

# Bioimpedancija i razina serumskog N-terminalnog pro-B-tip natriuretskog peptida(NT-proBNP) u određivanju suhe tjelesne mase i kronične upale u bolesnika na kroničnom programu hemodijalize

---

Šamija, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:783746>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Marin Šamija**

**BIOIMPENDANCIJA I RAZINA  
SERUMSKOG N-TERMINALNOG PRO-B-  
TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA (NT-  
proBNP) U ODREĐIVANJU SUHE  
TJELESNE MASE I KRONIČNE UPALE U  
BOLESNIKA NA KRONIČNOM  
PROGRAMU HEMODIJALIZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Marin Šamija**

**BIOIMPENDANCIJA I RAZINA  
SERUMSKOG N-TERMINALNOG PRO-B-  
TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA (NT-  
proBNP) U ODREĐIVANJU SUHE  
TJELESNE MASE I KRONIČNE UPALE U  
BOLESNIKA NA KRONIČNOM  
PROGRAMU HEMODIJALIZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jerko Barbić, dr. med.

Diplomski rad ima 38 stranica i 11 tablica.

## **PREDGOVOR**

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svome mentoru, prof.dr.sc. Jerku Barbiću, dr. med., na stručnim savjetima, strpljenju i pomoći pri pisanju diplomskoga rada.

Neizmjereno hvala i mojoj obitelji na neiscrpnom strpljenju, podršci i ljubavi koju su mi pružali tijekom studija. Zahvaljujem i svim dragim prijateljima koji su bili podrška i s kojima sam proživio sretne trenutke tijekom studiranja.

## SADRŽAJ:

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. KRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA .....               | 1  |
| 1.1.1. Definicija, epidemiologija i etiologija.....        | 1  |
| 1.1.2. Klinička slika i komplikacije.....                  | 2  |
| 1.2. HEMODIJALIZA .....                                    | 3  |
| 1.3. KRONIČNA UPALA U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI .....      | 5  |
| 1.4. VIŠAK TJELESNE VODE U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI ..... | 6  |
| 2. CILJEVI.....  | 9  |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                               | 10 |
| 3.1. Ustroj studije .....                                  | 10 |
| 3.2. Ispitanici .....                                      | 10 |
| 3.3. Metode .....  | 10 |
| 3.4. Statističke metode.....                               | 11 |
| 4. REZULTATI.....  | 12 |
| 5. RASPRAVA .....  | 19 |
| 6. ZAKLJUČAK .....   | 24 |
| 7. SAŽETAK .....   | 25 |
| 8. SUMMARY .....   | 26 |
| 9. LITERATURA .....  | 27 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 38 |

## **POPIS KRATICA**

**KBB** – Kronična bubrežna bolest

**KBI** – Kronična bubrežna insuficijencija

**ESRD** – Terminalni stadij bubrežne bolesti (engl. *End stage renal disease*)

**GF** – Glomerularna filtracija

**HD** – Hemodijaliza

**AVF** – Arteriovenska fistula

**BMI** – Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

**OH** – Višak tjelesne vode (engl. *Overhydration*)

**OHI** – Indeks viška tjelesne vode (engl. *Overhydration index*)

**LT** – Mišićno tkivo (engl. *Lean tissue*)

**FT** – Masno tkivo (engl. *Fat tissue*)

**ECLIA** – engl. *Electrochemiluminescence immunoassay*

**CRP** – C-reaktivni protein

**GPI** – Glasgow prognostički indeks (engl. *Glasgow prognostic index*)

**IL-1** – Interleukin 1

**TNF- $\alpha$**  – Alfa faktor tumorske nekroze (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

**hsCRP** – Visoko osjetljivi C-reaktivni protein

**BIS** – Bioimpedancijska spektroskopija

**MF-BIS** – Multifrekventna bioimpedancijska spektroskopija

**NT-proBNP** – N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid

**LTM** – Masa mišićnog tkiva (engl. *Lean tissue mass*)

**FTM** – Masa masnog tkiva (engl. *Fat tissue mass*)

**CVI** – Cerebrovaskularni inzult

**IM** – Infarkt miokarda

**ECW** – Ekstracelularna tekućina (engl. *Extracellular water*)

**ICW** – Intracelularna tekućina (engl. *Intracellular water*)



## 1. UVOD

### 1.1 KRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA

#### 1.1.1 Definicija, epidemiologija i etiologija

Kronična bubrežna bolest (KBB) i njene posljedice jedan su od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Kronična bubrežna insuficijencija (KBI) klinički je sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem svih funkcija bubrega: ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije (1). Ono predstavlja oštećenje bubrežne funkcije praćeno smanjenjem glomerulske filtracije (GF) ispod  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  površine tijela tijekom najmanje tri mjeseca (2). Glavni kriteriji za određivanje pet stadija kronične bubrežne bolesti je veličina glomerularne filtracije. Prvi stadij karakterizira oštećenje bubrega s urednom ili povećanom GF pri čemu je glomerularna filtracija veća ili jednaka  $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . U drugom stadiju oštećenje bubrega je još uvijek najčešće asimptomatsko, a očituje se blagim smanjenjem glomerularne filtracije između  $89$  i  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . U trećem stadiju, s umjereno smanjenom GF između  $59$  i  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , dolazi do manifestne kliničke slike i laboratorijskih poremećaja u vidu azotemije. Četvrti stadij označava teško smanjenje GF na između  $29$  i  $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Daljnjim smanjenjem GF ispod  $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nastaje terminalno zatajenje funkcije bubrega (peti stadij) u kojem je bolesnikov život neodrživ bez nadomjesnog liječenja (1).

Incidencija kronične bubrežne insuficijencije je u stalnom porastu što je uzrokovano starenjem populacije, porastom incidencije šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, ali i sve učestalijom pretilošću te prekomjernim trošenjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (3). Procjenjuje se da 1 od 10 stanovnika u industrijski razvijenim zemljama ima kroničnu bolest bubrega, a taj je omjer još veći u osoba koje su starije od 65 godina (4).

Uzroci kronične bubrežne insuficijencije se razlikuju s obzirom na geografsku lokaciju s naglaskom na razvijenost pojedine države i dob bolesnika pri čemu je u starijoj dobi najčešći uzrok hipertenzivna nefropatija i opstruktivska uropatija (5). U slabije razvijenim zemljama češći uzroci su različite bolesti samog bubrega kao što su bakterijske infekcije, kamenci, parazitne bolesti i tuberkuloza dok je u razvijenim zemljama KBI posljedica prirodnog tijeka i/ili nepravodobnog liječenja sistemskih bolesti (5). U Republici Hrvatskoj najčešći uzrok završnog stadija kronične bolesti bubrega u 2012. godini bila je šećerna bolest (29 %), a slijede arterijska hipertenzija (21 %), kronični pijelonefritis (15 %), kronični glomerulonefritis

(11 %), policistična bolest bubrega (8 %), kronični intersticijski nefritis (2 %) i endemska nefropatija (1 %). Ostale bolesti zastupljene su u 11 % bolesnika, a uzroci bolesti nisu poznati u 2 % bolesnika s uremijom (6).

### **1.1.2 Klinička slika i komplikacije**

Klinički simptomi i komplikacije KBI nastaju kao posljedica progresivnog gubitka ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije bubrega. Komplikacije se mogu podijeliti na kardiovaskularne, hematološke, gastrointestinalne, neurološke, endokrinološke, imunološke i koštane, a posljedica su poremećaja ravnoteže tjelesnih tekućina, elektrolita, minerala i acidobaznog statusa te nakupljanja krajnjih produkata metabolizma.

U početnim stadijima (prvi i drugi) najčešće nema simptoma ili je prisutna klinička slika bolesti koja je dovela do KBI. Tada je dokaz za oštećenje bubrega vidljiv jedino u laboratorijskim nalazima s blagim povišenjem koncentracije ureje i kreatinina. U trećem stadiju dolazi do pojave manifestne kliničke slike s umorom, malaksalošću, gubitkom teka, slabljenjem intelektualnih funkcija i nikturijom kao prvim simptomima. Četvrti i peti stadij označava uznapredovalu insuficijenciju bubrega kada se javljaju neuromuskularne komplikacije poput grubih mišićnih trzaja, periferne neuropatije sa senzornim i motornim ispadima, mišićnih grčeva i konvulzija (obično u sklopu hipertenzivne ili metaboličke encefalopatije). Gotovo uvijek su prisutni anoreksija s gubitkom tjelesne mase te gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja. Koža može poprimiti žuto-smeđu boju uz izraženi pruritus zbog odlaganja kalcijevih soli. Karakterističan je i amonijakalni zadah kod uremičara, a česta su i krvarenja iz probavnog sustava zbog visoke koncentracije gastrina (1).

Najvažnije kardiovaskularne komplikacije uključuju akceleriranu aterosklerozu s posljedičnom okluzivnom bolesti koronarnih, cerebralnih i perifernih krvnih žila i arterijsku hipertenziju. Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti bolesnika na kroničnom programu hemodijalize (7). Posebno je bitna arterijska hipertenzija koja može biti uzrok, ali i posljedica KBI. Prevalencija arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi iznosi od 50 % do 85 %, a postdijalizna arterijska hipertenzija ukazuje na povećani kardiovaskularni rizik (8, 9).

Najvažnija hematološka komplikacija je normokromna normocitna anemija koja je primarno uzrokovana endokrinološkom disfunkcijom u vidu smanjene sinteze eritropoetina, a ostali faktori uključuju smanjenu apsorpciju željeza, smanjeni vijek eritrocita, deficit folata i

vitamina B12. Počinje se razvijati pred kraj trećeg stadija bolesti, a pri početku hemodijalize prisutna je kod velike većine bolesnika (10).

