

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU

**BIOIMPEDANCA, ARTERIJSKA TOGOST IN KRVNI TLAK
PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI**

LUCIJAN LUČIČ ŠRAJER in KATHARINA MARKO

MARIBOR, 2021



Univerza v Mariboru

Medicinska fakulteta

BIOIMPEDANCA, ARTERIJSKA TOGOST IN KRVNI TLAK PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI

LUCIJAN LUČIČ ŠRAJER in KATHARINA MARKO

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom red. prof. dr. Roberta Ekarta, dr. med. ter somentorstvom red. prof. dr. Sebastjana Bevca, dr. med. in doc. dr. Nine Vodošek Hojs, dr. med.

IZVLEČEK

NAMEN.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB), še posebej tisti, ki se dializno zdravijo, imajo povečano tveganje za srčno-žilna obolenja (SŽO). Eden najpomembnejših spremenljivih dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete in umrljivost pri dializnih bolnikih je tekočinska preobremenjenost. V naši raziskavi smo preučevali različne metode za ugotavljanje tekočinskega stanja kot dejavnik tveganja za zaplete pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (KLO), ki se zdravijo s peritonealno dializo (PD). Metode, ki smo jih raziskali, so merjenje telesne sestave z bioimpedanco, določanje arterijske togosti, merjenje krvnega tlaka, določanje ravni hemoglobina (HB) v krvi in ocenjevanje zunajžilne pljučne vode z ultrazvokom (UZ) pljuč.

HIPOTEZA.

Kronične ledvične bolnike na nadomestnem zdravljenju s PD smo pregledali in primerjali z namenom potrditve hipoteze: »Bioimpedančna analiza, merjenje krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala (PWV), UZ pljuč ter določanje ravni HB v krvi so metode, ki nam pomagajo določiti tekočinsko stanje in oceniti tveganje za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s KLO.«

METODE.

V raziskavo so bili vključeni bolniki s KLB na nadomestnem zdravljenju s PD. Raziskava je delno retrospektivna, saj smo del podatkov pridobili iz medicinskih kartotek pregledov med aprilom 2017 in oktobrom 2017. Med novembrom 2019 in marcem 2021 pa smo izvedli presečno raziskavo, saj smo podatke bolnikov pridobili tekom njihovih rednih pregledov v UKC Maribor. Podatke o telesni sestavi bolnikov smo pridobili s pomočjo prenosne multifrekvenčne BIS naprave (Body Composition Monitor BCM - Fresenius Medical Care). Oblike pulznega vala radialne arterije so bile zabeležene vsaj dvakrat z uporabo aplanacijske tonometrije (SphygmoCor®; AtCor Medical, Ltd., Sydney, NSW, Avstralija). Meritve krvnega tlaka smo izvedli tako periferno (Dash 4000, General Electric Healthcare, Dallas, TX, ZDA) kot tudi s pomočjo aplanacijske tonometrije. Bolnikom smo opravili še UZ pljuč na 28 tipičnih mestih (aparatus VScan, General Electric Corporate, ZDA) in v krvi izmerili raven HB (Dimension Vista® System 1500, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, NJ, ZDA).

REZULTATI.

V raziskavo je bilo vključenih 25 bolnikov, povprečna starost je bila 54,7 let ($SD \pm 10,7$), povprečen čas zdravljenja s PD 26,8 mesecev ($SD \pm 33$), 15 bolnikov (60 %) je bilo moških. Bolniki so imeli v povprečju izmerjena 2 litra presežka tekočine ($SD \pm 2,4$), PWV 11,2 m/s ($SD \pm 2,8$), augmentacijski indeks (AIX) 28,8 % ($SD \pm 12,6$), subendokardialno viabilnost (SEVR) 153,2 % ($SD \pm 40$), vrednost aortnega sistolnega krvnega tlaka 133,2 mmHg ($SD \pm 34,1$), perifernega sistolnega tlaka 147,6 ($SD \pm 27,9$), 12,7 pljučnih kometov ($SD \pm 19,2$) in vrednost HB 113,2 g/L ($SD \pm 11,7$). Ugotovili smo statistično značilno povezavo med hiperhidracijo (OH) in številom pljučnih kometov ($r = 0,608$; $p = 0,001$) ter vrednostjo HB ($r = -0,41$; $p = 0,042$), med vrednostjo HB in PWV ($r = -0,401$; $p = 0,047$) ter SEVR ($r = 0,547$; $p = 0,005$), med številom pljučnih kometov in SEVR ($r = -0,467$; $p = 0,019$) ter vrednostjo HB ($r = -0,465$; $p = 0,019$). Statistično značilne povezave med vrednostmi krvnega tlaka in podatki izmerjenimi z bioimpedanco nismo našli. Ob primerjavi skupin z $OH < 1$ L in $OH > 1$ L smo ugotavljali, da imajo bolniki z $OH > 1$ L statistično značilno večje število pljučnih kometov ($p = 0,030$) in višji AIX ($p = 0,048$).

ZAKLJUČKI.

Bioimpedanca, UZ pljuč in določanje ravni HB v krvi nam pomagajo pri določanju tekočinskega stanja PD bolnikov. Aplanacijska tonometrija in določanje ravni HB v krvi nam pomagajo pri ocenjevanju tveganja za srčno-žilne zaplete. Tekočinski status PD bolnikov vpliva na rezultate aplanacijske tonometrije.

KLJUČNE BESEDE

Peritonealna dializa, hiperhidracija, bioimpedanca, hitrost pulznega vala, krvni tlak, pljučni kometi

ABSTRACT

PURPOSE.

Patients with chronic kidney disease (CKD), especially those treated with dialysis have an increased risk of cardiovascular disease. One of the most important risk factors for cardiovascular complications and increased mortality in dialysis patients is fluid overload. In our study, we examined various methods for determining fluid status as a risk factor for complications in patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with peritoneal dialysis (PD). Investigated methods were measuring body composition with bioimpedance, determining arterial stiffness, measuring blood pressure, determining hemoglobin (HB) levels in blood, and assessing extravascular pulmonary water with ultrasound (US) of the lungs.

HYPOTHESIS.

Patients with CKD on PD therapy were examined and compared to confirm the following hypothesis »Bioimpedance analysis, measurement of blood pressure and pulse wave velocity (PWV), US of the lungs and determination of HB in the blood are methods helping to determine fluid status and assess cardiovascular complications in patients with ESRD.«

METHODS.

Patients with CKD on PD replacement therapy were included in the study. The research is partly retrospective, as we obtained one part of the data from medical records of examinations between April 2017 and October 2017. Between November 2019 and March 2021, we conducted a cross-sectional study, as we obtained patient data during their regular examinations at UKC Maribor. Data on the body composition of patients were obtained using a portable multifrequency BIS device (Body Composition Monitor BCM - Fresenius Medical Care). Radial artery pulse waveforms were recorded at least two times using applanation tonometry (SphygmoCor®; AtCor Medical, Ltd., Sydney, NSW, Australia). Blood pressure measurements were performed both peripherally (Dash 4000, General Electric Healthcare, Dallas, TX, USA) and using applanation tonometry. Patients also underwent lung US at 28 typical sites (VScan apparatus, General Electrics Corporate, USA) and measured HB levels in the blood (Dimension Vista® System 1500, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, NJ, USA).

RESULTS.

The study included 25 patients, the mean age was 54,7 years (SD \pm 10,7), the mean duration of PD treatment was 26,8 months (SD \pm 33), and 15 patients (60 %) were male. Patients measured on average 2 liters of overhydration (OH) (SD \pm 2,4), PWV 11,2 m/s (SD \pm 2,8), AIX 28,8 % (SD \pm 12,6), subendocardial viability ratio (SEVR) 153,2 % (SD \pm 40), aortic systolic blood pressure 133,2 mmHg (SD \pm 34,1), peripheral systolic blood pressure 147,6 (SD \pm 27,9), 12,7 lung comets (SD \pm 19,2) and blood HB level of 113,2 g/l (SD \pm 11,7). We found a statistically significant correlation between OH and number of lung comets ($r = 0,608$; $p = 0,001$) and HB value ($r = -0,41$; $p = 0,042$), between blood HB level with PWV ($r = -0,401$; $p = 0,047$) and SEVR ($r = 0,547$; $p = 0,005$), between number of lung comets with SEVR ($r = -0,467$; $p = 0,019$) and HB ($r = -0,465$; $p = 0,019$). No statistically significant correlation was found between blood pressure level and data measured by bioimpedance. When comparing the groups with OH of < 1 L and OH > 1 L we found that patients with OH > 1 L had statistically significant higher number of lung comets ($p = 0,030$) and higher AIX values ($p = 0,048$).

CONCLUSIONS.

Bioimpedance, lung ultrasoung, and HB blood levels help us to determine fluid status in PD patients. Applanation tonometry and determination of HB blood levels help us in assessing the risk of cardiovascular complications. PD patients' fluid status affects the results of applanation tonometry.

KEY WORDS

Peritoneal dialysis, overhydration, bioimpedance, pulse wave velocity, blood pressure, pulmonary comets

VSEBINA	
IZVLEČEK	2
KLJUČNE BESEDE	3
ABSTRACT	4
KEY WORDS	5
1 UVOD	8
1.1 Kronična ledvična bolezen	8
1.2 Nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi	9
1.3 Peritonealna dializa	9
1.4 Bioimpedanca	10
1.5 Arterijska togost, hitrost pulznega vala, subendokardialna viabilnost in augmentacijski indeks	11
1.6 Krvni tlak	12
1.7 Ultrazvok pljuč in B-linije	13
1.8 Anemija	14
1.9 Natriuretiki	15
1.10 Namen raziskave	16
2 MATERIALI IN METODE	17
2.1 Preiskovanci	17
2.2 Zasnova raziskave in postopek	17
2.3 Statistična analiza	19
3 REZULTATI	20
3.1 Splošne značilnosti bolnikov (osnovni klinični in biokemični podatki)	20
3.2 Pljučni kometi, hemoglobin, bioimpedanca in krvni tlak	22
3.3 T-test	25
3.4 Regresijski modeli	28
4 RAZPRAVA	30
4.1 Bioimpedanca	30
4.2 Bioimpedanca in arterijska togost	30
4.3 Bioimpedanca in pljučni kometi	31
4.4 Arterijska togost in pljučni kometi	32
4.5 Bioimpedanca, hemoglobin in pljučni kometi	32
4.6 Arterijska togost in hemoglobin	33
4.7 Bioimpedanca in krvni tlak	33
4.8 NT-proBNP	34

4.9 Omejitve in prednosti raziskave	34
5 ZAKLJUČKI	36
6 LITERATURA	37
7 ZAHVALA	43
8 ENOTE IN OKRAJŠAVE	44

KAZALO TABEL

Tabela 1. Razvrstitev KLB v pet stopenj glede na oGFR.	9
Tabela 2. Splošne značilnosti naših bolnikov.	20
Tabela 3. Korelacija med številom pljučnih kometov, hemoglobinom in drugimi preiskovanimi parametri.	22
Tabela 4. Korelacije med aortnimi tlaki in parametri, pridobljenimi z bioimpedanco.	23
Tabela 5. Primerjava osnovnih vrednosti bolnikov glede na tekočinsko obremenjenost (< 1,1 in > 1,1 litra).	25
Tabela 6. T-vrednost, povprečne vrednosti, razlika povprečnih vrednosti in SD parametrov, pri katerih je bila ugotovljena statistično značilna razlika glede na tekočinsko obremenjenost (OH < 1,1 in OH > 1,1 L).	27
Tabela 7. Model linearne regresije med pljučnimi kometi (število) ter OH (L).	28
Tabela 8. Modeli linearne regresije med ICV (L) in pljučnimi kometi, ECV (L) in pljučnimi kometi ter med ECV/ICV in pljučnimi kometi.	28
Tabela 9. Model multiple regresije med PWV in ECV/ICV kot neodvisnima in pljučnimi kometi kot odvisno spremenljivko.	29
Tabela 10. Model multiple regresije med AIX@75 in ECV/ICV kot neodvisnima in pljučnimi kometi kot odvisno spremenljivko.	29

