

Odnos koncentracija citokina i biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u serumu bolesnika s presađenim bubregom

Šmalcelj, Ružica

Doctoral thesis / Disertacija

2004

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:105:199449>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Šmalcelj, Ružica (2004) *Odnos koncentracija citokina i biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u serumu bolesnika s presađenim bubregom [Relationship of cytokine concentrations and biochemical bone turnover markers in kidney transplant recipients serum]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/265>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ružica Šmalcelj

**ODNOS KONCENTRACIJA CITOKINA I BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA
KOŠTANE PREGRADNJE U SERUMU BOLESNIKA S PRESADENIM
BUBREGOM**

Doktorska disertacija

Zagreb, rujan 2003.

Popis kratica:

Ca - kalcij

Pi - anorganski fosfat

iPTH - intaktni paratireoidni hormon

bALP - koštana alkalna fosfataza

OC - osteokalcin

PICP - C terminalni propeptid prokolagena I.

DPD - deoksipiridinolinske poprečne veze

IL - interleukin

sIL-6R - topljivi receptor interleukina 6

TGF β - transformirajući čimbenik rasta β (od engl. *transforming growth factor β*)

TNF α - čimbenik nekroze tumora α (od engl. *tumor necrosis factor α*)

L - logaritam

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Kost.....	1
1.1.1.	Građa kosti.....	1
1.1.2.	Stanice koštanoga tkiva.....	2
1.2.	Pregradnja kosti	5
1.3.	Osobitosti renalne osteodistrofije	8
1.4.	Poremećaji metabolizma kosti nakon transplantacije bubrega	14
1.4.1.	Učinak kortikosteroida na metabolizam kosti	14
1.4.2.	Učinak ciklosporina A na metabolizam kosti	16
1.5.	Interleukin-6	18
1.5.1.	Uloga interleukina-6 u metabolizmu kosti	18
1.5.2.	Interleukin-6 i bolesti bubrega	20
1.6.	TGFβ	21
1.6.1.	Uloga TGFβ u metabolizmu kosti.....	21
1.6.2.	TGFβ i bolesti bubrega	22
1.7.	TNFα	23
1.7.1.	Uloga TNFα u metabolizmu kosti	23
1.7.2.	TNFα i bolesti bubrega	24
1.8.	Biokemijske laboratorijske pretrage u procjeni metabolizma kosti ...	24
2.	CILJEVI RADA	27
3.	BOLESNICI I METODE	28
3.1.	Bolesnici	28
3.2.	Biokemijski parametri određeni u serumu/urinu	29
3.3.	Statistička obrada	31

4.	REZULTATI	33
4.1.	Deskriptivna statistika	33
4.1.1.	Deskriptivna statistika za sve bolesnike	33
4.1.2.	Deskriptivna statistika prilikom prvog pregleda u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci	38
4.1.3.	Deskriptivna statistika u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci prilikom prvog i drugog pregleda, a u kojih je učinjeno i drugo mjerenje	42
4.1.4.	Deskriptivna statistika bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci	46
4.1.5.	Deskriptivna statistika za TNFα	50
4.2.	Razlike između pojedinih skupina bolesnika	51
4.2.1.	Razlike između muškaraca i žena	51
4.2.2.	Razlike između bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci i bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci	55
4.2.3.	Razlike između prvog i drugog mjerenja u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci	71
4.2.4.	Razlike između skupine bolesnika u kojih je koncentracija TNFα iznosila manje od 4,4 pg/mL i bolesnika u kojih je koncentracija TNFα iznosila više od 4,4 pg/mL	80
4.3.	Korelacije	82
4.3.1.	Korelacije pojedinih biokemijskih parametara te citokina i receptora s dobi, dužinom trajanja liječenja dijalizom te dužinom posttransplantacijskog perioda	82
4.3.2.	Korelacije pojedinih biokemijskih parametara i pojedinih citokina, odnosno receptora	111
4.3.3.	Korelacije biokemijskih parametara	124
4.3.4.	Korelacije citokina i receptora međusobno	128

