

# Čimbenici rizika oboljenja srčanožilnoga sustava kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi

---

Rebić, Damir

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:448970>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## Središnja medicinska knjižnica

**Rebić, Damir (2014) *Čimbenici rizika oboljenja srčanožilnoga sustava kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi [Risk factors for cardiovascular disease in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.***

<http://medlib.mef.hr/2099>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Damir Rebić**

**Čimbenici rizika oboljenja  
srčanožilnoga sustava kod bolesnika  
na kontinuiranoj ambulatornoj  
peritonejskoj dijalizi**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2014. godine**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Damir Rebić**

**Čimbenici rizika oboljenja  
srčanožilnoga sustava kod bolesnika  
na kontinuiranoj ambulatornoj  
peritonejskoj dijalizi**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2014. godine**

Disertacija je izrađena na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina i u Zavodu za biokemiju Kliničke bolnice Sestre milosrdnice Zagreb, Hrvatska.

Voditelji rada: prof. dr. sc. Senija Rašić i prof. dr. sc. Petar Kes

Zahvaljujem

Mome učitelju i mentoru, Prof.dr.sc. Seniji Rašić na kontinuiranoj nesebičnoj podršci i pomoći pri izradi svakog dijela ove disertacije.

Mentoru, Prof.dr.sc. Petar Kes na vodstvu, korisnim savjetima i prijedlozima.

Doc.dr.sc. Nada Vrkić na podršci u izvedbi diferentnih laboratorijskih metoda.

Zahvaljujem svojim kolegama i djelatnicima Klinike za nefrologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina.

***Rad posvećujem mojoj obitelji.***

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Srčane bolesti kod bolesnika u terminalnom bubrežnom zatajenju .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Uremička kardiomiopatija.....	2
1.1.2. Hipertrofija lijeve klijetke.....	4
1.1.2.1. Patofiziologija hipertrofije lijeve klijetke.....	5
1.1.2.2. Volumno opterećenje.....	5
1.1.2.3. Tlačno opterećenje.....	6
1.1.2.4. Molekularni mehanizmi nastanka HLK.....	7
<b>1.2. Bolesti krvožilnog sustava u bolesnika sa terminalnim zatajenjem funkcije bubrega .....</b>	<b>9</b>
1.2.1. Patofiziologija promjena krvožilnog sustava u bolesnika sa TBZ .....	9
1.2.2. Hemodinamski čimbenici arterijskog preoblikovanja u kroničnoj uremiji ....	11
1.2.3. Nehemodinamski čimbenici arterijskog preoblikovanja u kroničnoj uremiji	12
1.2.4. Klinička očitovanja arterijskog preoblikovanja .....	13
<b>1.3.Peritonejska dijaliza i srčanožilne bolesti.....</b>	<b>15</b>
1.3.1. Opći čimbenici rizika u bolesnika na peritonejskoj dijalizi .....	16
1.3.1.1. Hipertenzija .....	17
1.3.1.2. Ateroskleroza .....	18
1.3.1.3. Pušenje duhana .....	18
1.3.1.4. Pretilost .....	19
1.3.1.5. Dislipidemija .....	20
<b>1.4. Čimbenici rizika koji su u svezi sa terminalnim bubrežnim zatajenjem.....</b>	<b>23</b>
1.4.1. Upalna reakcija .....	23
1.4.2. Endotelna disfunkcija .....	24
1.4.2.1. Dušični oksid (NO).....	25
1.4.2.2. Endotelin 1 (ET-1) i njegov srčanožilni efekat .....	28
1.4.2.3. Troponin kao marker oštećenja miokarda.....	30

1.4.3. Malnutricija i proteinsko-energetska pothranjenost .....	31
1.4.4. Oksidativni stres.....	32
1.4.5. Kalcifikacija .....	33
1.4.6. Intaktni parathormon (iPTH) i vitamin D .....	35
1.4.7. Hiperhomocisteinemija.....	36
1.4.8. Inzulinska rezistencija .....	37
1.4.9. Anemija .....	37
<b>1.5. Čimbenici rizika vezani za peritonejsku dijalizu .....</b>	<b>38</b>
1.5.1. Otopine za dijalizu i krajnji produkti glikolizacije (AGEs) .....	39
1.5.2. Ostatna bubrežna funkcija (RRF).....	40
1.5.3. Volumno opterećenje i insuficijencija ultrafiltracije .....	41
1.5.4. Genetski i epigenetski čimbenici .....	42
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>43</b>
<b>3. CILJEVI RADA.....</b>	<b>43</b>
<b>4. BOLESNICI I METODE .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Plan istraživanja .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2. Ispitanici .....</b>	<b>45</b>
4.2.1. Kriteriji za uključivanje u istraživanje.....	46
4.2.2. Kriteriji za neuključivanje u istraživanje.....	46
<b>4.3. Metode rada .....</b>	<b>47</b>
4.3.1. Ehokardiografsko istraživanje .....	47
4.3.2. Ehotomografija zajedničkih karotidnih arterija.....	49
4.3.3. Klinička i laboratorijska mjerenja.....	50
4.3.4. Adekvatnost peritonejske dijalize .....	52
<b>5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. REZULTATI .....</b>	<b>55</b>
<b>6.1. Demografski podaci bolesnika na peritonejskoj dijalizi .....</b>	<b>55</b>
<b>6.2. Kliničko laboratorijski parametri kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi .....</b>	<b>55</b>
6.2.1. Rutinski kliničko-laboratorijski parametri .....	55

6.2.2. Laboratorijski parametri vezani za uremiju.....	57
6.2.3. Kliničko-laboratorijski parametri vezani za peritonejsku dijalizu.....	58
<b>6.3. Utjecaj peritonejske dijalize na tardicionalne čimbenike srčanožilnoga rizika tijekom praćenog perioda.....</b>	<b>59</b>
<b>6.4. Utjecaj peritonejske dijalize na čimbenike srčanožilnoga rizika vezanih za uremiju .....</b>	<b>60</b>
<b>6.5. Rezultati evaluacije lijeve srčane klijetke bolesnika na CAPD .....</b>	<b>64</b>
6.5.1. Čimbenici srčanog rizika vezani za hipertrofiju lijeve klijetke u bolesnika na CAPD .....	67
6.5.2. Odnos biomarkera srčanožilnoga sustava s ehokardiografskim parametrima lijeve klijetke.....	75
6.5.3. Predskazivači preoblikovanja lijeve klijetke u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom.....	78
<b>6.6. Rezultati evaluacije zajedničkih karotidnih arterija u bolesnika na CAPD.....</b>	<b>82</b>
6.6.1. Čimbenici rizika žilnih promjena vezanih za aterosklerotske promjene na CCA u bolesnika na CAPD.....	86
6.6.2. Odnos biomarkera srčanožilnoga sustava u bolesnika liječenih PD s ultrazvučnim parametrima zajedničkih karotidnih arterija.....	94
6.6.3. Predskazatelji preoblikovanja zajedničke karotidne arterije u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom.....	95
<b>6.7. Odnos ehokardiografskih promjena lijeve klijetke i ultrazvučnih promjena karotidnih arterija u bolesnika na CAPD .....</b>	<b>97</b>
<b>7. RASPRAVA .....</b>	<b>102</b>
<b>8. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>130</b>
<b>9. SAŽETAK .....</b>	<b>133</b>
<b>10. SUMMARY.....</b>	<b>135</b>
<b>10. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>136</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>149</b>



## **POPIS OZNAKA I KRATICA:**

**ADMA** - asimetrični dimetil arginin

**AGEs** - krajnji produkt glikozilacije

**Apo A** - apolipoprotein A

**Apo B** - apolipoprotein B

**ANP** - atrijski natriuretski peptid

**BNP** - B - tip natriuretskog peptida

**CAPD** - kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza

**Ca x P** - produkt kalcija i fosfora

**CCA** - zajednička karotidna arterija

**cNOS** – konstitutivna sintetaza dušičnog oksida

**CRP** - C- reaktivni protein

**DNK** - deoksiribonukleinska kiselina

**DKT** - dijastolički krvni tlak

**EDV** – brzina na kraju dijastole (eng. end-diastolic velocity)

**Einc** - inkrementalni elastični modul

**ET-1** - endotelin-1

**FGF23** – fibroblastni čimbenik rasta 23

**GDPs** - razgradni produkti glukoze

**GFR** - glomerulska filtracija

**HD** - hemodijaliza

**HDL** - lipoprotein visoke gustoće (eng. high-density lipoprotein)

**HLK** -hipertrofija lijeve klijetke srca

**IDL** - lipoprotein intermedijalne gustoće (eng. intermedium-density lipoprotein)

**ICAM-1** – intracelularne stanične molecule- 1

**IL 6** - interleukin 6

**IL 18** - interleukin 18

**IMT** - zadebljanje intime medije (eng. intima-media thickness)

**iNOS** – inducibilna sintetaza dušičnog oksida

**IP3** - inozitol fosfat 3

**IR** - inzulinska rezistencija

**ITM** - indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

**KBB** - kronična bubrežna bolest

**KBZ** - kronično bubrežno zatajenje

**LDL** lipoprotein male gustoće (eng. low-density lipoprotein)

**LK** - lijeva klijetka srca

**LKM** - masa lijeve klijetke srca

**LKMI** - index mase lijeve klijetke srca

**Lp(a)** - lipoprotein (a)

**LVEDD** - end dijasolni dijametar lijeve klijetke

**MIA** – pothranjenost, upala, ateroskleroza (eng. Malnutrition Inflammation Atherosclerosis)

**nNOS** – neuronska sintetaza dušičnog oksida

**NT-BNP** - N terminalni propeptid B-tipa natriuretskog peptide

**NO** - dušični oksid

**PCR** - brzina razgradnje proteina (eng. protein catabolic rate)

**PD** - peritonejska dijaliza

**PET** - test peritonejskog uravnoteženja

**PEW** - proteinsko energetska deficit (eng. protein energy wasting)

**PSV** - najveća sistolička brzina (eng. peak systolic velocity)

**PTH** - paratireoidni hormon

**PWV** - pulsna valna brzina (eng. puls wave velocity)

**RRF** - ostatna bubrežna funkcija

**TBZ** - terminalno zatajenje bubrega

**SAT** - srednji arterijski krvni tlak

**SKT** - sistolički krvni tlak

**SŽ** - srčanožilni

**SŽB** - srčanožilne bolesti

**VCAM-1** – vaskularne stanične adhezijske molecule-1

**VLDL** - lipoprotein vrlo male gustoće (eng. very-low-density lipoprotein)

## 1. UVOD

Srčanožilne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u skoro 40% slučajeva kod bolesnika sa krajnjim stadijem bubrežne bolesti (TBZ). Kardiomiopatija i ishemijska bolest srca su najčešći uzroci srčane smrti (1). Rizik od srčanožilnoga mortaliteta je 10-20 puta veći kod dijaliznih bolesnika u odnosu na opću populaciju, osobito kod mlađih bolesnika, s tim da relativni rizik opada sa godinama života. Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) je najčešća morfološka promjena na srcu u kroničnoj bubrežnoj bolesti (KBB) i neovisan je čimbenik rizika za preživljavanje u tih bolesnika (2).

Epidemiološke i kliničke studije su pokazale da oštećenje arterija velikog kapaciteta predstavlja glavni čimbenik rizika, koji doprinosi visokoj stopi smrtnosti kod bolesnika sa TBZ. Makrovaskularna bolest se razvija brzo u uremičkim bolesnika i odgovorna je za visoku incidencu ishemijske bolesti srca (3). Iako većina tih promjena može biti posljedica aterosklerotskih opstruktivnih lezija, u 25-30% bolesnika podrijetlo oštećenja krvne žile je neaterosklerotsko i uglavnom povezano s mikrovaskularnom bolesti ili fibroelastičnim zadebljanjem aorte, što dalje smanjuje arterijsku kompliansu i uzrokuje neaterosklerotsko arterijsko preoblikovanje. I srčani i vaskularni poremećaji dijele nekoliko zajedničkih, međusobno povezanih patofizioloških mehanizama (4).

### 1.1. Srčane bolesti kod bolesnika u terminalnom bubrežnom zatajenju

Vodeći uzrok smrtnosti bolesnika u terminalnom bubrežnom zatajenju jesu srčane komplikacije, sa preko 50% ukupnog mortaliteta uremičnih bolesnika na dijaliznom liječenju. Srčani mortalitet se ogleda u visokoj incidenci kongestivne srčane insuficijencije, kardiomiopatije, perikarditisa, hipertenzije, iznenadne smrti i, u najvećem postotku, na ishemijsku i infarciranje miokarda. Bolesti srčanog

sustava su vrlo česte već na početku dijaliznog liječenja KBB, tako da imaju visoku incidencu i kod kroničnih dijaliznih bolesnika (4).

Srčana bolest kod uremičnih bolesnika nastaje obično zbog kardiomiopatije i / ili ishemične bolesti srca. Termin uremična kardiomiopatija se odnosi na heterogenu (sistolnu i dijastolnu disfunkciju) i multifaktorijalnu patologiju, koja se javlja u kroničnom bubrežnom zatajenju (KBZ), a ehokardiografski se može registrirati kao hipertrofija lijeve klijetke, dilatacija lijeve klijetke i funkcionalni poremećaj lijeve klijetke. Ove bolesti su često prisutne kod dijaliznih bolesnika (4).

### **1.1.1. Uremička kardiomiopatija**

U općoj populaciji, patološka hipertrofija lijeve klijetke je povezana sa lošom prognozom preživljavanja, razvojem srčanih aritmija, dijastoličkom disfunkcijom i progresijom srčanog zatajenja (3). Slično stanje je prisutno i kod predijaliznih, kao i kod bolesnika na dijaliznom liječenju. Iako se preklapaju termini koji se koriste za opisivanje ovog stanja, uremička kardiomiopatija označava utjecaj smanjene bubrežne funkcije na funkcijsku sposobnost srca (5)

Epidemiološke studije pokazuju da je primarna manifestacija uremičke kardiomiopatije hipertrofija lijeve klijetke. Oštećena funkcija bubrega različitih stupnjeva zatajenja, udružena sa bolestima srca, je ta koja najčešće dovodi do razvoja uremičke kardiomiopatije. Go i suradnici u istraživanju na velikom broju ispitanika su utvrdili da smanjenje veličine glomerulske filtracije (GFR) za 50% povećava ukupni rizik od smrti za čak 5 puta (6).

Liječenje trajnog poremećaja bubrežne funkcije transplantacijom bubrega značajno smanjuje rizik za srčanožilnu smrtnost, ali uz i dalje perzistiranje nekih rizika smrtnosti. Rad Zoccali-ja i suradnika ukazuje da bolesnici koji su kraće vrijeme liječeni dijalizom, imaju bolju prognozu i preživljavanje glede srčanožilnih

oboljenja nakon transplantacije bubrega. Isti autori su utvrdili da je hipertrofija lijeve klijetke (HLK) neovisan čimbenik srčanožilnog rizika, povezan sa značajnim smanjenjem preživljavanja (7).

Patogeneza HLK u uremičkoj kardiomiopatiji ostaje neizvjesna. Obzirom na vrlo visoku učestalost hipertenzije u bolesnika s teškom kroničnom bubrežnom bolesti, jedna od hipoteza je da se HLK razvija kao rezultat tlačnog opterećenja. U bolesnika sa dijabetičnom nefropatijom, krvni tlak, kao neovisan čimbenik rizika, dovodi do povećanja mase lijeve klijetke, kao i indeksa mase LK (LKMI).

Primjena lijekova za krvni tlak i liječenje dijalizom uspješno smanjuju masu srčane klijetke (8), pa je takvo liječenje primjenjuje i u normotenzivnih bolesnika. Primjena inhibitora angiotenzin kovertirajućeg enzima (ACE) smanjuje masu lijeve klijetke u pacijenata na dijalizi, koji su i prije bili normotenzivni. Larsen i suradnici su pokazali da se dimenzije zida lijeve klijetke smanjuju u bolesnika koji su na liječenju intenzivnom, kontinuiranom, dnevnom dijalizom tijekom jedne godine, za razliku od onih koji se intermitentno dijaliziraju tri puta tjedno, unatoč tomu što su vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka bile vrlo slične (9).

Drugi potencijalni uzrok uremičke kardiomiopatije je volumno opterećenje, što može potaknuti razvoj ekscentrične HLK povećanjem volumena lijeve klijetke na kraju dijastole (LVEDD). Smanjenje interdijalitičke težine korelira sa smanjenjem LKMI, ali HLK može i dalje ustrajati, bez obzira na normalizaciju indeksa mase LK (10).

Druga hipoteza o etiologiji uremičke kardiomiopatije je da akumulacija hipertrofičnih čimbenika rasta, povezana sa zatajenjem bubrega ili TBZ, inicira aktivaciju signala neovisno o mehaničkom stresu, što dovodi do napredovanja srčane patologije. Razne su tvari koje mogu modulirati srčani rast i funkciju, a koje se akumuliraju u serumu bolesnika sa TBZ, prije svega endotelin-1,

paratiroidni hormon, tumor nekrotizirajući čimbenik- $\alpha$ , leptin, interleukin-1 $\alpha$  i interleukin-6 (11).

### **1.1.2. Hipertrofija lijeve klijetke**

Prevalenca HLK je visoka među bolesnicima sa TBZ. Strukturne promjene se pojavljuju već u ranim fazama oštećenja funkcije bubrega. U prospektivnom istraživanju u bolesnika, neposredno prije početka liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom, čak 74% bolesnika imalo je HLK, s visokim indeksom mase LK, kao neovisnim prediktorom smrti nakon dvije godine liječenja dijalizom. U bolesnika na dijalizi, do 80% bolesnika ima povećanu masu LK (12). Povećanje mase LK u bolesnika s TBZ može nastati zbog povećanja promjera lijeve klijetke na kraju diastole kao rezultata volumnog opterećenja, povećanja debljine stijenke LK i kombiniranja karakteristika ekscentrične i koncentrične hipertrofije LK. Precizna podjela HLK na ekscentričnu i koncentričnu HLK je ponekad teška u bolesnika na hemodijalizi zbog cikličkih varijacija izvanstanične tekućine i humoralne ravnoteže. Unutarnje dimenzije LK su pod utjecajem volumnog statusa, a smanjenje volumena krvi tijekom dijalize smanjuje promjer LK, izazivajući "akutne" promjene u relativnoj debljini stijenke LK. U stabilnih bolesnika s kompenziranom hipertrofijom, sistolička funkcija ostaje u granicama normale, a diastoličko punjenje se često mijenja (13).

Hipertrofija lijeve klijetke je adaptivni odgovor na povećani srčani rad. HLK je istovremeno i korisna i štetna. Korist je povezana sa povećanim brojem sarkomera i povećanjem radne sposobnosti čime se omogućava ušteda energije. Takav učinak održava normalnu sistoličku funkciju tijekom početne, kompenzirane ili "adaptivne" faze razvoja HLK. Kontinuirano opterećenje dovodi postupno do "neprikladnog" hipertrofičnog odgovora. U toj fazi HLK, u aktiviranim stanicama miokarda dolazi do gubitka ravnoteže između utroška energije i proizvodnje, što u konačnici rezultira kroničnim deficitom energije i ubrzanom smrti miocita (14).

Povećanje sadržaja ekstracelularnog matriksa i kolagena omogućava održavanje funkcijske kompetentnosti kontrakcije srca, ali na štetu oslabljenog dijastoličkog punjenja. HLK obično nastaje kao odgovor na inicirani mehanički stres. Tlačno opterećenje rezultira paralelnom adicijom novih sarkomera, uz nesrazmjerni porast debljine zida LK i normalan promjer klijetke (koncentrična hipertrofija). Volumno opterećenje rezultira, prvenstveno, adicijom novih sarkomera u seriji i sekundarnim rasporedom novih sarkomera paralelno, što opet dovodi do povećanja radijusa LK, uz povećanu debljinu stjenke (ekscentrična hipertrofija). Razvoj i obilježja HLK pod utjecajem je nekoliko čimbenika, kao što su dob, spol, rasa, koegzistirajuća bolest poput šećerne bolesti, sistavne bolesti ili zatajenje bubrega (3).

#### **1.1.2.1. Patofiziologija hipertrofije lijeve klijetke**

U nastanak HLK su involvirana tri hemodinamska čimbenika: (1) povećani udarni volumen i hiperkinetičko volumno opterećenje, (2) rast otpora kontrakciji LK (tlačno opterećenje) i (3) povećana srčana frekvencija.

#### **1.1.2.2. Volumno opterećenje**

Volumno opterećenje se odlikuje povećanim udarnim volumenom, udruženim sa porastom dijametra LK na kraju dijastole. Dilatacija LK u bolesnika sa TBZ može se pripisati: (a) anemiji; (b) arteriovenskom šantu kod HD bolesnika; (c) zadržavanju tekućine i natrija. U prospektivnoj studiji Levina i suradnika (15), pad u razini hemoglobina je neovisni prediktor HLK još u ranoj fazi zatajenja bubrega. U bolesnika liječenih dijalizom, korekcija anemije eritropoetinom smanjuje hiperdinamsko opterećenje krvožilnog sustava i uzrokuje djelomičnu regresiju HLK, prvenstveno smanjenjem unutarnjih dimenzija LK (16).

Dimenzije LK, volumno opterećenje i tlak na kraju dijastole u LK su izravno povezani sa cirkulirajućim volumenom krvi, uz izravnu korelaciju između interdijalitičkih promjena tjelesne težine i mase LK, kao i udarnog volumena.

Progresivna i manifestna dilatacija je prisutna u maladaptivnoj fazi HLK, bez obzira na podrijetlo uzroka (anemija, hipertenzija, hipoalbuminemija, ishemijska bolest srca). U tim uvjetima, dolazi do smanjenja sistoličke funkcije LK, s kliničkim znacima zatajenja srca i / ili ishemijske bolesti srca (17).

#### **1.1.2.2. Tlačno opterećenje**

U bolesnika s TBZ korelacija između mase LK i krvnog tlaka je slaba, a eksperimentalne i kliničke studije su pokazale da se HLK razvija čak i u normotenzivnim uvjetima. Učinak hipertenzije se obično pripisuje smanjenju kalibra ili broja arteriola, što rezultira povećanim perifernim otporom.

Periferna rezistencija se određuje (kao i srčana kontrakcija) pomoću srednjeg arterijskog tlaka, u kojem se frekvencija i protok smatraju konstantnim tijekom vremena. Ova definicija ne uzima u obzir činjenicu da je krvni tlak ciklički fenomen, s oscilirajućim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom i da je srednji krvni tlak, ustvari, samo virtualni tlak. Štoviše, sistolički tlak se pojačava od aorte ka perifernim arterijama, dok sistolički tlak brahijalne arterije samo neizravno odražava sistolički krvni tlak u aorti i LK (18). Čimbenik arterijskog sustava koji stvara otpor kontrakciji LK je otpor u početnom dijelu aorte, koji ovisi o: (1) perifernom otporu, (2) viskoelastičnim svojstvima aorte i središnjih arterija, te (3) inercijskim silama, predstavljenim po masi krvi u aorti i LK.

Amplituda fluktuiranja pulsnog tlačnog vala je pod utjecajem elastičnih svojstva aorte i velikih arterija, kao i karakteristika LK (udarni i minutni volumen). Krutost arterijskih zidova (smanjena prilagodba i popustljivost) može povećati afterload LK, neovisno o perifernom otporu. Takva situacija se klinički prezentira velikom amplitudom arterijskog pulsnog tlaka, uzrokovanom visokim sistoličkim i / ili



niskim dijastoličkim tlakom, ili jednim i drugim (19). Dva mehanizma su uključena. Prvi uključuje stvaranje visokog sistoličkog tlaka zbog kontrakcije LK u kruti arterijski sustav, a smanjenu dijastoličku relaksaciju, što rezultira nižim dijastoličkim tlakom. Drugi mehanizam djeluje kroz utjecaj krutosti arterija na pulsnu valnu brzinu (PWV). Arterijski rigiditet ubrzava PWV i širenja tlačnih valova tlaka duž stabla arterija. Tlačni val, nastao u aorti, dosegne do periferije i generira reflektirajući val, koji se vraća ranije u aortu, pojačavajući aortni i tlak klijetke tijekom sistole, a smanjujući tlak u aorti tijekom dijastole. Glavne posljedice tih promjena su razvoj HLK i promjene u koronarnom perfuzijskom tlaku. Ukupni periferni otpor se obično ne povećava u bolesnika liječenih dijalizom, a glavni čimbenici tlačnog opterećenja su promjene u elastičnim i strukturnim svojstvima arterijskog sustava (19).

#### **1.1.2.4. Molekularni mehanizmi nastanka HLK**

Molekularni mehanizmi, odgovorni za srčanu hipertrofiju, su ovisni od svojih inicijalnih podražaja. Kod opterećenjem inducirane hipertrofije lijeve klijetke, mehaničko opterećenje pokreće mehanizam za koji se smatra da se temelji na djelovanju integrina, koji dalje potiču aktivnost unutarstaničnih signalnih puteva, kao odgovor na djelovanje tlačne sile (10). Takvo što može promicati lokalno oslobađanje raznih čimbenika, kao što su angiotenzin II i endotelin-1, koji se vežu za srodne receptore na površini kardiomiocita, što dalje potiče unutarstanične signalne puteve (20). Nedavno eksperimentalno istraživanje na modelima glodavaca sugerira da povećana koncentracija raznih izvanstaničnih liganda, citokina, čimbenika rasta i kardijalnih steroida, mogu promicati razvoj uremičke kardiomiopatije, neovisno o djelovanju sustavne hipertenzije i volumnog opterećenja (9). To istraživanje je utvrdilo da uremija dovodi do aktivacije intracelularnih srčanih signalnih puteva, uključujući MAPK i mTOR signalne puteve, te bi eventualna inhibicija mTOR puta mogla blokirati razvoj uremičke kardiomiopatije.

Hipertrofija lijeve klijetke u bolesnika s TBZ prvenstveno nastaje uslijed povećanje minutnog volumena, što proizlazi iz volumnog i tlačnog opterećenja. Ipak, eksperimentalne i kliničke studije su pokazale da su srčanožilne strukturne promjene u TBZ dijelom neovisne od hemodinamskih čimbenika. U eksperimentalnom zatajenju bubrega na animalnim modelima je dokazano povećanje srčane mase sa intersticijskom fibrozom, smanjenje gustoće kapilara i intramiokardnih arteriola, te povećanje debljine stijenke (21).

Eksperimentalne studije su, također, pokazale da paratireoidni hormon može imati ulogu u srčanoj fibrogenezi, kao i aktiviranju srčanih fibroblasta (22). Utvrđeno je da kardijalno preoblikovanje u eksperimentalnoj uremiji karakterizira aktivacija postmitotičkih kardiomiocita, predisponirana apoptoza i razvoj tzv. "neprikladne" hipertrofije LK.

Lijeva klijetka je u bolesnika sa TBZ karakterizirana povećanjem volumena srčanog intersticija. Intramiokardna fibroza u bolesnika na dijalizi sa sekundarnim hiperparatireoidizmom bi mogla biti uzrok razvoja neadekvatne hipertrofije LK sa perzistirajućim visokim sistoličkim stresom (23). Ipak, uloga hiperparatireoidizma je kontroverzna, kako u HD tako i u PD bolesnika, jer paratiroidektomija ne dovodi do značajnog učinka na strukturu i funkciju srca.

Uz neke iznimke, nije dokazana udruženost između HLK i aktivnosti renin-angiotenzin sustava u plazmi. Ipak, ACE inhibitori su djelomično pridonose u regresiji HLK neovisno o njihovom antihipertenzivnom učinku, što upućuje da tkivni i srčani renin-angiotenzinski sustav igra značajnu ulogu u patogenezi HLK u uremičkih bolesnika (24).

Studija Demuth-a i suradnika je pokazala da je povećana koncentracija endotelina-1 u plazmi bolesnika sa TBZ povezana sa HLK, sugerirajući da endotelin-1 ima bitan patofiziološki značaj u procesu preoblikovanja srca (25). Utjecaj endotelina na srčano preoblikovanje je dokazano eksperimentalno na

štakorima, kod kojih je primjenom antagonista endotelinskog receptora došlo do regresije hipertrofije miokarda.

Niska razina albumina u serumu bolesnika sa TBZ povezana je s razvojem zatajenja srca i progresivnom dilatacijom LK. Uzročni mehanizmi ove povezanosti nisu jasni. Hipoalbuminemija bi mogla biti odraz upalnog stanja, koje obilježava povećanje razine C-reaktivnog proteina, fibrinogena i proupalnih citokina, koji se inače smatraju neovisnim čimbenicima rizika za srčane, ali i za krvožilne bolesti. U bolesnika sa TBZ, hipoalbuminemija je također povezana i sa prisutnošću ateromatoznih plakova i poremećenom funkcijom endotela (26).

## **1.2. Bolesti krvožilnog sustava u bolesnika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega**

Promjene na krvožilnom sustavu u uremičkih bolesnika pripisuju se sinergističkom djelovanju brojnih čimbenika, kao što su protrombotični čimbenici, dislipidemija, anemija, hipertenzija, povećan oksidacijski stres, poremećaj sinteze parathormona, homocisteina i dušičnog oksida, abnormalnosti endotelne funkcije, te procesu remodeliranja lijeve srčane klijetke, koji vodi k modifikaciji strukturnih i funkcijskih karakteristika srca i krvožilnog sustava (8)

### **1.2.1. Patofiziologija promjena krvožilnog sustava u bolesnika sa TBZ**

Patofiziološke promjene arterijskog sustava u TBZ, kao i u općoj populaciji, su heterogene etiologije. Ateroskleroza (razvoj plakova) i arterijsko remodeliranje su prije svega povezane sa starenjem (arterioskleroza) i hemodinamskim promjenama. Ateroskleroza i arterijske okluzivne promjene su najčešći uzroci srčanožilnog morbiditeta u bolesnika na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji. Okluzivne promjene uglavnom uključuju zahvaćenost srednje velikih dovodnih arterija i srčanu slabost. Periferna arterijska bolest i cerebrovaskularni incidenti

zauzimaju važno mjesto u etiologiji smrtnosti bolesnika na dijalizi. Istraživanja Meeus-a i suradnika su ukazala na visoku učestalost ateroskleroze kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti i postavila hipotezu ubrzane ateroskleroze u KBB (27).

Međutim, pitanja da li su aterogeneza u bolesnika sa KBB ubrzana i da li je priroda aterosklerotskog plaka slična u bolesnika sa KBB i kod opće populacije ostaju i dalje otvorena. Ultrazvučne studije su pokazale mnogo veću učestalost kalcificiranih plakova u bolesnika s TBZ u odnosu na kontrolnu grupu opće populacije slične životne dobi, gdje su češće nađeni meki aterosklerotski plakovi (28). Samo zatajenje bubrega dovodi do stvaranja brojnih aterogenih čimbenika, koji su specifični za uremičnu sredinu, kao što je dislipidemija, kalcij-fosfor uvjetovane promjene, pothranjenost bolesnika, aktivacija citokina. Ovi uremički čimbenici su samo dodatak ranije promatranih i verificiranih čimbenika rizika, kao što su dob, hipertenzija, pušenje, dijabetes, muški spol i inzulinska rezistencija u ispitanika s očuvanom bubrežnom funkcijom. Mnogi bolesnici već na početku liječenja dijalizom već imaju značajne vaskularne lezije, a kod mnogih bolesnika, posebice starijih, generalizirana ateroskleroza može biti glavni uzrok zatajenja bubrega.

Hipertenzija je česta komplikacija u TBZ, a povezanost između visokog krvnog tlaka i arterijskih lezija ustanovljena je u kroničnih bubrežnih bolesnika. Dosadašnja istraživanja ukazuju da rigorozna kontrole hipertenzije u ranom stadiju KBB dovodi do značajnog smanjenja incidencije ishemije miokarda nakon početka liječenja dijalizom (29). Osim ateroskleroze i prisutnosti aterosklerotskih plakova, arterijski sustav u bolesnika s TBZ prolazi proces remodeliranja, koji se očituje dilatacijom, te hipertrofijom arterijske intime-medije, što posebice zahvaća srednje velike, elastične arterije kapacitivnog tipa, kao što su aorta ili zajedničke karotidne arterije. Arterijska pregradnja je manja u perifernim, manjim arterijama, kao što su radijalne arterije. U bolesnika sa TBZ, ta pregradnja je povezana s arterijskim ukrućivanjem (rigiditetom), uzrokovanim prvenstveno povećanjem

inkrementalnog elastičnog modula (Einc), koji oblaže unutarnje strukture stijenke krvne žile, u svojstvu čvrstog materijala. Utjecaj povećanog Einc je prije svega u atenuiranom porastu arterijskog promjera. Kao posljedica ove promjene, arterijski dijametar se obično održava u granicama normalnih vrijednosti, ali se smanjuje rastezljivost kapacitivne arterije. U uremičkih bolesnika, abnormalni arterijski rigiditet bi se prije svega trebao promatrati prvenstveno kod mlađih bolesnika, budući da kod starije populacije utjecaj životne dobi na krutost arterija prevladava nad dejstvom uremije (30). U mnogih starijih bolesnika u TBZ može se javiti manifestna vaskularna nefropatija, ali u tim slučajevima arterijske promjene se najviše odnose na primarnu arterijsku bolest, a ne na uremičko djelovanje.

### **1.2.2. Hemodinamski čimbenici arterijskog preoblikovanja u kroničnoj uremiji**

Velike arterije, kao što je aorta ili zajedničke karotidne arterije, povećane su u bolesnika s TBZ u usporedbi s dobno-spolnom i po visini krvnog tlaka podudarnom grupom ispitanika opće populacije. Unutarnja dimenzija velikih arterija je pod velikim utjecajem brojnih čimbenika. Neki čimbenici nisu usko specifični za bolesnike sa TBZ (npr. dob, spol, krvni tlak), dok su drugi čimbenici specifičniji za populaciju s kroničnom uremijom (kao što je brzina protoka krvi i sustavni protok u krvnim žilama). U TBZ, hiperdinamsko stanje opterećenja stvara uvjete za arterijsko remodeliranje (31). Ovakvo saznanje podržavaju rezultati unakrsno-presječnih studija, koji ukazuju na bitnost odnosa između promjera aorte i zajedničkih karotidnih arterija, afterloada i LK. Za razliku od krvnog tlaka i dobi, koji su čimbenici rizika i za neuremičke bolesnike, arterijska intima-media debljina (IMT, engl. Intima-media thickness) je znatno veća u bolesnika s TBZ (32). Prema Laplace-ovom zakonu, povećanje IMT je proporcionalno promjenama u promjeru, a djelomično je i pod utjecajem istih hemodinamskih promjena koje utječu na arterijski promjer. U TBZ, porast arterijskog IMT je povezan sa smanjenom arterijskom rastegljivošću, povećanim sistoličkim valom (PSV, engl. peak systolic velocity), brzinom pulsog vala (PWV, engl. puls wave velocity) i ranom refleksijom vala (33). U hipertenzivnih bolesnika

bez KBB, Laurent i suradnici su našli da je smanjena arterijska rastegljivost uvjetovana i rastom krvnog tlaka, a ne samo zadebljanjem arterijske stijenke i strukturnim izmjenama (34). U bolesnika sa TBZ, povećanje IMT je popraćeno povećanim Einc. Ova izmjena utječe na elasticitet arterije, te se manifestira promjenama unutarnjih elastičnih svojstava stijenke žile ili čak i većim strukturnim poremećajima. Naime, dolazi do fibroelastičnog zadebljanja intime, kalcificiranja elastičnih lamela i stvaranja mekih i tvrdih aterosklerotskih plakova (35). Razlog takvih, za uremiju specifičnih promjena, nije razjašnjen, mada se moraju uzeti u obzir i nehemodinamski čimbenici koji se upliću u takve strukturne i funkcijske promjene.

### **1.2.3. Nehemodinamski čimbenici arterijskog preoblikovanja u kroničnoj uremiji**

Arterijsko remodeliranje je već zabilježeno kod bolesnika na početku same bubrežne bolesti, potom bubrežne nadomjesne terapije te je usporedivo i kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi i bolesnika liječenih hemodijalizom. To sugerira da nehemodinamski čimbenici mogu imati važnu ulogu u patofiziologiji nastanka vaskularnih komplikacija.

Funkcija endotela se mijenja u TBZ, a te promjene su povezane s arterijskom remodelacijom (36). Uloga vazokonstriktora, osobito endotelin-1 i Big-endotelina u bolesnika s TBZ je istaknuta u istraživanju Demuth-a i suradnika, koji su pokazali povezanost između IMT karotidnih arterija i visoke razine cirkulirajućeg endotelina-1 (25).

Hiperhomocistinemija je prepoznata kao važan čimbenik rizika za krvožilne promjene u općoj populaciji i povezana je s povećanim rigiditetom arterija i s istim aterogenim efektima kao i kod TBZ i bolesnika na dijalizi. Ipak, u bolesnika s TBZ brojna istraživanja nisu uvjerljivo pokazala vrstu strukturnih ili funkcijskih promjena na arterijama povezanih s razinom homocisteina u serumu.

Hiperhomocistinemija uglavnom podstiče aterotrombozu, ali njegova uloga u neateromskom arterijskom remodeliranju nije razjašnjena. (37). U studiji Riccioni-a i suradnika, povišena koncentracija homocisteina u plazmi povezana je s manjim rigiditetom arterija ekstremiteta, ali ne i sa IMT-om velikih kapacitivnih arterija, kao što su aorta ili karotidne arterije (38).

Dosadašnji objavljeni podaci se slažu da je pušenje neovisni čimbenik povezan s hipertrofijom i zadebljanjem arterijske stijenke u TBZ, ali nema dosljednih dokaza o udruženosti s drugim, za uremičko stanje vezanim vaskularnim čimbenicima rizika i arterijskim remodeliranjem.

Veza između arterijskih promjena u TBZ i niske razine lipoproteina visoke gustoće (HDL, engl. high-density lipoprotein), povišene razine ukupnog kolesterola i povišene razine lipoproteina srednje gustoće (IDL, engl. intermedium-density lipoprotein) je potvrđena u nekoliko istraživanja. (39).

Najčešće prisutni čimbenici, povezani s arterijskim rigiditetom u bolesnika s TBZ, su promjene u metabolizmu kalcija, fosfora i aktivnosti paratireoidnog hormona (40). U dijaliznih bolesnika, aortalni PWV je povezan sa kalcinozom medije stijenke arterije i porastom produkta kalcij-fosfor. O'Neill je utvrdio da je visoka razina fosfora povezana sa većim IMT na karotidnim arterijama (IMT), dok je povišena razina intaktnog parathormona u serumu čimbenik rizika za povećanje debljine zida uglavnom bedrene arterije. (41)

#### **1.2.4. Klinička očitovanja preoblikovanja arterija**

Arterijske promjene u TBZ su odgovorne za povećanje sistoličkog i pulsnoeg tlaka. U općoj populaciji, pulsni tlak se pokazao kao jak prediktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca i srčanožilnih komplikacija. Blacher i suradnici su, primjenom logističke regresije i Cox analize, u bolesnika na dijalizi utvrdili da je aortna rastegljivost, mjerena pomoću PWV aorte, jaki i neovisni prediktor

srčanožilnog, ali i ukupnog mortaliteta. PWV je složen parametar integracije arterijske strukture i unutarnjih elastičnih svojstva, mjereno pomoću Moens-Korteweg jednadžbe ( $PWV^2 = Eh/2rp$ , gdje je E modul elastičnosti (Einc), r je radijus, h je debljina stijenke, a p gustoća tekućine). Na temelju takvog mjerenja i analize podataka, Blacher i suradnici su utvrdili da je glavni "hemodinamski" čimbenik rizika srčanožilnih i drugih uzroka mortaliteta u TBZ modul elastičnosti i dilatacije arterije, a što je, uopćeno rečeno, arterijska bolest. (42).

Liječenje dijalizom, samo po sebi, ne poboljšava arterijsku rastegljivost. U starijih hipertenzivnih neuremičkih bolesnika, dugotrajna antihipertenzivna terapija i dobra kontrola krvnog tlaka dovodi do regresije hipertrofije arterijske stijenke i poboljšanja cjelokupnog arterijskog sustava, posebice elastičnih svojstva arterija. Do sada, takvih kontroliranih, vremenski dužih studija nije bilo u bolesnika s TBZ. Tijekom posljednjih nekoliko godina, nekoliko kontroliranih istraživanja je usmjereno na ispitivanje učinka antihipertenzivnih lijekova na funkciju i morfološke promjene velikih arterija u bolesnika s TBZ, uglavnom na hemodijalizi (HD), dok u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom (PD) još uvijek nije bilo većeg istraživanja. Za HD bolesnike je dokazano da blokatori kalcijevih kanala smanjuju krvni tlak, kao i PSW aorte i bedrene arterije. Isti učinak na arterijsku rastegljivost su imali i ACE inhibitori (43). Međutim, ove studije nisu dale odgovor na pitanje da li je do poboljšanja elastičnih svojstava arterija došlo uslijed dobro kontroliranog krvnog tlaka ili zbog regresije strukturnih promjena stijenki arterija u smislu smanjene pregradnje i poboljšanih karakteristika unutarnje stijenke krvne žile. (44).



### **1.3. Peritonejska dijaliza i srčanožilne bolesti**

Peritonejska dijaliza (PD) je postupak dijalize kojom se u peritonejski prostor unosi jedna do tri litre komercijalno pripremljenog dijaliznog rastvora. Poslije difuzije i osmoze preko potrbušnice, koja kao polupropusna membrana služi za izmjenu molekula i ima funkciju prirodnog filtra, tekućina se izliva iz trbušnog prostora, pri čemu se uklanjaju toksični produkti metabolizma i višak vode. Najzastupljeniji oblik peritonejske dijalize je kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (CAPD), gdje je trbušna šupljina stalno ispunjena dijaliznom otopinom, koja se mijenja svakih 4-6 sati, tako da se dnevno uradi četiri do pet izmjena sa 1-3 litara dijalizne otopine.

Oboljenja srčanožilnog sustava su skoro neizostavni nalaz u bolesnika liječenih CAPD i vodeći su uzrok smrti sa 5 - 20 puta većom učestalošću nego u općoj populaciji (45).

Kardiomiopatije u uremičkih bolesnika na CAPD nastaju kao posljedica opterećenja tlakom, volumenom ili jednim i drugim. Povišeni krvni tlak dovodi do koncentrične hipertrofije lijeve klijetke, dok volumno opterećenje uzrokuje njenu dilataciju. Kardiomiopatije se očituju kroz poremećaje sistoličke i dijastoličke funkcije. Sistolička slabost (smanjena srčana kontraktilnost) posljedica je smrti miocita u uremiji, uz značajan doprinos ishemijskog, aterogenog i neaterogenog srčanog oboljenja. Dijastolička disfunkcija odražava poremećaj u punjenju lijeve klijetke uslijed zakašnjele relaksacije rigidnog, fibroziranog zida klijetke (46).

