušači					,018	,879
Hipertoničari					,046	,676
Dijabetičari					,131	,296

Svi regresijski koeficijenti (β) su standardizirani i dio svih nezavisnih varijabli kao i zavisnih standardnih devijacija. EN- endemska (Balkanska) nefropatija; AVF-arterio-venska fistula; ITM-indeks tjelesne mase.

Odredili smo udio bolesnika u obje skupine prema godišnjim dekadama s vrijednostima PWV iznad normale određenim prema standardima uređaja Arteriograf dobivenih u ranijim istraživanjima na skupinama hipertoničara (Tablica 20). Nema podataka o referentnim vrijednostima PWV za ovaj uređaj u skupini bolesnika s bilo kojim stadijem kronične bubrežne bolesti te smo stoga kao referente vrijednosti uzeli hipertoničare koji imaju veći ukupni rizik i krutost arterija od normotoničara za koje također postoje referentne vrijednosti. Također smo odredili prosječne vrijednosti PWV po dekadama i usporedili ih između dviju skupina bolesnika (Tablica 21, Slika 36).

U skupini bolesnika bez EN bio je značajno veći ukupni udio bolesnika s patološkim PWV ($\chi^2=13,57$, $p=0,0002$).

Razabire se kako u EN bolesnika, u mlađim dobnim skupinama do 50-e godine života nema niti jednog bolesnika s patološkim vrijednostima PWV. Vrijednosti PWV u EN skupini su bile nešto niže od referentnih vrijednosti koje su dobivene u velikom uzorku hipertoničara. Isto tako, u skupini bolesnika bez EN su bile značajno veće patološke vrijednosti PWV po dekadama (osim u petoj dekadi, zbog samo jednog bolesnika s patološkim PWV-om) u odnosu na bolesnike s EN.

Tablica 20. Udio bolesnika sa i bez endemske nefropatije prema godišnjim dekadama s vrijednostima PWV iznad normale određenim prema standardima uređaja Arteriograf

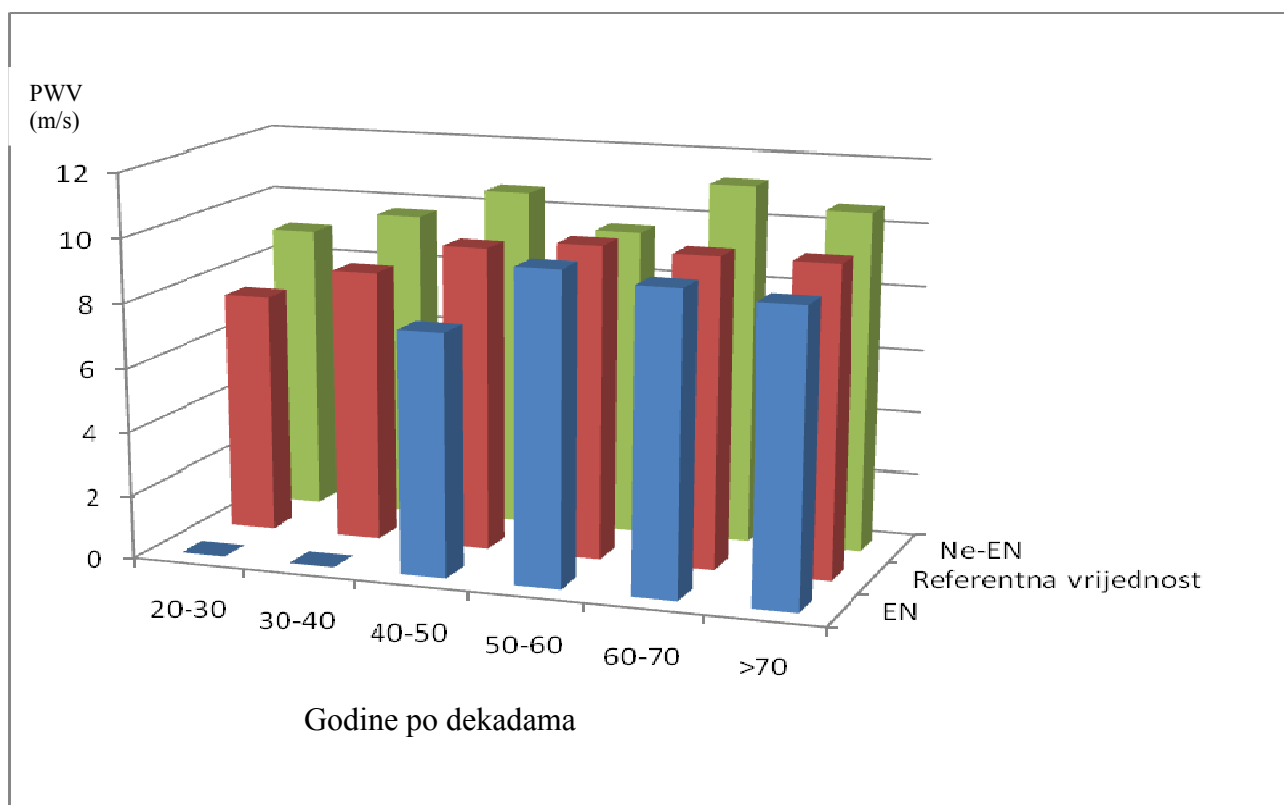
Dob po dekadama	EN		Ne-EN		χ^2 (p)
	Udio N	%	Udio N	%	
20-30	0/0	-	3/5	60	-
30-40	0/0	-	3/6	50	-
40-50	0/1	0	5/7	71,4	-
50-60	1/3	33,3	5/11	45,4	0.134 (0,70)
60-70	10/26	38,4	19/28	67,8	1,435 (0,23)
>70	18/60	30,0	24/37	64,8	4,296 (0,03)
Ukupno	29/90	32,2	59/96	61,5	5.791 (0,01)

EN-endemska (Balkanska) nefropatija

Tablica 21. Prosječne vrijednosti PWV-a prema godišnjim dekadama u bolesnika sa i bez endemske nefropatije

Godine po dekadama	Referentna vrijednost (m/s)	EN (m/s)	Ne-EN (m/s)
20-30	7,5	-	9,02 (6,9-11,6)
30-40	8,5	-	9,71 (6,9-12,2)
40-50	9,5	7,6	10,67 (8,8-13,0)
50-60	9,8	9,7 (8,6-11,5)	9,62 (7,5-13,0)
60-70	9,7	9,38 (6,7-13,2)	11,27 (7,8-15,7)
>70	9,7	9,13 (5,9-12,6)	10,65 (7,2-15,1)

EN-endemska (Balkanska) nefropatija



Slika 36. Prosječne vrijednosti PWV u bolesnika sa i bez endemske nefropatije u usporedbi s referentnim vrijednostima (PWV-brzina pulsno vala)

Budući da je krutost arterija važan rizični čimbenik za KV incidente, a kako smo dobili razlike u PWV između bolesnika sa i bez EN analizirali smo razlike u smrtnosti između ove dvije skupine.

Kao prvo, iz arhive liječnika obiteljske medicine tri endemska sela (Bebrina, Kaniža, Sl.Kobaš) usporedili smo smrtnost od KV incidenata u dvije skupine bolesnika koji su unazad 20 godina bili liječeni kroničnom dijalizom (230 bolesnika bez EN i 102 bolesnika s EN).

Na temelju analize tih podataka dobili smo rezultat o tome kako su bolesnici bez EN umirali značajno češće od KV incidenata (zatajenje srca, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult) (142 bez EN i 50 EN bolesnika, $\chi^2=5,932$, $p=0,0148$).

Nakon toga smo analizirali opću i KV smrtnost u skupini bolesnika uključenih u ovo istraživanje.

Iz ove analize, kao i iz svih ranijih obrada podataka napravljenih na kraju praćenja kao što je navedeno u dijelu Materijali i metode isključili smo 24 bolesnika kojima je u tom periodu učinjena transplantacija bubrega te smo analizirali samo one koji su cijelo vrijeme bili liječeni kroničnom hemodijalizom.

Ispitanici bez EN su značajno češće umirali od KV incidenata od bolesnika s EN (31 (32%) vs. 12 (13%); $p=0.001$).

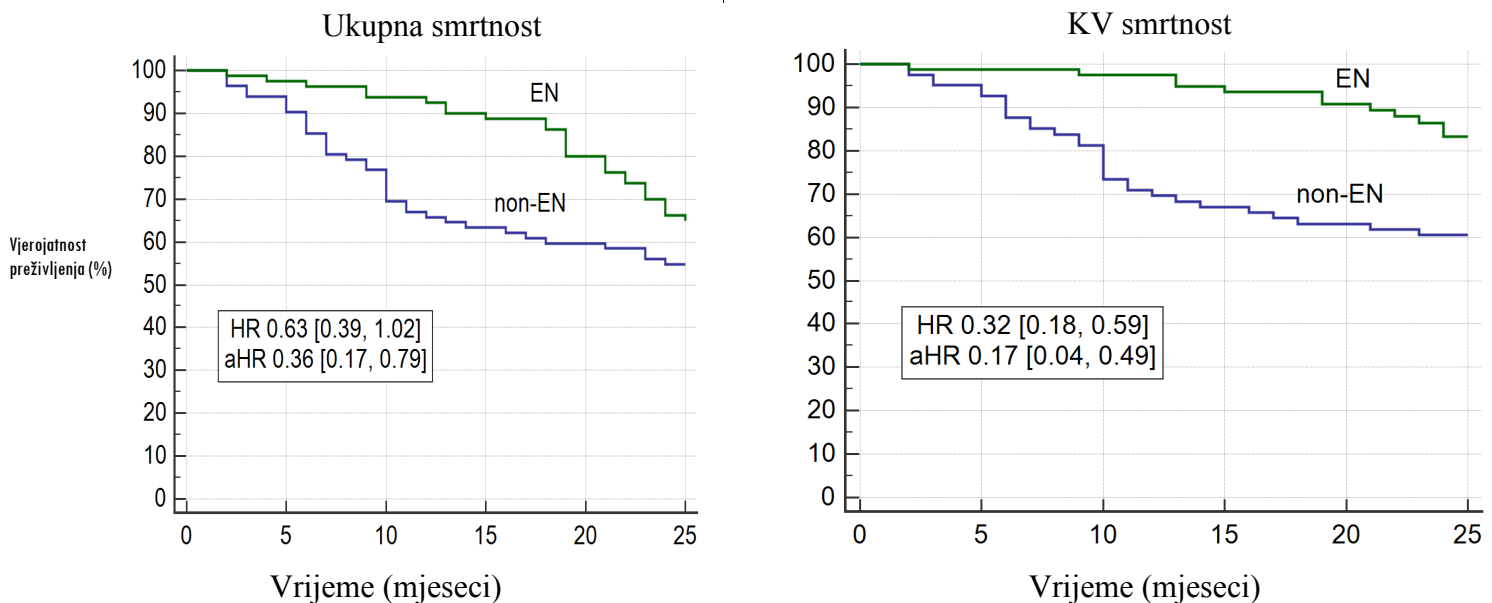
Uz to, srednje vrijeme preživljenja je bilo dulje u bolesnika s EN (22,3 (95% CI 21,2, 23,5) vs. 18,2 (95% CI 16,4, 20,0) mjeseci, $p<0,001$).

Između dvije skupine ispitanika postoji granično značajna razlika u ukupnoj smrtnosti (35,0% vs. 45,1%, HR 0,63 [0,39, 1,02], log-rank $p=0,057$) koja je postala značajna nakon prilagodbe za multiple faktore rizika (korištene u Modelu 3 linearne regresije) (aHR 0,36 [0,17, 0,79]) (Slika 35).

KV smrtnost je bila niža u EN skupini ispitanika (HR 0,32 [0,18, 0,59], log-rank $p=0,0004$), što je ostalo značajno visoko i nakon prilagodbe (aHR 0,17 [0,06, 0,49]) (Slika 35).

Vrijednosti PWV >10 m/s izmjerene na početku praćenja su bile povezane s višim prilagođenim faktorom rizika za ukupnu (aHR 2,14 [1,15, 3,97]) i KV smrtnost (aHR 1,88 [1,42, 2,49]).