Koštane komplikacije se očituju u vidu renalne osteodistrofije, bolesti koju karakterizira ubrzana remodelacija kosti kao posljedica smanjene sinteze aktivnog metabolita vitamina D u bubrezima i sekundarnog hiperparatireoidizma zbog hiperfosfatemije (10). Renalna osteodistrofija se ponajprije očituje frakturama koje su dva puta češće nego u zdravoj populaciji ali i metastatskim kalcifikacijama koje mogu zahvatiti stijenke krvnih žila i tako dodatno povisiti kardiovaskularni rizik (11).

## **1.2. HEMODIJALIZA**

Hemodijaliza je jedna od metoda nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije, uz peritonejsku dijalizu i transplantaciju bubrega. To je postupak kojim se iz krvi bolesnika odstranjuju toksični produkti metabolizma, višak tjelesne vode i elektrolita te korigira acidobazni status. Tim postupkom nadomješta se samo ekskrecijska funkcija bubrega dok endokrina i metabolička ostaju nedostatne.

Indikacije za nadomještanje bubrežne funkcije su: smanjenje glomerularne filtracije ispod 15 mL/min, hipervolemija, plućni edem, hiperkalemija ( $> 6,0$  mmol/L), metabolička acidoza ( $\text{pH} < 7,2$ ) uzrokovana KBB, simptomatska uremija (perikarditis, encefalopatija, krvarenje, mučnina, povraćanje, svrbež) (10).

Hemodijaliza se temelji na nekoliko fizikalnih pojava koje uključuju difuziju i osmozu, ultrafiltraciju, konvekciju i adsorpciju. Difuzija je proces pri kojem se molekule kreću iz otopine u kojoj se nalaze u većoj koncentraciji u otopinu manje koncentracije kroz polupropustljivu membranu. Temelji se na koncentracijskom gradijentu i preduvjet je mogućnost prolaska molekula kroz pore membrane. Odstranjenje viška tjelesne vode omogućeno je ultrafiltracijom, tj. prolaskom molekula vode kroz sve vrste polupropustljivih membrana. Proces ultrafiltracije, a osobito prilikom filtriranja velikih količina tekućine kroz vrlo propustljive membrane s relativno velikim porama, može pospješiti odstranjivanje malih do srednje velikih molekula iz krvi bolesnika na dijalizi što se naziva konvekcija. Taj princip se primjenjuje za odstranjenje srednje velikih molekule poput beta<sub>2</sub>-mikroglobulina, homocisteina, AGE produkte, apoC-III inhibitor lipaze i inhibitore eritropoeze (12). Određene

bjelančevine kao što su imunoglobulini i citokini se mogu odstraniti adsorpcijom, odnosno njihovim vezanjem na membranu dijalizatora što ovisi o hidrofobnosti membrane.

Za provođenje postupka hemodijalize potrebni su: aparat za hemodijalizu, dijalizator (umjetni bubreg), krvne linije, igle za dijalizu (ili centralni venski kateter), koncentрати za dijalizu (acetatna otopina ili kisela i bikarbonatna otopina) i voda (koja je prethodno posebnim postupkom očišćena od suvišnih elektrolita, organskih supstancija, bakterija i njihovih produkata razgradnje) (12). Vaskularni pristup za dijalizu se može postići ili privremenim venskim kateterima u velike središnje vene (unutarnja jugularna, supklavijaska ili femoralna vena) što je najčešće slučaj u hitnim stanjima ili arteriovenskom fistulom (AVF). AV fistula je kirurškim putem učinjena supkutana anastomoza između arterije i vene koja sazrijeva venskom dilatacijom i arterijalizacijom venske stijenke (13). AVF se najčešće konstruira između arterije radialis i vene cefalike, a za njezino potpuno sazrijevanje i početak uporabe potrebno je između 3 i 5 tjedana (14).

Sam postupak započinje uvođenjem krvi iz arterijskog dijela fistule u dijalizator gdje se nalaze dva odjeljka tekućine ustrojena u snopove kapilarnih cjevčica. U odjeljcima tekućine teku u suprotnim smjerovima, a čine ih krv s jedne strane i dijalizat s druge strane polupropustljive membrane. Već spomenute fizikalne pojave i gradijent koncentracije pojedinih tvari između dijalizata i krvi omogućavaju ciljane promjene bolesnikovog seruma, poput sniženja ureje i kreatinina, povišenja bikarbonata ili uravnoteženja elektrolita nakon čega se dijalizirana krv vraća u organizam putem venskog dijela AVF.

Učestalost postupka hemodijalize je najmanje dva puta tjedno (rijetko i u posebnim situacijama), ali je uobičajeno i najčešće tri puta tjedno te ponekad (u slučaju indikacija) četiri puta tjedno tijekom 4-5 sati po tretmanu (10).

Komplikacije hemodijalize se mogu podijeliti na mehaničke (tromboza, krvarenje), infektivne (celulitis, apsces žilnog pristupa, bakterijemija), krvožilne (aritmije, zračna embolija), plućne, metaboličke (elektrolitni disbalans) i druge. Najčešća je hipotenzija, a uzroci su joj mnogobrojni, od prebrzog odstranjivanja vode, do posljedica osnovne bolesti (npr. autonomna neuropatija, ishemija miokarda, aritmije) (15). Osim hipotenzije, u mnogih bolesnika se javljaju grčevi, svrbež, mučnina i povraćanje, glavobolja te bolovi u leđima i u prsima. Etiologija tih komplikacija je većinom nepoznata, ali je uočeno da se često nalaze u sklopu sindroma prve primjene (kad se krv bolesnika prvi puta izloži celuloznim ili kuprofanskim membranama u dijalizatoru) ili sindroma dijaliznog disekvilibrija. Teži slučajevi

dijaliznog disekvilibrija mogu dovesti do edema mozga i uzrokovati anksioznost, konfuziju, zamagljen vid, konvulzije i komu (16). Dijalizna amiloidoza je jedna od komplikacija koja se može razviti u bolesnike na višegodišnjem programu hemodijalize, a manifestira se sindromom karpalnog tunela, koštanim cistama, artritisom i cervikalnom spondilozom (17).

### 1.3 KRONIČNA UPALA U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

Neprekidna upala slabijeg stupnja prepoznata je kao važna komponenta s jedinstevnom ulogom u patofiziologiji KBI-a. Djelomično je odgovorna za kardiovaskularnu, ali i za smrtnost svih uzroka te doprinosi razvoju sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze (PUA sindrom; engl. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome – MIA syndrome) koji je povezan s visokim morbiditetom i mortalitetom od srčanožilnih bolesti (18). U sklopu PUA sindroma izražena je povezanost pothranjenosti i upale koji djeluju kao začarani krug pri čemu je sniženi serumski albumin osnovni pokazatelj pothranjenosti te predstavlja neovisni čimbenik nepovoljnog ishoda u bolesnika na hemodijalizi (19).

Kronično upalno stanje nije obilježeno samo izraženijim oslobađanjem upalnih medijatora, već i poremećajem obrane protiv upale i njenih posljedica jer stalnom aktivacijom imunskog sustava dovodi do značajnog gubitka energije organizma (20).

Smatra se da približno 30 – 50 % bolesnika na dijalizi i u predijaliznom periodu ima serološke dokaze aktiviranog upalnog odgovora (21). Takav upalni odgovor obilježen je porastom cirkulirajuće razine reaktanata akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), i sekretornih produkata, tj. citokina i kemokina. Dosadašnja istraživanja pokazuju kako je razina CRP-a objektivni indikator upalne aktivnosti, a ujedno odražava razine proupalnih citokina kao što su interleukin 6 (IL-6) i alfa faktor tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ).

Uzroci povišenih serumskih razina proupalnih citokina, odnosno CRP-a, u ovih bolesnika još nisu dobro shvaćeni, a radi se o multifaktorskoj etiologiji. Smanjeni bubrežni klirens odgovoran je za nakupljane citokina, ali istovremeno dolazi i do njihove povećane sinteze. U nekoliko istraživanja uočena je snažna negativna korelacija razine serumskog CRP-a i klirensa kreatinina no bez normalne distribucije, tj. razine CRP-a nisu bile jednako povišene u pacijenata s podjednakim klirensom kreatinina (5). Takvi rezultati ukazuju da smanjena renalna funkcija ne može biti jedina odgovorna za kronično upalno stanje. Ostali

čimbenici koji pridonose upali su česti komorbiditeti kao što su kronično zatajivanje srca, dijabetes i ateroskleroza te povećan broj infekcija, genetska podloga, ali i čimbenici ovisni o dijalizi (bioinkompatibilnost dijalizne membrane, tvari iz kontaminiranog dijalizata, infekcije fistule).

Također, samo uremično stanje dovodi do nastanka oksidativnog i karbonilnog stresa koji imaju izrazito proupalni učinka. Oksidativni stres u ovih bolesnika posljedica je neravnoteže sinteze slobodnih kisikovih radikala i antioksidacijskih mehanizama. Slobodni kisikovi radikali nastaju i kao posljedica upale, ali djeluju i kao okidač njezina nastanka u sklopu neishranjenosti, opterećenja volumenom i djelovanja uremijskih toksina. U uremiji se remeti i funkcija probavnog sustava u vidu povećane propusnosti za bakterijske endotoksine, pa i za same bakterije, što omogućuje njihov prijelaz iz crijeva u sustavnu cirkulaciju i aktivaciju monocita s indukcijom stvaranja citokina (22).

Kronična upala se može povezati i s tzv. obrnutom epidemiologijom, karakterističnom za bolesnike na hemodijalizi. Bolesnici na hemodijalizi s nižim indeksom tjelesne mase imaju veći mortalitet u odnosu na one s viškom tjelesne mase što je u suprotnosti s podacima za opću populaciju (23). Gubitak tjelesne mase može biti rezultat upalnog stanja gdje proupalni citokini stvaraju predispoziciju za anoreksiju i malnutriciju. Sukladno tome, istraživanja pokazuju kako bolesnici na hemodijalizi s nižim indeksom tjelesne mase imaju češće i značajnije povišene razine upalnih markera (24).