KAZALO GRAFOV

Graf 1. Primerjava starosti (modro) in aortnega sistolnega tlaka (oranžno) pri vseh 25 bolnikih.	24
Graf 2. Primerjava starosti (modro) in perifernega sistolnega tlaka (SBP) (oranžno) pri vseh 25 bolnikih.	24

KAZALO SLIK

Slika 1. Subendokardialna viabilnost.	18
Slika 2. Mesta iskanja pljučnih kometov na hemitoraksu. MRP - medrebrni prostor... 19	

1 UVOD

1.1 Kronična ledvična bolezen

Kronična ledvična bolezen (KLB) je definirana kot prisotnost ledvične okvare ali nizke hitrosti glomerulne filtracije (GFR) ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) v časovnem obdobju vsaj 3 mesecev, neodvisno od vzroka. Glede na GFR je razvrščena v 6 stopenj (*tabela 1*) [1]. Glavni vzroki KLB obsegajo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, kronični glomerulonefritis, kronično uporabo protivnetnih zdravil, avtoimune bolezni, policistično bolezen ledvic, Alportovo bolezen, kongenitalne malformacije in prolongirano akutno bolezen ledvic [2]. Izbira zdravljenja KLB je odvisna od njenega vzroka. Ob nastopu končne ledvične odpovedi (KLO) obstajajo 3 možnosti nadomestnega ledvičnega zdravljenja: hemodializa (HD), peritonealna dializa (PD) ali presaditev ledvice. Splošno sprejeta merila za pričetek nadomestnega zdravljenja KLO vključujejo prisotnost uremičnih simptomov, hiperkalemije, neodzivne na konzervativne ukrepe, vztrajno povečevanje zunajceličnega volumna kljub zdravljenju z diuretiki, metabolno acidozo, neodporno na zdravljenje, nagnjenost h krvavitvam zaradi uremičnih toksinov in očistek kreatinina ali ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (oGFR) $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [3]. Pri diagnosticiranju stopnje KLB je potrebno opredeliti oGFR ter morebitne spremembe v urinu (proteinurija/albuminurija/eritrociturija), morfološke spremembe na ultrazvoku (UZ) ledvic in/ali pridobiti patohistološki izvid biopsije ledvic, v kolikor je to indicirano. Klinična slika je pogosto neznačilna, znaki pa se pojavijo šele ob oGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Znaki in simptomi so posledica nezadostnega izločanja odpadnih produktov iz telesa, zadrževanja vode v telesu, motenj elektrolitskega in kislinsko-baznega ravnovesja, zmanjšane izločanje eritropoetina ter zmanjšane tvorbe vitamina D [4].

Tabela 1. Razvrstitev KLB v pet stopenj glede na oGFR.

STOPNJA KLB	1	2	3a	3b	4	5
oGFR (ml/min/1,73 m²)	> 90 IN	89-60 IN	59-45	44-30	29-15	< 15
	proteinurija ALI albuminurija ALI eritrociturija ALI UZ morfološke spremembe ALI biopsija ledvic	enako kot stopnja 1				

Legenda: oGFR - ocenjena hitrost glomerulne filtracije, UZ - ultrazvok.

1.2 Nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi

Ena od dializnih metod (HD ali PD) ali presaditev ledvice umrlega ali živega darovalca so metode izbora zdravljenja KLO. Neposredna primerjava metod zaradi razlik posameznikov ni mogoča, a v splošnem velja, da je presaditev ledvic tisti postopek, ki bolniku omogoča najdaljše in najbolj kakovostno življenje. Dializni metodi se med seboj pomembno razlikujeta v načinu in trajanju izvajanja. HD izvajajo zdravstveni delavci v HD centrih, ki so pogosto del bolnišnic. Za izvajanje HD potrebujemo dober žilni pristop. PD izvajajo bolniki sami ali njihovi pomočniki (svojci/medicinsko osebje). Dializni center bolniki, zdravljeni s PD, obiščejo le ob kontrolah (običajno enkrat mesečno) [4].

1.3 Peritonealna dializa

PD kot oblika zdravljenja KLO omogoča bolnikom zdravljenje v domačem okolju in prilagoditev življenjskega sloga svojim potrebam. Dializo skozi kapilare peritonealne membrane izvaja lastno telo, večinoma 24 ur na dan. Začetki segajo v zgodnja 60. in 70. leta 20. stoletja, danes pa se po vsem svetu s PD zdravi približno 11 % dializnih bolnikov. Izvajamo jo tako, da skozi stalni peritonealni kateter, vstavljen v peritonealno votlino, s pomočjo težnosti, nekajkrat dnevno vtočimo in iztočimo sterilno dializno raztopino. Kateter vstavimo kirurško s klasično odprto tehniko ali laparoskopsko, peritoneoskopsko ali s Seldingerjevo metodo. Peritonealna membrana s svojimi kapilarami deluje kot polprepustna dializna membrana. Glavna principa prenosa tekočine ter topljencev preko membrane sta difuzija in ultrafiltracija,

ustvarjena s hidrostatskim in osmotskim tlačnim gradientom. Pretok dializne raztopine in hitrost krvnega pretoka v kapilarah peritoneja sta pri PD veliko manjša kot pri HD, kar ima kot posledico bistveno manjši očistek sečnine in drugih molekul v časovni enoti. Kljub temu so tedenski očitki uremičnih topljencev podobni tistim pri HD, saj PD poteka celoten dan, ves teden. Pripomočki za PD obsegajo peritonealni dializni kateter, vrečke za dializo, dializne raztopine in aparate za menjavo PD raztopine. Metodi izvajanja PD sta avtomatizirana peritonealna dializa (APD) in kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CAPD). APD se izvaja s pomočjo ciklerja, običajno čez noč. Le-ta opravi več menjav po 1,5 - 3 litre dializne raztopine, traja pa večinoma 8 do 10 ur. Pri CAPD bolniki menjavajo raztopino 3 do 5-krat dnevno. Kopel traja do 5 ur, bolnik pa si vtoči 2 litra sveže raztopine [4]. Izid PD sta stalno biokemično in tekočinsko ravnovesje, s čimer se izognemo nihanju, ki je prisotno pri HD. PD je tudi vsaj 25 % cenejša od bolnišnične HD in primernejša za bolnike s sladkorno boleznijo [5].

Ena izmed prednosti PD je zdravljenje na domu, ki omogoča bolnikom svobodo ter manjše dietne omejitve. Prav tako boljše tekočinsko ravnovesje ob ohranjeni diurezi omogoča lažje zdravljenje bolnikov. Prednost predstavljajo tudi manjša možnost okužbe z virusom hepatitisa C, ohranjanje žilja za potrebe kasnejšega žilnega pristopa ob zdravljenju s HD, manj anemije in amiloidoze ter hitro delovanje presajene ledvice po presaditvi. Glavna slabost PD je časovna omejenost metode (le redki bolniki so zdravljeni več kot 10 let). Zaplete PD delimo na infekcijske in neinfekcijske; peritonitis, okužba PD katetra, motnje vtoka in iztoka, zatekanje raztopine ob katetru, hidrotoraks, trebušna kila, hematoperitonej ter odpoved peritonealne membrane [4].

V primeru potrebe po nujnem pričetku dializnega zdravljenja se v primerjavi s HD pri PD bistveno redkeje pojavljajo s katetrom povezane okužbe, z dializo povezani zapleti in potreba po ponovni vstavitvi katetra v začetni fazi zdravljenja [6].

1.4 Bioimpedanca

Pri bolnikih, zdravljenih z dializo, je ocena tekočinskega stanja izrednega pomena. Pri anuričnih bolnikih, zdravljenih s PD, se lahko pojavi tekočinska preobremenjenost zaradi neučinkovite odstranitve vode in natrija v primerjavi z njunim vnosom. Tekočinsko stanje posameznika je klinično težko oceniti, ob tem obstaja tudi tveganje za hipovolemijo, izgubo rezidualne funkcije ledvic ali hiperhidracijo (OH). OH se lahko

kaže kot arterijska hipertenzija, hipertrofija levega prekata ter kot periferni in/ali pulmonalni edem. Zlati standard za določanje tekočinskega stanja, kot je dilucija izotopa, je predraga metoda za vsakdanjo rabo. Omejenost metod je pripeljala do razvoja obposteljne tehnike, ki je v primerjavi z izotopi cenejša in omogoča merjenje tekočinskega statusa ter sestave telesa - bioimpedance [7].

Bioimpedančni analizator s pomočjo pošiljanja signala na določeni frekvenci meri upornost (oziroma impedanco) različnih tkiv, na podlagi katerih nato s pomočjo znanih upornih lastnosti različnih tkiv v telesu izračuna podatek o stanju tkiv. Upornost tkiva je obratno sorazmerna z meritvami celotne telesne vode, kar kasneje uporabimo za oceno tekočinskega statusa bolnika. Na rezultate, pridobljene z bioimpedančnim analizatorjem vpliva tudi hidracija bolnika. Priporoča se, da je bolnik pred meritvijo tešč, hkrati pa naj ne odvaja vode pred izvedbo meritve. Težavo pri bolnikih, zdravljenih s PD, predstavlja tudi dejstvo, da so meritve v stanju hipohidracije ali OH nekoliko manj natančne [7]. Bioimpedančni instrumenti uporabljajo tok nizke jakosti (800 mA), ki potuje iz elektrode vira do elektrode detektorja, ki jih najpogosteje namestimo na zapestje in gleženj. Ker je tok primarno prenesen preko ionov v vodni raztopini, je prevodnost sorazmerna s koncentracijo ionov. Bioimpedančna analiza je tako sestavljena iz električne upornosti ionskih tkiv, neionskih tkiv in membran. Zgodnji bioimpedančni analizatorji so uporabljali frekvenco 50 kHz, novejši pa uporabljajo večje območje frekvenc (5 - 500 kHz). Nizke frekvence prodirajo predvsem skozi zunajcelično tkivo, višje pa skozi celične membrane in tako skozi zunaj- in znotrajcelično tkivo. Tako je ob OH upornost ionskih tkiv zmanjšana, saj je na voljo več tekočine za prenos toka [8].

[1.5 Arterijska togost, hitrost pulznega vala, subendokardialna viabilnost in augmentacijski indeks](#)

KLB je neodvisni dejavnik tveganja za povečanje pogostosti srčno-žilnih obolenj (SŽO) in srčno-žilne umrljivosti. Bolniki s KLB imajo v primerjavi s splošno populacijo 10 do 20-krat večjo verjetnost, da bodo umrli zaradi SŽO, dializni bolniki pa so še bolj ogroženi [9].