Tijekom vremena praćenja u cijeloj skupini ispitanika PWV je porastao za 0,42 m/s ($p=0,02$), kod bolesnika s EN za 0,41 m/s ($p=0,07$), a bez EN za 0,45 m/s ($p=0,16$), dok nije bilo razlika između dvije skupine ispitanika u porastu PWV tijekom perioda praćenja ($p>0,05$).



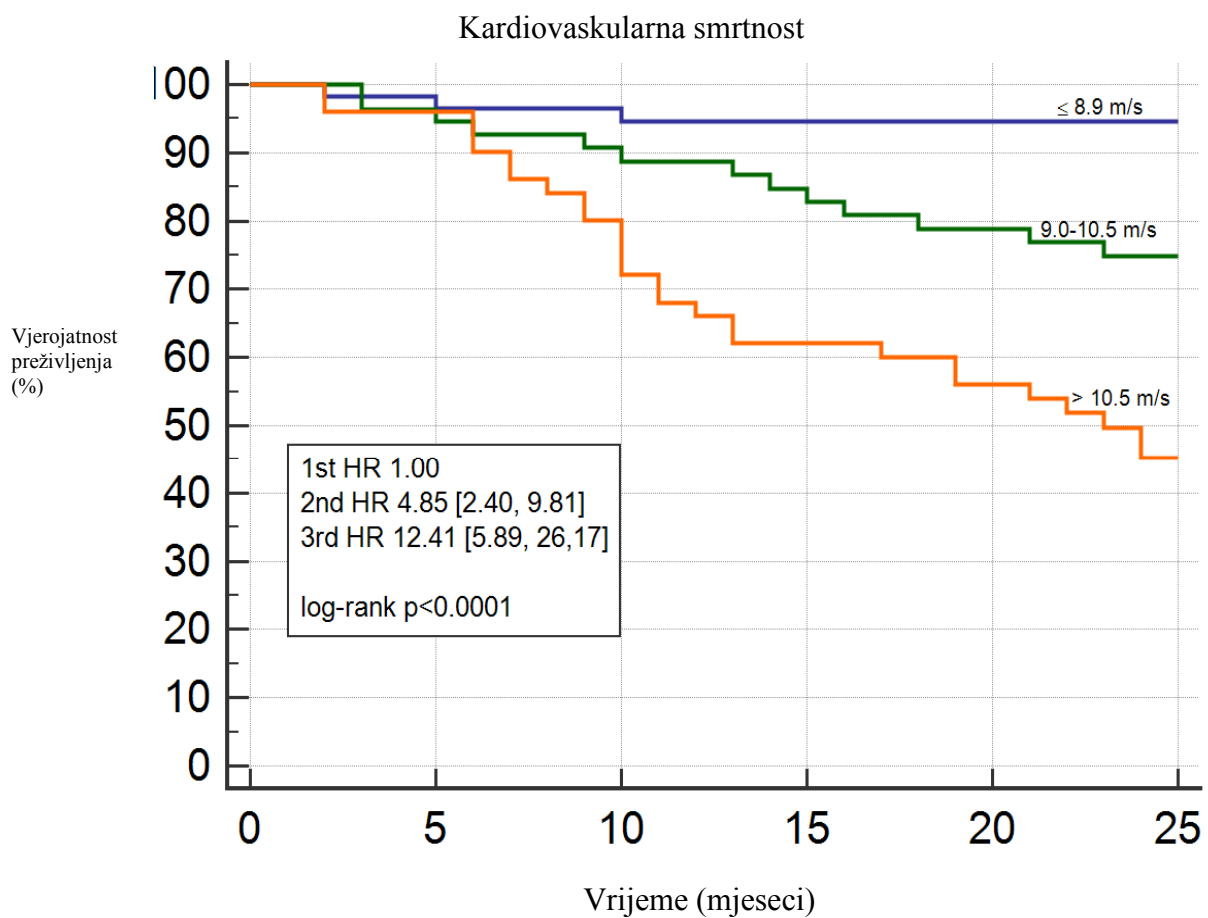
Slika 35. Ukupna i KV smrtnost između dvije skupine ispitanika na kraju praćenja

EN – endemska nefropatija; KV-kardiovaskularna

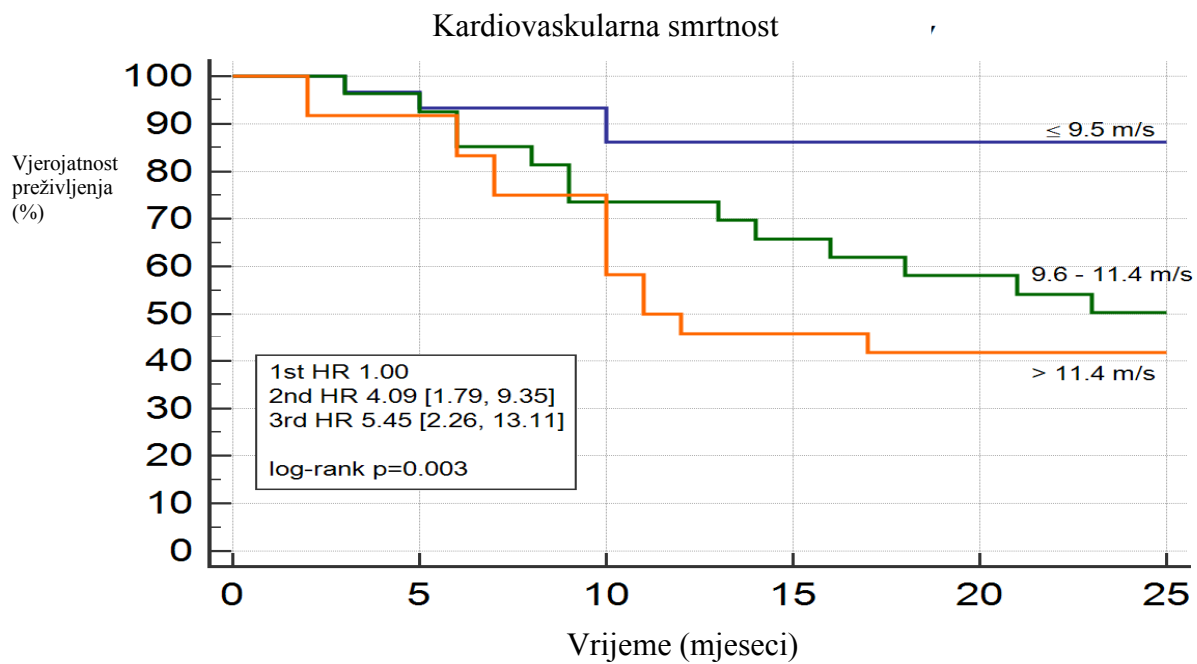
Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox-ovom regresijskom analizom u cijeloj skupini ispitanika su pokazali značajnu povezanost vrijednosti PWV iznad 10,5 m/s s KV smrtnosti u cijeloj skupini ispitanika (HR 12,341 [5,89, 26,17], log-rank $p < 0,0001$) (Slika 36). Istu značajnu povezanost smo dobili i kada smo promatrali skupine bolesnika bez i s EN.

U skupini bolesnika bez EN značajna povezanost vrijednosti PWV s KV smrtnosti je bila prisutna već kod vrijednosti između 9,6 i 11,4 m/s (HR 4,09 [1,79, 9,35], log-rank $p = 0,003$), a još veća kod $PWV > 11,4$ m/s (HR 5,45 [2,26, 13,11], log-rank $p = 0,003$) (Slika 37).

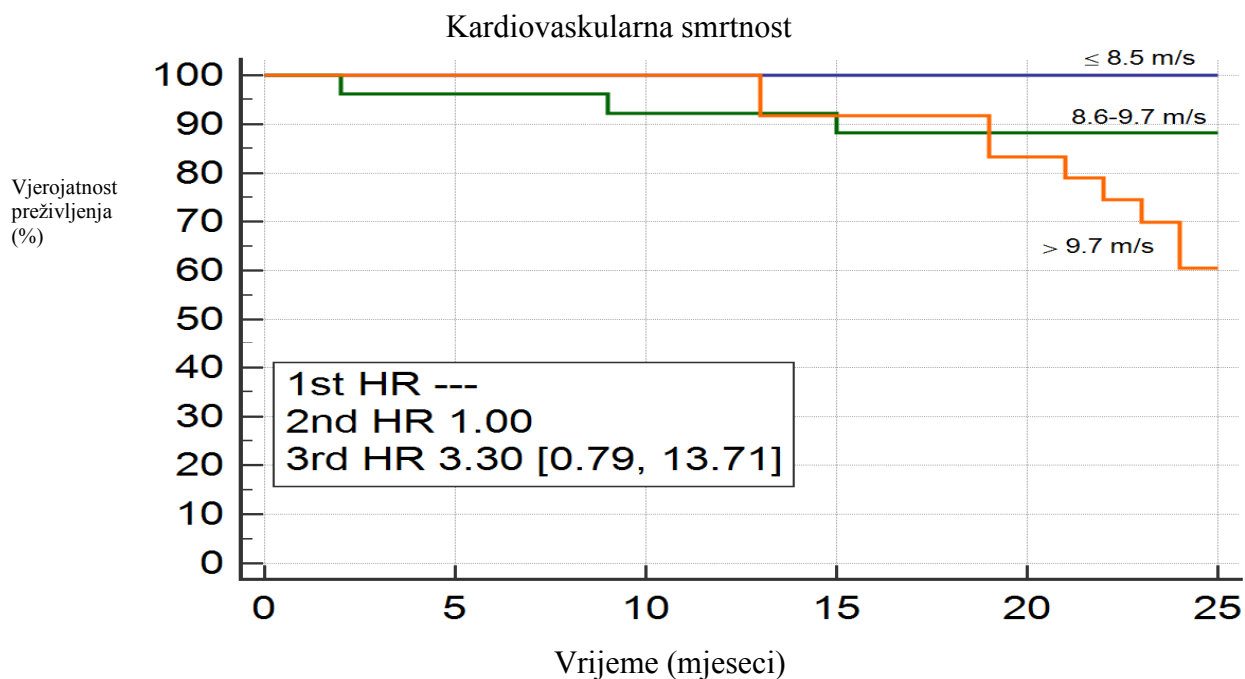
U bolesnika s EN vrijednosti $PWV > 9,7$ m/s su bile povezane sa KV smrtnosti (HR 3,30 [0,79, 13,71]) (Slika 38). Kada smo analizirali povezanost vrijednosti PWV s ukupnom smrtnosti, u cijeloj skupini bolesnika su vrijednosti $PWV > 10,5$ m/s (HR 3,52 [1,91, 6,47], log-rank $p = 0,0001$) (Slika 39), a kod bolesnika bez EN vrijednosti PWV 9,6-11,4 te $> 11,4$ m/s (HR 2,72 [1,28, 5,80]; HR 3,36 [1,50, 7,51]; log-rank $p = 0,02$) (Slika 40) pokazale povezanost dok jedino povezanost nije bila statistički značajna u skupini bolesnika s EN (Slika 41).



