

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Aleksandra Lukić

**MINERALNO-KOŠTANA BOLEST I
SRČANO-ŽILNA BOLEST U
BOLESNIKA LIJEČENIH
HEMODIJALIZOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Aleksandra Lukić

**MINERALNO-KOŠTANA BOLEST I
SRČANO-ŽILNA BOLEST U
BOLESNIKA LIJEČENIH
HEMODIJALIZOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Zavodu za nefrologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Rad ima 31 list, 10 tablica i 3 slike.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Dubravki Mihaljević, dr. med. na predloženoj temi.

Zahvaljujem timu sa Zavoda za nefrologiju KBC-a Osijek, posebno dr. med. Mariu Šaferu koji je uvijek imao strpljenja i vremena za moje upite.

Također, zahvaljujem prof. Kralik na nesebičnoj pomoći u pisanju ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegici Mireli Jožić na korisnim diskusijama, suradnji i moralnoj potpori.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla i postala pripisujem svojim najbližima: roditeljima, sestri i Zoranu. Oni su uvijek bili tu, uz mene. Hvala vam na razumijevanju i ogromnoj podršci. Bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Hvala.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Kronična bubrežna bolest	1
1.2. Hemodijaliza	1
1.3. Paratireoidni hormon	2
1.4. Sekundarni hiperparatireoidizam	2
1.5. Krutost arterija	3
1.6. Tlak pulsa	4
1.7. Augmentacijski indeks	5
2. HIPOTEZA	6
3. CILJEVI	7
4. ISPITANICI I METODE	8
4.1. Ustroj studije	8
4.2. Ispitanici	8
4.3. Metode	9
4.4. Statističke metode	10
5. REZULTATI	11
6. RASPRAVA	22
7. ZAKLJUČAK	25
8. SAŽETAK	26
9. SUMMARY	27
10. LITERATURA	28
11. ŽIVOTOPIS	31

POPIS KRATICA

KBB – kronična bubrežna bolest

HD – hemodijaliza

BMI – indeks tjelesne mase (od engl. *body mass index*)

PP – tlak pulsa (od engl. *pulse pressure*)

AT – augmentacijski tlak

AI – augmentacijski indeks (od engl. *augmentation index*)

PWV – brzina pulsnog vala (od engl. *pulse wave velocity*)

PTH – paratireoidni hormon

1. UVOD

Srčano-žilna bolest predstavlja vodeći uzrok smrti bolesnika liječenih hemodijalizom (HD) (1). Čimbenici povećanog srčano-žilnog rizika kod HD bolesnika su prolongirana upala, oksidativni stres, aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava, disfunkcija epitela, uremijski toksini i bolesti koštanog i mineralnog metabolizma (hiperfosfatemija, hiperkalcijemija, sekundarni hiperparatireoidizam). Dosadašnja istraživanja pokazala su udruženost povišenih serumskih koncentracija kalcija, fosfora i paratireoidnog hormona s povećanom smrtnošću i srčano-žilnim obolijevanjem (2). Središnju ulogu ovdje ima mineralni metabolizam čiji poremećaji doprinose nastanku sekundarnog hiperparatireoidizma, metaboličke koštane bolesti, arterijskih kalcifikacija i povećanoj krutosti krvnih žila, što dovodi do ubrzanog nastanka srčano-žilnih poremećaja (3).

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) označava progresivno i nepopravljivo oštećenje svih bubrežnih funkcija. Nastaje zbog smanjenja glomerularne filtracije ispod $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ površine tijela tijekom tri mjeseca. S obzirom na težinu oštećenja razlikujemo pet stupnjeva poremećaja bubrežne funkcije. U petoj fazi KBB-a glomerularna filtracija manja je od $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ površine tijela (4).

Bolest se dijagnosticira pomoću krvnih pretraga. Prvi je laboratorijski pokazatelj KBB-a smanjenje klirensa kreatinina. Kako bolest napreduje, rastu vrijednosti ureje i kreatinina, te dolazi do poremećaja elektrolita.

1.2. Hemodijaliza

Dijaliza je vrsta liječenja koja se primjenjuje kod bolesnika sa zatajenjem bubrežnih funkcija. Postupkom se uklanjaju toksični produkti iz krvi, uklanja se višak tekućine te se ispravlja razina elektrolita i poremećaji acidobaznog statusa. Osnovni načini dijalize jesu hemodijaliza i peritonejska dijaliza (4).

Hemodijaliza (HD) je postupak pomoću kojega se iz krvi uklanjaju razgradni produkti, toksini, elektroliti i ostale nakupljene tvari koje bi, inače zdravi bubrezi, sami eliminirali. Temelji se na pretpostavci da će, mehanizmom difuzije, dvije otopine različitih koncentracija tvari, odijeljene polupropusnom membranom, težiti izjednačavanju koncentracija tvari s obje strane membrane. Uz pomoć fistule između arterije i vene ili preko središnjeg venskog katetera krv bolesnika odlazi u uređaj gdje se nalazi dijalizat i polupropusna membrana koji omogućavaju izmjenu tvari i elektrolita. Postupak se ponavlja 2 do 3 puta tjedno, a jedan ciklus traje 4 do 6 sati uz protok 200 – 400 mL krvi u minuti.

1.3. Paratireoidni hormon

Doštitne, paratireoidne žlijezde luče paratireoidni hormon (PTH) koji je odgovoran za nadzor nad koncentracijom kalcija i fosfata, upravljajući crijevnom apsorpcijom i bubrežnim izlučivanjem te izmjenom tih iona između izvanstanične tekućine i kostiju (5).

U kostima pojačano djelovanje PTH-a izaziva brzu apsorpciju kalcija i fosfata iz kostiju (reapsorpcija kosti), pa u izvanstaničnoj tekućini nastaje hiperkalcijemija.

U bubregu PTH smanjuje izlučivanje kalcija i magnezija u završnim distalnim kanalićima i početnim sabirnim cijevima, dok povećava izlučivanje fosfata i kalija.

U crijevima PTH povećava apsorpciju kalcija i fosfata tako što u bubrezima povećava stvaranje 1,25-dihidroksikolekalciferola iz vitamina D.

1.4. Sekundarni hiperparatireoidizam

Sekundarni hiperparatireoidizam je stanje visoke razine PTH-a koji raste kao kompenzacijska reakcija na nizak kalcij, tj. hipokalcijemiju. U KBB-u poremećaj nastaje jer bubreg ne može proizvoditi dovoljne količine aktivnog vitamina D (5), što dovodi do smanjene apsorpcije kalcija iz crijeva. To stanje obilježeno je hipokalcijemijom i hiperfosfatemijom koji direktno izazivaju povećanje lučenja PTH-a uz hipertrofiju i hiperplaziju stanica paratireoidne žlijezde. Posljedica je koštana bolest koja nastaje zbog ubrzane pregradnje kostiju.

1.5. Krutost arterija

Velike arterije poput aorte i njezinih ogranaka ublažavaju pulsativnu komponentu tijeka krvi i tako smanjuju tlak. To je moguće zbog njihove specifične građe, odnosno određenog omjera elastina i kolagena te njihovog posebnog načina povezivanja. Dob i krvni tlak najznačajniji su čimbenici koji utječu na povećanje krutosti arterija. Promjene u kvaliteti elastičnih vlakana također povećavaju rigidnost arterija, a te promjene izraženije su s dobi (6). Postoji velika varijabilnost djelovanja dobi na krutost arterija među različitim populacijama (7). Povišen krvni tlak poticaj je za hipertrofiju stijenke arterija (6). Promjene u količini i kvaliteti kolagena koje mogu nastati zbog utjecaja renin-angiotenzin-aldosteron sustava i kemijskih modifikacija samih molekula poput razgradnje, ukriženog povezivanja te glikozilacije utječu na krutost arterija (8).