#### **1.4 VIŠAK TJELESNE VODE U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI**

Jedan od najvažnijih, a ujedno i izmjenjivi čimbenik koji utječe na povećani mortalitet u hemodijaliziranih je opterećenje volumenom odnosno višak tjelesne vode. Učinak abnormalnog volumnog statusa najočitiji je u kardiovaskularnom sustavu gdje se manifestira u vidu hipertrofije lijevog ventrikula, hipertenzije, pomaka tekućine s nastankom edema i povećane krutosti krvnih žila, odnosno ubrzane aterogeneze (23). Pacijenti s KBI su izloženi ekstremnim pomacima volumena, a time i kardiovaskularnom opterećenju kao posljedica interdijalitičkog povećanja mase, uklanjanja tekućine tijekom hemodijalize i kroničnog preopterećenja tekućinom (25, 26). Preopterećenje tekućinom dovodi do poremećaja hemodinamskih uvjeta i značajno pridonosi većem kardiovaskularnom morbiditetu (27). Kardiovaskularne bolesti su ujedno i najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa završnim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije tako da otprilike 50% ovih bolesnika umire

zbog kardiovaskularnih bolesti, odnosno njihov je mortalitet od kardiovaskularnih bolesti približno 8 puta veći u odnosu na zdravu populaciju odgovarajuće dobi (28). S obzirom na to, održavanje normohidriranosti se nameće kao imperativ u praćenju i liječenju bolesnika na hemodijalizi (29).

O važnosti viška tjelesne vode i volumnog preopterećenja govore i dvije nedavno objavljene velike međunarodne studije. Dekker i sur. su u europskoj multinacionalnoj skupini od 5450 pacijenata na hemodijalizi, pokazali kako predijalizna vrijednost OH (gdje je teško volumno opterećenje definirano s  $OH > 2.5L$ ) ima značajnu vrijednost u prognozi mortaliteta (30). Nadalje, ova je studija prikazala aditivni rizik od smrtnosti prilikom istovremene pojave viška tjelesne vode i kronične upale (30). Druga studija, Zoccali i sur., provedena na 39.566 ERSD bolesnika pokazuje kako bazalna vrijednost indeksa viška tjelesne vode (OHI), definirana kao  $OHI > 15\%$  za muškarce i  $OHI > 13\%$  za žene, predstavlja nezavisni prediktor mortaliteta (31).

Osim učinka na kardiovaskularni sustav, povećani volumen tjelesne vode se povezuje s pothranjenošću i kroničnom upalom u ovih bolesnika i u snažnoj je korelaciji s bržim opadanjem bubrežne funkcije te mortalitetom općenito (32, 26).

Povećani volumen tjelesne vode i kronična upala se nalaze u složenom etiopatogenetskom algoritmu pri čemu razvoju i održavanju kronične upale značajno pridonosi srčano i endotelno oštećenje kao posljedica poremećaja hemodinamike viškom volumena (33). Osim toga, pacijenti na kontinuiranom liječenju hemodijalizom su izloženi visokim razinama endotoksina u krvi, vjerojatno zbog ponavljene bakterijske translokacije iz crijeva kao posljedica intradijalitičkih promjena krvnog tlaka i/ili perfuzije tkiva (34).

Kao i upala, preopterećenje volumenom pokazuje značajke obrnute epidemiologije gdje se u mršavih pacijenata češće, i značajnije uočava višak tjelesne vode (35).

Tradicionalno, "suha masa" je bila definirana samo kliničkim interpretacijama koje su dovele do subjektivne procjene, a uključivala je određivanje minimalne tjelesne mase bez pojavljivanja simptoma, kao što su arterijska hipotenzija ili grčevi (36). Rutinska metoda objektivnog određivanja viška tjelesne vode (OH) je bioimpedancijska spektroskopija (BIS). Bioimpedancija je pojava otpora prolasku električne struje kroz tkivo, a ovisi o njegovoj strukturi i kemijskom sastavu (37). Tom metodom se kroz ljudsko tijelo provodi električna struja niske frekvencije pri čemu se volumen i sastav tjelesnih tekućina određuje na temelju

otpora pojedinih tkiva. Klinički značajni dobiveni parametri uključuju volumen ekstracelularne tekućine (ECW – extracellular water), koji odražava opterećenje volumenom, i volumen intracelularne tekućine (ICW – intracellular water) koji odražava nutritivni status, hiperhidraciju (OH – overhydration) te masu čvrstog (LT – lean tissue mass) i masnog tkiva (FT – adipose tissue mass) koje daju informacije o mogućoj pothranjenosti. Iako je bioimpedancijska spektroskopija značajno unaprijedila i olakšala održavanje normohidriranosti u pacijenata na hemodijalizi, tim postupkom se ne može razlučiti povećanje ekstracelularnog volumena koje je nastalo kao posljedica povećanja intravaskularnog volumena od onog nastalog kao posljedica povećanja ekstravaskularnog volumena.

Osim BIS-a novija istraživanja ukazuju povezanost razine NT-proBNP-a i suviška tjelesne vode odnosno volumnog preopterećenja u bolesnika na hemodijalizi (38). N-Terminalni pro-B-tip natriuretski peptid je biološki neaktivan nusprodukt sinteze moždanog natriuretskog peptida (BNP) (39). On nastaje cijepanjem prehormona proBNP na aktivni C-terminalni dio i neaktivni NT-proBNP. Moždani natriuretski peptid (BNP) je srčani neurohormon kojeg luče miokardne stanice u stanjima ventrikularnog naprežanja koja uzrokuju preopterećenje miocita. Točan mehanizam regulacije oslobađanja BNP-a nije poznat, ali dominira teorija o sintezi kao posljedici tlačnog ili volumnog preopterećenja koje nastaje u stanjima s viškom tjelesne vode. Razina serumskog NT-proBNP-a pokazuje visok stupanj negativne korelacije sa srčanom funkcije, ponajprije s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (40). Zbog toga se može koristiti u dijagnostici srčanog zatajivanja i akutnog koronarnog sindrom, a povišene razine snažno koreliraju s kardiovaskularnim incidentima i smrtnošću općenito (41). Funkcije tog neurohormona pridonose smanjenju intravaskularnog volumena i krvnog tlaka poticanjem diureze, natriureze, relaksacijom glatkog mišićja krvnih žila te inhibicijom sekrecije renina i aldosterona (39). Obzirom da ventrikularno naprežanje nastaje zbog intravaskularnog povećanja volumena, određivanje razine NT-proBNP-a može biti komplementarna metoda bioimpedancijskoj spektroskopiji u razlučivanju intra- i ekstravaskularnog nakupljanja volumena između postupaka hemodijalize (42).



## 2. CILJEVI

Cilj ovog istraživanja je ispitati povezanost između serumske razine NT-proBNP-a i upalnog indeksa mjenog omjerom CRP i serumskog albumina (Glasgow prognostički indeks) te bioimpedancijske procjene viška tjelesne vode u bolesnika liječenih hemodijalizom.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (43). Provedeno je na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek (KBCO) u srpnju 2018. godine, uz suglasnost predstojnika Zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### 3.2 Ispitanici

U istraživanje je uključeno 30 bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti na kroničnom programu hemodijalize, koji se liječe u Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Uključeni su bolesnici stariji od 18 godina koji se liječe ponavljanim hemodijalizama najmanje tri mjeseca. Svi ispitanici su bili informirani o istraživanju i dali su pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Tijekom istraživanja u potpunosti je zaštićena anonimnost osobnih podataka.

Ispitanici će biti podijeljeni u dvije skupine s obzirom na prisutnost srčane bolesti. Kao srčana bolest definirani su svi oblici kardiomiopatije, kronična ishemična bolest srca, valvularna insuficijencija i anamnestički podatak preboljenog infarkta miokarda.

#### 3.3 Metode

Iz medicinske dokumentacije bolesnika preuzeti su podaci o osnovnim obilježjima bolesnika (dob, spol, masa, BMI), duljina liječenja hemodijalizom, tlak prije i poslije hemodijalize, laboratorijski nalazi, korišteni lijekovi, osnovna bubrežna bolest i komorbiditeti.

Za određivanje viška tjelesne vode, tj suhe tjelesne mase korištena je metoda bioimpedancijske spektroskopije (BIS). Metoda je provedena u skladu s proizvođačevim uputama za uporabu korištenjem Body Composition Monitora™ (BCM™, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) (44). Bioimpedancijski parametri koji će biti korišteni uključuju tjelesnu masu prije i poslije hemodijalize, hiperhidraciju (OH – overhydration) te masu čvrstog (LT – lean tissue mass) i masnog tkiva (FT – adipose tissue mass). Predijalizni suvišak vode (OH) prikazan je hiperhidracijom u litrama.

Iz uzorka venske krvi, prije i poslije hemodijalize, određena je razina NT-proBNP-a. Metoda korištena za određivanje NT-proBNP je ECLIA (eng. Electrochemiluminescence immunoassay - elektrokemoluminiscentna metoda).

Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su rezultati redovitih laboratorijskih pretraga koje se svaka 3 mjeseca provode u sklopu praćenja bolesnika na hemodijalizi. Na temelju tih rezultata određene su prosječne koncentracije serumskog albumina i CRP-a. Osim CRP-a i albumina, preuzeti su podaci o koncentracijama feritina, hemoglobina, kalcija, kalija i fosfora.

Iz koncentracije CRP-a i serumskog albumina određen je Glasgow prognostički indeks (engl. Glasgow prognostic score). Glasgow prognostički indeks može iznositi 0, 1 i 2, a određuje se na sljedeći način:

- 0 – CRP  $\leq$  10 mg/L i albumin  $\geq$  35 g/L
- 1 – CRP  $>$  10 mg/L i albumin  $\geq$  35 g/L ili CRP  $\leq$  10 i albumin  $<$  35
- 2 – CRP  $>$  10 mg/L i albumin  $<$  35 g/L

### 3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli prije i nakon hemodijalize su testirane t testom za ponavljana mjerenja, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha}=0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 17.8.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2017)

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika, od kojih je 17 (57 %) muškaraca i 13 (43 %) žena. Najviše bolesnika prema osnovnoj bubrežnoj bolesti boluje od dijabetičke nefropatije, njih 13 (43 %), a najmanje od maligne ili policistične bolesti bubrega (Tablica 1).