U bolesnika na CAPD, HLK ima svojstvo da povećanjem broja sarkomera i zadebljanjem zida klijetke održava stabilnost stijenke miokarda na stres istezanja i da štedi energiju, ali i uzrokuje smanjenu gustoću kapilara u narasloj srčanoj masi, smanjujući koronarnu rezervu i perfuziju subendokardnog sloja miokarda (47).

I niz drugih srčanih abnormalnosti su prisutni u CAPD bolesnika: intersticijalna fibroza miokarda ovisna o hiperparatireoidizmu, smanjena perfuziona srčana rezerva uslijed strukturnih i funkcijskih promjena arterija srčanog mišića i smanjena gustoća kapilara unutar miokarda, poremećen metabolizam miokarda, koji djeluje sinergistički sa smanjenim protokom krvi radi održavanja tolerance na ishemiju (smanjen odgovor na  $\beta$ -adrenergičnu stimulaciju, neadekvatna kontrola unutarstanične koncentracije jona kalcija, poremećen unos glukoze ovisan od inzulina, te abnormalan oksidacijski metabolizam srčanog mišića). (48). Kliničke posljedice tako nastale kardiomiopatije su srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, aritmije i smrtni ishod.

Ateroskleroza predstavlja značajan uzrok povećanog srčanožilnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Iako ateroskleroza nije jedini uzrok tome, ona predstavlja glavni čimbenik rizika za srčanožilne komplikacije kod bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. Promjena strukture karotidnih arterija, zadebljanje intime medije (engl. intima media thickness - IMT) može se smatrati „zrcalom“ sustavne ateroskleroze (49)

Čimbenici rizika srčanožilnog oboljenja u bolesnika na peritonejskoj dijalizi se mogu podijeliti na opće čimbenike, čimbenike vezane za TBZ i čimbenike specifične za peritonejsku dijalizu.

### **1.3.1. Opći čimbenici rizika u bolesnika na peritonejskoj dijalizi**

Hipertenzija, pušenje, hiperlipidemija, pretilost i šećerna bolest su čimbenici rizika koji su povezani sa srčanožilnim oboljenjima u općoj populaciji, ali i u bolesnika na PD, i svrstavaju se u takozvane tradicionalne čimbenike rizika.

### 1.3.1.1. Hipertenzija

Arterijska hipertenzija je vrlo česta u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i povezana je s povećanim rizikom od srčanožilne smrti (50). Hipertenzija je često prisutna i u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Prema rezultatima talijanske multicentrične studije 88% od 504 bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom ima arterijsku hipertenziju, uz uključenu antihipertenzivnu terapiju. Arterijska hipertenzija u bolesnika na peritonejskoj dijalizi je obično povezana s volumnim opterećenjem (51). U izvješću Renalnog registra iz Velike Britanije 2008 godine, navodi se da je u većeg broja bolesnika liječenih hemodijalizom postignut ciljani krvni tlak u odnosu na PD pacijente (45% u odnosu na 33%). (52). Međutim, za razliku od opće populacije u bolesnika liječenih dijalizom povezanost između visokog krvnog tlaka i mortaliteta nije tako jako izražena.

NECOSAD studija pokazala je izrazitu povezanost između visokog sistoličkog krvnog tlaka i rizika od smrti u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, ali ova povezanost nije potvrđena ispitivanjem veće skupine PD bolesnika (52a).

U istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji, viši sistolički i dijastolički krvni tlak bili su povezani s većim mortalitetom nakon jedne godine liječenja peritonejskom dijalizom (53).

Meta-analiza randomiziranih istraživanja iz 2009. godine pokazala je da adekvatno liječenje arterijske hipertenzije antihipertenzivima bolesnika na dijalizi u znatnoj mjeri smanjuje rizik od srčanožilnoga morbiditeta i mortaliteta (54).

Hipertenzija snažno korelira s hipertrofijom lijeve klijetke, koja se često nalazi u kroničnom renalnom zatajenju. Gotovo 70% bolesnika na početku liječenja terminalnog zatajenja funkcije bubrega, bilo kojom vrstom dijalize, imaju ehokardiografski prepoznatljivu HLK. Prema rezultatima istraživanja Coen-a i suradnika HLK teža je u bolesnika na dugotrajnoj kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi nego u bolesnika na hemodijalizi, vjerojatno zbog

neadekvatne kontrole volumena ukupne tjelesne tekućine (55). Na štetan utjecaj HLK na kratkoročno (tj. 2 godine) preživljavanje PD bolesnika ukazalo je istraživanje Yanga i suradnika iz 2004. godine (56).

### **1.3.1.2. Ateroskleroza**

Dokazano je da je rigiditet arterija, koji se obično procjenjuje brzinom pulsno vala na aorti, veličinom zadebljanja IMT zajedničke karotidne arterije, kao i najvećim protokom u sistoli na zajedničkim karotidnim arterijama, koristan prediktor srčanožilnog morbiditeta i mortaliteta u općoj populaciji, pa tako i u bolesnika sa kroničnom renalnom insuficijencijom (57).

Zoccali i suradnici su svojim istraživanjem utvrdili da je u velikoj skupini bolesnika s KBB rigiditet velikih arterija (aorte, karotidnih arterija) bio neovisno povezan s dobi, visinom krvnog tlaka, kao i drugim čimbenicima rizika za razvoj SŽ bolesti. Prisutnost vaskularnih kalcifikacija se pokazala kao jedan od najsnažnijih čimbenika povezanih s arterijskom krutošću. Međutim, relevantne studije u bolesnika na peritonejskoj dijalizi su prilično male i imaju brojna ograničenja (58).

### **1.3.1.3. Pušenje duhana**

Pušenje nije samo čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih bolesti, već je također povezan s rizikom razvitka kronične bubrežne bolesti (KBB) definirane kao smanjenje glomerularne filtracije na  $<45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . U velikom istraživanju iz Norveške, dugogodišnje pušenje više od 20 cigareta dnevno povezano je sa 1.52 puta većim relativnim rizikom od nastanka KBB (59,60).

Za usporedbu, pušenje i pretilost povezani su s 1.77 puta većim relativnim rizikom od KBB. Ovi rizici su daleko izraženiji u muškaraca nego u žena. Pušenje također povećava rizik od progresije raznih nefropatija. Međutim, malo je

poznato, da li pušenje povećava rizik od SŽ smrti u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Jedna mala studija u bolesnika na PD s dijabetesom nije pronašla nikakvog utjecaja pušenja na rizik od SŽ smrti, mada je niz studija ukazalo da pušenje ili povijest pušenja jeste neovisni čimbenik rizika za povećani morbiditet i mortalitet (60). Te prividne razlike mogu biti uvjetovane uslijed prisutnosti drugih čimbenika rizika u nekim populacijama, koje mogu nadjačati utjecaj pušenja u raznim multivarijatnim analizama.

#### **1.3.1.4. Pretilost**

Pretilost (engl. obesity) je čimbenik rizika za razvoj SŽ bolesti u općoj populaciji, ali je i povezana sa povećanim rizikom za nastanak KBB (60).

Za razliku od opće populacije, gdje niski i visoki indeks tjelesne mase (ITM) povećava rizik od srčanožilne smrti, studija na pretilim bolesnicima na hemodijalizi pokazala je da u tih bolesnika pretilost može pozitivno djelovati na ukupno preživljavanje (61). Iako pojmovi "prekomjerna težina" i "pretilost" predstavljaju sinonime, među njima postoji značajna razlika. Razlikovnost da li osoba ima prekomjernu težinu ili je pretela se određuje prema dobi, spolu i antropometrijskim parametrima (tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase i postotku masnog tkiva). Osobe čiji je indeks tjelesne mase u rasponu od 25 do 29.9 kg/m<sup>2</sup> imaju prekomjernu tjelesnu težinu, a osobe s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup> smatraju se pretilima. Međutim, ta se razlika u značenju pretilosti vjerojatno može dijelom objasniti razlikom u vremenu praćenja. Ispitanici u općoj populaciji su uglavnom praćeni više od 10 godina za razliku od bolesnika na dijalizi praćenih svega nekoliko godina. U NECOSAD (engl. Netherland Co-Operative Study on the Adequacy of Dialysis) studiji iz 2007. godine uspoređeni su bolesnici na hemodijalizi praćeni sedam godina s ispitanicima kohorte iz opće populacije sa sličnom životnom dobi i vremenom praćenja. Ta studija je utvrdila da visok indeks tjelesne mase nije povezan s rizikom ni jednog od uzroka smrtnosti u HD bolesnika (62).

Rezultati studija rađeni u bolesnika na peritonejskoj dijalizi nisu konzistentni glede utjecaja pretilosti na preživljavanje. Rezultati nekih studija pokazuju da pretilost povezana s boljim preživljavanjem (63), dok su drugi autori našli da postoji povezanost između pretilosti i povećanog rizika od smrtnosti. Prospektivna, vremenski ograničena analiza u 688 bolesnika na PD pokazala je da samo oni s ITM <18,5 imaju povećani rizik od SŽ smrti. Visok ITM nije imao zaštitni učinak, ali također nije ni bio povezan sa smanjenim rizikom preživljavanja (64).

### **1.3.1.5. Dislipidemija**

Dislipidemija je poznata kao tradicionalni čimbenik rizika za srčanožilne bolesti, kako u općoj populaciji, tako i u bolesnika na dijalizi. Nekoliko opservacijskih studija pokazale su da su vrijednosti ukupnog kolesterola i lipoproteina male gustoće (LDL) jedan od najvažnijih neovisnih čimbenika srčanožilnog morbiditeta i mortaliteta (65). Pacijenti s oštećenjem bubrežne funkcije imaju značajne promjene u metabolizmu lipoproteina, čija točna uloga u patogenezi ateroskleroze u tih bolesnika je i dalje kontroverzna. (39).

KBB je obilježena specifičnim metaboličkim poremećajima lipoproteina u plazmi (66). Ove abnormalnosti uključuju sve klase lipoproteina uz varijacije, ovisno o stupnju oštećenja bubrega, etiologije primarne bolesti, prisutnosti nefrotskog sindroma i načinu liječenja dijalizom (HD ili PD).

Hipertrigliceridemija jedan je od najčešćih kvantitativnih poremećaja lipida u krvi u bolesnika s KBB (67). Trigliceridi, koji su bogati lipoproteinima vrlo male gustoće (VLDL), hilomikroni i njihovi ostaci povišeni su već u ranim fazama KBB i pokazuju najviše vrijednosti u nefrotskom sindromu, kao i u bolesnika na dijalizi, posebice onih koji se liječe s PD. Dominantni mehanizam odgovoran za povećanu koncentraciju triglicerida u serumu predijaliznih bolesnika je usporeni

katabolizam. Smanjena katabolička stopa je vjerojatno nastala uslijed smanjene aktivnosti lipoprotein lipaze, kao posljedice silazne regulacije gena koji kodira enzim i prisutnosti inhibitora lipaze. Apolipoprotein C-III je moćan inhibitor lipoprotein lipaze, dok je apolipoprotein C-II aktivator istog enzima. Smanjenje omjera apolipoprotein C-II / C-III zbog nesrazmjernog povećanja koncentracije apolipoproteina C-III u plazmi mogući je uzrok inaktivacije lipoprotein lipaze u uremiji (68). Sekundarni hiperparatiroidizam također doprinosi smanjenom katabolizmu lipoproteina triglicerida u bolesnika s KBB. Osim niske stope katabolizma, povećana proizvodnja jetrenih triglicerida može se javiti i kod inzulinske rezistencije u bolesnika s KBB uslijed njenog djelovanja na jetru u smislu povećanja proizvodnje VLDL (69).

Početak bubrežne nadomjesne terapije, kao i izbor načina dijalize, također može utjecati na razinu triglicerida bogatih lipoproteinima u bolesnika s TBZ. Hipertigliceridemija je češća u bolesnika liječenih CAPD u odnosu na HD bolesnike. Patofiziološki mehanizmi takvog nalaza nisu jasni, ali je sugerirano da apsorpcija glukoze iz dijalizne tekućine može igrati značajnu ulogu u povećanju lučenja inzulina, što dalje dovodi do veće sinteze i izlučivanja VLDL na razini jetre. (70). Premda ne postoji izravna korelacija između uočene peritonejske apsorpcije glukoze i razine lipida u serumu u bolesnika na CAPD, nove studije pokazuju da se smanjenje opterećenja glukozom i poboljšanje lipidnog profila može postići korištenjem otopina bez glukoze (npr. icodextrina) (71)

U kroničnoj bolesti bubrega prisutne su bitne kvalitativne promjene i u metabolizmu LDL. Udio lipoproteina male gustoće (LDL-čestica), za koje se smatra da imaju izraziti aterogeni potencijal, bitno je uvećan u bolesnika s TBZ. LDL imaju visoku sposobnost prodora u krvnu žilu i iniciranja procesa oksidacije i ateroskleroze. U CAPD pacijenata vrijednosti LDL-a i apolipoproteina B pokazuju izraženije aterogeno djelovanje za razliku od HD pacijenata (72). Brojni čimbenici, povezani sa liječenjem PD, mogu objasniti te promjene u metabolizmu lipoproteina. Poznato je da CAPD pacijenti gube značajne količine serumskih

proteina putem dijaliznog efluenta. Taj gubitak proteina može stimulirati sintezu albumina i drugih proteina jetre, uključujući i kolesterol obogaćen lipoproteinima. Također je potrebno naglasiti da se jedan dio lipoproteina, kao i značajne količine apolipoproteina, gube putem liječenja dijalizom, odnosno dijaliznog efluenta. Patofiziološki značaj takvog gubitka i dalje nije razjašnjen.

Lipoprotein (a) (Lp(a)) predstavlja dio LDL, koji se razlikuje od LDL po prisustvu apolipoproteina (a). Dokazano je da Lp (a) podstiče trombogenezu i koči proces fibrinolize (73). Povećanje koncentracije Lp(a) nalazi se u visokom postotku, kako u bolesnika u KBZ, tako i u onih na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi.

Glavna funkcija HDL je transport viška kolesterola iz arterijske stijenke u jetru kako bi ga jetra izlučila. Ovaj proces, koji se obično naziva "obrnuti kolesterolski prijenos", bitan je za zaštitu od ateroskleroze. Štoviše, HDL služi i kao moćan endogeni inhibitor upale, agregacije trombocita i LDL oksidacije (74). Nekoliko epidemioloških istraživanja pokazalo je da je HDL kolesterol negativni čimbenik rizika za aterosklerozu. Bolesnici s KBB općenito imaju manju razinu HDL-kolesterola u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega (72a). To se može pripisati različitim mehanizmima. Bitno je naglasiti da i sam postupak dijalize, bez obzira da li se radi o HD ili PD, smanjuju razinu HDL kolesterola (72).

Poznato je da dislipidemija predstavlja važan, a možda i najvažniji čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u općoj populaciji. Uloga dislipidemije u patofiziologiji aterosklerotske bolesti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ostaje kontroverzna (65). Neke studije pokazale su pozitivnu povezanost između vrijednosti kolesterola i rizika za srčanožilne incidente u bolesnika s KBB, dok drugi nisu uspjeli pronaći značajnu korelaciju. (76).



## **1.4. Čimbenici rizika koji su u svezi s terminalnim bubrežnim zatajenjem**

Poznati čimbenik rizika za nastanak SŽ bolesti je GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rizik od SŽ smrti se povećava s daljnjim padom vrijednosti GFR ispod 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Potencijalni čimbenici koji su povezani s kroničnom bubrežnom bolesti, dijaliznom i uremijskim miljeom, te razvojem srčanožilnog morbiditeta uključuju upalnu reakciju, pothranjenost, endotelnu disfunkciju, oksidativni stres, vaskularne kalcifikacije, nedostatak vitamina D i hiperhomocisteinemiju. (77).

### **1.4.1. Upalna reakcija**

Upala, djelovanje upalnih lokalnih podražaja kao što su produkti procesa oksidacije, krajnji produkti glikozilacije i kronični infektivni procesi mijenjaju krvne žile u smislu razvoja ateroskleroze. Te promjene pogoduju proizvodnji proaterogenih adhezijskih molekula (npr., ICAM-1 i VCAM-1), čimbenika rasta, kao i i kemokina (na primjer, IL-6 i TNF). Takvi upalni posrednici potiču sintezu proteina akutne faze, kao što je C-reaktivni protein (CRP), smanjivanje sinteze albumina u jetri u PD bolesnika (60), što dovodi do endotelne disfunkcije, koja su uglavnom očituje kao smanjena mogućnost vazodilatacije, a što opet stvara predispoziciju za ranu pojavu ateroskleroze. Međutim, pitanje da li je upala odraz vaskularne ozljede ili zapravo potpomaže čimbenike koji uzrokuju vaskularnu ozljedu, ostaje nerazjašnjeno. Precizna veza između upale, endotelne disfunkcije, oksidativnog stresa, srčanožilne bolesti i smrtnosti u bolesnika na peritonejskoj dijalizi i dalje ostaje nepoznata.

U Europi, 70% bolesnika s TBZ imaju razinu CRP-a > 3,4 mg/L. Kao i u općoj populaciji, CRP predstavlja prediktor razvoja srčanožilnog morbiditeta u bolesnika na PD ili HD. Iako se CRP u bolesnika na peritonejskoj dijalizi tijekom vremena smanjuje te su vrijednosti u odnosu na HD bolesnike niže a porast

vrijednosti CRP-a za 1,0 mg/L dovoljan je kao prognostički biljeg za nastanak srčanožilne bolesti (78).

U prospektivnoj studiji u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, razina CRP > 6 mg/L bila je neovisni, prediktivni biljeg mogućeg infarkta miokarda (79).

Osim toga, proupalni biljeg IL-6 povećan je u bolesnika s TBZ, ali je također i neovisni prediktor smrtnosti u bolesnika na početku dijalize. Stompor i suradnici pokazali su da je razina CRP, IL-6 i TNF povezana s povećanjem debljine stijenke karotidne arterije u skupini bolesnika na peritonejskoj dijalizi praćenih više od 1 godine (49).

#### **1.4.2. Endotelna disfunkcija**

U bolesnika na peritonejskoj dijalizi endotelna funkcija je umanjena, isto kao i u bolesnika na hemodijalizi, vjerojatno zbog smanjene bioraspoloživosti dušičnog oksida (NO) (80). U studiji rađenoj 2009 godine, protokom posredovana vazodilatacija znatno je niža u bolesnika na PD nego u zdrave populacije, a korelira negativno s markerima upale, kao što su CRP i IL-6 (81). Postoje dokazi koji sugeriraju da endogeni inhibitor dušičnog oksida, asimetrični dimetilarginin (ADMA), ima vrlo bitnu ulogu u nastanku i pojavi srčanožilnih bolesti i smrtnosti u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Deficit NO i akumulacija ADMA promiču endotelnu disfunkciju, vazokonstrikciju i arteriotrombozu. (82).

Ostali markeri endotelne disfunkcije, kao što su topive adhezijske molekule su prediktori svih uzroka srčanožilne smrtnosti u bolesnika sa TBZ. Razina vaskularne adhezijske molekule-1 (VCAM-1) negativno korelira sa HLK i u bolesnika na PD.

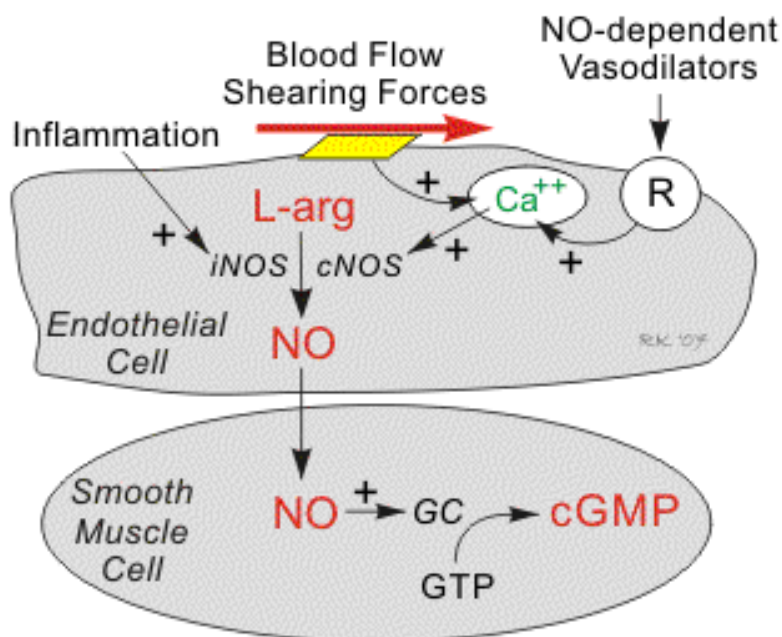
#### 1.4.2.1. Dušični oksid (NO)

Mnoge stanice u tijelu stvaraju dušični oksid, međutim, stvaranje u endotelu krvnih žila osobito je značajno za regulaciju protoka krvi. Zbog bitnog značenja u funkciji krvnih žila, poremećena proizvodnja NO koja se javlja u različitim bolesnim stanjima, može negativno utjecati na protok krvi i druge funkcije krvnih žila (84).

NO se proizvodi iz aminokiseline L-arginina posredstvom djelovanja sintetaze dušičnog oksida (NOS). Postoje dva endotelna oblika NOS: konstitutivna NOS (cNOS tip III) i inducibilna NOS (iNOS tip II). Treći izoformni oblik NOS je neuronska NOS (nNOS; tip I), koji služi kao neurotransmiter.

U normalnim, bazalnim stanjima krvnih žila, NO se neprestano proizvodi pod uticajem cNOS, čija aktivnost ovisi o kalciju i kalmodulinu. Postoje dva načina za poticanje djelovanja cNOS, od kojih oba uključuju oslobađanje kalcijevih jona iz subsarkolemalnih skladišta. Prvo, manja sila koja djeluje na vaskularni endotel generirana je protokom krvi i uzrokuje oslobađanje kalcija, te naknadnu aktivaciju cNOS. Dakle, povećanje protoka krvi stimulira stvaranje NO (o protoku ovisna produkcija NO). Drugo, endotelni receptori za razne ligande stimuliraju otpuštanje kalcija i naknadnu, subsekventnu NO proizvodnju (receptorom stimulirana produkcija NO) (85).

Poluvrijeme raspada NO iznosi samo nekoliko sekundi, u velikom dijelu je uvjetovano djelovanjem superoksid aniona, koji ima visok afinitet za NO (obje molekule imaju nespareni elektron, što ih čini vrlo reaktivnim). Stoga, superoksid anion smanjuje NO bioraspoloživost. NO ima visok afinitet za željezo i to hemsko i nehmsko željezo u prostetičnim skupinama. Taj afinitet dovodi do aktivacije solubilne gvanilciklaze i sinteze cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), što u glatkim mišićnim stanicama posreduje u slabljenju tonusa, odnosno relaksaciji i vazodilataciji (slika 1).



**Slika 1. Mehanizam djelovanja dušičnog monoksida na krvne žile**

Preuzeto iz: Schmidt JR, et al. Am J Physiol. 1999;276(5):794-797( 86).

Krvožilni učinci NO uključuju izravnu vazodilataciju (ovisnu o protoku i o stvaranju NO posredovanom receptorima), neizravnu vazodilataciju zbog inhibicije vazokonstriktornog djelovanja (npr. inhibira angiotenzin II i simpatičku vazokonstrikciju), antitrombotički učinak (inhibira agregaciju trombocita na vaskularnom endotelu), protuupalni učinak (inhibira vezanje leukocita na vaskularnom endotelu) i antiproliferativni učinak (inhibira hiperplaziju glatkih mišića) (87). Uslijed ovako važnih i mnogostrukih funkcija NO, smanjenje njegove produkcije ili smanjene biorasploživosti može rezultirati: vazokonstrikcijom (npr. koronarni vazospazam, povišeni sustavni vaskularni otpor, hipertenzija), trombozom zbog agregacije trombocita i vezivanja na vaskularni endotel, upalom zbog djelovanja leukocita i endotelnih adhezijskih molekula, hipertrofijom endotela i stenozom, te brojnim bolestima ili stanjima povezanim sa smanjenom

produkcijom i sa smanjenom bioraspoloživosti (hipertenzija, debljina, dislipidemija, dijabetes, insuficijencija srca, ateroskleroza, starenje) (88).

Kronični, eksperimentalno izazvani nedostatak NO u životinja uzrokuje arterijsku hipertenziju, a postoje dokazi i da regionalna vaskularna endotelna produkcija NO može biti oštećena u primarnoj i sekundarnoj hipertenziji. Hipertenzija je često prisutna u bolesnika s TBZ, bez obzira na etiologiju zatajenja bubrega. Vrlo često su takvi pacijenti rezistentni na terapiju s više antihipertenziva, čak i u stanjima kada se dijaliznom otklanja višak tekućine i kada se unos tekućine ograničava. Postoje brojne studije koje su ispitivale nedostatak NO u bolesnika sa TBZ, za razliku od bolesnika na peritonejskoj dijalizi u kojih je provedeno svega nekoliko ispitivanja. Baylis i suradnici mjerili su NO u bolesnika s TBZ i onih na PD. Primijetili su da se u bolesnika s TBZ jedan dio stvorenog stabilnog NOx (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) eliminira putem urina, dok je u anuričnih bolesnika na PD smanjeno eliminiranje NOx, što govori u prilog pretpostavci da je ukupna proizvodnja NO u tih bolesnika niska. Pritom treba uzeti u obzir da se omjer endogeno stvorenog i egzogeno unešenog NOx ne može egzaktno mjeriti, tako da vrijednosti ukupnog NOx u pojedine osobe variraju iz dana u dan (89).

Novije studije upućuju na zaključak da je ukupna proizvodnja NO niska u bolesnika s TBZ. Malo je vjerojatno da PD izravno utječe na proizvodnju NO, jer nativna potrbušnica ne stimulira iNOS, barem ne u odsutnosti peritonitisa (90).

Topiva guanil ciklaza je važan receptor za NO, a razina cGMP se često mijenja u istom omjeru kao i razina NO, ovisno o aktivnosti endotela. U bolesnika na PD, pad proizvodnje NOx istodobno znači i pad cGMP. Nedostatak funkcionalne bubrežne mase može dovesti do nedostatka L-arginina i smanjene sinteze NO. Eksperimentalno izazvani nedostatak L-arginina povezan je sa smanjenom proizvodnjom NO i hipertenzijom. Također, postoje brojni dokazi da je razina endogenih inhibitora NOS povećana u zatajenju bubrega, pa tako i u bolesnika

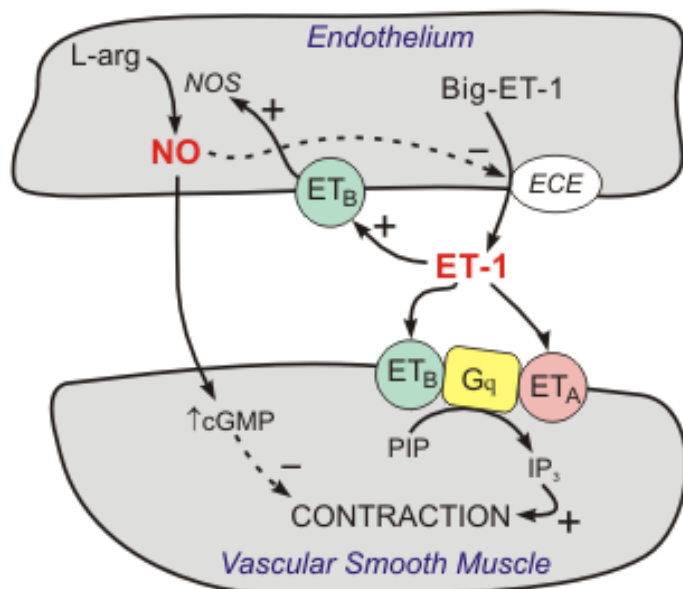
na peritonejskoj dijalizi. Od tih inhibitora posebno je bitan ADMA, koji djeluje kao snažan neselektivni inhibitor NOS (91).

Uremija je povezana s velikim poremećajima u regulaciji sinteze NO. Različiti podaci dostupni su vezano za sustavno stvaranje NO u kroničnom oštećenju bubrega. Nekoliko studija u eksperimentalnih životinja i ljudi pokazalo je da se u uremiji mogu nakupljati metaboliti NO. Ovo poboljšanje NO sinteze može biti povezano s vrstom dijalizne membrane na hemodijalizi, raspadnim produktima glukoze (AGEs) i koncentracijom glukoze u dijaliznim otopinama koje se koriste na peritonejskoj dijalizi i čini se da je izraženije u bolesnika koji su hipotenzivni tijekom i između dijaliznih izmjena (33).

#### **1.4.2.2. Endotelin 1 i njegov srčanožilni efekat**

Endotelin (ET-1) je peptid koji se sastoji od 21 aminokiseline, i stvara se u endotelu krvnih žila iz prekursora nazvanog big ET-1, koji se sastoji od 38 aminokiselina, a nastaje djelovanjem enzima koji vrši pretvorbu endotelina i koji se može naći na endotelnoj staničnoj membrani. Formiranje i oslobađanje ET-1 stimuliraju angiotenzin II, antidiuretski hormon, trombociti, citokini, reaktivni metaboliti kisika i manjak sile koja djeluju na vaskularni endotel. Oslobađanje ET-1 inhibira prostaciklin i atrijski natriuretički peptid, kao i dušični oksid.

Nakon oslobađanja ET-1 iz endotelne stanice, ET-1 se veže na receptore na ciljnom tkivu (npr. u susjednim glatkim mišićnim stanicama krvnih žila). Postoje dvije osnovne vrste receptora ET-1: ETA i ETB. Oba ta receptora spojena s G - proteinima formiraju inozitol fosfat 3 (IP3). Povećani IP3 uzrokuje oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, što uzrokuje kontrakciju glatkih mišića krvnih žila. Preko ETA receptora posredovan je učinak ET-1 na krvnožilnu kontrakciju. Osim ETA i ETB receptora na glatkoj muskulaturi, ETB receptori se također nalaze i na endotelu. Vezivanjem ET-1 na endotelne ETB receptore, stimulira se stvaranje dušikovog oksida (slika 2).



**Slika 2. Endotelni receptori i interakcija sa dušičnim oksidom**

Preuzeto iz: Levin A, et al. BMC Nephrol. 2013;14:121 (87).

Distribucija receptora na endotelu i glatkim mišićima omogućava objašnjenje fenomena da sustavna primjena ET-1 izaziva prolaznu vazodilataciju (početna aktivacija ET<sub>B</sub> receptora na endotelu) i hipotenziju, da bi nakon toga izazvala produljenu vazokonstrikciju i hipertenziju (uslijed aktivacije ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> receptora na glatkoj muskulaturi). Izravni učinak ET-1 na srce dopunjava i refleks baroreceptora kao odgovor na promjene krvnog tlaka nakon sustavne primjene ET-1. ET-1 ima niz drugih efekata osim vazokonstrikcije i srčane stimulacije, koji posredno mogu utjecati na srčanožilni sustav. ET-1 stimulira sekreciju aldosterona, smanjuje bubrežni protok krvi i glomerularnu filtraciju, kao i otpuštanje atrijskog natriuretskog peptide.

Zbog svojih svojstava, snažnog vazokonstriktornog djelovanja, utjecaja na unutarstanični kalcij, ET-1 ima bitnu ulogu u patogenezi hipertenzije, koronarnog vazospazma i zatajenja srca. U stanjima srčanog zatajenja, ET-1 se otpušta iz oštećenog miokarda, gdje potom doprinosi preopterećenju kalcijem i razvoju HLK (87). Primjena antagonista endotelinskih receptora se pokazala učinkovitim u

smanjenju smrtnosti i poboljšanoj hemodinamici na eksperimentalnim modelima induciranog zatajenja srca.

U bolesnika na CAPD neovisna povezanost između serumske razine ET-1 i ateroskleroze dosada nije opisivana. Endotelin-1 je posebice prisutan u vaskularnom zidu, endotelnim stanicama i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, kao i u gomilanju makrofaga u aterosklerotskim plakovima (92).

Prema rezultatima nekih istraživanja u bolesnika s TBZ, razina serumskog ET1 predstavlja jedan od najvažnijih čimbenika, koji je usko povezan s formiranjem plakova i napredovanjem ateroskleroze u takvih bolesnika (93).

#### **1.4.2.3. Troponin kao marker oštećenja miokarda**

Srčani troponin je vrlo osjetljiv i specifičan biljeg (biomarker) u dijagnosticiranju akutnog infarkta miokarda i prediktor je smrtnosti u općoj populaciji s nestabilnom koronarnom bolesti. Osim toga, pacijenti sa zatajenjem srca imaju povećan troponin i bez akutne ishemije miokarda, što upućuje na zaključak da povećanje troponina može izražavati supkliničko oštećenje miokarda. Troponin je često povećan u bolesnika s TBZ, koji nemaju dokazanu akutnu ishemiju miokarda i povezan je sa svim čimbenicima srčanožilnog pobola u tih bolesnika (94). Nizozemska studija o adekvatnosti dijalize pokazala je da troponin, iako predviđa SŽ smrtnost, ipak ima ograničenu prediktivnu vrijednost u odnosu na druge kliničke čimbenike rizika u bolesnika na dijalizi (95). S druge strane, Wang sa suradnicima pokazala je da su vrijednosti troponina i konvencione ehokardiografije izrazito značajni u predviđanju krvožilne kongestije u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. (96). Troponin korelira s HLK u bolesnika s TBZ, bez akutne ishemije miokarda. Da li troponin ima neovisnu prognostičku vrijednost nakon prilagodbe za druge čimbenike rizika u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, poput koronarne bolesti, HLK i dijastoličke disfunkcije LK, inflamacije, ostatne funkcije bubrega, ostaje još uvijek nerazjašnjeno.



Studija provedena među bolesnicima na hemodijalizi pokazala je pozitivnu korelaciju između povećanja troponina i koronarne bolesti. Wang i suradnici (97) utvrdili su da su ateroskleroza i bolest koronarnih arterija izraženije u bolesnika na peritonejskoj dijalizi koji imaju povećanu razinu troponina. Takva pretpostavka objašnjena je nesrazmjerom između kardiomiocita i kapilarne prokrvljenosti u uremijskoj kardiomiopatiji zbog kojeg je povećan rizik od supkliničkih ishemijskih dešavanja (supklinički infarkt miokarda i nekrotički mikroinfarkti). Posljedično dolazi do povećanog otpuštanja troponina u krv u nepromijenjenom obliku (98), isto, kao i u bolesnika s akutnom srčanom patologijom ali bez oštećenja funkcije bubrega .

#### **1.4.3. Malnutricija i proteinsko-energetska pothranjenost**

Izrazita povezanost između pothranjenosti, povišene razine CRP i ateroskleroze je dobro poznata, iako precizni mehanizmi njihovog sinergističkog učinka na organizam nisu poznati. Ovaj odnos prvi put opisali su Stenvinkel i suradnici u istraživanju na bolesnicima s KBB (99). Bolesnici s razinom CRP > 10 mg /L imali su značajno niže vrijednosti serumskih albumina i veću prevalenciju ateroskleroze nego bolesnici s nižom razinom CRP. Kombinacija prisutnosti pothranjenosti, upale i ateroskleroze Stenvinkel je nazvao MIA sindromom (engl. Malnutrition Inflammation Atherosclerosis). Studija iz 2008. godine pokazala je da je MIA sindrom povezan s povećanim rizikom od smrtnosti (100). U korejskoj studiji, komorbiditetne srčanožilne bolesti bile su prisutne u 78% bolesnika na peritonejskoj dijalizi sa znacima malnutricije. Ti bolesnici imali su 3,3 puta veći rizik od smrtnosti od bolesnika s malnutricijom bez drugih komorbidnih stanja (101). Obzirom na malnutriciju, proteinski deficit i upalu, preporuka za opisivanje ovog entiteta u bolesnika sa KBB je proteinsko-energetska pothranjenost (PEP, engl. PEW - protein-energy wasting) (102). PEP karakterizira smanjena akumulacija proteina i pokretačke energije. Nekoliko studija jasno je pokazalo da postoje dvije vrste pothranjenosti: prva je povezana s lošim unosom hrane, a

druga povezana s upalom i prisutnim komorbiditetom. Niska razina serumskih albumina se može naći samo u drugoj vrsti pothranjenosti, ali točan doprinos pothranjenosti ili upale u razvoju rizika od SŽ smrtnosti u bolesnika na PD ostaje nejasan (103).

Veliki broj studija se bavio hipoalbuminemijom i ishodom liječenja bolesnika na PD. Utvrđeno je da su vrijednosti serumskog albumina ispod 40g/L udružene sa povećanjem smrtnosti za 4-20 puta, te da 45% bolesnika na CAPD umire tijekom prve godine liječenja dijalizom u slučaju kada razina albumina padne ispod 25 g/L. CANUSA studija je pokazala porast preživljavanja za 8% u slučaju porasta serumskog albumina za samo 1g/L. (104).

#### **1.4.4. Oksidativni stres**

Oksidativni stres definira se kao oštećenje tkiva koje proizlazi iz poremećene ravnoteže između prekomjernog stvaranja oksidativnih spojeva i nedovoljnog antioksidativnog obrambenog djelovanja. Bolesnici s KBB imaju nedostatak u antioksidativnom obrambenom mehanizmu (zbog, primjerice, smanjenja razine vitamina u prehrani ili hipoalbuminemije) i povećane aktivnosti prooksidativnih spojeva (npr. gomilanje otopljenih tvari kao što su AGEs i  $\beta$ 2-mikroglobulin). Oksidativni stres dovodi do stvaranja slobodnih radikala, visoko reaktivnih spojeva koji mogu oksidirati proteine, lipide i nukleinske kiseline.

Visoke koncentracije tih molekula su prisutne u bolesnika s KBB (105). Oksidacijski produkti proteina i oksidirana deoksiribonukleinska kiselina (DNK) nađeni su u leukocitima periferne krvi u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u kojih negativno koreliraju s ostatnom bubrežnom funkcijom.. Još uvijek je nepoznata uzročna veza između povećane razine oksidacijskog stresa i rizika od srčanožilne smrtnost bolesnika s TBZ, premda rezultati više malih, prospektivnih studija upućuju na zaključak da oksidativni stres može biti čimbenik rizika za SŽ morbiditet i mortalitet u bolesnika s TBZ. (106,107)

Jedan od bitnih toksina vezanih za uremičnu sredinu i udruženih s oksidativnim stresom i stupnjem upale i prisustvom upalnih biomarkera je beta 2 mikroglobulin (108). Povišena razina  $\beta$ 2-mikroglobulina u plazmi poznato je obilježje kroničnog zatajenja funkcije bubrega i jedan je od najbitnijih toksina vezanih za uremički milje. U PD bolesnika razina  $\beta$ 2-mikroglobulina je prvenstveno, povezana s amiloidozom.

U novije vrijeme sugerira se da bi  $\beta$ 2-mikroglobulin mogao biti novi biomarker periferne arterijske bolesti i neovisni prediktor rigiditeta aorte u aterosklerotskom procesu, kako u općoj populaciji, tako i u bolesnika s TBZ. (109). Osim toga, veća razina  $\beta$ 2-mikroglobulina u serumu predstavlja novi biljeg za diferenciranje razine rizika nastanka akutnog zatajenja srca u bolesnika s kreatininom  $\leq 265$   $\mu\text{mol/L}$  (110). Svi ti rezultati istraživanja upućuju na bitnu ulogu  $\beta$ 2-mikroglobulina u predikciji SŽ rizika u bolesnika na dijalizi.

#### **1.4.5. Kalcifikacija**

Kalcifikacija arterija značajan je čimbenik rizika za kardiovaskularnu smrtnost u općoj populaciji. Hiperfosfatemija i povećani produkt  $\text{Ca} \times \text{P}$  poznati su čimbenici rizika SŽ oboljenja i u HD i PD bolesnika (22). Ti čimbenici također doprinose povećanom riziku nastanka uz vaskularne, i valvularnih kalcifikacija kao i kalcifikacija u drugim tkivima. Iako se hiperfosfatemija smatra relativno rijetkom komplikacijom u PD bolesnika, sve više dokaza upućuje da je ipak prisutna u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Nizozemska studija o adekvatnosti dijalize i studija Wang i suradnika pokazale su da oko 40% bolesnika na PD ima serumski fosfor iznad ciljne vrijednosti od 1,78 mmol/L, vrijednosti preporučene od Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (111.).

Među pacijentima sa očuvanom ostatnom bubrežnom funkcijom (engl. residual renal function - RRF), hiperfosfatemija je više vezana za unos proteina hranom nego za preostalu bubrežnu funkciju. Rezidualna RRF važnija je od samog PD

klirensa. Međutim, kod anuričnih bolesnika, adekvatnost PD najvažnija je u kontroli serumskog fosfora. Posljedično bi ukupni tjedni klirens ureje i kreatinina trebao biti najmanje 2,0 i 60 L/1.73m<sup>2</sup>, čime bi se vjerojatno moglo kontrolirati koncentraciju fosfora u serumu u PD bolesnika. Raspoloživi podaci također sugeriraju i na nedostatnost samog liječenja PD u postizanju preporučene razine fosfora u anuričnih bolesnika (112).

Jedna od kliničkih posljedica hiperfosfatemije je razvoj kalcifikacija u krvnim žilama, na valvulama i u drugim tkivima. U bolesnika na hemodijalizi dokazano je značenje kalcifikacija krvnih žila u predskazivanju srčanožilne smrtnosti. Valvularne kalcifikacije su također snažan pokazatelj smrtnosti u bolesnika na PD (24). Kalcifikacija krvnih žila u bolesnika s TBZ najčešće se javlja u području intime i medije. Vaskularne kalcifikacije uslijed hiperfosfatemije obično se javljaju u mediji krvne žile, povezane su sa generaliziranim arterijskim rigiditetom i povećavaju naknadno opterećenje srčanog mišića (engl. afterload) što rezultira HLK i smanjenjem koronarne rezerve, s povećanim rizikom ishemije miokarda (113). Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da hiperfosfatemija može doprinijeti napredovanju srčane fibroze i HLK, ali i pogoršati mikrovaskularnu bolest (114). S druge strane, kalcifikacije koje se javljaju u intimi krvne žile obično su aterosklerotske prirode, ali mogu dovesti i do opstruktivnih koronarnih lezija, što rezultira koronarnom ishemijom. Osim toga, valvularne kalcifikacije u PD bolesnika biljeg su ateroskleroze, što je potvrđeno nalazom većeg IMT i plak kalcifikacija na CCA (115). Wang sa suradnicima ehokardiografski utvrdila je da 1/3 PD bolesnika ima neku od valvularnih kalcifikacija (24).