Ukupna rigidnost arterija zbroj je „pasivne krutosti“, koja je posljedica stanja u izvanstaničnom matriksu (elastin i kolagen) i „aktivne krutosti“, koja je posljedica tonusa glatkih mišića u stijenci arterija (6). Promjene u mehaničkim i adhezivnim svojstvima glatkih mišićnih stanica povećavaju krutost arterija (9). Čini se da genetski čimbenici utječu na krutost arterija, izravno određujući građu stijenke arterija ili indirektno preko klasičnih srčano-žilnih rizika poput metabolizma masti. Zapaženo je da su periferne arterije kruće od centralnih (8). Povećan indeks tjelesne mase (BMI) ima negativan utjecaj na krutost arterija (6). Neka istraživanja pokazala su da simpatički živčani sustav povećava krutost arterija (10). Krutost arterija mogu povećati i pušenje, hiperkolesterolemija i hiperglikemija (6). Neki lijekovi poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (11), inhibitora angiotenzinskih receptora tipa 1 (12) i direktnih inhibitora renina (aliskiren) (13) smanjuju krutost arterija, a blokatori kalcijevih kanala u nešto manjoj mjeri (14). Menstruacijski ciklus i menopauza nepoznatim mehanizmom utječu na krutost arterija (15). Varfarin povećava krutost arterija kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (16). Promjene perifernog tlaka i tlakova centralne hemodinamike povezane su s krutošću arterija. Krutost arterija je izražena kod HD bolesnika, a nastaje kao posljedica kronične upale, dislipidemije, promjena endotela, vaskularnih kalcifikacija, opterećenja tekućinom i drugih čimbenika (17). Zlatni standard za mjerenje krutosti arterija je brzina karotidno-femoralnog pulsno vala.

1.6. Tlak pulsa

Tlak pulsa (PP) je razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Možemo mjeriti centralni i periferni tlak. Centralni tlak najčešće se računa iz razlike sistoličkog i dijastoličkog vala iz zajedničke karotidne arterije, a periferni iz sistoličkog i dijastoličkog tlaka brahijalne arterije. Dva glavna čimbenika utječu na PP: srčani minutni volumen i popustljivost (ukupna rastezljivost) arterijskog stabla (5). PP daje neizravnu informaciju o elastičnosti, te je u mnogim studijama pokazan kao bolja odrednica srčano-žilnih incidenata nego sistolički ili dijastolički tlak, posebno kod ljudi starijih od 50 godina, međutim sam PP nije dovoljan za procjenu rigidnosti arterijske stijenke (7).

Prijenos energije PP-a koji putuje niz arterijsko stablo je pulsni val. Nastaje zato što se najprije proširi samo proksimalni dio aorte, kada srce u tijeku sistole izbacuje krv. Uzrok tome je inercija same krvi koja sprječava naglo pomicanje krvi do periferije. No tlak koji se u proksimalnom dijelu aorte povisuje ubrzo nadvlada inerciju, pa se val rastezanja širi aortom sve dalje prema periferiji, odnosno nastaje pulsni val (18). Sastoji se od dva dijela: inicijalni val i reflektirajući val. Inicijalni val nastaje kontrakcijom ventrikula za vrijeme sistole te se širi kroz arterije. Valovi se odbijaju na mjestima gdje postoji razlika u otporu, na primjer mjesta grananja, zato oblik pulsnog vala varira putujući arterijskim stablom (19).

Brzina pulsnog vala (PWV) izravni je pokazatelj arterijske elastičnosti i predstavlja brzinu kojom pulsni val prolazi kroz arterijsko stablo od aorte do periferije. Izračunava se mjerenjem vremena potrebnog pulsnom valu da prijeđe udaljenost između dviju točaka. PWV daje informaciju o rastezljivosti krvnih žila (20). Segment između karotidne i femoralne arterije klinički je najznačajniji i najsnažnije povezan sa srčano-žilnim rizicima, pa je određivanje PWV-a tog segmenta zlatni standard mjerenja elastičnosti stijenke arterija (21). Starenjem aorta postaje kruća, pulsni val brže putuje kroz nju te dolazi do povećanja njegove brzine. PWV varira ovisno o dobi i tlaku između 4 i 12 m/s, a granična vrijednost povezana s oštećenjem organa iznosi 12 m/s (22).

1.7. Augmentacijski indeks

Augmentacijski indeks (AI) definira se kao razlika između drugog (P2 – reflektirani val) i prvog (P1 – inicijalni pulsni val) sistoličkog vrha izraženog kao postotak pulsnog tlaka. Neizravni je pokazatelj arterijske krutosti i endotelne disfunkcije (6, 23). Izračunava se prema formuli:

$$AI(\%) = \left(\frac{P2 - P1}{PP} \right) \cdot 100$$

Kod zdravih, mladih ljudi AI je negativan, a starenjem i srčano-žilnim oboljevanjima raste i postaje pozitivan. Utvrđeno je da je AI prediktor nepovoljnih srčano-žilnih događaja, a veći indeks povezan je s oštećenjem ciljanih organa. Također, AI može razlikovati učinke različitih vazoaktivnih lijekova (24). Žene u prosjeku imaju više vrijednosti AI od muškaraca.

2. HIPOTEZA

Povišene vrijednosti središnjeg i perifernog arterijskog tlaka, kao i povišene vrijednosti hemodinamskih pokazatelja: periferna rezistencija, minutni volumen i srčani indeks te pokazatelja krutosti arterija: augmentacijski tlak, augmentacijski indeks, koeficijent refleksije i brzina pulsog vala, povezane su s nastankom mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti kod pacijenata na hemodijalizi.

3. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su :

1. Ispitati postoji li povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti sa središnjim i perifernim arterijskim tlakom i hemodinamskim pokazateljima – perifernom rezistencijom, minutnim volumenom i srčanim indeksom.
2. Ispitati povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti s pokazateljima krutosti arterija – augmentacijskim tlakom, augmentacijskim indeksom, koeficijentom refleksije i brzinom pulsnog vala.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (25).

Uključni kriteriji bili su:

- a) ispitanici u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti koji se liječe hemodijalizom duže od 3 mjeseca.

Isključni kriteriji bili su:

- a) stanje nakon amputacije.

4.2. Ispitanici

U ovu presječnu studiju uključeno je 108 ispitanika, od kojih je 64 (59,3 %) muškarca i 44 (40,7 %) žene, kojima se nadomješta bubrežna funkcija kroničnom hemodijalizom u Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek.

4.3. Metode

U istraživanju korišten je uređaj „Agedio B900“ (Slika 1.). Uređaj je dimenzija 130 x 75 x 30 mm, koristi oscilometrijsku tehnologiju i omogućuje istovremeno mjerenje perifernog krvnog tlaka i PWV. Detektira tlakove od 60 do 290 mmHg (sistolički) te od 30 do 195 mmHg (dijastolički) i puls od 30 do 240 u minuti. Uz pomoć tvornički ugrađenog softvera i algoritama izračunava centralni aortalni krvni tlak, minutni volumen srca, periferni otpor, AI, augmentacijski tlak i koeficijent refleksije te procjenjuje krutost arterija. Uređaj se može spojiti na računalo kako bi se prikazali izmjereni podatci. Na kraju svakog mjerenja uređaj napravi dva izvješća, jedno za liječnika, jedno za bolesnika. Mjerenja uređajem „Agedio B900“ učinjena su prije i nakon HD-a. Svakom bolesniku izmjerena je tjelesna masa prije i nakon HD-a. Nakon vaganja, a prije mjerenja, ležali su na krevetu deset minuta. Ispitanici su za vrijeme mjerenja bili u ležećem položaju, mirovali su i nisu smjeli pričati. Manšeta se stavljala na ruku suprotno od krvožilnog pristupa za HD. Mjerenje prije i nakon HD-a radilo se na istoj ruci.