Pomemben dejavnik tveganja za SŽO pri bolnikih s KLO je arterijska togost. Na arterijsko togost vpliva več dejavnikov: hemodinamika, prehrana, prisotnost vnetij ipd. Zgodnje prepoznavanje teh dejavnikov in vplivanje na njih lahko pripomore k

preprečevanju SŽO. Najpogosteje uporabljeno merilo arterijske togosti je hitrost aortnega pulznega vala (PWV). Ker PWV odraža reverzibilno in funkcionalno žilno togost, lahko služi kot označevalec terapevtske odzivnosti. Pri bolnikih, zdravljenih s PD, je arterijska togost povezana s povečanjem volumna telesne tekočine ali hitrostjo peritonealnega transporta in predstavlja neodvisen napovedovalec srčno-žilnih dogodkov [10]. Periferni pulzni val merjen na radialni arteriji se analizira s tehniko aplanacijske tonometrije. Ta omogoča prikaz oblike perifernega pulzno-tlačnega vala, iz katerega izhajajo informacije centralnega hemodinamskega stanja. Tako je možno s pomočjo analize perifernega pulznega vala izmeriti subendokardialno viabilnost (SEVR). SEVR predstavlja neinvazivno merilo miokardne perfuzije in je povezana s srčnim delom, porabo kisika in oskrbo srca z energijo [9, 11]. V normalnih razmerah SEVR običajno znaša 130 do 200 % [9]. Nizke vrednosti SEVR kažejo na zmanjšano subendokardialno perfuzijo. Povezane so z albuminurijo, hemoglobinom (HB), označevalci vnetja pri bolnikih z revmatoidnim artritismom in boleznijo perifernih arterij. Arterijska hipertenzija s pridruženno zmanjšano rezervo koronarnega pretoka, sladkorna bolezen tipa 2 pri ženskah ter KLB z visoko proteinurijo in oGFR < 30 ml/min/1,73 m² so prav tako povezani z nižjo SEVR. V zadnjem času se je pokazalo, da nižja SEVR napoveduje srčno-žilno umrljivost pri bolnikih s KLB. Analiza pulzних valov je navedena tudi v merilih ESH/ESC za oceno srčno-žilnega tveganja [11].

Kot neodvisen dejavnik tveganja za SŽO pri bolnikih, zdravljenih s PD, se vse pogosteje obravnavajo tudi vaskularne kalcifikacije. Eden izmed indeksov za oceno vaskularnih kalcifikacij je augmentacijski indeks (AIX), ki predstavlja nadomestek za aortno togost. Ponuja tudi informacije o obremenitvi srca in lastnostih ožilja. AIX lahko merimo neposredno ali posredno z merjenjem valovnih oblik centralnega arterijskega tlaka [12].

1.6 Krvni tlak

Krvni tlak ali sistemski arterijski tlak se nanaša na tlak, izmerjen v velikih arterijah sistemske cirkulacije. Deli se na sistolni (SBP) in diastolni (DBP) krvni tlak. Tradicionalno se meri z avskultacijo in uporabo živo-srebrnega sfingomanometra. Enota za merjenje so milimetri živega srebra (mmHg). SBP se nanaša na maksimalni krvni tlak v arterijah med kontrakcijo srčne mišice, DBP pa opisuje najnižji tlak v velikih arterijah med relaksacijo srca. Krvni tlak je uravnan z več mehanizmi: baroreceptorskim refleksom, izločanjem antidiuretičnega hormona ter renin-

angiotenzin-aldosteronskim sistemom. Glavna naloga regulacije arterijskega tlaka je vzdrževanje dovolj visokega tlaka za perfuzijo tkiv in organov, a ne tako visokega, da bi se ta poškodovala [13].

$$\text{SREDNJI ARTERIJSKI TLAK} = \frac{2 \times \text{DIASTOLNI TLAK} + \text{SISTOLNI TLAK}}{3}$$

V splošni populaciji je arterijska hipertenzija definirana kot SBP > 140 mmHg in/ali DBP > 90 mmHg. Za bolnike, zdravljene z dializo, naj bi bile vrednosti za opredelitev arterijske hipertenzije enake, kljub temu pa ne obstaja jasen opis definicije arterijske hipertenzije za dializne bolnike, posebej tiste, zdravljenje s PD. Prevalenca arterijske hipertenzije je med PD bolniki veliko višja kot v splošni populaciji [14]. Raziskava *Cocchi s sod.* je pri 504 bolnikih, zdravljenih s PD, pokazala 88,1 % prevalenco arterijske hipertenzije po WHO merilih (> 140/90 mmHg), pri bolnikih, medikamentozno zdravljenih zaradi esencialne arterijske hipertenzije pa je bila ta številka 79 % [15]. Na patogenezo arterijske hipertenzije pri bolnikih, zdravljenih s PD, vpliva več faktorjev. Določitev tekočinskega statusa ni enostavna, prisotnost OH pa je pri PD bolnikih znatna. Le-ta je povezana tudi z rezidualno funkcijo ledvic, ki je bolj povezana z DBP kot s SBP. Na patogenezo arterijske hipertenzije vpliva tudi telesna površina, saj veliko število PD bolnikov s telesno površino pod 25. percentilo kljub farmakoterapiji ostaja hipertenzivnih [16]. Kljub temu je OH glavni vzrok rezistentne dializne arterijske hipertenzije. Ob OH pride do dviga utripnega volumna srca ter povečane sistemske periferne upornosti. Boljši tekočinski nadzor in očistek vazokonstriktivnih faktorjev sta odgovorna za večje začetno izboljšanje arterijske hipertenzije pri PD v primerjavi s HD. Kasnejše poslabšanje urejenosti krvnega tlaka pri PD bolnikih je posledica več faktorjev: razvoj esencialne arterijske hipertenzije s staranjem, aplikacija eritropoetina (povzroči povečano viskoznost in ima vazokonstriktivne učinke), postopno manjšanje rezidualne funkcije ledvic, sekundarni hiperparatiroidizem in izločanje steroida, podobnega digitalisu (iz hipotalamusa in nadledvične žleze) [16].

1.7 Ultrazvok pljuč in B-linije

OH je zelo pogost zaplet pri bolnikih s KLO na nadomestnem zdravljenju z dializo. Nedavne ugotovitve kažejo, da je kopičenje tekočine med dializo pomemben napovedovalec srčno-žilnih zapletov in smrti pri tej populaciji. V zadnjih letih se

intenzivno išče metoda za oceno količine telesne tekočine in za posamezniku prilagojeno odstranjevanje tekočin pri bolnikih s KLO. Uporaba UZ prsnega koša za odkrivanje zunajžilne pljučne vode je bila v zadnjih letih deležna vse večje pozornosti [17]. B-linije ali ultrazvočni kometi pljuč so artefakti, ki izvirajo iz pljučne površine. Različne ultrazvočne najdbe na pljučih dobivajo vse več pozornosti pri odkrivanju ali izključevanju pljučnih patologij. Pljučni ultrazvočni kometi so povezani s prisotnostjo zunajžilne pljučne tekočine. Ugotavljanje prisotnosti kometov je lahko še posebej koristno v primeru KLO, ko bolniki trpijo zaradi preobremenitve s tekočino in pljučnega edema [18]. Artefakti, ki spominjajo na rep komete, nastanejo zaradi velike razlike v akustični impedanci med objektom in okolico [19]. Kometi izvirajo ali iz fibrotičnih interlobularnih ali z vodo odebeljenih pregrad. Njihova prisotnost omogoča obposteljno razlikovanje med pljučnim edemom in kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Bronhialni predel ne seže do pljučne površine, medtem ko intersticijski predel seže do površine pljuč [20]. Prekrivajoče se ali natrpane B-linije so pokazatelji alveolarnega edema, medtem ko praviloma vzporedno razporejene B-linije kažejo na septalni ali intersticijski edem [21]. UZ prsnega koša lahko izvajamo z linearno ali kardialno sondo, v idealnem primeru na 28 točkah v medrebrnih prostorih v 4 hemitorakalnih regijah [22].

1.8 Anemija

Anemija prizadene skoraj vse bolnike s KLB 5. stopnje in je povezana z nižjo kakovostjo življenja, pogostejšim pojavom SŽO, pogostejšimi hospitalizacijami, kognitivnimi motnjami in smrtjo. Ker se eritropoetin večinoma tvori v ledvicah, je njegovo pomanjkanje veljalo za glavni vzrok anemije pri bolnikih s KLB. Danes naj bi bila anemija pri KLB posledica večfaktorskega procesa, ki vključuje relativno pomanjkanje eritropoetina, uremično inducirane zaviralce eritropoeze, skrajšano življenjsko dobo eritrocitov in neurejeno homeostazo železa [23]. Anemija povzroči zmanjšan prenos kisika v tkiva, kar vodi v tkivno hipoksijo. Hipoksija aktivira različne regulacijske mehanizme, hemodinamske spremembe pa sčasoma vodijo do hipertrofije levega prekata. 20 - 30 % bolnikov s srčnim popuščanjem ima pridruženo anemijo. Anemija pri srčnem popuščanju ima lahko veliko vzrokov, vendar ne glede na vzrok poveča smrtnost bolnikov. Ugotovljena je bila tudi pomembna povezava med višjo starostjo, znižanimi vrednostmi HB, zmanjšano ledvično funkcijo in povišanimi vrednostmi N-terminalnega fragmenta B-tipa natriuretičnega peptida (NT-proBNP) [24].

1.9 Natriuretični peptidi

Pri bolnikih s KLB običajno pride do zadrževanja natrija in posledičnega povečanja volumna zunajcelične tekočine. Raztezanje srčne stene povzroči kompenzacijsko sproščanje natriuretičnih peptidov. Prav tako je za dvig natriuretičnih peptidov kriva tudi zmanjšana razgradnja z ledvičnimi tubularnimi endopeptidazami [25].

Fiziološki pomen natriuretičnih peptidov je, da povečajo izločanje natrija in vode, povzročijo sprostitev gladkomišičnih celic v žilnih stenah in inhibirajo človeški vazokonstriktorski sistem (simpatici živčni sistem, renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, endotelin in vazopresin). Vse to vodi v natriurezo, diurezo in vazodilatacijo. Posledica dilatacije aferentnih in konstrikcije eferentnih arteriol je povečanje glomerulne filtracije in filtrirane natrijeve frakcije [26].

Učinki natriuretičnih peptidov na srce vključujejo zniževanje predobremenitve in naknadne obremenitve srca ter izboljšanje prekrvavitve miokarda zaradi koronarne vazodilatacije [26].

NT-proBNP je predhodnik BNP (ang. *brain natriuretic peptide*), ki se sintetizira v levem prekatu kot odziv na povečano prekatno delo, strižni stres, različna patološka stanja (npr. miokardna ishemija ali kardiomiopatija) in povečano sproščanje kateholaminov, renina, angiotenzina II in endotelina [26, 27].

Molekula NT-proBNP je večja in ima daljši razpolovni čas kot aktivna oblika BNP in je zato manj odvisna od akutnih sprememb, ki vplivajo na koncentracijo drugih natriuretičnih peptidov. Zvišanje NT-proBNP ima dvojni pomen: označevalec poškodbe srčne mišice in marker razširitve volumna zunajcelične tekočine. Plazemska koncentracija NT-proBNP je koristna za napovedovanje splošne kot tudi srčno-žilne umrljivosti pri bolnikih s KLO [27].

1.10 Namen raziskave

Bolniki s KLO na nadomestnem zdravljenju z dializo imajo povečano tveganje za SŽO. Eden najpomembnejših spremenljivih dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete in umrljivost pri dializnih bolnikih je tekočinska preobremenjenost. V naši raziskavi smo preučevali različne metode za ugotavljanje tekočinskega stanja kot dejavnik tveganja za zaplete pri bolnikih s KLO, ki se zdravijo s PD. Metode, ki smo jih uporabili in preučevali so: merjenje telesne sestave z bioimpedanco, določanje arterijske togosti z aplanacijsko tonometrijo, merjenje krvnega tlaka, določanje ravni HB v krvi in ocenjevanje količine zunajžilne pljučne vode z UZ pljuč. Analizirali smo tudi ostale rutinsko merjene parametre ter predhodne bolezni, ki bi lahko povečale tveganje za zaplete pri bolnikih s KLO, zdravljenih s PD.

