



Univerza v Mariboru

Medicinska fakulteta

UNIVERZA V MARIBORU

MEDICINSKA FAKULTETA

POMEN TESTOSTERONA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI

Milena Taskovska

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom doc.dr.Roberta Ekarta, dr.med in somentorstvom red. prof. dr. Radovana Hojsa, dr.med., višjega svetnika.

Maribor, 2013

Izvleček

Namen: Hipogonadizem pogosto spremlja bolnike na nadomestnem zdravljenju s hemodializo (HD). Testosteron vpliva tudi na eritropoezo, metabolizem kosti, lipidov in proteinov. Z raziskavo smo želeli ugotoviti pomen testosterona pri HD bolnikih, predvsem v povezavi z anemijo ter dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni. Zanimalo nas je, ali obstaja kakšna razlika med spoloma.

Hipoteze: Zbrali smo podatke o vrednostih serumskega testosterona, hemoglobina, dejavnikov tveganja za srčnožilne dogodke (s-CRP, lipidni profil, Ca, P, iPTH, krvni tlak pred in po HD, NT-proBNP) ter testirali hipotezo, da pri HD bolnikih obeh spolov obstaja povezava med testosteronom, hemoglobinom in dejavniki tveganja srčnožilnih bolezni.

Metode: V raziskavo smo vključili 98 HD bolnike (50 moških, 48 žensk), ki so bili vključeni v redni program nadomestnega zdravljenja s HD na Oddelku za dializo UKC Maribor. Povprečna starost bolnikov je bila $65,6 \pm 14,1$ let; razpon 30-90 let. Statistično smo proučili povezave med serumskimi vrednostmi testosterona, hemoglobina, celokupnega, LDL in HDL holesterola, trigliceridov, s-CRP, Ca, P, iPTH, NT-proBNP in vrednostmi krvnih tlakov pred in po HD. Za izbrane spremenljivke smo naredili deskriptivno statistiko, korelacijsko analizo ter test multiple regresije. Vrednost $p < 0,05$ smo upoštevali kot statistično značilno.

Rezultati: Pri vseh bolnikih smo ugotovili, da obstajata statistično značilni povezavi med testosteronom in hemoglobinom ($r=0,25$, $p < 0,01$) ter med testosteronom in starostjo ($r=-0,19$, $p < 0,05$). Z ločeno analizo glede na spol smo ugotovili statistično značilno povezavo med testosteronom in hemoglobinom ($r=0,34$, $p < 0,01$) ter med starostjo in testosteronom ($r=-0,46$, $p < 0,0001$) le pri moških. Test multiple regresije, s katerim smo testirali vse bolnike in kjer je bil hemoglobin odvisna spremenljivka, je pokazal statistično značilno povezavo med hemoglobinom in testosteronom ($\beta = 0,29$, $p < 0,003$) ter med hemoglobinom in s-CRP ($\beta = -0,33$, $p < 0,001$). Vzročnih povezav z drugimi spremenljivkami nismo ugotovili. Test multiple regresije glede na spol je pokazal statistično značilno povezavo med hemoglobinom in testosteronom ($\beta = 0,29$, $p < 0,04$) pri moških ter med hemoglobinom in testosteronom ($\beta = 0,30$, $p < 0,05$), s-CRP ($\beta = -0,48$, $p < 0,003$) in Ca ($\beta = 0,4$, $p < 0,008$) pri ženskah.

Zaključek: Z raziskavo smo ugotovili povezavo med serumsko vrednostjo testosterona in hemoglobinom pri HD bolnikih obeh spolov.

Abstract

Purpose: Hypogonadism is common among hemodialysis (HD) patients. Testosterone affects erythropoiesis, bone, lipid and protein metabolism. The aim of our research was to test importance of testosterone in HD patients. We were particularly interested in correlation between concentration of serum testosterone, anemia and risk for cardiovascular (CV) diseases in HD patients of both genders.

Hypothesis: We collected data about values of serum testosterone, hemoglobin, risk factors for CV events (s-CRP, lipid profile, Ca, P, iPTH, blood pressure before and after HD, NT-proBNP) and tested hypothesis, that there is a correlation between testosterone and hemoglobin in HD patients of both genders and between testosterone and CV risk factors.

Methods: We studied 98 HD patients (50 male, 48 female) that were undergoing HD treatment at Dialysis department at UCC Maribor. Average age was 65.6 ± 14.1 years; range 30-90 years. We investigated relations among serum testosterone concentration, hemoglobin, total, LDL and HDL cholesterol, triglycerides, s-CRP, Ca, P, iPTH, NT-proBNP and blood pressure before and after HD. Selected variables were tested with descriptive statistics, correlation analysis and multiple regression test.

Results: Among all patients included, there was statistically significant correlation between testosterone and hemoglobin ($r=0.25$, $p<0.01$) and testosterone and age ($r=-0.19$, $p<0.05$). Statistical analysis among male patients has shown statistically significant correlation between testosterone and hemoglobin ($r=0.34$, $p<0.01$) and age and testosterone ($r=-0.46$, $p<0.0001$). Multiple regression analysis has shown statistically significant association between hemoglobin and testosterone ($\beta=0.29$, $p<0.003$) and hemoglobin and s-CRP ($\beta=-0.33$, $p<0.001$). Multiple regression analysis among male patients has shown statistically significant association between hemoglobin and testosterone ($\beta=0.29$, $p<0.04$), and among female patients between hemoglobin and testosterone ($\beta=0.30$, $p<0.05$), s-CRP ($\beta=-0.48$, $p<0.003$) and Ca ($\beta=0.4$, $p<0.008$).

Conclusion: In our research we found an association between serum testosterone concentration and hemoglobin in male and female HD patients.

Ključne besede: hemodializa, testosteron, anemija

Key words: hemodialysis, testosterone, anemia

Kazalo

1	Uvod	7
1.1	Testosteron.....	7
1.1.1	Hipogonadizem	9
1.2	Kronična ledvična bolezen (KLB)	9
1.2.1	Epidemiologija KLB	9
1.2.2	Anemija in KLB	10
1.2.3	Zdravljenje bolnika z anemijo zaradi KLB.....	15
1.3	Hipogonadizem zaradi KLB	20
1.3.1	Tveganje za srčnožilne bolezni pri bolnikih s KLB.....	22
2	Namen, cilji in hipoteze	29
2.1	Namen.....	29
2.2	Cilji	29
2.3	Hipoteze	29
3	Metode	30
3.1	Tip raziskave	30
3.2	Vzorec bolnikov	30
3.3	Potek raziskave	30
3.4	Spremenljivke	30
3.5	Analiza podatkov	31
4	Rezultati.....	32
4.1	Opis vzorca	32
4.2	Deskriptivna statistika	32
4.3	Korelacijska analiza	37
4.3.1	Korelacijska analiza celotnega vzorca.....	37
4.3.2	Korelacijska analiza - moški.....	37
4.3.3	Korelacijska analiza - ženske	38
4.4	Multipla regresija	39

4.4.1 Multipla regresija - celoten vzorec.....	39
4.4.2 Multipla regresija - moški.....	39
4.4.3 Multipla regresija - ženske	39
5 Razprava	40
5.1 Izpolnjevanje ciljev raziskave	43
5.2 Prednosti in slabosti raziskave.....	44
6 Zaključek.....	45
7 Literatura	46
8 Zahvala	52
9 Uporabljene kratice	53
10 Priloge.....	55

Kazalo slik

SLIKA 1: NADZOR NAD IZLOČANJEM TESTOSTERONA - OS HIPOFIZA-HIPOTALAMUS-GONADE (2).....	7
SLIKA 2: ERITROPOEZA PRI BOLNIKU S KLB (12)	12
SLIKA 3: OBRAVNAVA BOLNIKA Z ANEMIJO ZARADI KLB (12).....	14

Kazalo tabel

TABELA 1: UČINKI LEDVIČNE ODPOVEDI IN NADOMESTNE TERAPIJE NA SERUMSKE LIPIDE (9)	23
TABELA 2: VREDNOSTI SERUMSKEGA TESTOSTERONA.....	32
TABELA 3: VREDNOSTI HEMOGLOBINA	32
TABELA 4: KONCENTRACIJA NT-PROBNP; NT-PROBNP=N-TERMINAL PROHORMONE OF BRAIN NATRIURETRIC PEPTIDE;.....	33
TABELA 5: VREDNOSTI SENZITIVNEGA CRP; CRP=C-REAKTIVNI PROTEIN;	33
TABELA 6: KONCENTRACIJA CELOKUPNEGA HOLESTEROLA	33
TABELA 7: KONCENTRACIJA TRIGLICERIDOV	34
TABELA 8: KONCENTRACIJA HDL; HDL=HIGH DENSITY LIPOPROTEIN	34
TABELA 9: KONCENTRACIJA LDL, LDL= LOW DENSITY LIPOPROTEIN;.....	34
TABELA 10: KONCENTRACIJA SERUMSKEGA KALCIJA (CA).....	34
TABELA 11: KONCENTRACIJA SERUMSKEGA FOSFATA (P).....	35
TABELA 12: VREDNOSTI I-PTH; I-PTH= INTAKTNI PARATHORMON;	35

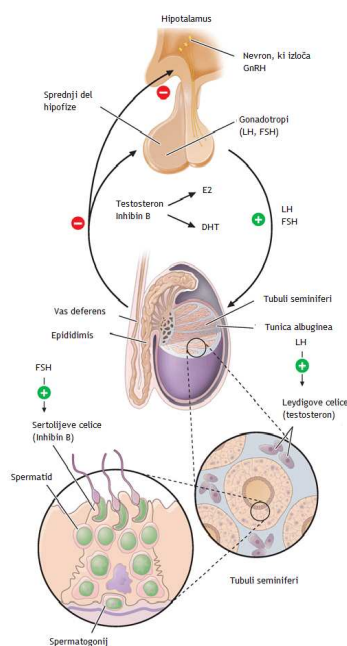
TABELA 13: VREDNOSTI SISTOLIČNEGA KRVNEGA TLAKA PRED HD; HD=HEMODIALIZA;	35
TABELA 14: VREDNOSTI DIASTOLIČNEGA KRVNEGA TLAKA PRED HD; HD=HEMODIALIZA;	36
TABELA 15: VREDNOSTI SISTOLIČNEGA KRVNEGA TLAKA PO HD; HD=HEMODIALIZA;	36
TABELA 16: VREDNOSTI DIASTOLIČNEGA KRVNEGA TLAKA PO HD; HD=HEMODIALIZA;	36
TABELA 17: INDEKS TELESNE MASE	36
TABELA 18: KORELACIJSKA ANALIZA CELOTNEGA VZORCA; S-CRP=SENZITIVNI C REAKTIVNI PROTEIN;37	
TABELA 19: KORELACIJSKA ANALIZA - MOŠKI	38
TABELA 20: KORELACIJSKA ANALIZA - ŽENSKE.....	38

1 UVOD

Testosteron je steroidni hormon, sodi v skupino androgenih hormonov. Vloga testosterona kot moškega spolnega hormona je že dolgo znana. V ozadju pogosto spregledan ostaja njegov vpliv na hematopoezo, metabolizem kosti, proteinov in maščob, uravnavanje elektrolitskega ravnovesja ter na vedenje. V literaturi lahko najdemo tudi podatke o vplivu ter pomenu testosterona pri HD bolnikih. V 70.letih prejšnjega stoletja so testosteron uporabljali kot dodatno zdravljenje ob transfuziji krvi za zdravljenje anemije pri HD bolnikih. Po odkritju rekombinantnega humanega eritropoetina (rhEPO) se je v veliki meri prekinilo tudi zdravljenje s testosteronom. Pomemben razlog so bili tudi stranski učinki - večje tveganje za srčnožilne dogodke (1, 2, 3). Cilj naše raziskave je bil ugotoviti povezave med serumskim testosteronom, anemijo ter biokemičnimi označevalci srčnožilnih boleznih pri HD bolnikih.

1.1 Testosteron

Testosteron je moški spolni hormon - androgen. Izločajo ga Leydigove celice testisa. Dnevno pri moškem nastane 6-7 mg testosterona. Pri ženskah testosteron izločajo jajčniki in nadledvična žleza, dnevno nastane le 300 µg testosterona. Sinteza in sproščanje testosterona sta pod nadzorom osi hipofiza-hipotalamus-gonade (Slika 1) (1, 2, 3).



Slika 1: Nadzor nad izločanjem testosterona - os hipofiza-hipotalamus-gonade (2)

Plazemska koncentracija testosterona variira preko dneva. Najvišjo vrednost doseže okoli 8. ure (približno 25 nmol/l oz. 750 ng/dl), najnižjo pa okoli 22. ure (15 nmol/l oz. 430 ng/dl) (3). S pomočjo encima 5 α -reduktaza poteka v perifernih tkivih redukcija testosterona v dihidrotestosteron (DHT) in 5 α -androstendiol. Leydigove celice izločajo tudi androtenedion, ki je prekursor testosterona, vendar ima šibkejši androgeni učinek. Funkcija Leydigovih celic se spreminja s starostjo (1, 3). Testosteron ima pomembno vlogo že v embrionalnem razvoju, stimulira razvoj Wolffovih vodov, iz katerih se razvijejo moška spolovila. V tem obdobju plazemske koncentracije testosterona dosežejo 400 ng/dl (13,9 nmol/l). Do rojstva koncentracija testosterona upada in ob rojstvu se zniža na 50 ng/dl (1,7 nmol/l). Po rojstvu spet začne naraščati in 4.- 8. teden starosti doseže vrednosti od 150 do 200 ng/dl (5,2 - 6,9 nmol/l). Potem spet upada in ostane na nizki ravni vse do pubertete. V začetku pubertete, okoli 11. leta starosti se aktivira os hipotalamus-hipofiza. Povečano je izločanje gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa, ki spodbuja izločanje luteinizirajočega hormona (LH) in folikel stimulirajočega hormona (FSH). Te spremembe vodijo do povečane sinteze testosterona in razvoja sekundarnih spolnih značilnosti pri moških. V obdobju pubertete koncentracija testosterona narašča in doseže koncentracijo 600 ng/dl (20,8 nmol/l) v starosti 17 let. Po 40. letu starosti koncentracija celokupnega in prostega testosterona upada za 0,5-1 % na leto. Ta upad je posledica zmanjšane sproščanja GnRH in zmanjšane odzivnosti Leydigovih celic na LH (1). Znižane vrednosti testosterona so povezane z zmanjšanim libidom, zmanjševanjem kostne mase, povečanjem tveganja za zlome, povečevanjem maščobnega tkiva, zmanjšano mišično maso in povečanim tveganjem za padce. Kljub nižji vrednosti testosterona spermatogeneza ostane ohranjena (1).