Slika 1. Uređaj „Agedio B900“ (fotografirala autorica)

Podatci koji su preuzeti iz medicinske dokumentacije (povijest bolesti) ispitanika bili su:

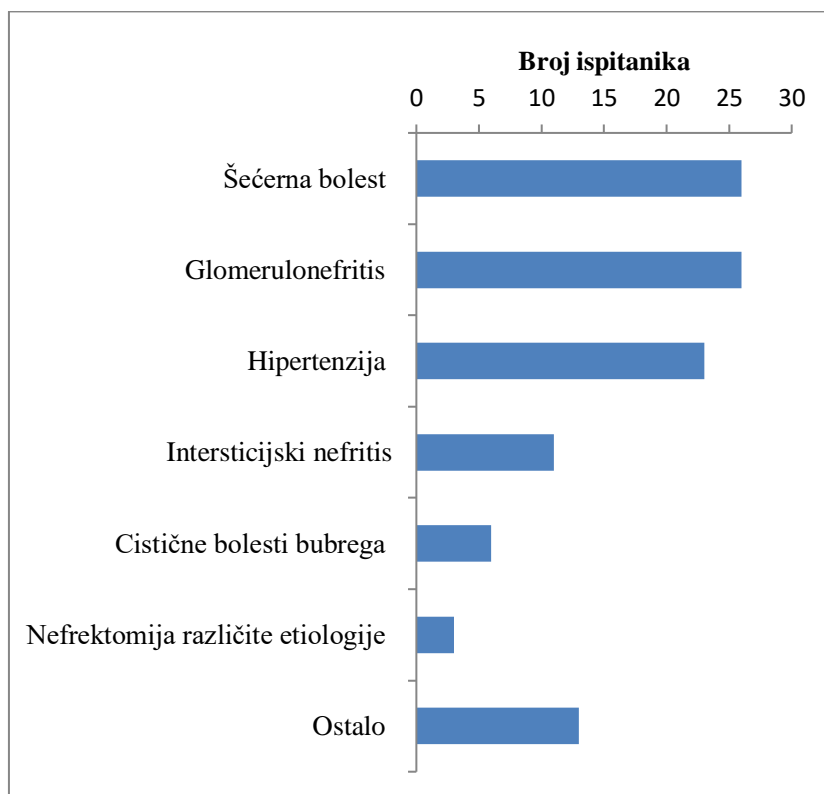
1. demografski podatci (dob, spol)
2. antropološki podatci (visina, tjelesna masa)
3. osnovna bubrežna bolest
4. pridružena bolest
5. vrijednosti laboratorijskih nalaza posljednjeg rutinskog mjerenja (leukociti, eritrociti, hemoglobin, trombociti, ukupni proteini, albumini, željezo, kolesterol, trigliceridi, paratireoidni hormon, kalij, kalcij i fosfor).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom, a između triju nezavisnih skupina Kruskal-Wallisovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju zavisnih skupina testirane su, zbog odstupanja od normalne raspodjele, Wilcoxonovim testom. Povezanost numeričkih varijabli zbog odstupanja od normalne raspodjele ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$ (26, 27). Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

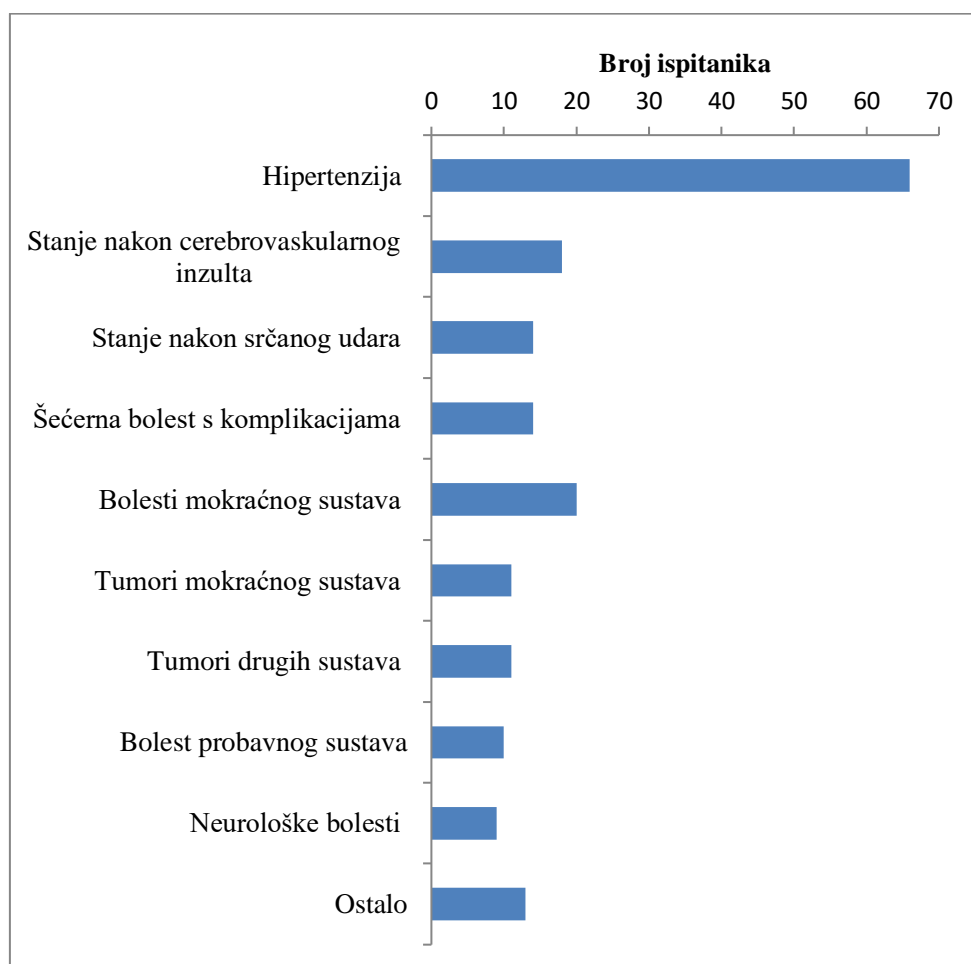
5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 108 ispitanika, od kojih je 64 (59,3 %) muškarca i 44 (40,7 %) žene. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika iznosi 68 godina (interkvartilnog raspona od 59 do 74 godine), u rasponu 31 - 87 godina, a medijan dobi kod prve HD iznosi 64 godine (interkvartilnog raspon od 53 do 71 godina), u rasponu 13 – 85 godina. Prosječno trajanje liječenja HD-om je 45 mjeseci (interkvartilni raspon od 16 do 86 mjeseci). Od dijagnoza, najučestalija je šećerna bolest i glomerulonefritis kod 26 (24,1 %) ispitanika, hipertenzija kod 23 (21,3 %) ispitanika i intersticijski nefritis 11 (10,2 %) ispitanika (Slika 2.).