2 MATERIALI IN METODE

2.1 Preiskovanci

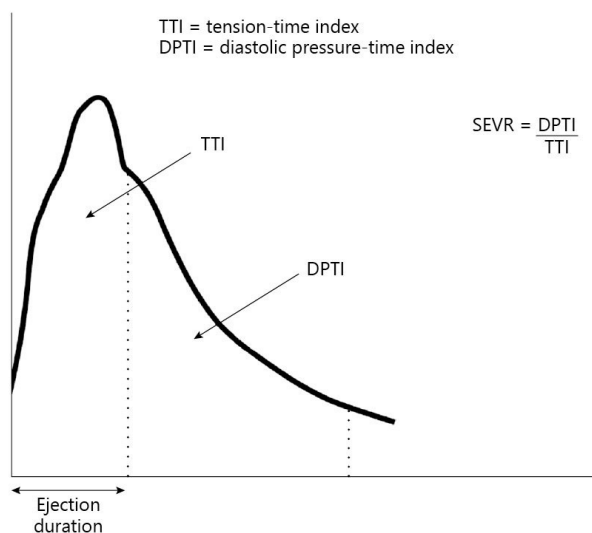
V raziskavo je bilo vključenih 25 bolnikov, ki so se s PD zdravili na Oddelku za dializo Klinike za interno medicino v UKC Maribor. Raziskava je delno retrospektivna, saj smo nekaj podatkov pridobili iz medicinskih kartotek pregledov med 12. 4. 2017 in 26. 10. 2017. Med 29. 11. 2019 in 26. 3. 2021 pa smo izvedli presečno raziskavo, saj smo podatke bolnikov pridobili tekom bolnikovih rednih pregledov v UKC Maribor. Vključeni so bili le PD bolniki, starejši od 18 let. V skladu z navodili Sphygmocor® (Sphygmocor® Clinical Guide instructions) so bili bolniki z atrijsko fibrilacijo in stenozo aortne zaklopke izključeni. Povprečna starost bolnikov, vključenih v raziskavo, je znašala $54,7 \pm 10,7$ let, 15 bolnikov (60 %) je bilo moškega spola. Najkrajše trajanje PD je bilo 1 mesec, najdaljše pa 167 mesecev, povprečno trajanje zdravljenja s PD je znašalo $26,8 \pm 33$ mesecev.

2.2 Zasnova raziskave in postopek

Na dan rutinskega pregleda bolnikov smo opravili klinični pregled z avskultacijo pljuč in oceno perifernega edema. Pri vsakem bolniku smo opravili tudi UZ pljuč, izmerili krvni tlak, periferni arterijski pulzni val, hitrost aortnega pulznega vala, opravili bioimpedančno analizo in odvzeli vzorce krvi iz periferne vene za določitev krvne ravni HB, serumskega kreatinina, cistatina C, albuminov in NT-proBNP (Dimension Vista® System 1500, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, NY, ZDA). Avskultacija pljuč je bila skrbno opravljena na sprednji in zadnji bazalni strani vsakega hemitoraksa v sedečem položaju.

Pred meritvijo perifernega arterijskega pulznega vala in po najmanj 10 minutah počitka smo s prenosno avtomatsko napravo za obposteljno spremljanje krvnega tlaka (Dash 4000, General Electric Healthcare, Dallas, TX, ZDA) pridobili vrednosti SBP in DBP. Med celotnim postopkom so bolniki udobno sedeli ob mizi, z roko na mizi in z dlanjo obrnjeno navzgor. Oblike pulznega vala radialne arterije so bile zabeležene vsaj 2-krat z uporabo aplanacijske tonometrije (SphygmoCor®; AtCor Medical, Ltd., Sydney, NSW, Avstralija). Sistem za ocenjevanje krvnega tlaka naprave SphygmoCor® (SphygmoCor® Central Blood Pressure Assessment System) za neinvazivno beleženje tlačnega vala v radialni arteriji uporablja visokotlačni pretvornik tlaka Millar (Millar

Instruments, Houston, TX, ZDA). Med meritvijo je treba radialno arterijo delno izravnati ob spodaj ležečo kost v zapestju. Iz valovne oblike aortnega tlaka so izračunane ključne meritve delovanja srca in srčno-žilnega tveganja. Klasična definicija pravi, da SEVR predstavlja integralno razmerje med časom in tlakom, ki izhaja iz tlakov, izmerjenih v aorti in levem prekatu. Programska oprema SphygmoCor® izračuna SEVR kot razmerje med površino pod diastolnim delom izpeljane valovne oblike aortnega tlaka (indeks diastolnega tlaka in časa [DPTI]) do območja pod sistolnim odsekom valovne oblike (indeks časov napetosti [TTI]), tj. $DPTI/TTI$ (slika 1).



Slika 1. Subendokardialna viabilnost.

Iz oblike pulznega vala radialne arterije smo prav tako pridobili informacije o AIX kot pokazatelju vaskularnih kalcifikacij. Tudi AIX je programska oprema izračunala avtomatsko na podlagi naslednje formule:

$$AIX = \frac{\text{drugi vrh SBP} - \text{DBP}}{\text{prvi vrh SBP} - \text{DBP}} \times 100 \%$$

AIX je bil nato še preračunan na povprečni srčni utrip 75 /min (AIX@75).

Pri vseh bolnikih smo z bioimpedančno spektrometrijo (BIS) opravili tudi meritve volumskega statusa. BIS smo opravili s prenosno celo-telesno BIS napravo (BCM - Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Nemčija). Vsi bolniki so pred meritvijo vsaj 10 minut mirovali in bili med meritvijo v ležečem položaju. Elektrode smo nalepili na zapestje in istostranski gleženj. Z BIS smo pridobili podatke o količini znotrajcelične vode (ICV), zunajcelične vode (ECV) ter celokupne vode v telesu. Iz naprave BCM smo

lahko odčitali tudi informacije o volumski obremenjenosti (OH), masi maščobnih tkiv in izračunali suho težo bolnika.

UZ pljuč (aparatus VScan, General Electric Corporate, ZDA) je bil izveden s srčno sondo v območju od 2,5 do 7,5 MHz. B-linije smo iskali na 28 značilnih mestih na prsnem košu. Na levem hemitoraksu smo sondo postavili v drugi, tretji in četrti medrebrni prostor v 4 regijah - na srednji aksilarni liniji, sprednji aksilarni liniji, srednji klavikularni liniji in parasternalni liniji. V teh 4 regijah smo pregledali tudi desni hemitoraks, le da smo sondo tukaj postavili v drugi, tretji, četrti in dodatno še v peti medrebrni prostor (slika 2). Ta tehnika omogoča kvantitativno ali polkvantitativno oceno izvenžilne pljučne vode glede na število B-linij (kometov). V vsakem medrebrnem prostoru smo prešteli B-linije (0 do 10). V primeru njihovega prekrivanja smo ocenili odstotek površine celotnega ekrana, ki so ga pokrivala B-linije in ga delili z 10.

DESNA STRAN	Srednja aksilarna linija	Sprednja aksilarna linija	Srednja klavikularna linija	Parasternalna linija	MRP	Srednja aksilarna linija	Sprednja aksilarna linija	Srednja klavikularna linija	Parasternalna linija	LEVA STRAN
					2					
					3					
					4					
					5					

Slika 2. Mesta iskanja pljučnih kometov na hemitoraksu. MRP - medrebrni prostor.

2.3 Statistična analiza

Za neprekinjene spremenljivke so bile uporabljene osnovne opisne statistike (povprečje \pm standardni odklon (SD)). Za kategorične spremenljivke so bile uporabljene frekvence in odstotki. Korelacijsko analizo smo izvedli s Pearsonovim korelacijskim testom. Za primerjavo neodvisnih in odvisnih spremenljivk smo uporabili tudi modela linearne in multiple regresije. Za iskanje statistično značilnih razlik med bolniki z OH > 1,1 L in bolniki z OH < 1,1 L smo uporabili t-test. Za vse preskuse je bila vrednost $p < 0,05$ statistično pomembna. Vse statistične analize so bile opravljene s programom SPSS[®] za Windows[®], različice 27.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ZDA).

Raziskava je bila odobrena s strani etične komisije UKC Maribor in je v skladu s Helsinško deklaracijo. Etična številka odobritve je UKC-MB-KME-pot-2/17. Vsi bolniki so bili ustrezno informirani in od vsakega bolnika smo pridobili pisno privolitev.

3 REZULTATI

3.1 Splošne značilnosti bolnikov (osnovni klinični in biokemični podatki)

V raziskavo je bilo vključenih 25 bolnikov, zdravljenih na Oddelku za dializo UKC Maribor. Podatke smo pridobili iz medicinskih kartotek pregledov bolnikov med 12. 4. 2017 in 26. 10. 2017 ter tekom njihovih rednih pregledov med 29. 11. 2019 in 26. 3. 2021. Kot je razvidno iz *tabele 2*, je bila povprečna starost bolnikov 54,7 let (27 - 73 let; SD \pm 10,7), povprečen čas zdravljenja s PD 26,8 mesecev (1 - 167 mesecev; SD \pm 33), 15 bolnikov (60 %) je bilo moških. 11 bolnikov (44 %) je imelo pretibialni edem in 7 bolnikov (28 %) je imelo slišne inspiratorne pljučne poke na bazah pljuč. Vzrok KLO je bila pri 7 (28 %) bolnikih diabetična nefropatija, pri 9 (36 %) hipertenzivna nefropatija, pri 3 (12 %) IgA glomerulonefritis, pri 1 (4 %) bolniku drugi kronični glomerulonefritis, pri 3 (12 %) avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, pri 1 (4 %) kronični pielonefritis, pri 1 (4 %) bolniku pa vzrok KLO ni bil znan. Poleg tega jih je imelo 6 (24 %) znano koronarno srčno bolezen. Vsi bolniki so bili zdravljeni s PD; 11 (44 %) jih je bilo zdravljenih s CAPD, 14 (56 %) pa z APD. Splošne značilnosti naših bolnikov so predstavljene v *tabeli 2*.

Tabela 2. Splošne značilnosti naših bolnikov.

Dejavnik	Bolniki na PD	Razpon vrednosti
Število bolnikov	25	/
Moški/ženske	15/10	/
Starost (povprečje \pm SD; leta)	54,7 \pm 10,7	27 - 73
Čas zdravljenja s PD ob datumu preiskave (povprečje \pm SD; meseci)	26,8 \pm 33	1 - 167
Indeks telesne mase (povprečje \pm SD; kg/m ²)	27,6 \pm 6,1	19,5 - 45,8
Hemoglobin (povprečje \pm SD; g/L)	113,2 \pm 11,7	87 - 139
Serumski kreatinin (povprečje \pm SD; μ mol/L)	816,2 \pm 203,6	429 - 1190
Cistatin C (povprečje \pm SD; mg/L)	8,5 \pm 13,2	4,5 - 71,6
oGFR (povprečje \pm SD; ml/min/1,73 m ²)	5,6 \pm 1,7	3 - 9
Serumski albumin (povprečje \pm SD; g/L)	35 \pm 4,2	29,2 - 41

NT-proBNP (povprečje ± SD; pg/mL) (23 bolnikov)	1000 ± 1219,4	35 - 4100
Aortni sistolni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	133,2 ± 34,1	31 - 186
Aortni diastolni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	82,3 ± 19,2	16 - 114
Aortni pulzni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	51,9 ± 21	19 - 97
Periferni sistolni krvni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	147,6 ± 27,9	101 - 195
Periferni diastolni krvni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	83,4 ± 13,4	63 - 112
Pljučni kometi (povprečje ± SD; število)	12,7 ± 19,2	0 - 71
PWV (povprečje ± SD; m/s)	11,2 ± 2,8	6,9 - 14,8
AIX (povprečje ± SD; %)	28,8 ± 12,6	3 - 51
AIX@75 (povprečje ± SD; %)	26,5 ± 11,7	4 - 45
SEVR (povprečje ± SD; %)	153,2 ± 40	96 - 228
IPTH (povprečje ± SD; ng/L)	344,3 ± 209,9	72,7 - 853,7
Hiperhidracija (povprečje ± SD; litri)	2 ± 2,4	-3,0 - 7,0
ECV (povprečje ± SD; litri)	19,8 ± 4,7	12,7 - 29,7
ICV (povprečje ± SD; litri)	22,3 ± 6,2	12,7 - 39,8
ECV/ICV (povprečje ± SD; razmerje)	0,9 ± 0,1	0,69 - 1,26

Legenda: oGFR - ocenjena hitrost glomerulne filtracije, NT-proBNP - N-terminalni fragment B-tipa natriuretičnega peptida, PWV- hitrost aortnega pulznega vala, AIX - augmentacijski indeks, AIX@75 - augemntacijski indeks preračunan na 75 /min, SEVR - subendokardialna viabilnost, IPTH - intaktni paratiroidni hormon, ECV - zunajcelična voda, ICV - znotrajcelična voda, PD - peritonealna dializa.