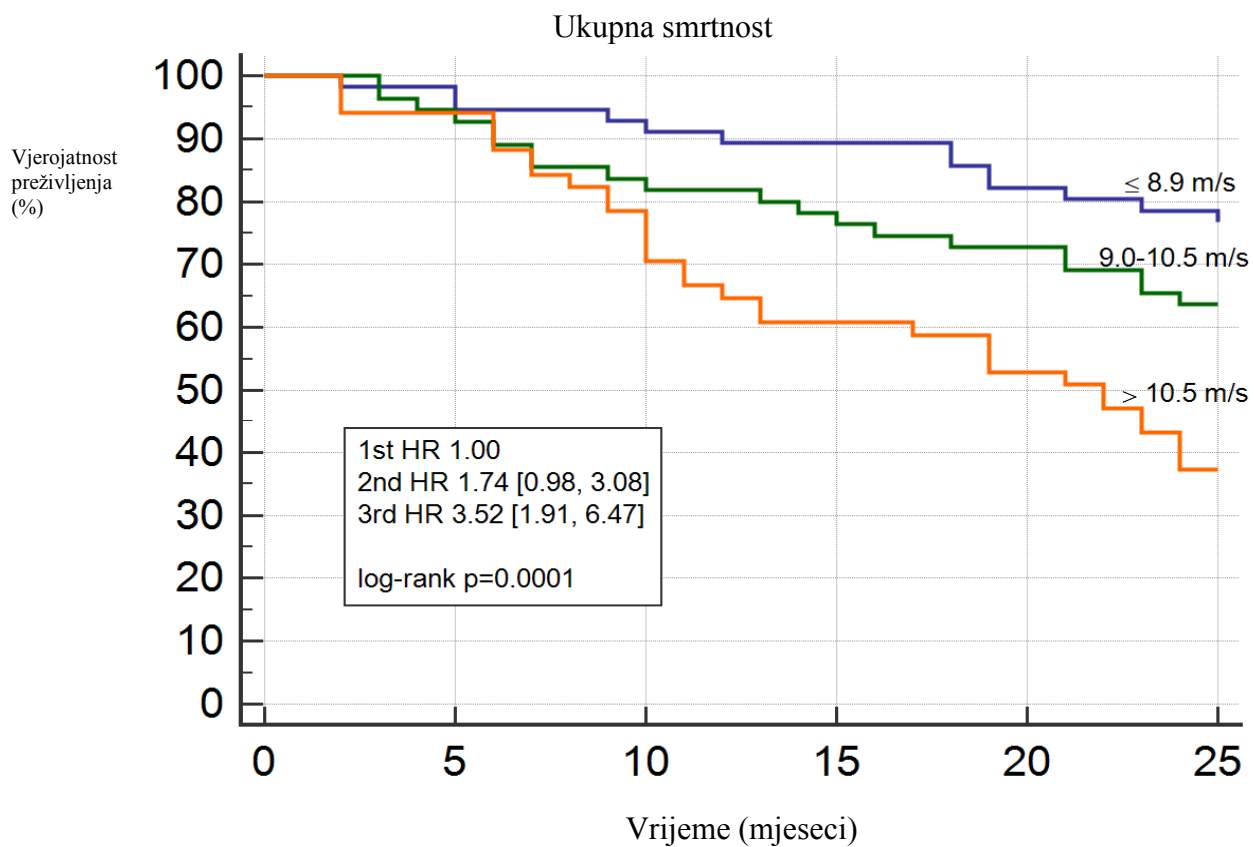
Slika 36. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za KV smrtnost u cijeloj skupini bolesnika



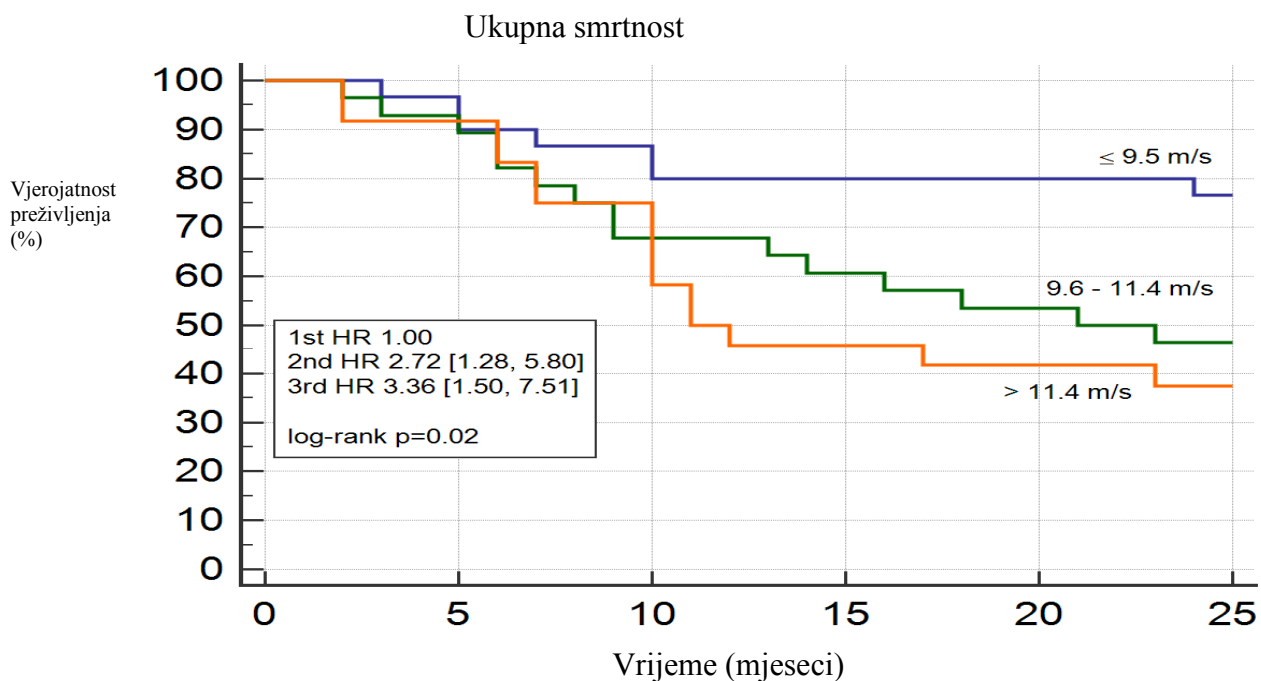
Slika 37. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za KV smrtnost u bolesnika bez EN



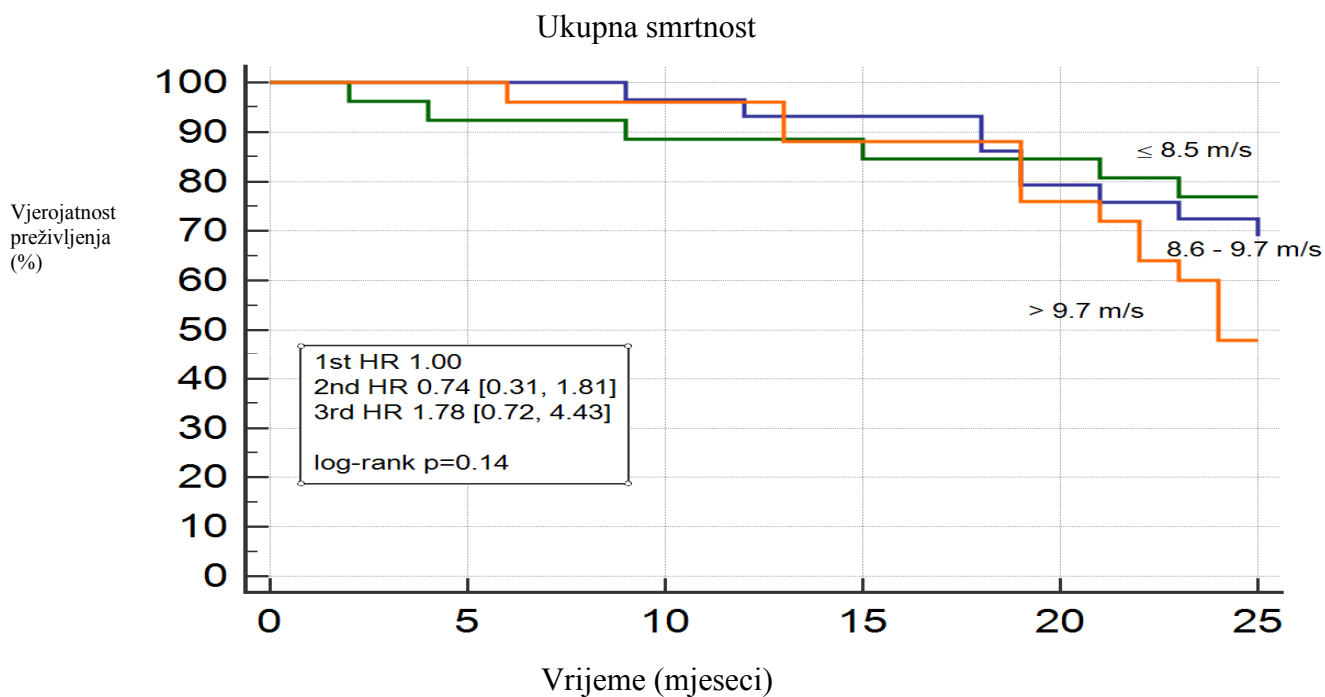
Slika 38. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za KV smrtnost u bolesnika sa EN



Slika 39. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za ukupnu smrtnost u cijeloj skupini bolesnika



Slika 40. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za ukupnu smrtnost u bolesnika bez EN



Slika 41. Kaplan-Meierova analiza preživljenja i omjeri rizika dobiveni Cox regresijskom analizom za ukupnu smrtnost u bolesnika sa EN

5. RASPRAVA

Ovo je prvo istraživanje krutosti arterija i vaskularnog starenja u bolesnika s EN liječenih kroničnom hemodijalizom i prvo istraživanje koje je analiziralo KV pobol i smrtnost u ovom entitetu. Naši rezultati potvrđuju našu hipotezu da je krutost velikih arterija, tj. da su vrijednosti njenih biljega PWV i AIX, manji u bolesnika s EN u odnosu na druge ESRD bolesnike liječene kroničnom hemodijalizom. Krutost velikih arterija u bolesnika s EN bila je manja premda su bili značajno stariji od ostalih bolesnika. Štoviše, u modelima multiple linearne regresije EN *per se* bila je najvažniji nezavisni prediktor povećane krutosti arterija tj. protektivni čimbenik.

Smanjena krutost velikih arterija udružena je s blažim stadijima AH kod bolesnika s EN liječenih hemodijalizom, potrebom za manjim brojem antihipertenziva, a što je napose važno, kasnijim nastankom AH u kliničkom tijeku KBB. Budući da je uz fiziološko kronološko starenje, tj. dob, visina AT jedan od bitnih čimbenika ubrzanog vaskularnog starenja, dobiveni rezultati mogu se na prvom mjestu objasniti javljanjem AH u kasnijim stadijima KBB u bolesnika s EN u usporedbi s bolesnicima bez EN što je ranije opisano u literaturi (148, 155). Niže vrijednosti AT, i možebitno niže vrijednosti serumskih fosfata kao posljedica tubulopatije vjerojatno već u preterminalnim stadijima KBB dovode do usporene progresije krutosti velikih arterija. Činjenica koja podupire ovu pretpostavku jest upravo sporiji tijek KBB što se jasno razabire iz naših rezultata jer su bolesnici s EN započimali liječenje hemodijalizom u starijoj životnoj dobi u usporedbi s drugim KBB bolesnicima. Taj podatak u skladu je s rezultatima drugih autora koji su također primjetili da bolesnici s EN počinju liječenje hemodijalizom stariji u odnosu na druge bolesnike s KBB (187, 200).

Brojna su istraživanja ukazala kako je krutost velikih arterija bitan čimbenik brzine progresije KBB prema terminalnom stadiju, a Ford i sur. su dokazali kako je krutost velikih arterija nezavisni čimbenik rizika progresije bubrežnog oštećenja već u stadiju 3 KBB (201). Renalna cirkulacija je jedinstvena kada se promatra prijenos oscilacija sistemskog AT budući da aferentna arteriola može postići relativno nizak kompenzatorni otpor što omogućava prijenos vrijednosti sistemskog AT, porast hidrostatskog tlaka u glomerulima i porasta glomerularne filtracijske frakcije. Zbog toga su glomeruli osjetljivi na oštećenja kako zbog apsolutno povišenih vrijednosti sistemskog AT tako i zbog oscilacija, tj. pulsabilnosti što je prisutno uz povećanu krutost velikih arterija. Kasniji nastanak AH u kliničkom tijeku EN primarno zbog tubulopatije i gubitka natrija usporava progresiju arterioskleroze što rezultira kasnijom pojavom krutosti velikih arterija, a usporena progresija krutosti određuje sporiju progresiju KBB do ESRD što se očituje kasnijom dobi započinjanja liječenja hemodijalizom kod bolesnika s EN i manjim KV pobolom i smrtnosti.

O tome koliko bi na usporenu progresiju krutosti velikih arterija i svim posljedicama mogle pridonositi

niže vrijednosti serumskih fosfata, također kao posljedica tubulopatije, i niže vrijednosti FGF 23, manji umnožak kalcija i fosfata možemo samo spekulirati jer takvi podaci ne postoje. Pored kasnijeg nastanka AH u kliničkom tijeku preterminalne KBB dobiveni rezultati o manjoj krutosti velikih arterija kod bolesnika s EN liječenih hemodijalizom mogu se dodatno objasniti i podacima da je u trenutku mjerenja, dakle za vrijeme liječenja hemodijalizom u bolesnika s EN bila postignuta bolja kontrola anemije, niže vrijednosti fosfata, umnoška CaxP i iPTH. U cijeloj skupini bolesnika na krutost arterija utjecali su upravo ti navedeni čimbenici, te korištenje vezača fosfora i veličina ultrafiltracije. No, u modelima multipe regresije EN je bila najvažniji nezavisni protektivni čimbenik što ukazuje na važnost kliničkog tijeka i prije početka liječenja hemodijalizom. Posljedično, a kao dodatna potvrda, u logističkoj regresiji bolesnici bez EN su imali značajno veći rizik (omjer šansi) razvitka krutosti velikih arterija od bolesnika s EN.