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dijagnozi

Najučestalije pridružene bolesti su hipertenzija, utvrđena kod 66 (61,1 %) ispitanika, kod 18 (16,7 %) ispitanika stanje nakon cerebrovaskularnog infarkta, kod 14 (13 %) stanje nakon srčanog udara ili šećerna bolest s komplikacijama. Bolesti mokraćnog sustava ima 20 (18,5 %) ispitanika, a po 11 (10,2 %) ima tumore mokraćnog sustava ili tumore drugih sustava, dok 10 (9,3 %) ispitanika ima bolest probavnog sustava i 9 (8,3 %) ih ima neurološke bolesti (Slika 3.).



Slika 3. Raspodjela ispitanika prema pridruženim bolestima

Značajno je smanjena tjelesna masa, ali nema statistički značajne razlike u vrijednostima krvnog tlaka prije i poslije HD-a (Tablica 1.).

Tablica 1. Vrijednosti indeksa tjelesne mase i krvnog tlaka, prije i poslije hemodijalize

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prije hemodijalize	Poslije hemodijalize	
Indeks tjelesne mase	26,8 (24 – 30,1)	26,2 (23,2 – 29,5)	< 0,001
Sistolički tlak (mmHg)	140 (130 – 155)	135 (120 – 160)	0,05
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (70 – 90)	80 (70 – 85)	0,38

*Wilcoxonov test

Mineralno-koštani poremećaji procjenjuju se kroz vrijednosti kalcija, fosfora i PTH-a. Svi ispitanici imaju povišene vrijednosti PTH-a u odnosu na referentne vrijednosti. Središnja je vrijednost kalcija (medijan) u granicama normalnih vrijednosti 2,21 mmol/L u rasponu 1,23 mmol/L – 2,69 mmol/L. Vrijednost kalcija nižu od referentne ima 41 (38 %) ispitanik, u referentnom intervalu njih 62 (57,4 %), a 5 (4,6 %) ispitanika ima više vrijednosti kalcija. Središnja vrijednost fosfora (medijan) viša je od normalnih vrijednosti 1,58 mmol/L u rasponu 0,54 mmol/L – 2,63 mmol/L. U referentnom intervalu vrijednost fosfora ima 41 (38 %) ispitanik, a 67 (62 %) iznad referentne vrijednosti (Tablica 2.).

Tablica 2. Vrijednost mineralno-koštanih parametara

	Referentna vrijednost	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - Maksimum
PTH (pmol/L)	1,6 – 6,9	284,5 (195 – 462,3)	36 – 3074
Kalcij (mmol/L)	2,14 – 2,53	2,21 (2,08 – 2,33)	1,23 – 2,69
Fosfor (mmol/L)	0,79 – 1,42	1,58 (1,31 – 1,84)	0,54 – 2,63

Značajne su razlike u parametrima perifernog i centralnog krvnog tlaka prije i nakon HD-a, osim u dijastoličkom perifernom i centralnom tlaku. U hemodinamskim pokazateljima značajno su niže vrijednosti poslije HD-a perifernog otpora (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), srčanog volumena (Wilcoxonov test, $P = 0,04$), dok je srčani indeks nakon HD-a značajno viši (Wilcoxonov test, $P = 0,01$). U parametrima arterijske krutosti značajno su niže vrijednosti nakon HD-a augmentacijskog tlaka (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), AI-a (Wilcoxonov test, $P = 0,009$) te PWV-a (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 3.).

Tablica 3. Pokazatelji perifernog i centralnog krvnog tlaka, hemodinamski pokazatelji i arterijska krutost prije i poslije hemodijalize

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prije hemodijalize	Poslije hemodijalize	
Periferni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	156 (143,3 – 174,5)	149 (130 – 170)	0,002
Dijastolički (mmHg)	93 (83,3 – 103)	91 (81 – 102)	0,32
Središnji periferni (mmHg)	121 (114,3 – 134)	119 (104 – 131)	0,03
Tlak pulsa (mmHg)	64 (50,3 – 78)	60 (46 – 74)	0,001
Centralni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	141 (130 – 157)	136 (119 – 153)	<0,001
Dijastolički (mmHg)	94 (85 – 105)	93 (83 – 105)	0,52
Tlak pulsa (mmHg)	47 (38 – 59,8)	42 (32 – 53)	<0,001
PP amplifikacija	1,3 (1,2 – 1,5)	1,4 (1,3 – 1,5)	0,005
Otkucaji srca (u minuti)	71 (64 – 80)	78 (68 – 87)	<0,001
Hemodinamski pokazatelji			
Periferni otpor ($\text{din} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$)	2 (1,7 – 2,4)	1,8 (1,6 – 2,3)	<0,001
Minutni volumen (L/min)	4,4 (3,6 – 4,9)	4,5 (3,9 – 5)	0,07
Srčani volumen (mL/otkucaj)	59,3 (54,5 – 64,4)	57,4 (52,1 – 63,3)	0,04
Srčani indeks ($\text{L} / \text{min} / \text{m}^2$)	2,3 (1,9 – 2,7)	2,4 (2 – 2,8)	0,01
Arterijska krutost			
Augmentacijski tlak (mmHg)	15 (9 – 24)	10 (4 – 18)	<0,001
Augmentacijski index (%)	33 (21,3 – 41)	27 (15 – 38)	0,009
Koeficijent refleksije (%)	64 (58 – 69,8)	62 (53 – 70)	0,22
Brzina pulsog vala (m/s)	10,9 (9,3 – 12,2)	10,7 (9 – 11,9)	<0,001

*Wilcoxonov test

Prije HD-a, PP u perifernom krvnom tlaku značajno je viši, medijana 76 (interkvartilnog raspona 59,5 - 84) kod ispitanika s povišenim vrijednostima kalcija, dok u ostalim parametrima nema značajnih razlika (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,04$) (Tablica 4.).

Tablica 4. Pokazatelji perifernog i centralnog krvnog tlaka, hemodinamski pokazatelji i arterijska krutost prema vrijednostima kalcija (Ca) prije hemodijalize

Prije hemodijalize	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrijednosti kalcija			P*
	Snižene vrijednosti Ca	Normalne vrijednosti Ca	Povišene vrijednosti Ca	
Periferni krvni tlak				
Sistolički (mmHg)	156 (143,5 – 179)	156 (142,5 – 170,3)	149 (143 – 169,5)	0,64
Dijastolički (mmHg)	91 (82,5 – 101,5)	95 (84,8 – 105,3)	88 (72 – 89,5)	0,16
Središnji periferni (mmHg)	120 (115 – 135,5)	123,5 (113 – 134)	117 (106 – 125)	0,53
Tlak pulsa (mmHg)	70 (57,5 – 85)	60 (46 – 73,5)	76 (59,5 – 84)	0,04
Centralni krvni tlak				
Sistolički (mmHg)	141 (130 – 163,5)	144 (130,5 – 154)	140 (127,5 – 156,5)	0,86
Dijastolički (mmHg)	94 (84 – 104)	96,5 (85,8 – 106,3)	91 (73 – 92,5)	0,23
Tlak pulsa (mmHg)	50 (42 – 63,5)	45,5 (37 – 54,5)	60 (41 – 72,5)	0,10
PP amplifikacija	1,4 (1,2 – 1,5)	1,3 (1,2 – 1,5)	1,3 (1,2 – 1,5)	0,79
Otkucaji srca (u minuti)	72 (60,5 – 80)	71 (66,8 – 80)	74 (60 – 76,5)	0,81
Hemodinamski pokazatelji				
Periferni otpor ($\text{din}^*\text{s}/\text{cm}^5$)	2,1 (1,8 – 2,5)	1,9 (1,7 – 2,3)	1,9 (1,4 – 2,1)	0,11
Minutni volumen (L/min)	4,3 (3,2 – 4,8)	4,5 (3,7 – 4,9)	4,3 (4 – 5,5)	0,31
Srčani volumen (mL/otkucaj)	58,7 (53,4 – 62,5)	59,8 (55,2 – 66,4)	63,2 (58,3 – 77,5)	0,07
Srčani indeks ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	2,3 (1,8 – 2,7)	2,3 (1,9 – 2,7)	2,4 (2,2 – 2,7)	0,79
Arterijska krutost				
Augmentacijski tlak (mmHg)	20 (12,5 – 28,5)	14 (9 – 22)	12 (7 – 26,5)	0,05
Augmentacijski index (%)	35 (25 – 45)	31 (21 – 40,3)	27 (9 – 38,5)	0,09
Koeficijent refleksije (%)	64 (57,5 – 69)	64 (57,8 – 69,3)	71 (62,5 – 76)	0,22
Brzina pulsog vala (m/s)	11,1 (9,8 – 12,4)	10,6 (8,8 – 11,9)	10,7 (10,6 – 12,7)	0,32