Za vse bolnike smo izračunali oGFR po MDRD enačbi glede na serumski kreatinin, izmerjen v Dializnem centru UKC Maribor. Povprečje je znašalo $5,6 \pm 1,7$ ml/min/1,73 m².

3.2 Pljučni kometi, hemoglobin, bioimpedanca in krvni tlak

Bolniki so imeli v povprečju 12,7 pljučnih kometov (0 - 71; SD \pm 19,2), povprečna vrednost HB je znašala 113,2 g/L (87 - 139; SD \pm 11,7), vrednost aortnega sistolnega tlaka 133,2 mmHg (31 - 186; SD \pm 34,1), aortnega diastolnega tlaka 82,3 mmHg (16 - 114; SD \pm 19,2) ter aortnega pulznega tlaka 51,9 mmHg (19 - 97; SD \pm 21).

Tabela 3. Korelacija med številom pljučnih kometov, hemoglobinom in drugimi preiskovanimi parametri.

	Pljučni kometi		Hemoglobin	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Hemoglobin	-0,465	0,019	/	/
Aortni sistolni tlak	-0,028	0,895	-0,261	0,208
Sečna kislina	0,327	0,110	-0,310	0,132
SEVR	-0,467	0,019	0,547	0,005
PWV	0,097	0,643	-0,401	0,047
Hiperhidracija	0,608	0,001	-0,410	0,042
ICV	-0,221	0,288	0,031	0,882
ECV	0,143	0,495	-0,271	0,190
ECV/ICV	0,600	0,002	-0,646	0,020
Aortni pulzni tlak	-0,016	0,941	-0,405	0,045
IPTH	-0,291	0,158	0,449	0,024

Legenda: SEVR - subendokardialna viabilnost, PWV - hitrost aortnega pulznega vala, ICV - znotrajcelična voda, ECV - zunajcelična voda, IPTH - intaktni paratiroidni hormon.

Kot je razvidno iz *tabele 3*, smo ugotovili statistično značilno negativno povezavo med številom pljučnih kometov in HB ($r = -0,465$; $p = 0,019$) ter med številom pljučnih kometov in SEVR ($r = -0,467$; $p = 0,019$). Statistično značilno pozitivno povezavo pa smo ugotovili med številom pljučnih kometov in OH ($r = 0,608$; $p = 0,001$) ter številom pljučnih kometov in ECV/ICV ($r = 0,600$; $p = 0,002$). Statistično značilno pozitivno povezavo smo ugotovili tudi med HB in SEVR ($r = 0,547$; $p = 0,005$) ter HB in IPTH ($r = 0,449$; $p = 0,024$). Med HB in PWV ($r = -0,401$; $p = 0,047$), HB in OH ($r = -0,410$; $p = 0,042$), HB in ECV/ICV ($r = -0,646$; $p = 0,020$) ter HB in aortnim pulznim tlakom ($r = -0,405$; $p = 0,045$) pa smo ugotovili statistično značilno negativno povezavo.

Ugotovili smo tudi statistično značilno pozitivno povezavo med sečno kislino in deležem telesne maščobe ($r = 0,466$; $p = 0,022$) ter med sečno kislino in ECV ($r = 0,488$; $p = 0,013$) (podatki niso prikazani v tabeli). IPTH je v naši raziskavi bil statistično značilno negativno povezan z ECV ($r = -0,437$; $p = 0,029$) ter z ECV/ICV ($r = -0,403$; $p = 0,046$) (podatki niso prikazani v tabeli). Statistično značilno pozitivno povezavo pa smo ugotovili še med PWV in ECV/ICV ($r = 0,437$; $p = 0,029$) (podatki niso prikazani v tabeli).

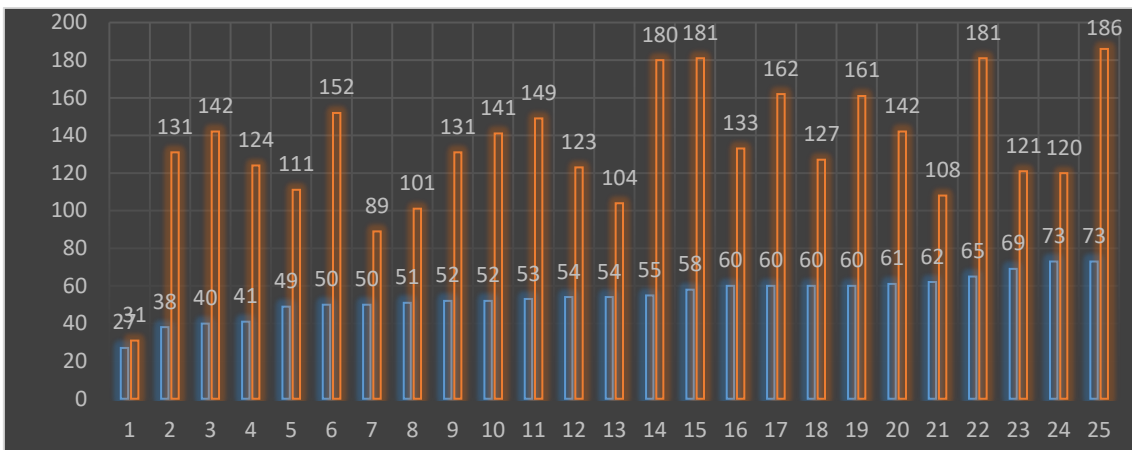
Tabela 4. Korelacije med aortnimi tlaki in parametri, pridobljenimi z bioimpedanco.

	Aortni sistolni tlak		Aortni diastolni tlak		Aortni pulzni tlak	
	r	p	r	p	r	p
Hiperhidracija (L)	0,240	0,248	0,143	0,494	0,233	0,262
ICV (L)	0,176	0,399	0,292	0,156	-0,018	0,932
ECV (L)	0,326	0,112	0,300	0,146	0,207	0,321
ECV/ICV	0,203	0,331	-0,018	0,932	0,330	0,108

Legenda: ICV - znotrajcelična, ECV - zunajcelična voda.

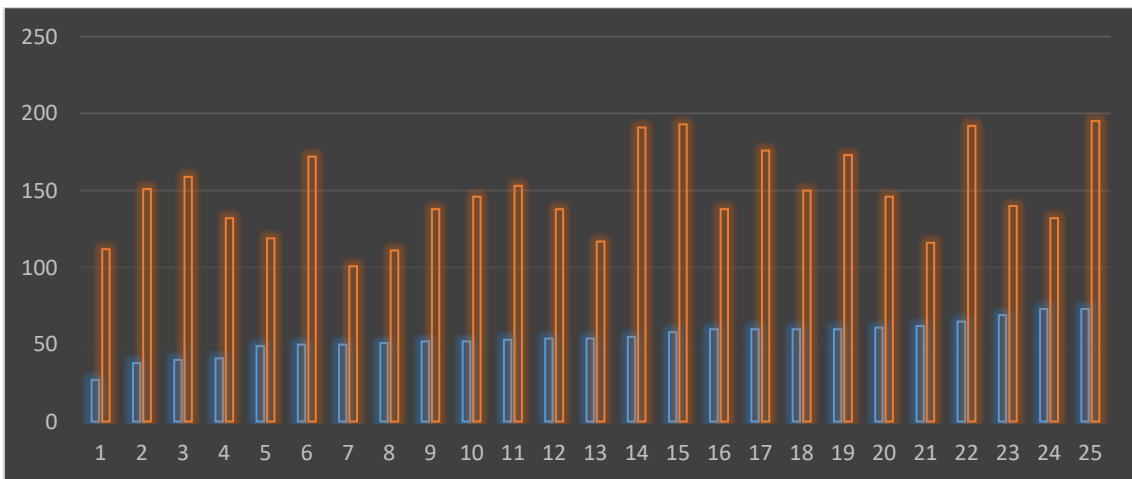
Analizirali smo tudi morebitne korelacije med aortnim sistolnim in diastolnim tlakom, aortnim pulznim tlakom in parametri BIS: OH, ECV in ICV ter razmerje ECV/ICV (prikazano v *tabeli 4*). Ta analiza ni prikazala statistično značilnih povezav.

Graf 1 prikazuje primerjavo starosti in aortnega sistolnega tlaka pri vseh 25 bolnikih. Povprečna vrednost aortnega sistolnega tlaka bolnikov je bila 133,2 (SD \pm 34,1), od tega jih je imelo 14 (56 %) izmerjen krvni tlak pod 140 mmHg (povprečje 111 mmHg \pm 26,4), 11 (44 %) pa nad 140 mmHg (povprečje 161,6 mmHg \pm 17,7). Povprečna starost tistih, pri katerih smo izmerili aortni sistolni tlak večji od 140 mmHg, je bila 52,9 let (SD \pm 12,1), tistih z manj kot 140 mmHg pa 57 let (SD \pm 8,6). Ugotovili smo statistično značilno pozitivno povezavo med starostjo in aortnim sistolnim tlakom ($r = 0,520$; $p = 0,008$).



Graf 1. Primerjava starosti (modro) in aortnega sistolnega tlaka (oranžno) pri vseh 25 bolnikih.

Iz *grafa 2* je razvidno, da je povprečna vrednost SBP bila 147,64 (SD ± 27,9), od tega je imelo 11 bolnikov (44 %) izmerjen SBP pod 140 mmHg (povprečje 123,1 mmHg ± 13), 14 (56 %) pa nad 140 mmHg (povprečje 166,9 mmHg ± 20). Povprečna starost tistih, pri katerih smo izmerili SBP višji od 140 mmHg, je bila 55,1 let (± 10,9), tistih z manj kot 140 mmHg pa 54,4 let (± 11). Statistično značilne povezave med starostjo in SBP nismo ugotovili ($r = 0,352$; $p = 0,085$).



Graf 2. Primerjava starosti (modro) in perifernega sistolnega tlaka (SBP) (oranžno) pri vseh 25 bolnikih.

3.3 T-test

Tabela 5. Primerjava osnovnih vrednosti bolnikov glede na tekočinsko obremenjenost (< 1,1 in > 1,1 litra).