Večina testosterona (okoli 65 %) v krvi je vezana na globulin SSBG oz. SHBG (angl. sex steroid-binding globulin oz. sex hormone-binding globulin), 1 do 3 % je prostega, preostali testosteron je vezan na druge plazemske proteine, kot so na primer albumini. SHBG ima afiniteto tudi za DHT in 5 α -androstendiol. Biološko aktivni so samo prosti testosteron oz. nevezan testosteron in testosteron, ki je šibko vezan na albumine. Določen biološki učinek ima tudi SHBG sam ali skupaj z vezanimi androgeni na tkiva, ki imajo receptorje za SHBG. Koncentracija SHBG je odvisna od koncentracij drugih hormonov in je premo sorazmerna s koncentracijo androgenov ter obratno sorazmerna s koncentracijo tiroidnega hormona in estrogenov (1, 3).

1.1.1 Hipogonadizem

O hipogonadizmu govorimo, ko je koncentracija serumskega testosterona manj kot 200 ng/dl (7 nmol/l). Primarni hipogonadizem je posledica dednih motenj, motenj v razvoju ali pa je pridobljena motnja. Sekundarni (hipogonadotropni) hipogonadizem je posledica pridobljene ali prirojene motnje v delovanju hipofize ali hipotalamusa (3). Pomenopavzalne ženske imajo poleg znižane serumske koncentracije estrogenov tudi znižano koncentracijo serumskega testosterona. V tem obdobju nastaja okoli 180 µg testosterona na dan (3).

1.2 Kronična ledvična bolezen (KLB)

Kronična ledvična bolezen (KLB) je funkcijska ali strukturna okvara ledvic z normalno ali zmanjšano glomerulno filtracijo (GF), ki traja več kot tri mesece. Opredelimo jo s pokazatelji ledvične okvare v krvi ali v seču, GF manj kot 60 ml/min/1,73m² z ali brez poškodbe ledvic ali z dokazanimi morfološkimi spremembami pri slikovnih preiskavah ali patohistološkimi spremembami vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo (4, 5). Poznamo pet stopenj KLB glede na GF ob odkritju ledvične bolezni (5). Kronična ledvična odpoved je proces trajnega ireverzibilnega zmanjševanja števila nefronov in ustreza stopnji 3-5 KLB. Končna ledvična odpoved (KLO) je stopnja KLB, ko nakopičeni toksini, tekočine in elektroliti, ki se sicer normalno izločajo preko ledvic povzročajo uremični sindrom. Ta je za bolnika lahko usoden, če ni deležen ustreznega zdravljenja - dializa ali presaditev ledvice. O KLO govorimo pri bolnikih s 5. stopnjo KLB (4, 5).

HD je postopek prečiščevanja krvi z zunajtelesnim krvnim obtokom. S HD odstranimo iz telesa odvečno tekočino in odpadne produkte metabolizma - uremične toksine. Indikacija za nadomestno zdravljenje KLO je zmanjšanje GF pod 10 ml/min/1,73m² ali navzočnost uremičnih simptomov pri GF 15-20 ml/min/1,73m² (6, 7).

1.2.1 Epidemiologija KLB

KLB je svetovni javno-zdravstveni problem. V literaturi težko najdemo povsem natančne podatke o prevalenci in incidenci te bolezni, ker so začetne stopnje pogosto klinično neprepoznane. S pomočjo epidemioloških raziskav je bilo ocenjeno, da ima KLB približno 10 % (7-13 %) populacije v razvitih državah (4, 5). V ZDA ima okoli 6 % odraslih KLB stopnje 1 in 2, še toliko pa ima tveganje za nastanek KLB.

Dodatnih 4,5 % odrasle populacije ima KLB stopnje 3 in 4 (4). Podatki raziskave NHANES III (l.1988-1994) in USRDS (l.1998) so pokazale, da je prevalenca posameznih stopenj KLB od 3,3 % za KLB 1. stopnje do 0,2 % za KLB 5.stopnje. Najbolj je v porastu število bolnikov s KLO zaradi diabetične nefropatije (4), ki je najpogostejši vzrok KLB v ZDA in Evropi (5).

Po podatkih Slovenskega registra za nadomestno zdravljenje se je leta 2011 v Sloveniji z vsemi nadomestnimi metodami zdravilo 2011 bolnikov, med njimi je bilo 1347 HD bolnikov. Od vseh bolnikov je bilo 59,4 % moških, starih povprečno 59 let, povprečna starost vseh bolnikov je bila $59,4 \pm 16,6$ let (8). Leta 2011 je v Sloveniji od vseh bolnikov s KLO na nadomestnem zdravljenju umrlo 241 bolnikov, od tega 223 HD bolnikov (8). Najpogostejši vzrok smrti so bile srčnožilne bolezni (43 %), sledili so sepsa (29 %), malignom (10 %) in drugi (6 %) ter neznani vzroki smrti (12 %) (8). Tudi podatki iz tujine govorijo o srčnožilnih boleznih kot najpogostejšem vzroku smrti pri HD bolnikih (9, 10, 11).

1.2.2 Anemija in KLB

Anemija je pogost zaplet KLB. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) definira anemijo kot koncentracijo hemoglobina manj kot 130 g/l pri moških in ženskah izven reproduktivnega obdobja ter manj kot 120 g/l pri ženskah v reproduktivnem obdobju (12). Leta 2004 so »European Best Practice Guidelines« (EBPG) definirale anemijo pri bolnikih s KLB na podlagi njihove starosti in spola. Za bolnike, ki živijo na nadmorski višini pod 1500 m, je anemija opredeljena z mejno vrednostjo hemoglobina manj kot 115 g/l za ženske in manj kot 135 g/l za moške do 70. leta starosti ter manj kot 120 g/l za moške nad 70. let (13). Leta 2006 je »Kidney Disease Outcomes Quality Initiative« (KDOQI) modificiral to definicijo s tem, da je dodal še en kriterij za diagnosticiranje anemije pri odraslih moških - vrednost hemoglobina manj kot 135 g/l ne glede na starost (13, 14). Ista priporočila so bila dopolnjena leta 2007, in sicer svetujejo vzdrževanje koncentracije hemoglobina med 110 in 120 g/l in ne več kot 130 g/l pri HD in neHD bolnikih s KLB, ki prejemajo stimulirajoča zdravila eritropoeze (angl. erythropoietin stimulating agents - ESA) (14). Najnovejša priporočila »Kidney Disease Improving Global Outcomes« (KDIGO) iz leta 2012 definirajo anemijo pri bolnikih s KLB kot vrednosti hemoglobina manj kot 130 g/l pri moških ter manj kot 120 g/l pri ženskah (15).

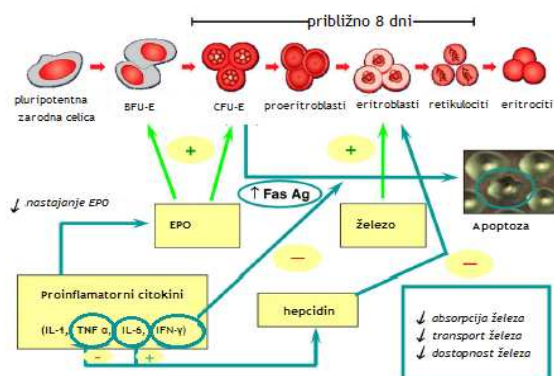
Anemija se lahko pojavi že zgodaj v poteku KLB in se poslabšuje s pešanjem ledvične funkcije. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se anemija pojavi prej kot pri ostalih (13).

Raziskave NHANES in PAERI so pokazale, da je incidenca anemije v prvem in drugem stadiju KLB 10 % , v tretjem 20 do 40 % , v četrtem 50 do 60 % ter v petem stadiju več kot 70 % (12). McClellan je l. 2004 ugotovil, da ima anemijo 47,7 % predializnih bolnikov (16). Z raziskavo »Dialysis Outcomes and Practise Patterns study« (DOPPS), v kateri je sodelovalo 5 držav so ugotovili, da ima 49 % predializnih bolnikov anemijo (13). Bolniki s hemoglobinom pod 100 g/l so bili pogosteje hospitalizirani kot pa tisti, ki so imeli hemoglobin med 110 in 120 g/l. Hospitalizacija je bila za 4 % nižja za vsak porast hemoglobina za 10 g/l, smrtnost pa se je zmanjšala za 5 %, ko se je hemoglobin povišal za 10 g/l (13).

Anemija pri bolnikih s KLB je hipoproliferativna, normocitna in normokromna (5, 17). Glavni vzrok je pomanjkanje endogenega eritropoetina (EPO), v določeni meri prispeva tudi pomanjkanje železa. Pomanjkanje EPO se najpogosteje pojavi ob znižanju GF pod 60 ml/min/1,73m². Pri bolnikih s KLB zaradi diabetične nefropatije se anemija lahko pojavi še prej, pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo pa kasneje in je manj izrazita (5).

Primarna naloga EPO je spodbujanje eritropoeze. Sinteza EPO poteka v epitelnih celicah peritubularnih kapilar. Proces regulira povratna zanka, glede na oksiformno kapaciteto krvi. HIF (angl. Hypoxia Induced Factor) je snov, ki nastaja v različnih tkivih in signalizira zmanjšano oksiformno kapaciteto krvi. V pogojih, ko je kri zadosti oksigenirana, se HIF razgrajuje. V pogojih hipoksemije ali anemije je razgradnja HIF-a inhibirana. Peritubularne celice zaznajo povišano koncentracijo HIF-a, kar je signal za sintezo in sproščanje EPO. EPO se veže na receptorje na eritroidnih progenitornih celicah v kostnem mozgu, še posebej na BFU-E (angl. burst forming unit - erythroid) in CFU-E (angl. colony forming unit - erythroid). V prisotnosti EPO se te celice diferencirajo v retikulocite in eritrocite.

Na sintezo EPO vplivajo tudi mediatorji in produkti vnetja. Proinflamatorni citokini zmanjšajo sintezo EPO in sprožijo apoptozo CFU-E celic. Če se to zgodi v zgodnjem procesu razvoja CFU-E celic, se razvoj eritrocitov prekine. Proliferacija in diferenciacija eritroidnih prekurzorjev je motena in je povezana z inhibitornim učinkom IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α in IL-1, ki vplivajo na rast eritroidnih prekurzorjev. Najbolj potenten inhibitor je IFN- γ (Slika 2) (12).



Slika 2: Eritropoeza pri bolniku s KLB (12)

Pri bolnikih s KLO imajo eritrociti skrajšano življensko dobo (iz povprečnih 120 dni na 60-90 dni). Skrajšana življenjska doba eritrocitov je posledica več vzrokov: mehanične poškodbe eritrocitov, ki nastanejo med HD, anomalije v zgradbi eritrocitov, ki nastanejo kot posledica motenj v eritropoezi zaradi delovanja citokinov (5, 12), ostali vzroki pa so še poškodbe eritrocitov v mikrocirkulaciji, povečana pojavnost krvavitev iz prebavil, povečan oksidativni stres in izgube krvi med HD (5).

Pri HD bolnikih je pogosto prisotno pomanjkanje železa. Vzrok temu so izgube krvi med HD, pogosti odvzemi krvi za različne preiskave, okultne krvavitve iz prebavil in zmanjšan vnos s prehrano. Poleg tega je motena absorpcija železa iz prebavil, njegov transport ter biorazpoložljivost, kar je značilno za anemijo pri kroničnih boleznih. Celice retikuloendotelijskega sistema (RES) prevzamejo večji del železa in ga skladiščijo. Na ta način je železo manj dostopno progenitornim eritroidnim celicam. Na povečan privzem železa v celicah RES vplivajo tudi IFN- γ , lipopolisaharidi in TNF- α . Ti povečajo ekspresijo DMT-1 (angl. divalent metal transporter 1), preko katerega poteka prevzem železa v makrofagih. Vpliv naj bi imel tudi hepcidin, ki vpliva na transport železa in njegovo sproščanje iz makrofagov (12).

1.2.2.1 Klinične značilnosti anemije zaradi KLB

Anemija ima velik vpliv na bolnike s KLB. Povzroča utrujenost, občutek pomanjkanja sape, zmanjšano fizično zmogljivost, v napredovali fazi hipertrofijo levega prekata in srčno popuščanje. Zmanjšana oskrba s kisikom poslabša angino pektoris, saj povzroča periferno vazodilatacijo, povečano aktivnost simpatikusa, pospešen srčni utrip in

utripni volumen ter posledično hipertrofijo levega prekata. Hipertrofija levega prekata je povezana s pogostejšimi hospitalizacijami in večjo smrtnostjo (12). Ob znižanju hemoglobina za 5 g/L pod normalno vrednost se tveganje za hipertrofijo levega prekata poveča za 32 % (12). Povišanje sistoličnega krvnega tlaka za 5 mmHg poveča tveganje za hipertrofijo levega prekata za 11 % (12). Anemija vpliva tudi na funkcijo ledvic. Ob zmanjšani oskrbi s kisikom se aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pride do ledvične vazokonstrikcije, kar še dodatno poslabša KLB (12).

1.2.2.2 Obravnava bolnika z anemijo zaradi KLB

Po smernicah KDIGO, objavljenih leta 2012 (15), je pri bolnikih s KLB brez anemije priporočljiva določitev koncentracije hemoglobina:

- za bolnike s KLB 3. stopnje 1 krat letno,
- za bolnike s KLB 4.- 5. stopnje 2 krat letno,
- za bolnike na HD ali peritonealni dializi najmanj vsake 3 mesece.