*Kruskal-Wallisov test

Poslije HD-a, PP u perifernom krvnom tlaku značajno je niži kod ispitanika s normalnim vrijednostima kalcija (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,01$), PP centralnog krvnog tlaka značajno je viši kod ispitanika sa sniženim vrijednostima kalcija (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,004$). Augmentacijski tlak (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,007$) i koeficijent refleksije (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,003$) značajno su viši kod ispitanika sa sniženim vrijednostima kalcija (Tablica 5.).

Tablica 5. Hemodinamski pokazatelji prema vrijednostima kalcija (Ca) poslije hemodijalize

Poslije hemodijalize	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrijednosti kalcija			P*
	Snižene vrijednosti Ca	Normalne vrijednosti Ca	Povišene vrijednosti Ca	
Periferni krvni tlak				
Sistolički (mmHg)	159 (137 – 176,8)	147 (128 – 164,8)	142 (129 – 167)	0,16
Dijastolički (mmHg)	91 (83,3 – 100,8)	91 (78 – 105)	85 (66,5 – 91)	0,32
Središnji periferni (mmHg)	121,5 (107 – 133,8)	117 (101,5 – 130)	106 (97,5 – 126)	0,33
Tlak pulsa (mmHg)	68,5 (48,5 – 80,8)	54 (42,8 – 69,5)	68 (52,5 – 80,5)	0,01
Centralni krvni tlak				
Sistolički (mmHg)	142,5 (123 – 157,8)	134 (114 – 145,3)	130 (115,5 – 146)	0,07
Dijastolički (mmHg)	93 (84,3 – 104,8)	94 (79,8 – 107,3)	86 (68,5 – 93,5)	0,30
Tlak pulsa (mmHg)	50 (37,3 – 60)	36 (30 – 49,3)	43 (34 – 66,5)	0,004
PP amplifikacija	1,4 (1,3 – 1,5)	1,5 (1,3 – 1,5)	1,4 (1,2 – 1,7)	0,08
Otkucaji srca (u minuti)	74,5 (64,5 – 86,8)	78,5 (69,8 – 87)	78 (62,5 – 86,5)	0,68
Hemodinamski pokazatelji				
Periferni otpor ($\text{din}^*\text{s}/\text{cm}^5$)	1,8 (1,6 – 2,4)	1,7 (1,6 – 2,1)	1,7 (1,6 – 2,3)	0,46
Minutni volumen (L/min)	4,4 (3,7 – 5)	4,6 (4,1 – 5,1)	4,3 (3,6 – 4,9)	0,59
Srčani volumen (mL/otkucaj)	58,1 (52 – 63,3)	57,5 (52,1 – 63,5)	56,4 (51,9 – 63,1)	0,88
Srčani indeks ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	2,4 (2,1 – 2,8)	2,4 (2 – 2,8)	2,5 (2 – 2,5)	0,89
Arterijska krutost				
Augmentacijski tlak (mmHg)	14 (8 – 23)	8,5 (3 – 14)	8 (7 – 34,5)	0,007
Augmentacijski index (%)	31,5 (25,3 – 40,5)	22,5 (14,5 – 34)	22 (15 – 51,5)	0,05
Koeficijent refleksije (%)	68,5 (59,3 – 73)	59,5 (48 – 68)	64 (56,5 – 70,5)	0,003
Brzina pulsno vala (m/s)	10,9 (9,5 – 12,2)	10,4 (8,6 – 11,7)	9,8 (5,4 – 12,4)	0,39

*Kruskal-Wallisov test

Prije HD-a, AI je značajno niži kod ispitanika s povišenim vrijednostima fosfora (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,009$), dok prema ostalim parametrima nema razlike s obzirom na vrijednosti fosfora (Tablica 6.).

Tablica 6. Pokazatelji perifernog i centralnog krvnog tlaka, hemodinamski pokazatelji i arterijska krutost prema vrijednostima fosfora (P) prije hemodijalize

Prije hemodijalize	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrijednostima fosfora (P)		P*
	Normalne vrijednosti	Povišene vrijednosti	
Periferni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	154 (142,5 – 172,5)	159 (144 – 177)	0,36
Dijastolički (mmHg)	89 (83,5 – 104,5)	93 (83 – 103)	0,96
Središnji periferni (mmHg)	119 (114 – 135,5)	122 (114 – 133)	0,49
Tlak pulsa (mmHg)	62 (46,5 – 74)	67 (52 – 82)	0,18
Centralni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	140 (129,5 – 155,5)	143 (130 – 159)	0,47
Dijastolički (mmHg)	93 (86,5 – 106)	95 (84 – 104)	0,95
Tlak pulsa (mmHg)	46 (34,5 – 55)	47 (39 – 63)	0,11
PP amplifikacija	1,4 (1,3 – 1,5)	1,3 (1,2 – 1,5)	0,08
Otkucaji srca (u minuti)	74 (65 – 81)	70 (64 – 78)	0,15
Hemodinamski pokazatelji			
Periferni otpor ($\text{din} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$)	1,9 (1,7 – 2,3)	2,1 (1,7 – 2,5)	0,36
Minutni volumen (L/min)	4,4 (3,7 – 5,2)	4,3 (3,6 – 4,9)	0,51
Srčani volumen (mL/otkucaj)	58,3 (54,6 – 63,4)	60,1 (54,4 – 66,2)	0,38
Srčani indeks ($\text{L} / \text{min} / \text{m}^2$)	2,3 (2 – 2,7)	2,3 (1,8 – 2,7)	0,49
Arterijska krutost			
Augmentacijski tlak (mmHg)	15 (9,5 – 24)	15 (9 – 24)	0,98
Augmentacijski index (%)	35 (25,5 – 46)	31 (18 – 37)	0,009
Koeficijent refleksije (%)	62 (57,5 – 69,5)	65 (58 – 70)	0,79
Brzina pulsog vala (m/s)	11,3 (10,1 – 12,4)	10,4 (8,6 – 12)	0,05

*Mann-Whitneyjev U test

Poslije HD-a, PWV značajno je niža kod ispitanika s povišenim vrijednostima fosfora (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,03$), dok prema ostalim parametrima nema razlike s obzirom na vrijednosti fosfora (Tablica 7.).