**Tablica 1.** Raspodjela bolesnika u odnosu na osnovnu bubrežnu bolest

| Osnovna bubrežna bolest      | Broj (%) ispitanika |
|------------------------------|---------------------|
| Dijabetička nefropatija      | 13 (43)             |
| Hipertenzivna bolest bubrega | 8 (27)              |
| Kronični glomerulonefritis   | 4 (13)              |
| Analgezijska nefropatija     | 2 (7)               |
| Maligna bolest bubrega       | 1 (3)               |
| Policistična bolest bubrega  | 1 (3)               |

Središnja vrijednost (medijan) dobi bolesnika je 67,5 godina (interkvartilnog raspona od 58,3 do 76,3 godina) u rasponu od 34 do 89 godina, s medijanom indeksa tjelesne mase 26,7 kg/m<sup>2</sup> (interkvartilnog raspona od 23,8 kg/m<sup>2</sup> do 29,5 kg/m<sup>2</sup>) u rasponu od 20 kg/m<sup>2</sup> do 39,3 kg/m<sup>2</sup> (Tablica 2).

**Tablica 2.** Dob ispitanika, te vrijednosti tjelesne mase i indeksa tjelesne mase

| Svi bolesnici (n = 30)                    | Medijan<br>(Interkvartilni raspon) | Raspon<br>(Minimum – maksimum) |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| Životna dob (godine)                      | 67,5 (58,3 - 76,3)                 | 34 - 89                        |
| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,7 (23,8 - 29,5)                 | 20 - 39,3                      |
| Tjelesna masa (kg)                        | 76,5 (66,9 - 81,7)                 | 49,6 - 111                     |

Prema komorbiditetima, najviše ih je s arterijskom hipertenzijom, njih 22 (73 %), sa srčano-žilnim bolestima je 21 (70 %) bolesnika, 16 (53 %) bolesnika ima dijabetes. Po 14 (47 %) ispitanika ima kronične komplikacije dijabetesa ili sekundarni hiperparatiroidizam. Po 4 (13 %) ispitanika ima hepatitis B dok su ostale bolesti zastupljene u manjem broju (Tablica 3).

**Tablica 3.** Raspodjela ispitanika u odnosu na komorbiditete

| Komorbiditeti                    | Broj (%) ispitanika |
|----------------------------------|---------------------|
| Arterijska hipertenzija          | 22 (73)             |
| Srčano-žilne bolesti             | 21 (70)             |
| Dijabetes                        | 16 (53)             |
| Kronične komplikacije dijabetesa | 14 (47)             |
| Sekundarni hiperparatiroidizam   | 14 (47)             |
| Hepatitis B                      | 4 (13)              |
| Ostalo                           | 8 (27)              |

Od terapije, 24 (80 %) bolesnika pije antihipertenzive, od toga 21 (88 %) ispitanika pije dva ili više antihipertenziva. Terapiju za kontrolu mineralnog metabolizma koristi 20 (67 %) ispitanika. Po 13 (43 %) ispitanika od terapije koristi antianemik ili hipolipemik (antihiperlipidemik), a po 16 (53 %) bolesnika koristi terapiju za liječenje dijabetesa. (Tablica 4).

**Tablica 4.** Ispitanici prema terapiji koju koriste

| Terapija   | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| 1 antihipertenziv                                    | 3 (10)              |
| 2 antihipertenziva                                   | 11 (37)             |
| 3 antihipertenziva                                   | 9 (30)              |
| 4 antihipertenziva                                   | 1 (3)               |
| Terapija poremećaja mineralnog metabolizma           | 20 (67)             |
| Antidijabetik  | 16 (53)             |
| Antianemik   | 13 (43)             |
| Hipolipemik  | 13 (43)             |
| Terapija ulkusne bolesti                             | 14 (47)             |
| Anksiolitik  | 9 (30)              |
| NSAID  | 6 (20)              |
| Profilaksa angine pectoris (Periferni vazodilatator) | 5 (17)              |
| Sintetski hormon štitne žlijezde                     | 3 (10)              |
| Opioidni analgetik                                   | 3 (10)              |
| Antidepresiv   | 2 (7)               |
| Antiaritmik  | 2 (7)               |
| Ostalo   | 10 (33)             |

Vrijednosti krvnog tlaka i bioimpedancijske spektroskopije te laboratorijskih nalaza, kod svih bolesnika u odnosu na mjerenja dani su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Laboratorijske vrijednosti te vrijednosti bioimpedancijske spektroskopije i krvnog tlaka

| <b>Mjerena obilježja</b>    | <b>Medijan<br/>(Interkvartilni raspon)</b> | <b>Raspon<br/>(Minimum – maksimum)</b> |
|-----------------------------|--|--|
| NT-proBNP1 (pg/mL)          | 4772,5 (1957,3 - 20486,5)                  | 506 - 224394                           |
| NT-proBNP2 (pg/mL)          | 4084 (1054 - 10290,5)                      | 216 - 275288                           |
| Suha tvar (kg)              | 73,3 (64,5 - 79,1)                         | 47,8 - 108                             |
| C-reaktivni protein1 (mg/L) | 6,2 (3,2 - 8,7)                            | 0,7 - 167,2                            |
| C-reaktivni protein2 (mg/L) | 10,1 (2,8 - 17,5)                          | 1,4 - 143,3                            |
| C-reaktivni protein prosjek | 7,6 (4 - 12)                               | 1,65 - 97,05                           |
| Albumin1 (g/L)              | 35,3 (32,2 - 38,1)                         | 24,5 - 40,1                            |
| Albumin2 (g/L)              | 35,3 (32,1 - 37,5)                         | 28,6 - 42,7                            |
| Albumin prosjek             | 35,33 (32,23 - 37,63)                      | 28,35 - 41,35                          |
| Glasgow prognostički indeks | 1 (0 - 1)                                  | 0 - 2                                  |
| Ultrafiltracija             | 2,75 (2 - 3,5)                             | 0,5 - 4                                |
| Sistolički (mmHg)1          | 145 (130 - 151,25)                         | 100 - 200                              |
| Dijastolički (mmHg)1        | 70 (63,75 - 80)                            | 60 - 100                               |
| Sistolički (mmHg)2          | 142,5 (128,75 - 156,25)                    | 100 - 175                              |
| Dijastolički (mmHg) 2       | 80 (60 - 90)                               | 55 - 100                               |
| Feritin1 (µg/L)             | 333,8 (176,85 - 553,93)                    | 14,5 - 2304                            |
| Feritin2 (µg/L)             | 299,3 (190 - 554)                          | 37,7 - 1301,3                          |
| Hemoglobin1 (µg/L)          | 106,5 (96 - 115,25)                        | 72 - 128                               |
| Hemoglobin2 (µg/L)          | 103 (99 - 109,5)                           | 69 - 124                               |
| Lean tissue index (LTI)     | 12,55 (9,6 - 15,13)                        | 6,9 - 22,9                             |
| Fat tissue index (FTI)      | 13,1 (9,3 - 17)                            | 1,7 - 24,5                             |
| Overhydration (OH)          | 3,2 (2,6 - 4,6)                            | -1,2 - 6,1                             |

Bolesnici koji imaju i bolest srca značajno su stariji u odnosu na bolesnike bez bolesti srca (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 6). Glasgow prognostički indeks je značajno viši kod bolesnika koji imaju i bolest srca, medijana 1 (od 0,25 do 2) (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), dok u ostalim vrijednostima nema značajnih razlika u odnosu na to ima li bolesnik i bolest srca ili ne (Tablica 7).

**Tablica 6.** Vrijednosti varijabli u odnosu na to ima li bolesnik bolest srca ili ne

| Varijabla                                    | Bolesti srca (n=12)     |            | Bez bolesti srca (n=18)  |             | P*          |
|--|-------------------------|------------|--------------------------|-------------|-------------|
|  | Medijan<br>(25 %-75 %)  | Raspon     | Medijan<br>(25 %-75 %)   | Raspon      |             |
| Životna dob<br>(godine)                      | 74 (67,8 - 77,8)        | 63 - 89    | 60,5 (48,3 - 70,5)       | 34 - 84     | <b>0,01</b> |
| Indeks tjelesne<br>mase (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,7 (24,7 - 30,5)      | 22 - 39,3  | 26,8 (23,4 - 29,5)       | 20 - 33,1   | 0,78        |
| Tjelesna masa<br>(kg)                        | 72,7 (64,6 - 81,7)      | 49,6 - 111 | 78,1 (66,9 - 83,3)       | 55,7 - 97,8 | 0,64        |
| Suha tvar (kg)                               | 71 (62,3 - 79,5)        | 47,8 - 108 | 74,7 (64,5 - 80,7)       | 53,7 - 95,9 | 0,77        |
| Sistolički tlak1<br>(mmHg)                   | 142,5<br>(130 - 153,75) | 115 - 200  | 147,5<br>(137,5 - 152,5) | 100 - 178   | 0,64        |
| Dijastolički<br>tlak1 (mmHg)                 | 70<br>(60 - 75)         | 60 - 80    | 71,5 (68,8 - 86,3)       | 60 - 100    | 0,11        |
| Sistolički tlak<br>(mmHg)2                   | 140<br>(130 - 157,5)    | 100 - 175  | 150 (123,8 - 156,3)      | 110 - 170   | 0,77        |
| Dijastolički<br>tlak2 (mmHg)                 | 80<br>(61,25 - 83,75)   | 60 - 90    | 80 (60 - 90)             | 55 - 100    | 0,54        |