4.4.	Multipla regresija	133
4.4.1.	Multipla regresija za zavisnu varijablu IL-6	133
4.4.2.	Multipla regresija za zavisnu varijablu topljivi IL-6 receptor	137
4.4.3.	Multipla regresija za zavisnu varijablu TGFβ1	141
5.	RASPRAVA	145
6.	ZAKLJUČCI	157
7.	SAŽETAK	160
8.	SUMMARY	162
9.	LITERATURA	164
10.	ŽIVOTOPIS	184

1. UVOD

1.1. KOST

1.1.1. Građa kosti

Koštano tkivo čine dva osnovna dijela: međustanična tvar i koštane stanice, osteoklasti i osteoblasti. Međustanična se tvar, koštani matriks, sastoji od organskog i anorganskog dijela. Oko 90% organskog dijela međustanične tvari čine vlakna sastavljena od kolagena (ugl. kolagen I., a samo vrlo male količine kolagena III., V., X.), a ostalo su nekolagenski proteini (osteokalcin te osteonektin koji čine 40-50% nekolagenskoga dijela koštanog matriksa, osteopontin, sijaloproteini kosti). Molekula kolagena I. sadrži dva identična $\alpha 1$ (I.) lanca i strukturno sličan ali genetski različit $\alpha 2$ (I.) lanac. Molekule kolagena međusobno su povezane piridinolinskim poprečnim vezama. Anorganski se dio pretežno sastoji od kristala hidroksiapatita (~90%), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Koštane su stanice uklopljene u međustaničnu tvar. Međustanična tvar osigurava elastičnost i fleksibilnost kosti te određuje strukturalnu organizaciju. I kolagenski i nekolagenski proteini međustanične tvari utječu na mineralizaciju kosti.

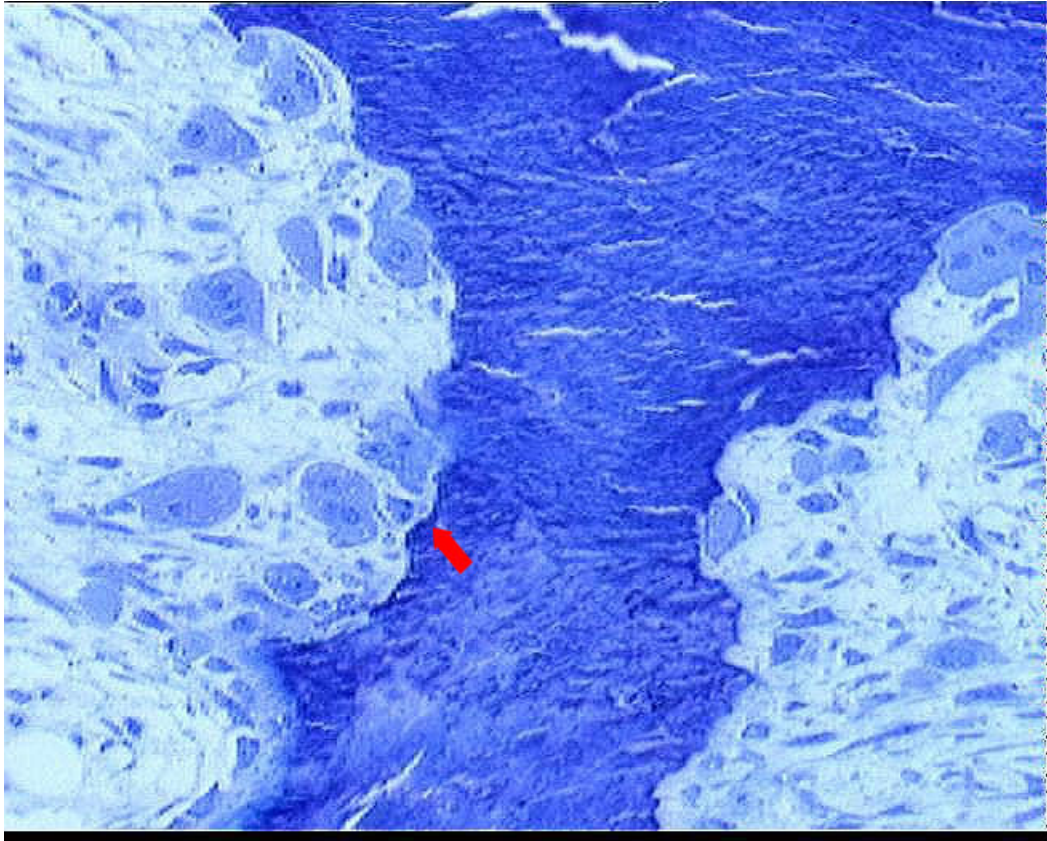
Vanjski dio kosti čini debeli i gusti sloj koštanog tkiva, korteks, a koji u području dijafize zatvara medularnu šupljinu u kojoj se nalazi koštana moždina. Prema metafizi i epifizi korteks biva progresivno sve tanji, a unutrašnji je prostor ispunjen mrežom gredica, tj. trabekularnom kosti. Prostori između tankih trabekula ispunjeni su hematopoetskim tkivom koštane moždine, a ovi su prostori spojeni s medularnom šupljinom dijafize. Kortikalna i trabekularna kost sastoje se od istih stanica i istih elemenata međustanične tvari no između njih postoje razlike u građi i funkciji. Osnovna je strukturalna razlika kvantitativna: 80-90% volumena kortikalne kosti je kalcificirano, a u trabekularnoj je kosti

