

# Čimbenici rizika povezani sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću liječenih dijalizom

---

Sudar, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:608654>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij**

**Medicinsko laboratorijska dijagnostika**

**Ivana Sudar**

**ČIMBENICI RIZIKA POVEZANI SA  
SEKUNDARNIM  
HIPERPARATIREOIDIZMOM U  
BOLESNIKA S KRONIČNOM  
BUBREŽNOM BOLEŠĆU LIJEČENIH  
HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij**

**Medicinsko laboratorijska dijagnostika**

**Ivana Sudar**

**ČIMBENICI RIZIKA POVEZANI SA  
SEKUNDARNIM  
HIPERPARATIREOIDIZMOM U  
BOLESNIKA S KRONIČNOM  
BUBREŽNOM BOLEŠĆU LIJEČENIH  
HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren na Odjelu za hemodijalizu Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana.

Mentorica: Doc. dr. sc. Mirjana Stupnišek

Rad ima 49 listova i 14 tablica.

## ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Mirjani Stupnišek na savjetima, strpljenju i velikoj pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem osoblju Odjela za hemodijalizu na pomoći i korisnim savjetima kod prikupljanja podataka za ovaj rad.

Zahvaljujem osoblju Hematološko – biokemijskog laboratorija na strpljenju, pomoći i potpori koju su mi pružali tijekom studiranja.

Najveća hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su vjerovali u mene i na mnoge načine mi pomogli u ostvarenju ovog cilja.

Za Rinu

# SADRŽAJ

<b>POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU.....</b>	<b>II</b>
<b>POPIS TABLICA.....</b>	<b>IV</b>
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	1
1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti.....	2
1.1.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti .....	2
1.2. Hemodijaliza .....	3
1.3. Sekundarni hiperparatireoidizam u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti .....	4
1.4. Čimbenici rizika povezani sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u kroničnoj bubrežnoj bolesti .....	6
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>10</b>
<b>3. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>11</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>12</b>
4.1. Ustroj studije .....	12
4.2. Ispitanici.....	12
4.3. Metode .....	12
4.4. Statističke metode.....	13
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>14</b>
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>25</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>31</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>32</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>33</b>
<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>34</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>41</b>

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU (abecednim redom)

ACR	koncentracija albumina u mokraći engl. <i>Albumin-Creatinine Ratio</i>
AER	koncentracija albumina izražena na koncentraciju kreatinina engl. <i>Albumin Excretion Rate</i>
AV	arteriovenski
CKD-MBD	poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti engl. <i>chronic kidney disease-mineral and bone disorder</i>
CRP	C-reaktivni protein
ECLIA	elektrokemiluminiscentna metoda engl. <i>Electro chemi luminescence immunoassay</i>
ERA-EDTA	engl. <i>European Renal Association-European Dialysis Transplant Association</i>
FGF 23	engl. <i>fibroblast-growth factor</i>
GFR	glomerularna filtracija engl. <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HDL	engl. <i>high density lipoprotein</i>
HDNDT	Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju
KBB	kronična bubrežna bolest
KDIGO	engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KV	kardiovaskularni
MICS	sindrom malnutricijsko-upalnog kompleksa engl. <i>malnutrition - inflammation complex syndrom</i>
NBF	nadomještanje bubrežne funkcije
NIST	Nacionalni institut za standarde i tehnologiju
NKF-K/DOQI	engl. <i>National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative</i>
SAD	Sjedinjene Američke Države
SHPT	sekundarni hiperparatireoidizam
SRM	standardni referentni materijal
TG	trigliceridi
TG/HDL	omjer triglicerida i HDL

USRDS

engl. *United States Renal Data System*

ZKBB

završni stupanj kronične bubrežne bolesti



## POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b>	Procjena stupnja KBB-a prema razini glomerularne filtracije .....	3
<b>Tablica 2.</b>	Prikaz svih ispitanika prema dobi i trajanju dijalize .....	14
<b>Tablica 3.</b>	Podjela ispitanika prema dobi, trajanju dijalize i skupinama .....	15
<b>Tablica 4.</b>	Podjela ispitanika prema dobi i trajanju dijalize po skupinama.....	15
<b>Tablica 5.</b>	Prikaz svih ispitanika prema spolu .....	16
<b>Tablica 6.</b>	Podjela ispitanika prema spolu po skupinama .....	16
<b>Tablica 7.</b>	Prikaz laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima .....	17
<b>Tablica 8.</b>	Prikaz ispitanika prema osnovnim bubrežnim bolestima .....	18
<b>Tablica 9.</b>	Prikaz osnovnih bubrežnih bolesti i laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima s obzirom na dob .....	19
<b>Tablica 10.</b>	Prikaz osnovnih bubrežnih bolesti i laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima s obzirom na spol .....	20
<b>Tablica 11.</b>	Broj i postotak ispitanika u odnosu na skupine ispitanika i referentne vrijednosti pretraga .....	21
<b>Tablica 12.</b>	Povezanost promatranih pokazatelja s obzirom na PTH .....	22
<b>Tablica 13.</b>	Prikaz laboratorijskih pretraga s obzirom na trajanje dijalize kod ispitanika.....	23
<b>Tablica 14.</b>	Podjela ispitanika prema praćenim komorbiditetima po skupinama.....	24

## 1. UVOD

### 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu i prema istraživanjima provedenim na različitim rasama i u različitim dijelovima svijeta, otprilike jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega (1). Prema dostupnim podacima, u Republici Hrvatskoj je prevalencija KBB-a također oko 10 %, što znači da svaki deseti stanovnik boluje od KBB-a. Tijekom 2009. godine bilo je potrebno nadomjestiti bubrežnu funkciju kod 4.124 bolesnika, što odgovara prevalenciji od 930 bolesnika na milijun stanovnika (2). KBB nastaje kada bubreg više ne može ispunjavati svoje glavne funkcije izlučivanja produkata metabolizma, održavanja acidobazne ravnoteže i izlučivanja hormona (3). Porast incidencije KBB-a rezultat je starenja populacije u razvijenim zemljama svijeta uz porast prevalencije pridruženih bolesti, posebice dijabetesa i hipertenzije (4). Mnoge bolesti dovode do kroničnog zatajenja bubrega. Dijabetička i hipertenzivna nefropatija vodeći su uzroci uznapredovale kronične insuficijencije bubrega te je stoga razumljivo da se incidencija bolesnika sa završnom fazom kronične insuficijencije bubrega povećava (5). Dijabetes uzrokuje oštećenja mnogih organa i organskih sustava, uključujući srce, bubrege, krvne žile, živce i oči. Dijabetička nefropatija prisutna je kod trećine bolesnika pri dijagnosticiranju dijabetesa melitusa tipa 2 i uzrok je završnog stupnja kronične bubrežne bolesti (ZKBB) u 50 % oboljelih (6). Hipertenzija uzrokuje srčani infarkt, moždani udar i KBB. Prema američkom registruUSRDS (engl. *United States Renal Data System*), koji sadržava podatke o više od 90 % dijaliziranih bolesnika u SAD-u (Sjedinjene Američke Države), hipertenzija je uzrok konačnog zatajenja bubrega u 24 % bolesnika koji započinju liječenje dijalizom (7). Prema europskom registru ERA-EDTA (engl. *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*), u 17 % bolesnika uzrok bubrežne insuficijencije je hipertenzija (8). Ostali česti uzroci KBB-a su kronični glomerulonefritis, policistična bolest bubrega i kronični pijelonefritis (9). Bitna karakteristika KBB-a je ta što često ostaje neprepoznata u ranijim stadijima bolesti jer kod mnogih bolesnika postoji uznapredovala bubrežna insuficijencija bez prethodnih tegoba i simptoma, bez ranije poznate bubrežne bolesti i bez liječenja koje je moglo utjecati na tijek bolesti (3), te se KBB često u literaturi naziva „tihim ubojicom“. Tijek KBB-a prate brojne komplikacije, pri čemu ni jedan organski sustav nije pošteđen: bubrežna anemija, mineralno-koštani poremećaj, napredovanje ateroskleroze kao posljedice upale, pothranjenost, dislipidemije,

srčanožilne bolesti, poremećaji imunološkog sustava, gastrointestinalni poremećaji, neurološki poremećaji i drugo (1). Sve se više ističe povezanost KBB-a, kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Bolesnici s KBB-om imaju deset puta veći rizik od umiranja od srčanožilnih bolesti (npr. infarkta miokarda, zatajenja srca i moždanog udara) nego od bubrežnog zatajenja (3). Progresivni gubitak bubrežne funkcije dovodi do završnog stupnja bubrežne bolesti (ESRD, engl. *end – stage renal disease*) odnosno zatajenja bubrega, a to vodi ka dijalizi i transplantaciji bubrega. Trajna hemodijaliza uvelike smanjuje kvalitetu života i predstavlja veliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. Stoga je neophodan rani probir rizičnih skupina, što ranije dijagnosticiranje i početak liječenja, te edukacija i podizanje svijesti prvenstveno kod dijabetičara i hipertoničara, kako bi shvatili da je odgovarajuće liječenje tih bolesti istodobno i prevencija i odgoda pojave KBB-a.

### **1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti**

Kronična bubrežna bolest je definirana patološkim promjenama bubrežne strukture i funkcije koje traju najmanje tri mjeseca uz smanjenu glomerularnu filtraciju (GFR, engl. *Glomerular Filtration Rate*)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  tjelesne površine tijekom najmanje tri mjeseca. Oštećenje bubrega znači patološki nalaz: kvalitativnog pregleda mokraće (na prvom mjestu proteinurija), biokemijskih pretraga krvi, nalaza rendgenske ili neke druge slikovne dijagnostike te biopsije bubrega (3).

### **1.1.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti**

Prema klasifikaciji NKF/KDOQI (engl. *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative*) (10) iz 2002. godine, KBB je klasificiran u 5 stupnjeva na temelju vrijednosti glomerularne filtracije, najtočnijeg i najosjetljivijeg pokazatelja ukupne bubrežne funkcije (3). Novija klasifikacija kronične bubrežne bolesti iz 2012. godine prema revidiranim smjernicama radne skupine koja se bavi poboljšanjem globalnih ishoda KBB-a (KDIGO, engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (11) klasificira KBB prema veličini GFR u 5 stupnjeva (G stupnjevi), s tim da je stupanj 3 podijeljen na 3a i 3b, kako je i prikazano u Tablici 1. Osim kategorije GFR, u nove je smjernice uključena i kategorija – albuminurija (A stupanj) – temeljena na koncentraciji albumina u mokraći (AER, engl.

*Albumin Excretion Rate*) i koncentraciji albumina izraženoj na koncentraciju kreatinina ACR (engl. *Albumin – Creatinine Ratio*). Također, istaknuta je potreba praćenja bolesnikove bubrežne funkcije u periodu od minimalno 3 mjeseca prije potvrde dijagnoze KBB-a, te za taj period sve abnormalnosti mokraćnog sustava moraju biti medicinski dokumentirane (3). Prema definiciji, bubrežna funkcija smanjena je kada je glomerularna filtracija (GFR)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, dok se o završnom stupnju bolesti, odnosno zatajenju bubrega, govori kada je GFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bolesnici koji dosegnu peti stupanj KBB-a pripremaju se za nadomjesno liječenje bubrežne funkcije hemodijalizom i/ili transplantaciju.