\*Mann Whitney U test

**Tablica 7.** Vrijednosti laboratorijskih vrijednosti i parametara bioimpedancijske spektroskopije

| Varijabla                                | S bolesti srca (n=12)    |                  | Bez bolesti srca (n=18)      |                 | P*          |
|--|--------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|-------------|
|  | Medijan<br>(25 %-75 %)   | Raspon           | Medijan<br>(25 %-75 %)       | Raspon          |             |
| NT-proBNP1<br>(pg/mL)                    | 8600<br>(2732,5 - 27484) | 521 -<br>47244   | 3447,5<br>(1658,5 - 14925,8) | 506 -<br>224394 | 0,35        |
| NT-proBNP2<br>(pg/mL)                    | 4758,5<br>(3326 - 27176) | 1015 -<br>44379  | 2504<br>(508,8 - 10020,5)    | 216 -<br>275288 | 0,24        |
| C-reaktivni<br>protein1 (mg/L)           | 6,9<br>(3 - 10)          | 0,7 - 167,2      | 5,5 (3,2 - 8,1)              | 1,6 - 14,2      | 0,49        |
| C-reaktivni<br>protein2 (mg/L)           | 11,4<br>(5,7 - 26,9)     | 1,6 - 143,3      | 9,2 (2,1 - 16,5)             | 1,4 - 23        | 0,21        |
| C-reaktivni<br>protein prosjek<br>(mg/L) | 8,3<br>(6,9 - 55,9)      | 1,7 - 97,05      | 6,9 (3,6 - 10)               | 1,65 - 18,6     | 0,14        |
| Albumin1 (g/L)                           | 34,8<br>(30,5 - 38)      | 24,5 - 40,1      | 35,3 (32,5 - 38,4)           | 28,2 - 40       | 0,58        |
| Albumin2 (g/L)                           | 33,4<br>(30,95 - 36,95)  | 30,1 - 38,2      | 36,6 (35,1 - 37,6)           | 28,6 - 42,7     | 0,12        |
| Albumin<br>prosjek (g/L)                 | 33,98<br>(30,68 - 37,04) | 28,35 -<br>39,15 | 35,6 (32,5 - 37,9)           | 28,4 -<br>41,35 | 0,24        |
| Glasgow<br>prognostički<br>indeks        | 1 (0,25 - 2)             | 0 - 2            | 0 (0 - 1)                    | 0 - 2           | <b>0,03</b> |
| Ultrafiltracija                          | 2,35 (2 - 3,45)          | 1,5 - 4          | 2,8 (1,9 - 3,6)              | 0,5 - 4         | 0,93        |
| Lean tissue<br>index (LTI)               | 12 (8,5 - 14,45)         | 8 - 17,7         | 12,85 (9,95 -<br>15,25)      | 6,9 - 22,9      | 0,51        |
| Fat tissue index<br>(FTI)                | 14,8 (7,9 - 17,2)        | 5,5 - 24,5       | 12,15 (9,28 - 17,1)          | 1,7 - 23,3      | 0,29        |
| Overhydration<br>(OH)                    | 3,5 (2,6 - 4,9)          | 2 - 6,1          | 3,15 (2,33 - 4,43)           | -1,2 - 6,1      | 0,60        |

\*Mann Whitney U test



Samo kod bolesnika koji nemaju bolest srca, značajno su niže vrijednosti NT-proBNP u drugom mjerenju u odnosu na prvo mjerenje, dok u feritinu i hemoglobinu nema značajnih razlika (Tablica 8).

**Tablica 8.** Značajnost razlika NT-proBNP, feritina i hemoglobina u odnosu na mjerenja

|                          | <b>P vrijednost (Wilcoxon test)</b> |                       |                         |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                          | <b>Svi</b>                          | <b>S bolesti srca</b> | <b>Bez bolesti srca</b> |
| NT-proBNP1 vs NT-proBNP2 | 0,06                                | 0,81                  | <b>0,02</b>             |
| Feritin 1 vs feritin 2   | 0,35                                | 0,53                  | 0,10                    |
| Hemogl 1 vs hemogl2      | 0,12                                | 0,69                  | 0,57                    |

Bolesnici normalne tjelesne mase imaju značajno više vrijednosti NT-proBNP i u prvom (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) i u drugom mjerenju (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) u odnosu na ispitanike prekomjerne tjelesne mase ili pretile bolesnike. U vrijednostima LTI i OH nema značajnih razlika u odnosu na uhranjenost, dok su vrijednosti FTI značajno više kod pretelih bolesnika (Kruskal Wallis test,  $P = 0,002$ ) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Vrijednosti NT-proBNP , LTI, FTI i OH u odnosu na uhranjenost

|                            | <b>Medijan (interkvartilni raspon)</b> |  |                                 | <b>P*</b>    |
|----------------------------|--|--|---------------------------------|--------------|
|                            | <b>Normalna masa<br/>(n = 11)</b>      | <b>Prekomjerna<br/>masa<br/>(n = 13)</b> | <b>Pretili<br/>(n = 6)</b>      |              |
| NT-proBNP1<br>(pg/mL)      | 13.333<br>(4008 - 47.244)              | 3.175<br>(546 - 11.474)                  | 2.092,5<br>(1.658,5 - 18.159,5) | <b>0,04</b>  |
| NT-proBNP2<br>(pg/mL)      | 9.188<br>(4.504 - 33.052)              | 3.232<br>(768 - 5.577)                   | 1.299<br>(349,25 - 18.255,75)   | <b>0,02</b>  |
| Lean tissue<br>index (LTI) | 12,6<br>(9,8 - 14,5)                   | 12,5<br>(10,8 - 15,9)                    | 11,3<br>(8,45 - 15,83)          | 0,76         |
| Fat tissue<br>index (FTI)  | 9,5<br>(5,5 - 13,6)                    | 13,3<br>(10,3 - 17,1)                    | 20,4<br>(15,9 - 23,6)           | <b>0,002</b> |
| Overhydration<br>(OH)      | 3,4<br>(2,8 - 5,2)                     | 2,9<br>(1,8 - 4,4)                       | 3,5<br>(2,55 - 4,68)            | 0,31         |

\*Kruskal Wallis test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost NT-proBNP prvog mjerenja s promatranim varijablama. Nema značajne povezanosti CRP-a s NT-proBNP prvog mjerenja niti u skupini svih ispitanika, niti u skupini bolesnika s bolesti srca. Vrijednosti albumina su značajno, ali obrnuto proporcionalno povezane s NT-proBNP prvog mjerenja u skupni bolesnika s bolesti srca. GPI je u značajnoj pozitivnoj vezi s NT-proBNP prvog mjerenja kod svih ispitanika. Vrijednosti OH u značajnoj su pozitivnoj vezi s NT-proBNP prvog mjerenja, kod svih bolesnika i kod bolesnika s bolesti srca (Tablica 10).

**Tablica 10.** Spearmanov koeficijent korelacije NT-proBNP kod svih bolesnika i bolesnika s bolesti srca

|                             | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P – vrijednost) |                          |
|-----------------------------|--|--------------------------|
|                             | NT-proBNP1 (svi)                                       | NT-proBNP1 (bolest srca) |
| C-reaktivni protein1 (mg/L) | 0,224 (0,23)   | 0,476 (0,12)             |
| C-reaktivni protein2 (mg/L) | 0,204 (0,32)   | 0,336 (0,31)             |
| C-reaktivni protein prosjek | 0,209 (0,27)   | 0,476 (0,12)             |
| Albumin1 (g/L)              | -0,294 (0,12)  | <b>-0,580 (0,04)</b>     |
| Albumin2 (g/L)              | -0,078 (0,70)  | <b>-0,601 (0,04)</b>     |
| Albumin prosjek             | -0,219 (0,25)  | <b>-0,636 (0,03)</b>     |
| Glasgow prognostički indeks | <b>0,388 (0,03)</b>                                    | <b>0,719 (0,03)</b>      |
| Ultrafiltracija             | 0,039 (0,84)   | 0,233 (0,47)             |
| Lean tissue index (LTI)     | -0,266 (0,16)  | -0,175 (0,59)            |
| Fat tissue index (FTI)      | -0,105 (0,58)  | 0,056 (0,86)             |
| Overhydration (OH)          | <b>0,501 (0,005)</b>                                   | <b>0,853 (&lt;0,001)</b> |

OH je u značajnoj pozitivnoj vezi s Glasgow prognostičkim indeksom, značajnije jačoj u skupini bolesnika koji imaju bolest srca (Rho = 0,697; P = 0,01), dok nema povezanosti s ultrafiltracijom ili indeksom tjelesne mase (Tablica 11).

**Tablica 11.** Povezanost OH svih bolesnika i bolesnika s bolesti srca s GPI, ultrafiltracijom i indeksom tjelesne mase

|   | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P – vrijednost) |                     |
|---|--|---------------------|
|   | OH (svi)   | OH (bolest srca)    |
| Glasgow prognostički indeks               | <b>0,480 (0,007)</b>                                   | <b>0,697 (0,01)</b> |
| Ultrafiltracija                           | 0,081 (0,67)   | 0,236 (0,46)        |
| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | -0,182 (0,34)  | 0,095 (0,77)        |

## 5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja ne pokazuju značajno odstupanje u odnosu na Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije obzirom na najčešće osnovne bubrežne bolesti. Najčešće osnovne bubrežne bolesti koje su dovele do terminalnog bubrežnog zatajenja i potrebe za dijalizom uključuju dijabetičku nefropatiju i hipertenzivnu bolest bubrega (45). Odstupanja od registra se ne uočavaju ni u medijanu dobi bolesnika koji u istraživanju iznosi 67,5 godina s rasponom od 34 do 89 godina (45). Ispitanici su s obzirom na indeks tjelesne mase podijeljeni u 3 skupine pri čemu je 11 ispitanika idealne tjelesne mase, 19 ispitanika je svrstano u skupinu prekomjerne tjelesne mase od čega je 6 pretilo s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup>.