kalificirano samo 15-20%. Kortikalna kost ima mehaničku i zaštitnu, a trabekularna metaboličku funkciju.

1.1.2. Stanice koštanoga tkiva

Osteoklast je velika, multinuklearna stanica čija je zadaća resorpcija kosti (slika 1.). Osteoklasti se stvaraju u koštanoj moždini iz zametnih hematopoetskih stanica monocitno-makrofagnog reda. U osteoklastima se nalaze obilni Golgijevi kompleksi koji su smješteni oko jezgre, mitohondrija i transportnih vezikula koje su ispunjene lizosomalnim enzimima. Na plazmatskoj membrani ovih stanica, u području koje je okrenuto prema međustaničnoj tvari, postoje duboki nabori. Nabrana je granica u centru okružena prstenom kontraktilnih proteina koji služe za pričvršćivanje stanice na površinu kosti. Lizosomalni se enzimi (kisela fosfataza, kolagenaza) izlučuju kroz nabrani rub u ekstracelularni prostor u kojem se odvija resorpcija i u kojem dolazi do otapanja sastojaka međustanične tvari.

Stanice koje posreduju u procesima stvaranja kosti nazivaju se osteoblastima (slika 2.). Progenitori osteoblasta velike su stanice mezenhimalnoga podrijetla. Osteoblasti u početku imaju veliku ovoidnu jezgru (pre-osteoblasti), ali kako proces sazrijevanja napreduje, jezgra biva sve plosnatija i manja. Zreli osteoblasti imaju dobro razvijen grubi endoplazmatski retikulum i Golgijev kompleks, a membrana je osteoblasta bogata alkalnom fosfatazom te ima receptore za paratireoidni hormon i steroidne receptore za estrogene i D_3 . Osteoblasti koji se prekriju u međustaničnoj tvari koju su stvorili, nazivaju se osteocitima.