Tablica 7. Pokazatelji perifernog i centralnog krvnog tlaka, hemodinamski pokazatelji i arterijska krutost prema vrijednostima fosfora (P) poslije hemodijalize

Poslije hemodijalize	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrijednostima fosfora (P)		P*
	Normalne vrijednosti	Povišene vrijednosti	
Periferni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	151 (130,5 – 167,5)	149 (129,3 – 173,3)	0,95
Dijastolički (mmHg)	91 (83 – 101)	90,5 (77,8 – 102,5)	0,70
Središnji periferni (mmHg)	120 (105,5 – 129,5)	118 (101,5 – 133)	0,89
Tlak pulsa (mmHg)	59 (46,5 – 70)	61,5 (44 – 77)	0,71
Centralni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	135 (119,5 – 152,5)	136,5 (114 – 153,3)	0,81
Dijastolički (mmHg)	94 (85 – 106)	92 (78,8 – 105,3)	0,63
Tlak pulsa (mmHg)	41 (32,5 – 52)	44,5 (30,8 – 53)	0,94
PP amplifikacija	1,4 (1,3 – 1,6)	1,4 (1,3 – 1,5)	0,88
Otkucaji srca (u minuti)	80 (66,5 – 87)	78 (68 – 86)	0,77
Hemodinamski pokazatelji			
Periferni otpor ($\text{din} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$)	1,8 (1,7 – 2,1)	1,8 (1,6 – 2,3)	0,95
Cardiacout (L/min)	4,5 (3,9 – 5,1)	4,5 (3,8 – 5)	0,58
Srčani volumen (mL/otkucaj)	57,8 (54,3 – 63,2)	57,1 (50,9 – 63,4)	0,32
Srčani indeks ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	2,5 (2,2 – 2,9)	2,3 (2 – 2,7)	0,13
Arterijska krutost			
Augmentacijski tlak (mmHg)	10 (6,5 – 17)	9,5 (3 – 19)	0,52
Augmentacijski index (%)	29 (20 – 37,5)	25,5 (13 – 38,5)	0,45
Koeficijent refleksije (%)	63 (56,5 – 69,5)	60,5 (51,8 – 70)	0,70
Brzina pulsogvala (m/s)	11 (10 – 12,1)	10,1 (8,3 – 11,7)	0,03

*Mann-Whitneyjev U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost vrijednosti kalcija, fosfora i PTH-a s ostalim parametrima prije i poslije hemodijalize. Prije HD-a više vrijednosti kalcija povezane su s većim srčanim volumenom ($\rho = 0,233$, $P = 0,02$), a niže vrijednosti kalcija povezane su s višim augmentacijskim tlakom ($\rho = -0,237$, $P = 0,01$) i s AI-om ($\rho = 0,299$, $P = 0,002$) i obratno. Kod centralnog krvnog tlaka, niže vrijednosti fosfora povezane su s višom vrijednosti PP amplifikatora i obratno (Tablica 8.).

Tablica 8. Povezanost parametara prije hemodijalize

Prije hemodijalize	Spearmanov koeficijent korelacije (P-vrijednost)		
	PTH	Kalcij (Ca)	Fosfor (P)
Periferni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	0,072	-0,032	0,074
Dijastolički (mmHg)	0,082	0,059	0,051
Središnji periferni (mmHg)	0,078	0,015	0,075
Tlak pulsa (mmHg)	0,140	-0,119	0,111
Centralni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	0,046	0,013	0,102
Dijastolički (mmHg)	0,089	0,057	0,055
Tlak pulsa (mmHg)	0,073	-0,051	0,164
PP amplifikacija	0,025	-0,074	-0,220 (P = 0,02)
Otkucaji srca (u minuti)	-0,013	-0,013	-0,082
Hemodinamski pokazatelji			
Periferni otpor ($\text{din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$)	-0,038	-0,144	0,070
Minutni volumen (L/min)	0,062	0,136	-0,025
Srčani volumen (mL/otkucaj)	0,049	0,233 (P = 0,01)	0,110
Srčani indeks ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	-0,053	0,068	-0,009
Arterijska krutost			
Augmentacijski tlak (mmHg)	-0,070	-0,237 (P = 0,01)	0,024
Augmentacijski index (%)	-0,141	-0,299 (P = 0,002)	-0,178
Koeficijent refleksije (%)	-0,012	0,064	0,049
Brzina pulsno vala (m/s)	-0,144	-0,069	-0,165

Poslije HD-a značajna je povezanost brzine pulsog vala s PTH-om i vrijednostima fosfora. Niži PTH ($\rho = -0,196$, $P = 0,04$), ili niže vrijednosti fosfora ($\rho = -0,202$, $P = 0,04$) povezane su s većom brzinom pulsog vala (Tablica 9.).

Tablica 9. Povezanost parametara poslije hemodijalize

Poslije hemodijalize	Spearmanov koeficijent korelacije (P-vrijednost)		
	PTH	Kalcij (Ca)	Fosfor (P)
Periferni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	-0,048	-0,074	0,029
Dijastolički (mmHg)	-0,109	-0,002	0,002
Središnji periferni (mmHg)	-0,082	-0,052	0,019
Tlak pulsa (mmHg)	0,029	-0,099	0,059
Centralni krvni tlak			
Sistolički (mmHg)	-0,035	-0,101	0,035
Dijastolički (mmHg)	-0,122	-0,020	-0,003
Tlak pulsa (mmHg)	0,060	-0,106	0,057
PP amplifikacija	-0,133	0,060	-0,013
Otkucaji srca (u minuti)	0,084	0,070	0,042
Hemodinamski pokazatelji			
Periferni otpor ($\text{din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$)	-0,044	-0,137	0,006
Minutni volumen (L/min)	-0,007	0,085	0,016
Srčani volumen (mL/otkucaj)	-0,136	0,006	-0,048
Srčani indeks ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	-0,181	0,021	-0,062
Arterijska krutost			
Augmentacijski tlak (mmHg)	-0,010	-0,166	-0,062
Augmentacijski index (%)	0,014	-0,149	-0,046
Koeficijent refleksije (%)	0,000	-0,168	0,001
Brzina pulsog vala (m/s)	-0,196(P = 0,04)	-0,064	-0,202 (P = 0,04)

Kod povišenih vrijednosti kalcija značajno su niže vrijednosti ukupnih proteina (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,004$) i kolesterola (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,02$). Kod sniženih vrijednosti kalcija, u odnosu na referentne, značajno su niži albumini (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,001$) i vrijednost željeza (Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$) (Tablica 10.).

Tablica 10. Vrijednosti kalcija prema laboratorijskim vrijednostima

	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrijednosti kalcija			P*
	Snižene	Normalne	Povišene	
Leukociti $10^9/L$	6,9 (5,2 – 8,4)	6,4 (5,2 – 7,9)	6,2 (5,5 – 7)	0,68
Eritrociti $10^{12}/L$	3,7 (3,4 – 4,1)	3,5 (3,3 – 3,8)	3,7 (3,1 – 3,9)	0,12
Hemoglobin g/L	109 (104 – 118,5)	106,5 (100,8 – 112,3)	106 (94,5 – 113,5)	0,17
Trombociti $10^9/L$	220 (175,5 – 262)	184,5 (145 – 241,3)	153 (148 – 198,5)	0,17
Ukupni proteini g/L	62,4 (59,1 – 66,8)	65,2 (63,5 – 68,5)	59,1 (55,5 – 66,8)	0,004
Albumini g/L	35,6 (32,9 – 38,1)	38,2 (36,7 – 39,6)	35,8 (31,5 – 37,2)	0,001
Željezo $\mu\text{mol}/L$	7,5 (5,4 – 10)	10,8 (8 – 15,2)	10,1 (8,4 – 13,2)	<0,001
Kolesterol mmol/L	4 (3,4 – 4,6)	4,3 (3,6 – 5)	3,2 (2,3 – 4,1)	0,02
Trigliceridi mmol/L	1,3 (1,1 – 1,7)	1,6 (1,2 – 2,3)	1,4 (1 – 1,5)	0,05
Kalij mmol/L	5,3 (4,7 – 5,7)	4,9 (4,3 – 5,4)	4,8 (4,8 – 5,8)	0,20

*Mann-Whitneyjev U test

6. RASPRAVA

Kod svih ispitanika PTH je povišen, što je očekivano nakon kronične hemodijalize. Kao rezultat sekundarnog hiperparatireoidizma vrijednosti PTH-a mogu biti veće od referentnih i do devet puta. Razinu PTH-a regulira koncentracija kalcija u plazmi. Prema tome, pad razine kalcija u plazmi izaziva sintezu i oslobađanje hormona, dok povećanje kalcija ima inhibicijski učinak. Visok PTH može biti rezultat nedostatne primjene vitamina D, vezivača fosfora i kasnijeg početka prvog HD-a (28). Nekoliko istraživanja pokazalo je da povišen PTH djeluje na ubrzanje otkucaja srca tako što preko specifičnih receptora djeluje na mišićne stanice (29).