Prema komorbiditetima, najviše je ispitanika s arterijskom hipertenzijom i drugim srčano-žilnim bolestima. Arterijska hipertenzija je čest komorbiditet terminalne bubrežne bolesti, ali istovremeno može biti i njezin uzrok. Brojne studije bavile su se problematikom i epidemiologijom arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi. Rezultati tih studija se razlikuju, no definirana je prevalencija arterijske hipertenzije između 72 % i 86 % što je rezultat uočen i u ovom istraživanju (46, 47, 48). Od ostalih komorbiditeta najčešći je dijabetes koji je u većine bio i uzrok primarne bubrežne bolesti u vidu dijabetičke nefropatije. Sukladno tome, u istih bolesnika manifestirale su se i druge komplikacije dijabetesa uključujući dijabetičku retinopatiju, neuropatiju i makroangiopatiju. Sekundarni hiperparatiroidizam je uobičajena i očekivana komplikacija kronične bubrežne bolesti koja se javlja zbog poremećaja mineralnog metabolizma i gotovo polovina ispitanika ima dijagnozu hiperparatiroidizma (49).

Najviše ispitanika u terapiji ima antihipertenzivne lijekove, a najčešće su korišteni beta blokatori i blokatori kalcijevih kanala koje koristi po 13 ispitanika. Osim antihipertenzivne terapije najveći broj ispitanika koristi antidijabetike i lijekove za kontrolu mineralno-koštanih poremećaja.

Između skupine ispitanika s bolesti srca i onih bez bolesti srca uočene su razlike u vrijednostima Glasgow prognostičkog indeksa i životne dobi. Ispitanici s dokazanom bolesti srca su starije životne dobi i imaju više vrijednosti Glasgow prognostičkog indeksa koji je povezan s lošijim ishodom. Takav rezultat je očekivan s obzirom da je u više istraživanja definirana životna dob kao nepromjenjivi rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti

(50). Iako se Glasgow prognostički indeks uglavnom koristi za onkološke bolesnike, potvrđena je njegova prediktivna vrijednost u hemodijaliziranih bolesnika. U jednom japanskom istraživanju praćeno je 339 ispitanika tijekom 42 mjeseca nakon čega su ispitanici s nižim Glasgow prognostičkim indeksom imali značajno veću stopu preživljenja (51).

U obje skupine razina NT-proBNP-a je iznad vrijednosti od 300 pg/ml koja je u zdravoj populaciji pokazatelj dekompenziranog srčanog zatajenja (52). U bubrežnih bolesnika razine natriuretskih peptida su gotovo uvijek značajno povišene (53, 54, 55). Povišena razina može biti posljedica smanjenog bubrežnog klirensa koji predstavlja glavni put eliminacije NT-proBNP-a, ali i povećane sinteze zbog kroničnog volumnog opterećenja ili postojeće srčane bolesti (56, 57). Na koncentraciju NT-proBNP-a mogu utjecati i parametri povezani s dijalizom, poput tipa dijalizne membrane. Visoke vrijednosti u svih bolesnika s ESRD, neovisno o srčanoj bolesti, otežavaju korištenje NT-proBNP-a kao indikatora naprezanja ventrikula (58). Međutim, u meta-analizi Schaub i sur. su analizirali studije o BNP-u koje su imale podskupine pacijenata s poremećajima bubrežne funkcije. Meta-analiza je pokazala kako se višestrukim povećanjem referentne vrijednosti ipak može održati dijagnostička i prognostička značajnost razine NT-proBNP-a u bolesnika s ESRD (59).

Obzirom na pridruženu bolest srca, u ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u vrijednosti predijalizno izmjenjenog NT-proBNP-a između dviju skupina. Takav rezultat je u suprotnosti sa studijom Jacobsa i sur. gdje su ispitanici s anamnezom srčane bolesti, višljim krvnim tlakom i duljim liječenjem hemodijalizom imali više koncentracije NT-proBNP-a (38). Također, neke su studije ukazale na snažnu povezanost razine NT-proBNP-a i mase lijevog ventrikula te sistoličke funkcije u populaciji bolesnika s KBI (61, 62). Zbog velike varijabilnosti NT-proBNP-a, značajniju informaciju o kardiovaskularnom riziku pruža višekratno mjerenje i relativna promjena koncentracije promatrana kroz dulji period (63). Studija Gutierrez i sur. je prva obratila pozornost na vrijednosti NT-proBNP-a u predijaliznom periodu i relativnu promjenu koncentracije tijekom prva 3 mjeseca hemodijalize, kada je ujedno najveća smrtnost tih bolesnika. Veće koncentracije u predijaliznom periodu, ali i njihovo povećanje nakon početka dijalize povezane su s kardiovaskularnim, ali i mortalitetom bilo kojeg uzroka (64).

Iako rezultati ne pokazuju povezanost bazalnih vrijednosti NT-proBNP-a i pridružene bolesti srca, uočena je razlika u promjeni razine serumskog NT-proBNP-a. Ispitanici bez bolesti srca su imali značajno niže vrijednosti NT-proBNP-a poslije dijalize dok u ispitanika s

bolesti srca ta promjena nije bila značajna. Smanjenje serumske razine NT-proBNP-a poslije dijalize se u dostupnoj literaturi objašnjava na nekoliko načina. Istraživanja su pokazala kako korištenje high-flux membrana koje imaju veće pore dovodi do značajnijeg smanjenja koncentracija NT-proBNP-a (65). Osim eliminacije putem hemodijalize, snižene postdijalizne vrijednosti NT-proBNP-a mogu biti rezultat naglog pada intravaskularnog volumena i smanjene sinteze u miokardu (66).

Izmjerene vrijednosti NT-proBNP-a se razlikuju obzirom na pokazatelje nutritivnog statusa. Ispitanici u skupini normalnog indeksa tjelesne mase imaju značajno više vrijednosti predijalizno i postdijalizno izmjenjenog NT-proBNP- u odnosu na ispitanike prekomjerne tjelesne mase ili pretila bolesnike. Nekoliko je razloga važne uloge indeksa tjelesne mase, posebno masnog tkiva, u odnosu između pothranjenosti i razine NT-proBNP u bolesnika na hemodijalizi (67). Važnost masnog tkiva proizlazi iz činjenice da su porast tjelesne mase i pretilost povezani s povećanom ekspresijom receptora za klirens natriuretskih peptida (NPR-C) u tom tkivu (68). Na taj način se, posredstvom adipocita, ubrzava uklanjanje natriuretskih peptida iz cirkulacije (69, 70). Istraživanja su također pokazala kako i u skupini ispitanika bez bubrežne insuficijencije i bez povijesti kardiomiopatije, pretili pacijenti imaju smanjenu koncentraciju BNP i NT-proBNP u usporedbi s nepretilim pacijentima unatoč većem krajnjem dijastoličkom tlaku lijevog ventrikula (71).

Osim indeksa tjelesne mase, glavni pokazatelj pothranjenosti u bolesnika na hemodijalizi je serumska razina albumina, odnosno hipoalbuminemija. Hipoalbuminemija je rezultat zajedničkog djelovanja upale i neadekvatnog kalorijskog unosa koji dovode i do nižeg indeksa tjelesne mase (72) U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize karakteristična je pojava tzv. "obrnute epidemiologije", odnosno bolesnici s boljim nutritivnim statusom imaju bolju stopu preživljenja (73, 74). U sklopu obrnute epidemiologije hipoalbuminemija ima izrazitu važnost, o čemu svjedoče brojna istraživanja. 10-godišnja kohortna studija u Japanu izvijestila je o povećanom riziku smrti u HD bolesnika s razinom serumskog albumina ispod 3.8 g/dL, te je u toj studiji razina serumskog albumina bila nezavisni prediktor mortaliteta (75). de Mutsert i sur. su istražili učinke upalnog i nutritivnog statusa na povezanost između serumske razine albumina i mortaliteta u bolesnika na dijalizi te su utvrdili da je smanjenje razine serumskog albumina od 1 g/dL povezano s porastom stope smrtnosti od 47 % (76). U dostupnoj literaturi istraživanja pokazuju kako serumske razine albumina pokazuju obrnuto proporcionalnu povezanost s vrijednostima NT-proBNP-a što je rezultat i u ovoj studiji (62,77,78,79). Povišene razine NT-proBNP-a se smatraju neovisnim faktorom rizika za

razvoj sindroma pothranjenosti upale i ateroskleroze u bolesnika na hemodijalizi (80,81,82). Obzirom da su visoke koncentracije NT-proBNP-a i lošiji stupanj uhranjenosti indikatori lošijeg ishoda, povećana razina ili povišenje razine tog natriuretskog peptida mora privući pažnju na srčanu funkciju, ali i na nutritivni status.

Rezultati ovog istraživanja ne ukazuju na povezanost serumske razine NT-proBNP-a i razine CRP-a. O njihovoj povezanosti u sklopu terminalne bubrežne bolesti u literaturi se navode suprotstavljajući rezultati. U Poljskom istraživanju Schwermera i suradnika provedenom na 321 ispitaniku na kroničnom programu hemodijalize nije uočena povezanost NT-proBNP-a i serumske razine CRP-a (83). S druge strane, in vitro istraživanja pokazuju kako postoji selektivno povećanje ekspresije BNP gena od strane drugih pokazatelja upale poput interleukina 1 (IL-1) i faktora alfa tumorske nekroze (TNF-  $\alpha$ ) (84). O povezanosti upale i razine NT-proBNP-a govori i studija Snaedal i sur., kojoj je bio cilj analizirati faktore s utjecajem na razinu NT-proBNP-a. Rezultati su pokazali da promjene razine NT-proBNP-a imaju značajnu povezanost s promjenama jačine upale iskazane hsCRP-om (85).