Pri bolnikih s KLB z anemijo, ki niso zdravljeni z ESA, je priporočljiva določitev koncentracije hemoglobina:

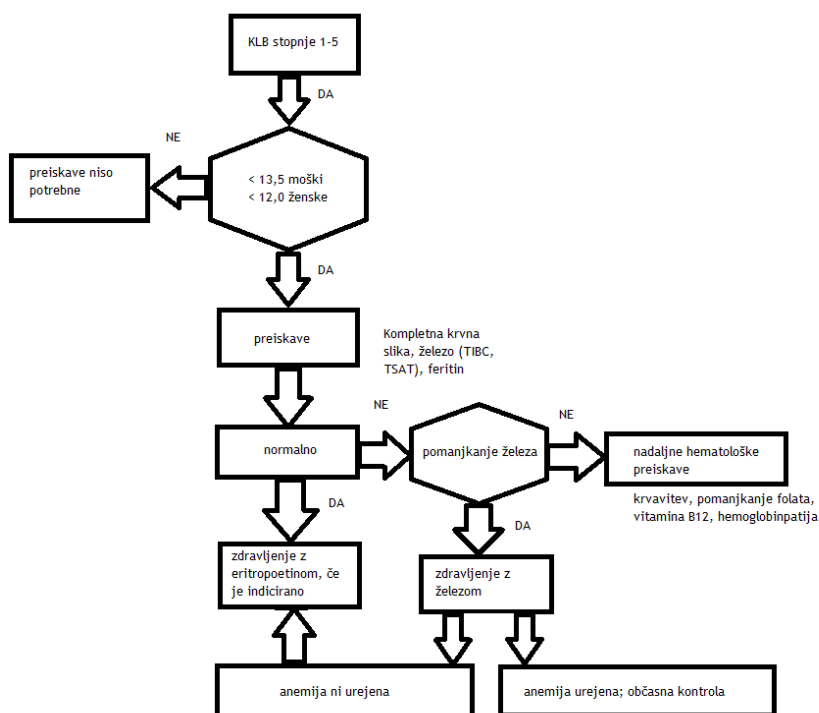
- za bolnike s KLB 3.-5. stopnje in bolnike s KLB 5. stopnje na peritonealni dializi vsake 3 mesece,
- za bolnike s KLB 5. stopnje na HD najmanj 1 krat mesečno.

Ne glede na stopnjo KLB in anemije ter starost bolnika v začetni obravnavi je potrebno opraviti naslednje preiskave:

- kompletno krvno sliko - določitev serumskega hemoglobina, indeksi celic rdeče vrste, število belih krvnih celic in diferencialna bela krvna slika ter število trombocitov;
- absolutno število retikulocitov;
- serumski feritin;
- nasičenost serumskega transferina (TSAT);
- vrednosti serumskega vitamina B12 in folata (15).

Pri HD bolnikih je potrebno oceniti še pogostnost in ustreznost HD (18).

Diagnozo anemije zaradi KLB postavimo z izključevanjem drugih vzrokov (Slika 3).



Slika 3: Obravnava bolnika z anemijo zaradi KLB (12)

Stopnjo anemije ocenimo z določanjem koncentracije hemoglobina. MCV in MCH sta označevalca za povprečni volumen ter koncentracijo hemoglobina v eritrocitih in nam posredujeta podatek ali je anemija makrocitna, mikrocitna ali normocitna (13). Število retikulocitov govori o aktivnosti kostnega mozga (13). Če je število retikulocitov povečano, je kostni mozeg aktiven in tvori zadostno število rdečih krvničk kljub temu, da te niso zrele (13). Najpogosteje uporabljeni testi za dokazovanje anemije pri bolnikih s KLB so serumski feritin in nasičenost transferina (TSAT) (13). Leta 2004 so ERBG priporočile nižje vrednosti feritina in TSAT - 100 ng/ml in 20 % ter ciljne vrednosti od 200-500 ng/dl ter 30-50 % (13). Najnovejša KDIGO priporočila iz leta 2012 pri bolnikih s KLB, zdravljenih z EPO svetujejo vrednosti TSAT > 30 % in serumski feritin > 500 ng/ml oz. > 500 µg/l. Nadomeščanje železa naj bo z intravenozno aplikacijo. Cilji zdravljenja z železom so povečanje koncentracije hemoglobina, izogibanje transfuziji krvi in neželenim simptomom anemije ter znižanje odmerka ESA. Učinki nadomestne terapije z železom pri

bolnikih, ki imajo TSAT > 30 % in serumski feritin > 500 ng/ml oz. > 500 µg/l niso zadostno raziskani (15). Na vrednosti serumskega feritina vpliva vnetje, zato je potrebna previdnost pri interpretaciji izvida.

Plazemski/serumski C-reaktivni protein (CRP) je pri bolnikih s KLB najboljši pokazalec vnetja in je reaktant akutne faze. Vnetje in visoka koncentracija CRP sta povezana z anemijo in povečano potrebo po nadomestni terapiji z EPO. Vnetje ima tudi učinek na metabolizem železa (18).

Pomanjkanje folata in vitamina B12 nista pogosta, vendar sta pomembna vzroka za anemijo pri bolnikih s KLB. Podatki iz literature govorijo, da je prevalenca pomanjkanja vitamina B12 in folata med HD bolniki < 10 %. Glede na dejstvo, da vzrok anemije zaradi pomanjkanja folata in vitamina B12 zelo enostavno in učinkovito odpravimo oz. zdravimo, je smiselno določiti folat in vitamin B12 pri HD bolniku, ki ima anemijo, še posebej če je prisotna makrocitna anemija (15).

Razširjena obravnava bolnika z anemijo zaradi KLB vključuje:

- oceno okultne izgube krvi preko prebavil;
- določitev serumske koncentracije intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH);
- teste hemolize (serumska koncentracija haptoglobina, laktatna dehidrogenaza, bilirubin, Coombsov test);
- serumsko elektroforezo in elektroforezo proteinov v urinu;
- biopsijo kostnega mozga (v določenih primerih).

Diagnozo anemija zaradi pomanjkanja EPO postavimo, če je prisotna zmanjšana ledvična funkcija in ne najdemo drugega vzroka za anemijo. Raziskava NHANES III je pokazala, da ima samo 1 % bolnikov z GF nad 60 ml/min anemijo (18, 19).

1.2.3 Zdravljenje bolnika z anemijo zaradi KLB

Smernice priporočajo ustrezno zdravljenje anemije pri vseh bolnikih z anemijo zaradi KLB ne glede na stopnjo bolezni in potrebo po nadomestnem zdravljenju. Vzrok za anemijo iščemo, ko je koncentracija hemoglobina za 2 standardni deviaciji pod koncentracijo hemoglobina v splošni populaciji oz. :

- < 115 g/l pri odraslih ženskah,
- < 135 g/l pri odraslih moških starih do 70 let,
- < 120 g/l pri odraslih moških starih več kot 70 let.

Koncentracija hemoglobina se pogosto zmanjša pod 110 g/l, ko je GF < 30 ml/min (stopnja 4 KLB). GF merimo direktno ali pa izračunamo iz plazemskega kreatinina z uporabo Cockcroft-Gaultove formule ali formule MDRD (angl. Modification of Diet in Renal Disease). V zadnjem času se vse pogosteje za oceno ledvične funkcije uporablja določanje cistatina C. Pri HD bolnikih so izgube železa lahko velike. Pomembna je tudi starost bolnika, saj pride s starostjo do fiziološkega upada koncentracije hemoglobina. Drugi dejavniki, ki povzročajo nihanja v koncentraciji hemoglobina so: nadmorska višina, na kateri biva bolnik, kajenje in etnična pripadnost. Bolniki, ki živijo na nadmorski višini nad 1000 m, imajo večjo koncentracijo hemoglobina in ciljni hemoglobin je višji. Kajenje poviša hemoglobin do 15 g/l, ne da bi ob tem izboljšalo prenos kisika, poleg tega poslabša žilne bolezni (20).

Nezdravljena anemija pri bolnikih s KLB povzroča znižano kvaliteto življenja in povečano tveganje za srčnožilne dogodke. Epidemiološke raziskave so pokazale, da zgodnje zdravljenje anemije prispeva k znižani umrljivosti v prvem letu HD. Nižji hemoglobin ob začetku HD signifikantno poveča tveganje za srčnožilne zaplete in smrt v prvem letu HD (20).

1.2.3.1 ESA (angl. erythropoiesis stimulating agents)

Zdravilo izbora za zdravljenje anemije pri bolnikih s KLB in KLO je rhEPO. Uporablja se že od konca 80. let prejšnjega stoletja. Njegova uporaba sega tudi na druga področja, kot je na primer zdravljenje anemije pri onkoloških bolnikih. Danes je na razpolago več vrst rhEPO. Revizija EBPG iz leta 2004 in KDOQI smernice iz leta 2006 priporočajo uporabo treh ESA: epoetin- α , epoetin- β in darbepoetin- α . Od takrat sta na voljo še dva nova preparata epoetin- δ in CERA (angl. continuous erythropoiesis receptor activator). Vsi so analogi humanega rhEPO (15, 20). V Sloveniji so za zdravljenje na voljo darbepoetin α , epoetin α , epoetin β , epoetin ζ in metokspolietilenglikol epoetin β (21). KDIGO priporočila iz leta 2012 svetujejo, da rhEPO izberemo na podlagi farmakodinamike, varnostnega profila, kliničnih podatkih o uporabi zdravila, stroških in dostopnosti. Priporočena je uporaba tistih rhEPO, ki so odobreni s strani regulatorne agencije (15).

Epoetin- α sintetizirajo ovarijske celice kitajskega hrčka - CHO celice (angl. chinese hamster ovary). Epoetin- β sintetizirajo ledvične celice kitajskega hrčka (12,17). Plazemska koncentracija EPO se po intravenozni aplikaciji hitro zmanjšuje. Razpolovni čas epoetina- β je 4-12ur. Po subkutani aplikaciji zdravilo doseže najvišjo

koncentracijo po 18 urah. V serumu je prisotno do 4 dni po aplikaciji (12). Epoetin- β je glede varnosti, učinkovitosti, farmakodinamiki in farmakokinetiki podoben epoetinu- α . Epoetin- δ ima isto aminokislinsko zaporedje kot endogeni EPO ter epoetin- α in β , vendar je sintetiziran v humanih celicah. Epoetin δ apliciramo podobno kot epoetin α , ki ima krajši razpolovni čas od darbepoetina- α , vendar razpolovni čas obeh zdravil lahko podaljšamo s subkutano aplikacijo. Odmerek, ki je potreben, da dosežemo enak biološki učinek je pri subkutani aplikaciji za 30 % nižji v primerjavi z intravenozno aplikacijo. Pri darbepoetinu- α ni razlike v učinku glede na pot aplikacije (13). Navodila proizvajalca priporočajo aplikacijo epoetina- α 1-3 krat na teden in darbepoetina- α 1 krat na 1-4 tedne (15). Germain in sodelavci so v retrospektivni raziskavi prikazali, da pri vzdrževalnem zdravljenju lahko apliciramo epoetin- α vsaka dva tedna. V raziskavi so vzdrževali hemoglobin nad 110 g/l pri 82 % bolnikov (13). V randomizirani prospektivni raziskavi PROMPT so bolniki dobivali epoetin- α v intervalih na en, dva, tri in štiri tedne. Pri 90 % bolnikov so vzdrževali hemoglobin nad 110 g/l ob subkutani aplikaciji EPO na dva tedna ter pri 75 % bolnikov na tri in štiri tedne (13).

CERA je nastala z integracijo velike polimerne verige v molekulo EPO, ki poveča molekularno težo in spremeni farmakokinetiko in farmakodinamiko. CERA ima daljšo razpolovno dobo (130 ur) v primerjavi z ostalimi in ta ni odvisna od poti aplikacije. Ima nižjo celokupno afiniteto za EPO receptor v primerjavi z epoetinom- β . Vezavne sposobnosti za receptor lahko prispevajo k različnim farmakološkim lastnostim. Faza II in III klinične raziskave je pokazala, da popravi anemijo pri bolnikih, ki še niso prejeli EPO. Priporočen začetni odmerek je 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vsaka dva tedna. Druge raziskave so pokazale, da je primerljiv z ostalimi ESA. Priporočena je aplikacija enkrat na 4 tedne intravenozno ali subkutano. Za korekcijo anemije je priporočena aplikacija na 2 tedna, za vzdrževalno terapijo pa na štiri tedne (13).

ESA znižajo potrebo po transfuziji, tveganje za senzibilizacijo, okužbe in preobremenitev z železom. Kohortna raziskava je pokazala, da HD bolniki zdravljeni z ESA, živijo dlje (22). Vendar randomizirane kontrolne raziskave z višjo ciljno koncentracijo hemoglobina niso pokazale znižanje smrtnosti ali pojavnosti srčnožilnih dogodkov (22). Anemija ob KLB povzroča povečanje aktivnosti simpatikusa, kar je povezano s povečano incidenco srčnožilnih dogodkov, kot so povišan krvni tlak in hipertrofija levega prekata. Zdravljenje z ESA izboljša simptome srčnega popuščanja in vodi v regresijo hipertrofije levega prekata, če je ciljni hemoglobin med 100-110

g/l. Zdravljenje anemičnih HD bolnikov z ESA zniža pogostnost hospitalizacij in zmanjša celokupne stroške (23).