**Tablica 1.** Procjena stupnja KBB-a prema razini glomerularne filtracije

<i>Stupanj s obzirom na veličinu GF</i>	<i>GF (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</i>	<i>Opis</i>
G1	$\geq 90$	Normalna ili visoka
G2	60-89	Blago smanjena
G3a	45-59	Blago do umjereno smanjena
G3b	30-44	Umjereno do teško smanjena
G4	15-29	Teško smanjena
G5	$< 15$	Zatajenje bubrežne funkcije
G5D	Dijaliza	D ako je na dijalizi

Prilagođeno prema: KDIGO (11).

Ovakva klasifikacija liječnicima omogućava bolje praćenje tijeka bolesti i bolju procjenu rizika za napredovanje bolesti prema višim stadijima, dosezanje završnog stadija KBB-a i općenito rizika za smrtnost.

## 1.2. Hemodijaliza

Hemodijaliza je medicinski postupak kojim se nadomješta funkcija bubrega kod bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti ili kod bolesnika s privremenim (akutnim) oštećenjem bubrežne funkcije (12). Liječenje metodom hemodijalize najčešći je način

nadomještanja bubrežne funkcije (13). Tri su osnovna principa na kojima se zasniva hemodijaliza: osmoza, difuzija i ultrafiltracija. Aparat za dijalizu ima nekoliko funkcija: pumpanje krvi kroz dijalizator i reguliranje protoka, odstranjivanje otpadne tvari iz krvi i praćenje krvnog tlaka i količine tekućine odstranjene iz tijela. U dijalizatoru se nalazi dijalizat ili dijalizna tekućina kemijskog sastava sličnog krvnoj plazmi i koristi se za uravnoteženje kemijskog sastava tjelesnih tekućina. Dijalizat je promjenjivog sastava, ovisno o specifičnim potrebama svakog bolesnika, a u njemu se mogu nalaziti kalij, natrij, kalcij, magnezij, kloridi, bikarbonati, glukoza, acetat u pročišćenoj vodi. Često se dodaje i heparin zbog sprečavanja zgrušavanja krvi na mjestu krvožilnog pristupa. Na taj način uklanjaju se otpadne tvari i suvišna tekućina iz dijalizirane krvi. Krvožilni pristup za hemodijalizu može biti u obliku arteriovenske (AV) fistule, grafta (presatka) ili katetera. Gotovo 90 % terminalnih bubrežnih bolesnika dijalizira se u centrima za dijalizu 3 – 5 sati tri puta tjedno (14). Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Odluka o započinjanju hemodijalize temelji se na simptomima završnog stadija KBB-a, te na procijenjenoj brzini GFR-a. Kod pacijenata kod kojih je  $GFR < 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , odmah se započinje nadomjesno liječenje hemodijalizom bez obzira na simptome završnog stadija KBB-a. Međutim, neovisno o vrijednosti GFR-a, u bolesnika koji unatoč medikamentnom liječenju imaju hiperkalijemiju, krvarenje, hipervolemiju, hipertenziju, perikarditis, mučninu, učestalo povraćanje ili znakove progresivne neuropatije, također treba započeti nadomjesno liječenje (15).

### **1.3. Sekundarni hiperparatireoidizam u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti**

Sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) je jedna od najčešćih komplikacija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, i obrnuto, kronična bubrežna bolest je najčešći uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma (16). Karakteriziraju ga povišene vrijednosti parathormona (PTH) u krvi, te poremećaj koštanog metabolizma i metabolizma minerala (17), prije svega kalcija i fosfora, pri čemu prvenstveno nalazimo hiperfosfatemiju i hipokalcijemiju kao osnovne značajke uznapredovalog KBB-a. Povezan je s povećanim morbiditetom i mortalitetom te negativno utječe na kvalitetu života bolesnika s KBB-om (18). Općenito se smatra da je PTH sustavni toksin u KBB-u i njegovo povećano lučenje znak je progresije bubrežne bolesti (19). Shodno tome, učestalost SHPT-a povećava se u odnosu na stupanj

KBB-a: 40 % zastupljenosti u trećem stupnju, 70 % zastupljenosti je u četvrtom stupnju i više od 80 % zastupljenosti u petom stupnju KBB-a (20). Homeostaza kalcija i fosfora održava se kroz složenu vezu između kostiju, crijeva, bubrega i paratireoidnih žlijezda. SHPT se javlja kao adaptivni patofiziološki proces kao odgovor na pogoršanje bubrežne insuficijencije (17). PTH je hormon koji se sintetizira i izlučuje iz glavnih stanica paratireoidnih žlijezda i djeluje izravno na ciljne stanice u bubrezima i kostima preko specifičnih transmembranskih receptora. Glavni regulatori njegova izlučivanja su kalcij, fosfor i 1,25 – dihidroksi – vitamin D3 (kalcitriol ili aktivni vitamin D). Temeljni mehanizam djelovanja PTH u bubrezima je suzbijanje reapsorpcije fosfata u proksimalnim tubulima i stimuliranje reapsorpcije kalcija u uzlaznom kraku Henleove petlje, distalnom tubulu i sabirnoj cijevi (21). Kod bubrežne insuficijencije dolazi do poremećaja u homeostazi kalcija i fosfora, odnosno zbog smanjene sposobnosti bubrega da odstrane fosfor, on se gomila u organizmu (nastaje hiperfosfatemija). Tako zadržani fosfor veže se s kalcijem u krvi i nastaje hipokalcijemija. Početno smanjenje izlučivanja fosfora uzrokuje porast lučenja PTH, sniženje koncentracije kalcitriola i porast čimbenika rasta fibroblasta FGF-a 23 (engl. *fibroblast growth factor*), fiziološkog regulatora homeostaze fosfata i kalcitriola. Budući da kalcitriol pospješuje apsorpciju kalcija iz crijeva u krvotok, smanjenjem njegove koncentracije zbog bubrežne insuficijencije pojačava se hipokalcijemija, koja također vodi do povećanog izlučivanja PTH. Isto tako, povišenjem koncentracije PTH organizam pokušava poboljšati apsorpciju kalcija, ali opet uz problem učinkovitosti, jer se javlja rezistencija stanica na djelovanje PTH (22). Sekrecija PTH je u nižim stupnjevima KBB-a funkcionalna i zajedno s FGF-om 23 može smanjiti reapsorpciju fosfora na < 15 %. To je relativno stabilno stanje: razine fosfora i kalcija vraćaju se u normalu, ali na račun visokog PTH i FGF-a 23. Kada GFR padne ispod 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (4. stupanj KBB-a), reapsorpcija fosfora ne može se dalje sniziti, čime uzrokuje veću sekreciju PTH i FGF-a 23. Iako je tubularna reapsorpcija fosfora maksimalno potisnuta, preostaje premalo nefrona da bi se uravnotežio kontinuirani unos. Djelovanje PTH na kost se održava i nastavlja promicati oslobađanje kalcija i fosfora. Krajnji rezultat je začarani krug u kojem hiperfosfatemija uzrokuje izlučivanje PTH i PTH uzrokuje više hiperfosfatemije (23). Kombinacija tih triju čimbenika (hipokalcemija, hiperfosfatemija, nedostatak kalcitriola) djeluje i na genskoj razini transkripcije u sintezi PTH, kao i na proliferaciju stanica paratireoidnih žlijezda, koje posljedično hipertrofiraju, katkada i do pet puta (24). Kronični SHPT povezan je s nekoliko komplikacija, a najčešće su poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u bubrežnoj bolesti i progresivne kardiovaskularne bolesti (25). Kardiovaskularne bolesti posebno su važne jer su odgovorne za više od 50 % smrti bolesnika

sa završnim stupnjem KBB-a (26). Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti (CKD-MBD, engl. *chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) kao značajna komplikacija SHPT-a, obuhvaća poremećaj kalcija, fosfora, PTH i/ili vitamina D, uz poremećaje metabolizma i pregradnje kosti s promjenama mineralizacije, linearnog rasta, čvrstoće i volumena koštanog tkiva, kao i izvankoštane kalcifikacije, odnosno kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva (10, 11, 27), te je CKD-MBD jedan od glavnih pokazatelja povećanja morbiditeta i mortaliteta bolesnika na hemodijalizi. U posljednjih nekoliko godina klinička istraživanja pokazala su da se uz regulaciju razine PTH i kontroliranje mineralne homeostaze (kalcij, fosfor, umnožak kalcija i fosfora) mogu smanjiti morbiditet i smrtnost u bolesnika s SHPT-om (28). Trenutne mogućnosti liječenja odnose se na modulaciju ravnoteže kalcija i fosfora hemodijalizom, adekvatnim unosom hrane, vezivačima fosfora, analogima vitamina D (najčešće kalcitriol, parikalcitol, alfacalcidol, dokserkalciferol) i novijim kalcimimeticima koji samostalno ili u kombinaciji s kalcitriolom smanjuju vrijednost PTH. Liječenje SHPT-a još uvijek predstavlja izazov za kliničare. Bolesnici čije se drastično visoke vrijednosti PTH ( $> 60$  pmol/L) ne mogu regulirati medikamentnom terapijom, podvrgavaju se paratireoidektomiji kao krajnjoj mjeri regulacije razine PTH.

#### **1.4. Čimbenici rizika povezani sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u kroničnoj bubrežnoj bolesti**

Pored spomenuta tri dobro poznata čimbenika rizika – poremećen metabolizam kalcija i fosfora, te smanjene vrijednosti kalcitriola, brojni drugi čimbenici sudjeluju u razvoju SHPT-a: anemija, acidoza, komorbiditeti kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, te upala (29). Isto tako, sam SHPT je čimbenik rizika za ove patofiziološke procese. Složene interakcije ovih čimbenika rizika sa SHPT-om još uvijek su nejasne i njihova rana identifikacija mogla bi pomoći u prevenciji i liječenju SHPT-a u bolesnika s KBB-om. Hiperfosfatemija je prema dosadašnjim spoznajama najvažniji uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s KBB-om (22). Javlja se obično u 4. stupnju KBB-a (GFR  $< 30$  mL/min) i posljedično narušava homeostazu kalcija i kalcitriola. Koštane stanice pojačano izlučuju FGF 23 koji smanjuje sintezu kalcitriola te nastaje hipokalcijemija i razvija se SHPT. Nepoželjni učinci hiperfosfatemije su u prvom redu kardiovaskularni rizici bolesnika s KBB-om jer uzrokuje poremećaje na endotelu krvnih žila i kalcifikaciju krvnih žila, te je nezavisni čimbenik rizika za hipertrofiju lijeve klijetke (30). Block i sur. (31) proveli su veliko istraživanje na 40.000

bolesnika na trajnoj dijalizi i utvrdili da je hiperfosfatemija značajan čimbenik rizika povećane smrtnosti bolesnika na hemodijalizi, te da je rizik za smrt od infarkta miokarda, popuštanja srca i moždanog udara 10 do 20 puta veći u bolesnika s KBB-om i hiperfosfatemijom nego u općoj populaciji. Dijabetes i hipertenzija najčešći su komorbiditeti KBB-a. Interakcije dijabetesa kao najčešćeg komorbiditeta u KBB-u s SHPT-om su složene i nedovoljno istražene, kao i farmakološko međudjelovanje lijekova za dijabetes i lijekova za snižavanje PTH. Prema istraživanju Massryja i sur. (32), povišene vrijednosti PTH smanjuju izlučivanje inzulina iz gušterače radi narušene homeostaze kalcija, čime se dodatno pogoršava homeostaza glukoze. Arévalo-Lorido i sur. (33) u multicentričnoj presječnoj studiji istraživali su prevalenciju SHPT-a u bolesnika sa i bez dijabetesa u 3. i 4. stupnju KBB-a. Rezultati su pokazali da je prevalencija SHPT-a među skupinama bila slična, međutim kod dijabetičara su bile prisutnije hipertenzija i dislipidemija, te je SHPT bio povezan s blagom mikroalbuminurijom i nižim razinama vitamina D.