U bolesnika na PD, serumski fosfor i produkt kalcija i fosfora (Ca x P) su najvažniji predskazatelji napredovanje karotidne ateroskleroze i razvoja SŽ bolesti, iako su bitni i učinci hiperkalcemije (vitamin D) i hiperparatiroidizma koji su također uključeni u proces kalcifikacija (116). Dokazi da upala može biti uključena u proces kalcifikacija također su sve brojniji, što pokazuje i važnu

povezanost između upale i valvularnih kalcifikacija. Wang i suradnici sugeriraju da gubitak RRF predisponira PD pacijente za valvularnu kalcifikaciju, što je posljedica visokog  $Ca \times P$  produkta i prisutne upale(117). Upala, visoki  $Ca \times P$  produkt, gubitak RRF i valvularna kalcifikacija u kombinaciji sinergistički djeluju na povećanje rizika razvoja hipertrofije LK u bolesnika na PD. Proces kalcifikacija stoga je pod utjecajem brojnih čimbenika, onih koji favoriziraju taloženje kalcija i drugih, kao što je GLA protein i fetuin-A, koji djeluju suprotno.

Čimbenik rasta fibroblasta-23 (FGF-23, engl. fibroblast growth factor) je hormon koji produciraju osteoblasti koji su uključeni u reguliranje razine fosfora i metabolizma vitamina D (118). Razina ovog hormona raste u ranom stadiju KBZ i uzrokuje gubitak fosfora inhibirajući kotransporter fosfora ovisnog o natriju, NPC tip IIa (engl. sodium-dependent phosphate cotransporter) u proksimalnim tubulima bubrega. On suprimira ekspresiju bubrežnog CIP27B1 (citokrom P450, obitelj 27, podobitelj B polipeptid 1), što dovodi do poremećaja u sintezi kalцитriola. FGF-23 također kontrolira mineralizaciju kosti neovisno od homeostaze fosfora (119). U pokusima na životinjama, kao i u istraživanjima na ljudima primjećeno je da je njegova smanjena aktivnost povezana sa krvožilnim i mekotkivnim kalcifikacijama (120).

#### **1.4.6. Intaktni parathormon (iPTH) i vitamin D**

U bolesnika s TBZ smanjena je sposobnost bolesnog bubrega da stvara 1,25-dihidroksikolekalciferol zbog čega značajno doprinosi razvoju renalne osteodistrofije, sekundarnog hiperparatireoidizma i poremećenom metabolizmu dvovalentnih jona. Parathormon se smatra potentnim uremičkim toksinom koji štetno djeluje na stanice miokarda. Poboljšanje disfunkcije lijeve klijetke nakon paratireoidektomije u uremičkih bolesnika sa visokim PTH ukazuje na povezanost između funkcije lijeve klijetke i hiperparatireoidizma. Sve to potvrđuje pretpostavku o ulozi parathormona kao čimbenika rizika u razvoju uremičke kardiomiopatije.

Veliki broj rezultata istraživanja upućuje na zaključak da je i niska razina vitamina D povezana sa srčanožilnim bolestima u općoj populaciji i da veća koncentracija tog vitamina može imati povoljan utjecaj na preživljavanje. Slični rezultati su dobiveni i u predijaliznih bolesnika. Wang i suradnici utvrdili su da je u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, niska koncentracija serumskog 25-hidroksivitamina D povezana s povećanim rizikom od fatalnih ili nefatalnih srčanožilnih incidenata. Čini se da je utjecaj vitamina D na srčanožilni sustav povezan sa RRF, težinom HLK i srčanom disfunkcijom (121).

#### **1.4.7. Hiperhomocisteinemija**

Visoka razina homocisteina prisutna je čak u 90% bolesnika sa KBB u kojih može doprinijeti preranom razvitku ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (122). Rezultati kliničkih ispitivanja u kojima je istraživani odnos hiperhomocisteinemije i srčanožilnog oboljenja proturječni su, tako da postoji i hipoteza o tzv. obrnutoj epidemiologiji, tj. da je ustvari niska razina homocisteina povezana s lošom prognozom (123). Ipak, u više istraživanja utvrđeno je neovisno djelovanje homocisteina na nastanak srčanožilnih oboljenja u dijaliznih bolesnika (124). Homocistein se pokazao kao bitan i neovisan prediktor u nastanku i razvoju karotidne ateroskleroze u PD bolesnika (125).

Distribucija mutacije gena metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHF) slična je u bolesnika na PD kao i na HD, i povezana je sa rizikom SŽ oboljenja u hiperhomocisteinemičkih pacijenata na dijalizi. Stoga, genetske analize mogu biti važne u definiranju optimalne prevencije SŽ komplikacija. Endogena bubrežna funkcija vrlo je važna u reguliranju razine homocisteina, dok adekvatna peritonejska dijaliza neće kompenzirati utjecaj gubitka funkcije bubrega na razinu homocisteina (126).

#### **1.4.8. Inzulinska rezistencija**

Raspoloživi podaci pokazuju da je inzulinska rezistencija (IR) prisutna u bolesnika s KBB počevši od ranih faza oštećenja funkcije bubega. Potencijal IR za promicanje oštećenja krvnih žila, bez obzira na to da li koegzistiraju drugi vaskularni čimbenici rizika je veliki (126). Metabolizam glukoze se mijenja u bolesnika s KBB, čak i u najranijim fazama bolesti. Premda je sekrecija insulina normalna metabolizam glukoze je poremećen već i u ranijim fazama KBB, zbog smanjene tkivne osjetljivosti na inzulin uz istodobno povećanu glukoneogenezu u jetri (124). U nekoliko istraživanja analizirana je uloga IR u bolesnika na peritonejskoj dijalizi te je nađena povezanost IR i poremećenog metabolizma masnih kiselina, što dalje doprinosi disfunkciji lijeve klijetke. Takođe, sve više dokaza upućuje na to da primjena ACE inhibitora može modulirati IR. Primjenom tehnike procjene IR homeostatskim modelom (HOMA model – engl. Homeostatic Model Assessment), tj. mjerenjem razine glukoze natašte i koncentracije inzulina dobija se mogućnost predviđanja razvoja rizika srčanožilnog pobola u dijaliznih bolesnika (60).

U bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom unosom se glukoze putem dijaliznih otopina može pogoršati inzulinska rezistencija tkiva. Međutim, i ta istraživanja su kontraverzna: u bolesnika na cikličnoj PD IR je veća u odnosu na HD bolesnike, dok u bolesnika na CAPD, IR se normalizira, slično kao i u hemodijaliznih bolesnika. Korištenjem icodextrin dijaliznih otopina moglo bi se potencijalno smanjiti razinu inzulina u serumu i povećati osjetljivost na inzulin (127).

#### **1.4.9. Anemija**

Anemija, kao temeljno obilježje TBZ, značajan je čimbenik povezan s razvojem uremične kardiomiopatije, srčane slabosti i smrtnosti bolesnika. Učinci anemije na srčanožilni sustav povezani su s hemodinamskim promjenama i povećanjem minutnog volumena, kao kompenzatornog odgovora na smanjeni transport kisika

(128). Ovi učinci anemije doprinose razvoju dilatacije LK i kompenzacijske HLK, što posljedično može dovesti do srčane slabosti fatalnog ishoda.

S druge strane, studije na ispitanicima s KBB ( Treat, Choir and Create) je pokazale su da korekcija hemoglobina na normalnu razinu nije poboljšala preživljavanje. Međutim, u istraživanju na 1265 HD bolesnika, s verificiranim zatajenjem srca ili ishemijskom bolesti srca, u bolesnika koji su imali hematokrit većih vrijednosti bila je i veća stopa smrtnosti i nefatalnog infarkta miokarda, u odnosu na ispitanike sa nižim vrijednostima hematokrita. Štoviše, primjena željeza u terapiji anemije povećavala je oksidacijski stres i tako doprinosila povećanom riziku od srčanožilne smrtnosti u bolesnika sa TBZ (129).

HD i PD, kao oblici liječenja dijalizom značajno se razlikuju i te razlike mogu utjecati na pojavnost anemije, dijagnozu i kontrolu anemije. Usprkos činjenici da se PD smatra ekvivalentnom alternativom za HD, i univerzalno se primjenjuje, većina podataka koji istražuju učestalost anemije, povezane čimbenike i kliničke smjernice za liječenje potječu iz studija na HD populaciji(130)

### **1.5. Čimbenici rizika vezani za peritonejsku dijalizu**

Svi čimbenici rizika za nastanak SŽ oboljenja i rizika od smrtnosti, prisutni u bolesnika sa TBZ, nalaze se i u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Međutim, između bolesnika na peritonejskoj dijalizi i bolesnika u TBZ koji se ne liječe dijalizom, postoje bitne razlike u djelovanju čimbenika rizika SŽ oboljenja.

Unošenje dijalizne otopine u peritonejski prostor, ne samo da uzrokuje povećanje intraperitonejskog tlaka, već dolazi i do porasta sustavnog krvnog tlaka uslijed porasta ukupnog perifernog otpora (131). Dijalizni influent također dovodi i do porasta razine atrijskog natriuretskog peptida u plazmi, međutim nije poznato, da li se te akutne promjene u koncentraciji ANP mogu smatrati čimbenikom rizika za kardiovaskularno oboljenje (131).



Konvencionalne otopine za CAPD sadrže iznimno visoke koncentracije glukoze (>200 mmol/L), kao i razgradne produkte glukoze (eng. GDPs – glucose degradation products) koji se stvaraju tijekom sterilizacije otopine toplinom. Raspadni produkti glukoze uglavnom se sastoje od aldehida i dikarbonilnih spojeva, ali i laktata, koji se u konvencionalnim otopinama koriste kao stabilizatori. U prosjeku, 65% od ukupne količine glukoze u jednoj dijaliznoj vrećici apsorbira se tijekom 4 sata prisustva dijalizata u peritonejskom prostoru, bez obzira na početnu koncentraciju glukoze u dijalizatu. (131). U ekstremnim situacijama, ovaj proces može dovesti do dodatnog opterećenja ugljikohidratima, čak i više od 500 grama dnevno. Taj višak ugljikohidrata može dovesti do razvoja pretilosti, inzulinske rezistencije i aterogenijeg profila lipida (132).

#### **1.5.1. Otopine za dijalizu i krajnji produkti glikolizacije (AGEs)**

Neprekidno izlaganje ekstremno visokim koncentracijama glukoze u dijalizatu dovodi do stvaranja krajnjih produkata glikozilacije (engl. AGEs advanced glycation end-products) u peritonejskom tkivu. Doprinos AGEs u nastanku krutosti arterija ne može se isključiti, pogotovo kada apsorpcija glukoze preko potrbušnice dovodi do hiperglikemije. Koncentracije AGEs u plazmi su povišene u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u usporedbi s razinom u zdravih osoba, dok se koncentracija AGEs ne razlikuje bitno između HD i PD pacijenata. (131).

Brzina pulsnog vala kao biljega krutosti arterija, manja je u bolesnika na peritonejskoj dijalizi nego u bolesnika na hemodijalizi, što može dati osnovu za pretpostavku da dijalizna koncentracija glukoze nema patogenetsku ulogu u razvoju krutosti arterija i da AGEs, nastali u peritonejskom tkivu, vjerojatno neće dovesti do sustavnih vaskularnih učinaka (60). Prisutnost razgradnih produkata glukoze je citotoksična in vitro i omogućava lakše formiranje AGEs. Niska molekularna težina tih spojeva omogućuje da se glukoza gotovo u potpunosti apsorbira tijekom interdijalznog perioda. Primjena takozvanih "biokompatibilnih"

dijaliznih otopina smanjuje koncentraciju raspadnih produkata glukoze, mada klinička relevantnost primjene takvih otopina ostaje nepoznata glede utjecaja na srčanožilnu smrtnost kod bolesnika na PD (133). Euro-balance Trial je dao preporuku da je prezervacija RRF bolja i učinkovitija pri korištenju biokompatibilnih otopina u odnosu na konvencionalne (134). Međutim, takav stav nije potvrđen u randomiziranim, kontroliranim istraživanjima u bolesnika na PD. Retrospektivna opservacijska studija Lee i suradnika pokazala je da je preživljavanje bolesnika liječenih biokompatibilnim dijaliznim otopinama bolje u usporedbi s preživljavanjem bolesnika liječenih konvencionalnim otopinama (135). Rezultati velike opservacijske kohortne studije također su potvrdili da je preživljavanje bolesnika liječenih biokompatibilnim dijaliznim otopinama bolje u usporedbi s preživljavanjem bolesnika liječenih konvencionalnim dijalizatima (136). Uporaba biokompatibilne dijalizne tekućine vjerojatno će dovesti do izravnog smanjenja srčanožilnih čimbenika rizika smanjenjem peritonejske neoangiogeneze čime se smanjuje rizik od deficita ultrafiltracije, a potencijalno i štiti od nastanka inkapsulirajuće peritonejske skleroze.

### **1.5.2. Ostatna bubrežna funkcija (RRF)**

Ostatna bubrežna funkcija bitna je za PD bolesnike, jer doprinosi ukupnom dnevnom klirensu sa 20% i više (137). Za bolesnika na peritonejskoj dijalizi smatra se da ima očuvanu RRF ako mu je klirens endogenog kreatinina veći od 1,5 ml/min.

U bolesnika na peritonejskoj dijalizi rezidualna renalna funkcija povezana je sa svim uzrocima smrtnosti, pa tako i sa rizikom od srčanožilne smrti (137a). Bitna uloga ostatne bubrežne funkcije u preživljavanju bolesnika na peritonejskoj dijalizi utvrđena je u velikim, prospektivnim istraživanjima, kao što su CANUSA I ADEMEX studije. Prospektivna, kohortna reanaliza CANUSA studije, na skupini od 601 bolesnika na peritonejskoj dijalizi, jasno je utvrdila da je preživljavanje bolesnika povezano s RRF i tjednom diurezom (najmanje 5 L tjedno/m<sup>2</sup>). Porast GFR korespondira s 12% smanjenjem relativnog rizika od smrti (138).

U ADEMEX studiji, prospektivnim, randomiziranim ispitivanjem na 965 bolesnika na PD uz tjednu diurezu od 10 L /m<sup>2</sup>, utvrđen je pad relativnog rizika od smrti za 11% (139). Ovi rezultati su potvrđeni i u NECOSAD studiji, gdje je stopa smanjenja RRF bila snažniji prediktor smrtnosti i tehničke insuficijencije dugotrajnog liječenja PD u odnosu na bazalnu RRF (140). Wang i suradnici su dokazali povezanost RRF i HLK u dijabetičnih bolesnika liječenih PD-om (141).

### **1.5.3. Volumno opterećenje i insuficijencija ultrafiltracije**

Insuficijencija ultrafiltracije javlja se u oko jedne trećine bolesnika na peritonejskoj dijalizi i može dovesti do arterijske hipertenzije i volumnog opterećenja. Volumno opterećenje promiče razvoj HLK i dovodi do povišenih serumskih koncentracija natriuretskog peptida zbog njihove povećane proizvodnje u miokardu. Ovi peptidi se koriste kao prognostički biljeg za ukupnu smrtnost u bolesnika sa TBZ (142). Visoka koncentracija ANP u plazmi i B-tipa natriuretskog peptida (BNP) u bolesnika na PD povezani su s približno osam puta većim rizikom od smrtnosti u usporedbi sa bolesnicima s niskim koncentracijama tih peptida. (143).

BNP se luči kao prohormon koji se cijepa u aktivni oblik te neaktivni N-terminalni propeptid BNP (NT-BNP). NT-BNP ima nižu stopu poluraspada od aktivnog BNP i stoga su mu koncentracije u plazmi stabilnije. Studija rađena 2007. godine pokazala je da je NT-BNP u serumu 10 puta veći u bolesnika na PD nego u općoj populaciji (144). Dokazana je povezanost između razine NT-BNP i preostale GFR, odnosno RRF i srčanožilne kongestije i smrtnosti. Volumno opterećenje može biti pogoršano ograničenim kapacitetom uklanjanja natrija tijekom liječenja PD. Povezanost između nedostatka peritonejske ultrafiltracije i smrtnosti dokazana je u anuričnih pacijenata. Kada unos tekućine nije prilagođen peritonejskoj ultrafiltraciji, bolesnik će razviti volumno opterećenje, što povećava rizik od srčanožilnih bolesti (145).

#### 1.5.4. Genetski i epigenetski čimbenici

Genetski čimbenici mogu utjecati na pojavu i učestalost vaskularnih komplikacija u pacijenata na peritonejskoj dijalizi. Tako je polimorfizam jednog nukleotida u genu za IL-6 povezan s većom razinom IL-6 u plazmi i komorbiditetom u HD bolesnika (146), većim vrijednostima dijastoličkog tlaka i mase lijeve klijetke srca. (146a). Polimorfizam enzima koji vrši pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II može odrediti stupanj djelovanja rekombiniranog humanog eritropoetina u bolesnika na PD, što predstavlja značajan tzv. "prescreening" za procjenu rezistencije na eritropoetin (147).

Polimorfizam na humani receptor vitamina D udružen je s povećanim rizikom od razvoja hiperkalcemije, modulacije aktivnosti NO putem polimorfizma endotelne NOS, kao i funkcionalno relevantnog polimorfizma IL-6, što zajedno može imati značajan utjecaj na bazalnu peritonejsku propusnost (147). U budućnosti, istraživanje na ovome polju moglo bi omogućiti precizniji pristup identificiranju rizičnih skupina bolesnika liječenih PD i razvoju personalizirane strategije liječenja.

Novi pristup u istraživanju ateroskleroze fokusira se na ulogu epigenetike, koja proučava promjene u ekspresiji gena koje nisu kodirane u samoj DNK sekvenci, nego su posljedica posttranslacijskih promjena u DNK proteinu. Te epigenetske promjene mogu trajati i u nekoliko uzastopnih staničnih generacija. Promjene genomske metilacije DNK imaju važne regulatorne funkcije u normalnim i patološkim staničnim procesima, kao što su starenje, karcinom, mentalno zdravlje i arterioskleroza. Uporna upalna reakcija najvjerojatnije je povezana s DNK hipermetilacijom (148). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo da li su epigenetske DNK izmjene povezane sa ubrzanom aterosklerozom u uremiji.

## **2. HIPOTEZA**

U bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem liječenih ambulantnom kontinuiranom peritonejskom dijalizom postoje predisponirajući čimbenici kardijalne bolesti i bolesti vaskularnog sustava. Doprinos pojedinih čimbenika u nastanku promjena na srčanožilnom sustavu tih bolesnika može se odrediti njihovim serijskim mjerenjem. Korekcija čimbenika rizika tijekom peritonejske dijalize može utjecati na poboljšanje srčanog statusa i regresiju procesa srčanožilnoga preoblikovanja, djelovanjem na hipertrofiju i dilataciju lijeve srčane klijetke i posljedično njene funkcijske karakteristike, kao i na morfološke promjene na karotidnim krvnim žilama, koje nastaju tijekom razvoja kroničnog zatajenja bubrega.

## **3. CILJEVI RADA**

Ciljevi rada su bili:

1. Evaluirati funkcionalno-morfološke karakteristike lijeve srčane klijetke i morfološke karakteristike karotidnih krvnih žila u CAPD bolesnika na početku, odnosno u prvoj godini liječenja kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom.
2. Ispitati prisutnost pojedinih tradicionalnih (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, hiperglikemija, pretilost, spol, dob) i uremiji svojstvenih čimbenika rizika srčanožilnog oboljenja (anemija, uremija, hiperparatireoidizam, malnutricija, endotelna disfunkcija), kao i onih vezanih za peritonejsku dijalizu (ostatna bubrežna funkcija, adekvatnost dijalize, vrijednost ultrafiltracije, gubitak proteina, pojava aterogenih lipida, brzina razgradnje proteina - PCR) u ispitanika na početku CAPD tretmana.

3. Ispitati kliničke (sistolički, dijastolički i srednji arterijski krvni tlak, elektrokardiogram, indeks tjelesne mase, dnevnu diurezu, ostatnu bubrežnu funkciju, dnevnu ultrafiltraciju, učinkovitost dijalize) i biokemijske karakteristike (hemoglobin, urea, kreatinin, mineralogram, proteinogram, lipidni profil sa Lp(a), glikemija, CRP,  $\beta_2$  mikroglobulin, ukupni gubitak proteina dnevnim urinom i dijaliznim efluentom) ispitanika liječenih peritonejskom dijalizom nakon 18 mjeseci praćenja.
4. Evaluirati ehokardiografski morfološke i funkcionalne promjene lijeve srčane klijetke u navedenoj populaciji bolesnika na kraju vremena praćenja.
5. Evaluirati angiosonografske promjene na krvnim žilama u bolesnika na CAPD nakon 18 mjeseci praćenja.
6. Utvrditi razinu stvaranja dušičnog oksida (NO), endotelina-1, homocisteina, natriuretskog peptida tipa B (BNP) i troponina, kao bioloških markera (biljega) bolesti srčanožilnog sustava u bolesnika na CAPD, i njihov odnos prema ehokardiografski i angiosonografski utvrđenim srčanožilnim promjenama
7. Procijeniti ulogu ostatne bubrežne funkcije u nastanku bolesti srčanožilnoga sustava u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.
8. Evaluirati relativni značaj učinkovitosti dijalize i transportnih karakteristika potrbušnice za srčanožilni morbiditet CAPD bolesnika.
9. Procijeniti udio pojedinih čimbenika rizika u nastanku bolesti srčanožilnog sustava u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, kroz morfološko-funkcionalne promjene lijeve srčane klijetke i morfološke promjene na karotidnim krvnim žilama.

## **4. BOLESNICI I METODE**

### **4.1. Plan istraživanja**

Prospektivno istraživanje odnosa pojedinih čimbenika rizika i oboljenja srčanožilnoga sustava u bolesnika na peritonejskoj dijalizi provedeno je na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina, u periodu od 2010. do 2012. godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom zbog terminalnog zatajivanja funkcije bubrega praćenih kroz jednoipolgodišnji period, od početka liječenja dijalizom svakog bolesnika.

### **4.2. Ispitanici**

Svi ispitanici liječeni su uporabom komercijalno pripremljenih biokompatibilnih uravnoteženih dijaliznih otopina s dva odjeljka, jedan s rastvorima glukoze i elektrolita vrlo niskog pH od 2,8-3,1 odvojenim od drugog dijela rastvora gdje se nalazi pufersko sredstvo laktat sa vrlo visokim pH od 8 - 8,6. U ovako pripremljenim otopinama tijekom sterilizacije otopine stvara se značajno manje degradacijskih produkata glukoze. Miješanje sadržaja oba dijela dijalizne otopine neposredno pred primjenu dobivaju se otopine niskog pH (5,5), za koju je dokazano da ima značajno manji potencijal citotoksičnosti na potrbušnicu. Svi pacijenti su imali dijalizni režim sa 4-5 izmjena dijaliznih otopina od 2 litre tijekom 24 sata kako bi liječenje peritonejskom dijalizom bilo učinkovito..

#### **4.2.1. Kriteriji za uključivanje u istraživanje**

1. Pacijenti s terminalnim bubrežnim zatajenjem, koji se nalaze u prvoj godini liječenja kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom preko Tenckhoffovog trajnog katetera, ugrađenog kirurškim putem.
2. Pacijenti koji se liječe dijalizom uravnoteženim biokompatibilnim dijaliznim otopinama (Stay safe sistem).
3. Pacijenti sa zadovoljavajućim parametrima učinkovitosti peritonejske dijalize procijenjene uporabom testa peritonejskog uravnoteženja (PET) testa (sedmični Kt/V uree 1,7 za anurične pacijente, odnosno 2,0 za pacijente sa ostatnom bubrežnom funkcijom; tjedni kreatinin klirens 60 L/1,73 m<sup>2</sup>).
4. Pacijenti koji u povijesti bolesti pri uključivanju u istraživanje nisu imali podataka o ishemijskoj srčanoj bolesti, kongestivnoj insuficijenciji srca ili cerebrovaskularnom incidentu.
5. Pacijenti koji su potpisali informirani pristanak za uključivanje u istraživanje.

#### **4.2.2. Kriteriji za neuključivanje u istraživanje**

1. Pacijenti koji su prije početka liječenja CAPD liječeni hemodijalizom..
2. Pacijenti koji su tijekom ispitivanja prevedeni na drugi oblik liječenja dijaliznom.
3. Pacijenti s dokazanim srčanim valvularnim manama.
4. Pacijenti s dokazanim promjenama perifernih arterija idiopatske naravi ili uzrokovane specifičnim ili nespecifičnim upalnim promjenama.
5. Pacijenti koji ne potpišu informirani pristanak za uključivanje u studiju.



### **4.3. Metode rada**

Bazalno (na početku, odnosno u prvoj godini liječenja CAPD-om) u svakog bolesnika učinjena je klinička procjena prisutnosti srčanožilnog oboljenja kliničkim pregledom, uporabom elektrokardiografije, ehokardiografije i ultrazvuka vratnih krvnih žila.

#### **4.3.1. Ehokardiografsko istraživanje**

Ehokardiografski pregledi učinjeni su na početku ispitivanja (bazalno), nakon 12 mjeseci i na kraju jednoipolgodišnjeg ispitivanja na Klinici za bolesti srca i reumatizam od strane istih kardiologa (kako bi se izbjegle „interobserver“ greške u interpretaciji) koji nisu bili upoznati s fazom ispitivanja, a angiosonografsko ispitivanje i angiološki fizikalni pregled na Institutu za angiologiju KCU Sarajevo od strane istog angiologa, koji također nije imao uvid u fazu kliničkog ispitivanja.

Ehokardiografsko ispitivanje je izvedeno pomoću aparata „Toshiba 270 SSA“, sektorskom sondom od 3,75 MHz. Svi ispitanici podvrgnuti su pregledu metodom konvencionalnog M-moda i dvodimenzijske ehokardiografije. Mjerenja su provela dva liječnika kardiologa prema preporukama Američke udruge za ehokardiografiju (engl. American Society of Echocardiography), a koji prethodno nisu bili upoznati sa kliničkim statusom ispitanika.

Mjerenje strukturnih parametara M modom uključuje:

- stražnji zid lijeve klijetke (engl. posterior wall thickness PWT)
- debljinu interventrikularnog septuma-IVD (engl. interventricular septal thickness - IVST)
- end-dijastolni dijametar LK (engl. left ventricular end-diastolic diameter LVEDD) i
- end-sistolni dijametar LK (engl. left ventricular end-systolic diameter LVESD).

Masa lijeve klijetke (LKM) izračunata je prema Penn convention (149,150):

$$LVM = 1,04 \times \{ (IVSTd + PWTd + LVEDD)^3 - LVEDD^3 \} - 13,6 \text{ g}$$

dok je indeks mase LK (LKMI) izračunat dijeljenjem mase LK sa tjelesnom površinom (engl. BSA), koja je određivana iz tjelesne težine i tjelesne visine:

$$LKMI = \{ 0,00083 (LVEDD + IVD + PWT)^3 - (LVEDD)^3 + 0,6 \} / BSA.$$

Tjelesna površina (m<sup>2</sup>) je računata na osnovu formule: masa (kg) 0,425 x visina (cm) 0,725 x 0,007184.

Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) definirana je kao LKMI veći od 131 g/m<sup>2</sup> za muški spol, i 100 g/m<sup>2</sup> za ženski spol. Diferenciranje HLK u koncentričnu i ekscentričnu hipertrofiju LK izvršeno je na osnovu relativne debljine zida (RWT), koja je izračunata kao odnos dvostruke debljine zadnjeg zida sa end-dijastolnim dijametrom:

$$LK: RWT = \{ (2 \times PWTd) / LVEDD \}.$$

Koncentrična HLK je definirana kao RWT > 0,45 u prisustvu HLK, a ekscentrična kao RWT < 0,45 u prisustvu HLK.

Ehokardiografijom je utvrđeno prisustvo ili odsustvo kalcifikacija na srčanim valvulama, posebice na mitralnoj i aortnoj valvuli. Nalaz kalcifikacija opisan je :  
1. bez kalcifikata, 2. kalcifikati na aortnoj, 3. kalcifikati na mitralnoj i 4. kalcifikati na obje valvule.

Funkcijski status srca procjenjen je primjenom pulsne dopler ehokardiografije. Sistolička funkcija lijeve klijetke procjenjena je mjerenjem ejekcijske frakcije (EF) i izračunavanjem frakcijskog skraćenja (FS) iz redukcije unutarnjeg dijametra lijeve klijetke tijekom srčanog ciklusa. Frakcijsko skraćenje je izračunato prema formuli:  
$$FS = (LVEDD - LVEDS) / LVEDD \times 100.$$

Ejekcijska frakcija je izračunata prema formuli:  $EF = (LKEDV - LKESV / LKEDV) \times 100$ .

Sistolička insuficijencija definirana je kao  $FS < 25\%$  i  $EF < 50\%$ .

Dijastolička funkcija procjenjena je određivanjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze punjenja lijeve klijetke, kao i izračunavanjem odnosa E/A. Dijastolička insuficijencija definirana je kao omjer E/A: a) 1.1-1.5 normalan nalaz; b)  $< 1$  smanjena relaksacija; c) 1.1-1.5 pseudonormalizacija; d)  $> 1.6$  povećani rigiditet.

#### **4.3.2. Ehotomografija zajedničkih karotidnih arterija**

Zadebljanja intime medije (engl. intima-media thickness IMT) i aterosklerotskih plakova na zajedničkim karotidnim arterijama (engl. common carotid artery-CCA,) mjereni su ehotomografijom pomoću visokorezolutne 7,5 MHz sonde u B modu ((Wall-Track system: W-T, Maastricht, The Netherlands). Mjerenje su provela dva liječnika angiologa na Klinici za vaskularne bolesti KCU Sarajevo, koji prethodno nisu bili upoznati s identitetom i kliničkim statusom ispitanika. Skenirana je zajednička karotidna arterija, karotidni bulbus i prva 2 cm unutarne i vanjske karotidne arterije, bilateralno. Vizualizirana je krvna žila u više ravnina, sa usmjerenjem na područja potrebna za mjerenje IMT i površina s fokusom plaka.

IMT predstavlja dvostruku liniju vizualiziranu ehotomografijom u uzdužnoj slici. IMT se mjeri kao udaljenost između dvije paralelene linije, odnosno vanjskih ehogenih rubova intime i medije adventicije. Mjerenja IMT na CCA obavljena su na 20 mm udaljenosti od bifurkacije u području bez plakova na CCA. Izvršena su tri mjerenja, i to na lijevoj i na desnoj CCA, a srednje vrijednosti tih mjerenja su izračunata i korištena u analizi i procjeni plak skora CCA. Dijametar CCA mjereno je kao intraluminalna udaljenost između adventicija suprotnih stijenki arterije na kraju dijastole.

Karotidni plak definiran je kao lokalizirana eho struktura koja ulazi u lumen krvne žile, u kojoj je udaljenost između spoja medija-adventicija i površine lezije okrenute k lumenu krvne žile najmanje 0,5 mm ili više, odnosno 50% prosječne vrijednosti IMT CCA, ili CCA IMT > 1,5 mm. Karotidni plakovi su registrirani kao tihi sivi odjeci (meki plakovi) ili svijetli bijeli odjeci (kalcificirani plakovi) koji strše u arterijski lumen.

PSV (najveća sistolička brzina) i EDV (brzina na kraju dijastole) mjereni su na vanjskom omotaču spektralne dopler krivulje pulsog vala, tijekom tri srčana ciklusa.

Plak skor na karotidnim arterijama izračunat je zbrajanjem vrijednosti IMT-a triju mjerenja na obje strane. Semikvantitativna skala za procjenu prisustva plaka je: gradus I: bez plaka; gradus 2: prezentirani plak. (151,152.)

Prisustvo ateroskleroze na CCA procjenjeno je prema ateroskleroza-plak definiciji (Mannheim-ski konsenzus):

(1) bez ateroskleroze (AS 0): IMT manje od 80% referentnog intervala (RI), prilagođen po dobi i spolu. RI vrijednosti su dobivene iz prethodno objavljenih studija praćenja, koje koriste iste ultrazvučne procedure.

(2) Blaga ateroskleroza (AS 1): IMT > 80% RI.

(3) Umjerena ateroskleroza (AS 2): prisutnost karotidnog plaka, bez značajne stenozе (PSV < 125 cm / s)

(4) Teška ateroskleroza (AS 3): prisutnost karotidna plaka sa značajnom stenozom (PSV > 125 cm / s). (49,153,154)

#### **4.3.3. KLINIČKA I LABORATORIJSKA MJERENJA**

U dvomjesečnim intervalima praćene su vrijednosti krvnog tlaka, ITM, EKG, CRP i mikrobiološka analiza dijaliznog lavata.

Krvni tlak mjereno je živinim sfigmomanometrom poslije 15 minuta odmora, prema preporukama British Hypertension Society (155). Srednji krvni tlak je kalkuliran prema formuli:  $MBP = DBP + (SBP - DBP) / 3$ .

Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je kao količnik tjelesne težine bolesnika izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima ( $kg/m^2$ ).

Od laboratorijskih parametara krvi, relevantnih za procjenu rizika srčanožilnog oboljenja, svaka dva mjeseca učinjeni su: hemoglobin, urea, kreatinin, kalcij (Ca), fosfor (P), albumin u serumu, lipidni profil, glikemija, CRP,  $\beta_2$  mikroglobulin, dok je koncentracija iPTH, NO, endotelina-1, BNP-a, troponina i homocisteina učinjena na početku ispitivanja, nakon jednogodišnjeg intervala i na kraju ispitivanja (nakon 18 mjeseci). Te su laboratorijske pretrage učinjene standardnim metodama na Institutu za kliničku kemiju i biokemiju KCU Sarajevo.

Uzorak krvi za analizu razine NO uziman je nakon prethodne apstinencije od lijekova koji mogu utjecati na konačni rezultat (npr. nitrati). Krv je centrifugirana na 3000 obrtaja u minuti / 5 minuta, a izdvojeni serum je skladišten do analize na temperaturi od  $-20^{\circ}C$ . Za određivanje koncentracije NO u serumu korišten je R&D System Total Nitric Oxide kit. Test se zasniva na određivanju koncentracije NO pomoću enzimske konverzije, odnosno pretvorbi nitrata u nitrite pomoću nitrat reduktaze i kolorimetrijske detekcije nitrita primjenom Greiss reagensa. Uzorci krvi za određivanje koncentracije NO analizirani su u Zavodu za biokemiju KB Sestre milosrdnice Zagreb, a koncentracija NO je izražena u  $\mu mol/L$ .

Mjerenje koncentracije endotelina-1 u serumu učinjeno je ELISA metodom (Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin (1-21) in serum, kit Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien). Krv je centrifugirana na 3000 obrtaja u minuti / 5 minuta, svježe prikupljeni serum ispitanika odmah je stavljen na led. Uzorci su pohranjeni na  $-25^{\circ}C$ . Prije analize svi testovi su zagrijani na sobnoj temperaturi ( $18-26^{\circ}C$ ), da bi potom prema

preskripciji testnog protokola bilo provedeno mjerenje koncentracije ET-1, izraženo u fmol/ml. Vrijednosti su naknadno prevedene u mjerne jedinice pg/mL pomoću formule  $1\text{fmol}=2,49\text{ pg}$ .

Koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi određena je metodom fluorescentne polarizacijske imunoanalize na AxSYM analizatoru uz korištenje komercijalnih setova ( Abbott SAD) na Institutu za kliničku kemiju i biokemiju KCU Sarajevo.

Razina BNP-a u plazmi također je određena na Institutu za kliničku kemiju i biokemiju KCU Sarajevo tehnikom enzimatskog imunoeseja primjenom komercijalnog kit eseja AxSYM BNP na aparatu AxSYM Abbott.

Razina intaktnog parathormona određivana je radioizotopski na Institutu za nuklearnu medicinu KCU Sarajevo.

U svakog bolesnika svakih šest mjeseci učinjena je procjena indeksa Kt/V uree i klirensa kreatinina, kao i ostatne bubrežne funkcije. Funkcija peritonejske membrane je procijenjivana pomoću PET testa.

#### **4.3.4. Adekvatnost peritonejske dijalize**

Adekvatnost peritonejske dijalize procjenjena je svakih 6 mjeseci pomoću indeksa Kt/V uree i kreatinin klirensa, ostatne bubrežne funkcije i brzinom razgradnje proteina (engl. protein catabolic rate PCR).

Tjedni indeks Kt/V uree izračunat je pomoću formule:  $K_{prt}/V_{uree} = (K_p + K_r) / V$ , gdje je  $K_p$  peritonejski klirens uree, a  $K_r$  ostatni renalni klirens uree, dok je  $V$  volumen distribucije uree (Watsonova formula:  $V = \text{tjelesna težina} \times 0,58$ ). Preporučeni Kt/V uree je od 2-2,25 izračunat na tjedni klirens bolesnika na CAPD.

Tjedni klirens kreatinina izračunat je prema formuli:  $CCr = K_{pcr} + K_{rcr}$ , gdje je  $K_{pcr}$  peritonejski klirens kreatinina, a  $K_{rcr}$  ostatni klirens kreatinina.

Preporučeni tjedni klirens kreatinina je  $60L/1,73 m^2$  tjelesne površine.

Test peritonejskog uravnoteženja (engl. Peritoneal Equilibration Test PET) je učinjen sa ciljem procjene obilježja peritonejskog transporta. Prema transportnim obilježjima potrbušnice, bolesnici se mogu podijeliti na visoke, prosječno visoke, srednje, prosječno niske i niske transportere, ovisno o vrijednostima D/P kreatinina (količnik dijalizat/kreatinin u plazmi), glukoze dijalizata izražene u mmol/L i ultrafiltracije izražene u mL.

Ostatna bubrežna funkcija izračunata je pomoću formule:  $RRF = (CCr + C_{ur}) / 2$ , gdje je  $CCr$  klirens kreatinina, a  $C_{ur}$  klirens uree. Računa se da bolesnik na CAPD ima ostatnu funkciju bubrega ukoliko mu je glomerulska filtracija veća od 1,5 mL/min.

PCR je izračunat prema Bergstromovoj formuli ( $PCR(\text{gr}/24\text{h}) = 0,27UA + 19$ ), a dobivena vrijednost normalizirana prema tjelesnoj težini pomoću formule:  $nPCR(\text{gr}/\text{kg}/24\text{h}) = PCR / \text{tjelesna težina}$ . Normalna razina nPCR se kreće od  $0,9 \pm 0,2 \text{ g}/\text{kg}/24\text{h}$ .

## 5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada dobivenih podataka učinjena je primjenom SPSS programa (Verzija 16.0). Za utvrđivanje normalne distribucije ispitivanih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Rezultati istraživanja izraženi su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (za varijable sa normalnom distribucijom) i kao medijan s interkvartilnim rasponom (za varijable koje nemaju normalnu distribuciju). Statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti između više od dvije ispitivane skupine određena je korištenjem ANOVA metode, dok je razlika vrijednosti varijabli između dvije skupine testirana korištenjem neparnog t-testa, kao i za varijable koje ne prate normalnu distribuciju obzirom da su takve logaritamski transformirane. Za testiranje značajnosti razlika u kontinuiranim varijablama, koje su mjerene u vremenu, korišten je parni t-test. Za analizu utjecaja praćenih čimbenika na parametre ehokardiografije i angiosonografije među skupinama na kraju istraživanja korištena je ANCOVA metoda. Koeficijent korelacije za praćene varijable određivan je po Spearman-u. Multiplom linearnom regresijom ispitivani su neovisni prediktori debljine intime medije (IMT), dijametra zajedničkih karotidnih arterija, ejskione frakcije (EF) i dijastolne funkcije (E/A) lijeve klijetke, indeksa mase lijeve klijetke, volumena lijeve klijetke na kraju dijastole (LVEDD), te hipertrofije lijeve klijetke. Model logističke regresione analize korišten je za ispitivanje neovisne povezanosti poremećaja srčanožilnog sustava i praćenih prediktora, te za identificiranje čimbenika srčanožilnog rizika kod bolesnika na CAPD.

Prihvaćena statistička značajnost je na razini  $p < 0.05$ .



## 6. REZULTATI

### 6.1. Demografski podaci bolesnika na peritonejskoj dijalizi

Najčešće bubrežno oboljenje koje je dovelo do terminalnog zatajenja funkcije bubrega je dijabetička nefropatija (48%), potom kronični pijelonefritis (18%), dok su nefroangioskleroza i kronični glomerulonefritis podjednako zastupljeni kao uzroci TBZ u ispitanika (14%)(Tablica 1).

**Tablica 1. Etiologija kronične bubrežne slabosti**

Osnovno bubrežno oboljenje	
Nephropathia diabetica	24 (48%)
Nephroangiosclerosis	7 (14%)
Pyelonephritis chr.	9 (18%)
Glomerulonephritis chr	7 (14%)
Reflux nephropathia	2 (4%)
Polycystosis renum	1 (2%)

Podaci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci)

### 6.2. Kliničko laboratorijski parametri u bolesnika na peritonejskoj dijalizi

#### 6.2.1. Rutinski kliničko-laboratorijski parametri

Srednja životna dob ispitanika koji su liječeni peritonejskom dijalizom je 60.5 godina (26-76 godina), dok je spolna struktura ispitanika bila podjednako zastupljena. Procentualna zastupljenost bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 je bila skoro ista kao i bolesnika bez šećerne bolesti (52%:48%).

Prosječna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka na početku ispitivanja bila je u hipertenzivnim granicama ( $109.2 \pm 15.1$ )(Tablica 2).

**Tablica 2. Bazalni klinički čimbenici rizika srčanožilnoga oboljenja**

<b>Bazalni klinički parametri bolesnika u TBZ</b>	
<b>Životna dob (god.)</b>	60.5 (26-76)
<b>Spol (muški)</b>	25 (50%)
<b>Diabetes mellitus tip 2</b>	26 (52%)
<b>Pušenje duhana (da)</b>	18 (45%)
<b>SKT (mmHg)</b>	147.4±20.1
<b>DKT (mmHg)</b>	89.2±12.6
<b>SAT (mmHg)</b>	109.2±15.1
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.9±3.7

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost i raspon min.-max, apsolutni brojevi (postotci) i srednja vrijednost ±SD

Vrijednosti svih lipidnih frakcija u ispitanika na početku liječenja PD bile su u okvirima hiperlipidemije (Tablica 3). Srednja vrijednost glikemije u svih ispitanika je bila iznad gornje granice referentnih vrijednosti razine glukoze u krvi (9.7±6.4 mmol/L).