Istraživanjem smo dobili da je visok PTH i fosfor u korelaciji s niskim PWV-om. Taj rezultat nismo očekivali, jer smo smatrali da su arterije kruće što je razina fosfora i PTH-a viša. Fosfor djeluje na endotel krvnih žila, taloži se i dovodi do ubrzane ateroskleroze, a time i do gubljenja elastičnosti arterijske stijenke. Odgovor na ovo pitanje traži detaljniju analizu.

Kod 57,4 % ispitanika serumski kalcij u referentnim je granicama, dok ih 38 % ima snižene vrijednosti kao posljedicu sekundarnog hiperparatireoidizma. Ti ispitanici imali su i visok augmentacijski tlak s visokim koeficijentom refleksije, što ide u prilog povećanju arterijske krutosti zbog strukturalnih promjena endotela te opterećenja lijeve strane srca. Hipokalcijemija je povezana s povećanim rizikom za razvoj srčanih bolesti. Najmanji udio ispitanika, 4,6 %, ima povišene vrijednosti kalcija, zbog povećanog unosa, uzimanja vezivača fosfora ili povećane koncentracije kalcija u dijalizatu. Hiperkalcijemija kod bolesnika na HD-u dovodi do povećanog taloženja kalcija i fosfora u krvnim žilama.

Nedovoljnu kontrolu serumskog fosfora ima 62% ispitanika. Brojna istraživanja pokazala su povezanost visokog fosfora s većim mortalitetom (3). Takvo stanje dovodi do taloženja čestica fosfora i kalcija u mekim tkivima i na krvnim žilama, a posljedično nastaju aterosklerotske promjene i slabljenje kostiju. Fosfor je uzrok transformacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila u osteoblastima slične stanice (30). Također, hiperfosfatemija je povezana s poremećajem funkcije endotela krvnih žila. Pored ubrzane kalcifikacije krvnih žila postoje epidemiološki dokazi kako je hiperfosfatemija nezavisni čimbenik uzroka hipertrofije lijeve klijetke bolesnika s KBB-om. Dokazano je da je hiperfosfatemija i kod bolesnika kod kojih nema patoloških kalcifikacija krvnih žila, povezana s hipertrofijom lijeve klijetke.

Epidemiološke studije dokazale su povezanost hiperfosfatemije i ubrzanog pogoršanja bubrežne funkcije (30).

Pokazatelji perifernog i centralnog krvnog tlaka, hemodinamski pokazatelji i arterijska krutost pokazuju značajne razlike prije i nakon HD-a. Periferni sistolički tlak i centralni sistolički tlak očekivano imaju niže vrijednosti zbog hipovolemije u krvnim žilama, kao i srčanog volumena. Uklanjanje tekućine snižava sistolički tlak više nego dijastolički, što dovodi do redukcije PP-a. U istraživanju Lertdumrongluk P. i suradnici (31) našli su da je veća redukcija PP-a povezana s većom smrtnošću, zbog uklanjanja većeg volumena tekućine, što je dovelo do jačeg oštećenja srčanog mišića.

PP amplifikacija fizikalni je fenomen koji se javlja kod mladih, zdravih ljudi koji imaju fleksibilne, elastične krvne žile (32). Što bi upućivalo na to da je njegov porast nakon HD-a poboljšao elastičnost krvnih žila. Može li se u tako kratkom vremenskom periodu toliko poboljšati stanje krvnih žila pitanje je za koje su potrebna detaljnija istraživanja.

Nakon HD-a parametri PWV-a i AI-a sniženi su, vjerojatno zbog uklanjanja molekula koje utječu na endotelnu funkciju: endotelin, dušikov oksid i angiotenzin. Budući da PWV ovisi o arterijskom tlaku i izvanstaničnom volumnom statusu, dakle o parametrima koji se ciklično mijenjaju tijekom HD-a, liječenje HD-om utječe na njihove vrijednosti i na PWV. Ipak, zbog promjena volumnog statusa između dijaliza, PWV se obično mjerenjem neposredno prije HD-a precjenjuje, a stvarna vrijednost ostaje nepoznata. Smatra se da je PWV bliži svojim stvarnim vrijednostima u interdijaliznim danima.

S obzirom na činjenicu da su serumski albumini oznaka nutritivnog statusa, njihova niska razina sugerira prisustvo pothranjenosti kod bolesnika liječenih dijalizom. Osim što su surogatna oznaka za procjenu pothranjenosti, serumski albumini značajni su kao potencijalni predskazatelji mortaliteta kod bolesnika na HD-u. U ovom istraživanju niže vrijednosti kalcija pratile su niže vrijednosti albumina i željeza.

U ovom istraživanju nije pokazana izravna povezanost povišenih vrijednosti središnjeg i perifernog arterijskog tlaka, kao i povišenih vrijednosti hemodinamskih pokazatelja: periferna rezistencija, minutni volumen i srčani indeks, te pokazatelja krutosti arterija: augmentacijski tlak, AI, koeficijent refleksije i PWV, s nastankom mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti kod pacijenata na hemodijalizi.

Svakim istraživanjem otkrivamo neke nove korelacije između arterijskih tlakova, hemodinamskih pokazatelja i pokazatelja arterijske krutosti s poremećajima u hormonskom statusu i elektrolitima. Razumijevanje etiopatologije promjena arterijske krutosti, visokog PWV-a i AI-a moglo bi dovesti do prevencije i učinkovitijeg liječenja bolesnika na HD-u.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Najučestalija dijagnoza je šećerna bolest i glomerulonefritis, kod 26 (24,1 %) ispitanika, hipertenzija, kod 23 (21,3 %) ispitanika i intersticijski nefritis, kod 11 (10,2 %) ispitanika.
- Najučestalija pridružena bolest je hipertenzija, kod 66 (61,1 %) ispitanika.
- Postoje poremećaji u parametrima mineralno-koštanog metabolizma kod ispitanika na hemodijalizi.
- Povišene vrijednosti fosfora ima 62% ispitanika, dok 38 % ispitanika ima snižene vrijednosti serumskog kalcija.
- Nizak kalcij povezan je s visokim augmentacijskim tlakom, AI-om i koeficijentom refleksije uz niže vrijednosti albumina.
- Pokazatelji perifernih i centralnih tlakova imaju niže vrijednosti nakon HD-a uz veliku redukciju PP-a.
- Nakon HD-a snižene su vrijednosti hemodinamskih parametara i parametara arterijske krutosti.
- Visoke vrijednosti PTH-a i fosfora prate niske vrijednosti PWV-a i AI-a i obrnuto.
- Postoji povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti sa središnjim i perifernim arterijskim tlakom i hemodinamskim pokazateljima – perifernom rezistencijom, minutnim volumenom i srčanim indeksom.
- Postoji povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti s pokazateljima krutosti arterija - augmentacijskim tlakom, AI-om, koeficijentom refleksije i PWV-om.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati postoji li povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti sa središnjim i perifernim arterijskim tlakom i hemodinamskim pokazateljima – perifernom rezistencijom, minutnim volumenom i srčanim indeksom. Ispitati povezanost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti s pokazateljima krutosti arterija – augmentacijskim tlakom, augmentacijskim indeksom, koeficijentom refleksije i brzinom pulsog vala.