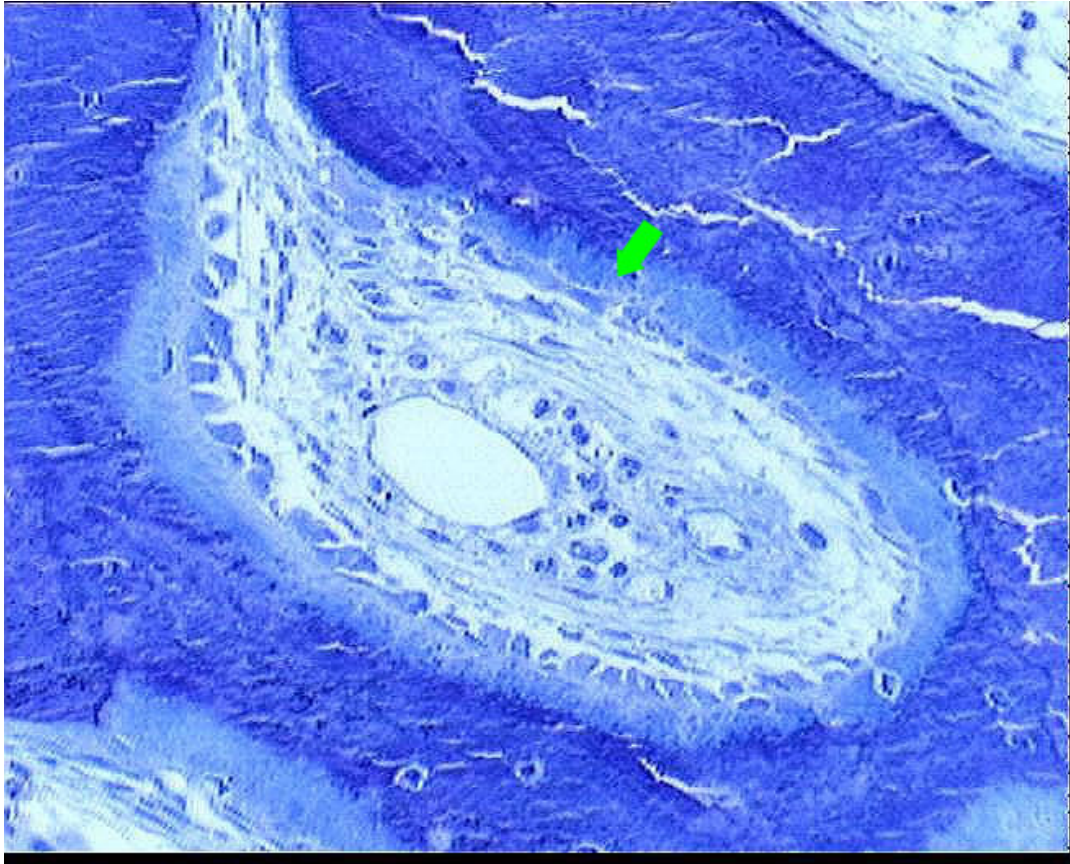


Slika 1.

Slika osteoklasta u histološkom preparatu (Toluidinsko modrilo, povećanje 200x)

Vidi se koštana gredica neravne površine, na kojoj se površini nalaze brojni osteoklasti (strjelica).

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)



Slika 2.

Slika osteoblasta u histološkom preparatu (Toluidinsko modrilo, povećanje 200x)

Vidi se koštana gređica unutar koje se nalazi resorpcijska šupljina, na čijem se rubu nalaze brojni osteoblasti koji stvaraju osteoid (strjelica).

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)

1.2. Pregradnja kosti

Pregradnja kosti, proces koji čuva mehanički integritet kosti, odvija se cijeloga života. Ovaj proces uključuje koštanu resorpciju nakon koje dolazi do sinteze novoga koštanog matriksa i mineralizacije istog, odnosno stvaranja kosti. U procesu koštane pregradnje sudjeluju stanice dviju različitih populacija, a procesi resorpcije i sinteze kosti su uravnoteženi i tek malo odstupanje od ove ravnoteže dovodi bilo do gubitka ili, što je rjeđe, do povećanja koštane mase. Početak procesa koštane pregradnje te proliferacija i diferencijacija stanica koje sudjeluju u navedenom procesu, moraju stoga biti precizno regulirani. Neki hormoni te mnoštvo, bilo lokalnih, bilo sistemskih citokina i čimbenika rasta, djeluje na pregradnju kosti (1). Paratireoidni hormon (PTH) i lokalno stvoreni citokini, kao što su interleukin (IL)-1 i $\text{TNF}\alpha$ (čimbenik nekroze tumora α , od engl. *tumor necrosis factor α*) stimuliraju oslobađanje topljivih čimbenika (faktor stimulacije kolonija makrofaga, faktor stimulacije granulocitno makrofagnih kolonija, IL-6, IL-11) iz stanica strome koštane srži i osteoblasta, a ovi čimbenici potom potiču proliferaciju i diferencijaciju prethodnika osteoklasta te aktiviraju zrele osteoklaste (2,3, 4). Paratireoidni hormon, $\text{TNF}\alpha$ i IL-1 stimuliraju proliferaciju osteoklasta na različitim stupnjevima diferencijacije. Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) također je snažan stimulator osteoklastne resorpcije. Ovaj vitamin potiče preteče osteoklasta na diferencijaciju i fuziju (5). Kalcitonin inhibira aktivnost zrelih osteoklasta. Za razvoj osteoklasta potrebno je međudjelovanje prekursora osteoklasta i osteoblastičnih stromalnih stanica koje kao odgovor na razne stimulanse stvaraju čimbenik diferencijacije osteoklasta (engl. *osteoclast differentiating factor*, ODF). Ovaj je čimbenik označen kao RANKL (engl. *receptor activator of NF- κ B ligand*, ligand receptora za pobudu jezgrenog čimbenika κB), a koji je protein membrane