Ovi rezultati koji su dobiveni kod bolesnika s EN, a razlikuju se od podataka dobivenih kod drugih ESRD bolesnika su zanimljivi ne samo jer opisuju još jedno obilježje EN nego generalno ukazuju kolika je važnost kontrole AT, tj. održavanja vrijednosti AT što bliže optimalnim na progresiju KBB. Kontrola AT važna je u renoprotekciji što se dijelom može pripisati i učinku na smanjenu progresiju krutosti velikih arterija. Osim što utječe na progresiju KBB, krutost velikih arterija je važan prediktor KV bolesti i fatalnih KV incidenata u općoj populaciji, u hipertoničara i naročito izrazito u ESRD bolesnika (33, 92). Povećanje krutosti arterija je povezano sa starenjem, AH, dijabetesom, aterosklerozom, tjelesnom visinom, ITM, opsegom struka te ESRD (32, 78, 83, 95, 107, 125). Prediktivna vrijednost povećane krutosti arterija za nastanak KV incidenta je velika u ESRD bolesnika te se za svaki porast PWV za 1 m/s KV rizik povećava između 10-40% (101,125). Blacher i sur. su na 241 ESRD bolesniku kroz 72 mjeseca praćenja analizirali utjecaj krutosti velikih arterija na KV smrtnost (125). Od KV incidenata je umrlo 48 bolesnika, a glavni čimbenici rizika bili su dob i PWV. Za svaki porast PWV za 1 m/s, omjer šansi (OR) je bio 1,39. S druge strane, Covic i sur. su dokazali utjecaj povećane krutosti arterija na KV smrtnost samo u starijih bolesnika s više komorbiditeta (202). Mi smo tijekom praćenja od 25 mjeseci zamijetili kako je ukupna i KV smrtnost statistički značajno manja kod bolesnika s EN liječenih hemodijalizom nego u drugih ESRD. Sukladne rezultate smo dobili i kad smo analizirali ukupnu i KV smrtnost unazad 20 godina u tri endemska sela što je također u skladu s našom hipotezom koju smo ovim istraživanjem potvrdili tj. da bolesnici s EN imaju manju KV smrtnost čemu pridonosi usporeno vaskularno starenje, odnosno usporen porast krutosti velikih arterija.

Krutost arterija u bubrežnoj bolesti je multifaktorijalna, a velikim je dijelom posljedica kalcifikacija velikih arterija što je odraz loše kontrolirane homeostaze kalcija i fosfata (126, 128, 129, 203). Temmar i sur. su analizirali krutost velikih arterija u nekoliko skupina bolesnika u različitim stadijima KBB te su uočili ranu pojavnost krutosti velikih arterija i vaskularnih kalcifikacija (203). PWV i AIX, markeri krutosti arterija, su povećani kod snižene glomerularne filtracije bubrega u bolesnika s KBB. Mourad i sur. su na 1290 bolesnika s povišenim vrijednostima AT i serumskoga kreatinina analizirali krutost velikih

arterija te ustanovili povezanost povećane krutosti velikih arterija sa sniženim klirensom kreatinina u bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom bolesti što su protumačili djelovanjem bubrežnih promjena ne samo na male, već i na velike arterije neovisno o dobi, AT i standardnim faktorima rizika (134). Neke studije su pokazale kako je krutost velikih arterija prisutna već u ranim stadijima KBB. Vlachopoulos i sur. su u svojim rezultatima pokazali jaku prognostičku važnost aortnog PWV u mlađih ESRD bolesnika (101). Sve te studije ukazuju kako u KBB postoji ubrzano vaskularno starenje, te kako su njeni biljezi, primarno PWV, povećani već u ranim stadijima KBB i pridonose progresiji KBB i povećanom KV riziku. Glavni čimbenik progresije krutosti velikih krvnih žila su osim biološkog starenja, visina AT i težina AH. Ta dva faktora su važni kod bolesnika u preterminalnoj KBB, ali i kod bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom. U našem istraživanju bolesnici s EN su imali značajno niže vrijednosti PWV u odnosu na bolesnike bez EN na početku i na kraju perioda praćenja od 25 mjeseci, premda su bili kronološki značajno stariji od ostalih ESRD bolesnika i kao što je već naznačeno u kasnijoj životnoj dobi počimali su liječenje dijalizom. Čukuranović i suradnici su usporedili 143 bolesnika s EN na dijalizi i kontrolnu ESRD skupinu od 117 bolesnika (187). Kao u našoj skupini bolesnici s EN su i u tom istraživanju značajno kasnije započimali dijalizu, srednja dob je bila 72,5 godine. U bolesnika s EN, zbog nižih vrijednosti AT, vjerojatno nižih fosfata i smanjenjih kalcifikacija medije dolazi do sporije progresije krutosti velikih arterija i bubrežna bolest sporije napreduje do terminalnih stadija što je sukladno rezultatima Forda i sur. (201). U istraživanju Chunga i sur. je analizirana krutost velikih arterija u skupini KBB, hemodijaliziranih bolesnika i bolesnika na peritonejskoj dijalizi (204). Vrijednosti krutosti velikih arterija nisu bile u odnosu s duljinom trajanja dijalize niti s trajanjem KBB. Fortier i sur. su s druge strane pronašli značajnu povezanost krutosti velikih arterija s dobi i trajanjem dijalize kao snažnim faktorima rizika u povećanoj KV smrtnosti ESRD bolesnika (205). Iste rezultate i povezanost dobi i trajanja dijalize s povećanom krutosti arterija su opisali Hogas i sur. (206). Dob je jedan od najvažnijih faktora koji dovode do porasta krutosti arterija. Velike elastične arterije postaju kruće s dobi dva do tri puta češće nego periferne mišićne arterije (107). Krutost arterija s godinama napreduje postupno, godišnje za 0,1 m/s. U istraživanju Mitchella i sur. na 521 zdravom ispitaniku iz *Framingham Heart* studije pokazano je postupno povećanje krutosti velikih arterija s dobi neovisno o drugim faktorima rizika (106). Kod KBB bolesnika dob pojačano djeluje na krutost arterija. Promjene na velikim krvnim žilama su vidljive kod ESRD bolesnika već u četvrtom desetljeću života, a ako su od djetinjstva na dijalizi još i ranije (207). U istraživanju Tholena i sur. analizirana je krutost arterija u 70 KBB bolesnika kroz 12 mjeseci (208). Godišnja progresija PWV je bila 1 m/s, dakle 10 puta brže nego u općoj populaciji, uz izrazito povećan ukupni KV rizik. Neka istraživanja su pokazala suprotno. AlGhatrif i sur. su analizirali stopu porasta PWV prema dobi te su pronašli razliku među spolovima, iznad 50 godina starosti je stopa porasta PWV bila značajnija u muškaraca (209). Torraca i sur. su promatrali varijacije PWV i mortaliteta u ESRD bolesnika te nisu pronašli korelaciju dobi i dijabetesa s vrijednostima PWV što je sukladno i našim

rezultatima o izostanku povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN (210). Matsumae i sur. su analizirali razlike PWV u dijaliziranih bolesnika sa i bez dijabetesa te također kod dijabetičara nisu pronašli povezanost dobi i PWV (211). Isto tako, Mackey i sur. su promatrali korelacije krutosti velikih arterija u starijih ispitanika te nisu pronašli povezanost dobi i povećane krutosti velikih arterija u toj skupini ispitanika što su objasnili malim rasponom dobi uključenih ispitanika (212) što je posve u skladu s našim rezultatima izostanka povezanosti PWV i dobi u bolesnika s EN zbog uskog raspona dobi u odnosu na skupinu bez EN gdje smo uočili povezanost PWV s dobi i gdje je raspon dobi bio širi. U našoj skupini bolesnika liječenih hemodijalizom univarijantnom analizom PWV u bolesnika s EN nije korelirao s dobi na početku istraživanja i na kraju praćenja, za razliku od bolesnika bez EN gdje je bio prisutan pozitivan trend. Moguća objašnjenja već su raspravljena (starija dob, uski raspon dobi, mali broj ispitanika), ali za detaljnu analizu i konačnu interpretaciju utjecaja dobi na krutost velikih arterija u bolesnika s EN potrebno je analizirati PWV u duljem kontrolnom vremenskom intervalu i većom raspodjelom dobi ispitanika što je i u planu nastavka ovog istraživanja.

Osim kliničkog tijeka gdje vrijednosti sistemskog AT, dob i sama narav bolesti kod naših bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom na krutost velikih arterija u ovoj fazi liječenja može utjecati čitav niz čimbenika. U hemodijaliziranih bolesnika smanjena ostatna diureza i prisutnost AV fistule dovode do kroničnog volumnog preopterećenja što može dovesti do dijastoličke disfunkcije i smanjene koronarne perfuzije (213). ESRD bolesnici zadržavaju tekućinu kao i bolesnici sa zatajenjem srca uz slično visok KV mortalitet (213). S druge strane, pozitivan utjecaj sniženja volumena može biti poništen aktivacijom vazokonstriktornih elemenata kao što su renin-angiotenzinski sustav, povećana aktivnost simpatikusa i lučenje antidiuretskog hormona što dovodi do začaranog kruga i pogoršanja KV funkcije (214, 215, 216). Kalantar-Zadeh i sur. su kroz dvije godine na više od 34000 bolesnika u SAD analizirali utjecaj prekomjerne hidracije ESRD bolesnika na krutost velikih arterija (217). Bolesnici koji su donosili više tekućine u interdijaliznom intervalu su imali značajno veću ukupnu i KV smrtnost. U istraživanju Tycho Vuurmansa i sur. ultrafiltracija u kombinaciji s ACE inhibitorima je dovela do značajnog sniženja PWV što je objašnjeno akutnom inhibicijom aktivnosti angiotenzina II (214). S druge strane, postoje radovi u kojima se ne opisuje značajno sniženje PWV nakon dijalize s ultrafiltracijom (218, 219). U istraživanju Othmane i sur. mjerena je krutost velikih arterija u 98 ESRD bolesnika prije i nakon hemodijalize (220). Rezultati su pokazali snažniju prognostičku važnost PWV i amplifikacije tlaka pulsa za buduće KV incidente i smrtnost izmjerenih prije nego nakon hemodijalize iako su i mjerenja nakon hemodijalize imala određenu prognostičku značajnost. Isto tako, neki bolesnici koji su u kroničnom programu hemodijalize ne uspijevaju sniziti prekomjerni volumen tekućine te zapravo ostaju kronično preopterećeni tekućinom, ne postižu adekvatnu dozu dijalize niti kontrolu AT te imaju manju rastezljivost velikih arterija zbog kronične opterećenosti volumenom. Utjecaj ultrafiltracije na krutost velikih arterija ovisi vjerojatno o skupini bolesnika kod koje je povezanost analizirana, o pridruženom pobolu, ali i ukupnoj

kvaliteti dijalize. Kada smo u ovom radu analizirali podatke cijele skupine bolesnika ultrafiltracija je bila značajno negativno povezana s biljezima krutosti velikih arterija što se i očekuje jer se tim načinom bolesnici rasterećuju suviška volumena što za posljedicu ima između ostaloga manju krutost velikih krvnih žila. U našem istraživanju uočili smo značajnu razliku između dvije skupine u primjeni ultrafiltracije na početku istraživanja te na kraju praćenja što nameće ideju da postoji razlika u "donošenju" viška tekućine između dvije podskupine. Malo je vjerojatno da se to može objasniti razlikama u navikama i lošijoj discipliniranosti ne-endemskih bolesnika jer obje skupine pripadaju istom kulturnom i civilizacijskom krugu bez značajne razlike u edukaciji ili socioekonomskom rangju. Potreba za ultrafiltracijom procjenjena je na temelju kliničke slike, a ne na temelju preciznijih mjerenja. To je jedan od mogućih nedostataka istraživanja, ali rad je rađen u kliničkim uvjetima u bolnicama koje ne raspolažu drugim mogućnostima. Vrlo je vjerojatno da je ultrafiltracija češće primjenjivana kod bolesnika bez EN zbog veće učestalosti kroničnog srčanog zatajenja u toj skupini. To se razabire i po potrebi češćeg propisivanja diuretika Henleove petlje, a i po tome što je kardijalna dekompenzacija bila češći uzrok smrti u skupini bez EN nego u EN bolesnika (37,8% vs.17,8%). Prema rezultatima Chirinoso i suradnika na 2602 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti povećana krutost velikih arterija je nezavisni prediktor kardijalne dekompenzacije što je sukladno našim rezultatima da je kardijalna dekompenzacija češća u bolesnika bez EN koji imaju veće vrijednosti PWV. Dakle, povećana krutost velikih krvnih žila u bolesnika bez EN, koja počinje vjerojatno već u predijalitičkim fazama, a dokazano je prisutna za vrijeme dijalize, nezavisni je čimbenik povećane učestalosti kroničnog srčanog zatajenja koje je indikacija, na temelju kliničke prosudbe, za češćom primjenom ultrafiltracije. Češće korištenje ultrafiltracije rezultira manjom krutosti arterija, ali vjerojatno više nema implikacija na miokard gdje su promjene zbog dugotrajnog trajanja bolesti postale ireverzibilne. Zbirno, negativna povezanost ultrafiltracije s PWV ukazuje na adekvatnost primjenjene terapije i dugoročni učinak na krutost velikih arterija.