Zdravljenje z ESA ima tudi neželene učinke. Randomizirana kontrolirana raziskava je pokazala, da so pogostejši srčnožilni dogodki pri bolnikih s hemoglobinom med 130-150 g/l. Raziskava CREATE je prominentna randomizirana klinična raziskava, v katero so bili vključeni 603 bolniki iz 94 centrov v 22 državah. V raziskavi so primerjali neželene učinke pri bolnikih, ki so imeli kompletno korigirano anemijo s tistimi, ki so imeli anemijo delno korigirano. Bolniki so bili stari nad 18 let, imeli so blago do zmerno anemijo, GF 15-35 ml/min in krvni tlak <170/95 mmHg. Bolniki z napredovalo srčnožilno boleznijo, neledvičnim vzrokom anemije, predhodnim zdravljenjem z ESA ali potrebo po nadomestnem zdravljenju KLO v času šestih mesecev so bili izključeni. Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini. Prva skupina so bili bolniki z zmerno anemijo (110-125 g/l), ki so dobili epoetin-β na začetku raziskave s ciljem, da dosežejo hemoglobin med 130-150 g/l. Bolniki iz druge skupine pa so dobili epoetin-β, ko je bila vrednost hemoglobina nižja od 105 g/l. Statistično pomembnih razlik med obema skupinama glede tveganja za srčnožilni dogodek ni bilo. Hipertrofija levega prekata je bila stabilna pri obeh skupinah, kvaliteta življenja pa je bila signifikantno boljša v skupini z višjim ciljnim hemoglobinom. Vsi ostali parametri se niso signifikantno razlikovali (24). Raziskava CHOIR je bila prospektivna, randomizirana in je primerjala učinek korekcije hemoglobina do ciljnega 135 g/l v primerjavi z 113 g/l. Vključenih je bilo 1432 bolnikov iz ZDA starih nad 18 let s hemoglobinom pod 110 g/l. Izključeni so bili bolniki s hipertenzijo, aktivno krvavitvijo iz prebavil, preobremenitvijo z železom, pogostimi transfuzijami, aktivnim rakom, ishemično boleznijo srca in predhodnim zdravljenjem z epoetinom-α. Vsi so dobili epoetin-α tedensko, vendar se je odmerek spreminjal, če je bila koncentracija hemoglobina v mejah normale. Bolniki z višjim hemoglobinom so imeli več srčnožilnih dogodkov. Ni pa bilo razlike glede pogostnosti možganske kapi, srčnega infarkta, nadomestne terapije in kvalitete življenja. Bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem ali ishemično boleznijo srca, zdravljeni z ESA, so imeli povišano smrtnost, tveganje za neusoden srčni infarkt, trombozo žilnega pristopa in druge trombotične dogodke ob hematokritu > 42 % (25). Sczcech in sodelavci so ugotovili, da se je potrebno izogibati dozam ESA večjih od 20.000 IU na teden (26).

Neželen učinek pri zdravljenju z ESA je arterijska hipertenzija. Ta nastane zaradi povečanega volumna krvi, korekcije vazodilatacije in povišane viskoznosti krvi. Pogosteje se pojavi pri HD bolnikih, pri katerih hemoglobin hitro naraste v prvih 90

dneh zdravljenja. Redko se pojavljajo hipertenzivna encefalopatija in krči. V takšnem primeru je potrebno prilagoditi antihipertenzivno terapijo (13).

Redek in resen zaplet zdravljenja z ESA je PRCA (angl. »pure red cell aplasia«) (13). Največje število teh zapletov je bilo pri bolnikih, ki so dobili subkutano injekcijo Eprex-a (epoetin- α , ki se uporablja v državah izven ZDA). Do tega je prišlo zaradi spremembe humanega albumina s polisorbitom 80 zaradi nevarnosti bovine spongiformne encefalopatije. Druga hipoteza je, da pride do sproščanja gumijastih snovi iz brizgalk, ki potem reagirajo s polisorbitom 80 in delujejo kot adjuvant imunske reakcije. Prekinitev mrzle verige je potencialno pomemben dejavnik. Subkutana aplikacija Eprex-a pri bolnikih s KLB je bila začasno kontraindicirana v Evropi od decembra 2002, njena uporaba pa odsvetovana tudi v Kanadi in Avstraliji. Od takrat se je zmanjšalo število prijavljenih primerov, od leta 2007 ni več prijavljenih primerov (13).

Ekspresija EPO receptorja (EPOr) na neeritroidnih celicah omogoča, da ima EPO biološki učinek tudi na nehematopoetska tkiva. Ta lahko vodi do rasti solidnih tumorjev. Vendar še ni potrjena povezava med prisotnostjo EPOr na tumorskih celicah in proliferacijo tumorja kot odgovor na eksogeni EPO (13).

Uporaba ESA lahko poveča tveganje za venske tromboembolizme pri onkoloških bolnikih. Terapija z ESA je dovoljena pri bolnikih z nemiroidnim malignomom, ki imajo anemijo zaradi kemoterapije. Svetovalni komite za onkološka zdravila pri FDA je leta 2007 ponovno ocenil tveganja, povezana z venskimi trombembolizmi ter slabši izid pri malignih in srčnožilnih boleznih ob uporabi ESA za zdravljenje onkoloških bolnikov. Svetovali so uporabo zdravila v najnižji učinkoviti dozi. Po priporočilih FDA naj bi se izogibali tarčnega hemoglobina nad 120 g/l (13).

Odpornost proti ESA je definirana kot nezmožnost doseči ciljni hemoglobin > 110 g/l ob odmerku epoetina- $\alpha > 500$ IE/kg/teden ali odmerku ekvivalentnega ESA. Vzroki so pomanjkanje železa, hiperparatiroidizem, toksičnost aluminija, pomanjkanje folata in PRCA. Pomanjkanje železa je najpogostejši vzrok za rhEPO rezistenco, pridruženi pa so lahko vnetje in okužba. Izvor vnetja zelo težko določimo, najpogosteje se povezuje z visoko koncentracijo reaktantov akutne faze kot so feritin, sedimentacija eritrocitov in CRP. Dializni kateter lahko povzroča anemijo in večjo potrebo po ESA. To je lahko posledica vnetja zaradi tvorbe biofilma brez dokaza aktivne okužbe. Zaradi rezistence na rhEPO so potekale raziskave za adjuvantno terapijo z vitaminom C. Raziskave niso pokazale signifikantno pomembne koristi dodajanja vitamina C pri bolnikih, ki niso na HD. Terapija z vitaminom C lahko koristi nekaterim bolnikom, ki

dobivajo preparate železa, ker pospeši absorpcijo železa. Raziskave so tudi preučevale uporabo L-karnitina kot adjuvantno zdravljenje anemije, vendar ni dokazov o učinkovitosti pri predializnih bolnikih. Pri HD bolnikih so dokazali znižano potrebo po ESA, vendar to zdravljenje ni priporočljivo za vse bolnike. Pred uporabo ESA so za zdravljenje anemije pri HD bolnikih uporabljali androgene, vendar so imeli številne stranske učinke (12).

1.2.3.2 Zdravljenje bolnika z anemijo zaradi KLB z železom

Redne kontrole železa so zelo pomembne ob začetku zdravljenja z ESA, ko je potrebno enkrat mesečno kontrolirati serumski feritin in TSAT, kasneje pa vsake 3 mesece. Smernice NKF/KDOQI priporočajo serumski feritin >200 ng/ml pri HD bolnikih ter >100 ng/ml pri nedializnih bolnikih in bolnikih na peritonealni dializi, ki prejemajo ESA. Ciljni TSAT pa je > 20 %. Železo lahko apliciramo oralno ali intravenozno. Peroralno železo je ustrezna terapija za bolnike s KLB, ki se ne zdravijo z dializo in nimajo izgub železa. V ZDA so na voljo štiri železovi nadomestki za intravensko aplikacijo: železo dekstran, železo sukroza, železo glukonat in ferumoksitol. Železov dekstan lahko povzroča anafilaktično reakcijo, zato je potrebno pred aplikacijo opraviti test. Železo sukroza in železo glukonat običajno ne povzročata anafilaktične reakcije. Poleg pozitivnega učinka imajo nadomestki železa tudi stranske učinke. Potencialno so toksični, povzročajo poškodbe celic in žil zaradi oksidativnega stresa in vplivajo na funkcijo levkocitov (12). V Sloveniji so za intravensko aplikacijo na voljo železo III oksid saharat (Venofer) in železo v obliki železove karboksimaltoze (Iroprem). V klinični praksi je pogosteje uporabljan železo III oksid saharat (27).

1.3 Hipogonadizem zaradi KLB

Hipogonadizem je pogost med bolniki s KLO. Podatki iz literature govorijo, da imata dve tretjini moških HD bolnikov znižano koncentracijo testosterona, pogosti pa so tudi simptomi hipogonadizma (28). Hormonske motnje, kot so nizek prosti in celokupni serumski testosteron, normalen ali visok LH in FSH ter nizek ali normalen estradiol so prisotne, preden bolnik doseže 5. stopnjo KLB. HD ne vpliva na LH, FSH in estradiol. Hipogonadizem pri HD bolnikih se pojavi zaradi znižane sinteze testosterona in spremembe v vezavi testosterona. Raziskava je potrdila, da se med HD testosteron ne odstranjuje iz krvnega obtoka, kar podpira hipotezo, da je pri bolnikih s KLB sinteza testosterona znižana (29). Raven LH in FSH je pri bolnikih s

KLO visoka, vendar ne toliko kot pri kastriranih moških, kar nakazuje, da je prisoten primarni učinek na testikularno funkcijo ter vpliv na os hipofiza-hipotalamus (28, 29). Hipogonadizem se nanaša na dve glavni funkciji mod: nastajanje semena in sintezo testosterona. Te so lahko posledica primarnega ali sekundarnega hipogonadizma. To določimo na podlagi koncentracije gonadotropinov. Za primarni hipogonadizem so značilni nizka koncentracija testosterona in azoospermija, povišan LH in FSH. Za sekundarni hipogonadizem so značilni normalni ali znižani LH in FSH. Simptomi in znaki so odvisni od starosti in trajanja bolezni. Večina bolnikov s KLO je starejših. Diagnoza temelji na laboratorijskih preiskavah v kombinaciji z izsledki med kliničnim pregledom (29). Nizka vrednost testosterona je tista, ki je za dve standardni deviaciji nižja od normalne vrednosti za mlade, odrasle moške. Celokupni testosteron pod 300 ng/dl (10,4 nmol/L) predstavlja pomanjkanje testosterona. Za HD bolnike nimamo posebej določene referenčne vrednosti za koncentracijo testosterona, zato uporabljamo vrednosti, ki so določene za splošno populacijo (29).

KLB preko osi hipotalamus-hipofiza-testis vpliva na spermatogenezo, steroidogenezo in spolno funkcijo. Motnje te osi nastopijo, ko se GF zelo malo zniža ter se poslabšujejo z zniževanjem GF. Približno 50 % moških z uremijo toži za erektilno disfunkcijo (ED), večji delež pa zaradi nizkega libida. Periferna nevropatija, periferna žilna bolezen, fizični in psihični stres, polipragmazija kombinirano vplivajo na motnje spolnosti (30). Motnje osi hipofiza-gonade se izboljšajo po začetku HD zdravljenja. Po transplantaciji pride do normalizacije hormonskega statusa, vendar je ta proces včasih dolgotrajen. KLO je povezana z motnjami v spermatogenezi, kar lahko povzroča neplodnost. Leydigove in Sertolijeve celice ne kažejo znakov pomanjkanja ali rezistence. Najbolj so izraženi učinki uremične citotoksičnosti, ki pa najbolj prizadane spermatogonije. Plazemski LH, FSH in inhibin so nekoliko povišani, prost testosteron in SHBG sta znižana. Ko se GF zniža za 70 % normalne vrednosti, koncentracija gonadotropinov poraste, zniža pa se koncentracija testosterona (30). Dolgotrajno injiciranje humanega horionega gonadotropina (hCG) poviša koncentracijo testosterona. Obstajajo dokazi, da v uremičnem serumu obstaja dejavnik, ki blokira LH receptor. Plazemske koncentracije estradiola so zaradi hipogonadizma normalne ali nizke. Pri otrocih s KLO se lahko pojavi zapoznela puberteta. Pri zdravih moških se LH izloča v pulzih. Pri bolnikih s KLO število izločanj v pulzih ostaja enako, vendar se izločajo manjše količine LH. Ni znano, zakaj pride do te spremembe. Domnevajo, da zaradi spremenjenega izločanja GnRH iz hipofize ali zaradi spremenjene odzivnosti hipofize. Hiperprolaktinemija je pogosta pri

uremičnih bolnikih. Pri KLO je povečana tvorba prolaktina delno povezana s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Bromokriptin zmanjša plazemsko koncentracijo prolaktina pri bolnikih s KLO, vendar nima konstantnega vpliva na spolno funkcijo in libido. Zdravljenje anemije z rhEPO izboljša spolno funkcijo. Zdravljenje z androgeni je bila uspešna terapija ledvične anemije, preden so prišli rhEPO, vendar je imela številne neželene učinke (30).

1.3.1 Tveganje za srčnožilne bolezni pri bolnikih s KLB

Srčnožilne bolezni so najpogostejši vzrok umrljivosti pri HD bolnikih (8, 31). Tretjina HD bolnikov je zaradi srčnožilnih bolezni hospitalizirana. Umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni je pri dializnih bolnikih za 10 do 20 krat večja kot v splošni populaciji (9). Tveganje za srčnožilne bolezni se poveča ob znižanju GF pod 75 ml/min. Povezava med srčnožilnimi boleznimi in ledvičnimi boleznimi je zelo zapletena. Žilna bolezen je lahko vzrok za okvaro ledvic, potem pa okrnjena ledvična funkcija vpliva na srčnožilni sistem in dodatno poslabša primarno žilno bolezen (31).

Tradicionalni t.i. Framinghamski dejavniki tveganja imajo napovedno vrednost v zgodnejših stopnjah KLB. V poznejših stopnjah imajo večjo napovedno vrednosti novi dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni, kot so vnetje, endotelijska disfunkcija, stimulacija simpatikusa, izguba proteinov (angl. protein-energy wasting), oksidativni stres, žilne kalcifikacije in preobremenitev s tekočino. Vendar so nekateri raziskovalci mnenja, da imajo tradicionalni dejavniki tveganja vseeno večjo napovedno vrednost za srčnožilne bolezni (31). Pomembno je omeniti, da obstaja tesna povezava med tradicionalnimi in novimi dejavniki tveganja. Povezavo med tradicionalnimi dejavniki tveganja in srčnožilni izid pri KLB pogosto imenujejo fenomen reverzne (obratne) epidemiologije - znane povezave med tradicionalnimi dejavniki tveganja kot so arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, debelost in hiperhomocisteinemija ne obstajajo ali pa imajo celo obraten učinek pri bolnikih z napredovalo KLB (31). En razlog za pojav reverzne epidemiologije je različna časovna razporejenost pojava različnih dejavnikov tveganja pri različnih populacijah bolnikov. Drug razlog je verjetno v tem, da v času, ko se hkrati pojavita vnetje in izguba proteinov (protein-energy wasting), to pomembneje vpliva na nastanek srčnožilnih bolezni, še posebej v višjih stadijih KLB. Ta fenomen ni omejen samo na bolnike s KLB, prisoten je tudi pri starostnikih, bolnikih s kronično srčno odpovedjo in onkoloških bolnikih.