**Tablica 3. Opći biokemijski čimbenici rizika srčanožilnoga oboljenja na početku CAPD tretmana**

<b>Bazalni biokemijski nalazi bolesnika u TBZ</b>	
<b>Kolesterol (mmol/L)</b>	6.5±1.6
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	2.4±1.3
<b>HDL (mmol/L)</b>	1.0±0.3
<b>LDL (mmol/L)</b>	4.7±1.4
<b>Lp(a) (g/L)</b>	0.5±0.2
<b>Apolipoprotein B (g/L)</b>	1.3±0.4
<b>Apolipoprotein A I (g/L)</b>	1.4±0.4
<b>GUK (mmol/L)</b>	9.7±6.4
<b>GUK (dijabetičari) (mmol/L) (26)</b>	11.2±3.8
<b>GUK (nedijabetičari) (mmol/L) (24)</b>	5.7±2.2

Podaci su prikazani kao srednje vrijednost ±SD

### 6.2.2. Laboratorijski parametri vezani za uremiju

Srednje vrijednosti bazalnih laboratorijskih parametara u bolesnika s TBZ na početku liječenja peritonejskom dijalizom ukazuju na prisutnost anemije (hemoglobin  $101.9 \pm 10.3$  g/L), visokih srednjih vrijednosti kreatinina ( $912.3 \pm 223.3$   $\mu$ mol/L), kao i povišenih srednjih vrijednosti drugih parametara vezanih za uremijski status bolesnika (Tablica 4).

**Tablica 4. Biokemijski čimbenici rizika srčanožilnoga oboljenja u svezi s TBZ na početku liječenja CAPD**

Bazalni laboratorijski parametri bolesnika u TBZ	
Hb (g/L)	$101.9 \pm 10.3$
Urea (mmol/L)	$25.7 \pm 6.7$
Kreatinin (mmol/L)	$912.3 \pm 223.3$
Ukupni proteini (g/L)	$64.1 \pm 6.2$
Albumini (g/L)	$30.9 \pm 2.6$
Proteinurija g/24h	$0.79 \pm 0.41$
Ca (mmol/L)	$2.2 \pm 0.2$
P (mmol/L)	$1.8 \pm 0.3$
CaxP	$3.9 \pm 0.6$
PTH (pg/mL)	$225.5 (97.8-387.0)$
B <sub>2</sub> mikroglobulin ( $\mu$ g/mL)	$7.0 (2.9-11.2)$
CRP (mg/L)	$11.1 (6.1-16.4)$
Fibrinogen (g/L)	$6.2 \pm 1.9$

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$ SD i raspon min-max.

U Tablici 5. prikazane su srednje vrijednosti biomarkera srčanožilnoga oboljenja na početku liječenja PD, gdje se prate povišene vrijednosti BNP, homocisteina i troponina. Srednja vrijednost endotelina-1 u stadiju TBZ je bila  $6.32$  pg/mL, a NO  $40.72$   $\mu$ mol/L.

**Tablica 5. Biomarkeri srčanožilnoga oboljenja u TBZ na početku liječenja CAPD-om**

<b>Biomarkeri srčanožilnoga oboljenja</b>	
<b>BNP (pg/mL)</b>	183.9 (89.8-432.5)
<b>Troponin (ng/mL)</b>	0.022 (0.001-0.12)
<b>tHcy (μmol/L)</b>	25.2 (20.2-30.1)
<b>NO (μmol/L)</b>	40.72 (19.4-56.7)
<b>ET-1 (pg/mL)</b>	6.32 (3.2-8.8)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost i raspon min-max.

### **6.2.3. Kliničko-laboratorijski parametri vezani za peritonejsku dijalizu**

Na početku liječenja peritonejskom dijalizom srednja vrijednost ostatne bubrežne funkcije, mjerene kroz klirens endogenog kreatinina ( $5.5 \pm 3.8$  ml/min), kao i veličina dnevne diureze ( $545.6 \pm 378.5$  mL/24h) ukazuju na djelomično očuvanu ostatnu bubrežnu funkciju ispitanika, uz neadekvatnu uhranjenost bolesnika procijenjenu pomoću brzine razgradnje proteina (PCR  $0.98 \pm 0.13$ ). Polovica bolesnika 25 (50%) imala je u prvih šest mjeseci ispitivanja zadovoljavajuću adekvatnost peritonejske dijalize ( $Kt/V$  uree  $>2.0$ ), uz umjereno niske transportne karakteristike potrbušnice u najvećeg broja ispitanika (48%)(Tablica 6).

**Tablica 6. Bazalni čimbenici rizika srčanožilnoga oboljenja u svezi s peritonejskom dijalizom**

<b>Parametri peritonejske dijalize (u prvih 6 mjeseci PD liječenja)</b>	
<b>Diureza (mL/24h)</b>	545.6±378.5
<b>RRF (ml/min)</b>	5.5±3.8
<b>PCR g/kg/24h</b>	0.98±0.13
<b>Gubitak proteina dijalizatom (g/24h)</b>	6.2±2.4
<b>Kt/V uree</b>	
<b>&lt;1.7</b>	4(8%)
<b>1.7-2.0</b>	21(42%)
<b>&gt;2.0</b>	25(50%)
<b>PET test</b>	
<b>Umjereno niski transporter</b>	24(48%)
<b>Umjereno visoki transporter</b>	9(18%)
<b>Visoki transporter</b>	7(14%)

Podaci su prikazani kao apsolutni brojevi (postoci) i kao srednja vrijednost ±SD

### **6.3. Utjecaj peritonejske dijalize na tradicionalne čimbenike srčanožilnoga rizika tijekom praćenog perioda**

Vrijednosti krvnog tlaka su statistički značajno niže 18 mjeseci nakon liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti prije liječenja. Statistički signifikantne razlike u vrijednosti indeksa tjelesne mase nisu nađene (Tablica 7).

**Tablica 7. Klinički čimbenici u bolesnika bazalno, te nakon 12 i 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom**

	<i>Bazalno</i>	<i>12 mjeseci PD</i>	<i>18 mjeseci PD</i>	<i>p</i>
<b>SKT (mmHg)</b>	147.4±20.1	134.2±14.4	129.4±11.5	<0.001
<b>DKT (mmHg)</b>	89.2±12.6	79.4±9.8	78.4±7.9	<0.001
<b>SAT (mmHg)</b>	109.2±15.1	96.5±12.0	95.4±8.2	<0.001
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.9±3.7	25.8±2.6	25.7±2.2	NS

Podaci su prikazani kao srednje vrijednost ±SD

Vrijednosti lipida u serumu pacijenata su statistički značajno niže nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na vrijednosti prije liječenja PD dok je vrijednost HDL kolesterola u značajnom porastu nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom u odnosu na početne vrijednosti (Tablica 8).

**Tablica 8. Lipidni profil ispitanika na CAPD tijekom perioda praćenja**

	<i>Bazalno</i>	<i>12 mjeseci PD</i>	<i>18 mjeseci PD</i>	<i>p</i>
<b>Kolesterol (mmol/L)</b>	6.5±1.6	5.9±1.2	5.5±1.3	<0.001
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	2.4±1.3	1.7±0.4	2.0±2.5	<0.001
<b>HDL (mmol/L)</b>	1.0±0.3	1.3±0.3	1.4±0.3	<0.001
<b>LDL (mmol/L)</b>	4.7±1.4	3.8±0.8	3.6±0.8	<0.001
<b>Lp(a) (g/L)</b>	0.5±0.2	0.3±0.2	0.3±0.1	<0.001
<b>Apo B (g/L)</b>	1.3±0.4	1.2±0.3	1.2±0.3	<0.001
<b>Apo A I (g/L)</b>	1.4±0.4	1.9±0.3	1.8±0.3	<0.001

Podaci su prikazani kao srednje vrijednost ±SD

#### **6.4. Utjecaj peritonejske dijalize na čimbenike srčanožilnoga rizika vezanih za uremiju**

Rezultati učinaka peritonejske dijalize na parametre uremijskog statusa (uremijskog sindroma) prikazane su u Tablici 8. Liječenje peritonejskom dijalizom rezultira značajnim padom dušikovih tvari u krvi ( $p < 0.001$ ), uz istovremeni

značajan porast ostatne bubrežne funkcije (RRF) ( $p < 0.001$ ) i značajan porast prosječne vrijednosti PCR kao pokazatelja uhranjenosti bolesnika ( $p < 0.001$ ).

Nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om u bolesnika je utvrđen značajan pad prosječnih vrijednosti beta 2 mikroglobulina, produkta CaxP, CRP-a i fibrinogena u odnosu na vrijednosti izmjerene neposredno prije liječenja. Razina paratireoidnog hormona se nije značajno promijenila na kraju ispitivanja u odnosu na bazalne vrijednosti (Tablica 9).

**Tablica 9. Laboratorijski parametri vezani za uremijsko stanje**

	<i>Bazalno</i>	<i>18 mjeseci PD</i>	<i>p</i>
<b>Diureza (mL/24h)</b>	545.6±378.5	584.8±489.7	NS
<b>RRF (ml/min)</b>	5.5±3.8	7.0±5.0	<0.001
<b>Urea (mmol/L)</b>	25.7±6.7	17.5±2.5	<0.001
<b>Kreatinin(mmol/L)</b>	912.3±223.3	733.9±131.0	<0.001
<b>CRP (mg/L)</b>	11.1 (6.1-16.4)	4.5 (2.8-7.7)	<0.001
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	6.2±1.9	4.4±1.3	<0.001
<b>Ca (mmol/L)</b>	2.2±0.2	2.3±0.1	NS
<b>P (mmol/L)</b>	1.8±0.3	1.6±0.2	<0.001
<b>CaxP</b>	3.9±0.6	3.6±0.5	<0.001
<b>PTH (pg/ml)</b>	225.5(97.8-387)	200.0 (100.0-410)	NS
<b>PCR g/kg/24h</b>	0.98±0.13	1.11±0.1	<0.001
<b>B<sub>2</sub> mikroglobulin</b>	7.0 (2.9-11.2)	4.2 (2.3-9.7)	<0.001
<b>Hb (g/L)</b>	101.9±10.3	118.6±11.1	<0.001
<b>Ukupni proteini (g/L)</b>	64.1±6.2	64.1±3.5	<0.05
<b>Albumini (g/L)</b>	30.9±2.6	31.5±2.0	<0.01
<b>Proteinurija (g/24h)</b>	0.79±0.41	0,70±0.39	0.05

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ±SD i kao raspon min-max (CRP, PTH, B<sub>2</sub> mikroglobulin).

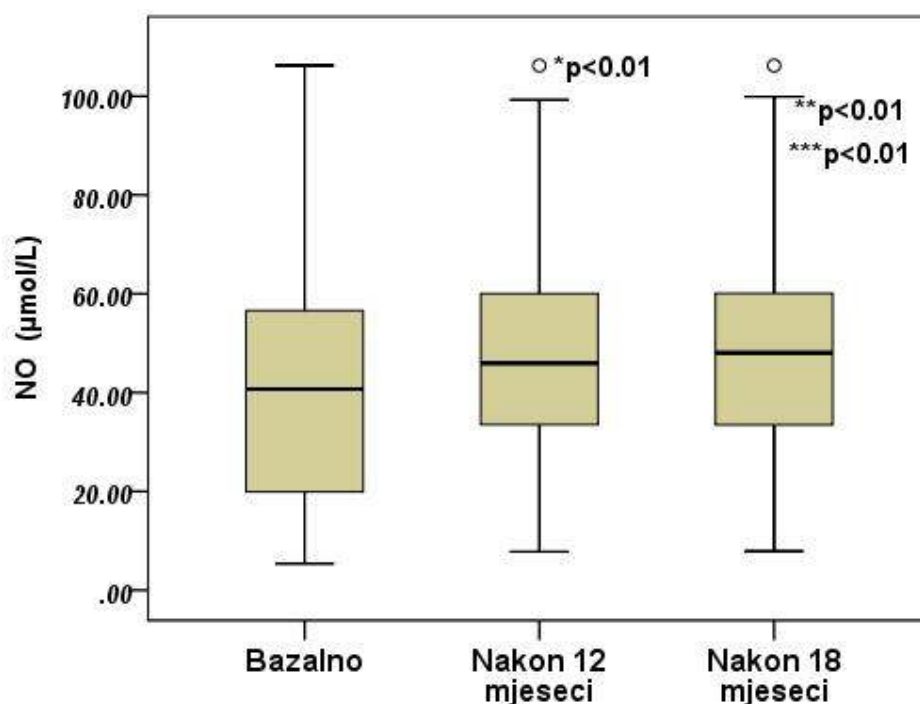
Srednja vrijednost BNP-a, troponina i tHcy statistički je značajno manja nakon 12 i 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti prije početka liječenja (Tablica 10).

**Tablica 10. Vrijednosti srčanih biomarkera u PD bolesnika**

	<i>Bazalno</i>	<i>12 mjeseci</i>	<i>18 mjeseci</i>	<i>p</i>
<b>BNP</b>	183.9 (89.8-432.5)	90.3 (67.8-154.3)	69.6 (50.2-98.8)	<0.001
<b>Troponin</b>	0.022 (0.001-0.12)	0.01 (0.00-0.041)	0.001 (0.0-0.01)	<0.001
<b>tHcy</b>	25.2 (20.2-30.1)	21.0 (16.7-23.4)	18.0 (14.0-20.9)	<0.001

Rezultati su predstavljeni kao medijan i interkvartilni raspon

Srednja vrijednost NO u serumu bolesnika na CAPD bazalno je iznosila 40.72 (19.4-56.7)  $\mu\text{mol/L}$  i statistički je značajno veća nakon 12 mjeseci (45.95 (33.5-60.0)  $\mu\text{mol/L}$ ) i 18 mjeseci (48.0 (32.8-60.4)  $\mu\text{mol/L}$ ) liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti ( $p < 0.001$ ) (Grafikon 1).



**Grafikon 1. Nitrični oksid u serumu pacijenata prije (bazalno) i nakon 12 i 18 mjeseci CAPD tretmana**

Rezultati su predstavljeni kao medijan i interkvartilni raspon.

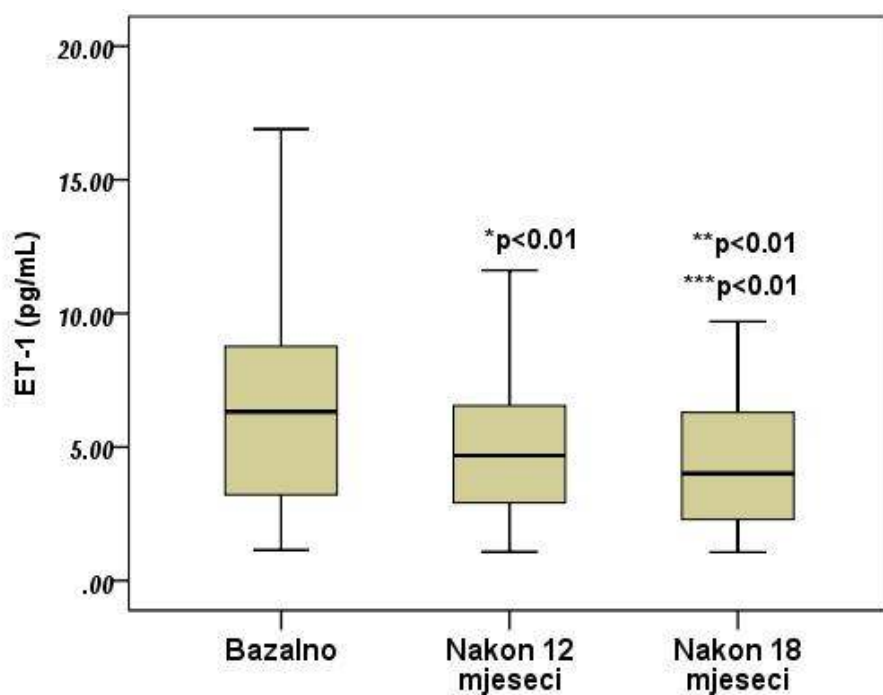
\*-značajnost nakon 12 mjeseci u odnosu na bazalne vrijednosti

\*\* - značajnost nakon 18 mjeseci u odnosu na 12 mjeseci

\*\*\*-značajnost nakon 18 mjeseci u odnosu na bazalne vrijednosti



Srednja vrijednost ET-1 nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om (4.0 (2.27-6.3) pg/mL) statistički je značajno manja u odnosu na vrijednosti nakon 12 mjeseci (4.68 (2.9-6.6) pg/mL) i bazalne vrijednosti (6.32 (3.2-8.8) pg/mL) ( $p < 0.001$ ) (Grafikon 2).



**Grafikon 2. Endotelin-1 u serumu pacijenata na CAPD prije (bazalno) i nakon 12 i 18 mjeseci perioda praćenja**

Rezultati su predstavljeni kao medijan i interkvartilni raspon.

\*-značajnost nakon 12 mjeseci u odnosu na bazalne vrijednosti

\*\* - značajnost nakon 18 mjeseci u odnosu na 12 mjeseci

\*\*\*-značajnost nakon 18 mjeseci u odnosu na bazalne vrijednosti

## 6.5. Rezultati evaluacije lijeve srčane klijetke bolesnika na CAPD

Statistički bitno smanjenje indeksa mase lijeve klijetke u promatranoj populaciji ispitanika registrirano je nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalni nalaz ( $140.2 \pm 37.8$  vs.  $162.2 \pm 38.1$  g/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) (Tablica 11).

Tablica 11. Ehokardiografski nalaz praćenih PD bolesnika

	<b>Bazalno n=50</b>	<b>18 mjeseci n=50</b>	<b>p</b>
<b>EF (%)</b>	50.1±9.4	56.9±10.0	0.002
<b>E/A ratio</b>	1.0±0.1	1.1±0.1	<0.05
<b>IVD (mm)</b>	11.9±1.2	11.3±1.0	<0.05
<b>LVEDD (mm)</b>	52.9±3.6	49.6±6.5	<0.001
<b>LVEDS (mm)</b>	35.0±3.5	34.3±3.9	0.05
<b>LKMi (g/m<sup>2</sup>)</b>	162.2±38.1	140.2±37.8	<0.001
<b>LKM (gr)</b>	280.7±43.2	243.8±40.8	<0.001
<b>Volumen LK (mL/m<sup>2</sup>)</b>	90.2±24.5	83.8±21.7	<0.001
<b>Dijametar LA (mm)</b>	43.3±5.7	40.5±6.7	<0.05
<b>FS (%)</b>	28.8±5.1	30.8±4.1	<0.001
<b>PWT (mm)</b>	11.3±1.2	11.0±.9	0.05

Podaci su prikazani kao prosječna vrijednost ± SD

Statistički značajno poboljšanje ejekcijske frakcije lijeve klijetke nađeno je nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om u odnosu na bazalne vrijednosti (50.1 vs. 56.9%;  $p=0.002$ ), kao i značajan oporavak dijastoličke funkcije lijeve klijetke procjenjene odnosom E/A ( $1.1 \pm 0.1$  vs.  $1.0 \pm 0.1$ ;  $<0.05$ ).

Uočen je značajno veći postotak bolesnika s urednom funkcijom lijeve klijetke nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om u odnosu na postotak prije liječenja (64 vs. 20%) ( $p < 0.001$ ) (Tablica 12).

**Tablica 12. Funkcija lijeve klijetke procjenjena EF i E/A u bolesnika na CAPD tijekom 18 mjeseci praćenja**

	<i>Bazalno</i>	<i>12 mjeseci PD</i>	<i>18 mjeseci PD</i>	<i>p</i>
<b>Uredna funkcija LK</b>	10 (20.0%)	22 (44.0%)	32 (64.0%)	<0.01
<b>Sistolička disfunkcija</b>	-	7 (14.0%)	5 (10.0%)	<0.01
<b>Dijastolička disfunkcija</b>	20 (40.0%)	10 (20.0%)	3 (6.0%)	<0.01
<b>Sis./dijast. disfunkcija</b>	20 (40.0%)	11 (22.0%)	10 (20.0%)	<0.01

Hipertrofija lijeve klijetke nađena je u 78% bolesnika prije početka liječenja peritonejskom dijalizom. Godinu i pol nakon liječenja dijalizom uočen je značajno manji broj bolesnika sa HLK, koja je nađena u 60% liječenih pacijenta ( $p=0.004$ ). Koncentrični tip HLK je uočen kod 61.5% pacijenata prije početka liječenja. Slična zastupljenost bolesnika sa koncentričnim tipom HLK (63.3%) je utvrđena nakon 18 mjeseci tretmana CAPD-om (Tablica 13).

**Tablica 13. Zastupljenost hipertrofije lijeve klijetke tijekom 18 mjeseci tretmana peritonejskom dijalizom**

	<i>Bazalno</i>	<i>12 mjeseci</i>	<i>18 mjeseci</i>	<i>p</i>	
<b>bez HLK</b>	11 (22.0%)	16 (32.0%)	20 (40%)	0.004*	
<b>s HLK</b>	39 (78.0%)	34 (68.0%)	30 (60%)		
<b>HLK</b>	<b>Koncentrična</b>	24 (61.5%)	24 (70.6%)	19 (63.3%)	NS*
	<b>Ekscentrična</b>	15 (38.5%)	10 (29.4%)	11 (36.7%)	

HLK-hipertrofija lijeve klijetke; \*statistička značajnost prije i nakon 18 mjeseci na peritonejskoj dijalizi

U grupi bolesnika s HLK uočena je statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima lijeve srčane klijetke bazalno i nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om. Nakon 18 mjeseci liječenja PD, u grupi bolesnika s HLK sistolička funkcija lijeve srčane klijetke, procjenjena kroz vrijednost ejeckijske

frakcije, bila je statistički značajno bolja u odnosu na bazalnu vrijednost ( $50.6 \pm 6.9$  vs.  $46.6 \pm 7.1\%$ ;  $<0.01$ ). Ista grupa bolesnika 18 mjeseci nakon kontinuiranog liječenja PD imala je statistički značajno bolju dijastoličku funkciju lijeve klijetke ( $1.0 \pm 0.0$  vs.  $0.9 \pm 0.1$ ;  $p < 0.01$ ) u odnosu na bolesnike s HLK prije liječenja PD.

U bolesnika s urednom masom LK, prosječna vrijednost sistoličke funkcije bila je statistički značajno viša bazalno i nakon definiranog perioda praćenja u odnosu na ispitanike s HLK, ali i evidentnim poboljšanjem ovog parametra funkcije LK unutar navedene skupine nakon 18 mjeseci liječenja PD ( $66.5 \pm 5.0$  vs.  $62.5 \pm 4.6$ ;  $<0.01$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14. Ehokardiografski parametri u CAPD bolesnika s i bez hipertrofije lijeve klijetke**

	Bazalno			18 mjeseci PD		
	Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
EF (%)	$62.5 \pm 4.6$	$46.6 \pm 7.1$	$<0.01$	$66.5 \pm 5.0^*$	$50.6 \pm 6.9^{**}$	$<0.01$
E/A ratio	$1.1 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.1$	$<0.01$	$1.2 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.0^{**}$	$<0.05$
IVD (mm)	$10.2 \pm 0.4$	$12.4 \pm 0.8$	$<0.01$	$10.6 \pm 0.7$	$11.8 \pm 0.9^{**}$	$<0.01$
LVEDD (mm)	$51.1 \pm 1.6$	$53.4 \pm 3.9$	NS	$47.5 \pm 1.1^*$	$51.0 \pm 8.1$	$<0.01$
LVEDS (mm)	$30.3 \pm 3.4$	$36.3 \pm 2.1$	$<0.01$	$32.6 \pm 1.8^*$	$35.4 \pm 4.5^{**}$	$<0.01$
LKMi ( $g/m^2$ )	$108.7 \pm 13$	$177.3 \pm 27$	$<0.01$	$104.3 \pm 13.1$	$164.2 \pm 28.6^{**}$	$<0.01$
LKM (gr)	$255.4 \pm 17$	$287.8 \pm 45$	0.014	$218.0 \pm 22.3^*$	$261.1 \pm 41.4^{**}$	$<0.01$
Volumen LK ( $mL/m^2$ )	$61.6 \pm 13$	$98.2 \pm 20.6$	$<0.01$	$67.1 \pm 11.3$	$95.0 \pm 19.7$	$<0.01$
Dijametar LA (mm)	$40.1 \pm 1.2$	$44.3 \pm 6.1$	NS	$36.2 \pm 3.6^*$	$43.3 \pm 6.7$	$<0.01$
FS (%)	$34.6 \pm 2.3$	$27.2 \pm 4.5$	$<0.01$	$33.7 \pm 3.9$	$28.9 \pm 3.1$	$<0.01$
PWT (mm)	$9.7 \pm 0.5$	$11.8 \pm 0.9$	$<0.01$	$10.1 \pm 0.5^*$	$11.6 \pm 0.6$	$<0.05$

\*-značajna razlika u grupi bez hipertrofije LK 18 mjeseci na peritonejskoj dijalizi u odnosu na grupu bez hipertrofije prije liječenja PD

\*\* -značajna razlika u grupi sa hipertrofijom LK nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na grupu sa hipertrofijom LK prije liječenja

Kalcifikacije na aortalnom ušću nađene su u 18% bolesnika, dok su kalcifikati i na aortalnom i mitralnom ušću ultrazvučno nađeni u 10% bolesnika prije liječenja PD. U najvećem postotku (30%) nađene su izolirane kalcifikacije na mitralnoj valvuli. Osamnaest mjeseci nakon liječenja PD postotak nađenih kalcifikacija na srčanim valvulama nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na bazalni nalaz, izuzev u grupi sa mitralnim kalcifikacijama (Tablica 15).

**Tablica 15. Zastupljenost kalcifikacija na srčanim valvulama prije i nakon liječenja CAPD**

Kalcifikacija	Bazalno	12 mjeseci PD	18 mjeseci PD	p
Bez	21 (42%)	27 (54%)	28 (56%)	NS
Aortna	9 (18%)	7 (14%)	7 (14%)	0.05
Mitralna	15(30%)	12 (24%)	11 (22%)	NS
Aortalna i mitralna	5 (10%)	4 (8%)	4 (8%)	

#### 6.5.1. Čimbenici srčanog rizika vezani za hipertrofiju lijeve klijetke u bolesnika na CAPD

Prije početka liječenja dijaliznom, u bolesnika s HLK prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka bile su statistički značajno veće nego u bolesnika bez HLK ( $p < 0.01$ ), kao i prosječne vrijednosti srednjeg arterijskog krvnog tlaka ( $p < 0.03$ ). Međutim, nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog značajno su se snizile, kao i vrijednosti srednjeg arterijskog krvnog tlaka u odnosu na bazalne vrijednosti u obje grupe bolesnika, uz jače izraženo smanjenje u grupi bolesnika s HLK (SKT  $134.3 \pm 11.7$  vs.  $152.8 \pm 19.1$  mmHg; DKT  $80.3 \pm 8.5$  vs.  $92.1 \pm 12.0$  mmHg; SAT  $98.3 \pm 8.4$  vs.  $111.8 \pm 13.7$  mmHg) (Tablica 16).

**Tablica 16. Prisustvo hipertrofije lijeve klijetke u odnosu na tradicionalne čimbenike rizika u bolesnika liječenih CAPD-om**

	<i>Bazalno</i>			<i>18 mjeseci PD</i>		
	Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
<b>SKT (mmHg)</b>	128.2± 8.7	152.8±19.1	<0.01	122.0±6.2	134.3±11.7**	<0.01
<b>DKT (mmHg)</b>	79.1±9.4	92.1±12.0	<0.01	75.5±6.1	80.3±8.5**	0.04
<b>SAT (mmHg)</b>	100.0±16.9	111.8±13.7	0.03	91.0±5.4	98.3±8.4**	<0.01
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.9±3.4	26.5±3.6	NS	24.6±2.2	26.4±1.9	<0.01

\*- značajna razlika u grupi bolesnika bez HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti; \*\*- značajna razlika u grupi pacijenata sa HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti

Kod bolesnika s HLK prosječne vrijednosti serumskih lipida bile su statistički značajno veće u odnosu na pacijente bez HLK, kako bazalno, tako i nakon 18 mjeseci praćenja (Tablica 17). Također je nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom utvrđeno značajno smanjenje svih frakcija serumskih lipida u odnosu na bazalne vrijednosti.

**Tablica 17. Lipidogram u bolesnika na CAPD u odnosu na prisustvo HLK**

	<i>Bazalno</i>			<i>18 mjeseci PD</i>		
	Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
<b>Kolesterol (mmol/L)</b>	5.7±1.9	6.7±1.5	0.046	4.5±0.6	6.1±1.3**	<0.01
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	2.0±1.5	2.5±1.2	NS	1.4±0.4	2.4±3.1**	<0.01
<b>HDL (mmol/L)</b>	1.4±0.3	1.0±0.2	<0.01	1.6±0.2*	1.2±0.2**	<0.01
<b>LDL (mmol/L)</b>	3.8±1.9	5.0±1.2	<0.01	2.9±0.7	4.1±0.5**	<0.01
<b>Lp(a) (g/L)</b>	0.3±0.1	0.5±0.2	<0.01	0.2±0.1*	0.3±0.1**	<0.01
<b>APO B (g/L)</b>	1.0±0.4	1.4±0.3	<0.01	1.1±0.3	1.3±0.3**	<0.01
<b>APO A I (g/L)</b>	1.3±0.4	1.4±0.4	NS	1.6±0.3*	2.0±0.3**	<0.01

\*- značajna razlika u grupi bolesnika bez HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti; \*\*- značajna razlika u grupi pacijenata sa HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti

Prosječne vrijednosti kreatinina i uree bile su značajno više u bolesnika s HLK u odnosu na bolesnike bez HLK, kako prije početka liječenja dijalizom tako i poslije perioda od 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom ( $p < 0.01$ ), ali sa značajnim smanjenjem njihove razine u obje grupe bolesnika tijekom perioda praćenja (Tablica 18).

Prosječne vrijednosti beta2 mikroglobulina, produkta CaxP, CRP-a i fibrinogena bile su statistički značajno više u bolesnika sa HLK ( $p < 0.01$ ). U grupi bolesnika s HLK utvrđena je statistički značajno veća prosječna vrijednost fosfora u serumu u odnosu na ispitanike bez HLK ( $p < 0.01$ ), kako prije početka liječenja dijalizom, tako i nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom. Prosječne vrijednosti PTH u plazmi su bile značajno više u bolesnika s HLK u usporedbi s grupom ispitanika bez HLK (Tablica 18).

Zabilježen je značajan pad prosječnih vrijednosti produkta CaxP, CRP-a i fibrinogena nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja u bolesnika sa HLK i bez HLK ( $p < 0.01$ ). Prosječne vrijednosti hemoglobina bile su značajno niže u bolesnika sHLK u usporedbi s grupom ispitanika bez HLK, kako prije ( $p < 0.01$ ), tako i 18 mjeseci nakon početka liječenja CAPD-om ( $p < 0.01$ ). Gubitak proteina urinom značajno se razlikovao između dvije promatrane grupe i na početku i na kraju perioda praćenja ( $< 0.05$ ).

**Tablica 18. Čimbenici vezani za uremiju i učinke peritonejske dijalize u odnosu na ehokardiografski nalaz lijeve klijetke**

	Bazalno			18 mjeseci PD		
	Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
<b>Urea (mmol/L)</b>	21.1±6.3	27.0±6.3	<0.01	15.8±2.9*	18.6±1.3**	<0.01
<b>Kreatinin (mmol/L)</b>	763.9±289.3	954.2±184	0.04	655.1±128	786.4±104	<0.01
<b>β<sub>2</sub>mikrogl.(µg/mL)</b>	2.2±0.2	11.4±8.8	<0.01	3.9±4.4	10.9±11.3	<0.01
<b>Ca (mmol/L)</b>	2.3±0.1	2.2±0.2	NS	2.3±0.1	2.3±0.1	NS
<b>P (mmol/L)</b>	1.5±0.2	1.8±0.3	<0.01	1.4±0.2	1.7±0.2**	<0.01
<b>CaxP</b>	3.3±0.6	4.0±0.5	<0.01	3.3±0.5	3.8±0.5**	<0.01
<b>PTH (pg/mL)</b>	173.6±133.0	290.0±210	NS	189.4±209	327.4±214.7	<0.01
<b>CRP (mg/L)</b>	5.7±3.5	13.9±8.4	<0.01	2.6±1.3*	6.4±2.9**	<0.01
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	4.3±1.9	6.7±1.5	<0.01	3.5±0.8	5.0±1.2**	<0.01
<b>Hb (g/L)</b>	108.8±10.7	99.9±9.4	<0.01	126.7±7.3*	113.3±10**	<0.01
<b>Albumini (g/L)</b>	34.9±4.3	29.5±3.8	NS	33.1±1.7*	30.4±1.4	<0.01
<b>Uroproteini (g/D)</b>	0.79±0.93	1.24±1.03	<0.05	0.72±0.62*	0.9±0.83**	<0.05

\*- značajna razlika u grupi bolesnika bez HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti

\*\* - značajna razlika u grupi pacijenata sa HLK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na početne vrijednosti

Prosječne vrijednosti ostatne bubrežne funkcije nisu se bitno razlikovale na početku liječenja dijaliznom između dvije grupe bolesnika u odnosu na prisustvo hipertrofije lijeve klijetke. Međutim, u ispitanika s ehokardiografski urednim nalazom LK, nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om prosječna vrijednost RRF bila je statistički signifikantno veća u odnosu na ispitanike sa HLK ( $p < 0.01$ ) (Tablica 19).

Utvrđeno je da su svi bolesnici bez HLK imali procijenjenu adekvatnost liječenja dijaliznom  $Kt/V > 2.0$ , dok je u 53.8% bolesnika s HLK u prvih šest mjeseci liječenja vrijednost  $Kt/V$  bila 1.7-2. što je bilo statistički značajno ( $p < 0.01$ ) (Tablica 19). Također, nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om u 60% bolesnika s HLK



vrijednosti Kt/V bile su od 1.7-2.0 dok je u 95% bolesnika bez HLK imalo vrijednosti Kt/V >2.0, što je također bilo statistički značajno ( $p < 0.01$ ). Gubitak proteina dijaliznim efluentom se nije statistički razlikovao između promatranih grupa na startu ispitivanja, ali nakon 18 mjeseci PD tretmana gubitak proteina dijalizatom je bitno veći u grupi sa HLK (0.05).

Prosječne vrijednosti brzine razgradnje proteina (PCR) bile su značajno niže u bolesnika s HLK u odnosu na ispitanike bez HLK (Tablica 19).

**Tablica 19. Parametri adekvatnosti peritonejske dijalize tijekom perioda praćenja u odnosu na prisustvo HLK**

		Bazalno			Nakon 18 mjeseci		
		Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
Kt/V	<1.7	0	4(10.3%)		0	1 (3.3%)	
	1.7-2.0	0	21 (53.8%)	<0.01	1 (5.0%)	18 (60.0%)	<0.01
	>2.0	11(100%)	14(35.9%)		19(95.0%)	11(36.7%)	
PCR g/kg/24h		1.1±0.1	1.0±0.1	<0.01	1.2±0.1	1.1±0.1	<0.01
Protein (dijalizat)(g)		6.2 ±2.1	6.1 ±1.9	NS	6.55 ±1.1	5.9 ±1.7	0.05
Diureza (ml/d)		750.0 ±463.1	487.9 ±335.9	NS	897.5 ±555.7	376.3 ±300.7	<0.01
RRF		7.2±4.2	5.0±3.5	NS	9.8±5.4	5.1±3.8	<0,01
PET	Umjereno niski	11 (100%)	23 (59%)		20 (100%)	1 (53.3%)	
	Umjereno visoki	0	9 (23.1%)	<0.01	0	9 (30.0%)	<0.01
	Visoki	0	7 (17.9%)		0	5 (16.7%)	

Uočena je značajna razlika u distribuciji bolesnika s i bez HLK prema rezultatima PET testa, kojim smo provjeravali transportne karakteristike potrbušnice. Prvih šest mjeseci liječenja CAPD-om 100% bolesnika bez HLK imalo je umjereno niske transportne karakteristike potrbušnice, dok je 41% bolesnika s HLK imalo umjereno visoka ili visoka transportna obilježja potrbušnice. Sličan nalaz je

utvrđen i nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om, kada je 46.7% bolesnika sa HLK imalo umjereno visoke ili visoke transportne karakteristike potrbušnice ( $p < 0.01$ )(Tablica 19).

U bolesnika s ekscentričnim tipom HLK utvrđene su statistički značajno niže vrijednosti PCR-a prije početka liječenja peritonejskom dijalizom. Prosječne vrijednosti RRF-a nisu se značajno razlikovale prije u odnosu na one nakon liječenja PD, neovisno o tipu HLK. Tip HLK značajno se razlikovao prema prosječnoj vrijednosti Kt/V uree nakon 18 mjeseci liječenja PD. Signifikantno veći broj bolesnika sa ekscentričnim tipom HLK imao je Kt/V uree 1.7-2.0 (81.8%). Značajno veći broj bolesnika sa koncentričnim tipom HLK imao je umjereno niska transportna obilježja potrbušnice, kako bazalno (87.5%), tako i 18 mjeseci nakon samog početka liječenja CAPD-om (73.7%) u odnosu na bolesnike sa ekscentričnim tipom HLK ( $p < 0.01$ )(Tablica 20).

**Tablica 20. Parametri adekvatnosti peritonejske dijalize tijekom perioda praćenja u odnosu na tip hipertrofije lijeve klijetke**

	<i>Bazalno</i>			<i>18 mjeseci PD</i>		<i>p</i>
	<i>Koncentrična HLK</i>	<i>Ekscentrična HLK</i>		<i>Koncentrična HLK</i>	<i>Ekscentrična HLK</i>	
<b>PCR g/kg/24h</b>	1.0 (0.9-1.1)	0.9 (0.84-0.9)	0.013	1.1(1.0-1.2)*	1.1(0.9-1.1)**	NS
<b>RRF</b>	6.2 (3.25-8.95)	3.0 (0.0-7.0)	NS	5.8 (0.6-9.0)	6.0 (0.5-8.0)	NS
<b>Kt/V uree</b>	<1.7	0	1 (6.7%)	0	1 (9.1%)	<0.01
	1.7-2.0	9 (37.5%)	3 (20.0%)	9 (47.4%)	9 (81.8%)	
	>2.0	15 (62.5%)	11 (73.3%)	10 (52.6%)	1 (9.1%)	
<b>PET</b>	umjereno niski	21 (87.5%)	3 (20%)	14 (73.7%)	2 (18.2%)	<0.01
	umjereno visoki	1 (4.2%)	10 (66.7%)	4 (21.1%)	5 (45.5%)	
	visoki	2 (8.3%)	2 (13.3%)	1 (5.3%)	4 (36.4%)	

\*-značajna razlika u grupi bolesnika sa koncentričnom hipertrofijom LK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na istu grupu nakon 6 mjeseci dijalize

\*\* -značajna razlika u grupi bolesnika sa ekscentričnom hipertrofijom LK 18 mjeseci nakon liječenja PD u odnosu na istu grupu nakon 6 mjeseci dijalize

Srednje vrijednosti biomarkera BNP-a, troponina, NO i ET-1 bile su značajno više u bolesnika s HLK prilikom početka liječenja PD, ali i nakon 12 i 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bolesnike bez hipertrofije LK. Zabilježen je značajan pad srednjih vrijednosti BNP-a, troponina i homocisteina u grupi bolesnika s HLK 18 mjeseci nakon početka liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti. Srednje vrijednosti NO-a i ET-1 su se značajno mijenjale tijekom praćenog perioda, kako u bolesnika sa HLK, tako i u bolesnika bez HLK (Tablica 21).

**Tabela 21. Biomarkeri srčanožilnoga sustava tijekom perioda praćenja bolesnika na CAPD u odnosu na morfološke promjene lijeve klijetke**

	<i>Bazalno</i>			<i>Nakon 18 mjeseci</i>		
	Uredna LK (n=11)	HLK (n=39)	p	Uredna LK (n=20)	HLK (n=30)	p
<b>BNP</b> (pg/mL)	58.3 (50-197.9)	266.4 (117.8-528.8)	0.017	53.0 (30.2-77.0)	79.1 (66.9-112.4)**	<0.001
<b>Troponin</b> (ng/mL)	0.00	0.087 (0.019-0.12)	<0.001	0.00	0.006 (0.001-0.02)**	<0.001
<b>tHcy</b> ( $\mu$ mol/L)	20.2 (19.7-26.5)	26.6 (21.6-31.4)	NS	14.8 (12.2-16.7)*	20.1 (18.2-23.0)**	<0.001
<b>NO</b> ( $\mu$ mol/L)	63.2 (59.7-106.2)	28.5 (14.8-46.8)	<0.001	62.4 (49.4-99.1)	36.2 (21.7-49.2)	<0.001
<b>ET-1</b> (pg/mL)	2.6 (2.2-4.0)	7.0 (4.1-8.8)	<0.001	2.2 (2.0-3.5)	5.7 (4.0-8.0)	<0.001

\*-značajna razlika nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti u grupi pacijenata bez hipertrofije lijeve klijetke

\*\* -značajna razlika nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti u grupi pacijenata s hipertrofijom lijeve klijetke

Zabilježene su statistički značajno veće vrijednosti CRP-a, BNP-a i ET-1 u serumu u bolesnika s ekscentričnim tipom HLK u odnosu na bolesnike s koncentričnim tipom hipertrofije LK, kako bazalno, tako i nakon 18 mjeseci liječenja PD. U istim periodima opservacije prosječne vrijednosti NO su signifikantno niže u ispitanika s ekscentričnim tipom HLK u odnosu na ispitanike s koncentričnim tipom hipertrofije LK (Tablica 21).

U ispitanika s ekscentričnim tipom HLK, kao i kod ispitanika s koncentričnim tipom HLK srednje vrijednosti Hgb su značajno veće nakon 18 mjeseci liječenja PD ( $p < 0.001$ ). Takva dinamika promjena zabilježena je i u vrijednostima NO-a ( $p < 0.001$ ). Nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om registrirane su statistički značajno niže prosječne vrijednosti CRP-a ( $p = 0.004$ ), BNP-a ( $p = 0.001$ ) i troponina ( $p = 0.003$ ) u ispitanika s oba tipa HLK u odnosu na bazalne vrijednosti. Prosječne vrijednosti ET-1 bile su značajno niže nakon godinu i pol liječenja PD u ispitanika s oba tipa HLK ( $p < 0.001$ ) (Tablica 22).