Dugotrajna izloženost povećanim koncentracijama serumskoga kalcija i fosfata je važan prediktor smrtnosti u KBB bolesnika (131, 132, 140). Postoji snažna povezanost između vrijednosti kalcija, fosfata i njihovog umnoška te nastanka arterioskleroze i povećane krutosti velikih arterija u ESRD bolesnika (137, 142). Arterioskleroza s kalcifikacijama medije krvnih žila, a ne ateroskleroza, je glavni razlog povećanog rizika od KV bolesti u toj skupini bolesnika što se odražava i u promjenama oblika KV smrtnosti koja od infarkta miokarda u ranijim stadijima prelazi u srčano zatajenje i iznenadnu smrt u uznapredovalim stadijima KBB. U istraživanju Huanga i sur. na 707 bolesnika na hemodijalizi je pokazana povezanost povišenih vrijednosti fosfata s višim sistoličkim AT prije dijalize, svaki 1 mg/dL viših vrijednosti fosfata je dovodio do porasta sistoličkog AT za 1,77 mmHg (142). Povećanje krutosti velikih arterija dovodi do porasta sistoličkoga i pada dijastoličkoga AT te time do porasta tlaka pulsa što značajno doprinosi smrtnosti u toj skupini bolesnika (221). Promjene na krvnim žilama djelovanjem povećane koncentracije fosfata se očituje fenotipskim promjenama u glatkim mišićnim stanicama stijenki

krvnih žila (203, 211). Marchais i sur. su analizirali bolesnike na hemodijalizi s hiperfosfatemijom koji su imali povišene vrijednosti dijastoličkog AT te srednje vrijednosti AT (211). Ashkar i sur. su opisali pozitivnu korelaciju između umnoška kalcij-fosfat te srednjeg brahijalnog AT u 54 bolesnika na hemodijalizi kroz period od šest mjeseci (222). Nisu našli povezanost umnoška kalcij-fosfat s tlakom pulsa. Block i sur. su pronašli povezanost povišenih vrijednosti fosfata, umnoška kalcij-fosfat te iPTH s KV smrtnosti no bez jasne povezanosti s povišenim vrijednostima kalcija (223). Ta povezanost je bila još snažnija kod bolesnika koji su dulje od jedne godine bili liječeni hemodijalizom. Vezači fosfata reguliraju vrijednosti fosfata no istovremeno doza lijeka ima važnu ulogu u KV smrtnosti ESRD bolesnika (137). U istraživanju Londona i sur. je nađena nezavisna povezanost doze vezača fosfata i veće krutosti velikih arterija, posebno u onih bolesnika s adinamičnim kostima (137). U našoj cijeloj skupini vezači fosfora su jednako kao i ultrafiltracija bili značajno negativno povezani s krutosti velikih arterija. Bolesnici s EN su imali niže vrijednosti serumskih fosfata, umnoška kalcij-fosfat te niži iPTH na početku istraživanja, a niže fosfate, kalcij, umnožak kalcij-fosfat te iPTH na kraju praćenja čime se dijelom mogu objasniti niže vrijednosti krutosti velikih arterija u odnosu na bolesnike bez EN. Nije bilo razlika između dviju skupina bolesnika u dozama kalcijevog karbonata, sevelamera i vitamina D. U multilinearom regresijskom modelu i sevelamer je bio negativno povezan s PWV. Taj rezultat je u skladu sa studijama koje su istraživale povezanost uzimanja sevelamera i krutosti velikih arterija, a upravo zbog rezultata tih studija mi smo sevelamer, kao što je već ranije pojašnjeno, analizirali izdvojeno od ostalih vezača fosfata. Othmane i sur. su u svom istraživanju pokazali pozitivan učinak sevelamera na sniženje krutosti velikih arterija što je sukladno našim rezultatima (224). Iimori i sur. su našli povezanost uzimanja sevelamera, u odnosu na kontrolnu skupinu, i viših vrijednosti HDL-a te nižih vrijednosti PWV (225).

Već je navedeno kako niže koncentracije fosfata u ranijim stadijima KBB mogu biti vezane uz obilježje EN, tj. tubulopatiju. U nekoliko istraživanja opisan je mogući rani toksični učinak aristolohične kiseline na oštećenje proksimalnog tubula (195, 197, 198). U 18 bolesnika s EN praćenih kroz 15 godina ustanovljeno je rano oštećenje proksimalnog tubula što je postupno dovelo do pojave glukozurije i aminoacidurije uz postupnu progresiju u 6 bolesnika do ESRD (226). U našem istraživanju u linearnim regresijskim modelima umnožak kalcija i fosfata bio je pozitivno povezan s PWV što je u skladu s ranije navedenim istraživanjima.

Anemija je još jedan od faktora KV rizika i povećanog mortaliteta bolesnika na hemodijalizi (227, 228). Velike intervencijske studije i meta analize su pokazale povećan rizik smrti u bolesnika na dijalizi kada se stimulatorima eritropoeze hemoglobin normalizirao (229, 230, 231, 232). Brookhart i sur. su analizirali 269 717 bolesnika s nižim vrijednostima hematokrita koji su trebali veće doze eritropoetina i željeza što je snižavalo rizik smrtnosti no i dalje je ta skupina imala najveću stopu smrtnosti (227).

Dilatacija i hipertrofija stijenke velikih arterija u dijaliziranih bolesnika je dugo opisivana kao posljedica volumnog opterećenja i kronično povećanog protoka krvi u sklopu anemije (229). U jednom radu

smanjena viskoznost krvi i posljedično manji stres na stijenu arterija kod anemije bili su povezani s povećanom krutosti velikih arterija (233). Weber i sur. nisu uspjeli pronaći vezu između prisutne anemije i krutosti arterija u 46 ESRD i KBB bolesnika nakon 6 mjeseci praćenja vjerojatno zbog malog broja ispitanika, heterogenosti skupine koju su činili KBB bolesnici, hemodijalizirani i bolesnici na peritonejskoj dijalizi (234). Schwarz i sur. su u 75 hemodijaliziranih bolesnika opisali značajnu no negativnu korelaciju PWV s koncentracijama hemoglobina (235). Pri nižim vrijednostima hemoglobina PWV je rastao. Sapojnikov i sur. koji su u predijaliziranih bolesnika našli povezanost između viših doza eritropoetina i niže krutosti arterija (233). Suprotne rezultate u sličnoj skupini ispitanika su pronašli Briet i sur. u čijem radu je opisana povezanost primjene eritropoetina i promjena endotelne funkcije arterija (236). Smrtnost ESRD bolesnika je bila veća u skupini rezistentnoj na primjenu eritropoetina u istraživanju Okazakija i sur. dok je prema istraživanju Santosa i sur. primjena viših doza eritropoetina povezana s većim rizikom smrtnosti (237, 228). U bolesnika s EN su bile prisutne više vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita sa statistički granično višim tjednim dozama eritropoetina u odnosu na bolesnike bez EN na početku istraživanja dok na kraju praćenja te razlike nisu bile prisutne. U sva tri linearna regresijska modela nije nađena povezanost hematokrita niti tjedne doze eritropoetina s biljezima krutosti velikih arterija vrlo vjerojatno zbog toga što su u obje skupine bolesnika parametri crvene krvne slike bili adekvatno regulirani.

Nekoliko istraživanja je pokazalo kako je pulsni val pouzdan prognostički marker i čimbenik KV bolesti i smrtnosti u ESRD bolesnika (20, 130, 238, 239). Tlak pulsa može se promatrati kao pokazatelj veličine arterioskleroze i krutosti velikih provodnih arterija (239). Iako nije bilo razlika u brahijalnom sistoličkom, dijastoličkom i srednjem AT između dviju skupina bolesnika, važnost bolje tj. održanije amplifikacije tlaka pulsa u bolesnika s EN sukladno je rezultatima koji pokazuju kako je nestanak amplifikacije nezavisan prediktor KV mortaliteta i fatalnih KV incidenata (240). Tlak pulsa se povećava putujući od aorte prema perifernim arterijama. Amplifikacija tlaka pulsa se odnosi na razlike između perifernog i centralnog tlaka pulsa. Modulirana je krvnim žilama posebno krutošću velikih arterija, perifernim otporom, promjerom arterija i odbijanjem pulsog vala te frekvencijom srca (241, 242). Sve promjene tlaka pulsa, amplifikacije tlaka pulsa i krutosti velikih arterija se puno češće viđaju u starijih bolesnika s krućim žilama i izoliranom sistoličkom hipertenzijom što je dodatno pojačano kalcifikacijama žila kod ESRD bolesnika (242). Tako su Othmane i sur. kod 98 bolesnika na hemodijalizi analizirali utjecaj povećane amplifikacije tlaka pulsa te su uočili značajnu povezanost PWV i amplifikacije tlaka pulsa s povećanom KV smrtnosti (220). U istraživanju Safara i sur. je u ESRD bolesnika analiziran utjecaj tlaka pulsa na ukupni KV rizik i smrtnost (242). Rezultati su pokazali važnost određivanja tlaka pulsa te snažnu povezanost gubitka amplifikacije tlaka pulsa i budućih fatalnih KV incidenata, ukupne i KV smrtnosti što ne čudi jer su amplifikacija tlaka pulsa i PWV biljezi povećane krutosti velikih arterija. I u našem istraživanju omjer tlaka pulsa manji je na račun većeg centralnog, a ne manjeg brahijalnog tlaka pulsa.

Niži centralni tlak pulsa u bolesnika s EN objašnjenje je održanije amplifikacije tlaka pulsa, a što je ponovo posljedica manje krutosti velikih krvnih žila. Štoviše, budući da su bolesnici s EN bili značajno stariji očekivali bismo da bude suprotno, jer se fenomen amplifikacije gubi starenjem. I taj podatak govori u prilog da je vaskularno starenje u bolesnika s EN sporije nego u bolesnika s drugim uzrocima ESRD.

Premda nismo uočili razlike u srednjim vrijednostima brahijalnog AT između EN i ne-EN skupina bolesnika, važno je napomenuti da je kod bolesnika s EN, AT bio reguliran sa značajno manjim brojem antihipertenziva te su češće bili na monoterapiji. Bolesnici bez EN su značajno češće bili na terapiji beta-blokatorima (zbog toga su imali sporiju srčanu frekvenciju) i diureticima Henleove petlje (vjerojatno zbog veće učestalosti kroničnog srčanog zatajenja), dok nije bio značajnih razlika u terapiji ACE inhibitorima, ARB-ovima i blokatorima kalcijevih kanala što je važno u interpretaciji naših rezultata budući da su istraživanja pokazala pozitivno djelovanje dugoročne upotrebe ARB-ova, ACE inhibitora, antagonista aldosterona i blokatora kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa na strukturalne promjene krvnih žila preko relaksacije srednje velikih i malih arterija i arteriola (što se može uočiti i nižim vrijednostima AIX zbog smanjenja perifernog otpora), te povoljnog djelovanja na krutost arterija (243, 244, 245). Nasuprot tome diuretici snižavaju AT, ali ipak nemaju utjecaj na krutost velikih arterija (245). Beta-blokatori (moguća iznimka su novi vazodilatirajući beta blokatori kao npr. nebivolol) utječu na krutost arterija samo neizravno, preko istodobnog sniženja AT, no povisuju AIX, jer usporavanjem i produljivanjem sistoličkog izbacivanja krvi reflektirani pulsni val vraća se u sistoli (246). U *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) studiji kombinacija blokatora kalcijevih kanala i ACE inhibitora snizila je sistolički AT u aorti i AIX značajno više nego kombinacija beta blokatora i diuretika (244).