osteoblastičkih stromalnih stanica i pripada nadobitelji čimbenika koji uzrokuju nekrozu tumora (6,7). Na površini progenitora osteoklasta nalazi se receptor za RANKL, nazvan RANK (engl. *receptor activator of NF- κ B*, receptor za pobudu jezgrenog čimbenika κ B) (8). Osteoprotegerin, OPG, (engl. *osteoclastogenesis inhibitory factor*, činilac inhibicije osteoklastogeneze) može djelovati na RANKL. Osteoprotegerin je molekula slična receptoru za čimbenik nekroze tumora koju stvaraju i izlučuju osteoblasti, a inhibira koštanu resorpciju neovisno o stimulusu i djeluje kao antagonist osteoklastične koštane resorpcije *in vivo* i *in vitro* (9). Osteoprotegerin djeluje na RANKL i sprječava vezanje RANKL-a na njegov receptor na prekursorima osteoklasta, RANK. Na kraju procesa resorpcije dolazi do apoptoze osteoklasta, a proces apoptoze može biti potican inhibitorima resorpcije, kao što su estrogeni ili transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor β* , TGF β) (10,11). Koštani morfogenezski proteini su jedini činioci koji su sposobni započeti osteoblastogenezu iz neusmjerenih progenitora. Hormoni kao što su PTH, hormon rasta, zatim prostaglandini, TGF β i drugi čimbenici rasta, stimuliraju diferencijaciju osteoblasta. Osteoblasti mogu sintetizirati različite čimbenike rasta (TGF β , inzulinu slične čimbenike rasta, engl. *insulin like growth factors*, IGF, čimbenik rasta koji se sintetizira u trombocitima, engl. *protein derived growth factor*, PDGF). Čimbenici rasta iz fibroblasta snažni su mitogeni osteoblastičkih stanica. Paratireoidni hormon je najznačajniji čimbenik koji stimulira stvaranje kosti (12). Čimbenici sustava inzulinu sličnih čimbenika rasta koji utječu na transformaciju stanica važni su regulatori proliferacije i diferencijacije koštanih stanica (13,14,15,16,17). Osnovna je funkcija osteoblasta sinteza koštanog matriksa u koji se kasnije odlažu minerali. Kolagen I. se izlučuje u formi prekursora, prokolagena, a propeptidi na amino i karboksi terminalnom dijelu se odstrane djelovanjem

enzima. Zreli osteoblasti imaju bitnu ulogu u mineralizaciji osteoida. Tijekom procesa stvaranja i mineralizacije, osteoblasti bivaju «zarobljeni» u ekstracelularnom matriksu koji su stvorili i koji se kasnije kalcificira. Osteociti imaju brojne duge izdanke bogate mikrofilamentima, a izdanci su u kontaktu s izdancima drugih osteocita ili izdancima stanica koje oblažu površinu kosti. Površinu kosti koja nije u pregradnji pokriva sloj izduženih stanica koje nastaju od osteoblasta (obložne stanice, engl. «*lining cells*»).