V strokovni javnosti je zadnja leta pozornost usmerjena tudi v homocistein. Ta deluje preko številnih mehanizmov in povzroča endotelijsko disfunkcijo in srčno bolezen. Dosedanje raziskave so podale nasprotujoče se rezultate, nizke in visoke koncentracije homocisteina so povezane z večjim tveganjem za srčnožilne bolezni (31).

Zanimiv je tudi NT-proBNP kot označevalec preobremenjenosti s tekočino. Pri HD bolnikih sta NT-proBNP in troponin T neodvisna napovedovalca umrljivosti in srčnožilnih bolezni. Dobro napovedno vrednost imajo tudi serumski albumini in prealbumin. Maščobno tkivo je tudi endokrini organ, pozornosti so deležni predvsem adipokini - adiponektin, leptin in visfatin, kot označevalci žilnih bolezni (31). Scholze in sodelavci so dokazali, da je nizek leptin povezan s slabšim izidom zdravljenja pri HD bolnikih, kar je še en dokaz za reverzno epidemiologijo (32).

Od številnih dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni, za katere že imamo podatke, da vplivajo na srčnožilno bolezen pri HD bolnikih ali pa se domneva, da morda imajo vpliv, bomo predstavili samo tiste, katere smo tudi preučevali v raziskavi.

1.3.1.1 Dislipidemija (celokupni holesterol, »high-density lipoprotein« (HDL) holesterol, »low-density lipoprotein« (LDL) holesterol, trigliceridi)

Bolniki z okrnjeno ledvično funkcijo imajo spremenjen metabolizem maščob, ki lahko vodi v dislipidemijo. Nadomestna terapija s HD ne vpliva na lipidni profil oz. ga ne izboljša. HD bolniki imajo povišane koncentracije intaktnih ali delno metaboliziranih lipoproteinov, bogatih s trigliceridi, znižane koncentracije HDL holesterola in povišane koncentracije lipoproteina(a). Celokupni in LDL holesterol je znotraj referenčnih vrednosti ali znižan (Tabela 1) (9).

Tabela 1: Učinki ledvične odpovedi in nadomestne terapije na serumske lipide (9)

	LDL	Trigliceridi	HDL	Lp(a)
KLB pred dializo	Enak ali znižan	Povišani	Znižan	Povišan
Nefrotski sindrom	Povišan	Enaki ali povišani	Znižan ali enak ali povišan	Povišan
Hemodializa	Enak ali znižan	Povišan	Znižan	Povišan
Peritonealna dializa	Povišan	Povišani	Znižan	Povišan
Transplantacija ledvice	Povišan	Povišani	Povišan	Znižan

Lipoprotein lipaza je ekstrahepatalni encim in deluje lipolitično na cirkulirajoče trigliceride, ki so vezani na apolipoprotein C-II. Jetrna lipaza je hidrolitični encim, ki je povezan z lipoproteinsko lipazo. Sintetizira se v jetrih in deluje v luminalni steni jetrnih sinusov. Jetrna lipaza katalizira hidrolizo trigliceridov in fosfolipidov HDL2 in VLDL. Ta ima tudi ključno vlogo pri končni konverziji IDL v LDL. Pri HD bolnikih je aktivnost teh dveh encimov zmanjšana. Zaradi tega so VLDL dlje časa prisotni v krvi in posledično nastane hipertrigliceridemija (33). Raziskava je potrdila, da sta pri HD bolnikih povišan triacilglicerol in »very low density lipoprotein« (VLDL) povezana s trajanjem dialize (33). V isti raziskavi so ugotovili, da je aktivnost lipoprotein lipaze znižana. Ugotovili so tudi, da sta znižana aktivnost lipoprotein lipaze in jetrne lipaze povezani s trajanjem dializnega zdravljenja in sicer čim daljše je, nižja je aktivnost teh encimov in obratno (33).

Tudi sama HD ima vpliv na lipide. Raziskave so pokazale, da je uporaba visoko prepustne polisulfonske ali celulozne triacetatne membrane povezana z redukcijo serumskih trigliceridov in povečanjem koncentracije apolipoproteina A I in HDL (33). Vpliv na HDL holesterol ima tudi vrsta pufra. Bikarbonatni pufer poviša HDL holesterol. Heparin sprošča lipoprotein lipazo iz endotelijske površine in povzroča motnje v katabolizmu lipoproteinov, bogatih s trigliceridi (33). Pollock in sodelavci so dokazali, da enoletno zdravljenje z rhEPO značilno zniža celokupni holesterol, trigliceride in koncentracijo apolipoproteina B. To velja samo za bolnike, ki zaužijejo enako število kalorij kot pred terapijo. Če pa se vnos kalorij poveča, se vsi ti parametri povišajo (34). Raziskave, ki so preučevale dvoletni vpliv rhEPO pa niso pokazale pozitivnega učinka. rhEPO signifikantno poviša koncentracijo HDL holesterola, poleg tega poviša telesno zmogljivost, izboljša občutljivost tkiv za inzulin in poviša lipoproteinsko in hepatično lipazo. Priporočila svetujejo vzdrževanje LDL holesterola pri bolnikih s KLO pod 2,59 mmol/l (33). Liu in sodelavci so prikazali, da je celokupni serumski holesterol znižan, če sta prisotna vnetje ali podhranjenost. Pri HD bolnikih se srečujemo z nasprotujočimi si rezultati. Nekatere raziskave so pokazale ugoden vpliv dislipidemije na preživetje HD bolnikov (35). Koch in sodelavci so prikazali, da je akutni miokardni infarkt (AMI) povezan z višjo koncentracijo celokupnega holesterola, LDL, apolipoproteina B in lipoproteina(a) (36).

Adiponektin je adipokin, ki ima antiaterogene lastnosti. Debelost, koronarna arterijska bolezen in diabetes so povezani z hipoadiponektinemijo. Pri HD bolnikih ima lahko debelost zaščitno vlogo (37). Ob povišanju indeksa telesne mase (ITM) se zniža

koncentracija adiponektina in obratno. Vloga adiponektina še vedno ni jasna, tudi ne paradoks debelosti pri HD bolnikih (37).

Za zdravljenje dislipidemije je pomembno spremeniti življenjski slog (nefarmakološko zdravljenje), šele potem sledi farmakološko zdravljenje, pri katerem uporabljamo statine. Le-ti delujejo predvsem na znižanje LDL holesterola in trigliceridov. S statini uspešno zdravimo dislipidemije tudi pri HD bolnikih. Statini znižajo LDL za 25 do 40 %. Raziskava je pokazala, da so bolniki, ki so bili zdravljeni s statini imeli boljše preživetje (38). 4D raziskava je pokazala, da so statini učinkoviti pri HD bolnikih z diabetesom, vendar dolgoročno ne vplivajo na preživetje bolnikov (39). Raziskava AURORA je pokazala, da rosuvastatin zniža serumski LDL holesterol za 43 %, vendar uporaba statinov ni vplivala na preživetje HD bolnikov (z in brez diabetesa). Celokupni in LDL holesterol niso dolgoročno povišani pri HD bolnikih, večji aterogeni učinek imajo trigliceridi in drugi lipidni partikli (40). Fibrati so pri HD bolnikih kontraindicirani zaradi stranskih učinkov. LDL afereza je indicirana za zdravljenje familiarne hiperholesterolemije in periferne arterijske bolezni (40).

1.3.1.2 Vnetje (s-CRP)

Raziskave so pokazale, da je CRP dober označevalec za oceno srčnožilnega tveganja pri HD bolnikih. Vrednosti serumskega CRP nad 10 mg/l korigirane glede starosti, spola, trajanja dialize in prisotnost sladkorne bolezni so povezane s povečano umrljivostjo in verjetnostjo za hospitalizacije. Raziskave kažejo, da je CRP bolj natančen napovednik srčnožilnega tveganja kot pa albumin (41).

CRP je neglikoziran protein, ki nastaja v hepatocitih kot odgovor na okužbo, vnetje ali poškodbo tkiv. Sestavljen je iz petih identičnih nekovalentno povezanih podenot, ki tvorijo simetrično pentagonalno strukturo. Vrednost CRP je nizka pri zdravih posameznikih. Zaradi večje občutljivosti je priporočljivo določanje visoko senzitivnega CRP. Pri HD bolnikih pogosto zaznamo vnetje, ki je posledica motenj v imunskem sistemu zaradi uremije in HD (stik krvi z dializno membrano, kvaliteta vode, žilni pristop ipd). CRP je nespecifičen reaktant akutne faze, zaradi tega njegova vrednost pri HD bolnikih zelo variira. Kaysen in sodelavci so ugotovili, da je vrednost CRP višja pri bolnikih z nizko koncentracijo albumina (42). Druga raziskava je pokazala, da je prisotna zelo velika variacija v vrednostih CRP in spremembe CRP so povezane z intermitentno ali kronično komorbidnostjo. CRP ima pomembno vlogo v patogenezi žilne bolezni. Na endotelij žil vpliva proinflammatory in proaterosklerotično (42).

1.3.1.3 Žilne kalcifikacije (serumski kalcij (Ca), serumski fosfor (P), intaktni parathormon (iPTH))

Bolniki s KLB imajo v primerjavi s splošno populacijo pogosteje kalcifikacije v intimi in mediji arterijske stene. Raziskave so pokazale, da ima 30 do 70 % odraslih bolnikov s KLB ter 15 % otrok s KLB kalcifikacije v velikih žilah (31). Žilne kalcifikacije so povezane s funkcionalno napovedjo za arterijsko disfunkcijo pri HD bolnikih. Žilna kalcifikacija je dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni pri bolnikih s KLB. Označevalci za kalcifikacije žilne stene so Ca, P in PTH. Povišan PTH je dejavnik tveganja in označevalec za žilne kalcifikacije zato, ker prikazuje spremenjen metabolizem kosti in spremembe v koncentraciji Ca (31). Klinične in eksperimentalne raziskave so pokazale, da so žilne kalcifikacije biološko aktiven proces, za katerega so značilni isti mehanizmi, ki sodelujejo pri nastajanju in razgradnje kosti. Zaradi tega prej omenjeni označevalci verjetno niso edini, ki kažejo na žilne kalcifikacije. Do sedaj je najbolj raziskan fetuin-A, ki je nosilec Ca^{2+} ionov v obtoku pri miših. Miši, ki nimajo gena za ta protein, umrejo zgodaj in pri njih so prisotne številne žilne kalcifikacije (31). Pri bolnikih s 5.stopnjo KLB je nizka koncentracija fetuina-A povezana z večjo srčnožilno obolenostjo in smrtnostjo. Prvotno pri miših, potem pa tudi pri človeku so ugotovili, da je osteoprotegerin povezan z ledvično funkcijo. Njegova koncentracija je povezana z napredovanjem koronarne srčne bolezni in umrljivostjo pri HD bolnikih. Zato je bilo predlagano, da se vključi kot označevalec pri sledenju HD bolnikov (31).

1.3.1.4 Volumen («N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide» (NT-proBNP))

BNP (angl. brain-type natriuretic peptide) je hormon, ki se sprošča iz kardiomiocitov kot odgovor na povečan izvencelični volumen in povišan krvni tlak ter spodbuja diurezo in natriurezo, tako da poveča GF in izločanje natrija v tubulih. Pri zdravih posameznikih je plazemski BNP < 25 pg/ml in narašča pri kroničnih in akutnih srčnih ter pljučnih boleznih (43). NT-proBNP je biološki aktiven prekurzor BNP in se izloča samo preko ledvic. BNP je šibko povezan z ledvično funkcijo, kajti izloča se preko plazemskih nevtralnih proteaz in preko natriuretičnega petidnega receptorskega sistema, ki je prisoten v ledvicah in v endoteliju. Zaradi tega ni jasno, kolikšen delež je povezan z ledvično funkcijo (43, 44, 45). NT-proBNP ima daljši razpolovni čas (120 min v primerjavi z BNP, ki ima 20 min) in njegova koncentracija je v večji meri

povezana z GF. Na vrednosti NT-proBNP vplivajo spol, genetske variacije in ITM (43, 44).

Bolniki s KLB imajo višji BNP in NT-proBNP zaradi motnje v očistku in vpliva fizioloških stimulusov (43). Oba označevalca sta bolj povezana s hipertrofijo levega prekata kot pa z volumnom tekočin (43, 44). Večina (70 %) BNP se očisti preko ledvičnih parenhimskih C-receptorjev, zaradi tega je pri KLB njegova koncentracija povišana (45). Ko se GF zniža pod 60 ml/min, BNP poraste na vrednosti med 100 in 500 pg/ml (45) in 99 % bolnikov s KLB ima povišan BNP (43). BNP je pri bolniku s KLB pred HD lahko povišan zaradi obremenitve z volumnom in povečano tenzijo v steni levega prekata pri strukturno normalnem srcu (45).

Pri HD bolnikih na vrednost BNP in NT-proBNP vplivajo HD in stanje hidracije bolnika (43, 44). S HD se BNP ne odstani (45). Raziskava je pokazala, da je ob prisotnosti arteriovenske fistule (AVF) BNP povišan za 68 % (45). Vpliv na vrednosti BNP in NT-proBNP ima tudi koeficient ultrafiltracije membrane (43, 44).

BNP in NT-proBNP imajo napovedno vrednost za umrljivost HD bolnikov. Raziskave so pokazale, da so bolniki z višjo vrednostjo bazalnega BNP imeli večjo umrljivost (45). Močna povezava obstaja tudi med visokimi vrednostmi NT-proBNP pred in po HD ter smrtnostjo. Določanje bazalne vrednosti NT-proBNP pred HD ima napovedno vrednost za umrljivost (44). Ugotovili so tudi, da obstaja povezava med NT-proBNP in perzistentnim presežkom tekočine pri HD bolnikih s hipertrofijo levega prekata (45).