Prevalencija hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi često je iznad 80 – 90 % (34). U studiji Andersona i sur. (35) u kojoj je istraživana povezanost PTH, vitamina D, bubrežne insuficijencije i kardiovaskularnih bolesti, zaključeno je kako je povišeni PTH povezan s većom učestalošću kardiovaskularnih bolesti, te je važan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Povećanjem serumskih vrijednosti PTH u bolesnika sa završnim stupnjem bubrežne bolesti povećava se koncentracija citoplazmatskog kalcija u stanicama glatkih mišića krvnih žila i time potiče kontrakciju krvnih žila (29). Povećana otpornost perifernih žila povećava krvni tlak. S druge strane, hipertenzija stimulira sekreciju PTH i potiče napredovanje SHPT-a. Ovaj ciklus ubrzava pogoršanje bubrežne insuficijencije (36). Najčešći kardiovaskularni događaji povezani sa SHPT-om u dijaliziranih bolesnika su ishemijska bolest srca, perikarditis i kalcifikacija srčanih zalistaka (37). Osim hipertenzije, najvažniji čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti u KBB-u je hiperlipidemija, odnosno dislipidemija kao poremećaj u omjerima različitih frakcija kolesterola. Metabolizam kolesterola kod dijaliziranih bolesnika poremećen je tako da oksidativni stres i upala tijekom kronične bubrežne bolesti dovode do povećane apsorpcije kolesterola u makrofazima što ubrzava proces ateroskleroze i povisuje srčano – krvožilni rizik čak i kada je vrijednost serumskog kolesterola normalna ili snižena u odnosu na referentne vrijednosti (38), što sugerira da su bolesnici na dijalizi s normalnim ili sniženim vrijednostima kolesterola izloženi većem smrtnom riziku.



Jednogodišnja prospektivna studija Zubovića i sur. (39) uključivala je 150 odraslih bolesnika koji su bili u različitim stupnjevima kroničnog zatajenja bubrega (stupnjevi 1. – 4.). Zaključeno je kako postoji gotovo linearno povećanje prosječne razine triglicerida (TG) u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Razina triglicerida u serumu počinje rasti u ranom stupnju kronične bolesti bubrega i doseže vrhunac u 4. stupnju. Patofiziološki mehanizam koji je odgovoran za razvoj hipertrigliceridemije u KBB-u upravo je sniženi katabolizam, supresija određenih gena, poremećaj sastava čestica lipoproteina kao i direktno inhibitorno djelovanje uremijskih toksina na enzime odgovorne za metabolizam lipida. Prema dosadašnjim saznanjima, SHPT i razvoj inzulinske rezistencije u KBB-u također doprinose poremećenom katabolizmu triglicerida (38).

Metaboličku acidozu kao potencijalni čimbenik rizika za SHPT često nalazimo u bolesnika s KBB-om, a njezini uzroci su: oslabljeno izlučivanje amonijaka, smanjena tubularna reapsorpcija bikarbonata i nedovoljna proizvodnja bubrežnog bikarbonata u odnosu na količinu kiselina sintetiziranih u tijelu i uzetih hranom (40). Metabolička acidoza pojačava se s napredovanjem KBB-a, što potvrđuje i studija na skupini od više od 570.000 američkih veterana sa stupnjevima KBB-a od 1 do 5 koji ne ovise o dijalizi. Kod njih se prevalencija nižih vrijednosti bikarbonata ( $< 22$  mmol/L) povećavala s pogoršanjem bubrežne insuficijencije (41). Jedna od posljedica kronične metaboličke acidoze u KBB-u može biti i pogoršanje SHPT-a, što pokazuju i studije Bushinsky i Frick (42) i Bushinsky i Nilsson (43) u kojima je nađeno da kombinacija metaboličke acidoze i povišenih razina paratiroidnog hormona u KBB-u dovodi do daleko većeg izlučivanja kalcija bubrežima u usporedbi sa samom metaboličkom acidozom ili samim SHPT-om. Korekcija metaboličke acidoze poboljšava mineralizaciju i sastav kostiju u bolesnika na trajnoj dijalizi (44).

Anemija se u KBB-u javlja kao posljedica nekoliko patofizioloških procesa. Prvenstveno se misli na smanjenu sposobnost bubrega da proizvede i izluči potrebne količine eritropoetina, te na smanjenu proizvodnju eritrocita u koštanoj srži zbog njene inhibicije uremičnim toksinima. Treći uzrok anemije je hemoliza eritrocita, odnosno njihov skraćeni životni vijek. Postoji nekoliko mehanizama djelovanja PTH na pogoršanje anemije. Smatra se da PTH, kao uremični toksin, izravno inhibira hematopoetsku funkciju koštane srži, povećava krhkost eritrocita i skraćuje im životni vijek (45), zatim povećava otpornost na eritropoetin (46) te oštećujući kosti uzrokuje proliferaciju fibroblasta i fibrozu koštane srži, što dovodi do sekundarne anemije (47). Kalantar-Zadeh i sur. (48) analizirali su nacionalnu bazu od 38.328

dijaliziranih bolesnika koji su primali lijekove za stimuliranje eritropoeze. Zaključeno je da su bolesnici s višim vrijednostima PTH slabije reagirali na lijekove koji stimuliraju eritropoezu. Studija Fujite i sur. (49) ispitala je učinak totalne paratireidektomije na anemiju u KBB-u bolesnika na dijalizi sa SHPT-om, pri čemu je zaključeno da povišene razine PTH u krvi u bolesnika s konačnim zatajenjem bubrega sudjeluju u nastanku anemije.

Upala kao čimbenik rizika za SHPT najčešće se procjenjuje praćenjem serumskih vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) koji je najpoznatiji upalni protein i naširoko se koristi za praćenje upalnih odgovora kod bolesnika. Dosadašnje studije sugerirale su da u bolesnika s KBB-om postoji mikroinflamacija koja se pojačava s pogoršanjem bubrežne insuficijencije, što rezultira glomerularnom sklerozom i slabljenjem tubularne elastičnosti bubrega (2). Također je poznato da je povišena koncentracija CRP-a povezana s razvojem budućih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s KBB-om, te zajedno s anemijom i dijabetesom predstavlja pojačan rizik od bubrežnog zatajenja i smrti bolesnika s KBB-om (50). Značajna je i povezanost vrijednosti CRP-a i albumina. Menon i sur. (51) proveli su randomizirano kontrolirano istraživanje na 840 ispitanika. Rezultati istraživanja pokazali su da su visoke koncentracije CRP-a i snižene koncentracije albumina neovisni čimbenici rizika za sve uzroke smrtnosti. Isto tako, razina serumskog albumina često se koristi u kliničkim istraživanjima za praćenje uhranjenosti bolesnika s KBB-om (52). Bolesnici na hemodijalizi imaju visoku prevalenciju za proteinsko-energetsku malnutriciju i upalne procese (53), a s obzirom da se ova dva stanja kod pacijenata javljaju istovremeno, o njima govorimo kao o sindromu malnutricijsko – upalnog kompleksa (MICS engl. *malnutrition – inflammation complex syndrom*) (Kalantar - Zadeh i sur.) (54). Do toga dolazi jer dijalizirani bolesnici s prisutnim upalnim procesom gube na tjelesnoj masi i nalaze se u negativnoj proteinskoj ravnoteži unatoč adekvatnom nutritivnom unosu jer upala uzrokuje smanjenje sinteze proteina u mišićima i povećanje sinteze proteina akutne faze. Kao posljedica upale raste koncentracija CRP-a i opada sinteza albumina (53).

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je da postoje rizični čimbenici koji utječu na razvoj SHPT-a kod kroničnih bubrežnih bolesnika i da se identifikacijom, te mogućim isključivanjem tih čimbenika takvim bolesnicima može značajno smanjiti pojavnost SHPT-a i popraviti kvaliteta života.

### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi čimbenike rizika povezane sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u dijaliziranih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti liječenih na Odjelu za hemodijalizu Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine.

Specifični ciljevi:

1. Analizirati rezultate laboratorijskih pretraga u dijaliziranih bolesnika s KBB-om, koji bi mogli biti povezani sa SHPT-om
2. Utvrditi odstupaju li vrijednosti praćenih laboratorijskih pretraga od referentnih vrijednosti za pojedine dobne i spolne skupine
3. Utvrditi povezanost praćenih laboratorijskih pretraga sa stupnjem i težinom bolesti
4. Utvrditi postoji li povezanost anemije, acidoze, komorbiditeta kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i upale kao čimbenika rizika s razvojem SHPT-a u dijaliziranih bolesnika s KBB-om
5. Utvrditi povezanost dužine trajanja dijalize i vrijednosti laboratorijskih pretraga u bolesnika s KBB-om

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Studija je ustrojena kao presječna studija (55).

### **4.2. Ispitanici**

U istraživanje smo uključili bolesnike s KBB-om ( $\geq 18$  godina, oba spola) liječene na Odjelu za hemodijalizu Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine, koji zadovoljavaju smjernice kliničke prakse za kroničnu bubrežnu bolest (NKF K/DOQI) (10) i kojima su učinjene kompletne laboratorijske analize, te smo analizirali njihove povijesti bolesti. Ispitanici su dodatno podijeljeni u dvije skupine. Prva je SHPT skupina u kojoj su ispitanici imali vrijednosti PTH iznad preporučenih vrijednosti prema smjericama NKF K/DOQI koje kažu da je referentni raspon za PTH kod dijaliziranih pacijenta 2 – 9 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti za zdrave osobe, što usklađeno s vrijednostima referentnog raspona bolničkog biokemijskog laboratorija iznosi od 8,5 – 38,3 pmol/L. Druga skupina ispitanika je kontrolna skupina s vrijednostima PTH unutar preporučenih vrijednosti. Iz istraživanja smo isključili bolesnike koji su imali: 1) upotrebu terapije kalcija ili fosfora u posljednja tri mjeseca; 2) povijest krvarenja ili transfuzije u posljednja tri mjeseca (s tim da kod bolesnika koji su za vrijeme prikupljanja podataka primili transfuziju nismo uzimali u obzir vrijednosti hemoglobina tri mjeseca nakon primanja transfuzije); 3) tešku infekciju u posljednja tri mjeseca; 4) povijest infekcije HIV-om, primarne bolesti jetre, raka ili autoimunih bolesti; 5) slučajeve primarnog hiperparatireoidizma.