	Vsi bolniki	OH > 1,1 L n=16	OH < 1,1 L n=9	P-vrednost med obema skupinama (t-test)
Starost (povprečje ± SD; leta)	54,7 ± 10,7	56,6 ± 8,3	51,3 ± 14	0,250
Čas zdravljenja s PD ob datumu preiskave (povprečje ± SD; mesece)	26,8 ± 33	28,8 ± 39,7	23,1 ± 17,3	0,688
Hemoglobin (povprečje ± SD; g/L)	113,2 ± 11,7	111,9 ± 13,9	115,4 ± 6,3	0,482
Aortni sistolni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	133,2 ± 34,1	139,3 ± 23	122,4 ± 47,9	0,243
Aortni diastolni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	82,3 ± 19,2	85,19 ± 13,4	77,2 ± 26,8	0,329
Aortni pulzni tlak (mmHg)	51,9 ± 21	54,7 ± 18,5	47 ± 25,2	0,390
Pljučni kometi (povprečje ± SD; število)	12,7 ± 19,2	17,6 ± 22,7	3,9 ± 3,4	0,030
Periferni sistolni krvni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	147,6 ± 27,9	149,9 ± 23,5	143,6 ± 35,7	0,594

Periferni diastolni krvni tlak (povprečje ± SD; mmHg)	83,4 ± 13,4	84,4 ± 13,2	81,8 ± 14,5	0,653
IPTH (povprečje ± SD; ng/L)	344,3 ± 209,9	268,4 ± 190	479,3 ± 180,3	0,012
PWV (povprečje ± SD; m/s)	11,2 ± 2,8	12 ± 2,9	9,9 ± 2,3	0,070
SEVR (povprečje ± SD; %)	153,2 ± 40	153,8 ± 39,5	152,2 ± 43,2	0,929
AIX (povprečje ± SD; %)	28,8 ± 12,6	32,8 ± 10,9	21,8 ± 12,9	0,033
OH (L)	2 ± 2,4	3,1 ± 2,1	-0,1 ± 1,2	< 0,001
ICV (L)	22,3 ± 6,2	21 ± 4,8	24,5 ± 8	0,191
ECV (L)	19,8 ± 4,7	20,2 ± 4,3	19,3 ± 5,4	0,669
ECV/ICV	0,9 ± 0,1	1 ± 0,1	0,8 ± 0,1	< 0,001

Legenda: OH - hiperhidracija, IPTH - intaktni paratiroidni hormon, PWV - hitrost aortnega pulznega vala, SEVR - subendokardialna viabilnost, AIX - augmentacijski indeks, ICV - znotrajcelična voda, ECV - zunajcelična voda, PD - peritonealna dializa.

V tabeli 5 je prikazano, da je 16 bolnikov (64 %) imelo volumsko obremenitev > 1,1 L. Ti bolniki so imeli statistično značilno razliko v številu pljučnih kometov ($p = 0,030$), vrednosti IPTH ($p = 0,012$), AIX ($p = 0,033$), OH ($p < 0,001$) in ECV/ICV ($p < 0,001$) v primerjavi z bolniki z volumsko obremenitvijo < 1,1 L. Statistično značilnih razlik med bolniki z volumsko obremenitvijo > 1,1 L in bolniki z volumsko obremenitvijo < 1,1 L pa nismo našli za starost, čas zdravljenja s PD, vrednosti HB, SEVR, aortni pulzni tlak, SBP in DBP ter ICV in ECV. Statistično značilne razlike med omenjenima skupinama tudi nismo našli za PWV, vendar je bila p -vrednost ($p = 0,07$) blizu statistični značilnosti.

Tabela 6. T-vrednost, povprečne vrednosti, razlika povprečnih vrednosti in SD parametrov, pri katerih je bila ugotovljena statistično značilna razlika glede na tekočinsko obremenjenost (OH < 1,1 in OH > 1,1 L).

	T- vrednost	Povprečja		Razlika povprečnih vrednosti	SD
		OH > 1,1 L n=16	OH < 1,1 L n=9		
Pljučni kometi (število)	2,378	17,6	3,9	13,7	5,776
AIX (%)	2,157	32,8	21,8	11	4,489
IPTH (ng/L)	-2,753	268,4	479,3	-210,9	77,769
Hiperhidracija (L)	4,917	3,1	-0,1	3,3	0,775
ECV/ICV (razmerje)	4,167	1	0,8	0,2	0,041

Legenda: AIX - augmentacijski indeks, IPTH - intaktni paratiroidni hormon, ECV - zunajcelična voda, ICV - znotrajcelična voda. OH - hiperhidracija.

V tabeli 6 so prikazane T-vrednosti, povprečne vrednosti, razlike povprečnih vrednosti in SD parametrov, pri katerih je bila ugotovljena statistično značilna razlika glede na tekočinsko obremenjenost (OH < 1,1 L in OH > 1,1 L).

3.4 Regresijski modeli

Tabela 7. Model linearne regresije med pljučnimi kometi (število) ter OH (L).

Neodvisna spremenljivka	Pljučni kometi (število)			
	β	p	σ^2	signifikantnost variance
OH (L)	0,608	0,001	37 %	0,001

Legenda: OH - hiperhidracija.

Tabela 7 prikazuje model linearne regresije, v katerem so bili uporabljeni pljučni kometi kot odvisna spremenljivka, OH pa kot neodvisna. Model pojasni 37 % variance in je statistično značilen ($F = 13,504$; $\beta = 0,608$; $p = 0,001$).

V nadaljevanju nas je zanimalo še, s katerimi parametri BIS so v vzročni povezavi pljučni kometi kot neodvisna spremenljivka. Ugotovili smo statistično značilno povezavo le med pljučnimi kometi in ECV/ICV ($\beta = 0,6$; $p = 0,002$), ne pa tudi z ECV in ICV kot posameznima odvisnima spremenljivkama (tabela 8).

Tabela 8. Modeli linearne regresije med ICV (L) in pljučnimi kometi, ECV (L) in pljučnimi kometi ter med ECV/ICV in pljučnimi kometi.

Neodvisne spremenljivke	Pljučni kometi (število)			
	β	p	σ^2	signifikantnost variance
ICV (l)	-0,221	0,288	4,9 %	0,288
ECV(l)	0,143	0,495	2,1 %	0,495
ECV/ICV	0,600	0,002	36 %	0,002

Legenda: ICV - znotrajcelična voda, ECV - zunajcelična voda.

Tabela 9. Model multiple regresije med PWV in ECV/ICV kot neodvisnima in pljučnimi kometi kot odvisno spremenljivko.

Pljučni kometi (število)				
Neodvisne spremenljivke	β	p	σ^2	signifikantnost variance
PWV (m/s)	-0,203	0,283	39,3 %	0,004
ECV/ICV	0,689	0,001		

Legenda: PWV - hitrost aortnega pulznega vala, ECV - zunajcelična voda, ICV - znotrajcelična voda.

V naslednjem modelu smo uporabili PWV in ECV/ICV kot neodvisni spremenljivki ter pljučne komete kot odvisno spremenljivko. Varianca je bila 39,3 %, model je statistično značilen ($F = 7,128$; $p = 0,004$). Statistično značilna povezava je bila le med ECV/ICV in pljučnimi kometi, ne pa tudi med PWV in pljučnimi kometi (*tabela 9*).

Tabela 10. Model multiple regresije med AIX@75 in ECV/ICV kot neodvisnima in pljučnimi kometi kot odvisno spremenljivko.

Pljučni kometi (število)				
Neodvisne spremenljivke	β	p	σ^2	signifikantnost variance
AIX@75	0,152	0,399	38,1 %	0,005
ECV/ICV	0,553	0,005		

Legenda: AIX@75 - augmentacijski indeks preračunan na 75 /min, ECV - zunajcelična voda, ICV - znotrajcelična voda

Ker nas je zanimalo, ali je morda AIX@75 vzročno povezan s številom pljučnih kometov, smo uporabili še en model, v katerem sta bili AIX@75 in ECV/ICV neodvisni spremenljivki, pljučni kometi pa odvisna spremenljivka. Ugotavljali smo 38,1 % varianco, model je bil statistično značilen ($F = 6,760$; $p = 0,005$). Tako smo ugotovili, da tudi AIX@75 ni statistično značilno povezan s pljučnimi kometi, temveč le BIS parameter ECV/ICV (*tabela 10*).

4 RAZPRAVA

KLB predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za SŽO in srčno-žilno umrljivost. Med bolniki s KLB je tveganje za srčno-žilno smrt veliko večje od tveganja za napredovanje KLB do KLO in pričetek nadomestnega zdravljenja KLO [9]. Srčno popuščanje, hipertrofija levega prekata, arterijska hipertenzija in druga SŽO pri bolnikih s KLB so tesno povezana z OH. Z OH je povezana tudi prisotnost pljučnega in perifernih edemov. OH pri bolnikih s KLO je odraz presežka soli in vode, lahko tudi posledica zmanjšane mišične mase ali nenormalne telesne sestave, povezane s komorbidnostjo in vnetjem [7]. Zato je doseganje normalnega stanja hidracije eden glavnih ciljev dializnega zdravljenja [28]. V naši raziskavi smo preučevali različne metode za ugotavljanje tekočinskega stanja kot dejavnik tveganja za zaplete pri bolnikih s KLO, ki se zdravijo s PD.

4.1 Bioimpedanca

Z bioimpedančnimi meritvami smo ugotavljali OH, ICV, ECV in razmerje ECV/ICV. Mejo za OH smo postavili pri 1,1 L in 16 (64 %) bolnikov je bilo tekočinsko preobremenjenih, povprečna OH pri njih je znašala 3,1 L. Enako mejo za OH, tj. $> 1,1$ L, so postavili tudi v študiji Alexandrou s sod., OH $> 1,1$ L so ugotovili pri 56,4 % od 1054 bolnikov [29]. Raziskava Tabinorja s sod. [7], ki je analizirala 42 kohort s KLO, je ugotovila povečano stopnjo umrljivosti pri bolnikih z OH. Do takšnih zaključkov so prišli v 35 kohortah (83 %). OH so povezali tudi s povečano stopnjo hospitalizacije [7]. V naši raziskavi zaradi časovnih omejitev, pa tudi zaradi vzorca z majhnim številom bolnikov nismo spremljali stopnje umrljivosti, smo pa preverjali statistično značilne razlike določenih parametrov med prej omenjenima skupinama. V skupini bolnikov z OH $> 1,1$ L smo jih tako našli pri večjem številu pljučnih kometov, višjim AIX ter nižjim IPTH. Blizu statistično značilne meje med skupinama je bila tudi razlika v PWV. Statistično značilne razlike med skupinama nismo našli pri SEVR.

4.2 Bioimpedanca in arterijska togost

Tangvoraphonkchai s sod. [30] so v raziskavi, v katero je bilo vključenih 189 bolnikov, zdravljenih s PD, iskali povezavo med meritvami z bioimpedanco in PWV. Prav tako kot mi tudi oni niso našli statistično značilne povezave med omenjenima meritvama. So

pa, enako kot tudi mi, ugotovili pričakovano statistično značilno povezavo med PWV in aornim pulznim tlakom. Za razliko od njihove raziskave smo v naši raziskavi ugotavljali povezavo med količino telesne maščobe in PWV blizu statistične značilnosti. V splošni populaciji se PWV značilno povišuje s starostjo; to ugotavljajo tudi v nekaterih drugih raziskavah [30, 31, 32]. V naši raziskavi smo prav tako našli statistično značilno povezavo med PWV in starostjo. Nekatero druge raziskave, ki so bile izvedene pri PD bolnikih, pa te povezave niso našle [33, 34]. Podobno kot v dosedanjih raziskavah tudi mi nismo ugotovili statistično značilne povezave med PWV in ECV. Slednje nakazuje, da je vaskularna togost pri bolnikih, zdravljenih s PD, posledica kompleksnejših procesov in je ne moremo pripisati zgolj razširitvi volumna ECV [35, 30]. V skupini bolnikov z OH > 1,1 L so imeli bolniki v povprečju tudi statistično značilno višji AIX kot v skupini z OH < 1,1 L. Študija Liu s sod. pa povezuje višji AIX z bolj napredovalo KLB [36]. Naš model multiple regresije, ki je vključeval PWV in ECV/ICV kot neodvisni spremenljivki ter število pljučnih kometov kot odvisno spremenljivko, je kot statistično značilno prikazal le povezavo med pljučnimi kometi in razmerjem ECV/ICV, kar kaže, da arterijska togost pri PD bolnikih nima vzročne povezave s pljučnimi kometi kot merilom izvenžilne pljučne vode.