1.3.1.5 Krvni tlak

Idealni ciljni krvni tlak pri HD bolnikih ni določen. Priporočeni ciljni krvni tlak pri HD bolnikih brez okvare tarčnih organov je <140/90 mmHg, pri starejših pa je ta meja zastavljena nekoliko višje in sicer od 140-160/90 mmHg. Ta priporočila temeljijo na raziskavah, ki so ugotovile, da sta obolevnost in umrljivost večji pri bolnikih, ki so imeli krvni tlak >135/85 mmHg. Pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata in diabetikih je ciljni krvni tlak <125/75 mmHg, pri starejših, ki ne prenašajo nizkega krvnega tlaka je priporočen krvni tlak po HD <140/90 mmHg. Nižje vrednosti krvnega tlaka so nevarne za bolnike po AMI ali z angino pectoris (AP). Za diagnozo arterijske hipertenzije imata krvni tlak pred HD >150/85 mmHg ali po HD >130/75 mmHg 80 % občutljivost (17, 46).

Ciljni krvni tlak pred HD je <140/90 mmHg in po HD <130/80 mmHg. Odvečno tekočino med HD kontroliramo z ustrezno prehrano, zmanjšanim vnosom soli, povišano ultrafiltracijo, daljšimi in pogostejšimi HD (več kot 3 dialize na teden).

Arterijska hipertenzija je pogosta med dializnimi bolniki. Več kot 80 % HD bolnikov ima arterijsko hipertenzijo. Povečan intravaskularni volumen je najpogostejši vzrok za arterijsko hipertenzijo pri HD, seveda pa se v patogenezo vpletajo tudi številni drugi dejavniki (47).

2 NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE

2.1 Namen

V literaturi najdemo relativno malo raziskav o vlogi testosterona pri HD bolnikih. V literaturi smo našli nekaj raziskav, ki opisujejo povezanost testosterona s hipogonadizmom in anemijo pri HD bolnikih. Na splošno je malo raziskav, ki opisujejo povezanost testosterona z lipidnim profilom in označevalci srčnožilnih bolezni pri HD bolnikih. Namen raziskovalne naloge je bil pridobiti podatke o pomenu testosterona pri HD bolnikih, predvsem v povezavi z anemijo in označevalci tveganja za srčnožilne bolezni.

2.2 Cilji

Cilji raziskovalne naloge so bili:

- ugotoviti, kakšne so koncentracije testosterona pri HD bolnikih obeh spolov;
- ugotoviti, ali je testosteron povezan z anemijo pri HD bolnikih obeh spolov;
- ugotoviti, ali je testosteron povezan z nekaterimi tradicionalnimi označevalci tveganja srčnožilnih bolezni pri HD bolnikih.

2.3 Hipoteze

- 1) Serumska koncentracija celokupnega testosterona pri HD bolnikih obeh spolov se razlikuje.
- 2) Testosteron je povezan s hemoglobinom pri obeh spolih.
- 3) Testosteron je povezan z nekaterimi tradicionalnimi dejavniki tveganja srčnožilnih bolezni - holesterol, trigliceridi, kajenje.

3 METODE

3.1 Tip raziskave

Raziskava je bila retrospektivna. Potekala je na Oddelku za dializo Univerzitetnega Kliničnega Centra (UKC) Maribor. Zbrali smo podatke o bolnikih, ki so se zdravili s kronično HD na Oddelku za dializo UKC Maribor decembra leta 2009. Raziskavo je odobrila komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, št. odobritve: 41/12/12 (Priloga 1).

3.2 Vzorec bolnikov

V raziskavo smo vključili 98 bolnikov, od teh 50 moških in 48 žensk. Vključitveni dejavnik je bilo zdravljenje s HD več kot en mesec in starost nad 18 let. Vključeni so bili bolniki obeh spolov. Vsi vključeni bolniki so bili zdravljeni z enako, standardizirano tehniko bikarbonatne HD.

3.3 Potek raziskave

Iz arhiva Oddelka za dializo UKC Maribor smo zbrali dnevnike HD bolnikov, ki so se zdravili na Oddelku za dializo UKC Maribor decembra 2009. Iz le-teh smo razbrali krvne tlake (sistolični in diastolični krvni tlak, pred in po HD) na dan jemanja krvi za biokemične preiskave, vrsto in dozo ESA, ki ga je bolnik dobil. Krvni tlaki pred HD so bili merjeni po 10-minutnem počitku v sedečem položaju z avtomatskim merilcem na zgornjem delu roke brez arteriovenske fistule (AVF). Krvni tlaki po HD so bili merjeni na podoben način. Zbrali smo izvide biokemičnih in hematoloških preiskav (hemoglobin, hematokrit, senzitivni-CRP, celokupni, HDL in LDL holesterol, trigliceridi, Ca, P, i-PTH, testosteron, NT-proBNP). Vzorci krvi za biokemične in hematološke preiskave so bile odvzete iz arterijskega dela AVF pred HD.

3.4 Spremenljivke

Kot neodvisne spremenljivke smo vključili starost, spol, nivo testosterona, hemoglobin, serumsko koncentracijo Ca, P, i-PTH, NT-proBNP, celokupni, HDL, LDL holesterol, trigliceride, indeks telesne mase, sistolični in diastolični krvni tlak pred in po HD. Pri multipli regresijski analizi podatkov smo kot odvisno spremenljivko

vklučili koncentracijo hemoglobina. S korelacijsko analizo smo določali povezanost med vsako od spremenljivk neodvisno od drugih.

3.5 Analiza podatkov

Zbrane podatke smo analizirali s testom deskriptivne statistike, korelacijske statistike in multiple regresije. Vse statistične teste smo naredili za celoten vzorec bolnikov ter posebej za vsak spol. Statistično pomembnost smo določili pri $p < 0,05$. Statistična analiza je bila narejena s programom SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ZDA).

4 REZULTATI

4.1 Opis vzorca

V raziskavo so bili vključeni 98 HD bolnikov, 50 moških in 48 žensk, starih od 30 do 90 let. Povprečna starost je bila $65 \pm 13,9$ let. Moški so bili stari med 30 in 90 let, povprečna starost je bila $65,5 \text{ let} \pm 14,5$ let. Ženske so bile stare med 37 in 87 let, povprečna starost je bila $64,4 \pm 13,5$ let.

Čas dializnega zdravljenja je bil pri vseh HD bolnikih od 1 do 284 mesecev, v povprečju $64,6 \pm 65,3$ mesecev.

Čas dializnega zdravljenja je bil pri moških HD bolnikih od 1 do 243 mesecev, v povprečju $60 \pm 65,5$ mesecev.

Čas dializnega zdravljenja je bil pri ženskih HD bolnicah od 1 do 284 mesecev, v povprečju $69,4 \pm 65,4$ mesecev.

4.2 Deskriptivna statistika

Povprečna vrednost serumskega testosterona je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, pri ženskah pa je bila glede na referenčne vrednosti nekoliko višja (Tabela 2).

Tabela 2: Vrednosti serumskega testosterona

S-testosteron (nmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	2,9	40,2	19,44	$\pm 7,76$
Ženske	2,4	10,6	5,05	$\pm 2,14$
Skupaj	2,4	40,2	12,39	$\pm 9,21$

Povprečna koncentracija hemoglobina je bila v mejah referenčnih vrednosti za HD bolnike (Tabela 3).

Tabela 3: Vrednosti hemoglobina

K-hemoglobin (g/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	93	136	117,7	$\pm 11,15$
Ženske	73	134	115,7	$\pm 11,3$
Skupaj	73	136	116,7	$\pm 11,21$

Povprečna vrednost NT-proBNP je bila povišana pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 4).

Tabela 4: Koncentracija NT-proBNP; NT-proBNP=N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide;

NT-proBNP (pg/ml)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	23	3550	798,6	±1071
Ženske	22	3550	890,8	±1065,9
Skupaj	22	3550	843,7	±1064

Povprečni s-CRP je bil rahlo povišan pri moških, ženskah in v celotni populaciji (Tabela 5).

Tabela 5: Vrednosti senzitivnega CRP; CRP=C-reaktivni protein;

Senzitivni CRP (mg/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	1	33	6,12	±6,18
Ženske	1	45	6	±8,41
Skupaj	1	45	6,06	±7,32

Povprečna vrednost celokupnega holesterola je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 6).

Tabela 6: Koncentracija celokupnega holesterola

Celokupni holesterol (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	2,4	6,7	4,38	±0,87
Ženske	2,8	6,7	4,6	±0,85
Skupaj	2,7	6,7	4,5	±0,87

Povprečna vrednost trigliceridov je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 7).

Tabela 7: Koncentracija trigliceridov

Trigliceridi (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	0,28	4,18	1,41	±0,85
Ženske	0,51	7,05	1,63	±1,11
Skupaj	0,28	7,05	1,52	±0,99

Povprečna koncentracija HDL holesterola je bila v referenčnem območju pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 8).

Tabela 8: Koncentracija HDL; HDL=high density lipoprotein

HDL (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	0,64	2,70	1,21	±0,41
Ženske	0,65	2,78	1,33	±0,46
Skupaj	0,64	2,78	1,27	±0,44

Povprečna koncentracija LDL holesterola je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 9).

Tabela 9: Koncentracija LDL, LDL= low density lipoprotein;

LDL (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	0,82	3,91	2,41	±0,76
Ženske	0,97	4,13	2,40	±0,72
Skupaj	0,82	4,13	2,4	±0,73

Povprečna koncentracija serumskega Ca je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 10).

Tabela 10: Koncentracija serumskega kalcija (Ca)

S-Ca (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	1,85	2,85	2,2	±0,18
Ženske	1,89	2,57	2,23	±0,14
Skupaj	1,85	2,85	2,22	±0,16

Povprečna koncentracija serumskega P je bila v mejah referenčnih vrednosti pri moških, pri ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 11).

Tabela 11: Koncetracija serumskega fosfata (P)

S-P (mmol/L)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	0,48	2,88	1,42	±0,45
Ženske	0,53	2,25	1,46	±0,4
Skupaj	0,48	2,88	1,44	±0,42

Povprečna vrednost i-PTH je bila povišana v skupino moških, ženskih in v celotnem vzorcu (Tabela 12).

Tabela 12: Vrednosti i-PTH; i-PTH= intaktni parathormon;

i-PTH (pg/mL)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	2,2	1237,0	264,05	±221,9
Ženske	5,6	1677,0	261,4	±306,22
Skupaj	2,2	1677,0	262,78	±265,16

Povprečni sistolični krvni tlak pred HD je bil povišan pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 13).

Tabela 13: Vrednosti sistoličnega krvnega tlaka pred HD; HD=hemodializa;

RR sistolični pred HD (mmHg)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	107	195	152,1	±21,53
Ženske	101	209	157,06	±24,07
Skupaj	101	209	154,5	±22,83

Povprečni diastolični krvni tlak pred HD je bil normalen pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 14).

Tabela 14: Vrednosti diastoličnega krvnega tlaka pred HD; HD=hemodializa;

RR diastolični pred HD (mmHg)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	50	123	78,64	±15,42
Ženske	58	114	79,83	±12,7
Skupaj	50	123	79,22	±14,08

Povprečni sistolični krvni tlak po HD je bil povišan pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 15).

Tabela 15: Vrednosti sistoličnega krvnega tlaka po HD; HD=hemodializa;

RR sistolični po HD (mmHg)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	108	205	149,44	±23,53
Ženske	103	200	149	±26,16
Skupaj	103	205	149,24	±24,72

Povprečni diastolični krvni tlak po HD je bil normalen pri moških, ženskah in v celotnem vzorcu (Tabela 16).

Tabela 16: Vrednosti diastoličnega krvnega tlaka po HD; HD=hemodializa;

RR diastolični po HD (mmHg)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	54	100	79,22	±10,34
Ženske	54	118	78,96	±12,28
Skupaj	54	118	79,1	±11,27

Tabela 17 prikazuje indeks telesne mase v celotnem vzorcu in posebej pri moških in ženskah.

Tabela 17: Indeks telesne mase

Indeks telesne mase (kg/m ²)	Min	Max	Povprečje	SD
Moški	16,9	50,1	27,25	±6,14
Ženske	17,6	47,9	26,04	±6,42
Skupaj	16,9	50,1	26,7	±6,27

4.3 Korelacijska analiza

4.3.1 Korelacijska analiza celotnega vzorca

S korelacijsko analizo smo testirali povezave med spremenljivkami (Tabela 18).

Korelacijska analiza celotnega vzorca je pokazala statistično značilno korelacijo med testosteronom in spolom ($r=0,78$, $p<0,0001$), testosteronom in hemoglobinom ($r=0,25$, $p<0,01$), statistično značilno negativno korelacijo med testosteronom in starostjo ($r=-0,19$, $p<0,05$) ter statistično značilno korelacijo med testosteronom in kajenjem ($r=-0,21$, $p<0,03$).

Nismo ugotavljali statistično značilne povezave med testosteronom in ostalimi spremenljivkami.

Tabela 18: Korelacijska analiza celotnega vzorca; s-CRP=senzitivni C reaktivni protein;

	r	P
Testosteron in hemoglobin	0,25	0,01
Testosteron in hematokrit	0,16	0,11
Testosteron in starost	-0,19	0,05
Testosteron in spol	0,78	0,0001
Testosteron in s-CRP	-0,17	0,08
Testosteron in kajenje	-0,21	0,03
Testosteron in čas dializnega zdravljenja	0,1	0,28
Testosteron in NT-proBNP	-0,05	0,61
Testosteron in holesterol	-0,03	0,75
Testosteron in trigliceridi	-0,16	0,1
Testosteron in LDL	0,04	0,69
Testosteron in HDL	0,02	0,85
Testosteron in albumini	0,1	0,29
Testosteron in iPTH	0,05	0,64
Testosteron in Ca	-0,08	0,43
Testosteron in P	0,05	0,62

4.3.2 Korelacijska analiza - moški

Korelacijsko analizo smo naredili še posebej za vsak spol posebej in ugotavljali povezave med spremenljivkami (Tabela 19).

Korelacijska analiza pri moških je pokazala statistično značilno korelacijo med testosteronom in hemoglobinom ($r=0,34$, $p<0,01$), testosteronom in hematokritom ($r=0,29$, $p<0,04$), negativno korelacijo med testosteronom in starostjo ($r=-0,41$, $p<0,003$) ter korelacijo med testosteronom in časom dializnega zdravljenja ($r=0,31$, $p<0,03$).