### **4.3. Metode**

Iz povijesti bolesti dijaliziranih bolesnika prikupljeni su osnovni demografski podatci za svakog pacijenta (dob, spol), te klinički podatci uključujući osnovnu bubrežnu bolest, dužinu trajanja hemodijalize u mjesecima, komorbiditeti dijabetes i hipertenzija, te vrijednosti

sljedećih laboratorijskih pretraga: kalcija, fosfora, ureje, kreatinina, hemoglobina, albumina, kolesterola, triglicerida, CRP-a, bikarbonata i PTH. Vrijednosti biokemijskih pretraga kalcija, fosfora, ureje, albumina, kolesterola i triglicerida određivane su na automatskom biokemijskom analizatoru Beckman Coulter Olympus AU 480 (Fullerton, SAD) metodom fotometrije iz seruma. Kreatinin je na analizatoru Beckman Coulter Olympus AU 480 (Fullerton, SAD) određivan iz seruma enzimskom metodom sljeđivom do IDMS (izotopna dilucijska masena spektrometrija) i standarda NIST SRM 967 (Nacionalni institut za standarde i tehnologiju – standardni referentni materijal) (56) Vrijednosti hemoglobina određivane su na hematološkom analizatoru Sysmex XN 1000 (Kobe, Japan) SLS metodom iz pune krvi. Vrijednosti serumskog PTH dobivene su elektrokemiluminiscentnom metodom (ECLIA, engl. *Electro chemi luminescence immunoassay*) na imunokemijskom analizatoru Roche Cobas 6000 (Roche, Njemačka). Bikarbonati su računski dobiveni iz vrijednosti acidobaznog statusa na analizatoru Siemens Rapid Lab 348 EX (München, Njemačka) metodom potenciometrije iz kapilarne krvi uzete u hepariniziranu kapilaru.

Pri izradi ovog rada poštivane su etičke norme, hrvatski zakoni i međunarodne konvencije. Protokol i postupci ispitivanja odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana. Dobiveni rezultati statistički su obrađeni.

#### 4.4. Statističke metode

Od statističkih metoda korištene su mjere centralne tendencije, odnosno rezultati su prikazani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za analizu razlika između proporcija korišten je Hi-kvadrat test ( $\chi^2$ ) ili Fisherov egzaktni test u slučaju malih brojeva. Analiza linearne korelacije provedena je kako bi se ispitala povezanost razina serumskog PTH i razine ostalih pretraga. Prikazani su Spearmanovi koeficijenti korelacije. Statistička značajnost prihvaćena je uz  $p < 0,05$ . Rezultati su prikazani tablično. Statistička analiza urađena je programskim paketom SPSS (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, SAD).

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2017. godine, na Odjelu za hemodijalizu Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana, ukupno su liječena 53 bolesnika u završnom stupnju KBB-a. Iz studije su isključena četiri ispitanika, dva zbog prisutnosti teške infekcije i dva zbog postavljene dijagnoze raka.

U ovo istraživanje uključeno je 49 ispitanika, oba spola,  $\geq 18$  godina. Raspon dobi je u intervalu od 40 – 91 godine. Središnja dob ispitanika iznosi 72 godine (Tablica 2.). Središnje vrijeme trajanja dijalize kod ispitanika iznosi 34 mjeseca (Tablica 2.).

**Tablica 2.** Prikaz svih ispitanika prema dobi i trajanju dijalize

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	72,0 (62,0 - 78,5)	40 - 91
Trajanje dijalize (mjeseci)	34,0 (18,5 - 63,5)	5 - 355

Ispitanike smo za potrebe detaljnije analize dodatno podijelili u dvije skupine. Podjelu smo izvršili prema vrijednostima PTH. Prva skupina je SHPT skupina i čini ju 39 % ispitanika, a druga skupina koju čini 61 % ispitanika je kontrolna (Tablica 3.).

Gledajući dob ispitanika, može se uočiti kako 47 % pripada dobnoj skupini 40 – 70 godina, dok je 53 % starije od 70 godina. Kod 55 % ispitanika dijaliza je trajala između 0 i 36 mjeseci, dok je kod njih 45 % to više od 36 mjeseci (Tablica 3.).

**Tablica 3.** Podjela ispitanika prema dobi, trajanju dijalize i skupinama

		Broj (%) ispitanika
Dob (godine)	40 - 70	23 (46,9)
	71 - 91	26 (53,1)
	Ukupno	49 (100,0)
Trajanje dijalize (mjeseci)	0 - 36	27 (55,1)
	> 36	22 (44,9)
	Ukupno	49 (100,0)
Skupine (prema vrijednostima PTH)	SHPT skupina	19 (38,8)
	Kontrolna skupina	30 (61,2)
	Ukupno	49 (100)

PTH – parathormon; SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam

Nema statistički značajne razlike u dobi i trajanju dijalize među ispitanicima SHPT i kontrolne skupine (Tablica 4.).

**Tablica 4.** Podjela ispitanika prema dobi i trajanju dijalize po skupinama

		Broj (%) ispitanika		p*
		PTH		
		Kontrolna skupina	SHPT skupina	
Dob (godine)	40 - 70	14 (46,7)	9 (47,4)	>0,999
	71 - 91	16 (53,3)	10 (52,6)	
	Ukupno	30 (100,0)	19 (100,0)	
Trajanje dijalize (mjeseci)	0 - 36	19 (63,3)	8 (42,1)	0,238
	> 36	11 (36,7)	11 (57,9)	
	Ukupno	30 (100,0)	19 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test; PTH – parathormon; SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam



Većina ispitanika (61 %) muškog je spola (Tablica 5.). Gledajući podjelu prema skupinama, skupine se značajno ne razlikuju po spolu (Tablica 6.).

**Tablica 5.** Prikaz svih ispitanika prema spolu

		Broj (%) ispitanika
Spol	Muško	30 (61,2)
	Žensko	19 (38,8)
	Ukupno	49 (100,0)

**Tablica 6.** Podjela ispitanika prema spolu po skupinama

		Broj (%) ispitanika		p*
		PTH		
		Kontrolna skupina	SHPT skupina	
Spol	Muško	18 (60,0)	12 (63,2)	>0,999
	Žensko	12 (40,0)	7 (36,8)	
	Ukupno	30 (100,0)	19 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test; PTH – parathormon; SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam

U Tablici 7. prikazane su laboratorijske pretrage određivane svim ispitanicima. Referentni intervali bolničkog medicinsko – biokemijskog laboratorija korišteni za statističku analizu usklađeni su s dokumentom “Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije” koji je objavljen na internet stranici Hrvatske komore medicinskih biokemičara (57). U navedenom dokumentu za pretrage kreatinin, hemoglobin i albumin postoje razlike u referentnim intervalima za muškarce i žene.

**Tablica 7.** Prikaz laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima

		Broj (%) ispitanika
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5	4 (8,3)
	> 5	44 (91,7)
	Ukupno	48 (100,0)
Ukupni kalcij (mmol/L)	< 2,25	32 (65,3)
	2,25 - 2,4	11 (22,4)
	> 2,40	6 (12,2)
	Ukupno	49 (100,0)
Fosfor (mmol/L)	0,64 - 1,35	20 (40,8)
	> 1,35	29 (59,2)
	Ukupno	49 (100,0)
Urea (mmol/L)	> 8,3	49 (100,0)
	Ukupno	49 (100,0)
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	M > 104	49 (100,0)
	Ž > 90	
	Ukupno	49 (100,0)
Kolesterol (mmol/L)	< 5,0	33 (68,8)
	> 5	15 (31,3)
	Ukupno	48 (100,0)
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7	21 (43,8)
	> 1,7	27 (56,3)
	Ukupno	48 (100,0)
Hemoglobin (g/L)	M < 130	46 (95,8)
	Ž < 120	
	M 138 - 175	2 (4,2)
	Ž 119 - 157	
	Ukupno	48 (100,0)
Albumin (g/L)	M < 48,4	41 (85,4)
	Ž < 51,4	
	M 39,6 - 48,4	7 (14,6)
	Ž 40,6 - 51,4	
	Ukupno	48 (100,0)
Parathormon (pmol/L)	8,5 - 38,3	30 (61,2)
	> 38,3	19 (38,8)
	Ukupno	49 (100,0)
Standardni bikarbonati (mmol/l)	22 - 27	24 (53,3)
	> 27	21 (46,7)
	Ukupno	45 (100,0)

M – muškarci, Ž – žene

Podjela prema osnovnoj bubrežnoj bolesti za sve ispitanike (Tablica 8.) pokazuje da je kod najvećeg broja ispitanika zabilježena dijabetička nefropatija (33 %), zatim pijelonefritis (22 %), dok je hipertenzivna nefropatija zabilježena kod 17 % ispitanika.

**Tablica 8.** Prikaz ispitanika prema osnovnim bubrežnim bolestima

	Broj (%) ispitanika	
Osnovna bubrežna bolest	Hipertenzivna nefropatija	8 (17,4)
	Dijabetička nefropatija	15 (32,6)
	Glomerulonefritis	4 (8,7)
	Pijelonefritis	10 (21,7)
	Policistoza	3 (6,5)
	Vaskularna nefropatija	2 (4,3)
	Nepoznato	4 (8,7)
	Ukupno	46 (100,0)

Kod usporedbe za vrijednosti triglicerida s obzirom na dob svih ispitanika, može se uočiti kako je kod ispitanika u dobi 40 – 70 godina zabilježeno 73 % onih s vrijednošću triglicerida više od 1,7 mmol/L, u odnosu na 42 % ispitanika koji imaju 71 – 91 godinu. Razina signifikantnosti Fisherovog egzaktnog testa iznosi  $p = 0,045$  što predstavlja statistički značajnu razliku kod promatranih pretraga (Tablica 9.).

Usporedbom promatranih laboratorijskih pretraga s obzirom na spol svih ispitanika može se uočiti kako vrijednost Fisherovog egzaktnog testa iznosi  $p > 0,05$  u svim promatranim slučajevima, što znači da spol nije relevantan parametar u diferencijaciji promatranih pretraga (Tablica 10.).