**Tablica 22. Biomarkeri srčanožilnoga sustava tijekom perioda praćenja bolesnika na CAPD u odnosu na tip hipertrofije lijeve klijetke**

	<i>Bazalno</i>			<i>Nakon 18 mjeseci</i>		
	Koncentrična HLK	Ekscentrična HLK	p	Koncentrična HLK	Ekscentrična HLK	p
<b>Hgb</b>	100.5 (94.9-381.9)	97.0 (88.0-101.0)	NS	118.0 (112.0-124.0)*	109.0 (97.0-110.0)**	<0.001
<b>CRP</b>	11.45 (8.25-16.1)	18.7 (10.9-23.4)	0.035	5.5 (3.4-7.7)*	10.1 (7.1-10.3)**	0.004
<b>NO</b>	43.8 (26.0-49.0)	18.0 (9.96-25.0)	<0.001	46.6 (31.0-53.5)	21.7 (9.9-34.8)	0.001
<b>ET-1</b>	5.5 (3.56-7.28)	8.76 (7.66-28.7)	<0.001	4.0 (3.56-5.44)	7.96 (6.3-31.0)	<0.001
<b>BNP</b>	158.9 (94.9-381.9)	449.3 (119.2-606.8)	0.001	71.2 (55.2-100.0)*	99.6 (67.8-176.5)**	0.001
<b>Troponin</b>	0.025 (0.018-0.12)	0.11 (0.076-0.12)	NS	0.002 (0.00-0.01)*	0.02 (0.009-0.05)**	0.003
<b>tHcy</b>	28.3 (21.2-31.1)	25.8 (21.6-31.4)	NS	19.9 (14.6-22.9)*	20.9 (19.3-26.8)	NS

\*-značajna razlika u grupi pacijenata s koncentričnom hipertrofijom LK nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na istu grupu prije liječenja

\*\* -značajna razlika u grupi pacijenata s ekscentričnom hipertrofijom LK nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na istu grupu prije liječenja

### 6.5.2. Odnos biomarkera srčanožilnoga sustava s ehokardiografskim parametrima lijeve klijetke

Serumska razina ET-1, BNP-a i troponina u bolesnika sa TBZ prije liječenja peritonejskom dijalizom statistički je značajno negativno korelirala, dok je serumska razina NO značajno pozitivno korelirala s ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i dijastoličke funkcije LK (Tablica 23). Serumska razina homocisteina prije liječenja PD statistički je značajno negativno korelirala sa parametrima sistoličke funkcije LK ( $p < 0.05$ ).

Zabilježena je statistički značajna pozitivna korelacija između prosječnih vrijednosti BNP-a i troponina u serumu, s jedne strane i indeksa mase LK, s druge strane prije i poslije 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom ( $p < 0.001$ ).

**Tablica 23. Odnos između ehokardiografskih parametara i markera oboljenja srčanožilnog sustava prije početka liječenja peritonejskom dijalizom**

<i>Bazalno</i>	<b>NO</b>	<b>ET-1</b>	<b>tHcy</b>	<b>BNP</b>	<b>Troponin</b>
<b>IVD</b>	$r = -0.673^{**}$	$r = 0.687^{**}$	$r = 0.135$	$r = 0.238$	$r = 0.5^{**}$
<b>PWT</b>	$r = -0.694^{**}$	$r = 0.659^{**}$	$r = 0.165$	$r = 0.364^*$	$r = 0.625^{**}$
<b>LVEDD</b>	$r = -0.523^{**}$	$r = 0.564^{**}$	$r = 0.142$	$r = 0.421^{**}$	$r = 0.331^*$
<b>Masa LK (gr)</b>	$r = -0.614^{**}$	$r = 0.594^{**}$	$r = 0.112$	$r = 0.420^{**}$	$r = 0.346^*$
<b>Indeks mase LK</b>	$r = -0.653^{**}$	$r = 0.641^{**}$	$r = 0.214$	$r = 0.564^{**}$	$r = 0.61^{**}$
<b>Volumen LK (mL)</b>	$r = -0.653^{**}$	$r = 0.677^{**}$	$r = 0.273$	$r = 0.409^{**}$	$r = 0.591^{**}$
<b>LA (mm)</b>	$r = -0.515^{**}$	$r = 0.526^{**}$	$r = 0.093$	$r = 0.353^*$	$r = 0.225$
<b>EF (%)</b>	$r = 0.772^{**}$	$r = -0.798^{**}$	$r = -0.281^*$	$r = -0.520^{**}$	$r = -0.594^{**}$
<b>FS</b>	$r = 0.699^{**}$	$r = -0.794^{**}$	$r = -0.349^*$	$r = -0.396^{**}$	$r = -0.547^{**}$
<b>E/A odnos</b>	$r = 0.593^{**}$	$r = -0.664^{**}$	$r = -0.251$	$r = -0.461^{**}$	$r = -0.626^{**}$

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$

Nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom serumske razine ET-1, BNP-a, troponina i homocisteina statistički su značajno negativno korelirale, dok je

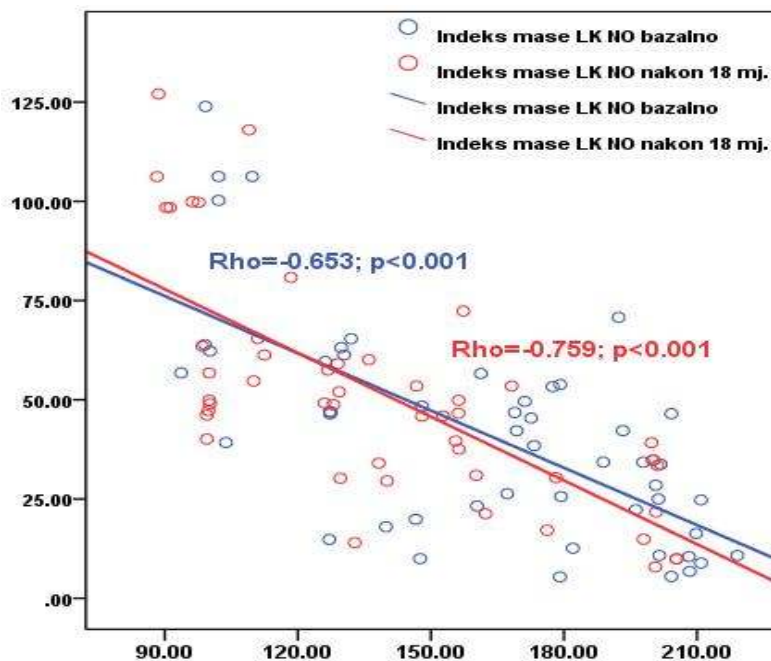
serumska razina NO značajno pozitivno korelirala sa parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije LK. Zabilježena je statistički pozitivna korelacija između serumskih vrijednosti BNP-a, troponina i homocisteina i indeksa mase LK, volumena i dijametra LK na kraju dijastole (Tablica 24).

**Tablica 24. Odnos između ehokardiografskih parametara i markera oboljenja srčanožilnoga sustava nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom**

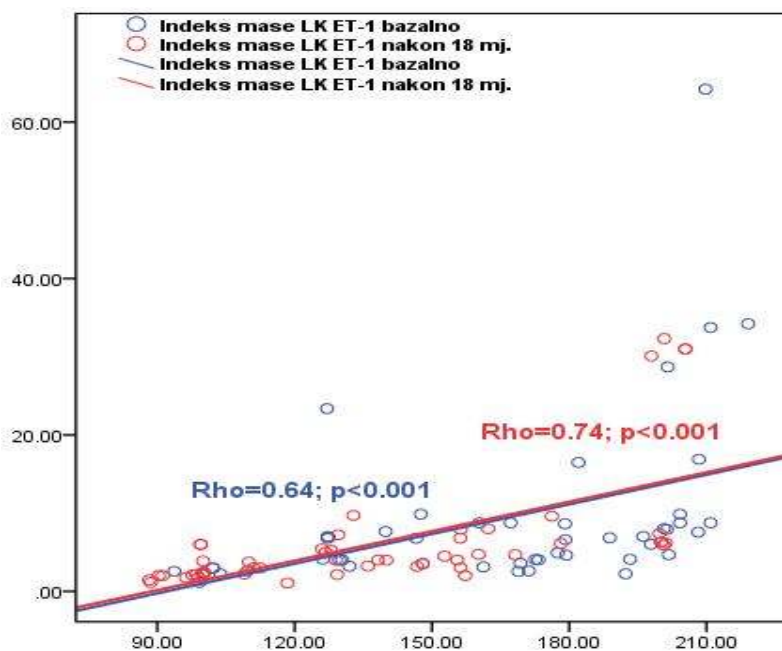
<i>Nakon 18 mjeseci</i>	<b>NO</b>	<b>ET-1</b>	<b>tHcy</b>	<b>BNP</b>	<b>Troponin</b>
<b>IVD</b>	r=-0.497**	r=0.512**	r=0.439**	r=0.404**	r=0.368**
<b>PWT</b>	r=-0.651**	r=0.70**	r=0.553**	r=0.625**	r=0.634**
<b>LVEDD</b>	r=-0.708**	r=0.729**	r=0.601**	r=0.441**	r=0.69**
<b>Masa LK (gr)</b>	r=-0.457**	r=0.51**	r=0.263	r=0.303**	r=0.578**
<b>Indeks mase LK</b>	r=-0.759**	r=0.74**	r=0.621**	r=0.57**	r=0.728**
<b>Vol. LK (mL)</b>	r=-0.745**	r=0.69**	r=0.588**	r=0.433**	r=0.698**
<b>LA (mm)</b>	r=-0.534**	r=0.502**	r=0.34*	r=0.396**	r=0.527**
<b>EF (%)</b>	r=0.745**	r=-0.708**	r=-0.575**	r=-0.578**	r=-0.697**
<b>FS</b>	r=0.695**	r=-0.692**	r=-0.539**	r=-0.458**	r=-0.562**
<b>E/A odnos</b>	r=0.766**	r=-0.695**	r=-0.495**	r=-0.409**	r=-0.76**

Indeks mase LK statistički je značajno negativno korelirao sa serumskom koncentracijom nitričnog oksida prije početka liječenja PD (r= -0.653) i nakon 18 mjeseci liječenja PD (r= -0.759)(p<0.001)(Grafikon 3).

Uočna je statistički značajna pozitivna korelacija između vrijednosti indeksa mase lijeve klijetke i serumske koncentracije endotelina prije liječenja PD (r=0.641) i nakon 18 mjeseci liječenja PD (r=0.74)(p<0.001)(Grafikon 4).



**Grafikon 3. Odnos indeksa mase lijeve klijetke sa vrijednostima nitričnog oksida (NO) u serumu prije i poslije 18 mjeseci liječbnja PD**



**Grafikon 4. Odnos indeksa mase lijeve klijetke i vrijednosti endotelina (ET-1) u serumu prije i poslije 18 mjeseci liječenja PD**

### 6.5.3. Predskazivači preoblikovanja lijeve klijetke u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom

U svrhu ispitivanja neovisnih prediktora navedenih parametara u model regresione analize uvrstili smo slijedeće ovisne varijable: krvni tlak, DM tip 2, indeks tjelesne mase, pušenje, spol, starost, lipidogram (kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, APO B, APO I), parametre vezane za uremiju (albumin, beta 2 mikroglobulin, CaxP, CRP, fibrinogen, Hgb, Hct), parametre vezane za adekvatnost peritonejske dijalize (urea, kreatinin, diureza, RRF) i biomarkere oboljenja srčanožilnog sustava (BNP, troponin, ET-1, NO i Hcy).

Neovisni pozitivni prediktori indeksa mase LK nakon 18 mjeseci liječenja PD bili su kolesterol, apolipoprotein B i dijastolički krvni tlak, dok su HDL i NO bili neovisni negativni prediktori indeksa mase LK. Navedeni model mogao je objasniti 70% variance u rezultatima ( $R^2=0.691$ )(Tablica 25).

**Tablica 25. Neovisni prediktori indeksa mase LK U bolesnika liječenih PD**

<i>Model</i>	<i>Nestandardizirani koeficijenti</i>		<i>Standardizirani koeficijenti</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>Beta</i>		
	87.324	38.990		2.240	0.032
<b>Kolesterol</b>	209.166	36.079	0.595	5.797	<0.001
<b>HDL</b>	-110.151	51.287	-0.312	-2.148	0.039
<b>Apo B</b>	27.138	12.863	0.304	2.110	0.042
<b>DKT</b>	207.309	64.137	0.378	3.232	0.003
<b>NO</b>	-58.256	13.770	-0.434	-4.231	<0.001
<b>Ovisna varijabla: indeks mase LK</b>					



U modelu regresione analize s LVEDD, kao ovisnom varijablom, nakon 18 mjeseci liječenja PD utvrđeno je da su trigliceridi, hemoglobin, HDL, NO i produkt CaxP neovisni negativni, a prisustvo DM tip 2 i pušenje duhana neovisni pozitivni prediktori promjene LVEDD. Navedeni model mogao je objasniti 96% variance u rezultatima ( $R^2=0.956$ )(Tablica 26).

U modelu logističke regresione analize, ispitujući prediktore prisutnosti hipertrofije LK nakon 18 mjeseci liječenja PD, utvrđeno je da su CRP, troponin i LDL neovisni pozitivni prediktori hipertrofije LK nakon 18 mjeseci liječenja PD, dok su NO i RRF i proteinurija neovisni negativni prediktori HLK (Tablica 27). Model je bio statistički značajan (Chi square=34.2;  $p<0.001$ ) i mogao je objasniti između 50% ( $R^2$  Cox i Snell) i 67% ( $R^2$  Nagelkerke) variance rezultata i točno klasificirati 86% slučajeva.

**Tablica 26. Neovisni prediktori veličine dijametra LK na kraju dijastole u bolesnika na liječenih PD**

Model	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirani koeficijenti	t	p
	B	Standardna greška	Beta		
	3.744	0.329		11.393	<0.001
<b>Trigliceridi</b>	-0.615	0.027	-1.043	-22.389	<0.001
<b>Hgb</b>	-0.854	0.150	-0.311	-5.705	<0.001
<b>HDL</b>	-0.322	0.067	-0.259	-4.838	<0.001
<b>DM tip 2</b>	0.052	0.012	0.213	4.220	<0.001
<b>CaxP</b>	0.036	0.013	0.148	0.902	<0.001
<b>NO</b>	-0.039	0.012	-0.398	-3.311	0.002
<b>Pušenje</b>	0.014	0.007	0.223	2.042	0.049
<b>Ovisna varijabla: LVEDD nakon 18 mjeseci liječenja PD</b>					

**Tablica 27. Neovisni prediktori hipertrofije LK nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom**

<i>Model</i>	<i>B</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>Interval 95.0% pouzdanosti za Exp(B)</i>	
					<i>Donja granica</i>	<i>Gornja granica</i>
<b>NO</b>	-0.132	0.050	0.009	0.877	0.795	0.967
<b>RRF</b>	-0.002	0.001	0.043	0.244	0.217	0.612
<b>Proteinurija</b>	-0.102	1.001	0.024	14.32	1.641	27.27
<b>CRP</b>	0.453	0.171	0.008	1.572	1.124	2.200
<b>Troponin</b>	95.021	47.860	0.005	1849.0	3.378	1037
<b>LDL</b>	3.604	1.011	0.000	36.734	5.066	266.359
<b>Ovisna varijabla: HLK nakon 18 mjeseci liječenja PD</b>						

U modelu logističke regresione analize, ispitujući prediktore sistoličke disfunkcije LK u bolesnika liječenih PD, utvrđeno je da je kolesterol neovisni pozitivni prediktor, a da su endotelin-1 i apolipoprotein B neovisni negativni prediktori sistoličke disfunkcije LK nakon 18 mjeseci liječenja PD (Tablica 28). Rezultati dobiveni tom metodom statističke analize statistički su značajni (Chi square=30.0;  $p < 0.001$ ) i mogu objasniti između 45% ( $R^2$  Cox i Snell) i 64 % ( $R^2$  Nagelkerkea) variance rezultata i točno klasificirati 88% slučajeva.

**Tablica 28. Neovisni prediktori sistoličke funkcije LK nakon 18 mjeseci PD tretmana**

<i>Model</i>	<i>B</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>Interval 95.0% pouzdanosti za Exp(B)</i>	
					<i>Donja granica</i>	<i>Gornja granica</i>
<b>Kolesterol</b>	2.395	0.725	0.001	10.966	2.647	45.433
<b>Endotelin-1</b>	-7.757	2.716	0.007	0.285	0.002	0.778
<b>Lp(a)</b>	-6.571	2.422	0.010	0.271	0.611	0.880
<b>Ovisna varijabla: sistolička funkcija LK nakon 18 mjeseci liječenja PD</b>						

Neovisni negativni prediktori dijastoličke disfunkcije LK nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom bili su hemoglobin i DM tip 2, a veličina diureze neovisni pozitivni prediktor, u modelu koji je bio statistički značajan (Chi square=36.8;  $p < 0.001$ ) i mogao je objasniti između 52% ( $R^2$  Cox i Snell ) i 76% ( $R^2$  Nagelkerkea) variance rezultata i točno klasificirati 94% slučajeva (Tablica 29).

**Tablica 29. Neovisni prediktori dijastoličke disfunkcije LK nakon 18 mjeseci liječenja PD**

<i>Model</i>	<i>B</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>Interval 95.0% pouzdanosti za Exp(B)</i>	
					<i>Donja granica</i>	<i>Gornja granica</i>
<b>Diureza</b>	0.5266	0.000	0.007	2.880	0.401	1.004
<b>DM tip 2</b>	-0.036	0.015	0.018	2.486	0.346	0.997
<b>Hgb</b>	-0.418	0.155	0.007	0.658	0.485	0.893
<b>Ovisna varijabla: dijastolička funkcija LK nakon 18 mjeseci liječenja PD</b>						

## 6.6. Rezultati evaluacije zajedničkih karotidnih arterija u bolesnika na CAPD

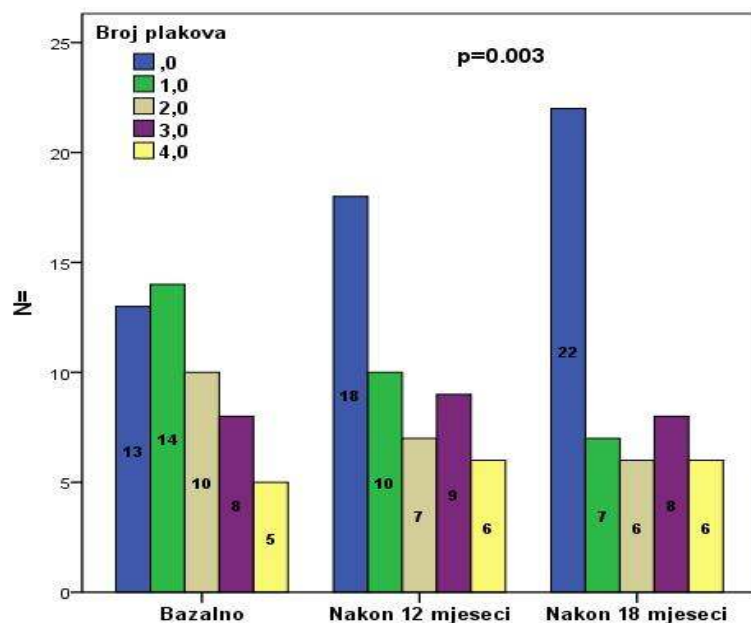
Nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u bolesnika su zabilježene statistički značajno manje srednje vrijednosti indeksa zadebljanja intime medije zajedničkih karotidnih arterija (IMT CCA)( $p < 0.05$ ) i dijametra CCA u odnosu na bazalne vrijednosti ( $p < 0.001$ ). Također, srednje vrijednosti brzine protoka na kraju dijastole (EDV) i najveće sistoličke brzine (PSV) na CCA statistički su značajno niže nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti ( $p < 0.001$ )(Tablica 30).

**Tablica 30. Ultrazvučni parametri CCA u bolesnika liječenih PD tijekom praćenja**

	<i>Bazalno</i>	<i>18 mjeseci</i>	<i>p</i>
<b>IMT (mm)</b>	0.73 (0.6-0.9)	0.70 (0.5-0.8)	<0.05
<b>CCA dijametar (mm)</b>	5.8 (5.2-6.4)	5.00 (4.9-5.4)	<0.001
<b>Plak skor</b>	4.15 (4.2-5.4)	3.95 (2.9-5.1)	<0.05
<b>EDV cm/s</b>	45.0 (35.0-65.0)	38.0 (30.0-50.0)	<0.001
<b>PSV (cm/s)</b>	130.0 (110.0-158.0)	120.0 (98.0-130.0)	<0.001

Podaci su prikazani kao medijana i interkvartilni raspon.

Uočen je statistički značajan porast broja bolesnika bez verificiranih aterosklerotskih plakova na zajedničkim karotidnim arterijama na kraju praćenja u odnosu na bazalne vrijednosti (26% vs.44%)(Grafikon 5).



**Grafikon 5. Zastupljenost broja aterosklerotskih plakova na CCA u bolesnika liječenih PD tijekom praćenja**

Temeljem podjele težine aterosklerotskih promjena CCA u četiri grupe, zabilježen je statistički značajno manji broj bolesnika sa teškom aterosklerozom na CCA nakon 18 mjeseci liječenja CAPD-om. Na početku ispitivanja 44% bolesnika imalo je tešku aterosklerozu (AS3) dok je nakon 18 mjeseci liječenja PD nađeno da samo 26% ispitanika ima teške aterosklerotske promjene na CCA ( $p < 0.016$ ) (Tablica 31).

**Tablica 31. Zastupljenost ateroskleroze na CCA u bolesnika liječenih PD tijekom praćenja**

	<i>Bazalno</i> (n=50)	<i>12 mjeseci</i> (n=50)	<i>18 mjeseci</i> (n=50)	<i>p</i>
<b>AS0</b>	16 (32.0%)	16 (32.0%)	19 (38.0%)	0.016
<b>AS1</b>	5 (10%)	7 (14.0%)	8 (16.0%)	
<b>AS2</b>	7 (14.0%)	7 (14.0%)	10 (20.0%)	
<b>AS3</b>	22 (44.0%)	20 (40.0%)	13 (26.0%)	

Srednje vrijednosti IMT-a, CCA dijametra, plak skora, EDV-a i PDV-a su se statistički značajno razlikovale u odnosu na stupanj ateroskleroze na CCA, kako prije samog početka liječenja dijalizom, tako i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, pri čemu su ove promjene bile najjače izražene u bolesnika sa teškim stupnjem ateroskleroze (A3) na CCA (Tablica 32).

**Tablica 32. Ultrazvučni parametri CCA tijekom praćenja u odnosu na procjenjenu prisutnost aterosklerotskih promjena na CCA u bolesnika liječenih PD**

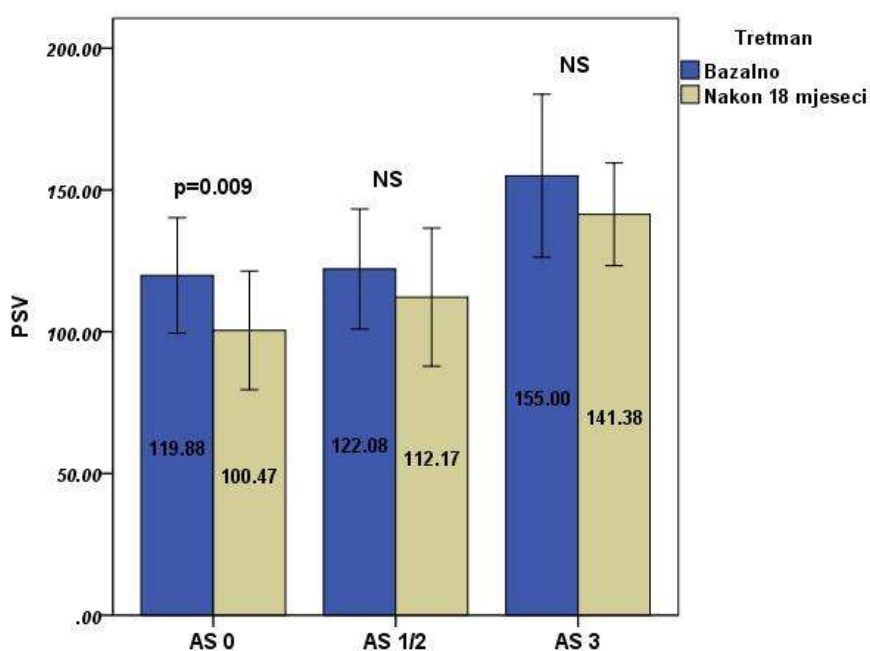
	<i>Bazalno</i>				<i>Nakon 18 mjeseci</i>			
	<b>A0</b> (n=16)	<b>A1/A2</b> (n=12)	<b>A3</b> (n=22)	<b>p</b>	<b>A0</b> (n=19)	<b>A1/A2</b> (n=18)	<b>A3</b> (n=13)	<b>p</b>
<b>IMT (mm)</b>	0.57 ±0.1	0.68 ±0.1	0.94 ±0.2	<0.01 *†**	0.55 ±0.14	0.68 ±0.17	0.92 ±0.2	<0.01 *†**
<b>CCA dijamet.</b>	5.49 ±0.5	5.59 ±0.6	6.29 ±0.9	<0.01 †**	4.95 ±0.5	4.97 ±0.5	5.86 ±0.6	<0.01 †**
<b>Plak skor</b>	3.24 ±0.7	4.03 ±0.9	5.36 ±1.0	<0.01 *†**	3.09 ±0.8	4.00 ±1.1	5.17 ±0.9	<0.01 *†**
<b>EDV (cm/s)</b>	37.56 ±15.1	39.75 ±8.5	62.95 ±20.9	<0.01 †**	32.37 ±8.5	39.72 ±14.0	57.54 ±17.4	<0.01 †**
<b>PSV (cm/s)</b>	119.9 ±20.4	122.1 ±21.2	155.0 ±28.7	<0.01 †**	100.5 ±20.9	112.2 ±24.4	141.4 ±18.1	<0.01 †**

\*-značajna razlika između grupe sa A1/A2 i grupe bez ateroskleroze

\*\* -značajna razlika između grupe sa A3 i grupe bez ateroskleroze

†- značajna razlika između grupe sa A3 i grupe sa A1/A2 aterosklerozom

U grupi pacijenata bez aterosklerotskih promjena na zajedničkim karotidnim arterijama, prosječne vrijednosti PSV-a bile su statistički značajno niže nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti, dok u grupama bolesnika sa blagom/umjerenom i teškom aterosklerozom zajedničkih karotidnih arterija prosječne vrijednosti PSV-a nisu se statistički značajno mijenjale tijekom istog vremenskog perioda (Grafikon 6).



**Grafikon 6. PSV CCA u bolesnika liječenih PD tijekom perioda praćenja u odnosu na aterosklerotske promjene na CCA**

AS 0 - bez ateroskleroze

AS 1/2 – blaga/umjerenjena ateroskleroza

AS 3- teška ateroskleroza

### 6.6.1. Čimbenici rizika žilnih promjena vezanih za aterosklerotske promjene na CCA u bolesnika na CAPD

Utvrđena je značajna razlika u vrijednostima krvnog tlaka među različitim grupama bolesnika u odnosu na težinu aterosklerotskih promjene na CCA, kako prije početka liječenja ( $p < 0.05$ ), tako i nakon 18 mjeseci liječenja PD ( $p < 0.05$ ) (Tablica 33), uz napomenu da se ta značajnost u razlici za dijastolički krvni tlak gubi do kraja perioda praćenja. U ispitanika s procijenjenom teškom aterosklerozom CCA, došlo je do značajnog pada vrijednosti krvnog tlaka nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti.

**Tablica 33. Prisustvo ateroskleroze na CCA u odnosu na tradicionalne čimbenike rizika u bolesnika na CAPD**

	<b>Bazalno</b>				<b>Nakon 18 mjeseci</b>			
	<b>Zastupljenost ateroskleroze na CCA</b>				<b>Zastupljenost ateroskleroze na CCA</b>			
	<b>AS0 (n=16)</b>	<b>AS1/AS2 (n=12)</b>	<b>AS3 (n=22)</b>	<b>p</b>	<b>AS0 (n=19)</b>	<b>AS1/AS2 (n=18)</b>	<b>AS3 (n=13)</b>	<b>p</b>
<b>SKT (mmHg)</b>	137.50 ±15.3	143.33 ±20.2	156.82 ±19.6	<0.05†	123.68 ±10.1*	130.00 ±10.8	136.92 ±10.3*	<0.05†
<b>DKT (mmHg)</b>	80.63 ±11.2	88.33 ±13.4	95.91 ±9.1	<0.05†	76.84 ±7.5	78.89 ±6.8*	80.0 ±10.0*	NS
<b>SAT (mmHg)</b>	100.83 ±14.3	107.18 ±15.1	116.36 ±12.4	<0.05†	92.42 ±7.5	95.89 ±7.0	98.95 ±9.5*	<0.05†
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.15 ±3.5	24.82 ±2.6	27.83 ±3.5	<0.05†‡	24.32 ±1.9	26.03 ±2.0	27.10 ±1.9	<0.05†**

\*- značajna razlika među grupama s istim stupnjem ateroskleroze nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti

\*\* - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS1/AS2 i grupe sa AS0

† - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS0

‡ - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS1/AS2

NS - nije signifikantno

Utvrđena je značajna razlika u vrijednostima svih frakcija lipida u serumu u odnosu na stupanj ateroskleroze na CCA, kako prije početka liječenja, tako i



nakon 18 mjeseci liječenja PD (Tablica 34). U bolesnika s teškim stupnjem ateroskleroze na CCA došlo je do značajne regresije hiperlipidemije nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti u istoj grupi bolesnika ( $p < 0.05$ ).

**Tablica 34. Lipidogram bolesnika na CAPD u odnosu na prisustvo ateroskleroze na CCA**

	<i>Bazalno</i>				<i>Nakon 18 mjeseci</i>			
	<i>Zastupljenost ateroskleroze na CCA</i>				<i>Zastupljenost ateroskleroze na CCA</i>			
	<b>AS0</b> (n=16)	<b>AS1/AS2</b> (n=12)	<b>AS3</b> (n=22)	<b>p</b>	<b>AS0</b> (n=19)	<b>AS1/AS2</b> (n=18)	<b>AS3</b> (n=13)	<b>p</b>
<b>Kolesterol (mmol/L)</b>	5.82 ±1.1	6.33 1.6	7.10 ±1.8	<0.05†	5.03 ±1.3*	5.31 ±0.9*	6.28 ±1.6	<0.05†
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	2.07 ±1.5	2.33 ±0.9	2.73 ±1.2	<0.05†	2.44 ±4.0	1.69 ±0.3	1.83 ±0.3*	NS
<b>HDL (mmol/L)</b>	1.15 ±0.3	1.11 ±0.3	0.92 ±.2	<0.05†‡	1.50 ±0.3*	1.36 ±0.3*	1.11 ±0.2*	<0.05†‡
<b>LDL (mmol/L)</b>	4.24 ±1.5	4.34 ±1.2	5.25 ±1.4	<0.05†	3.27 ±0.9	3.64 ±0.7	4.05 ±0.6*	<0.05†
<b>Lp (a) (g/L)</b>	0.43 ±0.2	0.45 0.3	0.51 ±0.2	NS	0.21 ±0.1*	0.27 ±0.1*	0.33 ±0.1*	<0.05†
<b>Apo B (g/L)</b>	1.20 ±0.4	1.24 ±0.4	1.43 ±0.3	<0.05†	1.11 ±0.3	1.26 ±0.3	1.25 ±0.1*	<0.05†
<b>Apo A I (g/L)</b>	1.46 ±0.4	1.37 ±0.4	1.30 ±0.4	NS	1.61 ±0.3	1.91 ±0.3*	2.02 ±0.3*	<0.05†**

\*- značajna razlika među grupama sa istim stupnjem ateroskleroze nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti

\*\* - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS1/AS2 i grupe sa AS0

† - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS0

‡ - značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS1/AS2

NS - nije signifikantno

Prosječne vrijednosti kreatinina i uree, beta 2 mikroglobulina, CRP-a, fibrinogena, 24h proteinurije i hemoglobina značajno su se razlikovale među grupama sa različitim stupnjem ateroskleroze prije početka liječenja dijalizom kao i nakon

18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom. Vrijednosti albumina i produkta CaxP statistički su se značajno razlikovale među grupama sa različitim stupnjem ateroskleroze samo nakon 18 mjeseci PD-a, dok se prosječne vrijednosti Ca i PTH nisu statistički značajno razlikovale među grupama sa različitim aterosklerotskim promjenama, kako prije, tako i nakon praćenog perioda liječenja PD (Tablica 35).

**Tablica 35. Čimbenici vezani za uremiju i efekte peritonejske dijalize u odnosu na ultrazvučni nalaz na CCA**

	<i>Bazalno</i>				<i>18 mjeseci</i>			
	<b>AS0 (n=16)</b>	<b>AS1/AS2 (n=12)</b>	<b>AS3 (n=22)</b>	<b>p</b>	<b>AS0 (n=19)</b>	<b>AS1/AS2 (n=18)</b>	<b>AS3 (n=13)</b>	<b>p</b>
<b>Urea (mmol/L)</b>	23.5 ±7.0	23.63 ±7.3	28.47 ±5.2	<0.01†	16.34 ±2.5*	17.87 ±2.4*	18.54 ±1.9*	<0.01†‡
<b>Kreatinin (µmol/L)</b>	749.9 ±240.4	944.0 ±178.9	1013.23 ±164.1	<0.01†‡	666.79 ±138.8*	744.39 ±96.8*	817.54 ±113.9*	<0.01†‡
<b>B<sub>2</sub> mikroglob. (µg/mL)</b>	7.5 ±7.1	5.7 ±3.7	12.8 ±10.4	<0.01**	4.0 ±3.0	9.4 ±12.9	12.2 ±9.3	<0.01†
<b>Ca (mmol/L)</b>	2.2 ±.2	2.3± 0.1	2.15 ±.2†	<0.01**	2.26 ±0.1	2.26 ±.1	2.3 ±0.1*	NS
<b>P (mmol/L)</b>	1.7 ±0.3	1.57 ±0.3	1.9 ±0.2	<0.01**	1.5 ±0.2*	1.54 ±0.2	1.8 ±0.1	<0.01**†
<b>CaxP</b>	3.8 ±.7	3.7±0.6	4.06 ±0.5	NS	3.3 ±0.5*	3.5 ±0.5	4.1 ±0.3	<0.01**†
<b>PTH (pg/mL)</b>	224.0± 219.7	237.3± 152.8	308.5 ±208.7	NS	241.4 ±215.6	300.6 ±270.0	277.8 ±156.2	NS
<b>CRP (mg/L)</b>	8.1 ±5.8	10.3 ±5.9	16.1 ±9.4	<0.01†	3.5 ±2.7*	5.00± 2.6*	6.8 ±3.2*	<0.01†
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	4.8 ±1.4	6.6 ±1.9	6.9 ±1.7	<0.01†‡	3.8 ±1.0*	4.6 ±1.4*	4.9 ±1.3*	<0.01†
<b>Hb (g/L)</b>	109.1 ±11.1	101.98 ±7.5	96.6 ±7.8	<0.01†	125.1 ±10.0*	118.6 ±8.3*	109.2 ±9.6*	<0.01**†‡
<b>Albumini (g/L)</b>	33.6 ±4.1	31.5 ±4.7	28.2 ±3.1	NS	32.0 ±2.1	31.6 ±1.7	30.5 ±2.0	<0.01†
<b>Proteinurija (g/24h)</b>	0.32 ±1.1	0.47 ±0.98	1.66 ±2.8	<0.05†‡	0.3 ±0.7	0.45 ±1.7	1.9 ±2.2*	<0.01**†‡

\*- značajna razlika među grupama sa istim stupnjem ateroskleroze nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti ; \*\*- značajna razlika između grupe bolesnika sa AS1/AS2 i grupe sa AS0; †- značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS0; ‡- značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS1/AS2; NS-nije signifikantno

U bolesnika s teškom aterosklerozom CCA (AS3) utvrđen je značajan pad srednjih vrijednosti CRP-a i fibrinogena, dok su prosječne vrijednosti Ca i Hgb značajno više nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti u istoj grupi bolesnika (Tablica 35).

Vrijednosti PCR-a statistički su se značajno razlikovale među grupama sa različitim stupnjevima ateroskleroze CCA, kako prije početka liječenja PD, tako i nakon 18 mjeseci liječenja PD (Tablica 36). Postoji signifikantna razlika između grupa s različitim stupnjem ateroskleroze CCA u odnosu na adekvatnost peritonejske dijalize i transportne karakteristike potrbušnice. Gubitak proteina dijaliznim efluentom ima najveće vrijednosti u grupi AS3.

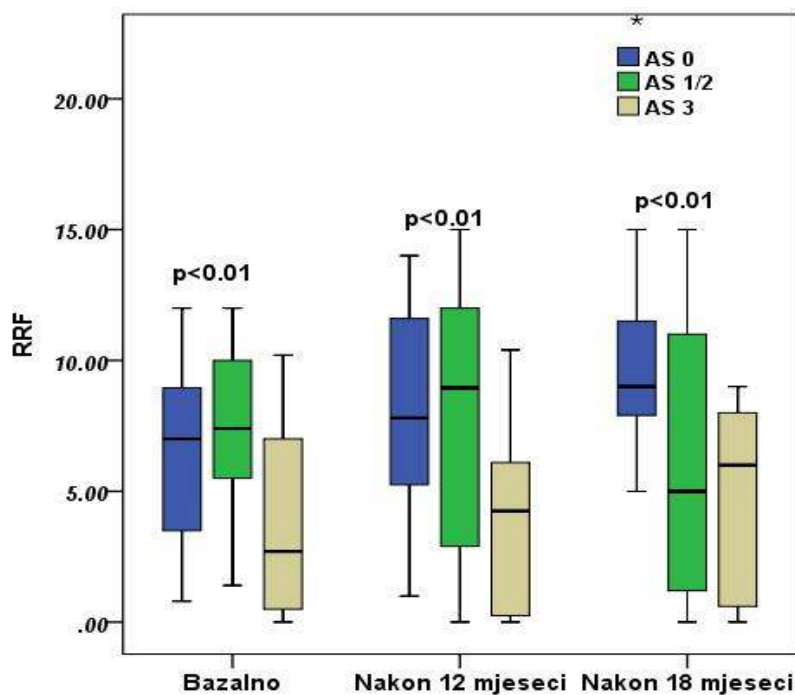
**Tablica 36. Parametri adekvatnosti peritonejske dijalize tijekom perioda praćenja u odnosu na prisustvo ateroskleroze na CCA**

		Bazalno				18 mjeseci			
		AS0 (n=16)	AS1/AS2 (n=12)	AS3 (n=22)	p	AS0 (n=19)	AS1/AS2 (n=18)	AS3 (n=13)	p
PCR		1.0 ±0.1	0.97 ±0.1	0.95 ±0.1	<0.01†	1.14 ±0.1*	1.11 0.1*	1.05 ±0.1*	<0.01 †
Proteini (dijalizat)(g)		2.1 ±1,4	4,2± 0.91	6.9 ±3.1	<0.01†	2.3 ±1.0	4.0 ±1,22	7.0 ±3.7	<0.05 **†‡
Kt/V uree	<1.7	1 (6.3%)	2 (16.6%)	6 (27.3%)	<0.01†	0	1 (5.55%)	5 (38.5%)	<0.01 †
	1.7-2.0	6 (37.5%)	8 (66.6%)	14 (18.2%)	<0.01†	10 (52.6%)*	10 (55.5%)*	8 61.5%*	<0.01 †
	>2.0	9 (56.3%)	2 (16.6%)	2 (9.1%)	<0.01 **†	9 (47,4%)	0	0	<0.01 **†
PET test	Umjereno niski	12 (75%)	7 (58.3%)	11 (50%)	NS	14 (73.7%)	12 (66.6%)*	3* (23.1%)	<0.01 †
	Umjereno visoki	4 (25%)	2 (16.6%)	5 (22.7%)	<0.01 **†	5 (26.3%)	2 (11.1%)	5 (38.5%)	<0.01 **†‡
	Visoki	0	3 (25%)	8 (36.4%)	<0.01 **†	0	4 (22.2%)	5* (38.5%)	<0.01 †

\*- značajna razlika među grupama s istim stupnjem ateroskleroze nakon 18 mjeseci liječenja PD t u odnosu na bazalne vrijednosti ; \*\*-značajna razlika između grupe bolesnika sa AS1/AS2 i grupe sa AS0; †- značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS0; ‡-značajna razlika između grupe bolesnika sa AS3 i AS1/AS2  
NS-nije signifikantno

Ostatna bubrežna funkcija (RRF) značajno se razlikovala među grupama s različitim stupnjem ateroskleroze CCA, kako bazalno (p<0.01), tako i nakon 12

( $p < 0.01$ ), odnosno 18 mjeseci ( $p < 0.01$ ) liječenja peritonejskom dijalizom. U bolesnika bez aterosklerotskih promjena CCA (AS0) nađene su značajno veće vrijednosti ostatne bubrežne funkcije nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na vrijednosti prije liječenja ( $p < 0.01$ ) (Grafikon 7).



**Grafikon 7. RRF u bolesnika prije, nakon 12 i 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

Na početku liječenja peritonejskom dijalizom srednje vrijednosti serumskog BNP-a i troponina bile su statistički značajno veće u grupi bolesnika s teškom aterosklerozom u usporedbi s grupom bolesnika s blagom/umjerenom aterosklerozom CCA (AS1/AS2) i grupom bolesnika bez ateroskleroze (AS0) (Tablica 37). Utvrđeno je da su prosječne vrijednosti BNP-a i troponina u serumu bolesnika s različitim stupnjem ateroskleroze CCA značajno manje nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti, posebno u grupi s teškom aterosklerozom (Tablica 37).

Srednje vrijednosti homocisteina bile su značajno više u bolesnika s AS3, kako bazalno, tako i nakon 18 mjeseci liječenja dijaliznom. Zabilježeno je da liječenje PD dovodi do značajnog pada serumske razine tHcy u grupi bolesnika s AS3, ali i AS0 grupi bolesnika (Tablica 37).