Nacrt studije: Studija je ustrojena kao presječno istraživanje.

Materijal i metode: U ovu presječnu studiju uključeno je 108 ispitanika, od kojih je 64 (59,3 %) muškarca i 44 (40,7 %) žene, kojima se nadomješta bubrežna funkcija kroničnim HD-om u Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek. Parametri središnje hemodinamike i arterijske krutosti izmjereni su uređajem „Agedio B900“ prije i nakon HD-a.

Rezultati: Nakon HD-a zabilježen je pad vrijednosti parametara središnje i periferne hemodinamike ($p < 0,001$). Poslije HD-a niže su vrijednosti perifernog otpora ($P < 0,001$), srčanog volumena ($P = 0,04$), augmentacijskog tlaka ($P < 0,001$), AI-a ($P = 0,009$) te PWV-a ($P < 0,001$). Augmentacijski tlak ($P = 0,007$) i koeficijent refleksije ($P = 0,003$) značajno su viši kod sniženih vrijednosti kalcija. Niži PTH ($\rho = -0,196$, $P = 0,04$), ili niže vrijednosti fosfora ($\rho = -0,202$, $P = 0,04$) povezane su s većim PWV-om.

Zaključak: Nakon HD-a došlo je do pada vrijednosti parametara središnje i periferne hemodinamike. Stanje uhranjenosti i poremećaj mineralno-koštanog metabolizma utjecali su na vrijednosti promatranih parametara središnje hemodinamike. Postoji poveznost mineralno-koštane i srčano-žilne bolesti s perifernim i centralnim arterijskim tlakom, hemodinamskim pokazateljima i pokazateljima arterijske krutosti.

Ključne riječi: hemodijaliza, krutost arterija, brzina pulsog vala

9. SUMMARY

Mineral-bone disease and cardiovascular disease in maintenance hemodialysis patients

Objectives: The main objective of this study is to examine whether there is a correlation between mineral-bone and cardiovascular diseases with central and peripheral arterial pressure and haemodynamic indicators – peripheral resistance, minute volume, and heart rate index. Furthermore, the aim was to investigate the association of mineral-bone and cardiovascular diseases with arterial stiffness indicators – augmentation pressure, augmentation index, reflexion coefficient and pulse wave velocity.

Study design: The study is designed as a cross-sectional study.

Material and methods: This cross-sectional study included 108 subjects, of whom 64 (59.3 %) were men and 44 (40.7 %) women, who underwent the replacement of the renal function with chronic HD at the Clinical Hospital Center Osijek, at the Department of Nephrology. Parameters of central haemodynamics and arterial stiffness were measured with the “Agedio B900” device before and after HD.

Results: After HD, the value of the parameters of central and peripheral haemodynamics dropped ($p < 0.001$). Peripheral resistance, heart volume ($P = 0.04$), augmentation pressure ($P < 0.001$), AI ($P = 0.009$) and PWV ($P < 0.001$) indicated lower values after HD. Augmentation pressure ($P = 0.007$) and reflection coefficient ($P = 0.003$) are significantly higher in subjects with reduced calcium levels. Lower PTH ($\rho = -0.196$, $P = 0.04$), and lower phosphorus values ($\rho = -0.202$, $P = 0.04$) are associated with larger PWV.

Conclusion: After HD, the values of the parameters of central and peripheral haemodynamics decreased. The nutritional status and mineral-bone metabolism disorders have influenced the values of observed parameters of central haemodynamics. There is a correlation between mineral-bone and cardiovascular diseases with peripheral and central arterial pressure, haemodynamic indicators and arterial stiffness indicators.

Keywords: haemodialysis, arterial stiffness, pulse wave velocity

10. LITERATURA

1. van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(9):580-9.
2. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, i sur. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):558-65.
3. Reddy YN, Abraham G, Nagarajan P, Matthew M, Jayaseelan T, Padma G. Mineral bone disease in maintenance hemodialysis patients: Association with morbidity and mortality. *Indian J Nephrol.* 2014;24(5):302-7.
4. Vrhovac B, Bakaran I, Granić M, Jakšić B, Labar B i Vucelić B. *Interna medicina.* 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
5. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
6. Lauren S, Cockcroft J. *Central aortic blood pressure.* 2. izd. Suresnes: Sevier International/Medical Publishing Division; 2015.
7. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, i sur. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96(1):308-15.
8. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864-9.
9. Sehgel NL, Sun Z, Hong Z, Hunter WC, Hill MA, Vatner DE, i sur. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging. *Hypertension.* 2015;65(2):370-7.
10. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994;267(4):1368-76.
11. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(6):398-403.

12. Laurent S, Boutouyrie P, Collaboration VM. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014;64(4):709-16.
13. Virdis A, Ghiadoni L, Qasem AA, Lorenzini G, Duranti E, Cartoni G, i sur. Effect of aliskiren treatment on endothelium-dependent vasodilation and aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1530-8.
14. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, i sur. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29(6):1034-42.
15. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, i sur. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1925-9.
16. Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Douville P, i sur. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2113-20.
17. Kheder-Elfekih R, Yannoutsos A, Blacher J, London GM, Safar ME. Hypertension and chronic kidney disease: respective contribution of mean and pulse pressure and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2015;33(10):2010-5.
18. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 1992;20(1):10-9.
19. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, i sur. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16(12):2079-84.
20. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, i sur. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6.
21. Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, i sur. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. *Heart Vessels*. 2009;24(6):413-8.

22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, i sur. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536.
23. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80(6):1652-9.
24. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, i sur. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
25. Kolčić I, Biloglav Z. Presječno istraživanje. U: Kolčić I, Vorko-Jović A, urednice. *Epidemiologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
26. Ivanković D i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
27. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
28. Throckmorton D, Kurscheid-Reich D, Rosales OR, Rodriguez-Commes J, Lopez R, Sumpio B, i sur. Parathyroid hormone effects on signaling pathways in endothelial cells vary with peptide concentration. *Peptides*. 2002;23(1):79-85.
29. Qing DP, Ding H, Vadgama J, Wu YY, Kopple JD. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):84-92.
30. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food--a health risk. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(4):49-55.
31. Lertdumrongluk P, Streja E, Rhee CM, Sim JJ, Gillen D, Kovesdy CP, i sur. Changes in pulse pressure during hemodialysis treatment and survival in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1179-91.
32. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. *McDonald's bloodflow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 6. izd. London; Hodder Arnold, 2011.

11. ŽIVOTOPIS

Aleksandra Lukić, studentica 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij Medicine

Cara Hadrijana 10E

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

29.4.1990., Osijek

Kućna adresa:

Arsenija III. Čarnojevića 30

31204 Bijelo Brdo

Tel.: +385-97-698-7970

E-mail: a.lukic.bb@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1997. – 2005. Osnovna škola Bijelo Brdo

2005. – 2009. Gimnazija Vukovar, prirodoslovno-matematički smjer

2009. – 2017. Medicinski fakultet Osijek, studij Medicine