U multiploj logističkoj regresijskoj analizi bolesnici bez EN su imali puno veće izgleda za patološki nalaz oba markera krutosti velikih arterija, PWV i AIX, u odnosu na bolesnike s EN. EN je bila naj snažniji prediktor nižih vrijednosti PWV u sva tri modela.

Bolesnici s EN su imali značajno nižu KV smrtnost u odnosu na bolesnike bez EN te dulje srednje vrijeme preživljenja. Između dviju skupina ispitanika razlika u ukupnoj smrtnosti je postala značajna nakon prilagodbe za multiple faktore rizika. Krutost velikih arterija, tj. njen najvažniji biljeg PWV, bili su glavni nezavisni faktor rizika KV smrtnosti u našoj skupini ispitanika što se posve uklapa u većinu do sada publiciranih radova ne samo u KBB. U istraživanju Verbeke i sur. (247) je analiziran utjecaj PWV na KV smrtnost u 1084 dijaliziranih bolesnika te su rezultati analize povezanosti tercila PWV s KV smrtnosti slični s dobivenim rezultatima u našem istraživanju u cijeloj te u skupini bolesnika bez EN. Slabija povezanost PWV s KV smrtnosti u EN skupini može se objasniti činjenicom da je 85% bolesnika s EN umrlo od ne-KV uzroka smrti u odnosu na 65% bolesnika bez EN. Svi ti ne-KV uzroci smrti (sepsa, infekcije, tumori) nisu značajno povezani s krutosti velikih krvnih žila.

U ovom istraživanju su analizirani trendovi krutosti arterija kroz vremenski period te je otkrivena značajno veća ukupna i KV smrtnost u bolesnika s višim vrijednostima PWV. U velikom sistematskom

osvrtnu i meta-analizi, Vlachopoulos i sur. nisu pronašli značajan odnos između prediktivnosti visokog PWV i trajanja praćenja, a što je zanimljivo i opet sukladno našim rezultatima nisu našli niti značajan odnos između dobi i prediktivne uloge PWV (101).

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Uključeni su samo bolesnici u terminalnom stadiju koji su liječeni hemodijalizom tako da nema podataka o krutosti velikih arterija u bolesnika s EN u ranijim stadijima KBB, ali to niti nije bilo niti planiramo samim dizajnom i ciljevima ove studije. U planu je provesti i ta mjerenja, no zbog postupnog pada prevalencije EN, i to napose početnih stadija bolesti što je posljedica prestanka izloženosti etiološkom okolišnom čimbeniku tj. aristolohičnoj kiselini, bit će vrlo teško oformiti dovoljno veliku skupinu ispitanika.

U ovom radu uključeni su bolesnici s EN iz dva endemska žarišta – hrvatskoga i bosanskog. Svakako bi bilo zanimljivo analizirati i bolesnike iz drugih endemskih centara.

Nije korišten KMAT uređaj kojim bi bilo moguće odrediti utjecaj cirkadijanih vrijednosti AT na markere krutosti velikih arterija.

Koristili smo uređaj Arteriograf TensioMed koji je validiran u različitim studijama u odnosu na druge neinvazivne uređaje (115, 116, 117). Iako je Arteriograf validiran uređaj za procjenu krutosti velikih arterija on je validiran samo u istraživanjima na zdravoj populaciji te u bolesnika s dugotrajnom AH čije smo referentne vrijednosti i koristili. Nema podataka s bolesnicima s KBB, te još uvijek ne postoje prospektivne kliničke studije.

Sumarno, ovo je prvo istraživanje koje je pokazalo kako je krutost velikih arterija manja u bolesnika s EN na hemodijalizi u odnosu na bolesnika bez EN premda su bolesnici s EN bili kronološki značajno stariji. Rezultati ukazuju na važnost dobre kontrole AH u ranim stadijima KBB, a potvrđuju kako je krutost velikih arterija povezana s povećanim KV rizikom te značajno nižom KV smrtnosti u bolesnika s EN. Mjerenje krutosti velikih arterija danas bi trebao postati sastavni dio dijagnostičkog algoritma visokorizičnih bolesnika kao što su KBB bolesnici. Dobiveni rezultati potiču na nastavku prospektivnog istraživanja s bolesnicima iz drugih endemskih žarišta. Također potiču i na razmišljanje o planiranju slične studije u skupinama bolesnika s drugim nefropatijama gdje u početnim stadijima KBB postoji gubitak natrija.

ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem potvrdili smo hipotezu da je krutost velikih arterija manja u bolesnika s endemskom nefropatijom u odnosu na bolesnike s drugim uzrocima terminalnog bubrežnog zatajenja liječenih kroničnom hemodijalizom što je bitan čimbenik sporijeg tijeka kronične bubrežne bolesti i manjeg kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u tih bolesnika.

1. Bolesnici s endemskom nefropatijom u usporedbi s drugim bubrežnim bolesnicima liječenih kroničnom dijalizom imaju značajno sporiju brzinu pulsno vala kao mjeru krutosti velikih arterija usprkos tome što su kronološki značajno stariji.
U modelima linearne regresije dijagnoza endemske nefropatije *per se* je bila naj snažniji prediktor sporije brzine pulsno vala.
Ti rezultati dobiveni su na početku i na kraju perioda praćenja.
2. Udio bolesnika s patološkim vrijednostima brzine pulsno vala je značajno manji u skupini bolesnika s endemskom nefropatijom i ta razlika je prisutna u svim dobnim dekadama.
3. Bolesnici s endemskom nefropatijom počeli su liječenje kroničnom hemodijalizom u značajno starijoj kronološkoj dobi od ostalih kroničnih bubrežnih bolesnika.
4. U skupini bolesnika s endemskom nefropatijom arterijska hipertenzija javlja se u kasnijoj fazi kronične bubrežne bolesti i u starijoj dobi što je važan faktor manje krutosti velikih arterija i sporijeg biološkog starenja velikih krvnih žila.
5. U skupini bolesnika s endemskom nefropatijom liječenih kroničnom hemodijalizom arterijska hipertenzija je u odnosu na druge kronične bubrežne bolesnike kontrolirana s manjim brojem antihipertenziva i češće monoterapijom.
6. Nije bilo razlika u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog brahijalno izmjerene arterijskoga tlaka, kao niti srednjeg arterijskog tlaka i tlaka pulsa između bolesnika s endemskom nefropatijom i bolesnika s drugim uzrocima terminalnog bubrežnog zatajenja uz ponovnu napomenu da je takav rezultat u bolesnika s endemskom nefropatijom postignut s manjim brojem antihipertenziva.
7. Kardiovaskularni mortalitet je značajno manji u bolesnika s endemskom nefropatijom u odnosu na druge kronične bubrežne bolesnike.
8. Vrijeme preživljavanja na kroničnoj hemodijalizi značajno je dulje u skupini bolesnika s endemskom nefropatijom u usporedbi s drugim kroničnim bubrežnim bolesnicima, a smanjena krutost velikih arterija je bitan faktor takvog kliničkog tijeka.
9. Krutost velikih arterija, tj. brzina pulsno vala nezavisni je čimbenik kardiovaskularnoga mortaliteta u obje skupine.

7. SAŽETAK

Bolesnici s terminalnim bubrežnim zatajenjem najčešće umiru od kardiovaskularnih (KV) bolesti što je prema do sada objavljenim studijama velikim dijelom povezano s povećanom krutosti velikih arterija (KVA). Na KVA osim dobi najsnažnije utječe visina arterijskog tlaka (AT), a u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) bitan čimbenik je i regulacija homeostaze fosfata i kalcija. Endemska (Balkanska) nefropatija (EN) je kronična tubulointersticijska nefropatija čije obilježje su normalne vrijednosti AT u ranim stadijima KBB i pojava arterijske hipertenzije (AH) tek u završnim stadijima, pa se može pretpostaviti da je u tih bolesnika utjecaj AT na nastanak KVA manji nego u drugih KBB. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati je li KVA manja u bolesnika s EN u usporedbi s drugim terminalnim KBB bolesnicima liječenih hemodijalizom, te koji čimbenici su pozitivni, a koji negativni prediktori za nastanak KVA. U istraživanje je uključeno 186 bolesnika (90 EN i 96 ne-EN) te je nakon 25 mjeseci učinjeno kontrolno mjerenje na 97 preživjelih ispitanika liječenih kroničnom hemodijalizom iz tri dijalička centra u Hrvatskoj i Bosni i Hercegovini. Dobiveni rezultati potvrđuju hipotezu da je KVA manja u bolesnika s EN. U bolesnika s EN učestalost AH je bila manja i ti su bolesnici trebali manji broj antihipertenziva za postizanje kontrole AT. Bolesnici s EN imali su značajno niže vrijednosti serumskih fosfata, umnoška kalcija i fosfora, i parathormona. Svi ti čimbenici bili su prediktori KVA, ali u tri modela linearne regresije EN je bila najsnažniji i to negativni prediktor. U logističkoj regresiji omjer izgleda za nastanak KVA bio je statistički značajno veći za bolesnike bez EN. Bolesnici s EN bili su značajno stariji kada su počimali liječenjem dijalizom što ukazuje na sporiju progresiju KBB, a imali su značajno nižu ukupnu i KV smrtnost nakon 25 mjeseci praćenja.

EN je nezavisni prediktor manje KVA koja se sporije razvija u ovih bolesnika zbog nižih vrijednosti AT i blaže AH već u preterminalnim stadijima te boljoj kontroli AH tijekom liječenja dijalizom, a dodatno u vrijeme hemodijalize i boljoj kontroli kalcija i fosfata što za posljedicu ima sporiju progresiju bubrežne bolesti i manji KV mortalitet.

Ključne riječi: krutost velikih arterija, endemska nefropatija, nefropatija aristolohične kiseline, arterijska hipertenzija, terminalno bubrežno zatajenje, hemodijaliza

8. SUMMARY

Large-artery stiffness in end-stage Endemic nephropathy

Cardiovascular (CV) diseases are the most frequent cause of death in patients with end-stage-renal-disease (ESRD). Increased arteries stiffness (AS) was found to be independent risk factor. In general population AS is determined by age and blood pressure (BP). In patients with chronic renal disease (CKD) it is influenced additionally with derangements in phosphate and calcium homeostasis. Endemic (Balkan) nephropathy (EN) is a chronic tubulointerstitial nephropathy characterized by normal BP values in early stages of CKD and hypertension (HT) appears in advanced CKD stages. Obviously, BP in EN has less impact on AS than in other CKD. The aim of this study was to analyze whether AS is lower in EN patients compared to patients with other ESRD undergoing chronic hemodialysis. In this study, 186 patients were included (90 EN, 96 non-EN) from three dialysis centers in Croatia and Bosnia and Herzegovina. After 25 months, control measurements were taken on 97 survived patients still treated with chronic hemodialysis. The obtained results confirmed the hypothesis that AS is lower in patients with EN. Prevalence of hypertension was lower in EN patients and they required less antihypertensives. Patients with EN had significantly lower serum phosphate levels, calcium x phosphate, and parathormone. All these factors were predictors of AS, but in three models of linear regression EN was the strongest negative predictor for AS. In logistic regression the ratio of AS was statistically significantly higher in patients without EN. The patients with EN were significantly older when they started their dialysis treatment, which indicates the slower progression of CKD. These patients had significantly lower CV mortality after 25 months of follow-up. Endemic nephropathy is an independent predictor of lower AS values. AS develops slower due to later onset of HT in predialytic course, lower BP values and milder HT and better control during dialysis treatment. In addition, they had better control of calcium and phosphates, which consequently causes slower progression of kidney disease and lower CV mortality.