**Tablica 9.** Prikaz osnovnih bubrežnih bolesti i laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima s obzirom na dob

		Broj (%) ispitanika		p*	
		Dob			
		40 - 70	71 - 91		
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5	3 (13,0)	1 (4,0)	0,338	
	> 5	20 (87,0)	24 (96,0)		
Ukupni kalcij (mmol/L)	< 2,25	14 (60,9)	16 (61,5)	>0,999	
	2,25 - 2,4	6 (26,1)	6 (23,1)		
	> 2,40	3 (13,0)	4 (15,4)		
Fosfor (mmol/L)	0,64 - 1,35	5 (21,7)	13 (50,0)	0,074	
	> 1,35	18 (78,3)	13 (50,0)		
Urea (mmol/L)	> 8,3	23 (100,0)	26 (100,0)	-	
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	M > 104 Ž > 90	23 (100,0)	26 (100,0)	-	
Kolesterol (mmol/L)	< 5,0	14 (63,6)	19 (73,1)	0,543	
	> 5	8 (36,4)	7 (26,9)		
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7	6 (27,3)	15 (57,7)	<b>0,045</b>	
	> 1,7	16 (72,7)	11 (42,3)		
Hemoglobin (g/L)	M < 130 Ž < 120	22 (95,7)	24 (96,0)	>0,999	
	M 138 - 175 Ž 119 - 57	1 (4,3)	1 (4,0)		
	M < 48,4 Ž < 51,4	17 (77,3)	24 (92,3)		0,223
	M 39,6 - 48,4 Ž 40,6 - 51,4	5 (22,7)	2 (7,7)		
Parathormon (pmol/L)	8,5 - 38,3	14 (60,9)	16 (61,5)	>0,999	
	> 38,3	9 (39,1)	10 (38,5)		
Standardni bikarbonati (mmol/L)	22 - 27	13 (59,1)	11 (47,8)	0,554	
	> 27	9 (40,9)	12 (52,2)		
Osnovna bubrežna bolest	Hipertenzivna nefropatija	2 (10,0)	6 (23,1)	0,132	
	Dijabetička nefropatija	5 (25,0)	10 (38,5)		
	Glomerulonefritis	4 (20,0)	0 (0,0)		
	Pijelonefritis	6 (30,0)	4 (15,4)		
	Policistoza	1 (5,0)	2 (7,7)		
	Vaskularna nefropatija	0 (0,0)	2 (7,7)		
	Nepoznato	2 (10,0)	2 (7,7)		
Ukupno		20 (100,0)	26 (100,0)		

\*Fisherov egzaktni test; M – muškarci; Ž – žene

**Tablica 10.** Prikaz osnovnih bubrežnih bolesti i laboratorijskih pretraga određivanih ispitanicima s obzirom na spol

		Broj (%) ispitanika		p*
		Spol		
		Muško	Žensko	
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5	3 (10,0)	1 (5,6)	>0,999
	> 5	27 (90,0)	17 (94,4)	
Ukupni kalcij (mmol/L)	< 2,25	22 (73,3)	8 (42,1)	0,068
	2,25 - 2,4	6 (20,0)	6 (31,6)	
	> 2,40	2 (6,7)	5 (26,3)	
Fosfor (mmol/L)	0,64 - 1,35	12 (40,0)	8 (42,1)	>0,999
	> 1,35	18 (60,0)	11 (57,9)	
Urea (mmol/L)	> 8,3	30 (100,0)	19 (100,0)	-
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	M > 104 Ž > 90	30 (100,0)	19 (100,0)	-
Kolesterol (mmol/L)	< 5,0	21 (72,4)	12 (63,2)	0,538
	> 5,0	8 (27,6)	7 (36,8)	
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7	15 (51,7)	6 (31,6)	0,237
	> 1,7	14 (48,3)	13 (68,4)	
Hemoglobin (g/L)	M < 130	29 (96,7)	17 (94,4)	>0,999
	Ž < 120			
	M 138 - 175	1 (3,3)	1 (5,6)	
	Ž 119 - 157			
Albumin (g/L)	M < 48,4	24 (82,8)	17 (89,5)	0,687
	Ž < 51,4			
	M 39,6 - 48,4 Ž 40,6 - 51,4	5 (17,2)	2 (10,5)	
Parathormon (pmol/l)	8,5 - 38,3	18 (60,0)	12 (63,2)	>0,999
	> 38,3	12 (40,0)	7 (36,8)	
Standardni bikarbonati (mmol/L)	22 - 27	16 (57,1)	8 (47,1)	0,552
	> 27	12 (42,9)	9 (52,9)	
Osnovna bubrežna bolest	Hipertenzivna nefropatija	5 (17,9)	3 (16,7)	0,991
	Dijabetička nefropatija	8 (28,6)	7 (38,9)	
	Glomerulonefritis	3 (10,7)	1 (5,6)	
	Pijelonefritis	6 (21,4)	4 (22,2)	
	Policistoza	2 (7,1)	1 (5,6)	
	Vaskularna nefropatija	1 (3,6)	1 (5,6)	
	Nepoznato	3 (10,7)	1 (5,6)	
Ukupno		28 (100,0)	18 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test; M – muškarci; Ž – žene

**Tablica 11.** Broj i postotak ispitanika u odnosu na skupine ispitanika i referentne vrijednosti pretraga

		Broj (%) ispitanika		p*
		PTH		
		Kontrolna skupina	SHPT skupina	
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5	2 (6,7)	2 (11,1)	0,624
	> 5	28 (93,3)	16 (88,9)	
Ukupni kalcij (mmol/L)	< 2,25	23 (76,7)	9 (47,4)	<b>0,005</b>
	2,25 - 2,4	7(23,3)	4 (21,1)	
	> 2,40	0 (0,0)	6 (31,6)	
Fosfor (mmol/L)	0,64 - 1,35	14 (46,7)	6 (31,6)	0,377
	> 1,35	16(53,3)	13 (68,4)	
Urea (mmol/L)	> 8,3	18 (60,0)	13 (68,4)	-
Kreatinin (μmol/L)	M > 104	30 (100,0)	19 (100,0)	-
	Ž > 90			
Kolesterol (mmol/L)	< 5	16 (55,2)	17 (89,5)	<b>0,024</b>
	> 5	13 (44,8)	2 (10,5)	
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7	11 (37,9)	10 (52,6)	0,380
	> 1,7	18 (62,1)	9 (47,4)	
Hemoglobin (g/L)	M < 130	29 (100,0)	17 (89,5)	0,152
	Ž < 120			
	M 138 - 175	0 (0,0)	2 (10,5)	
	Ž 119 - 157			
Albumin (g/L)	M < 48,4	23 (79,3)	18 (94,7)	0,219
	Ž < 51,4			
	M 39,6 - 48,4	6 (20,7)	1 (5,3)	
	Ž 40,6 - 51,4			
Standardni bikarbonati (mmol/L)	22-27	17 (58,6)	7 (43,8)	0,369
	> 27	12 (41,4)	9 (56,3)	
Osnovna bubrežna bolest	Hipertenzivna nefropatija	5 (17,9)	3 (16,7)	0,580
	Dijabetička nefropatija	11 (39,3)	4 (22,2)	
	Glomerulonefritis	1 (3,6)	3 (16,7)	
	Pijelonefritis	5 (17,9)	5 (27,8)	
	Policistoza	2 (7,1)	1 (5,6)	
	Vaskularna nefropatija	2 (7,1)	0 (0,0)	
	Nepoznato	2 (7,1)	2 (11,1)	
Ukupno		28 (100,0)	18 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test; M – muškarci; Ž – žene; PTH – parathormon; SHPT – sekundarni hiperparatiroidizam

Uspoređujući vrijednosti kalcija u kontrolnoj i SHPT pozitivnoj skupini, može se uočiti kako je kod ispitanika u kontrolnoj skupini zabilježeno 77 % onih sa sniženom vrijednošću, u odnosu na 47 % SHPT pozitivnih ispitanika (Tablica 11.).

S obzirom na referentne vrijednosti kolesterola (< 5,0 mmol/L), može se uočiti kako je kod kontrolne skupine 45 % onih sa povišenom vrijednošću kolesterola, u odnosu na 11 % ispitanika u pozitivnoj SHPT skupini (Tablica 11.).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitana je povezanost promatranih laboratorijskih pretraga sa PTH pokazateljem. Na cijelom uzorku vidljivo je da su povezanosti uočene kod kolesterola, triglicerida i hemoglobina, pri čemu je kolesterol najviše povezan sa trigliceridima (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,573$   $p = 0,01$ ), dok je jedina povezanost PTH pokazatelja zabilježena s kolesterolom (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,298$   $p = 0,040$ ), dakle radi se o negativnoj korelaciji. Nadalje, zabilježena je pozitivna povezanost triglicerida s hemoglobinom (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,374$   $p = 0,009$ ) (Tablica 12).

**Tablica 12.** Povezanost promatranih pokazatelja s obzirom na PTH

r (p)	CRP	kolesterol	trigliceridi	Hgb	PTH
Kolesterol	-0,126 (0,401)	-			
Trigliceridi	-0,163 (0,275)	<b>0,573</b> (0,01)	-		
Hemoglobin	-0,153 (0,300)	0,070 (0,638)	<b>0,374</b> (0,009)	-	
PTH	0,151 (0,306)	<b>-0,298</b> (0,040)	-0,102 (0,488)	0,103 (0,481)	-
Bikarbonati	0,050 (0,743)	-0,046 (0,768)	-0,091 (0,557)	0,051 (0,737)	0,123 (0,421)

**Tablica 13.** Prikaz laboratorijskih pretraga s obzirom na trajanje dijalize kod ispitanika

		Broj (%) ispitanika		p*
		Trajanje dijalize (mjeseci)		
		0 - 36	više od 36	
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5	2 (7,7)	2 (9,1)	>0,999
	> 5	24 (92,3)	20 (90,9)	
Ukupni kalcij (mmol/L)	< 2,25	21 (77,8)	11 (50,0)	0,066
	2,25 - 2,4	5 (18,5)	6 (27,3)	
	> 2,40	1 (3,7)	5 (22,7)	
Fosfor (mmol/L)	0,64 - 1,35	14 (51,9)	6 (27,3)	0,143
	> 1,35	13 (48,1)	16 (72,7)	
Urea (mmol/L)	> 8,3	27 (100,0)	22 (100,0)	-
Kreatinin (mmol/L)	M > 104 Ž > 90	27 (100,0)	22 (100,0)	-
Kolesterol (mmol/L)	< 5	18 (69,2)	15 (68,2)	>0,999
	> 5	8 (30,8)	7 (31,8)	
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7	13 (50,0)	8 (36,4)	0,393
	> 1,7	13 (50,0)	14 (63,6)	
Hemoglobin (g/L)	M < 130 Ž < 120	25 (96,2)	21 (95,5)	>0,999
	M 138-175 Ž 119-157	1 (3,8)	1 (4,5)	
	M < 48,4 Ž < 51,4	22 (84,6)	19 (86,4)	
	M 39,6 - 48,4 Ž 40,6 - 51,4	4 (15,4)	3 (13,6)	
Parathormon (pmol/L)	8,5 - 38,3	19 (70,4)	11 (50,0)	0,238
	> 38,3	8 (70,4)	11 (50,0)	
Standardni bikarbonati (mmol/L)	22 - 27	18 (75,0)	6 (28,6)	<b>0,003</b>
	> 27	6 (25,0)	15 (71,4)	
Osnovna bubrežna bolest	Hipertenzivna nefropatija	4 (16,0)	4 (19,0)	0,086
	Dijabetička nefropatija	11 (44,0)	4 (19,0)	
	Glomerulonefritis	0 (0,0)	4 (19,0)	
	Pijelonefritis	6 (24,0)	4 (19,0)	
	Policistoza	1 (4,0)	2 (9,5)	
	Vaskularna nefropatija	0 (0,0)	2 (9,5)	
	Nepoznato	3 (12,0)	1 (4,8)	
Ukupno		26 (100,0)	22 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test



Nema statističke značajnosti u vrijednostima praćenih laboratorijskih pretraga za ispitanike s obzirom na trajanje dijalize, osim za vrijednosti bikarbonata (Tablica 13.).