Upala i nutritivni status, predstavljeni razinama CRP-a i serumskog albumina, su dvije komponente Glasgow prognostičkog indeksa, a ujedno i važni parametri u prognozi mortaliteta bolesnika na hemodijalizi. Prognostička vrijednost GPI-a u hemodijaliziranih dokazana je u japanskom istraživanju na 339 ispitanika tijekom 42 mjeseca. U navedenoj studiji postotak preživljenja je bio značajno višji kod ispitanika s Glasgow prognostičkim indeksom 0 u odnosu na ispitanike s Glasgow prognostičkim indeksom 1 ili 2 (31). U ovome radu Glasgow prognostički indeks je u značajnoj pozitivnoj vezi s predijalizno izmjerenim vrijednostima NT-proBNP. Pregledom dostupne literature, nisu pronađeni radovi u kojima se ispituje odnos između vrijednosti GPI-a i NT-proBNP-a u bolesnika liječenih hemodijalizom.

Budući da je NT-proBNP indikator volumnog opterećenja i istežanja stijenke ventrikula, može se pretpostaviti da postoji povezanost između viška tjelesne vode i izmjerene vrijednosti tog peptida. Međutim, trenutno postoje različita mišljenja jesu li povišene vrijednosti NT-proBNP-a u populaciji na hemodijalizi rezultat srčanog oštećenja (32, 33) ili viška tjelesne vode (34, 35, 36). U ovom istraživanju je, objektivnim mjerenjem viška tjelesne vode metodom bioimpedancijske spektroskopije i određivanjem serumske razine NT-proBNP-a, dokazana pozitivna korelacija NT-proBNP-a i viška tjelesne vode. Slične rezultate pokazuje studija Booth i sur. o odnosima srčane funkcije, volumnog statusa određenog bioimpedancijom i razine NT-proBNP u pacijenata na HD (86). Ta studija je

pokazala da na razine NT-proBNP značajniji utjecaj ima volumni status u odnosu na utjecaj srčane disfunkcije (86).

Razne studije poput ove izvještavaju o povezanosti viška tjelesne vode i upale u pacijenata na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi (87, 88, 89). U dvije nedavne studije pokazalo se da je višak tjelesne vode povezan s upalom, što se odražava u odnosu između izvanstaničnog volumena (ili promjera donje šuplje vene) i koncentracije CRP (90, 91). Povezanost upale potvrđena je i u studiji na 338 ispitanika koju su proveli Hung i sur. gdje su rezultati pokazali značajnu korelaciju između parametara upale, IL-6 i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), s omjerom OH:ECW koji ukazuje na relativno preopterećenje volumenom (92). Rezultati ove studije su u skladu s dosadašnjim istraživanjima te dodatno dokazuju interakciju viška tjelesne i kronične upale u bolesnika na hemodijalizi.

Postoje različita potencijalna objašnjenja za odnos viška vode i upale. Upala može teoretski dovesti do povećanja volumena zbog neočekivanog smanjenja FTM ili LTM koji nije praćen smanjenjem propisane suhe mase u bolesnika na HD. Drugi važan čimbenik je hipoalbuminemija, koja može biti snažno povezana s upalom (93). Hipoalbuminemija je povezana i s nepovoljnijim volumnim statusom s obzirom da uzrokuje smanjenje koloidno osmotskog tlaka čime dolazi do prijelaza vode iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor (87, 94). Na taj način se onemogućuje adekvatno uklanjanje tjelesne vode prilikom procesa hemodijalize. S druge strane, višak vode može dovesti do hipoalbuminemije razrjeđenjem, što se očituje povećanjem razine serumskog albumina nakon povećane ultrafiltracije (95). Upala također pospješuje nakupljanje volumena u intersticiju putem povećanja kapilarne permeabilnosti.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najčešće osnovne bubrežne bolesti bolesnika u liječenih hemodijalizom su dijabetička nefropatija i hipertenzivna bolest bubrega (hipertenzivna nefroangioskleroza). Od komorbiditeta najčešće su arterijska hipertenzija, srčano-žilne bolesti i poremećaji metabolizma minerala.
2. Najčešće korištena terapija uključuje antihipertenzivne lijekove i terapiju poremećaja mineralnog metabolizma.
3. Ispitanici s pridruženom bolešću srca su starije dobi te imaju veći Glasgow prognostički indeks (GPI).
4. Svi ispitanici, neovisno o srčanoj bolesti imaju visoke serumske vrijednosti NT-proBNP.
5. NT-proBNP pokazuje negativnu povezanost s razinom albumina i njegove izmjerene vrijednosti se razlikuju s obzirom na indeks tjelesne mase.
6. Glasgow prognostički indeks je u značajnoj pozitivnoj vezi s predijalizno izmjerenim vrijednostima NT-proBNP što ukazuje na njegovu potencijalnu ulogu upalnog markera.
7. Predijalizno izmjereni NT-proBNP je indikator volumnog statusa.
8. Kronična upala je povezana s viškom tjelesne vode.



## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Osnovni cilj ovog istraživanja bio je ispitati postojanje povezanosti između serumske razine NT-proBNP s bioimpedancijskom procjenom viška tjelesne vode i njihov odnos s upalnim indeksom mjerenog omjerom CRP i serumskog albumina (Glasgow prognostički indeks, GPI).

**Nacrt studije:** Istraživanje je presječna studija.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti na kroničnom programu hemodijalize. Za određivanje viška tjelesne vode korištena je metoda bioimpedancijske spektroskopije. Iz rezultata redovitog laboratorija preuzete su informacije o biljezima upale, CRP i albumin. Iz prosječnih šestomjesečnih koncentracija CRP-a i serumskog albumina određen je Glasgow prognostički indeks. Prije i poslije hemodijalize određene su serumske razine NT-proBNP-a.

**Rezultati:** Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika, od kojih je 17 muškaraca i 13 žena. Najviše ispitanika prema osnovnoj bubrežnoj bolesti boluje od dijabetičke nefropatije, njih 13. Ispitanici u skupini s dokazanom bolesti srca su starije životne dobi te imaju više prosječne vrijednosti Glasgow prognostičkog indeksa. Bolesnici normalne tjelesne mase imaju značajno više vrijednosti NT-proBNP i u prvom i u drugom mjerenju. U svih bolesnika NT-proBNP je u korelaciji s GPI i s izmjerenim viškom tjelesne vode. Pozitivna korelacija NT-proBNP s GPI i sa OH izraženija je u srčanih bolesnika. OH je u korelaciji je s GPI u svih ispitanika. Pozitivna korelacija OH s GPI izraženija je u srčanih bolesnika.

**Zaključak:** NT-proBNP je povezan s volumnim opterećenjem, srčano-žilnim bolestima ali i s kroničnom upalom u bolesnika liječenih hemodijalizom. Kronična upala je povezana s volumnim opterećenjem.

**Ključne riječi:** *hemodijaliza; kronična bubrežna bolest; kronična upala; NT-proBNP; višak tjelesne vode*

## 8. SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to investigate the correlation between NT-proBNP serum levels, Glasgow prognostic index determined by CRP and serum albumin and bioimpedance estimation of excess body water in patients treated with hemodialysis.

**Study design:** The study is structured as a cross-section study.

**Participants and methods:** The study included 30 patients with end stage chronic renal disease in chronic hemodialysis program at Clinic of Nephrology at Clinical Hospital Center Osijek. To determine the excess of body water, ie dry body mass, the method of bioimpedance spectroscopy was used. The body composition was determined before dialysis using the portable whole-body multifrequency bioimpedance analysis device (Body Composition Monitor–BCM). Serum levels of NT-proBNP were determined before and after the hemodialysis. The six-month average serum levels of inflammation markers, CRP and albumin, were determined from the results of regular laboratory testing.

**Results:** The study was conducted on 30 patients, of whom 17 were men and 13 were women. The mean value of the patient age is 67.5 years, ranging from 34 to 89 years. Subjects in the group with proven heart disease were found to be older and have a higher Glasgow prognostic index values. Patients with normal body mass have showed significantly higher NT-proBNP values in both the first and the second measurement. In all patients, NT-proBNP levels showed significant correlation with Glasgow prognostic index and bioindependently measured excess body water. The positive correlation of NT-proBNP with GPI and overhydration was more pronounced in cardiac patients. Overhydration was associated with GPI in all subjects. Also, we found the association to be more pronounced in cardiac patients.

**Conclusion:** NT-proBNP is associated with volume load, cardiovascular disease as well as chronic inflammation in patients treated with hemodialysis. Chronic inflammation is associated with excess body water.

**Keywords:** *hemodialysis; chronic renal disease; chronic inflammation; NT-proBNP; overhydration*

**9. LITERATURA**

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(7): e0158765.
4. Kes P. Što znamo o kroničnoj bolesti bubrega početkom 21. stoljeća? *Acta Med Croatica.* 2014;68(2):75-77.
5. McClellan AC, Plantinga L, McClellan WM. Epidemiology, geography and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(3):323-8.
6. Čala S. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ, 2012.
7. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2004 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:280-8.
8. Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J i sur. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* 1999;51:77-82.
9. Harvey PR, Holt A, Nicholas J, Dasgupta I. Is an average of routine postdialysis blood pressure a good indicator of blood pressure control and cardiovascular risk? *J Nephrol.* 2013;26:94-100.
10. Klarić D. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. *Acta Med Croatica.* 2017;70(4-5):241-247.
11. Pavlović D, Katičić D, Gulin T, Josipović J, Orlić L. Chronic kidney disease mineral bone disorder. *Period. Biol.* 2015;117(1):81-85.
12. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus.* 2001 10(2):269-282.

13. Maleta I, Vujičić B, Mesaroš Devčić I, Čuruvija D, Rački S. Pristupi krvotoku za hemodijalizu. *Medicina Fluminensis*. 2010;46(4):403-412.
14. Woodside KJ, Bell S, Mukhopadhyay P, Repeck KJ, Robinson IT, Eckard AR i sur. Arteriovenous Fistula Maturation in Prevalent Hemodialysis Patients in the United States: A National Study. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):793-801.
15. Porter RS, Kaplan JL. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2.izd. Split: Placebo. 2010.
16. Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2205-2211.
17. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:319-328.
18. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in End-Stage Renal Disease: a global perspective. *Blood Purif*. 2002;20:454-8.
19. 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.
20. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie EG, Glassock RJ et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial*. 2000;13:75-163.
21. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant*. 2002 17:33-8.
22. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG i sur. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):133-41.
23. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD i dr. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:202-210.