4.3 Bioimpedanca in pljučni kometi

Pri skupini z OH > 1,1 L smo našli v povprečju 17,6 pljučnih kometov, pri skupini z OH < 1,1 L pa povprečno 3,9 pljučnih kometov. Diagnostika intersticijskega pljučnega edema je signifikantno manj občutljiva z avskultacijo kot z UZ pljuč. Iskanje izvenžilne pljučne vode z UZ pljuč je hitra, neinvazivna in ponovljiva metoda. Tehnika je povsem enostavna za učenje. V študiji Liteplo s sod. so med izvedbo UZ pljuč pri 94 bolnikih dosegli povsem primerljive rezultate med študenti medicine in izkušenimi specialisti [37]. Raziskava Paudel s sod., ki je vključevala 27 bolnikov, zdravljenih s PD, je pri skupini bolnikov, ki je imela > 5 pljučnih kometov, ugotovila povprečno stopnjo OH 1,6 L, pri skupini bolnikov z < 5 pljučnih kometov pa povprečno stopnjo OH 0,9 L [38]. Raziskave, ki so analizirale povezavo med številom pljučnih kometov in parametrov, izmerjenih z bioimpedanco, so pokazale kontradiktorne rezultate. V nekaterih so našli povezave med metodama [40], medtem ko jih v drugih niso [17, 39]. Število pljučnih kometov kot merilo OH se je izkazalo za najboljše merilo stopnje umrljivosti, vendar nepovezano s parametri, izmerjenimi z bioimpedanco. To so ugotovili v raziskavi Siriopol s sod., ki je bila sicer narejena v skupni bolnikov, zdravljenih s HD [41].

4.4 Arterijska togost in pljučni kometi

Raziskave, v katerih so ugotavljali povezavo med izvenžilno pljučno vodo in pulznim valom pri bolnikih, zdravljenih s PD, so zelo redke. Po nam dostopnih virih iz literature, je naša študija raziskava prva, ki je pokazala to analizo, dobili pa smo zanimive rezultate. Izvenžilna pljučna voda je povezana s polnilnim tlakom levega prekata, število pljučnih kometov pa je povezano z omenjenim tlakom [42]. V naši raziskavi smo ugotovili statistično značilno negativno povezavo med SEVR kot pokazateljem viabilnosti subenokarda in številom pljučnih kometov, nismo pa ugotovili povezave med finimi pokci na bazah pljuč in številom pljučnih kometov. Vsi naši bolniki so bili brez dispneje (razred NYHA 1), kar je podobno kot v drugih raziskavah [43 - 45]. Bolniki s pretibialnim edemom ali inspiratornimi pokci so imeli nižji SEVR, ne pa tudi statistično značilno višjega števila pljučnih kometov. To je tudi potrdila raziskava Torino s sod., kjer so pljučni pokci samostojno ali v kombinaciji s perifernim edemom neznačilno odražali intersticijski pljučni edem pri bolnikih s KLO [46]. Vrednost SEVR, nižja od 100 %, nakazuje slabšo perfuzijo endokarda [47]. Šest (24 %) bolnikov je imelo znano arterijsko koronarno bolezen; 3 od njih so imeli narejen obvod koronarne arterije. V raziskavi Ekart s sod. so ugotavljali nizke vrednosti SEVR pri visoko proteinuričnih bolnikih s KLB in oGFR < 30 ml/min/1,73 m² [48], v drugi raziskavi pa tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, trajajočo < 5 let [49]. Ehokardiografije, ki bi nam podala informacije o indeksu mase levega prekata, ejakcijski frakciji in druge relevantne podatke, žal nismo opravili.

4.5 Bioimpedanca, hemoglobin in pljučni kometi

Za ugotavljanje uporabnosti UZ pljuč pri iskanju povečanega tveganja za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s KLO, zdravljenih s PD, smo iskali povezave med rezultati ultrazvočne preiskave pljuč (število kometov) in dvema znanima pokazateljema tveganja za zaplete KLB (HB in OH). Ugotovili smo statistično značilno pozitivno povezavo med številom pljučnih kometov in OH ter statistično značilno negativno povezavo med pljučnimi kometi in HB. Nizka vrednost HB oziroma visoka stopnja anemije sta povezana z neželenimi izidi pri srčno-žilnih in ledvičnih bolnikih z OH. Raziskava Hung s sod. je pokazala nižjo vrednost HB pri bolnikih z višjo stopnjo OH, izmerjene z bioimpedanco [50]. Podobno je tudi v naši raziskavi povezava med pljučnimi kometi kot pokazatelji zunajžilne pljučne vode in HB statistično značilno

negativna. Ugotovili smo tudi statistično značilno negativno povezavo med HB in OH. Anemija z OH je povezana z več ledvičnimi in kardiovaskularnimi zapleti kot anemija brez OH. Povprečna vrednost HB pri naših bolnikih je bila 113,3 g/l; stopnja zapletov in umrljivosti ter število hospitalizacij je pri bolnikih na PD višje pri vrednostih HB < 100 g/L [51].

4.6 Arterijska togost in hemoglobin

Napredovanje togosti centralnih arterij se prične že ob zgodnjem upadu ledvičnega delovanja in napreduje skozi vse stadije KLB z zmanjševanjem oGFR [52]. Že pretekle raziskave so ugotovile povezave med pokazatelji napredovale centralne arterijske togosti in drugimi kazalniki KLO [53]. Poleg že omenjene povezave med PWV in starostjo smo ugotovili še statistično značilno negativno povezavo med PWV in HB. Enako je ugotovil tudi Schwarz s sod. [54]. Višja vrednost PWV in nižja vrednost HB sta povezani tudi s krajšim preživetjem bolnikov s KLB [54]. Vrednost PWV > 13 m/s je močan napovedovalec srčno-žilne umrljivosti [55].

4.7 Bioimpedanca in krvni tlak

OH je eden izmed najpomembnejših faktorjev za povečan krvni tlak pri bolnikih, zdravljenih s PD. Mehanizma, odgovorna za to, sta povečan minutni volumen srca in povečana periferna upornost [16]. V naši raziskovalni nalogi smo primerjali meritve aortnega sistolnega in diastolnega tlaka s parametri OH, merjenimi z bioimpedanco, vendar statistično značilne povezave nismo našli. Prav tako nismo našli statistično značilne povezave med skupinama z OH > 1,1 L in OH < 1,1 L. Rezultati raziskav, v katerih so ugotavljali prevalenco povišanega krvnega tlaka, pa niso enotni. Cocchi s sod. je ugotovil prevalenco SBP > 140 mmHg 88,1 % [15], medtem ko je Rocco s sod. ugotovil, da je prevalenca SBP nad 150 mmHg 29 % [56]. V naši raziskavi smo izmerili aortni sistolni tlak > 140 mmHg pri 44 % bolnikov, SBP > 140 mmHg pa pri 56 % bolnikov. Ugotovili smo statistično značilno povezavo med aortnim sistolnim tlakom in starostjo, med SBP in starostjo pa ne. V splošni populaciji se sistolni tlak zvišuje s starostjo, pri dializnih bolnikih je ta povezava nekoliko drugačna. Rohrscheib s sod. so v raziskavi, izvedeni pri HD bolnikih, ugotovili zvišan SBP pri mlajših bolnikih in znižan SBP pri starejših bolnikih [57]. Verjetna razlaga za to je, da pri dializnih bolnikih povečana arterijska togost ni odvisna samo od starosti, temveč so vključeni še drugi dejavniki,

značilni za KLB. Povišan krvni tlak je tudi pri bolnikih, zdravljenih s PD, povezan z višjo srčno-žilno umrljivostjo [16].

4.8 NT-proBNP

Pomemben napovedovalec srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s KLB je tudi NT-proBNP. Locatelli s sod. so v svoji raziskavi ugotavljali višje tveganje za napredovanje KLB v KLO in več srčno-žilnih zapletov pri bolnikih, ki so imeli vrednosti NT-proBNP nad 400 pg/mL [58]. V naši raziskavi NT-proBNP nismo izmerili pri vseh 25 udeležencih, zato povezave z ostalimi parametri ni bilo mogoče preveriti. V sklopu priprave za 7. slovenski nefrološki kongres, ki je potekal virtualno junija 2021 smo analizirali podatke pri 19 PD bolnikih. Našli smo statistično značilno pozitivno povezavo med NT-proBNP in številom pljučnih kometov. Povprečna vrednost NT-proBNP je bila 1051 pg/mL [59]. Gromadziński s sod. je ugotovil, da je NT-proBNP napovedovalec višje stopnje umrljivosti pri bolnikih s KLB [60].

4.9 Omejitve in prednosti raziskave

Prva in pomembna omejitev naše raziskave je zagotovo majhen vzorec, ki je zajemal le 25 bolnikov, zdravljenih s PD v UKC Maribor. Majhnost vzorca lahko pripišemo dejstvu, da se v Sloveniji s PD zdravi precej malo bolnikov s KLO, vsega skupaj le okoli 100 bolnikov. Majhno število bolnikov, vključenih v raziskavo je botrovalo naši želji, da bi se povezali s kliničnim centrom v Avstriji (LKH-Universitätsklinikum Graz), kjer bi opravili preiskave še na vzorcu njihovih bolnikov, a nam je to žal preprečila epidemija s COVID-19. Zaradi omejitev za preprečevanje prenosa okužbe s SARS-CoV-2 tudi nismo izvedli ponovnega pregleda bolnikov. To bi nam omogočilo primerjavo podatkov v različnem časovnem obdobju. Omejitev je tudi to, da meritve NT-proBNP v krvi nismo izvedli na vseh 25 bolnikih. V naši predhodni raziskavi, izvedeni pri 19 bolnikih, smo namreč dobili povedne rezultate. Smiselno bi bilo opraviti še ehokardiografsko preiskavo, ki bi nam dala informacije o indeksu mase levega prekata, ejekcijski frakciji in druge relevantne podatke. Delno retrospektivna narava naše raziskave je obenem tudi slabost, saj smo lahko v raziskavo vključili zgolj parametre, ki so bili izmerjeni že ob takratnih pregledih. Zato smo bili tudi pri pregledih, izvedenih med novembrom 2020 in marcem 2021, omejeni na omenjene parametre.

Prednost naše raziskave je, da smo, kolikor je nam znano, prvi, ki smo se na področju PD ukvarjali s povezanostjo pljučnih kometov s SEVR. Naslednja prednost je vključitev velikega števila različnih parametrov, zaradi česar smo dobili širok vpogled v raziskovano področje. Parametri, ki smo jih raziskovali, so bili tema že več raziskav na področju HD. Na področju PD je takšnih raziskav malo, tiste, ki so objavljene, pa prav tako vključujejo majhno število bolnikov. Zato je prednost naše raziskave tudi to, da lahko predstavlja osnovo za prihodnje raziskave na tem področju.