Proces pregradnje kosti odvija se u tzv. temeljnim višestaničnim jedinicama. Prvi događaj u procesu pregradnje kosti je aktivacija osteoklasta, koju slijedi stvaranje osteoklasta, potom slijedi resorpcija kosti i konačno apoptoza osteoklasta. Čimbenici koji stimuliraju osteoblaste (npr. IGF I., TGFβ1) oslobađaju se iz koštanog matriksa tijekom procesa osteoklastičke resorpcije kosti. Pošto su osteoklasti resorpcijom stvorili šupljinu u kosti, odvoje se od koštane površine. Osteoblasti u koštanoj šupljini, nastalu prethodnom resorpcijom, odlažu matriks koji kasnije biva mineraliziran. Nakon stvaranja mineralizirane kosti, aktivnost osteoblasta prestaje.

Koštani se minerali u početku odlažu na odvojenim mjestima u matriksu između kolagenskih fibrila, a inicijalna mjesta mineralizacije nazivaju se zonama šupljine (engl. «*hole zones*»).

Proces koštane pregradnje u ljudi i životinja ima dnevni ritam. Razgradnja kosti, u manjoj mjeri i njezina izgradnja povećavaju se tijekom noći.

Kortikalna i trabekularna kost ne mijenjanju se tijekom starenja na jednak način i vjerojatno ih treba promatrati kao dva funkcionalna entiteta. Razlike u koštanoj pregradnji između trabekularne i kortikalne kosti vjerojatno su rezultat razlike okoline u kojoj se koštane stanice nalaze. Gubitak kortikalne kosti javlja se nakon četrdesete godine života, a

5-10 godina nakon početka menopauze dolazi do ubrzanja gubitka kortikalne kosti. Trabekularna kost se smanjuje pošto prestane funkcija ovarija. U doba menopauze izraženije je ubrzanje gubitka kortikalne kosti od onog u trabekularne (18).

1.3. Osobitosti renalne osteodistrofije

Sa slabljenjem bubrežne funkcije dolazi do razvoja poremećaja koštanog metabolizma. Do ovih poremećaja dolazi vrlo rano, tako se da u većine bolesnika kod vrijednosti klirensa kreatinina ispod 50 ml/min. uočava porast sekrecije PTH (19). Renalna osteodistrofija pojam je koji označava poremećaje koštanog sustava u bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom. Koštani poremećaji u bolesnika s renalnom insuficijencijom posljedica su djelovanja mnogih čimbenika. Neki od čimbenika koji dovode do ovih poremećaja su poznati (deficit kalcitriola, hipokalcijemija, hiperfosfatemija, poremećaji metabolizma PTH i vitamina D, rezistencija koštanog tkiva na djelovanje PTH, poremećen dinamički odnos između kalcija i PTH, smanjen broj receptora za vitamin D, smanjen broj receptora osjetljivih na razinu kalcija, nakupljanje aluminijskih soli u koštanom tkivu) no mnogi su patogenetski čimbenici još nedefinirani.