24. Delgado C, Chertow GM, Kaysen GA, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B. Associations of Body Mass Index and Body Fat With Markers of Inflammation and Nutrition Among Patients Receiving Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):817-825.
25. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist ., Horwich TB i sur. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009 119(5):671- 9.
26. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C i sur. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1574-1579.
27. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1370-1377.
28. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009;302(16): 1782-9.
29. Ekinçi C, Karabork M, Siriopol D, Dincer N, Covic A, Kanbay M. Effects of Volume Overload and Current Techniques for the Assessment of Fluid Status in Patients with Renal Disease. *Blood Purif.* 2018;46(1):34-47.
30. Dekker MJ i sur. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney Int.* 2017; 91:1214-1233.
31. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, Wabel P. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2491-2497.
32. Tsai YC, Tsai JC, Chen SC, Chiu YW, Hwang SJ, Hung CC. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):68-75.
33. Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, Diederens NMP, Brenchley P, van der Sande FM i sur. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of

- inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183281.
34. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG i sur. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):133–141.
35. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005 81(3):543–554.
36. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol*. 1999 10(2):392-403.
37. Vujičić B, Mikolašević I, Rački S, Orlić L, Ljutić D, Bubić I. BCM – Body Composition Monitor: A New Tool for the Assessment of Volume-Dependent Hypertension in Patients on Maintenance Haemodialysis. *Coll Antropol*. 2013 37(3):815-819.
38. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH i sur. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 25(1): 243-8.
39. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004 6(3): 257-60.
40. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016 130(2):57-77.
41. Geng Z, Huang L, Song M, Song Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 7:41504.
42. Tsai YC, Tsai HJ, Lee CS, Chiu YW, Kuo HT, Lee Sc i sur. The interaction between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and fluid status in adverse clinical outcomes of late stages of chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(8): e0202733.
43. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada. 2008.

44. Fresenius Medical Care. BCM - Body Composition Monitor, Innovation for better outcome. Dostupno na adresi: <http://www.bcm-fresenius.com/9.htm>. Datum pristupa: 7.7.2018.
45. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2014 godinu. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/registar/hrn14.html>. Datum pristupa: 3.7.2018.
46. Agarwal R. Epidemiology of Interdialytic Ambulatory Hypertension and the Role of Volume Excess. *Am J Nephrol*. 2011;34(4):381–390.
47. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med*. 2003;115(4): 291-7.
48. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(3):461-8.
49. Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina fluminensis*. 2010;46(4):463-470.
50. Dhingra R, Vasani RS. Age as a Cardiovascular Risk Factor. *Med Clin North Am*. 2012;96(1):87-91.
51. Kato A, Tsuji T, Sakao Y, Ohashi N, Yasuda H, Fujimoto T. A Comparison of Systemic Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients on Regular Hemodialysis. *Nephron Extra*. 2013;3(1):91-100.
52. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
53. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E i sur. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(5):350-6.
54. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev*. 2003;8(4):355-8.
55. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1644–1651.

56. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J i sur. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003;89(7):745-51.
57. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):303-8.
58. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion M, Plebani M, Vertolli U. Renal dysfunction is a confounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem*. 2007;53(12):2097-104.
59. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG, Gentry M, Testani JM, Parikh CR. Amino-terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients with Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(12):977–989.
60. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):243-8.
61. Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, Yang W, Keane M, Cuevas M. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *Am J Cardiol*. 2013;111(3):423-8.
62. Bardak S, Sari S, Horoz M, Turgutalp K, Oğuz EG, Özcan T. Association Between New Cardiac Biomarkers and Cardiovascular Abnormalities in Asymptomatic Hemodialysis Patients. *Turk Neph Dial Transpl*. 2017;26(1):60-66.
63. Fahim MA, Hayen A, Horvath AR, Dimeski G, Coburn A, Johnson DW. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide variability in stable dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):620-9.
64. Gutiérrez OM, Tamez H, Bhan I, Zazra J, Tonelli M, Wolf M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in hemodialysis patients: prognostic value of baseline and follow-up measurements. *Clin Chem*. 2008;54(8):1339-48.



65. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clin. Chem.* 2004;50(6):1071-4.
66. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71(6):548-554.
67. Trimarchi H, Muryan A, Dicugno M, Forrester M, Lombi F, Young P. In hemodialysis, adiponectin, and pro-brain natriuretic peptide levels may be subjected to variations in body mass index. *Hemodial Int.* 2011;15(4):477-84.
68. Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G i sur. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. 1997;15(12):1695-9.
69. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW i sur. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109(5):594-600.
70. Collins S. A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):157-63.
71. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-Type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *American Heart Journal.* 2006;152(6):1071-107.
72. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17(6):432-7.
73. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808.
74. Kalantar-Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005;15(1):142-7.
75. 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(2):226-32.

76. De Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW i sur. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009;19(2): 127-35.
77. Ikeda M, Honda H, Takahashi K, Shishido K, Shibata T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Biomarker for Loss of Muscle Mass in Prevalent Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 2016;11(11): e0166804.
78. Guo Q, Bárány P, Qureshi AR, Snaedal S, Heimbürger O, Stenvinkel P i sur. N-terminal pro-brain natriuretic peptide independently predicts protein energy wasting and is associated with all-cause mortality in prevalent HD patients. *Am J Nephrol.* 2009;29(6):516-523.
79. Lee YJ, Song BG, Kim MS, Cho S, Chun WJ, Oh JH i sur. Interaction of malnutrition, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and ventricular remodeling in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2013;9(4):253-60.
80. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:953-960.
81. Roberts TK, Bailey JL. Beyond nutrition: neuropeptide signaling and muscle mass maintenance in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74:143-145.
82. Snaedal S, Qureshi AR, Carrero JJ, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P. Determinants of N-terminal pro-brain natriuretic peptide variation in hemodialysis patients and prediction of survival. *Blood Purif.* 2014; 37:138–145.
83. Schwermer K, Hoppe K , Radziszewska D , Kłysz P , Sawatiuk P, Nealis J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide asa marker of hypervolemia and predictor of increased mortality in patients on hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(7-8):560-9.
84. Meirovich YF, Veinot JP, de Bold ML, Haddad H, Davies RA, Masters RG i sur. Relationship between natriuretic peptides and inflammation: proteomic evidence obtained during acute cellular cardiac allograft rejection in humans. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(1):31-37.

85. Snaedal S, Qureshi AR, Carrero JJ, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P. Determinants of N-terminal pro-brain natriuretic peptide variation in hemodialysis patients and prediction of survival. *Blood Purif.* 2014;37(2): 138-45.
86. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP-Marker of Cardiac Dysfunction, Fluid Overload, or Malnutrition in Hemodialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1036-1040.
87. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A i sur. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney Int.* 2017; 91:1214–1223.
88. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoorntje SJ i sur. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:797–803.
89. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A i sur. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 201; 26:1708–1716.
90. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:797-803.
91. Vicente-Martinez M, Martinez-Ramirez L, Munoz R. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res.* 2004;35:220-224.
92. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC i sur. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;85:703-709.
93. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD i sur. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1200–1211.

94. John B, Tan BK, Dainty S, Spanel P, Smith D, Davies SJ. Plasma volume, albumin, and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1463-1470.
95. Jones CH, Wells L, Stoves J, Farquhar F, Woodrow G. Can a reduction in extracellular fluid volume result in increased serum albumin in peritoneal dialysis patients? *Am J Kidney Dis*. 2002;39:872-875.
96. Eroglu S, Bozbas H, Muderrisoglu H. Dijagnostička vrijednost BNP-a kod dijastoličkog zatajivanja srca. *Biochem Med (Zagreb)*. 2008;18(2):183-192.
97. Tsekoura D, Karavidas A, Raisakis K, Zacharoulis A. Brain Natriuretic Peptide. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:266-270.
98. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843-9.
99. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T i sur. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-663.
100. Ates K, Yilmaz Ö, Kutlay S, Ates A, Nergizog G, Ertürk. Serum C-reactive protein level is associated with renal function and it affects echocardiographic cardiovascular disease in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2005;101:190–197.
101. Maeda K, Takatoshi T, Wada A, Hisnaga T, Kimoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825–832.
102. Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ i sur. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):39-46.
103. Niebauer J, Volk HD, Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838-1842.
104. Schwermer K, Hoppe K, Radziszewska D, Kłysz P, Sawatiuk P, Nealis J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of hypervolemia and predictor of increased mortality in patients on hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(7-8):560-9.

105. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A i sur. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedanceanalysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):16-1708.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci

- Ime i prezime: Marin Šamija
- Datum i mjesto rođenja: 24. ožujka 1994. godine, Slavonski Brod
- Adresa stanovanja: Umaška 20, 31 000 Osijek
- Kontakt: 091 9416911
- E-mail: samija.marin4@gmail.com

### Obrazovanje

- 2000. – 2008. Osnovna škola Ivan Meštrović, Vrpolje
- 2008. – 2012. Opća gimnazija „Matija Mesić“, Slavonski Brod
- 2012. – 2018. Medicinski fakultet Osijek (Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine)

### Aktivnosti

- 2012. – 2018. član Studentske športske udruge Sport MEFOS
- 2012. – 2018. Sveučilišno prvenstvo u rukometu
- 2012. – 2016. Međunarodni sportsko-edukacijski susret biomedicinskih fakulteta Humanijada
- 2016. – 2017. demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Osijek
- 2017. – 2018. član studentskog zbora Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku.
- 2018. DiaTransplant – aktivni sudionik