Pogleda li se razina statističke značajnosti prema praćenim komorbiditetima, može se uočiti kako razina signifikantnosti Fisherovog egzaktnog testa za dijabetes i hipertenziju nema značajan utjecaj na vrijednosti PTH (Tablica 14.).

**Tablica 14.** Podjela ispitanika prema praćenim komorbiditetima po skupinama

		Broj (%) ispitanika		p*
		PTH		
		Kontrolna skupina	SHPT skupina	
Dijabetes	Da	16 (53,3)	6 (31,6)	0,155
	Ne	14 (46,7)	13 (68,4)	
Ukupno		30 (100,0)	19 (100,0)	
Hipertenzija	Da	24 (80,0)	14 (73,7)	0,729
	Ne	6 (20,0)	5 (26,3)	
Ukupno		30 (100,0)	19 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test; PTH – parathormon; SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam

## 6. RASPRAVA

Provedeno presječno istraživanje obuhvatilo je 49 bolesnika oboljelih od kronične bubrežne bolesti liječenih hemodijalizom na Odjelu za hemodijalizu Opće županijske bolnice Pakrac i bolnice hrvatskih veterana u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine, s ciljem analiziranja čimbenika rizika povezanih sa sekundarnim hiperparatireoidizmom kao teškom i progresivnom komplikacijom kronične bubrežne bolesti. Ispitanici su dodatno podijeljeni u dvije skupine: SHPT skupinu u koju spadaju ispitanici s vrijednošću PTH iznad 38,3 pmol/L i kontrolnu skupinu u kojoj ispitanici imaju vrijednost PTH unutar preporučenih vrijednosti. Osim dobro poznatih čimbenika rizika za razvoj SHPT-a, kao što je poremećen metabolizam kalcija i fosfora, u obzir smo uzeli dodatne čimbenike rizika: anemiju, acidozu, komorbiditete kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, te upalu. U istraživanje su bile uključene sljedeće laboratorijske pretrage: kalcij, fosfor, urea, kreatinin, PTH, hemoglobin, kolesterol, trigliceridi, albumin, CRP i bikarbonati mjereni u ispitivanom razdoblju.

Prosječno trajanje hemodijalize kod naših ispitanika iznosi 34 mjeseca, što odgovara podacima Društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora (58) iz 2001. godine koji kažu da je u Hrvatskoj prosječna dužina trajanja dijalize 3 godine. Većina ispitanika je muškog spola (61 %). Nema značajne razlike u raspodjeli spolova između ispitivanih skupina. Prema podacima Društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (58) iz 2014. godine, pri započinjanju nadomjesne bubrežne funkcije radi konačnog zatajenja bubrega, u Hrvatskoj je redovito više muškaraca, a odnos muškog i ženskog spola među incidentnim bolesnicima je približno 3:2.

Prosječna dob naših ispitanika je 72 godine, tako da je 47 % ispitanika u rasponu od 40 do 70 godina, a 53 % ispitanika od 71 do 91 godine, dakle većina ispitanika je starije životne dobi. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (58) iz 2014. godine, u Hrvatskoj više od polovine bolesnika (55 %) koji započinju s nadomještanjem bubrežne funkcije ima 65 i više godina. Medijan dobi incidentnih bolesnika ne povećava se od 2005. godine. Žene započinju s NBF (nadomještanje bubrežne funkcije) pet godina kasnije nego muškarci (medijan dobi žena je 70 godina, muškaraca 65 godina).

Statistička analiza pokazala je da je najčešća osnovna bubrežna bolest naših ispitanika dijabetička nefropatija (33 %), što se podudara s podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (58) iz 2014. godine koji kažu da je u 29 % bolesnika dijabetes uzrok konačnog bubrežnog zatajenja. Na drugom mjestu po učestalosti osnovne bubrežne bolesti u naših ispitanika je pijelonefritis (22 %), dok je prema Hrvatskom registru nadomještanja bubrežne funkcije (58) pijelonefritis bio uzrok bubrežne insuficijencije u 16 % u bolesnika koji su počeli liječenje hemodijalizom tijekom 2000. godine. Treći najčešći uzrok bubrežne bolesti ispitanika je hipertenzija sa 17 % učestalosti. Prema dosadašnjim podacima, kad se isključe drugi oblici vaskularnih bolesti bubrega, esencijalna benigna hipertenzija osnovna je bolest u 16 % zatajenja bubrega (59). Tozawa i suradnici (60) su 2003.g. proveli studiju na gotovo 100.000 ispitanika u Japanu praćenih gotovo 17 godina u kojoj su utvrdili da je učestalost konačnog zatajenja bubrega proporcionalna visini hipertenzije na početku ispitivanja, odnosno da je hipertenzija neovisan čimbenik rizika za nastanak konačnog zatajenja bubrega (61). Osnovne bubrežne bolesti nisu imale značajan učinak na vrijednosti PTH ( $p = 0,580$ ) kod naših ispitanika. Distribucija bolesti naših ispitanika bila je slična u kontrolnoj i SHPT skupini. Analizirajući statističke rezultate promatranih laboratorijskih pretraga s obzirom na spol naših ispitanika, nisu nađene značajne razlike među spolovima, dok je analiza pretraga prema dobi pokazala statistički značajnu razliku samo u vrijednosti triglicerida, pri čemu u mlađoj dobnoj skupini (40 – 70 godina) 73 % ispitanika ima povišene vrijednosti triglicerida, dok su vrijednosti tog parametra povišene kod 42 % ispitanika u starijoj dobnoj skupini (71 – 91 godina). To je moguće objasniti manjim energetske unosom, odnosno slabijom prehranom u starije populacije bolesnika. Analiza laboratorijskih pretraga s obzirom na trajanje dijalize pokazala je značajnu statističku razliku samo za vrijednosti bikarbonata, pri čemu 71 % naših ispitanika koji su duže vremena na dijalizi (u odnosu na 25 % onih koji su kraći period dijalizirani) ima povišene vrijednosti bikarbonata. Takav rezultat može se objasniti korištenjem bikarbonatnih pufera u dijaliznoj otopini kroz duže vrijeme.

Drúekeova (62) studija kaže da, ovisno o stupnju KBB-a, SHPT nalazimo u 20 – 80 % bolesnika. Slično tome, studija Andressa i suradnika (63) govori da će 40 % bolesnika sa stupnjem 3 KBB-a i 80 % bolesnika sa stupnjem 4 KBB-a razviti SHPT. U našem istraživanju 39 % bolesnika s KBB-om činilo je SHPT skupinu, što je manje od očekivanog. Velika studija Ganeshia i sur. (64) istraživala je, između ostalog, uzročno – posljedičnu vezu između vrijednosti PTH i smrtnosti od specifičnog uzroka u bolesnika na hemodijalizi. U

Ganeshovu studiju je bilo uključeno 6.634 dijaliziranih bolesnika i utvrđeno je da su povišene vrijednosti PTH bile povezane s iznenadnom smrću, ali samo u bolesnika s PTH većim od 495 pg/mL. U studiji Blocka i sur. (31) iz 2004. veći rizik od smrtnosti odnosio se na vrijednosti PTH od 900 pg/mL ili više. Za razliku od prethodne dvije studije, u našoj studiji nismo mogli naći poveznicu između povećanog rizika od smrtnosti i vrijednosti PTH, s obzirom da su nam bili nedostatni podatci o uzrocima smrti naših ispitanika. Vrijednosti PTH u serumu se mogu mijenjati, pa bi mjere liječenja trebale biti usmjerene na smanjenje razina tog hormona u dijaliziranih bolesnika kako bi se poboljšalo preživljavanje, uz kontrolu vrijednosti kalcija i fosfora. Tu se misli na zasada pristupačnu terapiju kalcitriolom, vezivačima fosfora i kalcimimeticima. Velik udio naših ispitanika u kontrolnoj skupini (61 %) ukazuje na djelotvornu kliničku kontrolu SHPT-a u takvih ispitanika.

Serumski kalcij važan je čimbenik koji utječe na razinu PTH (65). Kod 22 % naših ispitanika razina kalcija je u referentnom intervalu, dok 65 % njih ima sniženu razinu tog elektrolita. Iako je hipokalcijemija uz hiperfosfatemiju i povišene razine PTH glavna značajka SHPT-a u KBB-u, u našem ispitivanju povezanosti razine kalcija s vrijednostima PTH, hipokalcijemiju ima 77 % ispitanika u kontrolnoj skupini, dok je taj postotak značajno manji u ispitanika u SHPT skupini i iznosi 48 %. Odgovor na ovo pitanje traži detaljniju analizu, ali moguće objašnjenje leži u tome da su bolesnici s povišenim vrijednostima PTH na medikamentnoj terapiji kalcitriolom, koji uzrokuje povećanu apsorpciju kalcija u crijevima i mobilizaciju kalcija iz kosti. U velikoj američkoj studiji Liuija i sur. koja je u osmogodišnjem razoblju pratila vrijednosti kalcija, fosfora, PTH i alkalne fosfataze kod 106.760 dijaliziranih bolesnika nađena je ista korelacija kalcija i PTH uz isto objašnjenje (66). Povišene vrijednosti kalcija u našoj studiji ima 12 % ispitanika, što ukazuje na rizik od kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva. Povišene vrijednosti mogu biti posljedica povećanog unosa kalcija, uzimanja vezivača fosfora ili povišene koncentracije kalcija u dijalizatu. U bolesnika s hiperkalcijemijom i hiperfosfatemijom u terapiju se može uvesti sevelamer hidroklorid koji je nealuminijски i nekalcijски vezivač fosfora.

Vrijednosti fosfora su u 41 % naših ispitanika u referentnom rasponu, dakle pod dobrom su kliničkom kontrolom, dok je njih 59 % u hiperfosfatemiji. Epidemiološke studije pokazale su povezanost hiperfosfatemije i ubrzanog pogoršanja bubrežne funkcije (67), a isto tako je neosporno da je zadržavanje fosfora jedan od najvažnijih čimbenika u patogenezi SHPT-a, odnosno renalnoj osteodistrofiji (30). U već spomenutoj studiji Ganesha i sur. zaključeno je

da se dijaliziranim bolesnicima s vrijednostima fosfora  $> 6,5$  mg/dL u odnosu na one sa vrijednostima od  $2,4 - 6,5$  mg/dL relativni rizik od iznenadne smrti povećava za 20 %. Isto tako, relativni rizik smrti radi nepoznatog uzroka bila je u istoj studiji 25 % veća u bolesnika s vrijednostima serumskog fosfora  $> 6,5$  mg/dL u usporedbi s referentnom skupinom. Iako u našem istraživanju nije nađena statistički značajna poveznica između vrijednosti PTH i razine fosfata, vidi se prisutnost hiperfosfatemije u SHPT pozitivnoj skupini kod 68 % ispitanika. Korekcija fosfora može se postići uzimanjem vezivača fosfora i prikladnom dijetom, što uvelike ovisi o educiranosti i discipliniranosti ispitanika.