Nismo ugotavljali statistično značilne povezave med testosteronom in ostalimi spremenljivkami.

Tabela 19: Korelacijska analiza - moški

	r	p
Testosteron in hemoglobin	0,34	0,01
Testosteron in hematokrit	0,29	0,04
Testosteron in starost	-0,41	0,003
Testosteron in s-CRP	0,09	0,51
Testosteron in kajenje	-0,12	0,42
Testosteron in čas dializnega zdravljenja	0,31	0,03
Testosteron in NT-proBNP	-0,06	0,69
Testosteron in holesterol	0,18	0,21
Testosteron in trigliceridi	-0,12	0,39
Testosteron in LDL	0,07	0,64
Testosteron in HDL	0,21	0,14
Testosteron in albumini	0,26	0,07
Testosteron in iPTH	0,08	0,57
Testosteron in Ca	0,01	0,93
Testosteron in P	0,14	0,32

4.3.3 Korelacijska analiza – ženske

Korelacijsko analizo smo naredili še posebej za bolnice in ugotavljali povezave med spremenljivkami glede na ženski spol (Tabela 20).

Korelacijska analiza je pokazala le statistično značilno korelacijo med testosteronom in časom dializnega zdravljenja ($r=0,29$, $p<0,04$).

Nismo ugotavljali statistično značilne povezave med testosteronom in ostalimi spremenljivkami.

Tabela 20: Korelacijska analiza - ženske

	r	P
Testosteron in hemoglobin	0,27	0,07
Testosteron in hematokrit	0,18	0,22
Testosteron in starost	-0,24	0,1
Testosteron in s-CRP	-0,19	0,19
Testosteron in kajenje	-0,12	0,42
Testosteron in čas dializnega zdravljenja	0,29	0,04
Testosteron in NT-proBNP	0,06	0,67
Testosteron in holesterol	0,02	0,89
Testosteron in trigliceridi	-0,25	0,09
Testosteron in LDL	0,05	0,76
Testosteron in HDL	0,07	0,64
Testosteron in albumini	-0,09	0,55
Testosteron in iPTH	0,1	0,48
Testosteron in Ca	-0,27	0,06
Testosteron in P	0,2	0,17

4.4 Multipla regresija

4.4.1 Multipla regresija - celoten vzorec

V testu multiple regresije smo kot odvisno spremenljivko opredelili hemoglobin, kot neodvisne spremenljivke pa starost, kajenje, testosteron, indeks telesne mase, NT-proBNP, s-CRP, celokupni holesterol, HDL in LDL holesterol, trigliceride, Ca, P, sistolični krvni tlak pred in po HD, diastolični krvni tlak pred in po HD ter i-PTH. V analizi vseh bolnikov smo ugotovili statistično značilno vzročno povezavo med hemoglobinom in testosteronom ($\beta=0,29$, $p<0,004$), hemoglobinom in s-CRP ($\beta=-0,41$, $p<0,0001$) ter med hemoglobinom in diastoličnim krvnim tlakom po HD ($\beta=0,34$, $p<0,01$).

4.4.2 Multipla regresija - moški

Tudi za moško skupino bolnikov smo kot odvisno spremenljivko opredelili hemoglobin, kot neodvisne spremenljivke pa enake spremenljivke kot za celotno skupino vzorca bolnikov. Test multiple regresije je pokazal statistično značilno vzročno povezavo med koncentracijo hemoglobina in testosteronom ($\beta=0,47$, $p<0,01$) ter med sistoličnim ($\beta=-0,37$, $p<0,04$) in diastoličnim ($\beta=0,5$, $p<0,01$) krvnim tlakom po HD.

4.4.3 Multipla regresija - ženske

Tudi za žensko skupino bolnikov smo kot odvisno spremenljivko opredelili hemoglobin, kot neodvisne spremenljivke pa enake spremenljivke kot za celotno skupino vzorca in za moško skupino bolnikov. Test multiple regresije je pokazal statistično značilno povezavo med hemoglobinom in testosteronom ($\beta=0,32$, $p<0,04$), hemoglobinom in s-CRP ($\beta=-0,5$, $p<0,006$) ter hemoglobinom in Ca ($\beta=0,37$, $p<0,02$).

5 RAZPRAVA

Z raziskavo smo dokazali, da je nivo testosterona pri HD bolnikih obeh spolov statistično značilno povezan s koncentracijo hemoglobina. Po nam dostopni literaturi je naša raziskava prva, ki je dokazala povezavo med testosteronom in hemoglobinom tudi pri HD bolnicah ženskega spola.

Struktura našega vzorca je reprezentativna. Več kot polovica vključenih bolnikov (52,9 %) je bila moškega spola, kar se sklada s podatki iz registra dializnih bolnikov za Slovenijo v letu 2011. Povprečna starost naših bolnikov je bila 65 let, kar je spet primerljivo s slovenskim povprečjem za leto 2011 (8).

Ugotovili smo, da so imeli naši bolniki koncentracijo serumskega testosterona v mejah referenčnih vrednosti, bolnice pa nekoliko povišane vrednosti. Ti rezultati so bili nekoliko presenetljivi, kajti v literaturi najdemo podatke o znižani koncentraciji testosterona pri HD bolnikih in hipogonadizmu. Znižano koncentracijo testosterona ima dve tretjini moških HD bolnikov, pogosti pa so tudi simptomi hipogonadizma (28, 29). Hipogonadizem je posledica znižane sinteze testosterona, povečanega metaboličnega izločanja testosterona iz telesa in spremembe v vezavi testosterona na plazemske beljakovine. Diagnoza hipogonadizma pri HD bolnikih temelji na laboratorijskih preiskavah ter najdbah med kliničnim pregledom bolnika. Kot nizko vrednost testosterona označimo tisto, ki je za dve standardni deviaciji nižja od normalne vrednosti za mlade, odrasle moške (29). O pomanjkanju testosterona govorimo, ko je vrednost celokupnega testosterona pod 300 mg/dl (10,41 nmol/l). Ta kriterij uporabljamo tudi za HD bolnike, saj zanje nimamo specifično določene referenčne vrednosti (48). Raziskava, ki je preučevala farmakokinetiko nadomestne terapije s testosteronskim obližem je pokazala, da ni razlik v farmakokinetiki med zdravimi moški s hipogonadizmom in HD bolnikih s hipogonadizmom (49).

Pri naših bolnikih nismo mogli oceniti morebitnega hipogonadizma, ker smo imeli na razpolago le eno meritev vrednosti serumskega testosterona.

Carrero in sodelavci so potrdili, da se pri HD bolnikih testosteron znižuje s starostjo. Poleg tega so ugotovili negativno korelacijo med koncentracijo serumskega testosterona in označevalci vnetja. Zanimivo je, da ta povezava ni bila odvisna od starosti bolnika, koncentracije serumskega kreatinina ter SHBG (50). V naši raziskavi smo prav tako ugotovili statistično značilno povezavo med starostjo in testosteronom le za moške in sicer negativno korelacijo - torej se s staranjem nivo testosterona

znižuje. Nismo pa dokazali statistično značilne povezave med testosteronom in CRP kot označevalcem vnetja.

Zanimivo je dejstvo, da smo ugotovili statistično značilno pozitivno korelacijo med testosteronom ter časom dializnega zdravljenja in to pri obeh spolih.

Naši bolniki so imeli povišane vrednosti NT-proBNP, ki so odraz stanja volemije. HD bolniki imajo pogosto okvarjeno srčno funkcijo (hipertrofija levega prekata, srčno popuščanje) (43, 44, 45). Raziskava, ki je preučevala napovedno vrednost dveh zaporednih meritev NT-proBNP (bazalna in kontrolna vrednost čez 4 leta) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tip 2 na HD je pokazala, da so bazalne in kontrolne vrednosti NT-proBNP dejavnik tveganja za nenadno smrt, možgansko kap in celokupno umrljivost, vendar niso ugotovili povezave z miokardnim infarktom (51). V naši raziskavi smo ugotavljali povišane vrednosti NT-proBNP, vendar nismo ugotavljali statistično značilnih povezav med NT-proBNP, testosteronom in hemoglobinom.

Pri naših bolnikih smo ugotavljali tudi blago povišane vrednosti s-CRP. Dokazano je, da je CRP dober označevalec za oceno srčnožilnega tveganja pri HD bolnikih (41). Poleg tega je CRP vključen v patogenezo žilne bolezni zaradi provnetnega in proaterosklerotičnega učinka na žilni endotel (42). Raziskave pri zdravih moških so pokazale, da povišane vrednosti CRP za 3-krat povečajo tveganje za srčnožilni dogodek v obdobju 8 do 10 let. Pri HD bolnikih so vrednosti CRP še višje in srčnožilni zapleti nastopijo še prej kot pri ostalih bolnikih (52). Kljub temu je potrebna previdnost pri interpretaciji povišanih vrednosti CRP, saj je nespecifičen označevalec vnetja. Vzroki za povišan CRP pri HD bolnikih so številni, zato je potrebno vrednosti CRP interpretirati v okviru klinične slike (42). Naših rezultatov ne moremo primerjati s tovrstnimi rezultati iz literature ter govoriti o manjši ogroženosti naših bolnikov, ker smo v analizo zajeli samo eno vrednost CRP, iz katere ne moremo razbrati dinamike spreminjanja tega parametra.

Ugotovili smo tudi statistično značilno povezavo med hemoglobinom in s-CRP. Ta najdba je bila pričakovana, kajti raziskave so pokazale, da je vnetje pomemben dejavnik, ki je povezan s koncentracijo hemoglobina pri bolnikih s KLB. Dellana in sodelavci so ugotovili, da so imeli bolniki s KLB in nižjim hemoglobinom višje vrednosti CRP in obratno (53). Ugotavljali so tudi, da na to povezavo ne vplivajo vrednosti feritina in TSAT ter parametri dialize. Mueller in sodelavci so prišli do enakih ugotovitev (53). Agarwal in sodelavci so ugotavljali, da na vrednost hemoglobina vpliva tudi serumski albumin (53). Barany in sodelavci so ugotovili, da vnetje indirektno vpliva na vrednost hemoglobina zaradi učinka, ki ga ima na

metabolizem železa. Raziskave so tudi pokazale, da je vnetje povezano z manjšo učinkovitostjo zdravljenja z ESA (53).

V naši raziskavi smo ugotavljali v povprečju urejene vrednosti celokupnega holesterola, HDL, LDL holesterola in trigliceridov. V literaturi najdemo podatke, da je pri HD bolnikih pogosta hipertrigliceridemija. Le-ta je posledica zmanjšane katabolične sposobnosti organizma, zmanjšane izločanja inzulina in sekundarnega hiperparatiroidizma. Poleg tega obstajajo nasprotujoči si izsledki glede vpliva heparina in vrste dializne membrane na lipidni profil (54). Vrednosti LDL holesterola pri HD bolnikih so običajno v mejah referenčnih vrednosti (54), kar smo ugotovili tudi v naši raziskavi. Raziskave so pokazale, da imajo HD bolniki normalne ali celo povišane vrednosti HDL holesterola (54). Vzrok temu je lahko uporaba določene vrste pufru (bikarbonatni) in dializne membrane (54). Tudi naši bolniki so imeli vrednosti HDL znotraj meja referenčnih vrednosti, nismo pa analizirali vpliva HD membrane na lipidni profil naših bolnikov.

Ugotavljali smo, da imajo naši bolniki serumski kalcij in fosfat znotraj meja referenčnih vrednosti. Vrednosti iPTH so bile nekoliko povišane (270,86 pg/ml), vendar v skladu s priporočenimi vrednostmi iPTH glede na smernice KDIGO. Raziskave o vplivu dolgotrajne izpostavljenosti hiperkalcemiji in hiperfosfatemiji na kalcifikacijo medije žilne stene in napovedne vrednosti za umrljivost pri bolnikih s KLO so si nasprotujoče (55). Ta dva dejavnika ne vplivata samostojno na razvoj ateroskleroze, temveč v sklopu drugih dejavnikov tveganja (55).

Naši bolniki so imeli povišan sistolični krvni tlak pred in po HD. Diastolični krvni tlak pred in po HD je bil v mejah priporočenih vrednosti za HD bolnike. Ugotovili smo vpliv diastoličnih vrednosti krvnega tlaka po HD na vrednosti hemoglobina pri vseh bolnikih in glede na spol le pri moških, ne pa tudi pri ženskah. Velike kohortne raziskave so pokazale, da je nižji sistolični krvni tlak pred in po HD napovedni dejavnik za umrljivost. Ugotovili so, da obstajajo velika odstopanja (več kot 10 mmHg) v vrednostih krvnih tlakov merjenih v domačem okolju in med HD (56). Raziskava Agarwala je pokazala, da ima večjo napovedno vrednost sistolični krvni tlak merjen v domačem okolju kot pa med HD in je neodvisen od tradicionalnih ter netradicionalnih dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni (56).

V naši raziskavi smo statistično dokazali povezavo med testosteronom in hemoglobinom tako v celotnem vzorcu bolnikov kot posebej v posameznih skupinah ločenih po spolu, kar potrjuje našo osnovno hipotezo. Ugotavljali smo tudi mejno statistično povezavo med testosteronom in starostjo pri vseh bolnikih, v skupinah,

ločenih po spolu pa le pri moških. Povezavo med testosteronom in starostjo so dokazali tudi Albaaj in sodelavci, ko so v skupini 214 moških HD bolnikov ugotavljali, da s starostjo koncentracija serumskega testosterona upada (28).

Ferrucci in sodelavci so ugotovili, da imajo starejši bolniki z nizko koncentracijo testosterona in očistkom kreatinina nad 30 ml/min nižjo koncentracijo hemoglobina ter večje tveganje za anemijo. Ugotovili so tudi, da je ta povezava močnejša pri ženskah kot pri moških (57).

Carrero in sodelavci so preučevali povezavo med testosteronom in anemijo pri 239 bolnikih s KLB stopnje 1-5 in 126 bolnikih na HD, ki so dobivali EPO. Ugotovili so, da so nizke koncentracije testosterona in hipogonadizem povezani z ledvično anemijo in zmanjšano odzivnostjo na zdravljenje z EPO (58).