**Tablica 37. Biomarkeri srčanožilnoga sustava tijekom perioda praćenja bolesnika na CAPD u odnosu na morfološke promjene CCA**

	<i>Bazalno</i>				<i>18 mjeseci</i>			
	<b>AS0 (n=16)</b>	<b>AS1/AS2 (n=12)</b>	<b>AS3 (n=22)</b>	<b>p</b>	<b>AS0 (n=19)</b>	<b>AS1/AS2 (n=18)</b>	<b>AS3 (n=13)</b>	<b>p</b>
<b>BNP</b>	94.9 (50.8-187)	143.8 (51.7-309)	393.5 (200.3-581)	<b>0.002</b>	66.5 (34.5-79)*	67.3 (39.9-99)**	77.6 (67.4-126)***	<b>NS</b>
<b>Tn</b>	0.01 (0.00-0.08)	0.03 (0.001-0.1)	0.089 (0.01-0.12)	<b>&lt;0.01</b>	0.001 (0-0.001)*	0.001 (0-0.01)**	0.02 (0.003-0.1)***	<b>&lt;0.01</b>
<b>tHcy</b>	22.9 (19.8-30.0)	22.1 (13.9-26)	28.0 (23.7-33.6)	<b>0.032</b>	16.8 (13.3-19)*	15.6 (12.8-20.3)	20.9 (18.9-26)***	<b>0.01</b>

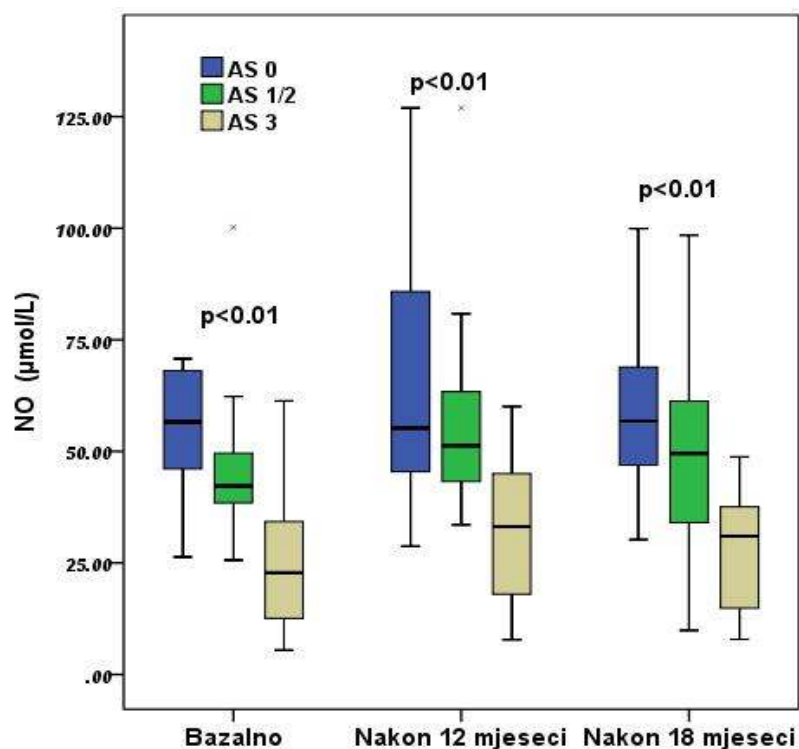
\*-značajna razlika nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti u grupi AS0

\*\* -značajna razlika nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti u grupi AS1/AS2

\*\*\*-značajna razlika nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti u grupi AS3

U bolesnika s AS3 vrijednosti NO u serumu bazalno bile su statistički značajno niže u odnosu na srednje vrijednosti NO u bolesnika s AS0 (22.8 (12.1-37.3) vs. 55.2 (45.7-69.4)  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.01$ ) i u bolesnika s AS1/AS2 (22.8 (12.1-37.3) vs. 42.2 (34.9-56.8)  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.01$ )(Grafikon 8).

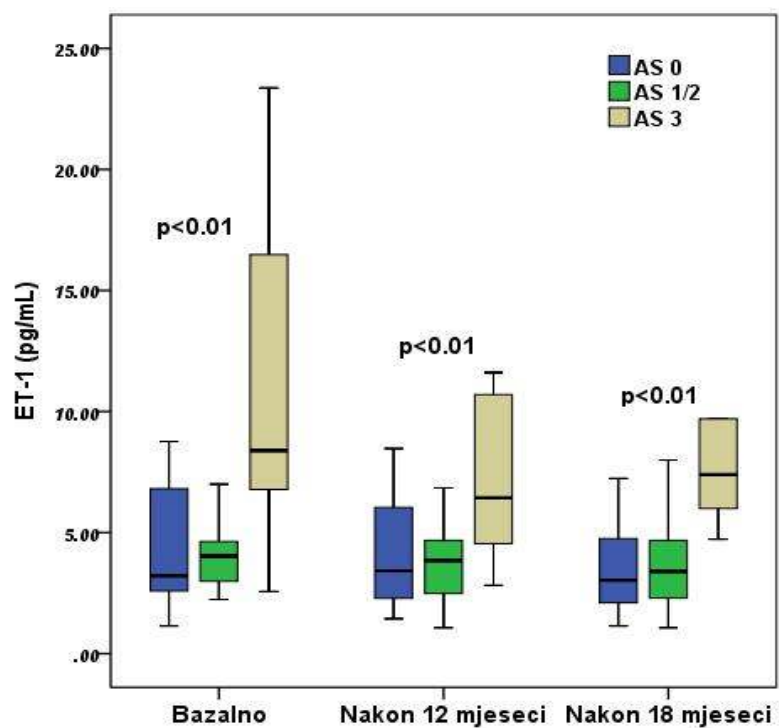
Takav se odnos zadržava i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, odnosno veći stupanj ateroskleroze prate niže vrijednosti NO u serumu (31.0(14.4-38.4)  $\mu\text{mol/L}$ ) u odnosu na bolesnike sa AS0 (56.8(46.6-72.4)  $\mu\text{mol/L}$ ) i bolesnike sa AS1/AS2(49.5(33.-66.2)  $\mu\text{mol/L}$ );  $p < 0.01$ .



**Grafikon 8. Nitrični oksid u serumu bolesnika bazalno i nakon 12 i 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

U bolesnika s AS3 vrijednosti ET-1 u serumu bazalno su bile statistički značajno više u odnosu na srednje vrijednosti ET-1 u bolesnika bez ateroskleroze (8.4(6.8-16.6) vs. 3.2(2.6-6.9) pg/mL), ali i u bolesnika sa AS1/AS2 (8.4(6.8-16.6 vs. 4.1 (3.1-4.7) pg/mL;  $p < 0.01$ )(Grafikon 9).

Takav odnos zadržava se i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, odnosno veći stupanj ateroskleroze prate više vrijednosti endotelina-1 u serumu (7.4(6.0-19.9) pg/mL) u odnosu na bolesnike s AS0 (3.0(2.1-5.0) pg/mL) i bolesnike s AS1/AS2 (3.4(2.3-4.9) pg/mL);  $p < 0.01$ .



**Grafikon 9. Endotelin-1 u serumu bolesnika bazalno, kao i nakon 12 i 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

### 6.6.2. Odnos biomarkera srčanožilnoga sustava u bolesnika liječenih PD s ultrazvučnim parametrima zajedničkih karotidnih arterija

Serumska razina ET-1, BNP-a, troponina i tHcy statistički je značajno pozitivno, a serumska razina NO značajno negativno korelirala s ultrazvučnim parametrima CCA prije početka liječenja PD (Tablica 38), kao i nakon 18 mjeseci liječenja PD (Tablica 39).

**Tablica 38. Odnos između ultrazvučnih parametara CCA i markera oboljenja srčanožilnoga sustava na početku liječenja peritonejskom dijalizom**

<i>Bazalno</i>	<b>NO</b>	<b>ET-1</b>	<b>tHcy</b>	<b>BNP</b>	<b>Troponin</b>
<b>PSV</b>	r=-0.573**	r=0.723**	r=0.352*	r=0.487**	r=0.62**
<b>IMT (mm)</b>	r=-0.621**	r=0.753**	r=0.295*	r=0.496**	r=0.591**
<b>CCA dijametar</b>	r=-0.512**	r=0.574**	r=0.319*	r=0.480**	r=0.458**
<b>Broj plakova</b>	r=-0.704**	r=0.787**	r=0.328*	r=0.540**	r=0.61**
<b>Plak skor CCA</b>	r=-0.633**	r=0.746**	r=0.312*	r=0.566**	r=0.597**
<b>EDV cm/s</b>	r=-0.684**	r=0.812**	r=0.387**	r=0.559**	r=0.662**

\*p<0.05; \*\*p<0.001

**Tablica 39. Odnos između ultrazvučnih parametara CCA i markera oboljenja srčanožilnoga sustava nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom**

<i>Nakon 18 mjeseci</i>	<b>NO</b>	<b>ET-1</b>	<b>tHcy</b>	<b>BNP</b>	<b>Troponin</b>
<b>PSV</b>	r=-0.809**	r=0.829**	r=0.704**	r=0.528**	r=0.78**
<b>IMT (mm)</b>	r=-0.815**	r=0.820**	r=0.626**	r=0.504**	r=0.743**
<b>CCA dijametar</b>	r=-0.648**	r=0.698**	r=0.663**	r=0.317*	r=0.629**
<b>Broj plakova</b>	r=-0.809**	r=0.767**	r=0.512**	r=0.458**	r=0.697**
<b>Plak skor CCA</b>	r=-0.816**	r=0.811**	r=0.626**	r=0.489**	r=0.754**
<b>EDV cm/s</b>	r=-0.771**	r=0.786**	r=0.738**	r=0.502**	r=0.719**

\*p<0.05; \*\*p<0.001



### 6.6.3. Predskazatelji preoblikovanja zajedničke karotidne arterije u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom

U modelu logistične regresione analize, ispitujući prediktore dijametra CCA nakon 18 mjeseci liječenja PD, utvrđeno je da su albumini i Hgb neovisni negativni, dok su LDL i životna dob pozitivni prediktori dijametra CCA tijekom liječenja dijalizom. Model je bio statistički značajan (Chi square=47.9;  $p < 0.001$ ) i mogao je objasniti između 62% ( $R^2$  Cox i Snell ) i 82% ( $R^2$  Nagelkerkea) variance rezultata i tačno klasificirati 92% slučajeva (Tablica 40.)

**Tablica 40. Neovisni prediktori CCA dijametra nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom**

Model	B	Standardna greška	p	Exp(B)	Interval 95.0% pouzdanosti za Exp(B)	
					Donja granica	Gornja granica
<b>Albumini</b>	-1.111	0.459	0.015	0.329	0.134	0.809
<b>Hgb</b>	-0.155	0.074	0.037	0.857	0.741	0.991
<b>LDL</b>	1.402	0.652	0.032	4.063	1.131	14.591
<b>Dob</b>	0.171	0.078	0.029	1.186	1.018	1.383
<b>Ovisna varijabla: CCA dijametar</b>						

U modelu regresione analize utvrđeno je da je HDL neovisan negativan, a da su tHCy, CRP, CaxP, ET-1 i LDL neovisni pozitivni prediktori veličine zadebljanja intime-medije CCA nakon praćenog perioda liječenja PD od 18 mjeseci. Navedeni model mogao je objasniti 90% variance u rezultatima ( $R^2=0.90$ )(Tablica 41).

U modelu logistične regresione analize, ispitujući prediktore teškog stupnja ateroskleroze CCA (AS3) nakon 18 mjeseci liječenja PD, utvrđeno je da je ženski spol neovisni negativni prediktor, dok su indeks tjelesne mase, ET-1 i CRP neovisni pozitivni prediktori teškog stupnja ateroskleroze na CCA. Model je bio statistički značajan (Chi square=37.0;  $p < 0.001$ ) i mogao je objasniti između 52% ( $R^2$  Cox i Snell ) i 77% ( $R^2$  Nagelkerkea) variance rezultata i točno klasificirati 90% slučajeva (Tablica 42).

**Tablica 41. Neovisni prediktori debljine intime medije (IMT) nakon 18 mjeseci liječenja PD**

<i>Model</i>	<i>Nestandardizirani koeficijenti</i>		<i>Standardizirani koeficijenti</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>Beta</i>		
<b>tHCy</b>	0.492	0.079	0.564	6.210	<0.001
<b>CRP</b>	0.142	0.031	0.423	4.615	<0.001
<b>HDL</b>	-0.462	0.111	-0.379	-4.154	<0.001
<b>LDL</b>	0.409	0.133	0.387	3.080	0.004
<b>Lipoprotein (a)</b>	1.604	0.011	0.489	5.066	0.048
<b>CaxP</b>	0.084	0.021	0.349	4.034	<0.001
<b>Endotelin-1</b>	0.134	0.043	0.401	3.115	0.004
<b>Proteinurija</b>	0.402	0.131	0.402	2.097	0.022
<b>Ovisna varijabla: IMT 18 mjeseci nakon PD tretmana</b>					

**Tablica 42 . Neovisni prediktori teškog stupnja ateroskleroze (AS3) na CCA nakon 18 mjeseci liječenja PD**

Model	B	Standardna greška	p-vrijednost	Exp(B)	Interval 95.0% pouzdanosti za Exp(B)	
					Donja granica	Gornja granica
<b>Spol ženski</b>	-3.137	1.546	0.042	0.043	0.002	0.898
<b>BMI</b>	0.434	0.204	0.033	1.544	1.035	2.304
<b>CRP</b>	0.453	0.171	0.008	1.572	1.124	2.200
<b>Endotelin-1</b>	2.540	1.443	0.024	1.055	1.874	3.007
<b>Proteinurija</b>	1.982	1.036	0.017	0.991	1.660	4.209
<b>Ovisna varijabla: AS3 stadij ateroskleroze CCA</b>						

### **6.7. Odnos ehokardiografskih promjena lijeve klijetke i ultrazvučnih promjena karotidnih arterija u bolesnika na CAPD**

U bolesnika s teškom aterosklerozom (AS3) uočene su statistički značajna smanjenja sistoličke ( $p < 0.01$ ) i dijastoličke funkcije LK ( $p < 0.01$ ) u odnosu na grupu bolesnika sa blagom/umjerenom aterosklerozom CCA (AS1/AS2), kao i u odnosu na grupu bolesnika bez ateroskleroze (AS0), kako bazalno, tako i nakon 18 mjeseci liječenja PD (Tablica 43). Takođe je utvrđena signifikantna progresija hipertrofije LK sinkrono s težinom aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama ( $p < 0.01$ ).

**Tablica 43. Ehokardiografski parametri u bolesnika na PD tijekom praćenja u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

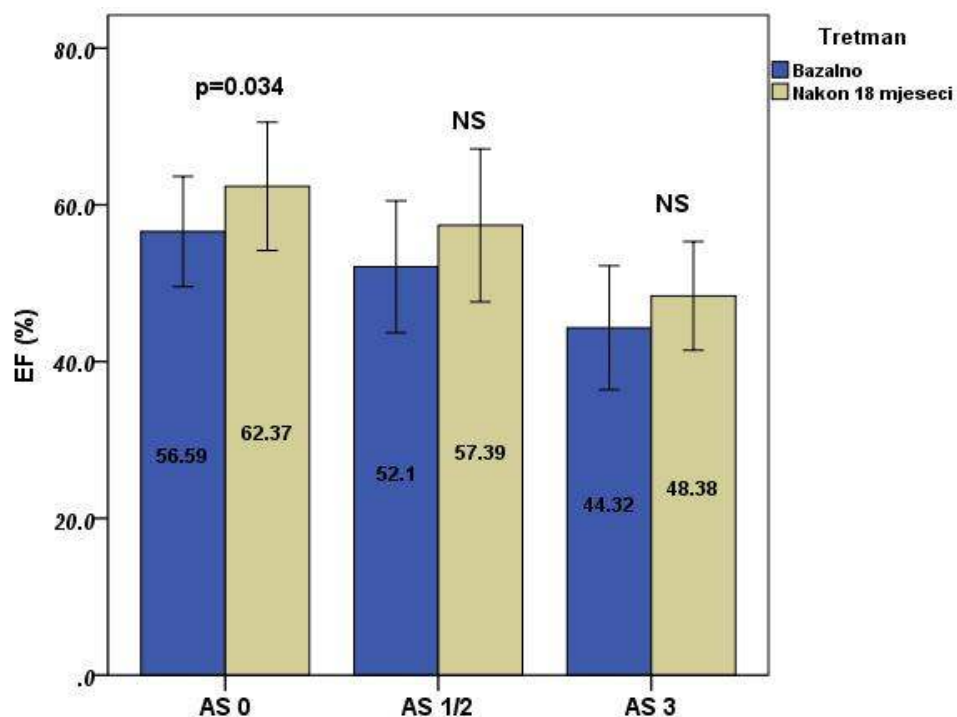
	<i>Bazalno</i>				<i>18 mjeseci</i>			
	AS0 (n=16)	AS1/AS2 (n=12)	AS3 (n=22)	p	AS0 (n=19)	AS1/AS2 (n=18)	AS3 (n=13)	p
<b>EF (%)</b>	56.59 ±7	52.10 ±8.4	44.32 ±7.9	p<0.01†**	62.37 ±8.2	57.39 ±9.7	48.38 ±6.9	p<0.01 †**
<b>E/A</b>	1.04 ±1	0.98 ±1	0.89 ±1	p<0.01**	1.14 ±1	1.10 ±1	1.02 ±0	p<0.01 †**
<b>IVD (mm)</b>	11.29 ±1.0	11.72 ±1.3	12.43 ±1.0	p<0.01†**	10.77 ±0.8	11.63 ±1.1	11.60 ±0.9	p<0.01 *,**
<b>LVEDD (mm)</b>	51.09 ±2.9	50.72 ±1.4	55.36 ±3.5	p<0.01†**	46.38 ±8.8	49.71 ±2.5	54.19 ±3.2	p<0.01 †**
<b>LKMi (g/m<sup>2</sup>)</b>	149.52 ±34.9	152.74 ±40.0	176.58 ±36.0	p<0.01**	119.5 ±29.6	137.93 ±31.1	173.75 ±35.3	p<0.01 *†**
<b>LKM (gr)</b>	261.30 ±36.4	275.22 ±28.2	297.80 ±48.7	p<0.01**	221.31 ±26.1	248.05 ±38.8	270.95 ±44.8	p<0.01 *,**
<b>Vol. LK (mL)</b>	76.10 ±20.1	83.03 ±16.6	104.28 ±24.0	p<0.01†**	72.83 ±17.0	80.16 ±17.1	105.0 ±19.1	p<0.01 †**
<b>LA (mm)</b>	40.10 ±4.1	41.17 ±3.4	46.90 ±5.8	p<0.01†**	37.98 ±8.5	40.45 ±3.7	44.1 ±5.3	p<0.01 *†**
<b>FS (%)</b>	32.40 ±3.6	30.27 ±3.8	25.46 ±4.7	p<0.01†**	33.49 ±3.2	30.61 ±4.0	27.21 ±2.6	p<0.01 *†**
<b>PWT (mm)</b>	10.61 ±1.0	11.31 ±1.5	11.90 ±0.9	p<0.01**	10.38 ±0.8	11.24 ±0.9	11.61 ±0.5	p<0.01 *,**

\*-značajna razlika između grupe sa blagom/umjerenom i grupe bez ateroskleroze

\*\* -značajna razlika između grupe sa teškom i grupe bez ateroskleroze

†- značajna razlika između grupe sa teškom i grupe sa blagom/umjerenom aterosklerozom

U grupi bolesnika bez ateroskleroze (AS0) prosječne vrijednosti EF statistički su značajno veće nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti, dok se u grupama bolesnika sa blagom/umjerenom (AS1/AS2) i teškom aterosklerozom CCA (AS3) prosječne vrijednosti EF veće na kraju praćenog perioda, ali bez statističke značajnosti razlika (Grafikon 10).



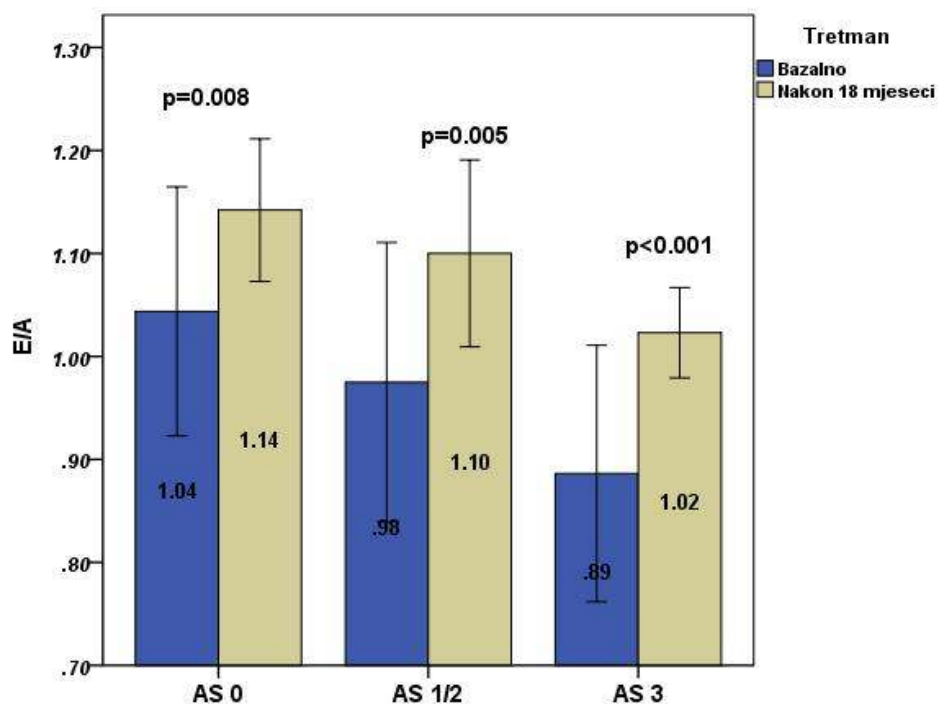
**Grafikon 10. Ejekcijska frakcija LK u bolesnika tijekom praćenja u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

AS 0 - bez ateroskleroze

AS 1/2 – blaga/umjerena ateroskleroza

AS 3- teška ateroskleroza

Dijastolička funkcija lijeve klijetke, procjenjena kroz prosječnu vrijednost odnosa E/A, statistički je značajno bolja nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti unutar svih ispitivanih grupa bolesnika (Grafikon 11).



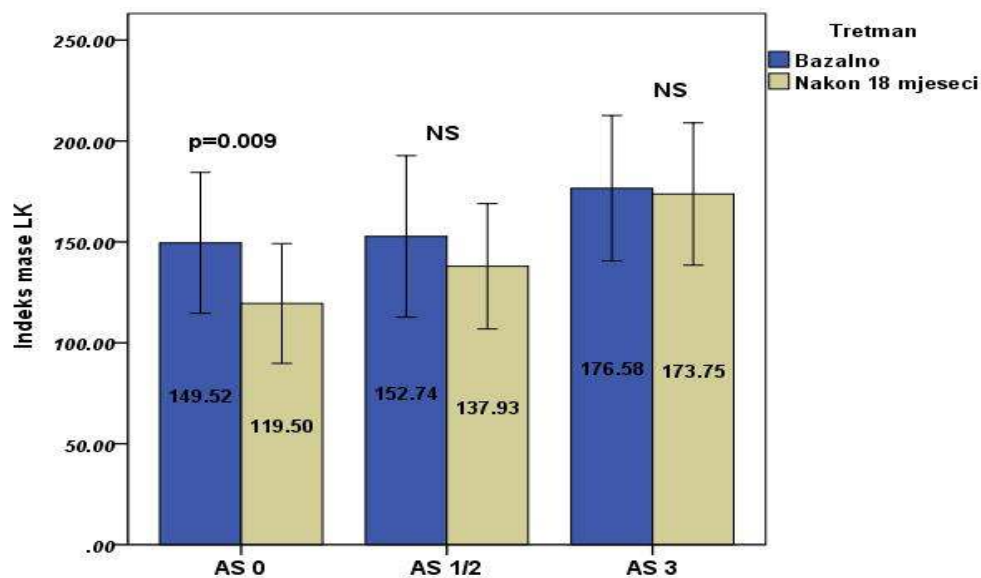
**Grafikon 11. E/A odnos u bolesnika tijekom praćenja u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

AS 0 - bez ateroskleroze

AS 1/2 – blaga/umjerena ateroskleroza

AS 3- teška ateroskleroza

U grupi bolesnika bez aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama (AS0) prosječne vrijednosti indeksa mase LK i dijametra lijeve klijetke na kraju dijastole (LVEDD) statistički su značajno manje nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom u odnosu na bazalne vrijednosti, dok u grupama bolesnika sa blagom/umjerenom (AS1/AS2) i teškom aterosklerozom (AS3) prosječne vrijednosti indeksa mase LK i LVEDD nisu se statistički značajno promijenile (Grafikon 12, Grafikon 13).

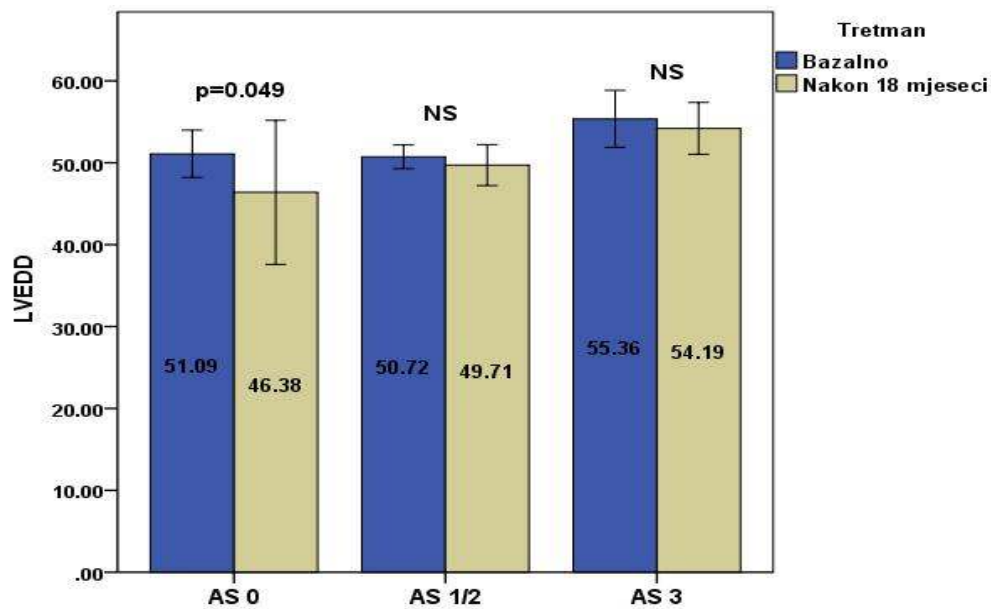


**Grafikon 12. Indeks mase LK u bolesnika tijekom praćenja u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

AS 0 - bez ateroskleroze

AS 1/2 – blaga/umjerenjena ateroskleroza

AS 3- teška ateroskleroza



**Grafikon 13. LEVDD u bolesnika tijekom praćenja u odnosu na stupanj ateroskleroze CCA**

## 7. RASPRAVA

Rizik od srčanožilne smrtnosti u bolesnika na dijalizi gotovo je devet puta viši nego smrtnost u općoj populaciji. Srčanožilna bolest često je prisutna u bolesnika s TBZ već pri uključivanju u program liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom, ali se također može razviti i tijekom liječenja kroničnom dijalizom (156). Oko 40% smrtnih slučajeva bolesnika liječenih dijalizom posljedica je neke od srčanožilnih bolesti (u SAD 40%, u Europi 36%) (131).

Istraživanje provedeno 2009. godine na europskim bolesnicima s TBZ pokazalo je da je u bolesnika na dijalizi rizik od srčanožilnog i nesrčanožilnog mortaliteta podjednako povećan u prve tri godine liječenja dijalizom u usporedbi s istim oboljenjima u općoj populaciji (157), što ukazuje na važnost i bitnost procjene, te pravovremenog djelovanja na modificiranje promjenljivih čimbenika rizika SŽ oboljenja.

Srčanožilne bolesti, bez obzira da li se radi o kongestivnom zatajenju, infarktu miokarda ili srčanim aritmijama, najčešće su posljedica hipertrofije ili dilatacije lijeve klijetke i ishemične bolesti srca. Verificiranje poremećaja LK doplerskom ehokardiografijom važan je korak u karakterizaciji bolesnika prema SŽ riziku, procjeni prisustva primarne bolesti srca, djelovanju predisponirajućih čimbenika i prognostičkoj procjeni njihovog utjecaja, kao i praćenju učinka terapijskih intervencija. Kanadska studija je na 432 bolesnika u TBZ prije početka liječenja dijalizom pokazala uredan ehokardiogram u samo 16% bolesnika (158), dok je u multicentričnom, prospektivnom istraživanju Nardi-a i sur. 2007. godine HLK verificirana u 74% bolesnika neposredno prije početka bubrežne nadomjesne terapije (13).

Analizom ehokardiografskih promjena lijeve klijetke utvrdili smo prisustvo HLK u 39/50 (78%) bolesnika prije uključivanja u program liječenja dijalizom. Takvi



rezultati se slažu s rezultatima gore navedenih istraživanja. Bazalno, koncentrična HLK bila je zastupljena u 24/39 (61.5%), dok je ekscentrična HLK ehokardiografski verificirana u 15/39 (38.5%) ispitanika. Visok postotak bolesnika s HLK na početku liječenja PD upućuje na zaključak da su predisponirajući čimbenici za HLK prisutni i da djeluju još u preterminalnoj fazi oštećenja funkcije bubrega. Urednu funkciju LK imalo je samo 10/50 (20%) bolesnika s TBZ, dok je izolirana sistolička ili dijastolička disfunkcija lijeve klijetke bila zastupljena ravnomjerno (po 40%). Najviše ispitanika imalo je kombinaciju sistoličko-dijastoličke disfunkcije LK (40%). U studiji Rosella i suradnika znatno veći postotak (47,6%) bolesnika na početku liječenja peritonejskom dijalizom imalo je manifestnu dijastoličku disfunkciju ( $E/A < 0.75$ ), dok je u 22 (52.4%) njihovih ispitanika odnos  $E/A$  bio u normalnim ili granicama tzv. pseudonormalizacije, koja je u većini slučajeva bila prisutna u bolesnika sa koncentričnim preoblikovanjem lijeve klijetke. Sistolička disfunkcija LK ( $EF < 50\%$ ) je bila prisutna u istom postotku (20%) kao i u našem istraživanju (159).

Nakon 18 mjeseci liječenja PD ehokardiografskom analizom HLK našli smo u 60% ispitanika, dok je 40% bolesnika imalo uredan UZV srca. Od bolesnika kojima je verificirana HLK, koncentrični tip hipertrofije LK bio je zastupljen u 63.3%, a ekscentrični tip u 36.7% ispitanika. Udio ispitanika sa koncentričnom hipertrofijom LK povećao se za 1.7% u odnosu na početne nalaze, dok se broj ispitanika sa ekscentričnom HLK smanjio za 1.3%. Normalni UZV nalaz LK nakon godinu i pol dijaliznog liječenja imalo je 18% više bolesnika. Takav rezultat bi se mogao objasniti značajnim volumnim rasterećenjem, korekcijom anemije i dobrom kontrolom hipertenzije, ali i pozitivnim efektom adekvatne peritonejske dijalize na modificiranje djelovanja niz hemodinamskih i nehemodinamskih srčanožilnih čimbenika rizika u ovoj populaciji.

Funkcionalne karakteristike lijeve klijetke također su u značajnom poboljšanju u odnosu na početne vrijednosti. Sistolička disfunkcija utvrđena je u 10% bolesnika, što je za pola (50%) manje u odnosu na početne nalaze. Dijastoličku

disfunkciju na kraju definiranog perioda praćenja ima 6% ispitanika (smanjenje za 14%), a miješanu sistoličko-dijastoličku disfunkciju srca ima 20% ispitanika, odnosno 50% manje u odnosu na početne nalaze ehokardiografije. Ovi rezultati govore u prilog tvrdnje da je normalizacija mase i/ili volumena lijeve klijetke uvjetovana prije svega, adekvatnim liječenjem dijalizom, što ne isključuje utjecaj drugih čimbenika rizika prisutnih u vrijeme ultrasonografije srca i karotidnih krvnih žila.

Ultrasonografija karotida bazična je tehnika visoke osjetljivosti za ispitivanje vaskularnog sustava. Procjena promjena karotidnih arterije ovom tehnikom važna je ne samo za ocjenu njenih strukturnih promjena, već i zbog procjene ateroskleroze cjelokupnog vaskularnog sustava. Debljina intime-medije, posebice na CCA, snažan je prediktor srčanožilnih promjena u općoj populaciji. Zbog toga se danas smatra bitnim surogatnim biljegom ateroskleroze i krajnjom mjerom ishoda (engl. outcome measure) praćenja u intervencijskim studijama, usmjerenim na modifikaciju čimbenika srčanožilnog rizika.

Studije zasnovane na ultrasonografiji karotida u bolesnika s TBZ utvrdile su postojanje značajnih oštećenja arterija (160). Blacher i suradnici našli su da je unutarnji promjer CCA u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega marker krutosti arterija i neovisni prediktor ukupnog mortaliteta (161). Istraživanja Benedetta i suradnika (162) ukazala su da primarni negativni efekt na cjelokupni krvožilni sustav, promatran kroz promjene na CCA, nisu samo promjene u debljini stijenke, prisustvo aterosklerotskih plakova ili promjena promjera CCA, već i krutost stijenke arterijskog stabla, koja je posljedica strukturnih promjena na ovim krvnim žilama.

Provedenim istraživanjem utvrdili smo da je prosječno zadebljanje zida CCA, mjereno IMT-om, prije početka liječenja PD iznosilo 0.73 mm, s rasponom vrijednosti od 0.6-0.9 mm. Unutarnji promjer CCA iznosio je bazalno 5.8 mm (raspon 5.2 - 6.4 mm). U istraživanju Stompora i suradnika, u bolesnika koji su

već bili uključeni u program liječenja PD, prosječni IMT bio je  $0.75 \pm 0.17$  mm (49), dok rezultati talijanskih autora (163) ukazuju da je prosječni dijametar CCA u bolesnika s TBZ koji su već uključeni u neki od programa liječenja dijalizom (HD, PD) bio  $6.86 \pm 0.92$  mm, što je više nego u naših ispitanika. Isti autori nisu našli aterosklerotske plakove u 26 ispitanika (25%), dok je sa 1-4 aterosklerotska plaka bilo 50%, a sa 4 i više 25% ispitanika. U našem istraživanju, koje se razlikovalo po broju ispitanika, ali i činjenici da su bazalni parametri mjereni prije samog uključivanja u program liječenja PD, verificirali smo 26% bolesnika bez plakova, sa 1-4 plaka 64% ispitanika, dok je 4 i više aterosklerotskih plakova utvrđeno kod 10% praćenih bolesnika. Izračunati plak skor na CCA bazalno iznosio je 4.15 (raspon 4.2 - 5.4).

Funkcionalni status CCA procjenjen je na osnovu vrijednosti najveće sistoličke brzine (PSV), koja je prosječno bila iznad gornje referentne granice, odnosno 130 cm/s (raspon 110 – 158 cm/s), dok je brzina na kraju dijastole (EDV) bila prosječno na donjoj granici urednih vrijednosti, odnosno 45 cm/s. Na početku liječenja peritonejskom dijalizom bez ultrazvučnih znakova ateroskleroze CCA bila su 32% bolesnika, sa blagom/umjerenom aterosklerozom (AS1/AS2) 24% bolesnika, dok je u grupi s teškom aterosklerozom (AS3) bilo 44% bolesnika. Takvi rezultati govore u prilog pretpostavci da je aterosklerotski proces u bolesnika s TBZ, izrazito prisutan i uznapredovao i prije početka liječenja nadomjesnom bubrežnom terapijom.

Nakon 18 mjeseci praćenja, prosječni IMT CCA znosio je 0.70 mm, uz značajno smanjenje dijametara CCA (5.0 mm). Proračunati plak skor na CCA malo se smanjio i na kraju praćenja iznosi 3.95. Hemodinamski parametri ultrazvuka zajedničkih karotidnih arterija pokazuju statistički značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog protoka, što dovodi do zaključka da su hemodinamski parametri CCA u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom značajno bolji, te posredno i da je rigiditet stijenke arterije manji. Udio bolesnika bez verificiranih

aterosklerotskih plakova CCA nakon 18 mjeseci značajno je veći u odnosu na bazalni nalaz (26% vs. 44%).

Caliskan i suradnici (164) svojim su istraživanjem utvrdili da je prosječni IMT CCA 1.05 mm nakon uključivanja TBZ bolesnika u program liječenja PD, dok je Stompor sa suradnicima (49) nakon jednogodišnjeg praćenja bolesnika liječenih PD utvrdio da se vrijednost IMT (0.66 vs. 0.75 mm) značajno smanjila uz manji broj broja ispitanika s aterosklerotskim plakovima na CCA (40.4 vs. 59.6%), što se slaže sa rezultatima dobivenim u ovom istraživanju.

Promjene na krvožilnom sustavu u uremičkih bolesnika pripisuju se sinergističkom djelovanju brojnih čimbenika, koji modificiraju strukturne i funkcijske značajke krvožilnog sustava (8). Meeus i suradnici ukazali su na visoku učestalost ateroskleroze u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i pretpostavili da je proces ateroskleroze u TBZ ubrzan (14). Ateroskleroza i arterijsko remodeliranje su, prije svega, povezani sa starenjem (arterioskleroza) i hemodinamskim promjenama. Arterijsko remodeliranje zabilježeno je u bolesnika već na samom početku kronične bubrežne bolesti, potom prilikom uključivanja u programe liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom, te je usporedivo u bolesnika liječenih s oba oblika dijalize (peritonejska dijaliza i hemodijaliza). To upućuje na zaključak da nehemodinamski čimbenici mogu imati važnu ulogu u patofiziologiji nastanka vaskularnih komplikacija (36).

U istraživanju Benedetta i suradnika (163) na ispitanicima liječenih HD ili PD, drugo mjerenje promjera CCA nakon 12 mjeseci liječenja pokazalo je statistički nesigifikantno manji dijametar CCA u odnosu na početne vrijednosti (6.88 vs. 6.86 mm). Mutluay i suradnici u svojoj su studiji, provedenoj tijekom 24 mjeseca, utvrdili da je IMT neovisni prediktor srčanožilnoga mortaliteta, bez obzira na oblik dijalize, s visokom prevalencom uznapredovalog aterosklerotskog procesa, praćenog kroz strukturne promjene na zajedničkim karotidnim

arterijama, ali i sa pozitivnim učinkom samog liječenja dijalizom koje se očituje djelomičnom regresijom promjena na CCA (165).

Osim na krvnim žilama, vrlo čest nalaz u bolesnika sa TBZ su i valvularne kalcifikacije. Prevalencija valvularnih kalcifikacija kreće se od 40%, pa čak i do 100% u bolesnika liječenih dijalizom. Valvularne kalcifikacije, otkrivene pomoću ehokardiografije, snažan su prediktor srčanožilne smrtnosti u bolesnika liječenih PD (166). Niz čimbenika povezano je s evolucijom takvog procesa na srčanim valvulama. U istraživanju Wang i suradnika na 192 PD bolesnika, 62 (32%) bolesnika imalo je ultrazvučno verificirane kalcifikacije na nekom srčanom zalistku. Od toga, 43 ispitanika imalo je kalcifikacije na mitralnoj, 33 na aortalnoj valvuli, dok je 14 bolesnika imalo kalcifikacije i na aortalnoj i na mitralnoj valvuli (111).

Provedenim istraživanjem našli smo da 29 ispitanika (58%) ima kalcifikacije srčanih zalistaka. Od toga je 30% ispitanika imalo kalcifikacije na mitralnoj, 18% na aortalnoj valvuli, dok su u 10% bolesnika kalcifikacije bile prisutne i na aortalnoj i na mitralnoj valvuli. Nakon 18 mjeseci praćenja, ukupni broj CAPD bolesnika s valvularnim kalcifikacijama smanjen je za 14%. Tako su kalcifikati na mitralnim valvulama bili prisutni u 22%, na aortalnim 14%, a na oba zalistka u 8% ispitanika. Takvi rezultati slični su objavljenim rezultatima Wang i suradnika (111).

Potrebno je istaknuti utjecaj i promjenljivost niza čimbenika koji pridonose generaliziranom aterosklerotskom procesu, kao i očigledni utjecaj peritonejske dijalize na remodeliranje vaskularnih struktura tijekom praćenja. Postoji i niz čimbenika koji potencijalno mogu utjecati na proces valvularnih, pa tako i vaskularnih kalcifikacija, a koji još uvijek nisu ispitani na bolesnicima liječenih peritonejskom dijalizom. Tu se, prije svega misli, na inhibitorni izvanstanični protein fetuin-A, te nedostatak osteoproteoggerina, kojeg izlučuje superobitelj receptora tumor nekrotizirajućeg čimbenika, i njihov mogući antikalcifikantni

učinak. Postoji i hipoteza da dugotrajna uporaba antikoagulansa, prije svega varfarina, doprinosi nastanku kalcifikacija na aortnoj ali i drugim valvulama (166), što daje temelj za daljnja istraživanja. Ograničenje naših rezultata je, prije svega, u uporabi samo ehokardiografije u dijagnosticiranju valvularnih promjena, obzirom da bi za objektivni i precizan nalaz veličine promjena na srčanim valvulama bilo potrebno koristiti i multi-detektor kompjuteriziranu tomografiju (MDCT).

U Sjedinjenim Američkim Državama, više od polovice bolesnika s TBZ ima neki oblik srčanožilnoga oboljenja (npr. zatajenje srca, koronarnu bolest, periferne žilne bolesti i cerebrožilne bolesti), prisutan prije početka liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom, dok se novodijagnosticirane srčanožilne bolesti razvijaju po stopi od 10% godišnje (167). Prema tome, bilo bi korisno utvrditi koji je doprinos općih čimbenika rizika za razvoj srčanožilnih oboljenja, čimbenika rizika koji se odnose na TBZ, i čimbenika rizika koji se posebno odnose na kroničnu peritonejsku dijalizu. Također, bitno je procijeniti da li se liječenjem bolesnika PD promjenljivi čimbenici SŽ rizika mijenjaju u pozitivnom ili negativnom smjeru.

Srčanožilnim bolestima pripisuje se polovica ukupnog mortaliteta bolesnika na dijalizi, a omjer se povećava s povećanjem životne dobi (168). Životna dob ireverzibilni je tradicionalni čimbenik rizika za razvoj SŽB kako u općoj populaciji, tako i u uremičnih bolesnika. U našem istraživanju prosječna životna dob ispitanika je 60.5 (26-76) godina, s ravnomjernom spolnom zastupljenošću. Dijabetična nefropatija bila je uzrokom TBZ u 48% ispitanika.