Prethodna izvješća sugeriraju da je, osim proteinurije i hipertenzije, hiperlipidemija treći važan čimbenik rizika za KBB (68). U naših ispitanika 69 % njih ima vrijednosti kolesterola  $< 5$  mmol/L, dakle unutar preporučenih vrijednosti. Međutim, analizom povezanosti kolesterola i PTH, nađeno je da 90 % ispitanika u SHPT skupini ima kolesterol unutar preporučenih vrijednosti, dok je u kontrolnoj skupini značajno manje takvih ispitanika, točnije 55 %, odnosno ove dvije pretrage su u negativnoj korelaciji. Već je dokazano da bolesnici na dijalizi s normalnim ili sniženim vrijednostima kolesterola imaju veći rizik od smrtnosti (Kes-Bašić) (38). Mogućnost takve paradoksalne povezanosti leži u težini osnovne bolesti, pothranjenosti bolesnika te znakovima kronične upale (69). U prospektivnoj studiji Liuija i sur. (70) na 823 dijalizirana bolesnika nađena je povezanost nižih vrijednosti kolesterola s pothranjenosti i upalom, što se također može iščitati iz rezultata kod naših ispitanika obzirom da su vrijednosti CRP-a povišene kod 92 % ispitanika, dok su vrijednosti albumina snižene u 85 % ispitanika. Isto tako, kod odsustva kronične upale ispitanici u Liuijevoj studiji imali su povišen ukupni kolesterol, a time i povišen rizik za kardiovaskularne bolesti (70).

Kod 44 % naših ispitanika trigliceridi su unutar preporučenih vrijednosti u odnosu na njih 56 % s vrijednostima iznad preporučenih. Nije nađena značajna statistička povezanost između triglicerida i PTH u naših ispitanika, iako je u retrospektivnoj longitudinalnoj studiji Sonmeza i sur. (71) u koju je bilo uključeno 197 ispitanika s različitim stupnjevima KBB-a utvrđeno da su u ispitanika s vrijednostima omjera triglicerida (TG) i HDL-a (engl. *High density lipoprotein*) iznad vrijednosti medijana nađene znatno više razine PTH i fosfora. Nadalje, ista studija pokazuje i da povišeni omjer TG/HDL predviđa slab ishod KV bolesti kod ispitanika s KBB-om. Budući da je jednostavan, jeftin i reproducibilan čimbenik rizika

za KV bolesti, omjer TG/HDL može se pojaviti kao novi i pouzdani pokazatelj među mnogim dobro utvrđenim markerima rizika od KV bolesti u KBB-u.

U našoj studiji ne postoji statistički značajna povezanost između vrijednosti CRP-a i albumina s PTH, međutim, kako je već spomenuto, čak 92 % naših ispitanika ima CRP iznad referentnih vrijednosti, te prosječne niske vrijednosti albumina (85 % ispitanika ima vrijednosti albumina ispod donje granice). Takav nalaz potvrđuje stanje kronične upale i malnutricije kod većine ispitanika. Prema studiji Menona i suradnika (51), ta dva stanja u kombinaciji predstavljaju neovisne čimbenike rizika za sve uzroke smrtnosti.

Anemija je neovisni čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s KBB-om (72). U našoj studiji, 96 % ispitanika ima vrijednosti hemoglobina ispod referentnih vrijednosti, međutim nije nađena statistički značajna razlika između vrijednosti hemoglobina i PTH. Liječenje anemije na Odjelu za hemodijalizu naše bolnice provodi se prema smjernicama Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) prema kojima se dijaliziranim bolesnicima preporučuje održavanje razine hemoglobina između 100 i 120 g/L (73). Također se savjetuje oprez kod primjene lijekova za stimuliranje eritropoeze u visokorizičnoj populaciji (periferna arterijska bolest, moždani udar, asimptomatska ishemijska bolest srca, maligna bolest). U tih bolesnika preporuča se približavanje donjoj granici preporučene razine hemoglobina (100 – 120 g/L).

Studija Disthabanchonga i sur. (74) koja je rađena na kulturama stanica UMR 106-101 sličnim osteoblastima pokazala je da metabolička acidoza potiče odgovor na PTH u stanicama sličnima osteoblastu, što je posredovano povećanjem razine ekspresije mRNA PTH / PTHrP receptora, a što dovodi do pojačanog učinka PTH na kosti, odnosno uzrokuje pojačanu resorpciju kosti. U našoj studiji većina ispitanika je pod dobrom kliničkom kontrolom acidoze (53 % ispitanika ima bikarbonate unutar referentnih vrijednosti), dok ostatak ima povišene vrijednosti bikarbonata, odnosno nalazi se u metaboličkoj alkalozii (bikarbonati iznad 27 mmol/L). U studiji Raphaela i sur. (75) nije utvrđeno da je smrtnost povećana u osoba s koncentracijom bikarbonata u serumu od 22 do 30 mmol/L, iako je bila veća kada je koncentracija bikarbonata u serumu bila > 32 mmol/L. Nadalje, u analizi studije Dobre i sur. (76), koncentracije bikarbonata u serumu > 26 mmol/L bile su povezane s povećanim rizikom od zatajenja srca i smrti kada su uzeti u obzir markeri upale, uporabe lijekova i funkcija bubrega. Podatci o uzrocima smrti naših ispitanika bili su nedostatni. Obje

studije upućuju na to da bi optimalna koncentracija bikarbonata u serumu mogla biti između 22 i 26 mmol/L. Prekoračenje ciljane koncentracije bikarbonata u serumu moglo bi utjecati na klinički ishod. Potrebne su daljnje opsežne studije za određivanje optimalne koncentracije bikarbonata u serumu (77).

Vrijednosti ureje i kreatinina povišene su kod svih ispitanika u našoj studiji, što odgovara završnom stupnju kronične bubrežne bolesti.

Ova studija analizirala je višestruke čimbenike rizika koji utječu na pojavu i razvoj SHPT-a, a isto tako, visoke vrijednosti PTH čimbenik su rizika za razvoj dotičnih patofizioloških procesa. Međutim, ova presječna studija imala je određena ograničenja. Odabrani bolesnici imali su različite komorbiditete, što može utjecati na rezultate analize. Veličina uzorka je relativno mala, što može imati utjecaj na korelacijske analize. Osim toga, u dostupnim povijestima bolesti nedostatni su podaci o prehranbenim i ostalim životnim navikama bolesnika, te njihovoj discipliniranosti pri uzimanju medikamentne terapije.

U ovoj studiji nađene su povezanosti PTH s vrijednostima kolesterola (negativna korelacija) i kalcija (pozitivna korelacija), međutim iz vrijednosti ostalih promatranih pretraga (CRP-a, albumina, hemoglobina, bikarbonata, ureje, kreatinina i fosfora) vidljivo je da vrijednosti određenih pretraga kod nekih ispitanika odstupaju od preporučenih smjernica za dijalizirane bolesnike, iako nije uočena statistička značajnost između dvije ispitivane skupine. Većina ispitanika je pod dobrom kliničkom kontrolom PTH (61 %), ali još uvijek je 65 % naših ispitanika u hipokalcijemiji i 59 % u hiperfosfatemiji, koji su glavni čimbenici rizika za SHPT. Anemija, koja se unatoč liječenju prema preporukama HDNDT-a, nalazi kod 96 % naših ispitanika, još uvijek predstavlja izazov za kliničare. Albumin kao neovisni čimbenik nepovoljnog ishoda u bolesnika na hemodijalizi (78) i jedan od osnovnih pokazatelja pothranjenosti, snižen je kod 85 % ispitanika, dok se u stanju kronične upale, sudeći prema povišenim vrijednostima CRP-a, nalazi 92 % ispitanika.

## 7. ZAKLJUČAK

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

- Vrijednosti kolesterola su niže u SHPT pozitivnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu.
- PTH i kolesterol su u negativnoj korelaciji.
- Vrijednosti kalcija su niže u kontrolnoj u odnosu na SHPT pozitivnu skupinu.
- Većina ispitanika ima vrijednosti PTH unutar preporučenih vrijednosti prema NKF K/DOQI smjericama, što ukazuje na dobru kliničku kontrolu SHPT-a.
- Uočeno je da je većina naših ispitanika u hipokalcijemiji i hiperfosfatemiji, koji su glavni čimbenici rizika za SHPT. Isto tako, većina ispitanika je u stanju pothranjenosti, anemije i upale.
- Nije uočena povezanost spola s promatranim laboratorijskim pretragama.
- Ispitanici starije dobne skupine imaju niže vrijednosti triglicerida.
- Trajanje dijalize imalo je utjecaja na vrijednosti bikarbonata tako da su ispitanici koji su duži period dijalizirani imali povišene vrijednosti bikarbonata.



## 8. SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja veliki javnozdravstveni problem u svijetu, a sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) je jedna od najčešćih komplikacija KBB-a.

**Cilj istraživanja:** Utvrditi čimbenike rizika povezane sa SHPT-om u dijaliziranih bolesnika s KBB-om liječenih hemodijalizom u razdoblju 2015. - 2017. godine.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključene osobe oba spola, dobi  $\geq 18$  godina u završnom stupnju KBB-a, liječene hemodijalizom u Općoj županijskoj bolnici Pakrac i bolnici hrvatskih veterana. Podaci o ispitanicima i laboratorijskim vrijednostima prikupljani su iz povijesti bolesti uz odobrenje Etičkog povjerenstva Bolnice. Kao programska potpora u provedbi istraživanja korišten je programski paket paketom SPSS (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, SAD).

**Rezultati:** Prikupljene su i analizirane laboratorijske pretrage PTH, CRP, urea, kreatinin, hemoglobin, albumini, kolesterol, trigliceridi, kalcij, fosfor i bikarbonati za 49 ispitanika, od čega 19 žena i 30 muškaraca, najviše u dobnoj skupini 71-91 godine (51 %). Nađena je negativna korelacija između vrijednosti PTH i kolesterola, te pozitivna korelacija između vrijednosti PTH i kalcija. CRP iznad normalnih vrijednosti ima 92 % ispitanika, albumin je snižen kod 85 % ispitanika, dok je 96 % ispitanika u anemiji.

**Zaključak:** Analizom višestrukih čimbenika rizika za razvoj SHPT-a u dijaliziranih bolesnika nađena je statistički značajna poveznica između vrijednosti PTH s kolesterolom i kalcijem. Iako je većina ispitanika pod dobrom kontrolom PTH, većina ih je u hipokalcijemiji i hiperfosfatemiji, te ih karakteriziraju stanje kronične upale i pothranjenosti te anemija.