5 ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave v večini potrjujejo v uvodu postavljeno hipotezo. Statistične značilne povezave smo našli med vsemi parametri, z izjemo krvnega tlaka v primerjavi z drugimi metodami za določanje tekočinskega stanja bolnikov - kot sta bioimpedanca in UZ pljuč. Ocena volumskega statusa kot dejavnika tveganja za zaplete pri bolnikih s KLO ostaja cilj številnih raziskav v iskanju vsakodnevno klinično najbolj uporabne metode. Ugotovili smo, da tako BIS kot tudi UZ pljuč predstavljata cenovno dostopno in za učenje enostavni metodi. Hkratna izvedba obeh tehnik predstavlja zanesljivo metodo za oceno volumskega statusa bolnikov, zdravljenih s PD. Statistično signifikantno povezanost obeh smo ugotovili tudi z nivojem/koncentracijo HB v krvi. Določanje vrednosti HB predstavlja del vsake preiskave krvi in nas lahko pri bolnikih, zdravljenih s PD, napelje na izvedbo UZ pljuč in bioimpedance. Ugotovili smo tudi statistično značilno povezavo med nivojem/koncentracijo HB v krvi in SEVR; vrednosti obeh so lahko dejavniki tveganja za srčno-žilne zaplete. Kljub temu je določanje SEVR z aplanacijsko tonometrijo lahko tehnično zahtevna in časovno zamudna metoda, ki morda ni najbolj primerna za vsakdanjo uporabo. Pomembne razlike v številu pljučnih kometov med skupinama z $OH < 1,1$ L in $OH > 1,1$ L nas dodatno napeljejo na povezanost bioimpedance in UZ pljuč pri določanju volumskega statusa. Med omenjenima skupinama smo ugotovili tudi pomembne razlike v vrednosti AIX, kar nakazuje na vpliv hidracijskega statusa na rezultate, pridobljene z aplanacijsko tonometrijo. Meritve krvnega tlaka ostajajo pomemben del vsakega pregleda bolnikov s PD, saj visok krvni tlak predstavlja dejavnik tveganja za zaplete; kljub temu povezav z drugimi spremenljivkami nismo našli. Povezava med SEVR in številom pljučnih kometov je zagotovo zanimiva za prihodnje raziskave.

6 LITERATURA

1. Levey A, de Jong P, Coresh J, Nahas M, Astor K, Gansevoort R, et al . The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011. 80(1); 17-28.
2. Ammirati A. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66(1): 3-9.
3. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Košnik M, Štajer D, Blinc A, Buturović-Ponikvar J, Gubenšek J, Vilfan M, et al. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018.
5. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal dialysis. *Lancet.* 1999; 353(9155): 823-8.
6. Javaid MM, Khan BA, Subramanian S. Peritoneal dialysis as initial dialysis modality: a viable option for late-presenting end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2019; 32(1): 51-6.
7. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4441.
8. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Int J Sports Med.* 2002; 23(5): 361-6.
9. Ekart R, Bevc S, Hojs N, Hojs R. Derived Subendocardial Viability Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 2019; 9(1): 41-50.
10. Nakahigashi M, Tsukaguchi H, Morimoto S, Nakano C, Ueda H, Someya K, et al. Determinants of the Change in Arterial Stiffness in Peritoneal Dialysis Patients. *Int Heart J.* 2017; 58(6): 915-25.
11. Ekart R, Bevc S, Hojs N, Stropnik Galuf T, Hren M, Dvoršak B, et al. Relationship between subendocardial viability ratio and hemoglobin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2017 Supplement 1; 88(13): 22-6.
12. Yang N, Yang W, Cui W, Zhou D, Du X, Li L. Radial augmentation index may be an effective predictor of vascular calcification in patients on peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2020; 42(1): 455-62.
13. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. *Physiology, Arterial Pressure Regulation* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano dne: 3. 8. 2021]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538509/>.

14. Ryuzaki M. Blood Pressure Control in Peritoneal Dialysis Patients. *Contrib Nephrol.* 2018; 196: 148-54.
15. Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, Lucatello A, Sturani A, Quarello F, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(6): 1536-40.
16. Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Hypertens.* 2011; 5(3): 128-36.
17. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(6): 586-94.
18. Wang X, Burzynski JS, Hamilton J, Rao PS, Weitzel WF, Bull JL. Quantifying lung ultrasound comets with a convolutional neural network: Initial clinical results. *Comput Biol Med.* 2019; 107: 39-46.
19. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med.* 1982; 1(1): 1-7.
20. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(5): 1640-6.
21. Saraogi A. Lung ultrasound: Present and future. *Lung India.* 2015; 32(3): 250-7.
22. Di Nicolò P, Magnoni G, Granata A. Lung Ultrasound in Hemodialysis: A Card to be Played? *Blood Purif.* 2017; 44(1): 1-7.
23. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(10): 1631-4.
24. Karakoyun I, Colak A, Arslan FD, Hasturk AG, Duman C. Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(11): 1677-81.
25. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(6): 1036-40.
26. Haapio M, Honkanen E, Ronco C. Brain natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2009; 163: 110-6.
27. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality

- are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(2): 551-7.
28. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(5): 1574-9.
 29. Alexandrou ME, Balafa O, Sarafidis P. Assessment of Hydration Status in Peritoneal Dialysis Patients: Validity, Prognostic Value, Strengths, and Limitations of Available Techniques. *Am J Nephrol*. 2020; 51(8): 589-612.
 30. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Aortic Pulse Wave Velocity in Peritoneal Dialysis Patients Is Not Simply Associated with Extracellular Water Expansion. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44(6): 1423-31.
 31. Cheng LT, Tang LJ, Chen HM, Tang W, Wang T. Relationship between serum albumin and pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(4): 871-6.
 32. Gao N, Kwan BC, Chow KM, Chung KY, Pang WF, Leung CB, et al. Arterial pulse wave velocity and peritoneal transport characteristics independently predict hospitalization in Chinese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2010; 30(1): 80-5.
 33. Kocyigit I, Sipahioglu MH, Orscelik O, Unal A, Celik A, Abbas SR, et al. The association between arterial stiffness and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2014; 34(7): 781-90.
 34. Kwan BC, Szeto CC, Chow KM, Law MC, Cheng MS, Leung CB, et al. Bioimpedance spectroscopy for the detection of fluid overload in Chinese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2014; 34(4): 409-16.
 35. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014; 86(3): 489-96.
 36. Liu JJ, Liu S, Lee J, Gurung RL, Yiamunaa M, Ang K, et al. Aortic pulse wave velocity, central pulse pressure, augmentation index and chronic kidney disease progression in individuals with type 2 diabetes: a 3- year prospective study. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1): 359.
 37. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med*. 2009; 16(3): 201-10.

38. Paudel K, Kausik T, Visser A, Ramballi C, Fan SL. Comparing lung ultrasound with bioimpedance spectroscopy for evaluating hydration in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(1): 1-5.
39. Siroopol D, Voroneanu L, Hogas S, Apetrii M, Gramaticu A, Dumea R, et al. Bioimpedance analysis versus lung ultrasonography for optimal risk prediction in hemodialysis patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(2): 263-70.
40. Donadio C, Bozzoli L, Colombini E, Pisanu G, Ricchiuti G, Picano E, et al. Effective and timely evaluation of pulmonary congestion: qualitative comparison between lung ultrasound and thoracic bioelectrical impedance in maintenance hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(6): e473.
41. Siroopol D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(11): 2851-9.
42. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(4): 639-46.
43. Enia G, Tripepi R, Panuccio V, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG, et al. Pulmonary congestion and physical functioning in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2012; 32(5): 531-6.
44. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG, et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(9): 3601-5.
45. Sevinc M, Hasbal NB, Basturk T, Ozcafer PN, Kocas BB, Kilickesmez K, et al. Comparison of lung ultrasound and other volumetric methods in peritoneal dialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(3): e23856.
46. Torino C, Gargani L, Sicari R, Letachowicz K, Ekart R, Fliser D, et al. The Agreement between Auscultation and Lung Ultrasound in Hemodialysis Patients: The LUST Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(11): 2005-11.
47. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Dipla K, Zarifis H, Arseniou P, et al. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion in Different Blood Pressure Phenotypes and Its Association With Arterial Stiffness Indices. *Am J Hypertens*. 2019; 32(6): 557-63.

48. Ekart R, Šegula A, Hartman T, Hojs N, Hojs R. Subendocardial Viability Ratio Is Impaired in Highly Proteinuric Chronic Kidney Disease Patients With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *Ther Apher Dial.* 2016; 20(3): 281-5.
49. Mosimann K, Jacomella V, Thalhammer C, Meier TO, Kohler M, Amann-Vesti B, et al. Severity of peripheral arterial disease is associated with aortic pressure augmentation and subendocardial viability ratio. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14(12): 855-60.
50. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Wang YC, Tarng DC. Association of fluid retention with anemia and clinical outcomes among patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(1): e001480.
51. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2004; 65(5): 1864-9.
52. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int.* 2001; 59(5): 1834-41.
53. 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(18): 2434-9.
54. 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.
55. Zhang ZZ, Wang P, Kong XL, Mao WL, Cui MY. Association of hemoglobin with arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity among Chinese adults. *Chronic Dis Transl Med.* 2018; 5(2): 122-8.
56. Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S, Frederick P, Gentile DE, McClellan WM, et al. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(2): 165-73.
57. Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS, Adams CD, Miskulin D, Bedrick EJ, et al. Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5): 1407-14.
58. Locatelli F, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Burger HU, et al. Value of N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with CKD: results from the CREATE study. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(11): 2543-52.
59. Lučič Šrajter L, Marko K, Vodošek Hojs N, Ekart R, Bevc S, Piko N, et al. Lung ultrasound, hemoglobin, and NT-proBNP in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2021; 96(1).

60. Gromadziński L, Januszko-Giergielewicz B, Czarnacka K, Pruszczyk P. NT-proBNP in the Prognosis of Death or Need for Renal Replacement Therapy in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 2019; 9(2): 125-34.

7 ZAHVALA

Največja zahvala gre mentorju naloge, red. prof. dr. Robertu Ekartu, dr. med., za ves trud in požrtvovalnost, ki ju je izkazal tekom nastajanja raziskovale naloge. Prav tako se mu zahvaljujema za odpiranje obzorij na področju raziskovanja in možnost sodelovanja na strokovnih konferencah v obliki izvlečkov in dveh člankov. Brez njegovih uporabnih in strokovnih nasvetov, statistične obdelave ter pomoči izdelava naloge ne bi bila možna. Hkrati se zahvaljujema tudi za njegovo potrpežljivost, vse spodbude ter dostopnost ne glede na dan in uro v tednu.

Zahvala gre tudi somentorjema, red. prof. dr. Sebastjanu Bevcu, dr. med. in doc. dr. Nini Vodošek Hojs, dr. med. za pomoč pri pridobivanju podatkov ob nastanku naloge. Prav tako se zahvaljujema vsem preostalim somentorjem, s katerimi smo tekom razvoja naloge objavili prispevke na znanstvenih konferencah. Zahvalila bi se tudi vsem zaposlenim na Oddelku za dializo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor za vso administrativno pomoč in pomoč pri preiskavi bolnikov. Hvala vsem bolnikom, ki so privolili v sodelovanje v raziskavi.

Nenazadnje gre zahvala tudi najinima družinama, partnerjema in prijateljem, saj brez njihove potrpežljivosti in podpore izvedba naloge ne bi bila možna.

8 ENOTE IN OKRAJŠAVE

- AIX - augmentacijski indeks (ang. *augmentation index*)
- AIX@75 - augmentacijski indeks, preračunan na srčno frekvenco 75 /min
- APD - avtomatizirana peritonealna dializa
- BIS - bioimpedančna spektrometrija
- CAPD - kontinuirana ambulantna peritonealna dializa
- DBP - periferni diastolni krvni tlak (ang. *diastolic blood pressure*)
- ECV - zunajcelična voda
- GFR - hitrost glomerulne filtracije
- HB - hemoglobin
- HD - hemodializa
- ICV - znotrajcelična voda
- IPTH - intaktni paratiroidni hormon
- ITM - indeks telesne mase
- KLB - kronična ledvična bolezen
- KLO - končna ledvična odpoved
- NT-proBNP - N-terminalni fragment b-tipa natriuretičnega peptida
- oGFR - ocenjena hitrost glomerulne filtracije
- OH - hiperhidracija (ang. *overhydration*)
- PD - peritonealna dializa
- PWV - hitrost aortnega pulznega vala (ang. *pulse wave velocity*)
- SBP - periferni sistolni krvni tlak (ang. *systolic blood pressure*)
- SD - standardni odklon
- SEVR - subendokardialna viabilnost (ang. *subendocardial viability ratio*)

SŽO - srčno-žilna obolenja

UZ - ultrazvok