Pušenje duhana jedan je od glavnih, promjenljivih čimbenika rizika SŽB u bolesnika koji se uključuju u program liječenja dijalizom. U našem istraživanju 45% bolesnika na početku liječenja peritonejskom dijalizom bili su aktivni pušači duhana. Framingham Heart Study i druge opservacijske studije su pokazale da je nastanak aterosklerotskih srčanožilnih bolesti u općoj populaciji u najvećoj mjeri povezan s izmjenjivim životnim navikama, posebice pušenjem (169). Međutim

rezultati malog broja istraživanja upućuju na zaključak da je i u bolesnika na dijalizi pušenje povezano s koronarnom i perifernom vaskularnom bolesti. U studiji Foley i suradnika (169) preživljavanje nepušača znatno je veće u odnosu na aktualne pušače (56% vs. 14,2%). Provedenim istraživanjem pokazali smo da je pušenje duhana neovisni prediktor dijametra lijeve klijetke na kraju dijastole, što potvrđuje utjecaj pušenja duhana na preoblikovanje lijeve klijetke u bolesnika liječenih PD. Poznato je da pušenje može pogoršati zatajenje srca i u općoj populaciji. Foley sa suradnicima dokazao je da poticanje bolesnika na prestanak pušenja može smanjiti rizik od srčanožilnih bolesti u populaciji bolesnika s TBZ (169).

Prema podacima epidemioloških studija arterijska hipertenzija, zastupljena je u oko 50% bolesnika na peritonejskoj dijalizi, a u bolesnika na hemodijalizi i do 80%. Europska udruga za hipertenziju i Europska udruga kardiologa (ESH/ESC) u smjernicama iz 2013. godine, uvrstile su u glavne čimbenike SŽ rizika hipertenziju s kroničnom bolesti bubrega (170). Arterijska hipertenzija ima utjecaj na razvoj hipertrofije lijeve klijetke, kongestivnog zatajenja srca i ateroskleroze. U bolesnika na PD, odnos između sistoličkog tlaka i mortaliteta je u obliku slova „U“ jer su i visoki i niski sistolički krvni tlak povezani s povećanim rizikom mortaliteta (167). U studiji na 125 bolesnika, 6 mjeseci nakon početka PD, Ates i suradnici utvrdili su da je porast sistoličkog krvnog tlaka za 10 mm Hg povezan sa 64% većim rizikom mortaliteta, prije svega uslijed srčanožilnoga komorbiditeta (171). Nasuprot tome, analiza podataka 1053 PD bolesnika iz registraUSRDS (engl. United States Renal Data System) prospektivno praćenih u istraživanju DMSS Wave 2 (engl. Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2 study) pokazala je da je rizik za sve uzroke mortaliteta i SŽ incidenata veći u PD bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom (172). U recentnom istraživanju iz Velike Britanije pokušalo se razjasniti takve nesukladne rezultate (173). Njeni autori utvrdili su da je nizak krvni tlak prilikom uključivanja u program liječenja PD povezan s većim rizikom za smrt u tijeku prve godine dijalize, dok je viši sistolički tlak bio povezan s većim rizikom mortaliteta u šestogodišnjem praćenju. Meta-analiza Heerspink-a

i suradnika dala je osnove za pretpostavku da pravilno liječenje bolesnika na PD s antihipertenzivima, prije svega s ACE inhibitorima i blokatorima receptora za angiotenzin II, direktno utječe na bolje preživljavanje (50). Smjernice Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) preporučuju održavanje krvnog tlaka u bolesnika na dijalizi na vrijednostima manjim od 140/90 mm Hg (174).

Tijekom našeg istraživanja došlo je do signifikantnog smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u PD bolesnika, koji je na početku ispitivanja prema aktualnim klasifikacijama bio u rasponu hipertenzije 1 stupnja (147.4 vs. 129.4 mmHg,  $p < 0.001$ ). Dijastolički krvni tlak također se značajno smanjio u odnosu na početne vrijednosti (89.2 vs. 78.4 mmHg,  $p < 0.001$ ). Brojne studije ukazale su na povezanost visokog krvnog tlaka i hipertrofije miokarda lijeve klijetke (87). Provedenim istraživanjem potvrdili smo signifikantne razlike u srednjim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka između grupa s i bez hipertrofije miokarda lijeve klijetke, kako na početku liječenja, tako i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom. Također smo utvrdili da visok dijastolički krvni tlak predstavlja snažan neovisni prediktor indeksa mase lijeve klijetke. Slične rezultate našao je Tonbul sa suradnicima u svome istraživanju, utvrdivši da postoje signifikantne razlike u grupama sa HLK i bez HLK prema vrijednostima krvnog tlaka (175). Ranija istraživanja dala su temelje za zaključak da antihipertenzivna terapija dovodi do regresije HLK i time smanjuje rizik povezan s povećanom masom lijeve klijetke (156). Veliku ulogu u korekciji arterijske hipertenzije ima volumno rasterećenje i adekvatna depuracija bolesnika na PD, čime se sukladno Laplaceovom zakonu smanjuje opterećenje i napetost LK i ostvaruju uvjeti za regresiju procesa njenog preoblikovanja.

Hipertenzija je također povezana s promjenama krvožilnog sustava, odnosno sa strukturnim promjenama karotidnih arterija, prije svega sa zadebljanjem intime i medije CCA. Istodobno, hipertenzija potiče lučenje medijatora, kao što je endotelin-1 na vaskularno remodeliranje putem endotelne disfunkcije, a u uremiji i oksidativnog stresa. U provedenom istraživanju pokazali smo da se vrijednosti



krvnog tlaka statistički značajno razlikuju prema procjenjenom stupnju ateroskleroze karotidnih arterija, ali bez statistički dokazane značajne povezanosti, što može biti posljedica značajnog smanjenja koncentracije endotelina-1 u serumu PD bolesnika tijekom praćenja. Međutim, za razliku od naših rezultata, Dursun i suradnici su u svome istraživanju na pedijatrijskim bolesnicima liječenih PD našli da postoji neovisna povezanost sistoličkog i srednjeg arterijskog tlaka s IMT CCA, odnosno aterosklerotskim procesom na CCA (176).

Dislipidemija je tradicionalni, promjenljivi čimbenik rizika SŽB u općoj populaciji (177, 178). Utvrdili smo da je dislipidemija u naših PD bolesnika bila trajno prisutna, poglavito na račun povećanih vrijednosti totalnog kolesterola i triglicerida. Također, uočene su i promjene u metabolizmu praćenih frakcija lipoproteina (pad razine Lp(a), neznatno manje vrijednosti apoB i porast vrijednosti apoA1). Slične rezultate objavili su i drugi autori (75, 177). Potrebno je naglasiti da u bolesnika liječenih PD niz drugih čimbenika, specifičnih za ovaj način dijalize, može utjecati na razinu serumskih lipida, posebice sekundarni hiperparatireoidizam, inzulinska rezistencija, peritonejska apsorpcija glukoze, te, na kraju, i sama etiologija bubrežne bolesti. Grupa ispitanika s ehokardiografski verificiranom HLK na početku ispitivanja imala je znatno veće vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu u odnosu na grupu ispitanika bez HLK. Takav odnos se zadržao do kraja ispitivanja. Longenecker sa suradnicima u CHOICE studiji (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) utvrdio je da je razina serumskih lipida, u interakciji sa drugim netradicionalnim čimbenicima rizika SŽB, u bitnoj mjeri povezana sa HLK (178). S druge strane, sama peritonejska dijaliza povezana je s relativno aterogenijim lipidnim profilom u odnosu na opću populaciju, ali i bolesnike na hemodijalizi. Pretpostavlja se da je tomu razlog stimulacija jetrene sinteze lipoproteina uslijed apsorpcije glukoze iz dijalizne otopine, povišene razine inzulina, te selektivnog gubitka proteina dijaliznim efluentom koji je kvantitativno analogan nefrotskom sindromu. U studiji Prichard-a i suradnika, 20-40% bolesnika na PD imali su povišenu razinu ukupnog

kolesterola i LDL, a 25-50% bolesnika veću razinu triglicerida i apolipoproteina B, te nizak HDL (179). Lipoproteini male gustoće u PD bolesnika imaju znatno veću koncentraciju Apo B, oksidiranog LDL i Lp(a) u odnosu na opću populaciju. Hipertrigliceridemija u peritonejskoj dijalizi se može djelomično objasniti povećanom sintezom VLDL u jetri, koji veže na sebe trigliceride. Rezultati Ikee i suradnika ukazuju na neovisnu negativnu povezanost lipoproteina visoke gustoće sa LKMI (180). HDL ima antiaterogene učinke jer odstranjuje kolesterol (VLDL i LDL, reverznim transportom kolesterola u jetru) iz aterosklerotskih plakova i stanica, djeluje antioksidativno, i pridonosi očuvanju viskoznosti krvi. I u našem istraživanju našli smo da je HDL negativni neovisni prediktor indeksa mase LK. Obzirom da se radi o tzv. "dobrom" kolesterolu, moguće objašnjenje povezanosti LKMI i HDL bi bio u endotelnoj funkciji, odnosno u poboljšavanju vazodilatacije ovisne o endotelu, na što upućuju i nalazi Shurraw i suradnika (181). U našem istraživanju našli smo da su ukupni kolesterol i apolipoprotein B neovisni pozitivni prediktori indeksa mase lijeve klijetke u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Poznato je da je apoB povezan s koronarnom bolesti srca u općoj populaciji, dok je u bolesnika liječenih dijalizom još uvijek predmet razmatranja i različitih kontroverzi. Njegova uloga u PD bolesnika kao čimbenika SŽB do sada nije ispitivana, pa nalaz statistički značajne neovisne udruženosti prosječne koncentracije apo B u serumu i indeksa mase LK može dati temelj za daljnja istraživanja njegovog značenja u preoblikovanju LK.

U našoj studiji razine serumskih lipida su kontinuirano povećane u svih grupa bolesnika klasificiranih prema težini očitovanja aterosklerotskog procesa (AS0, AS1, AS2, AS3). Neovisna pozitivna udruženost LDL i negativna udruženost HDL s debljinom intime i medije CCA nakon 18 mjeseci liječenja PD govori u prilog tvrdnji Cengisa i suradnika (182) da su promjene na karotidnim arterijama vezane za poremećeni lipidni profil, prije svega uslijed smanjenja razine HDL, te porasta razine LDL, što pridonosi aterosklerotskom procesu koji se jasno očituje strukturnim promjenama CCA mjerenim IMT. Provedenim istraživanjem potvrdili smo da HDL predstavlja signifikantan neovisni čimbenik, koji utječe na regresiju

hipertrofije lijeve srčane klijetke i debljine intime medije CCA u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. S druge strane potvrdili smo da LDL ima signifikantan prediktorni utjecaj na razvoj hipertrofije LK i porast krutosti stijenke karotida. Ovi rezultati daju prilog aktualnom stavu da u bolesnika na dijalizi treba agresivno liječiti poremećaj lipida kako bi se smanjio rizik od SŽ oboljenja i držati razinu LDL manju od 3 mmol/L (183).

Trajno povišene dušične tvari u krvi značajke su kronične bubrežne bolesti i rezultat gubitka ekskretorne funkcije bubrega. Optimalno liječenje peritonejskom dijalizom u bolesnika s TBZ sastoji se u kontinuiranom odstranjivanju suvišne tekućine i uremičkih toksina. Zahvaljujući kontinuiranom liječenju dijalizom, u ovom obliku dijalize nema velikih oscilacija glede volumnog i metaboličkog statusa bolesnika. Obzirom da se liječenjem PD uglavnom odstranjuju toksini srednje molekulske mase, vrijednosti serumskog kreatinina u PD bolesnika i nakon depuracije ostaju relativno visoke. Ipak, naši rezultati pokazuju da, prema očekivanju dolazi do statistički značajnog smanjenja uree i kreatinina nakon godinu dana i na kraju praćenja, u odnosu na početne vrijednosti. U odnosu na ehokardiografski nalaz, značajno veće vrijednosti i uree i kreatinina u serumu nađene su u grupi bolesnika s HLK, što upućuje na zaključak o povezanosti ovih pokazatelje oštećenja funkcije bubrega i HLK, kao i povezanost između adekvatnosti dijalize i HLK. Rezultati nekih istraživanja daju temelj za pretpostavku da je uremija per se bitan čimbenik koji doprinosi fibrozi miokarda i uvećanju srca, što sve zajedno povećava aritmogenost LK i krutost stijenke te smanjenoj popustljivosti LK (184).

Anemija je jedno od osnovnih obilježja terminalne faze oštećenja funkcije bubrega i čimbenik je rizika srčanožilnih bolesti vezanih za uremijski milje. Najvećim dijelom posljedica je smanjenog lučenja hormona eritropoetina u bubrežima, kao najznačajnijeg regulatora eritropoeze. Anemija dovodi do smanjenog sadržaja kisika po jedinici volumena krvi i stanja relativne tkivne hipoksije. Manjkavo odavanje kisika uzrokuje lokalnu vazodilataciju, koja

signifikantno povećava predopterećenje (engl. preload) i minutni volumen, kao kompenzacijski mehanizam reduciranog kapaciteta transporta kisika. Ovakav porast minutnog volumena sa ciljem zadovoljavanja metaboličkih potreba odražava se i na strukturu LK (185). Rezultati istraživanja velike prospektivne multicentrične studije kanadskih autora, koja je obuhvatila grupu od 432 bolesnika s TBZ praćenu tijekom 10 godina, ukazali su da je anemija bila udružena sa nekoliko neželjenih ishoda, uključujući kardiomiopatiju, kardijalnu disfunkciju i smrt, neovisno od drugih čimbenika rizika. Isti autori utvrdili su da je pad vrijednosti hemoglobina od 1g/L povezan sa significantnim porastom rizika za razvoj dilatacije LK, *de novo* i rekurentne srčane insuficijencije (186). U našem istraživanju vrijednosti hemoglobina na kraju perioda praćenja bile su statistički znatno više u odnosu na početne nalaze (118.6 vs.101.9 g/L,  $p < 0.001$ ). To se može objasniti prije svega supstitucijskom terapijom eritropoetinom, kojom su bili liječeni svi ispitanici (prosječno 6000 IU s.c. tjedno), s posljedičnim povećanjem mase eritrocita. Odgovarajuće liječenje PD pridonijelo je modifikaciji odgovora na ovu hormonalnu terapiju. U odnosu na prisustvo HLK, u bazalnim nalazima utvrdili smo da ne postoji statistička značajna razlika u razini hemoglobina između skupina s HLK i bez HLK, ali da je na kraju ispitivanja razlika u razini hemoglobina u skupinama s različitim tipom hipertrofije (koncentrična i ekscentrična HLK) statistički značajno različita. Neki istraživači (187) su dokazali da rizik za razvoj HLK raste sa smanjenjem razine hemoglobina i da je prevalencija anemije veća u bolesnika s ekscentričnom HLK u odnosu na bolesnike s koncentričnom HLK ili bez HLK. Niska razina hemoglobina neovisno je povezana s porastom promjera LK na kraju dijastole, te dijastoličkom disfunkcijom LK. Utjecaj hemoglobina, kao najegzaktnijeg pokazatelja težine anemije na ehokardiografski nalaz LK, pokazalo je i istraživanje Eckardt-a i suradnika, koji su utvrdili neovisnu povezanost anemije sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom LK u bolesnika s TBZ, što je u skladu s našim istraživanjem (187). Također je utvrđen bitan značaj anemije u razvoju ekscentrične hipertrofije lijeve klijetke, kao i povezanost anemije s težinom aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama. Naime, smanjenjem broja

eritrocita i razine hemoglobina smanjuje se i viskoznost krvi i reducira periferni otpor te pospješuje vensko vraćanje krvi. Dodatno, arterijska dilatacija, koja je najvjerojatnije posljedica hipoksije, omogućava prijenos tlaka iz arterijskog stabla u venski sustav cirkulacije, što stvara povoljan gradijent tlaka za vensko vraćanje krvi. Porast predopterećenja (engl. preload) i porast minutnog volumena dovode do porasta srčane frekvencije, što u konačnici dovodi do progresivnog uvećanja LK i razvoja ekscentrične HLK.

Povezanost malnutricije, upale i ateroskleroze čini posebni sindrom, tzv. MIA (engl. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis) sindrom, koji je vrlo čest u PD bolesnika. Kronična upala, naime, doprinosi ubrzanoj aterosklerozi i razvoju sindroma pothranjenosti. Postoje dva tipa MIA sindroma. MIA tip 1 obilježen je nedovoljnim proteinsko-energetskim unosom i rijetko je povezan sa razvojem SŽB. Tip 2 MIA sindroma razvija se na osnovi kronične upale i pokazuje značajnu korelaciju s ubrzanom aterosklerozom i SŽB. PD bolesnici obično imaju smanjenu razinu serumskih albumina i povećane vrijednosti C reaktivnog proteina (188). Obzirom na činjenicu da su serumski albumini surogatni biljeg nutritivnog statusa, njihova niska razina sugerira prisustvo pothranjenosti u bolesnika liječenih dijalizom. Osim što su surogatni biljeg za procjenu pothranjenosti, serumski albumini značajni su kao potencijalni predskazatelji mortaliteta u PD bolesnika. Hipoalbuminemija u PD bolesnika može nastati i zbog gubitka proteina urinom, dijaliznim efluentom kao i zbog kronične upale, što sve zajedno dovodi do tzv. MIA sindroma (103). Na osnovu razine albumina ili drugih nutritivnih parametara, procjenjuje se da 40-66% PD bolesnika u SAD pothranjeni (189). Prognostičko značenje razine albumina u PD bolesnika analizirano je u multicentričnoj studiji provedenoj među PD bolesnicima u Kanadi i Sjedinjenim Državama (CANUSA). Rezultati tog istraživanja pokazuju da svako povećanje razine albumina za 10 g/L smanjuje relativni rizik mortaliteta za 8% (104) te da je smanjenje razine albumina u serumu kao neovisan čimbenik povezano s razvojem dilatacije LK i *de novo* nastalog oštećenja funkcije srca.

U našem istraživanju na početku ispitivanja i prije uključanja u program liječenja PD, razina albumina u serumu bila je statistički značajno manja u odnosu na razinu albumina na kraju ispitivanja ( $p < 0.01$ ). Gubitak proteina urinom u bolesnika s očuvanom ostatnom bubrežnom funkcijom nakon 18 mjeseci praćenja manji je u odnosu na bazalne (početne) prosječne vrijednosti, a razlika je na samoj granici statističke značajnosti ( $p = 0.05$ ). U bolesnika na peritonejskoj dijalizi gubitak proteina dijaliznim efluentom nakon prvih 6 mjeseci i nakon 18 mjeseci liječenja PD prosječno je iznosio 6.4 gr/L/24 sata, dok je brzina razgradnje proteina prosječno bila 0.9-1.0 g/kg/24h. Ovi podaci ukazuju na blaži stupanj pothranjenosti bolesnika u naših ispitanika, kao i na uzroke te pothranjenosti. Također smo ustanovili smo da je do kraja perioda praćenja prosječna vrijednost serumskih albumina bila signifikantno niža u grupi s HLK kao i u bolesnika s težim stupnjem ateroskleroze karotidnih arterija u odnosu na grupu bez HLK i bez aterosklerotskih promjena na karotidama. Primjenom modela logističke regresione analize utvrdili smo da je nakon 18 mjeseci praćenja proteinurija negativni prediktor hipertrofije lijeve klijetke u PD bolesnika. Također je nađeno da je niska razina albumina u serumu neovisni negativni prediktor dijametra zajedničkih karotidnih arterija, odnosno rigiditeta arterijske stijenke, a proteinurija determinanta strukturnih promjena na stijenci CCA, posebice u bolesnika sa teškim stupnjem ateroskleroze. U istraživanju Szeta i sur. provedenog među PD bolesnicima tijekom 3 godine, nađeno je da su razina albumina u serumu i gubitak proteina dijalizatom snažni neovisni prediktori SŽ komplikacija u PD bolesnika (190).

Istražujući endotelnu disfunkciju u bolesnika na dijalizi koja prethodi strukturnim promjenama vaskularnog stabla i posljedičnim kliničkim očitovanjima na SŽ sustavu, Stenvinkel i sur. našli su da je endotelna disfunkcija povezana sa smanjenom biorasploživosti NO i povećanom razinom njegovog endogenog inhibitora tj povećanom koncentracijom ADMA (engl. asymmetric dimethylarginine) u serumu, što dalje dovodi do povećanog vaskularnog rigiditeta i rizika od SŽ mortaliteta (191). Endotelna disfunkcija u bolesnika s uremijom također je

povezana sa višim razinama fibrinogena u plazmi, CRP, endotelina i drugih čimbenika. U studiji Wanga i sur. (78) utvrđeno je da razina CRP-a može biti prediktor srčanih promjena u bolesnika na dijalizi. U tom je istraživanju nađen inverzni odnos između upale i ostatne bubrežne funkcije (RRF) u PD bolesnika, te da su anurični PD bolesnici imali veću razinu serumskog CRP u odnosu na bolesnike s očuvanom RRF.

U našem istraživanju utvrdili smo da su vrijednosti CRP-a i fibrinogena, kao čimbenika SŽ rizika, nakon 18 mjeseci liječenja PD bile statistički značajno znatno niže u bolesnika sa urednom LK i u grupi bolesnika bez aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama u odnosu na druge promatrane grupe. Vrijednosti CRP-a u serumu neovisan su značajan prediktor HLK ( $p=0.008$ ), IMT CCA ( $p<0.001$ ) i teških aterosklerotskih promjena ( $p=0.008$ ). Takvi nalazi daju temelj za zaključak da su čimbenici upale nedvojbeno povezani s promjenama strukture lijeve klijetke, ali i s razvojem aterosklerotskog procesa na zajedničkim karotidnim arterijama. Međutim, još uvijek nema niti predloženog niti općento prihvaćenog načina liječenja kronične upale PD bolesnika.

Povećana razina serumskog fosfora i produkt  $Ca \times P$  poznati su čimbenici rizika SŽ morbiditeta i mortaliteta, podjednako u HD i PD bolesnika (192) koji povećavaju rizik nastanka kalcifikacija u krvnim žilama, na zasliscima i u tkivima. Iako se hiperfosfatemija smatra relativno rijetkom komplikacijom u PD bolesnika, ipak rezultati niza studija upućuje na to da je vrlo rasprostranjena u PD populaciji. Nizozemska kohortna studija o adekvatnosti dijalize (193) i studija Wang i suradnika (194) pokazale su da oko 40% kroničnih PD bolesnika imaju serumsku razinu fosfora iznad ciljne vrijednosti od 1,78 mmol/L, koja ciljna vrijednost je preporučena od KDOQI.

Potrebno je naglasiti da na razinu fosfora u PD bolesnika osim unosa proteina, utječu i ostatna funkcija bubrega kao i razina intaktnog cirkulirajućeg PTH, koji ima nedvojben utjecaj na metabolizam kalcija i fosfora.

Prema KDIGO smjernicama, razina iPTH koja je manja od dva ili viša od devet puta od normalnih vrijednosti smatra se čimbenikom rizika za brojna oboljenja u bolesnika na dijalizi (195). Istraživanjem Stevensa i suradnika (196) nađena je povezanost između poremećaja metabolizma minerala i SŽ bolesti u bolesnika na dijalizi. U prvom redu to se odnosi na povišene vrijednosti fosfata u serumu, produkta CaxP te intaktnog parathormona. Veliki broj različitih rezultata istraživanja upućuje na zaključak da je u općoj populaciji i niska razina vitamina D u serumu povezana sa srčanožilnim bolestima i da veća koncentracija tog vitamina može imati povoljan utjecaj na preživljavanje. Slični rezultati su dobiveni i u bolesnika koji još nisu uključeni u program liječenja dijalizom. Wang i suradnici utvrdili su da je niska koncentracija aktivnog vitamina D u PD bolesnika povezana s povećanim rizikom od fatalnih ili nefatalnih srčanožilnih incidenata, uz moguću povezanost sa RRF, težinom HLK i srčanom disfunkcijom (121). Sistematskim pretraživanjem literature i metaanalizom dostupnih podataka Palmer i suradnici nisu našli čvrstu, konzistentnu i neovisnu povezanost između razine kalcija u serumu i parathormona te rizika smrti i kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, već su ustanovili da je, nakon pregleda literature, ta povezanost utemeljena samo na rezultatima jedne manje skupine bolesnika (197). Obzirom na to, zasada ni KDIGO nije dao smjernice u svezi odnosa mineralnog disbalansa sa SŽB u PD. Međutim 2013. godine London je opisao povezanost SŽ komplikacija i poremećenog mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti a koji se očituje kao kalcifikacija arterija i ogleda kroz sistemska disfunkciju, te se definira kao KBB - poremećaj povezan sa metabolizmom kosti i minerala (engl. chronic kidney disease - associated mineral and bone disorder (CKD-MBD) (197a).

Naša ispitivanja pokazala su da su vrijednosti fosfora i produkta CaxP statistički značajno veće u bolesnika sa HLK u odnosu na ispitanike s urednom morfologijom LK. Takvi rezultati dobiveni su i bazalno i nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom. Također je utvrđeno da su prosječne vrijednosti fosfora u serumu i produkta CaxP bile statistički značajno veće u grupi bolesnika s teškom



aterosklerozom karotida u odnosu na bolesnike s blažim aterosklerotskim promjenama. Prosječne vrijednosti iPTH tijekom perioda istraživanja nisu se statistički signifikantno razlikovale. Dvojbe oko uloge iPTH kao čimbenika rizika SŽ bolesti u bolesnika na PD još su uvijek predmet istraživanja. Dobiveni rezultati su u skladu s nalazima velike prospektivne NECOSAD studije (22), gdje je nađena neovisna udruženost povećane koncentracije fosfora u serumu i produkta CaxP sa SŽ morbiditetom, tj. s vaskularnim kalcifikacijama i hipertrofijom lijeve klijetke, ali ne i s koncentracijom iPTH.

Povišena razina beta2 mikroglobulina u plazmi poznata je značajka kronične bubrežne bolesti. Kao srednje velika molekula sudjeluje u patogenezi amiloidoze vezane za dijalizu. Podrijetlo povišene koncentracije beta2 mikroglobulina u serumu u bolesnika na PD nije do kraja razjašnjeno. Smatra se da bitnu ulogu u patogenezi povišene razine beta2 mikroglobulina i njegove uloge kao potencijalnog incijatora upalnog odgovora imaju IL-1 i IL-6, kao proinflamatorni monocitni citokini. Temeljem rezultata istraživanja u kojem se komparativno pratilo razinu oksidativnog stresa u HD i PD bolesnika, zaključeno je da je beta2 mikroglobulin jedan od parametara koji korelira s oksidativnim stresom i upalnim biomarkerima, te da je u negativnoj korelaciji s ukupnim antioksidativnim kapacitetom u PD bolesnika (90).

Novija istraživanja upućuju na zaključak da je beta2 mikroglobulin novi biomarker periferne arterijske bolesti i neovisni prediktor aterosklerotske krutosti stijenke arterija u općoj populaciji (109). Pored toga, povećana koncentracija beta2 mikroglobulina u serumu mogući je novi biomarker akutnog zatajenja srca u bolesnika s kreatininom  $\leq 300 \mu\text{mol/L}$  (110). Sve te studije govore u prilog pretpostavci da je beta2 mikroglobulin čimbenik SŽ rizika u bolesnika na dijalizi te da predstavlja novi biljeg SŽ bolesti u toj populaciji. Rezultati naše studije pokazali su statistički signifikantnu razliku u razini beta2 mikroglobulina u serumu PD bolesnika bez i s HLK, ali nije pronađena neovisna povezanost ovog biljega s preoblikovanjem lijeve klijetke. Prosječna vrijednost beta2 mikroglobulina je

značajno veća u serumu bolesnika sa HLK, kako u momentu uključivanja u program liječenja PD, tako i na kraju perioda praćenja ( $p < 0.01$ ). Takvi rezultati su u suglasnosti s nalazima Raikou i suradnika (198). Također smo utvrdili da su prosječne vrijednosti beta2 mikroglobulina u serumu bazalno i nakon 18 mjeseci bile znatno veće u bolesnika s teškim stupnjem ateroskleroze karotidnih arterija u odnosu na grupe sa blagim/umjerenim ili bez aterosklerotskih promjena. Wilson i suradnici našli su pozitivnu korelaciju razine beta2 mikroglobulina u serumu sa IMT na CCA u bolesnika s TBZ (109).

Kronični bubrežni bolesnici liječeni PD izloženi su i visokom riziku volumnog opterećenja. Volumno opterećenje se klinički može očitovati na različite načine, uključujući periferne edeme, plućnu kongestiju, pleuralni izljev, sistoličku i dijastoličku hipertenziju. Uzroci su multifaktorijalni, ali je ishod sličan jer dovode do hipertrofije i disfunkcije lijeve klijetke srca. Takav nalaz potvrđuje činjenica da su disfunkcija i hipertrofija LK daleko izraženije i prisutnije u bolesnika koji su prilikom uključivanja u program liječenja dijalizom bili jako volumno opterećeni, za razliku od bolesnika koji to nisu. Potrebno je naglasiti da sama „epizoda“ volumnog opterećenja može dovesti do dilatacije, disfunkcije ili hipertrofije LK (24). U kroničnih bolesnika na PD, hipertrofija LK važan je predskazatelj srčanožilnog mortaliteta. Postizanje stroge kontrole volumnog opterećenja važan je terapijski cilj za regresiju hipertrofije LK i smanjenje srčanožilnoga rizika u PD bolesnika.

Ostatna bubrežna funkcija je za PD bolesnika bitna, jer doprinosi ukupnom dnevnom klirensu sa 20% i više kao i kontroli volumnog statusa (199). Bazalni rezultati našeg istraživanja pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika sa verifikiranom HLK i bolesnika s urednom LK u veličini izračunate ostatne bubrežne funkcije, kao niti u ukupnom dnevnom volumenu diureze. Međutim, nakon 18 mjeseci liječenja PD bolesnici s HLK imali su značajno lošiju ostatnu bubrežnu funkciju u odnosu na ispitanike sa urednom LK (5.1 vs. 9.8 ml/min). Isti odnos zabilježen je i u dnevnoj kolekciji urina.

U bolesnika s HLK dnevna diureza bila je 376.3 ml/24h, dok je u bolesnika bez HLK bila 897.5 ml/24h. Modelom logističke regresione analize, ispitujući prediktore HLK nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, ostatna bubrežna funkcija pokazala se kao signifikantan neovisni prediktor HLK. Ovakav rezultat snažno podupire hipotezu o negativnom utjecaju pada ili gubitka ostatne bubrežne funkcije na SŽ morbiditet, što se slaže s rezultatima nekoliko velikih randomiziranih studija provedenih na PD bolesnicima (138,139,140). U našem se istraživanju volumen ukupne dnevne diureze pokazao kao neovisna determinanta dijastoličke disfunkcije LK u PD bolesnika, što je u skladu sa istraživanjem Koningsa i Wang (200).

Nađeno je, također, da je ostatna funkcija bubrega značajno povezana s aterosklerotskim procesom vaskularnog stabla, jer se značajno razlikovala među grupama s različitim stupnjem ateroskleroze zajedničkih karotidnih arterija, kako bazalno ( $p < 0.01$ ), tako i nakon 12, odnosno 18 mjeseci ( $p < 0.01$ ) liječenja peritonejskom dijalizom. U bolesnika bez aterosklerotskih promjena CCA (AS0) nađena je značajno bolje očuvana ostatna bubrežna funkcija nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na vrijednosti prije liječenja ( $p < 0.01$ ). To je u skladu s istraživanjima Chenga i Aguiler, koji su ukazali da očuvana ostatna bubrežna funkcija sprječava gomilanje proupalnih citokina, volumno opterećenje, normalizira volumen ekstracelularne tekućine, normalizira metabolizam kalcija i fosfora, odnosno smanjuje mogućnost daljnjeg razvijanja endotelne disfunkcije, kao inicijalnog znaka aterosklerotskih promjena kod bolesnika na PD (201, 202).

Morfološko-funkcijske promjene LK mogu se pratiti određivanjem razine cirkulatornog BNP. Utvrđeno je da je razina BNP-a u plazmi signifikantno veća u bolesnika liječenih hemo i peritonejskom dijalizom, posebice u bolesnika na hemodijalizi u odnosu na bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti, kao i u bolesnika liječenih dijalizom s HLK (203). Takav nalaz upućuje na sinergističko djelovanje gubitka bubrežne funkcije i porasta razine cirkulirajućeg BNP-a u

indukciji i nastanku hipertrofije lijeve srčane klijetke. ADEMEX studija je pokazala da je razina BNP neovisni marker preživljavanja u PD populaciji (204).

U našem istraživanju ustvrdili smo da su prosječne vrijednosti BNP u plazmi bolesnika sa TBZ prije uključenja u program liječenja dijalizom značajno više u odnosu na vrijednosti nakon godinu, odnosno godinu i pol liječenja peritonejskom dijalizom ( $p < 0.001$ ). Ehokardiografska analiza pokazala je da bolesnici s HLK imaju bitno veće vrijednosti BNP u odnosu na ispitanike bez HLK, posebno u grupi s ekscentričnom HLK. Uočena je pozitivna korelacija BNP s praćenim parametrima morfologije LK, ali i parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije LK, kako na početku, tako i nakon 18 mjeseci liječenja PD.

U odnosu na ultrazvučne promjene verificirane na CCA, vrijednosti BNP su bile statistički značajno veće u grupi bolesnika s teškom aterosklerozom (AS3), u odnosu na bolesnike sa blagom/umjerenom (AS1/AS2) i grupom bez ateroskleroze na početku ispitivanja, što se može pripisati i većem volumnom opterećenju prije dijalize i posljedičnoj endotelnoj disfunkciji. Do kraja perioda praćenja nije utvrđena bitna razlika u vrijednostima BNP-a prema zastupljenosti aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama, niti je dokazana njegova prediktivna vrijednost u procjeni težine ateroskleroze kod praćenih bolesnika.

Troponin predstavlja vrlo osjetljiv i specifičan marker miocitne ozljede, odnosno nekroze, te volumnog opterećenja što predstavlja čestu komplikaciju u kroničnih bolesnika liječenih PD (205). U naših ispitanika vrijednosti troponina na početku ispitivanja bile su statistički bitno veće u odnosu na period nakon 12, odnosno 18 mjeseci dijalize. U odnosu na prisustvo hipertrofije lijeve klijetke tijekom perioda praćenja, u bolesnika s urednom LK troponin je bio u okvirima normalnih vrijednosti, za razliku od bolesnika s HLK. Vrijednosti troponina grupe s HLK statistički su se značajno razlikovale na početku i na kraju perioda praćenja ( $p < 0.001$ ). Utvrđena je pozitivna korelacija između troponina i LKMI ( $r = 0.61$ ) na

na početku liječenja dijalizom i nakon 18 mjeseci, ali i negativna korelacija s pokazateljima sistoličke ( $r = -0.594$ ) i dijastoličke ( $r = -0.626$ ) funkcije lijeve klijetke. Takvim rezultatima potvrdili smo da je troponin neovisni pozitivni čimbenik rizika HLK u PD bolesnika. To se slaže s nizom istraživanja u kojima je nađeno da je troponin neovisno udružen sa HLK i disfunkcijom LK (98, 205).

Glede dinamike promjene vrijednosti troponina u odnosu na aterosklerotski proces u PD bolesnika koje bi mogle ukazati na povezanost ovoga biljega s napredovanjem ateroskleroze, utvrdili smo da su prosječne vrijednosti troponina u serumu bolesnika s različitim stupnjem ateroskleroze na CCA značajno manje nakon 18 mjeseci liječenja PD u odnosu na bazalne vrijednosti, posebice u grupi bolesnika s teškim aterosklerotskim promjenama. Razina troponina u serumu pozitivno je korelirala s ultrazvučnim parametrima mjerenim na CCA, kako na početku, tako i na kraju perioda praćenja. U nedavnom istraživanju Caliskana i suradnika, provedenom na 37 PD bolesnika, utvrđena je da postoji pozitivna korelacija između troponina i IMT CCA, što je u skladu sa našim rezultatima. U toj je studiji nađeno da je troponin neovisan prediktor zadebljanja IMT CCA i koronarnih krvnih žila (164).

Homocistein nastaje kao produkt demetilacije metionina, toksičan je za endotel, djeluje protrombotski, te dovodi do povećanog stvaranja kolagena i smanjenog stvaranja nitričnog oksida. U populaciji na dijalizi razina homocisteina povećana je uslijed smanjenog izlučivanja putem bubrega i smanjene razine vitamina koji su kao kofaktori u serumu potrebnih za njegov metabolizam (folatna kiselina, vitamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>). Iako postoje određene kontroverzije oko uloge hiperhomocisteinemije i povećanog SŽ rizika, u FAVORIT studiji je dokazan je neprikosnoven utjecaj povećane razine homocisteina na SŽ mortalitet i morbiditet u hemodijaliznoj populaciji (206). Više od 80% bolesnika na dijalizi ima hiperhomocisteinemiju, koja je neovisan čimbenik za razvoj ateroskleroze. Povećana razina homocisteina blokira aktivnost enzima dietil-diamino-hidrolaze (DDHA) u endotelnim stanicama krvnih

žila, koji razgrađuje ADMA do L-citrulina i dimetilamina. ADMA je ključna endogena tvar koja blokira sintazu NO, a smanjeno stvaranje NO ima bitnu ulogu na početku procesa ateroskleroze (207). U našem istraživanju našli smo visoke vrijednosti ukupnog homocisteina u bolesnika u terminalnom stadiju bubrežnog zatajenja. Nakon 12 i 18 mjeseci liječenja dijalizom razina homocisteina značajno je niža, ali ipak veća od ciljnih vrijednosti. Na kraju razdoblja praćenja, razina ukupnog homocisteina bila je statistički značajno veća u bolesnika s HLK u odnosu na grupu s urednom LK ( $p < 0.001$ ). U periodu praćenja nije bilo signifikante razlike u grupama s HLK podjeljenim prema tipu hipertrofije (koncentrična i ekscentrična), niti na početku, niti na kraju ispitivanja.

Promatrajući povezanost koncentracije homocisteina u serumu i ateroskleroze karotidnih arterija utvrdili smo statistički značajno veće vrijednosti homocisteina u bolesnika s ultrazvučno verificiranim teškim stupnjem ateroskleroze u odnosu na bolesnike s blagim/umjerenim aterosklerotskim promjenama i bolesnike bez ateroskleroze na CCA. Modelom regresione analize utvrdili smo da je homocistein neovisni prediktor strukturnih promjena zida CCA, odnosno IMT CCA ( $p < 0.001$ ). Istraživanja Yilmaz-a i suradnika potvrdila su pozitivnu korelaciju homocisteina s promjerom CCA i IMT CCA. Uloga homocisteina kao neovisnog čimbenika rizika za aterosklerotske promjene CCA u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u tom radu nije utvrđena (33).

Endotelna funkcija oštećena je u bolesnika i na peritonejskoj dijalizi, i na hemodijalizi, vjerojatno zbog smanjene biorasploživosti dušičnog oksida. Rezultati ispitivanja Baylis i suradnika ukazuju da je ukupna proizvodnja NO u bolesnika na peritonejskoj dijalizi niska (89). Međutim, rezultati naše longitudinalne studije ukazuju da je prosječna vrijednost NO bila znatno viša nakon 12, odnosno 18 mjeseci liječenja dijalizom u odnosu na bazalne rezultate ( $p < 0.001$ ). Ispitanici s urednim ehokardiografskim nalazom LK imaju znatno veće vrijednosti NO na početku, ali i nakon 18 mjeseci liječenja PD. Prosječna koncentracija NO u serumu signifikantno je niža u bolesnika s ekscentričnim

tipom HLK u odnosu na ispitanike s koncentričnim tipom HLK, ukazujući na ulogu NO u preoblikovanju miokarda. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Fouda i suradnika, koji su našli da razina serumskog NO negativno korelira sa LKMI u bolesnika liječenih dijalizom (208). Regresionom analizom nađeno je da je NO statistički značajan neovisni negativni prediktor indeksa mase LK ( $p < 0.001$ ) i hipertrofije lijeve klijetke ( $p = 0.009$ ), što govori u prilog snažne povezanosti razine NO s morfološkim promjenama LK u PD bolesnika, pridajući mu funkciju "antihipertrofične" molekule. Također je utvrđeno da koncentracija NO u serumu signifikantno pozitivno korelira sa sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LK ( $p < 0.001$ ).

U bolesnika s teškom aterosklerozom prosječna vrijednost NO u serumu bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednosti u bolesnike bez i bolesnike sa blagim/umjerenim aterosklerotskim promjenama. Razina NO negativno je korelirala kako sa strukturnim, tako i s hemodinamskim ultrazvučnim parametrima zajedničkih karotidnih arterija i na početku i na kraju perioda praćenja od 18 mjeseci.

U odgovoru na mehaničke i kemijske podražaje, endotelne stanice reagiraju stvaranjem niza biološki aktivnih tvari, uključujući relaksirajući čimbenik endotela, dušični oksid, ali i vazokonstriktorski čimbenik - endotelin-1. Razina ET-1 u serumu naročito je povećana u bolesnika na dijalizi. Međutim, mehanizam i značenje tog porasta u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD) nisu u potpunosti razjašnjeni, te nema relevantnih studija koje su se bavile odnosom endotelina-1 i srčanožilnih promjena ove populacije bolesnika. Provedenim istraživanjem uočili smo da je prosječna vrijednost ET-1 nakon 18 mjeseci liječenja PD bila statistički značajno manja u odnosu na bazalne vrijednosti i vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja dijalizom ( $p < 0.01$ ). Grupa bolesnika s HLK imala je značajno veće prosječne vrijednosti ET-1 u serumu u odnosu na bolesnike bez HLK ( $p < 0.001$ ). Također, uočena je statistički značajno veća prosječna vrijednost ET-1 u serumu u bolesnika s ekscentričnim tipom HLK u odnosu na bolesnike s koncentričnim

tipom hipertrofije LK ( $p < 0.05$ ). Signifikantna pozitivna korelacija ET-1 s morfološkim parametrima lijeve klijetke nađena je i bazalno i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, dok je značajna negativna korelacija parametara sistoličke i dijastoličke disfunkcije LK sa koncentracijom ET-1 u serumu zabilježena tijekom cijelog perioda praćenja. Demuth i suradnici su utvrdili da su vrijednosti ET-1 u serumu hemodijaliznih bolesnika znatno veće u odnosu na zdrave ispitanike (25), uz signifikantnu pozitivnu korelaciju između HLK i ET-1 u serumu, ali bez značajne povezanosti s funkcionalnim parametrima LK. Nasuprot tome, našim istraživanjem utvrdili smo da endotelin-1 predstavlja neovisni negativni prediktor sistoličke funkcije, jer sa povećanjem razine endotelina-1 u serumu dolazi do smanjenja ejekcijske frakcije i frakcijskog skraćivanja LK u bolesnika liječenih PD ( $p = 0.007$ ).