**Ključne riječi:** hemodijaliza; KBB, kronična bubrežna bolest; PTH, parathormon; SHPT, sekundarni hiperparatireoidizam

## 9. SUMMARY

### **Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on dialysis**

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health concern in the world, and secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the most common complications of CKD.

**Aim:** The aim was to establish the risk factors related to SHPT in dialysed patients with CKD, treated with haemodialysis in the period from 2015 to 2017.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Subjects and methods:** The research included both sexes, aged  $\geq 18$  years, in the end stage of renal disease, treated with haemodialysis in the General Municipal Hospital Pakrac and the Hospital of Croatian Veterans. Data on subjects and laboratory values was collected from the medical history, following the approval of the Ethics Committee of the Hospital. Software SPSS was used as programme support for carrying out the study (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

**Results:** The following laboratory parameters were collected and analysed: PTH, CRP, urea, creatinine, haemoglobin, albumins, cholesterol, triglycerides, calcium, phosphorus and bicarbonates for 49 subjects, of which 19 females and 30 males, mostly of the age group 71-91 years (51 %). Negative correlation was found between the values of PTH and cholesterol, while positive correlation was found between the values of PTH and calcium. 92 % of subjects had higher CRP than normal reference range, albumin was lowered in 85 % of subjects, whereas 96 % of subjects had anaemia.

**Conclusion:** The analysis of multiple risk factors for the development of SHPT in dialysed patients showed a statistically significant correlation between the values of PTH and cholesterol and calcium. Even though most of the subjects were under good PTH control, most of them had hypocalcaemia or hyperphosphatemia, and were characterised by chronic inflammation, malnutrition and anaemia.

**Keywords:** haemodialysis; CKD, chronic kidney disease; PTH, parathormone; SHPT, secondary hyperparathyroidism

## 10. LITERATURA

1. Rački S. Suvremeni pristup kroničnoj bubrežnoj bolesti - 45 godina riječkog iskustva. *Medicina fluminensis*. 2010;46(4):344-355.
2. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić Čunko V. Priručnik za kronične bubrežne bolesnike i one koji bi to mogli postati: Kronična bolest bubrega. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2011.
3. Fuček M. Pouzdanost različitih jednadžbi procjene glomerularne filtracije u klasifikaciji stadija endemske nefropatije (doktorski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko biokemijski fakultet; 2018.
4. Owen WF Jr. Patterns of care for patients with chronic kidney disease in the United States: dying for improvement. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):76-80.
5. Čuljak Ž. Učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom i povezanost s nutritivnim statusom (diplomski rad). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2017.
6. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:1-7.
7. United States Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. *MEDICUS* 2007;16(2):219-225.
8. ERA-EDTA Registry. *ERA-EDTA Registry 2003 Annual Report*. *MEDICUS* 2007;16(2):219-225..
9. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Surg*. 2006;43(3):460-6.
10. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in kidney disease*. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1–201.
11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Inter*. 2013;3:1-150.
12. Devčić B. Transplantacija bubrega kao najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije – prikaz slučaja. *Sestrinski glasnik*. 2013;18(3):245-9.

13. Cybermed. Što je dijaliza? Dostupno na adresi:  
[https://www.cybermed.hr/centri\\_a\\_z/dijaliza/sto\\_je\\_dijaliza](https://www.cybermed.hr/centri_a_z/dijaliza/sto_je_dijaliza). Datum pristupa:  
05.03.2019.
14. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić Čunko V. Priručnik za kronične bubrežne bolesnike:  
Trajno nadomještanje bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko  
društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2011.
15. Bleyer A. Indications for initiation of dialysis in chronic kidney disease. Dostupno na  
adresu: <https://www.uptodate.com/contents/indications-for-initiation-of-dialysis-in-chronic-kidney-disease> Datum pristupa: 04.04.2019.
16. Misjak M, Pavlović D, Petrić V, Tomić Brzac H. Dijagnostika i liječenje bolesti  
paratireoidnih žlijezda. Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“. Zagreb; 2005.
17. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism:  
Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc  
Nephrol.* 2011;6:913–921.
18. Melamed ME, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, i sur. Changes  
in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis  
patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7.
19. Laboš I. Bubrežna distrofija. Medicinska naklada Zagreb; 2004.
20. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, i sur. Prevalence  
of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with  
chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney  
Int.* 2007;71(1):31-8.
21. Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, Tanaka M. The kidney and bone metabolism:  
Nephrologists' point of view. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:434–438.
22. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog  
zboru. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja mineralno-koštanog  
metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. 2016. Dostupno na adresi:  
<https://www.hdndt.org/doc/smjernice-CKD-MBD.pdf>. Datum pristupa: 02.02.2019.
23. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and  
treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:574–581.
24. Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina  
fluminensis.* 2010;46(4):463-470.
25. Moe SM. Current issues in the management of secondary hyperparathyroidism  
and bone disease. *Perit Dial Int.* 2001;21(Suppl 3):241-46.

26. Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther.* 1997;4(3):185-93.
27. Moe S, Drücke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, i sur. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69: 1945–53.
28. Martin KJ, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1430-36.
29. Wei Y, Lin J, Yang F, Li X, Hou Y, Lu R, i sur. Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med.* 2016;12(2):1206–1212.
30. Pavlović D, Katičić D, Josipović J. Kronična bubrežna bolest - poremećaj metabolizma minerala i kosti: Zašto i kako kontrolirati fosfor. *Acta Med Croat.* 2012;66:64–7.
31. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2018.
32. Massry SG. Sequence of Cellular Events in Pancreatic Islets Leading to Impaired Insulin Secretion in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):92-9.
33. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, García-Sánchez F, Maciá-Botejara E, Ramiro-Lozano JM, Masero-Carretero A i sur. Secondary hyperparathyroidism prevalence and profile, between diabetic and non-diabetic patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease attended in internal medicine wards. MiPTH study. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):16-21.
34. Josipović J, Katičić D, Pavlović D. Povezanost dobi i arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi *Acta Med Croatica.* 2012;66:165-171.
35. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, i sur. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction cardiovascular disease Dependent or independent risk factors? *Am Heart J.* 2011;162:331–339.
36. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, i sur. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:20120-1025.

37. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom. *Biomedicinska istraživanja*. 2011;2(1):51-61.
38. Kes P, Bašić-Kes V, Furić-Čunko V, Mesar I, Bašić-Jukić N. Dislipidemija i moždani udar u kroničnih bubrežnih bolesnika. *Acta med Croatica*. 2014;68:141-149.
39. Zubovic SV, Kristic S, Prevljak S, Pasic IS. Chronic Kidney Disease and Lipid Disorders. *Med Arch*. 2016;70(3):191-2.
40. Adamczak M, Masajtis Zagajewska A, Mazanowska O, Madziarska K, Stompór T, Więcek A. Diagnosis and Treatment of Metabolic Acidosis in Patients with Chronic Kidney Disease – Position Statement of the Working Group of the Polish Society of Nephrology. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(3):959-969.
41. Kovesdy CP: Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3056-3062.
42. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9(4):369-379.
43. Bushinsky DA, Nilsson EL. Additive effects of acidosis and parathyroid hormone on mouse osteoblastic and osteoclastic function. *Am J Physiol*. 1995;269:1364-1370.
44. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;95:21-27.
45. Ureña P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, i sur. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. *Nephron*. 1991;59:384-393.
46. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1141-1152.
47. Strutz F, Zeisberg M. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2992-2998.
48. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, i sur. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):823-34.
49. Fujita Y, Inoue S, Kuki A. Excessive level of parathyroid hormone may induce the reduction of recombinant human erythropoietin effect on renal anemia. *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1995;21(1-3):50-54.
50. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA, Eckardt KU, Kewalramani R, Levey AS i sur. C-Reactive Protein and Risk of ESRD: Results From the Trial to Reduce

- Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):873-881.
51. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, i sur. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):766–72.
52. Bašić – Marković N, Šutić I, Popović B, Marković R, Vučak J. Osobitosti prehrane bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica.* 2016;70:275-281.
53. Vukmanović A. Metode za procjenu proteinsko - energetske malnutricije kod pacijenata na hemodijalizi (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološki fakultet; 2017.
54. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864-81.
55. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
56. National Institute of Standards & Technology. Certificate of analysis. Gaithersburg, MD 20899 2014. Dostupno na adresi: <https://www.bipm.org/utls/en/pdf/JCTLM-SRM967-COA.pdf>. Datum pristupa: 09.04.2019.
57. Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih biokemičara; 2004. Dostupno na adresi: <http://www.hkmb.hr/> 2005. Datum pristupa: 02.03.2019.
58. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Izvještaj za 2014. godinu. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/registar/hrvatski-registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije.html>. Datum pristupa: 04.04.2019.
59. Čala S. Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija. *MEDICUS.* 2007;16(2):219-225.
60. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension.* 2003;41(6):1341-5.
61. Plivamed.net. Arterijska hipertenzija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Dostupno na adresi: <http://www.plivamed.net/aktualno/članak/9608/Arterijska-hipertenzija-u-bolesnika-s-kroničnom-bubrežnom-bolesti>. Datum pristupa: 04.04.2019.

62. Drücke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1141-1152.
63. Andress DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract.* 2008;14:18-27.
64. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca × PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2131-2138.
65. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74:276-288.
66. Li J. Correlates of parathyroid hormone concentration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1516–1525.
67. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food-a health risk. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(4):49-55.
68. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2006-2016.
69. Dijaliza.hr. Bubrežna bolest i kardiovaskularni rizik. Dostupno na stranici: [http://www.ulika.net/dijaliza/medicina\\_d.html](http://www.ulika.net/dijaliza/medicina_d.html). Datum pristupa:30.03.2019.
70. Liu Y, MD , Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, i sur. Association Between Cholesterol Level and Mortality in Dialysis Patients Role of Inflammation and Malnutrition. *JAMA.* 2004;291(4):451-459.
71. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Unal HU, Gok M, Cetinkaya H, i sur. The role of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Lipids Health Dis.* 2015;14: 29.
72. Bukmir L, Fišić M, Diminić-Lisica I, Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti *Acta Med Croatica.* 2016;70:217-224.
73. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Ljutić D, Lovčić V, Prkačin I, i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERPB. *Acta Med Croatica.* 2014;68:215-221.



74. Disthabanchong S, Martin KJ, McConkey CL, Gonzales EA : Metabolic acidosis up – regulates PTH/PTH rP receptor sin UMR 106-01osteoblast-like cells. *Kidney Int.* 2002;62:1171-7.
75. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung K, Beddhu, S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1207–1213.
76. Dobre M, Yang W, Pan Q, Appel L, Bellovich K, Chen J i sur. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:1–10.
77. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):307-17.
78. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63: 793-808.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Ivana Sudar

Adresa: Trg dr. Franje Tuđmana 1, 34550 Pakrac

Adresa elektroničke pošte: [ivanasudar30@gmail.com](mailto:ivanasudar30@gmail.com)

### ŠKOLOVANJE:

2016. – trenutno: Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,  
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku.

2000.-2003. Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike, Zdravstveno veleučilište Zagreb.

1994.-1998. Opća gimnazija Pakrac.