Key words: arterial stiffness, Endemic nephropathy, aristolochic acid nephropathy, arterial hypertension, end-stage renal disease, hemodialysis

9. LITERATURA

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361(9369):1629-41.
2. WHO. Preventing chronic disease a vital investment. Geneva:World Health Organization, 2005.
3. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007;370(9589):720-2.
4. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: Overcoming impediments to prevention and control. *J Am Med Assoc* 2004;291:2616–2622.
5. The European Health Report 2005; Public health action for healthier children and populations. Geneva:WHO 2005.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
7. United States Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
8. <http://www.hdndt.org/>. Pristupljeno stranici 18.11.2014.
9. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 (Suppl. 9):19–25.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (Suppl. 5):S112–S119.
11. Foley RN, Murray AM, Li S i sur. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489–95.
12. Naschimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: A global perspective. *Blood Purif* 2002;20:454–458.
13. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G i sur. HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65(6):2380-9.
14. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356–362.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.
16. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G i sur. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353–362.

17. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T i sur. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327–335.
18. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16:118–127.
19. Bostom AG, Shemin D, Verhouf P i sur. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: a prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2554–2558.
20. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648–658.
21. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM i sur. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: the CHOICE study. *Circulation* 2002;106:2812–2818.
22. Levin A, Thompson CR, Ethier J i sur. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125–134.
23. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014–1021.
24. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51:1678–1695.
25. Amann K, Ritz E. Microvascular disease: The cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transpl* 2000;15:1493–1503.
26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938–942.
27. Levin NW, Hoenich NA. Consequences of hyperphosphatemia and elevated levels of the calcium-phosphorus product in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol & Hypertens* 2001;10:563–568.
28. Ganesh SK, Stack AG, Levin N, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca × PO₄ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–2138.
29. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994;94:1597–1604.
30. London GM, Marchais SJ, Safar ME i sur. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137–142.
31. Vrdoljak A, Vrkic TZ, Kos J i sur. Blood pressure measurement-do not sweat the small stuff and it is all small stuff?! Position paper of the Croatian national referral center for hypertension, center of excellence of the European Society of Hypertension. *Liječ Vjesn* 2014;136(1-2):33-43.
32. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. *Hypertension* 2010;55;9-14.

33. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH/ESC Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
34. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L i sur. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
35. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M i sur. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertension* 2014;64(6):1219-27.
36. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001;54:139-145.
37. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2566-2572.
38. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ i sur. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:1504-1509.
39. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
40. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ i sur. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991;139:1119-1129.
41. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-497.
42. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):932-43.
43. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003;57:195-202.
44. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis* 1996;123:169-79.
45. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L. Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. *Atherosclerosis* 1997;131:73-78.
46. Tokimitsu I, Kato H, Wachi H, Tajima S. Elastin synthesis is inhibited by angiotensin II but not by platelet-derived growth factor in arterial smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1994;1207:68-73.
47. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci* 1992;663:63-70.

48. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001;122:735–755.
49. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR i sur. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000;275:39027–39031.
50. Winlove CP, Parker KH, Avery NC, Bailey AJ. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia* 1996;39:1131–1139.
51. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004;39:249–254.
52. Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int* 1995;48:111–117.
53. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W i sur. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insights into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:228–237.
54. Stern D, Du YS, Fang YS, Marie SA. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1615–1625.
55. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:430–436.
56. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R i sur. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230–1239.
57. Brinkley TE, Nicklas BJ, Kanaya AM i sur. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults: the health, aging, and body composition study. *Hypertension* 2009;53(5):846-52.
58. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M i sur. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249–260.
59. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553–559.
60. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol* 1991;260:L207–L211.
61. d'Alessio P. Aging and the endothelium. *Exp Gerontol* 2004;39:165–171.
62. Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res* 2000;49:11–18.
63. Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 1997;93:519–525.

64. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP i sur. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141–1146.
65. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall Stiffness Suppresses Akt/eNOS and Cytoprotection in Pulse-Perfused Endothelium. *Hypertension* 2003;41:378–381.
66. Sharman JE, McEniery CM, Campbell R i sur. Nitric oxide does not significantly contribute to changes in pulse pressure amplification during light aerobic exercise. *Hypertension* 2008;51(4):856-61.
67. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dima I i sur. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 and aortic stiffness in healthy adults. *Int J Cardiol* 2007;122(3):232-8.
68. Dilmé JF, Bellmunt S, Camacho M i sur. Influence of cardiovascular risk factors on levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48(4):374-81.
69. Allal-Elasmi M, Zayani Y, Zidi W i sur. The measurement of circulating matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor and their association with inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome. *Clin Lab* 2014;60(6):951-6.
70. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002;106:2848–2853.
71. Blacher J, Amah G, Girerd X i sur. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1326–1334.
72. Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 2001;37:1444–1449.
73. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:35–41.
74. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension* 2004;44:22–24.
75. Gu JW, Anand V, Shek EW i sur. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1998;31:1083–1087.
76. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;46:269–276.
77. Partovian C, Benetos A, Pommies JP, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *Am J Physiol* 1998;274:H1423–H1428.
78. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM i sur. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;38:429–433.

79. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B i sur. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400–1404.
80. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995;91:1432–1443.
81. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2021–2026.
82. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D i sur. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238–1244.
83. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R i sur. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230–1239.
84. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R i sur. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2014;25:1-7.
85. Blann AD, Kuzniatsova N, Lip GY. Inflammation does not influence arterial stiffness and pulse-wave velocity in patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 2013;27(10):629-34.
86. Langrish JP, Mills NL, Bath LE i sur. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53(5):805-11.
87. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82(4):388-400.
88. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens* 2004;26(7-8):689-99.
89. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-13.
90. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S30-3.
91. van Varik BJ, Rennenberg RJ, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet* 2012;3:290
92. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *EJH, Blood Press* 2014;23(1):3-16.
93. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR i sur. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcomes than does brachial pressure: the Strong Heart study. *Hypertension* 2007;50:197-203.

94. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20(Suppl 12):S45-50.
95. London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Metivier F. Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans. *J Hypertens* 1992;10(Suppl 6):S93-S95.
96. Lieber A, Millasseau S, Bourhis L i sur. Aortic wave reflection in women and men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(1):H236-42.
97. Kohara K, Ochi M, Okada Y i sur. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis* 2014;235(2):424-9.
98. Cörtük M, Akyol S, Baykan AO i sur. Aortic stiffness increases in proportion to the severity of apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J* 2014. Epub ahead of print.
99. Verwoert GC, Franco OH, Hoeks AP i sur. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2014;32(8):1606-12.
100. Whelton SP, Blaha MJ. Response to importance of pressure pulse amplification in the association of resting heart rate and arterial stiffness. *Hypertension* 2013;62(6):e47.
101. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1318-27.
102. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
103. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasani RS i sur. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-511.
104. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(12):2407-14.
105. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
106. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ i sur. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
107. Benetos A, Waeber B, Izzo J i sur. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1101-8.
108. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007;49:981-5.
109. Laurent S, Katsahian S, Fassot C i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.
110. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and stroke in hypertension: therapeutic implications for stroke prevention. *CNS Drugs* 2005;19(1):1-11.

111. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore longitudinal study of Aging. *Hypertension* 2008;51:99-104.
112. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM i sur. Pulse wave velocity - a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3527-32.
113. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redon J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003;41:646-50.
114. Laganović M, Lela IV, Premužić V, Karanović S, Vrdoljak A, Jelaković B. Obesity and systolic blood pressure in young adult men born small for gestational age. *Coll Antropol* 2013;37(3):755-60.
115. Baulmann J, Schillings U, Rickert S i sur. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008;26(3):523-8.
116. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008;26(10):2001-7.
117. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens* 2009;27:2186-91.
118. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res* 2014;37(11):999-1007.
119. Rossen NB, Laugesen E, Peters CD i sur,. Invasive validation of arteriograph estimates of central blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2014;27(5):674-9.
120. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z i sur. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28:2068–2075.
121. Vasan RS. Pathogenesis of elevated peripheral pulse pressure: some reflections and thinking forward. *Hypertension* 2008;51(1):33-6.
122. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;38(2):136-48.
123. Schneider A, Jardine AG, Schneider MP i sur. AURORA Study Group. Determinants of cardiovascular risk in haemodialysis patients: post hoc analyses of the AURORA study. *Am J Nephrol* 2013;37(2):144-51.
124. Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008;21(4):319-25.
125. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–2439.

126. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004;66:1315–1333.
127. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1161–1170.
128. Jono S, McKee MD, Murry CE i sur. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:e10–e17.
129. Blumentahl HT, Lansing AI, Wheeler PA. Calcification of the media of the lumen aorta and its relationship to intimal arteriosclerosis, aging and disease. *Am J Pathol* 1944;20:665–687.
130. Guérin AP, Pannier B, Métivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(6):635-41.
131. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN i sur. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
132. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007;72:792–796.
133. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:337–342.
134. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J i sur. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59(5):1834-41.
135. LeBoeuf A, Mac-Way F, Utescu MS i sur. Impact of dialysate calcium concentration on the progression of aortic stiffness in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3695-701.
136. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L i sur. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2010;119(3):111-21.
137. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1827-35.
138. Fortier C, Mac-Way F, De Serres SA i sur. Active vitamin D and accelerated progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal observational study. *Am J Hypertens* 2014;27(11):1346-54.
139. Charitaki E, Davenport A. Aortic pulse wave velocity in haemodialysis patients is associated with the prescription of active vitamin D analogues. *J Nephrol* 2014;27(4):431-7.
140. Shroff R. Phosphate is a vascular toxin. *Pediatr Nephrol* 2013;28(4):583-93.
141. Gonzalez-Parra E, Tuñón J, Egido J, Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? *Cardiovasc Pathol* 2012;21(5):372-81.
142. Huang CX, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Powe NR. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):321-31.

143. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2013;76; suppl 113.
144. Radovanović Z. Epidemiology and etiology of endemic nephropathy. In: Radovanović Z, Sindić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V (eds) *Endemic Nephropathy*. Belgrade, Serbia: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 2002;22–135.
145. Stefanović V, Radovanović Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:105–112.
146. Miletić-Medved M, Domijan A-M, Peraica M. Recent data on endemic nephropathy and related urothelial tumors in Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117/17:604–609.
147. Ceović S, Hrabar A, Radonić M. An etiological approach to Balkan endemic nephropathy based on the investigation of two genetically different populations. *Nephron* 1985;40(2):175–9.
148. Radonić M, Radošević Z. Clinical features of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992;30:189–192.
149. Čvorišćec D, Čeović S, Boršo G, Rukavina AS. Endemic nephropathy in Croatia. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:271–277.
150. Batuman V. Fifty years of Balkan endemic nephropathy. Daunting questions, elusive answers. *Kidney Int* 2006;69:644–646.
151. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Djukanović LJ. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:117–123.
152. Dimitrov PS, Simeonov VA, Stein AD. Balkan endemic nephropathy in Vratza, Bulgaria, 1964–1987: an epidemiologic analysis of population-based disease registers. *Eur J Epidemiol* 2001;17:847–853.
153. Miletić Medved M, Jelaković B, Bistrovic D, Leko N, Marić Z. Epidemiological characteristics of endemic nephropathy in Croatia in 2005. *Acta Med Croat* 2007;61:141–148.
154. Čeović S, Hrabar A, Radonić M i sur. Epidemiological and social medical characteristics of Balkan endemic nephropathy in Brod-Posavina focus of Brodska Posavina. *Med Vjes* 1988;20:53–57.
155. Stasević Z, Subarić-Gorgieva G, Krcmarević J, Stolić R, Trajković G. Results of kidney function measurement and blood pressure in population from endemic region of Vitina. *Med Pregl* 2008;61:400–403.
156. Arsenović A, Bukvić D, Trbojević S, Maretić I, Djukanović LJ. Detection of renal dysfunctions in family members of patients with Balkan endemic nephropathy. *Am J Nephrol* 2005;25:50–54.
157. Ferluga D, Hvala A, Vizjak A, Trnacević S, Halilbasić A. Renal function, protein excretion, and pathology of Balkan endemic nephropathy. III. Light and electron microscopic studies. *Kidney Int* 1991;34(Suppl 12):S57–67.