Ispitujući potencijalnu ulogu serumskog endotelina-1 u remodeliranju krvnih žila bolesnika na peritonejskoj dijalizi, utvrdili smo da je serumska vrijednost ET1 u bazalnom mjerenju bila statistički značajno veća u bolesnika s teškom aterosklerozom u odnosu na bolesnike bez i bolesnike sa blagim/umjerenim aterosklerotskim promjenama. Takav odnos prati se i nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom. Endotelin-1 u serumu pozitivno je korelirao sa strukturnim i hemodinamskim parametrima CCA na startu i na kraju perioda praćenja. U modelu logističke regresione analize utvrdili smo da je ET1 neovisni pozitivni prediktor zadebljanja intime medije na CCA. Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da koncentracija ET-1 u serumu predstavlja jedan od bitnih čimbenika koji je usko povezan sa napredovanjem ateroskleroze u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, te da bi ET-1 mogao biti biomarker ateroskleroze karotidnih arterija. ET-1 ima važnu ulogu u održavanju krvnog tlaka i nastanku krutosti arterija, što opet pridonosi razvoju oksidacijskog stresa i vaskularne upale, a dugoročno i do preoblikovanja arterija.

Transportne karakteristike potrbušnice najvažnije su determinante optimalne PD. Učinkovitost peritonejske dijalize ispituje se pomoću PET testa (engl. peritoneal



equilibration test), odnosno testa peritonejskog uravnoteženja, mada je van Biesen u svome istraživanju ustvrdio da PDC test (personalizirani dijalizni kapacitet) daje više informacija o obilježjima peritonejske membrane, osobito u prisustvu aktualne upale i brzog transportnog statusa (209). Procjenom adekvatnosti peritonejske dijalize u prvih šest mjeseci liječenja utvrdili smo da je zadovoljavajuću dijalizu ( $Kt/V_{uree} > 2.0$ ) imalo 50% bolesnika.  $Kt/V_{uree}$  u rasponu od 1.7-2.0 imalo je 42% bolesnika, dok je neadekvatnu dijalizu, procjenjenu kroz tjedni  $Kt/V_{uree}$ , imalo 8% bolesnika. Obzirom da anuričnih ispitanika nije bilo, ovakva distribucija bolesnika bi se mogla objasniti visokom zastupljenosti malnutricije, koja se prije svega očituje hipoalbuminemijom, relativno visokom zastupljenosti dijabetičnih bolesnika, te smanjenim intenzitetom katabolizma proteina (PCR) pri bazalnom ispitivanju. Nakon 18 mjeseci u samo 2% ispitanika liječenje dijalizom bilo je neodgovarajuće, dok je 60% ispitanika imalo odličnu, a 38% djelomično dobru adekvatnost dijalize. Takvi rezultati bi mogli biti razlog, između ostalog, i individualiziranog, prilagodljivog i fleksibilnog načina propisivanja dijalize. U PD bolesnika s urednom LK nije bilo neadekvatne dijalize promatrano kroz parameter  $Kt/V_{uree}$ . U grupi ispitanika sa HLK, 10.3% bolesnika imalo je  $Kt/V < 1.7$ , dok je najveća zastupljenost bila u rasponu  $Kt/V$  1.7-2.0. Nakon 18 mjeseci  $Kt/V > 2.0$  imalo je 95% bolesnika bez HLK, dok je u grupi sa HLK 36.7% bolesnika imalo  $Kt/V > 2.0$ , a 60% 1.7-2.0.

Također je uočena značajna razlika u distribuciji bolesnika s i bez HLK prema rezultatima PET testa, kojima smo procjenjivali transportne karakteristike potrbušnice. Prvih šest mjeseci liječenja CAPD 100% bolesnika bez HLK imalo je umjereno niske transportne karakteristike potrbušnice, dok je 41% bolesnika s HLK imalo umjereno visoka ili visoka transportna obilježja potrbušnice. Sličan nalaz utvrđen je i nakon 18 mjeseci liječenja CAPD, kada je 46.7% bolesnika s HLK imalo umjereno visoke ili visoke transportne karakteristike potrbušnice. Značajno veći broj bolesnika s koncentričnim tipom HLK imalo je umjereno niske transportne karakteristike potrbušnice, kako bazalno (87.5%), tako i 18 mjeseci nakon započinjanja liječenja CAPD (73.7%), dok je ekscentrični tip HLK

posebice bio zastupljen u grupi bolesnika s umjereno visokim i visokim transportnim karakteristikama potrbušnice. Naši rezultati upućuju na očitu povezanost između preoblikovanja srca i parametara PD. Bolesnici s teškim aterosklerotskim promjenama su u najvećem broju imali Kt/V uree u rasponu 1.7-2.0, što čini granično zadovoljavajuću adekvatnost dijalize, dok su transportne karakteristike potrbušnice podjednako bile u rasponu umjereno visokih i visokih transportera. U svojoj petogodišnjoj longitudinalnoj prospektivnoj studiji Mou je našao da bolesnici sa SŽ oboljenjem imaju slabiju adekvatnost dijalize i svrstavaju se u prosječno visoke, odnosno visoke transportere, dok bolesnici bez SŽ oboljenja imaju adekvatnu dijalizu i prosječno niske transportne karakteristike potrbušnice (209). Međutim, u navedenoj studiji nije nađena statistički značajna povezanost HLK i IMT na karotidnim arterijama s pokazateljima liječenja peritonejskom dijalizom.

Obzirom na ulogu volumnog opterećenja, deficita ultrafiltracije i proteinskog gubitka putem dijaliznog efluenta, rezultati koji smo dobili ukazuju da visoki transporteri imaju veoma visoku prevalenciju hipertrofije lijeve klijetke uvjetovane djelovanjem niza čimbenika, bez neovisnog uticaja samih transportnih karakteristika potrbušnice. Slične rezultate objavio je i Huang 2013. godine u studiji dvogodišnjeg praćenja odnosa parametara PD i funkcije LK, ustvrdivši da su bolesnici bez disfunkcije LK imali znatno bolje parametre dijalize tijekom perioda praćenja, dok su bolesnici sa oslabljenom funkcijom lijeve klijetke imali Kt/V manji od 2.0 i pripadali grupi s prosječno visokim transportnim karakteristikama potrbušnice (210).

Nemogućnost postizanja potpune regresije srčanožilnog preoblikovanja dijalizom i lijekovima, bez obzira na postignuto djelomičnog modificiranje djelovanja dosad ispitivanih tradicionalnih i netradicionalnih čimbenika rizika, upućuje na patogenetsku ulogu dodatnih, nedovoljno ispitanih čimbenika. Pitanje idealnog prognostičkog biomarkera i dalje ostaje otvoreno. Utjecaj novih, još uvijek hipotetskih čimbenika rizika SŽ oboljenja na srčanožilni sustav, kao što su fetuin A, FGF23, E-selektin, osteoproteogerin, hepatocitni čimbenik rasta,

ICAM1/VCAM1, IL-18, mijeloperoksidaza, pentraxin 3, TNF, i niza drugih čimbenika prepoznatih u eksperimentalnim istraživanjima, ostaje predmet daljnjih istraživanja s naglašenom potrebom za ispitivanjem sveobuhvatnog multifaktorijskog učinka na SŽ sustav u PD bolesnika.

## 8. ZAKLJUČCI

- Prije početka liječenja dijalizom hipertrofija lijeve srčane klijetke zastupljena je u visokom postotku (78%) u ispitivanih bolesnika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega. Nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom postotak bolesnika s HLK je i dalje visok (60%) ali statistički značajno manji ( $p=0.004$ ) u odnosu na postotak prije početka liječenja što daje temelj za zaključak da u nekih bolesnika peritonejska dijaliza dovodi do regresije HLK.
- Koncentrični tip hipertrofije LK češće je prisutan (61.5%) od ekscentričnog tipa (38,5%) te nema statistički značajne razlike u postotku koncentrične odnosno ekscentrične hipertrofije prije početka dijalize u odnosu na nalaz nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom, iz čega proizlazi zaključak da taj tip dijalize dovodi do regresije oba tipa HLK bez značajnije većeg utjecaja na pojedini tip.
- Najčešći funkcionalni poremećaj lijeve klijetke u bolesnika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega je miješana sistoličko-dijastolička disfunkcija (20%), prije kao i nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom (20%).
- Vaskularno preoblikovanje zajedničkih karotidnih arterija je vrlo čest nalaz u bolesnika prije liječenja dijalizom, ali i nakon 18-mjesečnog perioda liječenja peritonejskom dijalizom. Najteži stupanj aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama (AS3) bio je zastupljen u 44% uremičnih bolesnika prije početka liječenja dijalizom dok je nakon 18 mjeseci PD liječenja samo 26% ispitanika imalo teške aterosklerotske promjene na CCA.
- Visoka zastupljenost HLK (78%) i uznapredovalih aterosklerotskih promjena na karotidama (AS3 44%) na početku liječenja dijalizom ukazuje da ovi procesi počinju u ranijim stadijima kronične bubrežne bolesti.
- Skupina ispitanika bez verificiranih aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama je na kraju perioda praćenja imala značajno manje vrijednosti

indeksa mase LK u odnosu na bazalne vrijednosti, za razliku od skupina sa blagim/umjerenim (AS1/AS2) i teškim oblikom ateroskleroze (AS3). Najveći stupanj hipertrofije LK, kao i značajnu redukciju sistoličke i dijastoličke funkcije LK imali su bolesnici s teškim aterosklerotskim promjenama na CCA što bi moglo ukazivati na iste patogenetske mehanizme koji dovode do srčanožilnih promjena.

- Kalcifikati srčanih zalistaka su čest nalaz u bolesnika sa terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije, što daje temelj za pretpostavku da valvularne kalcifikacije nisu samo degenerativni procesi, već i posljedica aktivne inflamacije i djelovanja uremične sredine. Na početku liječenja peritonejskom dijalizom jedna trećina ispitanika imala je kalcifikacije mitralnog zaliska (30%), dok je nakon 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom signifikantno manje ispitanika imalo kalcifikacije na mitralnim zaliscima (22%).
- Razina NO u serumu bolesnika na peritonejskoj dijalizi je značajno porasla tijekom 18 mjeseci praćenja, dok je razina ET-1 u serumu u istom observacionom periodu signifikantno pala.
- Rezultati istraživanja ukazuju da su nakon 18 mjeseci liječenja dijalizom neovisni čimbenici rizika razvoja hipertrofije lijeve klijetke sa signifikantnom pozitivnom udruženošću: lipoproteini male gustoće, troponin i C reaktivni protein. Snažnu predikciju i inverzni odnos sa HLK su pokazali ostatna bubrežna funkcija, 24h proteinurija i dušični oksid, koji poprima značaj "antihipertrofične" molekule u procesu preoblikovanja lijeve srčane klijetke.
- Neovisni prediktori pojave sistoličke disfunkcije lijeve klijetke su kolesterol, lipoprotein(a) i endotelin-1. Oštećenje sistoličke funkcije LK je značajno inverzno povezano s porastom razine endotelina-1 i Lp(a) u serumu.
- Šećerna bolest, ostatna diureza i anemija su neovisni predskazivači dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke. Djelomični oporavak dijastoličke funkcije, uz redukciju indeksa mase lijeve klijetke, povezan je sa porastom razine dušičnog oksida.

- Zadebljanje intime-medije karotidnih arterija predstavlja najlakše mjerljivi i najčešće korišteni pokazatelj vaskularnog preoblikovanja. Neovisni prediktori debljine IMT CCA u PD bolesnika su ukupni homocistein, CRP, lipoprotein male gustoće, Lp(a), produkt CaxP, endotelin-1 i proteinurija.
- Značajnu prisutnost biljega upale i malnutricije, uz aterosklerotske promjene na CCA potvrđuje prisutnost MIA sindroma u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom.
- Teški oblik ateroskleroze karotidnih arterija je u PD bolesnika udružen sa povećanom koncentracijom ET-1, CRP-a i B-tipa natriuretskog peptide u serumu bolesnika, ukazujući na djelovanje vazoaktivnih molekula i inflamacije na vaskularno preoblikovanje.
- Prisutnost značajnih morfološko-funkcionalnih promjena lijeve srčane klijetke u bolesnika sa teškom karotidnom aterosklerozom sugerira da promjene na karotidnim arterijama mogu biti indirektan pokazatelj težine ateroskleroze koronarnih krvnih žila, te rizika srčanožilnoga morbiditeta i mortaliteta.
- Zadovoljavajuća adekvatnost dijalize i transportne karakteristike potrbušnice, te smanjen gubitak proteina dijaliznim efluentom imaju veliki utjecaj na regresiju srčanožilnih promjena u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, uz neosporan i neovisan utjecaj ostatne bubrežne funkcije i veličine proteinurije, kao neovisnih determinanti hipertrofije lijeve klijetke.
- Značajno prisustvo kadijalnih i vaskularnih promjena u stadiju terminalnog oštećenja funkcije bubrega naglašava značenje prepoznavanja i korekcije poremećaja srčanožilnoga sustava i njihovih čimbenika rizika još u ranim stadijima kronične bubrežne insuficijencije.
- Pravilni odabir ciljane farmakološke intervencije, uz korištenje biokompatibilnih dijaliznih otopina, održavanje zadovoljavajuće adekvatnosti dijalize i transportnih karakteristika potrbušnice, te smanjen gubitak proteina dijaliznim efluentom mogu imati značajnog utjecaja na regresiju srčanožilnih promjena u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, prvenstveno hipertrofije lijeve klijetke i aterosklerotskih promjena na vaskularnom sustavu.

## 9. SAŽETAK

Bolesti srčanožilnoga sustava su vodeći uzrok smrtnosti u bolesnika u terminalnom bubrežnom zatajenju (TBZ). Svrha rada bila je ispitati morfološke i funkcijske značajke lijeve srčane klijetke i karotidnih arterija (CCA) u bolesnika s TBZ prije uključanja u program liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom te nakon 18 mjeseci liječenja kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom, sa ciljem evaluiranja doprinosa tradicionalnih čimbenika srčanožilnog rizika, čimbenika rizika vezanih za uremiju kao i čimbenika rizika specifičnih za peritonejsku dijalizu na zapažene značajke lijeve srčane klijetke i karotidnih arterija.

U prospektivnom, longitudinalnom istraživanju obuhvaćeno je 50 bolesnika tretiranih CAPD-om, svaki praćen kroz jednoipolgodišnji period od momenta uključivanja na dijalizni tretman, sa laboratorijskom i ehokardiografskom evaluacijom, te ehosonografijom CCA bazalno i nakon 18 mjeseci dijaliznog tretmana.

Hipertrofija lijeve srčane klijetke je zastupljena kod bolesnika sa krajnjom bubrežnom slabošću prije početka dijaliznog tretmana u 78% ispitanika, a nakon 18 mjeseci obavljanja tretmana peritonejskom dijalizom 60%. Aterosklerotske promjene na karotidnim arterijama u bolesnika prije početka dijalizne terapije su zabilježene u 44%, a nakon 18 mjeseci PD tretmana kod 26% ispitanika. Utvrđeno je da su neovisni čimbenici rizika razvoja hipertrofije lijeve klijetke nakon 18 mjeseci dijaliznog liječenja sa signifikantnom pozitivnom udruženošću lipoproteini male gustoće, troponin i C reaktivni protein, dok je inverzni odnos sa HLK pokazala ostatna bubrežna funkcija, 24h proteinurija i dušični oksid. Razina NO u serumu bolesnika je značajno porasla tijekom 18 mjeseci praćenja ( $p < 0.001$ ), dok je razina ET-1 u serumu u istom periodu signifikantno pala ( $p < 0.001$ ). Neovisni prediktori debljine intime medije (IMT CCA) kod PD bolesnika su bili homocistein, C-reaktivni protein, lipoprotein male gustoće, lipoprotein(a), produkt CaxP, endotelin-1 i proteinurija. Teški oblik ateroskleroze karotidnih arterija u CAPD bolesnika je udružen sa povećanom koncentracijom ET-1, CRP-a i B-tipa natriuretskog peptida. Bolesnici sa hipertrofijom lijeve klijetke i aterosklerotskim promjenama na karotidnim arterijama su imali slabiju adekvatnost dijalize, dok su transportna obilježja potrbušnice u najvećem broju bila u rangu umjereno visokih i visokih transportera.

Prisutnost srčanožilnog preoblikovanja u TBZ naglašava značaj identificiranja i modificiranja srčanožilnih čimbenika rizika, prisutnih u visokom postotku kod bolesnika u TBZ, kao i tijekom dijalizne terapije. Vrlo velika učestalost HLK i aterosklerotskih promjena na krvnim žilama u bolesnika s TBZ te dinamika njihovih promjena tijekom liječenja peritonejskom dijalizom, naglašavaju značenje njihovog pravovremenog prepoznavanja i potrebu modificiranja onih tradicionalnih čimbenika srčanožilnog rizika, čimbenika vezanih za uremiju, kao i za peritonejsku dijalizu, koji se mogu mijenjati sa ciljem smanjenja ukupnog srčanožilnog pobola i smrtnosti u bolesnika s TBZ.



## **10. SUMMARY**

### **Risk Factors for Cardiovascular Disease in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis**

**Damir Rebić**

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with end stage renal disease (ESRD). The aim of study was to evaluate left ventricular and carotid arteries (CCA) abnormalities in patients with ESRD at baseline and 18 months after starting the peritoneal dialysis (PD) treatment in order to investigate the contribution of traditional cardiovascular risk factors as well as uremia-related factors and risk factors specific for peritoneal dialysis.

Fifty PD patients were included in prospective longitudinal study, with laboratory, echocardiography and CCA ultrasound parameters evaluation at the start of peritoneal dialysis and after the follow-up period of 18 months.

Left ventricular hypertrophy (LVH) was present at baseline in 78 %, and after 18 months in 60% PD patients. Atherosclerosis in the CCA was observed in 44% at baseline and after 18 months of PD treatment in 26 % patients. It was confirmed that low-density lipoproteins (LDL), troponin and C reactive protein (CRP) were independent risk factors for the development of LVH. Residual renal function, proteinuria, and nitric oxide (NO) were inversly related with LVH. The level of NO in serum was significantly increased during the 18 months of follow-up ( $p < 0.001$ ), while the level of endothelin-1 (ET-1) in the same period fell significantly ( $p < 0.001$ ). Independent predictors of intima media thickness CCA in PD patients were homocystein, CRP, LDL, lipoprotein (a), product CaxP, ET-1 and proteinuria. Patients with LVH and atherosclerotic changes in the CCA had a lower dialysis adequacy, while the transport characteristics of the peritoneum in most patients were in the range of high-average and high transporters.

The presence of cardiovascular remodeling in ESRD highlights the importance of identifying and correcting changes in cardiovascular risk factors present in ESRD, as well as during the renal replacement therapy.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Bauml MA, Underwood DA. Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(6): 381-387.
2. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone C. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *JNephrol*. 2011; 24(01):1-10.
3. London GN. Cardiovascular disease in chronic renal failure:pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003; 16:85-94.
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease:effects on the cardiovascular system. *Circulation*.2007;116:85-97.
5. Stewart GA, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, Staurt R, i sur. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2005; 67(1):217-26.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351(13):1296-1305.
7. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, i sur., Creed Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1508-1515.
8. Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP. Peritoneal dialysis: A clinical update congestive heart failure and PD. *Contrib Nephrol*. 2006; 150:129-134.
9. Larsen T, Narala K, McCullough AP. Type 4 Cardiorenal Syndrome: Myocardial Dysfunction, Fibrosis, and Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease.*J Clinic Experiment Cardiol* 2012; (3):186-190.
10. Foley NR, Bryan M, Curtis MB, Randell WE, Parfrey SP. Left Ventricular Hypertrophy in New Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease. *CJASN*. 2010; 5(5):805-813.
11. Cottone S, Mule G, Guarneri M, Palermo A, Lorito MC, Riccobene R, i sur. Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:497-503.
12. Nardi E, Cottone S, Mule G, Palermo A, Cusimano P, Cerasola G. Influence of chronic renal insufficiency on left ventricular diastolic function in hypertensives without left ventricular hypertrophy. *J Nephrol*. 2007; 20:320-328.
13. Nardi E, Palermo A, Mule G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2009; 27:633-641.
14. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;76:S140-147.
15. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003;16(2):101-105.
16. McMahon LP. Hemodynamic cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: what are the effects of intervention? *Semin Dial*. 2003;16(2):128-139.
17. Roselló A, Torregrosa I, Solís M.A, Muñoz S, Pascual B, García R, i sur. Study of diastolic function in peritoneal dialysis patients. Comparison between Pulsed Doppler and Tissular Doppler. *Nefrologia*. 2007; 27(2):482-88.

18. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002; 40:41-46.
19. Paoletti E, Cassottana P, Cannella G. Prevalence of left ventricular hypertrophy: some alternate thoughts. In reply. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46:1148-1149.
20. Li H, Wang S. Organic Nitrates Favor Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients on Chronic Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(1):1069-1079.
21. Sood MM, Pauly PR, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 4:199-205.
22. Noordzij M, Korevaar CJ, Bos JW, Boeschoten WE, Dekker WF, Bossuyt M, i sur. for the NECOSAD Study Group. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:2513-2520.
23. Ebinç FA, Ebina H, Derici U. The relationship between adiponectin levels and proinflammatory cytokines and left ventricular mass in dialysis patients. *J Nephrol*. 2009; 22:216-223.
24. Wang AY. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: Beyond Framingham. *Medical Diary*. 2008; 4:17-19.
25. Demuth K, Blacher J, Guerin PA, Benoit OM, Moatti N, Safar EM, i sur. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 375-383.
26. Kao WT, Pan Ch, Chueh SN, Hsiao HL, Huang JW, Hung KY, i sur. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis (PD) patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2012; (2):89.
27. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM . Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000; 76:S140-147.
28. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Cheng MF, Huang JJ. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology(Carlton)*. 2007;12:591-597.
29. Lopez B, Gonzalez A, Lsarte JJ. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens*. 2005; 23:625-632.
30. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JASN*. 2008; 19(2):213-216.
31. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 71:438-441.
32. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Relationship between renal function, aortic stiffness and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2009; 73: 1740-1745.
33. Yilmaz FM, Akay H, Duranay M, Yilmaz G, Oztekin PS, Koşar U, i sur. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Biochem*. 2007; 40(18):1361-1366.
34. Laurent SJ, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, i sur. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart*. 2006; 27(21):2588-2605.
35. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O, i sur. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial

- stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(1):36-43.
36. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci.* 2005; 109:143-159.
  37. Bekpinar S, Ünlüçerçi Y, Genç G, Türkmen A. Cardiovascular Risk Assessment and Homocysteine and Leptin Levels in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *Adv Perit Dial.* 2005; 21:80-84.
  38. Riccioni G, Mancini B, Di Olio E, Bucciarelli B, D'Orazio B. Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12:183-190.
  39. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5:41-48.
  40. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(2):51-62.
  41. O'Neill C: The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007; 72:792-796.
  42. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14:525-531.
  43. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:707-714.
  44. London MG. Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Nephrologia.* 2005; 25(2):91-95.
  45. Sidhu SM, Dellsperger CK. Cardiovascular problems in dialysis patients: Impact on survival. *Adv Perit Dial.* 2010; 26:48-51.
  46. Gunal AI, Ilkay E, Kirciman E, Karaca I, Dogukan A, Celiker H. Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in long-term CAPD and haemodialysis patients: a cross-sectional study. *Perit Dial Int.* 2003; 23(6):563-567.
  47. Jang JS, Kwon SK, Kim HY. Comparison of blood pressure control and left ventricular hypertrophy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis (APD). *Electrolyte Blood Press.* 2011; 9:16-22.
  48. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 463-466.
  49. Stompor T, Krasniak A, Sulowicz W, Kieć DA, Janda K, Wojcik K, i sur. Changes in common arotid artery intima-media thickness over 1-year in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (2):404-412.
  50. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, i sur. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet.* 2009; 373:1009–1015.
  51. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cenderogio M, Draibe AS, Cuppari L, i sur. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:2464-2471.
  52. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Griffith JL, Stark PC, MacLeod BD, i sur. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1307-1315.

- 52(a). Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, i sur. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(4):1476-85.
53. Muntner P, He J, Hamm L. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:745-753.
54. Goldsmith DJ, Covic AC. Meta-analysis of the effects of treating blood pressure on cardiovascular outcomes of dialysis patients. *Hypertension.* 2009; 54:e6.
55. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condo S, i sur. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(11):3262-3267.
56. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int.* 2004; 66(6):2293-2299.
57. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens AL, Kusek WJ, i sur. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007; 53:766-772.
58. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(1):77-80.
59. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective. *Kidney Int.* 2006; 70(1):26-33.
60. Krediet, RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:451-460.
61. Dikow R, Adamczak M, Henriquez DE, Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002; 61(S80):5-10.
62. de Mutsert R. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:967-974.
63. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, i sur. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave ii Study. *Kidney Int.* 2004; 65:597-605.
64. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol.* 2009; 163:124-131.
65. Lewington S, Whitlock G, Clarke R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370:1829-1839.
66. Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2009; 19:73-77.
67. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1246-1261.
68. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, Ooi EM, Berrett PH, Chan DC, i sur. Chronic kidney disease delays VLDL apoB-100 particle catabolism: potential role of apo C-III. *J Lipid Res.* 2009; 50:2524-2531.
69. Charlesworth JA, Kriketos AD, Jones JE, Erlich JH, Campbell LV, Peake PW. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease. *Metabolism.* 2005; 54:821-828.

70. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, i sur. Dyslipidemia in peritoneal dialysis--relation to dialytic variables. *Perit Dial Int.* 2000; 20:306-314.
71. Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Naakyama M, i sur. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 2007; 27:409-415.
72. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, Konig P, Auinger M, i sur. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int.* 2003; 84:S113-116.
- 72a. Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2009;19:73-77
73. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, Konig P, Kraatz G, i sur. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:105-115.
74. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006; 3:144-153.
75. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis.* 2000; 153:263-272.
76. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, i sur. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005; 293:1737-1745.
77. Anavekar NS, Solomon SD, McMurray JJ, Maggioni A, Rouelau JL, Califf R, i sur. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351:1285-1295.
78. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, i sur. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:1871-1879.
79. Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbeli SM, i sur. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:814-821.
80. Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, i sur. Role of nitric oxide producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:741-749.
81. Choi HY, Lee JE, Han SH, Yoo TH, Kim BS, Park HC, i sur. Association of inflammation and protein-energy wasting with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1266-1271.
82. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:186-202.
83. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1603-1610.
84. Richard E. Klabunde. *Cardiovascular Physiology Concepts*, 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2011.
85. Bavlis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(4):209-220.
86. Schmidt JR, Yokota S, Tracy ST, Michael I, Sorkin IM, Baylis C. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am J Physiol.* 1999; 276(5):794-797.

87. Levin A, Rigatto C, Brendan B, Madore F, Muirhead N, Holmes D, i sur. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol.* 2013;14:121. doi:10.1186/1471-2369-14-121.
88. Jacobi J, Tsao SP. Asymmetrical Dimethylarginine in Renal Disease: Limits of Variation or Variation Limits? *Am J Nephrol.* 2008; 28(2):224-237.
89. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *AJP - Renal Physiol.* 2008; 294(1):F1-F9.
90. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L, Metaxaki P, Sideris V, Vlassopoulos D. Inflammation and oxidative stress in end stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2009; 32(12):872-882.
91. Brunini TM, Mendes-Ribeiro AC, Ellory JC, Mann GE. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: A role for L-arginine supplementation in vascular protection? *Cardiovasc Res.* 2007; 73(2):359-367.
92. Masaki T. Historical review: endothelin. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25:219-224.
93. Bohm F, Ahlborg G, Pernow J. Endothelin-1 inhibits endothelium dependent vasodilatation in the human forearm: reversal by ETA receptor blockade in patients with atherosclerosis. *Clin Sci (Lond).* 2002; 102:321-327.
94. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106:2941-2945.
95. Havekes B, van Manen JG, Krediet RT, Boeschoten EW, Vanderbroucke JP, Dekker FW, for the NECOSAD Study Group. Serum troponin T concentration as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47:823-829.
96. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, i sur. Troponin T, left ventricular mass and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006; 70:444-452.
97. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Goggins W, Yu CM, i sur. Prognostic Value of Cardiac Troponin T Is Independent of Inflammation, Residual Renal Function, and Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Peritoneal Dialysis Patients. *Clin Chem.* 2007; 53(5):882-889.
98. Duman D, Tokay S, Toprak A, Duman D, Oktay A, Ozener IC. Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:962-967.
99. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, i sur. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55:1899-1911.
100. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:2957-2964.
101. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:2134-2140.
102. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:391-398.
103. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-II Study Group.

- Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009; 19:127-135.
104. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7:196-207.
  105. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, i sur. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48:752-760.
  106. Ignace S, Fouque D, Arkouche W, Steghens JP, Guebre-Egziabher F. Preserved residual renal function is associated with lower oxidative stress in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:1685-1689.
  107. Boudouris G, Verginadis II, Simos YS, Zouridakis A, Ragos V, Karkabounas SC, i sur. Oxidative stress in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and the significant role of vitamin C and E supplementation. *Int Urol Nephrol.* 2012; 21:212-216.
  108. Drüeke TB, Massy ZA. Beta 2 microglobulin. *Semin Dial.* 2009; 22 (4):378-380.
  109. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng XY, i sur. Beta 2 microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation.* 2009; 116(12):1396-1403.
  110. Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, Tajiri E, Mori M, Kitazaki K, i sur. Serum Beta 2 microglobulin concentration as a novel marker to distinguish levels of risk in acute heart failure patients. *J Cardiol.* 2010; 55(1):99-107.
  111. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, i sur. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:159-168.
  112. Wang AY, Woo J, Sea MM, Law MC, Lui SF, Li PK. Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications? *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:712-720.
  113. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2004; 65:1790-1794.
  114. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 63:1296-1301.
  115. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, i sur. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2005; 165:327-332.
  116. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1731-1740.
  117. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, i sur. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1676-1685.
  118. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, i sur. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004; 113:561-568.



119. Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16:261-268.
120. Nemcsik J, Kiss I, Tisler A. Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2012; 1(1):25-34.
121. Wang AY. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1631-1638.
122. Suliman ME, Bárán YP, Kalantar-Zadeh K, Lindholm B, Stenvinkel P. Homocysteine in uraemia-a puzzling and conflicting story. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:16-21.
123. Suliman M, Stenvinkel P, Qureshi AR, Kalantar-Zadeh K, Bárány P, Heimbürger O, i sur. The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:209-217.
124. Heinz J, Kropf S, Domröse U, Westphal S, Borucki K, Luley C, i sur. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in endstage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010; 30:1432-1438.
125. Toshio O, Taro M, Nobuyuki T, Michiva O, Hiroshi O. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(29):355-361.
126. Lopez EG, Carrero JJ, Suliman EM, Lindholm B, Stenvinkel P. Risk factors for cardiovascular disease in patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007; 27(S):205-209.
127. Fortes PC, de Moraes TP, Mendes JG, Stinghen AE, Ribeiro SC, Pecoits-Filho R. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009; 29:S145-148.
128. Rašić S, Kulenović I, Zulić I, Haračić A, Čengić M, Unčanin S, i sur. The effect of erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Bosn J Basic Med Sci.* 2003; 3(4):11-15.
129. Singh AK. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:2-6.
130. Pecoits-Filho R. Managing a Peritoneal Dialysis Patient with High Risk for Cardiovascular Disease. *Nephron Clin Pract.* 2010; 116:283-288.
131. Balafa O, Krediet RT. Peritoneal dialysis and cardiovascular disease. *Minerva Urol Nefrol.* 2012; 64(3):153-162.
132. Prinsen BA. Broad-based metabolic approach to study vLDL apoB-100 metabolism in patients with ESRD and patients with ESRD and patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004; 65:1064-1075.
133. Himmele R, Savin DA, Diaz-Buxo DA. GDPs and AGEs: Impact on cardiovascular toxicity in dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2011; 27:22-26.
134. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, i sur. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004; 66:408-418.
135. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, i sur. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int.* 2005; 25:248-255.
136. Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:711-720.

137. Cancarini GC, Brunori G, Camerini I. Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and haemodialysis. *Perit Dial Int.* 2002; 6:77-79.
- 137a. Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT. Netherlands Ultrafiltration Failure Study Group. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit. Dial. Int.* 2004; 24: 562–570
138. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:2158-2162.
139. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, i sur. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:1307-1320.
140. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:1293-1302.
141. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients *Kidney Int.* 2002; 62: 639–647.
142. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of nflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int.* 2005; 67:2330–2337.
143. Rutten JH, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT, Boomsma F, van den Meiracker AH. B-type natriuretic peptide and amino-terminal atrial natriuretic peptide predict survival in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2006; 26:598-602.
144. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, i sur. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:321–330.
145. Krediet RT. Dry body weight: water and sodium removal targets in PD. *Contrib Nephrol.* 2006; 150:104-110.
146. Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, Jaberm BL, Tighiouart H, Freeman RL. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int.* 2004; 65:1449-1460.
- 146a. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6-174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 616 -622
147. Akcay A, Ozdemir FN, Sezer S, Micozkadioglu H, Arat Z, Atac FB, i sur. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with hypercalcemia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25(3):S52 -S55.
148. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation-a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med.* 2007; 261:488-499.
149. Devereux R, Alonso D, Lutas E, Gottlieb G, CompoE, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
150. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613–618.

151. Szeto CC, Chow KM, Woo KS, Chook P, Kwan HC, Leung BC i sur. Carotid Intima Media Thickness Predicts Cardiovascular Diseases in Chinese Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *JASN*. 2007; 18(6):1966-1972.
152. Coll B, Betriu A, Alonso MM, Borràs M, Craver L, Amoedo ML, i sur. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9):3017-3025.
153. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, i sur. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:770-774.
154. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, i sur. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23:75-80.
155. Guidelines from the British Hypertension Society. *BMJ* 2004; 328:593.
156. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):2-9.
157. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, i sur. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009; 302:1782-1789.
158. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int*. 1996; 49: 1428-1434.
159. Roselló A, Torregrosa I, Solís MA, Muñoz J, Pascual B, García R, i sur. Study of diastolic function in peritoneal dialysis patients. Comparison between Pulsed Doppler and Tissular Doppler. *Nefrologia*. 2007; 27(4):482-487.
160. Wang AY. Vascular and other tissue calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2009; 29(2):S9-S14.
161. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32:570-574.
162. Benedetto AF, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic Value of Ultrasonographic Measurement of Carotid Intima Media Thickness in Dialysis Patients. *JASN* 2001; 12(11):2458-2464.
163. Benedetto AF, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *JASN*. 2008;19(4):757-763.
164. Caliskan Y, Ozkok A, Akagun T, Alpay N, Guz G, Polat N, i sur. Cardiac Biomarkers and Noninvasive Predictors of Atherosclerosis in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35:340-348.
165. Mutluay R, Degertekin CK, Poyraz F, Yilmaz MI, Yucel C, Turfan M, i sur. Dialysis type may predict carotid intima media thickness and plaque presence in end-stage renal disease patients. *Adv Ther*. 2012; 29(4):370-382.
166. Wang AY. Vascular and valvular calcification in chronic peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol*. 2011;2011:198045. doi: 10.4061/2011/198045.
167. Chiu YW, Mehrotra R. Can we reduce the cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients? *Indian J Nephrol*. 2010; 20:59-67.
168. United States Renal Data System. US Department of Public Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, 2009.

169. Foley NR, Charles A Herzog AC, Collins JA. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 Study. *Kidney Int.* 2003; 63:1462-1467.
170. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redan J, Zanchetti A, Bohm M, i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31(10):1925-38.
171. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sena A, Kutlay S, Erturk S, i sur. Effect of fluid and sodium removal on mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001; 60:767-776.
172. Goldfarb-Rumyantzev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK. The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1693-1701.
173. Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, Rogers C, Nitsch D, Ansell D, i sur. Blood pressure and mortality risk on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53:70-78.
174. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:S1-153.
175. Tonbul Z, Altintepe L, Sözlü C, Yeksan M, Yıldız A, Türk S. Ambulatory blood pressure monitoring in haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *J Hum Hypertens.* 2002; 16(8):585-589.
176. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Ulger H, Yykymaz A, Dusunsel R, i sur. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(8):2511-2518.
177. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, i sur. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370:1829-1839.
178. Longenecker CJ, Coresh J, Powe RN, Levey SA, Fink EN, Martin A, i sur. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *JASN.* 2002; 13 (7):1918-1927.
179. Prichard SS. Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *JASN.* 2003; 14(4):315-320.
180. Ikee R, Hamasaki Y, Oka M, Maesato K, Mano T, Moriya H, i sur. High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular mass index in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28(6):611-616.
181. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int.* 2006; 26:523-539.
182. Cengiz K, Dolu D. Comparison of atherosclerosis and atherosclerotic risk factors in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Dial Transplant* 2007; 36:205-216.
183. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1453-1464.
184. Aoki J, Hara K. Detection of pattern of myocardial fibrosis by contrast-enhanced MRI: Is redefinition of uremic cardiomyopathy necessary for management of patients. *Kidney Int.* 2006; 69:1711-1712.
185. Rašić S, Kulenović I, Haračić A, Čatović A. Left ventricular hypertrophy and risk factors for its development in uraemic patients. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; 4(1):34-40.
186. Khanna R, Nolph KD, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG. Advances in peritoneal dialysis. Toronto, Peritoneal Dialysis Publications. 2003; 9:165-168.

187. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall CI, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, i sur. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *JASN* 2009; 20(12):2651-2660.
188. Huhimann KM, Kribben A, Wittwer M, Horl HW. OPTA-malnutrition in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(3):13-19.
189. Centers for Medicare and Medicaid Services, Kinney R. 2005 Annual Report: ESRD Clinical Performance Measures Project. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48:S1.
190. Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Cheung R, Kwan BC, Chung KY, i sur. Peritoneal albumin excretion is a strong predictor of cardiovascular events in peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Perit Dial Int*. 2005; 25(5):445-452.
191. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(2):505-521.
192. Abe M, Okada K, Soma M. Mineral Metabolic Abnormalities and Mortality in Dialysis Patients. *Nutrients*. 2013; 5:1002-1023.
193. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:1293-1302.
194. Wang AY, Woo J, Sea MM, Law MC, Lui SF, Li P. Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: What are the implications? *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(4):712-720.
195. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009; 76:S50–S99.
196. Stevens AL, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, Phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a Function of Dialysis Duration Predict Mortality: Evidence for the Complexity of the Association between Mineral Metabolism and Outcomes. *JASN*. 2004; 15(3):770-779.
197. Palmer CS, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Ekder GJ, i sur. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(11):1119-1127.
- 197a. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kid Int Suppl*. 2013; 3: 442–445.
198. Raikou V, Kyriaki D, Katsilampros N. Arterial stiffness and cardiovascular disease in patients on renal replacement therapy. *Ελληνική Νεφρολογία* 2012; 24 (4): 253-260.
199. Cancarini GC, Brunori G, Camerini I. Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and haemodialysis. *Perit Dial Int*. 2002; 6:77-79.
200. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 69:1726-1732.
201. Cheng LT, Gao YL, Qin C, Tian JP, Gu Y, Bi SH, i sur. Volume overhydration is related to endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2008; 28(4):397-402.
202. Aguilera A, Velásquez E, Bajo MA, et al. Systemic inflammation induces endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Vasc Dis Prev* 2007; 4(3):217-224.

203. Rašić S, Hadžović-Džuvo A, Rebić D, Džemidžić J, Bilal F, Mataradžija A. Relationship between B-type natriuretic peptide plasma level and left ventricular function in patients with chronic kidney disease on different type of treatment. *Acta Med Croatica* 2008; 62(1):7-11.
204. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R, Horl WH. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:407–415.
205. Duman D, Tokay S, Toprak A, Duman D, Oktay A, Ozener IC. Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:962-967.
206. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Hunsicker LG, Pfeffer MA, Levey AS, i sur. Rationale and design of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial. *Am Heart J.* 2006; 152:441-448.
207. Baragetti I, Raselli S, Stucchi A, Terraneo V, Furiani S, Buzzi L, i sur. Improvement of endothelial function in uraemic patients on peritoneal dialysis: a possible role for 5-MTHF administration. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(11): 3292-3297.
208. Fouda R, Abdlehamid MY, Ahmed AH. Left ventricular hypertrophy and plasma nitric oxide in hemodialysis patients. *Life Sci.* 2012; 9(4):3280-3284.
209. Mou S, Wang Q, Fang W, Lin A, Shi B, Cao L, i sur. Change in cardiovascular disease status in peritoneal dialysis patients: a 5-year single-center experience. *Ren Fail.* 2012; 34(1):28-34.
210. Huang CH, Chang CC, Chang TL, Chang YJ. Dynamic cardiac dyssynchrony is strongly associated with 2-year dialysis adequacy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013; 23;14:68. doi: 10.1186/1471-2369-14-68.

## 12. ŽIVOTOPIS

Dr. Damir Rebić je rođen 01.10.1970 godine, Sokolac, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu i gimnaziju je završio u Sarajevu. Studij medicine je započeo na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu 1989. godine, uz prekid od 1992-1995. godine uslijed ratnih dešavanja u Sarajevu i Bosni i Hercegovini. Isti je nastavio 1995. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje je diplomirao 13.7.1998. godine.

Od 1998. godine radio je kao liječnik opće prakse u Domu zdravlja u Bosanskoj Krupi, a potom u Općoj bolnici Bihać. Od 2000. godine uposlenik je Klinike za nefrologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 2007. godine.

Doktorski studij Biomedicina i zdravstvo je završio na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje mu je 2010. godine odobren projekat doktorske disertacije pod naslovom "Čimbenici rizika oboljenja srčanožilnoga sustava kod bolesnika na kontinuiranoj peritonejskoj dijalizi".

Autor je i koautor više znanstvenih i stručnih radova, objavljenih u časopisima indeksiranim u relevantnim bazama podataka (CC, Medline). Sudjelovao je na nizu domaćih i međunarodnih kongresa, znanstvenih i stručnih edukacija iz oblasti nefrologije, dijalize i transplantacije bubrega.

Član je Udruženja ljekara za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Bosne i Hercegovine, Europske asocijacije za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (ERA/EDTA), te Liječničke komore Federacije Bosne i Hercegovine.