Zanimivo je, da so bile povprečne vrednosti testosterona pri naših moških bolnikih v normalnem območju, pri ženskah pa nad referenčnim območjem. Razloga za to ne vemo, lahko pa to razloži razlog povezave med hemoglobinom in testosteronom pri ženskih HD bolnicah.

Naši rezultati vrednosti testosterona pri moških bolnikih so tudi nasprotujoči z rezultati iz literature, ki opisujejo, da imata dve tretjini HD bolnikov nizke serumske koncentracije testosterona (58, 59).

Ugoden vpliv testosterona na anemijo pri HD bolnikih je bil znan že v 70.letih prejšnjega stoletja, ko so za zdravljenje anemije pri HD bolnikih uporabljali tudi androgene. Zdravljenje anemije zaradi KLO pri HD bolnikih z oralno ali intramuskularno nadomestno terapijo s testosteronom je zmanjšalo potrebe po transfuziji krvi (60). Stranski učinki androgene terapije, kot so navali vročine, akne, maskulinizacija, motnje jetrne funkcije, večje tveganje za rak prostate, obstruktivna apneja med spanjem in zadrževanje vode so bili vzrok, da so zdravljenje s testosteronom opustili. Trenutno veljavna KDIGO priporočila za zdravljenje anemije pri KLB ne priporočajo androgenov kot adjuvantno zdravljenje z EPO (15).

5.1 Izpolnjevanje ciljev raziskave

Z raziskavo smo izpolnili zastavljene cilje. Ugotovili smo pomen testosterona pri HD bolnikih. Statistično smo dokazali, da je testosteron povezan s hemoglobinom in torej z anemijo pri HD bolnikih obeh spolov. V naši raziskavi nismo dokazali, da je testosteron statistično značilno povezan z nekaterimi tradicionalnimi dejavniki tveganja srčnožilnih bolezni pri HD bolnikih.

5.2 Prednosti in slabosti raziskave

Naša raziskava ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. Prednost raziskave je, da smo analizirali pomen testosterona pri HD bolnikih obeh spolov. Po nam dostopnih podatkih je to prva raziskava, v katero so bile vključene tudi bolnice ter primerjani podatki med spoloma. Glavna pomanjkljivost je relativno majhen vzorec bolnikov. Retrospektivna raziskava ima številne omejitve, predvsem omejenost dostopnih podatkov in izbiro spremenljivk.

Kljub temu je naša raziskava doprinesla k razumevanju pomena testosterona pri HD bolnikih. Ugotovili smo, da je koncentracija testosterona povezana s hemoglobinom pri bolnikih obeh spolov. Za natančno pojasnitev povezave med testosteronom in hemoglobinom je potrebno še veliko raziskav, tako bazičnih kot tudi kliničnih, ki bi pokazale, kakšna je narava povezave med njima in kako vplivajo na srčnožilne bolezni. Odgovori na ta vprašanja bi lahko prispevali k boljšem zdravljenju, preživetju ter kvaliteti življenja HD bolnikov.

6 ZAKLJUČEK

Z našo raziskavo smo dokazali, da je testosteron pri HD bolnikih povezan z anemijo. Struktura našega vzorca je bila reprezentativna, tako glede na starost (povprečna starost 66 let) kot spol (moški 52,9 %).

Ugotovili smo, da imajo naši bolniki vrednosti serumskega testosterona v mejah referenčnih vrednosti (19,44 nmol/l), pri bolnicah pa so bile te vrednosti nad referenčnim območjem (5,05 nmol/l).

Koncentracija hemoglobina pri naših bolnikih je bila v okviru priporočenih vrednosti za HD bolnike, in sicer 116,7 g/l v celotnem vzorcu, 117,7 g/l pri moških in 115,7 g/l pri ženskah.

Vrednosti NT-proBNP so bile v povprečju povišane (854 pg/ml), kar govori za hipervolemijo, vendar nismo ugotavljali statistično značilnih povezav med NT-proBNP, testosteronom in hemoglobinom.

Vrednosti posameznih parametrov lipidnega profila so bile v okviru referenčnih vrednosti: celokupni holesterol (4,5 mmol/l), LDL holesterol (2,4 mmol/l), HDL holesterol (1,27 mmol/l) in trigliceridi (1,52 mmol/l).

V raziskavi nismo dokazali statistično pomembne povezave med testosteronom in nekaterimi tradicionalnimi dejavniki tveganja srčnožilnih bolezni - holesterol, trigliceridi, kajenje.

7 LITERATURA

1. White BA. The male and female reproductive glands In: Koeppen BM, Stanton BA (eds).: Berne and Levy Physiology 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2008. Pp. 758-98.
2. Bhasin S, Jameson JL. Disorders of testes and male reproductive system. In: Longo DL et al. (eds).: Harrison's principles of internal medicine 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. Pp. 3010-27.
3. Leichtnam ML, Rolland H, Wuthrich P, Guy RH. Testosterone hormone replacement therapy: state of the art and emerging technologies. *Pharm Res* 2006; 23(6): 1117-32.
4. Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. In: Longo DL et al. (eds).: Harrison's principles of internal medicine 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. Pp. 2308-21.
5. Malovrh M, Kveder R. Kronična ledvična bolezen. In: Košnik M et al (eds.): Interna medicina 4.izdaja, Litera picta, Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2011. Pp.1110-22.
6. Liu KD, Chertow GM. Dialysis in treatment of renal failure. In: Longo DL et al. (eds).: Harrison's principles of internal medicine 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. Pp. 2322-26.
7. Buturović Ponikvar J. Nadomestno zdravljenje s hemodializo. In: Košnik M et al (eds.): Interna medicina 4.izdaja, Litera picta, Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2011. Pp.1127-32.
8. Buturović -Ponikvar J, Gubenšek J, Arnol M, Adamlje T, Blanuša D, Cegnar Z, et al. Renal replacement therapy in Slovenia: Excerpts from 2011 data. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 357-62.
9. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in uremia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia* 2010; 30(3): 342-8.
10. Hickman PE, McGill DA, Talaulikar G, Hiremagalur B, Bromley J, Rahman A, et al. Prognostic efficacy of cardiac biomarkers for mortality in dialysis patients. *Intern Med J* 2009; 39: 812-8.
11. Junyent M, Martinez M, Borrás M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney

- disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol* 2010; 11:14.
12. Lakhhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47.
 13. Locatelli F, Covic A, Eckardt KE, Wiecek A, Vanholders R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Amaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 348-54.
 14. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
 15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 279-335.
 16. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1501-10.
 17. Varl J. Zdravljenje anemije pri dializnih bolnikih. In: Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2004. pp. 245-55.
 18. Anemia evaluation. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19(2): ii2-ii5.
 19. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
 20. Treatment of renal anemia. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19(2): ii16-ii31.
 21. Druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Prebrano 25.12.2012 na URL http://www.ivz.si/register/RZ_ATCB.HTM.
 22. Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(5): 777-84.
 23. Pappas KD, Gouva CD, Katopodis KP, Nikolopoulos PM, Korantzopoulos PG, Michalis LK, et al. Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 or 4): effects on cardiac performance. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22(1): 37-44.
 24. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12): S262-6.

25. Singh AK, Szczech LA, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
26. Szczech LA, Barnhart H, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
27. Zdravila s trovalentnim železom za parenteralno uporabo. Prebrano 8.7.2012 na URL: http://www.ivz.si/register/RZ_ATCB.HTM.
28. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, McKinnon G, Foley RN, Waldek S, et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2006; 82:693-6.
29. Johansen KL. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17: 202-8.
30. Karagiannis A, Haisoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 501-13.
31. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit the uremic puzzle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-21.
32. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity* 2007;15(6): 1617-22.
33. Mekki K, Prost J, Ramaoun M, Belleville J, Bouchenak M. Long term hemodialysis aggravates lipolytic activity reduction and very low density, low density lipoproteins composition in chronic renal failure patients. *BMC Cardiovascular Disord* 2009; 9: 41.
34. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV, Elder G, Field MJ, Kalowski S, et al. Effects of erythropoietin therapy in the lipid profile in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994; 45(3):897-902.
35. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291(4):451-9.
36. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol and apolipoprotein(a) phenotypes

- predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(12):1889-98.
37. Trimarchi H, Muryan A, Dicugno M, Forrester M, Lombi F, Young P, et al. In hemodialysis, adiponection and pro-brain natriuretic peptide levels may be subjected to variations in body mass index. *Hemodial Int* 2011; 15: 477-84.
 38. Shoji T, Nishizawa Z. Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients - clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apher Dial* 2006; 10(4):305-15.
 39. Wanner C, Krane V, Winfried M, Olschewski M, Mann FE, Gunther R, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
 40. Cheung AK. Is lipid control necessary in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: S95-S101.
 41. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 226-32.
 42. Van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KML. The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant. *Blood Purif* 2006; 24: 335-41.
 43. De Mauri A, Bellomo G, Navino C, David P, Chiarinotti D, Capurro F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide in dialyzed patients: marker of cardiovascular disease or link to plasma refilling? *J Nephrol* 2011; 24(04): 507-14.
 44. Jorge S, Lopes JA, Neves F, Gomes da Costa A, Prata M. Brain natriuretic peptide (BNP): a new risk marker in hemodialysis patients? *South Med J* 2008; 101(11): 1083.
 45. Flemmer M, Rajab H, Mathena T, Paulson J, Perkins S, Whelan T, et al. Blood B-type natriuretic peptide and dialysis: present assessment and future analyses. *South Med J* 2008; 101(11):1094-1100.
 46. Kaplan-Pavlovčič S. Arterijska hipertenzija pri bolnikih zdravljenih s kronično hemodializo. In: Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2004. pp. 245-255.
 47. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patient. *Kidney Int* 2012; 82: 570-80.

48. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 625434.
49. Singh AN, Norris K, Modi N, Sinha-Hikim I, Shen R, Davidson T, et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone system in men with end stage renal disease receiving maintaince hemodialysis and healthy hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2437-45.
50. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 613-620.
51. Winkler K, Wanner C, Drechsler C, Lilingthal J, Marz W, Krane V. Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 2092-9.
52. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8): 29-32.
53. de Francisco ALM, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus* 2009; 2(1): i18-i26.
54. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 41-8.
55. Van Jaarsveld BC, van der Graaf Y, Vos PF, Soedamah-Munthu SS. Quantifying exposure to calcium and phosphate in ESRD: predictive of atherosclerosis on the top of arteriosclerosis? *Neth J Med* 2010; 68(12): 431-8.
56. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55: 762-8.
57. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1380-8.
58. Carrero JJ, Barany P, Yilmaz MI, et al. Testosterone deficiency is a cause of anemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 709-15.
59. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14: 119-25.

60. Shaldon S, Koch KM, Oppermann F, Patyna WD, Schoeppe W. Testosterone therapy for anemia in maintenance dialysis. Br Med J 1971; 3: 212-5.

8 ZAHVALA

Rada bi se zahvalila mentorju doc.dr. Robertu Ekartu, dr. med., za pomoč pri osnovanju raziskovalne naloge in pomoč skozi celoten proces nastajanja. Zahvaljujem se za veliko potrpežljivosti in spodbud na poti nastajanja te raziskovalne naloge. Zahvalila bi se tudi red.prof.dr. Radovanu Hojsu za pomoč pri statični obdelavi podatkov in somentorstvo. Zahvalila bi se tudi vsem ostalim, ki so kakorkoli pripomogli med nastajanjem te raziskovalne naloge, pa niso posebej omenjeni. Zahvala velja tudi vsem bolnicam in bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi.

9 UPORABLJENE KRATICE

AMI - akutni miokardni infarkt

AP - angina pectoris

BFU-E - angl. burst forming unit - erythroid

BNP - angl. brain natriuretic protein

CERA - angl. continuous erythropoietin receptor activator

CFU-E - angl. colony forming unit - erythroid

CRP - C-reaktivni protein

DHT - dihirotestosteron

DMT -1 - angl. divalent metal transporter 1

EBRG - angl. European Biology research group

EPO - eritropoetin

EPOr - eritropoetinski receptor

ESA - angl. erythropoiesis-stimulating agents

FSH - folikelstimulirajoči hormon

GF - glomerulna filtracija

GnRH - gonadoliberin

hCG - humani korioni gonadotropin

HD - hemodializa

HDL - angl. high-density lipoprotein

HIF - angl. hypoxia induced factor

IDL - angl. intermediate-density lipoprotein

INF - interferon

IL -1 - Interlevkin-1

IL -6 - Interlevkin-6

iPTH - intaktni paratiroidni hormon

ITM - indeks telesne mase

KDOQI - angl. Kindney disease outcomes quality initiative

KLB - kronična ledvična bolezen

KLO - končna ledvična odpoved

LDL - angl. low-density lipoprotein

LH - luteinizirajoči hormon

Lp(a) - lipoprotein (a)

NKF/KDOQI - angl. The National Kidney function / Kidney disease outcomes quality initiative

NT-proBNP- angl. N-type pro brain natriuretic protein

PRCA - angl. pure red cell aplasia

RES - retikuloendotelijski sistem

rhEPO - rekombinantni humani eritropetin

s-CRP - senzitivni -C-reaktivni protein

SHBG - angl. sex hormon binding globuline

SSBG - angl. sex steroid binding globuline

TNF - tumor nekrotizirajoči faktor

TSAT - angl. transferine saturation

VLDL - angl. very low density lipoprotein

10 PRILOGE

Priloga 1: Potrdilo Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko



KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Doc. dr. Robert Ekart, dr. med.
Oddelek za dializo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Štev.: 60/07/12
Datum: 9. 8. 2012

Spoštovani doc. dr. Ekart,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste 6. 7. 2012 poslali v oceno predlog raziskave z naslovom:

"Pomen testosterona pri hemodializnih bolnikih." Raziskava za Dekanovo nagrado, odgovorna oseba Milena Taskovska, štud. 5. letnika MF v Mariboru, mentor doc. dr. Robert Ekart, dr. med., somentorja prof. dr. Radovan Hojs, dr. med., in doc. dr. Sebastjan Bevc, dr. med.

KME je na seji 17. julija 2012 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva, in Vam s tem izdaja svoje soglasje.

Lep pozdrav,

prof. dr. Jože Trontelj
predsednik Komisije RS za medicinsko etiko