158. Jelaković B, Nikolić J, Radovanović Z i sur. Consensus statement on screening, diagnosis, classification and treatment of endemic (Balkan) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2020-2027.
159. Marković-Lipkovski J, Tulić C, Vuksanović A i sur. Morphology of Balkan endemic nephropathy: current state. *Clin Nephrol* 2012;77(1):25-31.
160. Maruzeni S, Nishijo M, Nakamura K i sur. Mortality and causes of deaths of inhabitants with renal dysfunction induced by cadmium exposure of the polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan; a 26-year follow-up. *Environ Health* 2014;13(1):18.
161. Radovanović Z. Aetiology of Balkan nephropathy: a reappraisal after 30 years. *Eur J Epidemiol* 1989;5(3):372-7.
162. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782–87.
163. Radovanović Z, Krajinović S. The Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors. *Arch Geschwulstforsch* 1979;49(5):444-7.
164. Long DT, Voice TC. Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. *Croat Med J* 2007;48(3):300-11.
165. Maharaj SV. Limitations and plausibility of the Pliocene lignite hypothesis in explaining the etiology of Balkan endemic nephropathy. *Int J Occup Environ Health* 2014;20(1):77-91.
166. Maksimović ZJ. Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1991;40(Suppl.34):S12-S14.
167. Toncheva D, Dimitrov T. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 1996;72(4):564-9.
168. Toncheva DI, Gergov TD, Tzoneva MT, Bouchakliev ZP. Spontaneous and induced chromosome aberrations in Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1991; 40(Suppl.34):S97-S101.
169. Gluhovschi G, Modalca M, Mărgineanu F i sur. Epidemiological data regarding Balkan endemic nephropathy in relationship with the Pliocene coal etiological hypothesis. *Rom J Intern Med* 2011;49(1):11-24.
170. Voice TC, McElmurry SP, Long DT, Dimitrov P, Ganey VS, Peptropoulos EA. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(6):515-24.
171. Peraica M, Domijan AM, Miletić-Medved M, Fuchs R. The involvement of mycotoxins in the development of endemic nephropathy. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(13-14):402-7.
172. Grollman AP, Jelaković B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. October 2006, Zagreb, Croatia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(11):2817-23.
173. EFSA 2006. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the Food Chain of the EFSA on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. *EFSA J* 2006;365:1–56.
174. Ivić M. Etiology of endemic nephropathy. *Liječ Vjesn* 1969;91:1273 – 1281.

175. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M i sur. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(29):12129-34.
176. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int* 2012;81(6):513-5.
177. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I i sur. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int* 2012;81(6):559-67.
178. Hranjec T, Kovač A, Kos J i sur. Endemic nephropathy: the case for chronic poisoning by aristolochia. *Croat Med J* 2005;46(1):116-25.
179. www.biolib.de pristupljeno web stranici 29.12.2014.
180. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy'. A review of the evidence to date. *Drug Saf* 2003;26:33-48.
181. Slade N, Moll UM, Brdar B, Zorić A, Jelaković B. p53 mutations as fingerprints for aristolochic acid: an environmental carcinogen in endemic (Balkan) nephropathy. *Mutat Res* 2009;663(1-2):1-6.
182. Chen CH, Dickman KG, Moriya M i sur. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(21):8241-6.
183. World Health Organization: Memorandum. The endemic nephropathy of South-Eastern Europe. *Bull WHO* 1965;32:441-448.
184. Belicza M, Demirović A, Tomić K i sur. Comparison of occurrence of upper urinary tract carcinomas in the region with endemic villages and non-endemic nephropathy region in Croatia. *Coll Antropol* 2008;32(4):1203-7.
185. Ferluga D, Hvala A, Trnacevic S i sur. *Facta Universitatis. Medicine and Biology* 2002;9(1):82 - 87.
186. Ležaić V, Marić I, Jovanović D i sur. Comparison of kidney size between patients with Balkan endemic nephropathy and other kidney diseases. *Kidney Blood Press Res* 2008;31(5):307-12.
187. Čukuranović R, Savić V, Stefanović N, Stefanović V. Progression of kidney damage in Balkan endemic nephropathy: a 15-year follow-up of patients with kidney biopsy examination. *Ren Fail* 2005;27(6):701-6.
188. Stefanović V, Djukanović L, Čukuranović R i sur. Beta2-microglobulin and alpha1-microglobulin as markers of Balkan endemic nephropathy, a worldwide disease. *Ren Fail* 2011;33(2):176-83.
189. Hrabar A, Čeović S, Aleraj B, Čvorišćec D, Hall PW. Relationship of anemia to Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;(Suppl.34):S44-S45.
190. Notier JL, Vanherweghem JL. For patients taking herbal therapy – lessons from aristolochic acid nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1512-1517.
191. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008;74:158-169.
192. Leung JC. Inherited renal diseases. *Curr Pediatr Rev* 2014;10(2):95-100.

193. Nzerue C, Schlanger L, Jena M, Hewan-Lowe K, Mitch WE. Granulomatous interstitial nephritis and uveitis presenting as salt-losing nephropathy. *Am J Nephrol* 1997;17(5):462-5.
194. Zhou L, Fu P, Huang XR, Liu F, Lai KN, Lan HY. Activation of p53 promotes renal injury in acute aristolochic acid nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:31.
195. Tanaka A, Nishida R, Maeda K, Sugawara A, Kuwahara T. Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese herb nephropathy? *Clin Nephrol* 2000;53(4):301-6.
196. Krumme B, Endmeir R, Vanhaelen M, Walb D. Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):400-2.
197. Lee S, Lee T, Lee B i sur. Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2004;9(3):126-9.
198. Kong PI, Chiu YW, Kuo MC i sur. Aristolochic acid nephropathy due to herbal drug intake manifested differently as Fanconi's syndrome and end-stage renal failure--a 7-year follow-up. *Clin Nephrol* 2008;70(6):537-41.
199. www.tensiomed.com pristupljeno web stranici 28.11.2014.
200. Čala S. Endemic Nephropathy in Croatian Registry for Renal Replacement Therapy. *Ther Apher Dial* 2005;9:79.
201. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010;55(5):1110-5.
202. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Prisada O, Sascau R, Goldsmith DJ. Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients--only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2859-66.
203. Temmar M, Liabeuf S, Renard C i sur. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 2010;28:163-169.
204. Chung AW, Yang HH, Kim JM i sur. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities: an exploratory study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):4031-41.
205. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S i sur. Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population. *Hypertension* 2015;65(2):378-84.
206. Hogas S, Ardeleanu S, Segall L i sur. Changes in arterial stiffness following dialysis in relation to overhydration and to endothelial function. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):897-905.
207. Marchais SJ, Guerin A, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. *Hypertension* 1993;22:876-883.
208. Tholen S, Klofat K, Pan CR i sur. Progression of aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15(11):833-8.
209. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell C i sur. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension* 2013;62(5):934-41.

210. Torraca S, Sirico ML, Guastaferrò P i sur. Variability of pulse wave velocity and mortality in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2011;15(3):326-33.
211. Matsumae S, Abe Y, Murakami G, Ueda K, Saito T. Effects of glucose metabolism on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients with and without diabetes. *Hypertens Res* 2008;31(7):1365-72.
212. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV i sur. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the cardiovascular health study. *Am J Hypertens* 2002;15(1):16-23.
213. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 2006;26:118–133.
214. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):177-83.
215. Ie EH, De Backer TL, Carlier SG i sur. Ultrafiltration improves aortic compliance in haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2005;19(6):439-44.
216. Mardare NG, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Intradialytic changes in reflective properties of the arterial system during a single hemodialysis session. *Hemodial Int* 2005;9(4):376-82.
217. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP i sur. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009;119(5):671-9.
218. Dubin R, Owens C, Gasper W, Ganz P, Johansen K. Associations of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension. *Hemodial Int* 2011;15(3):350-8.
219. Georgianos PI, Sarafidis PA, Karpetas A i sur. Hemodiafiltration does not have additional benefits over hemodialysis on arterial stiffness, wave reflections and central aortic pressures. *Blood Purif* 2014;37(1):18-26.
220. Othmane Tel H, Nemcsik J, Fekete BC i sur. Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney Blood Press Res* 2009;32(4):250-7.
221. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M i sur. Blood Pressure and Risk of All-Cause Mortality in Advanced Chronic Kidney Disease and Hemodialysis: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2015;65(1):93-100.
222. Ashkar ZM. Association of calcium-phosphorus product with blood pressure in dialysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(2):96-103.
223. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
224. Othmane Tel H, Bakonyi G, Egresits J i sur. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: a prospective observational study. *Hemodial Int* 2007;11(Suppl 3):S13-S21.

225. Iimori S, Mori Y, Akita W i sur. Effects of sevelamer hydrochloride on mortality, lipid abnormality and arterial stiffness in hemodialyzed patients: a propensity-matched observational study. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(6):930-7.
226. Ćukuranović R, Petrović B, Ćukuranović Z, Stefanović V. Balkan endemic nephropathy: A decreasing incidence of the disease. *Pathol Biol* 2000;48:558–561.
227. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, Bradbury BD, Liu J, Winkelmayr WC. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *J Am Med Assoc* 2010;303(9):857-64.
228. Santos PR, Melo AD, Lima MM i sur. Mortality risk in hemodialysis patients according to anemia control and erythropoietin dosing. *Hemodial Int* 2011;15(4):493-500.
229. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994;127:674–682.
230. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53–61.
231. Besarab A, Bolton WK, Browne JK i sur. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who were receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
232. Iseki K, Nishime K, Uehara H i sur. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 1996;72:30–36.
233. Sapojnikov M, Veksler A, Yagil Y i sur. Hemodynamic effects of anemia correction by recombinant human erythropoietin in predialysis patients with renal failure. *Ren Fail* 2005;27(2):199-203.
234. Weber C, Sigrist M, Romann A, Whalen BA, Levin A. Exploring the Relationships between Hemoglobin, the Endothelium and Vascular Health in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Extra* 2011;1(1):190-200.
235. Schwarz CP, Koppelstaetter C, Amann E, Mayer G. Impact of anemia on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2009;32(3):210-6.
236. Briet M, Barhoumi T, Mian MO i sur. Effects of recombinant human erythropoietin on resistance artery endothelial function in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2013;12:2(2).
237. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2014;37(2):106-12.
238. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45(4):592-6.
239. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010;96:817-23.
240. Avramovski P, Janakievska P, Sotiroski K, Zafirova-Ivanovska B, Sikole A. Aortic pulse wave velocity is a strong predictor of all-cause and cardiovascular mortality in chronic dialysis patients. *Ren Fail* 2014;36(2):176-86.

241. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial Stiffness, Pulse Pressure, and the Kidney. *Am J Hypertens* 2015;28(5):561-9.
242. Safar ME, Blacher J, Pannier B i sur. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39(3):735-8.
243. Agata J, Nagahara D, Kinoshita S i sur. Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Circ J* 2004;68(12):1194-8.
244. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55(6):1314-22.
245. Williams B, Lacy PS, Thom SM i sur. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
246. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5(1):353-60.
247. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E. i sur. Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification Outcome in Renal Disease (CORD) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):153-59.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1982. godine u Zagrebu. Osnovnu školu sam završio u Klinča Selu, osnovnu muzičku i srednju školu sam završio u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2000. godine, a završio 2007.godine. Tijekom studija sam bio demonstrator na Katedri za patologiji te Katedri za histologiju i embriologiju. Obavezni pripravnički staž u trajanju od godinu dana obavio sam u KBC Zagreb. Nakon položenog državnog ispita 2008.godine radio sam godinu dana u ambulanti Obiteljske medicine u Lasinji, Karlovačka županija. Znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2009.godine i položio sve propisane ispite. Specijalistički ispit iz interne medicine položio sam 2014. godine, a iste godine sam počeo subspecijalizaciju iz nefrologije. Sudjelovao sam u nekoliko znanstveno-istraživačkih projekata vezanih uz endemsku nefropatiju, predhipertenziju, renovaskularnu hipertenziju, te liječenje i praćenje bolesnika u terminalnim stadijima kronične bubrežne bolesti. Sudjelovao sam aktivno na više domaćih i inozemnih stručnih i znanstvenih skupova. Autor i ko-autor sam više radova objavljenih u međunarodno indeksiranim časopisima. Član sam više domaćih i stranih stručnih društava.