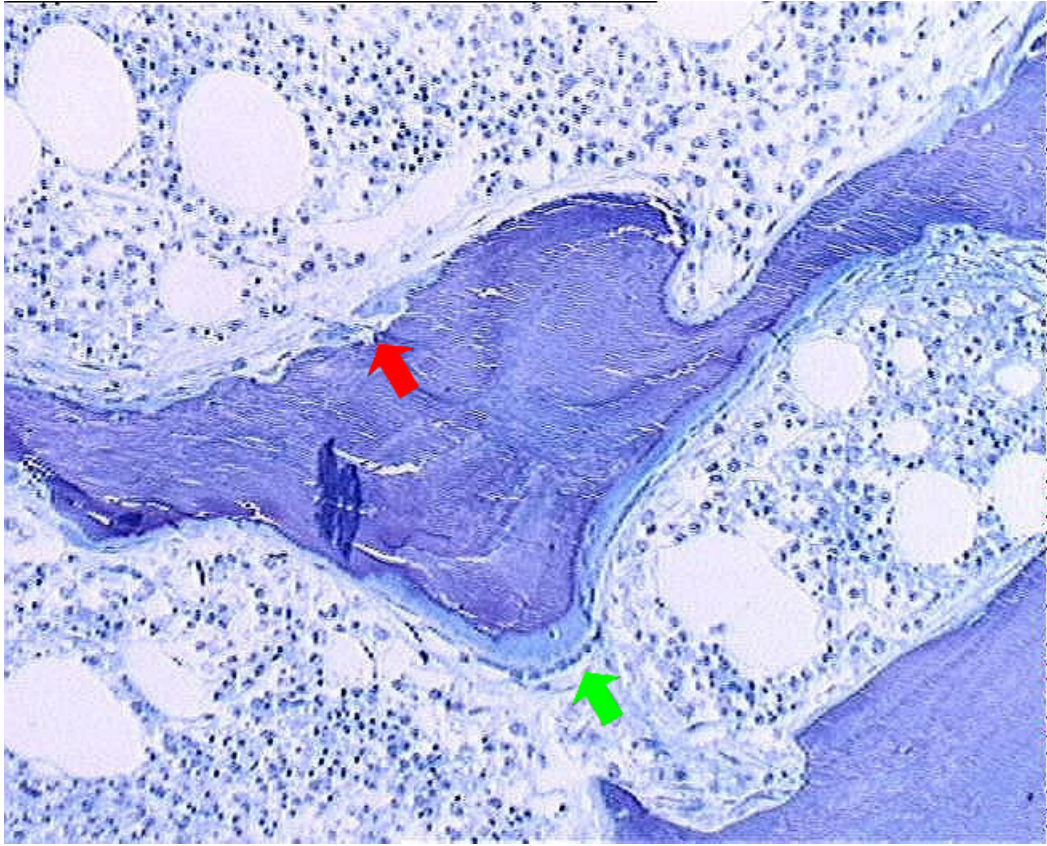
Prema histološkoj slici postoje četiri osnovna oblika bolesti: osteitis fibrosa i miješana osteodistrofija (poremećaji karakterizirani ubrzanom koštanom pregradnjom) te osteomalacija i adinamička koštana bolest (u potonja dva poremećaja stupanj je koštane pregradnje nizak). Osnovne su histološke karakteristike navedenih oblika sljedeće:

- a) *Osteitis fibrosa* pretežno je posljedica sekundarne hiperparatireoze. Trabekularne su površine povećane, povećan je broj osteoblasta i osteoklasta te erodiranih površina. Često je prisutna fibroza koštane moždine. Površina osteoida nerijetko je povećana (slika 3.).

- b) *Miješana osteodistrofija* karakterizirana je ubrzanom pregradnjom kosti, ali i slikom osteomalacije (slika 4.).
- c) *Osteomalacija* karakterizirana je povećanom površinom, volumenom i debljinom osteoida (slika 5.).
- d) *Adinamička koštana bolest* karakterizirana je usporenim i smanjenim brojem mjesta pregradnje (slika 6.).

Nakupljanje aluminija u koštanoj tkivu može imati za posljedicu, ili razvoj osteomalacije ili adinamičke koštane bolesti. Međutim akumulacija aluminija nije niti jedini niti nužan uzročni činitelj adinamičke koštane bolesti. Adinamička koštana bolest česta je u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u kojih je koncentracija kalcija u dijalizatu visoka (1,75 mmol/L) (20). Liječenje aktivnim oblicima vitamina D spominje se također kao mogući etiološki činitelj adinamičke koštane bolesti (21,22). Adinamička koštana bolest češća je u starijih bolesnika i u dijabetičara. Ovaj oblik koštane bolesti može se naći i u bolesnika u preterminalnoj renalnoj insuficijenciji.

Histološki pregled bioptičkog uzorka kosti predstavlja «zlatni standard» u dijagnozi koštane bolesti u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Za preciznu evaluaciju koštane bolesti u ovih bolesnika često je potrebna i histomorfometrija (uključujući statičke i kinetičke varijable uz primjenu tetraciklina).

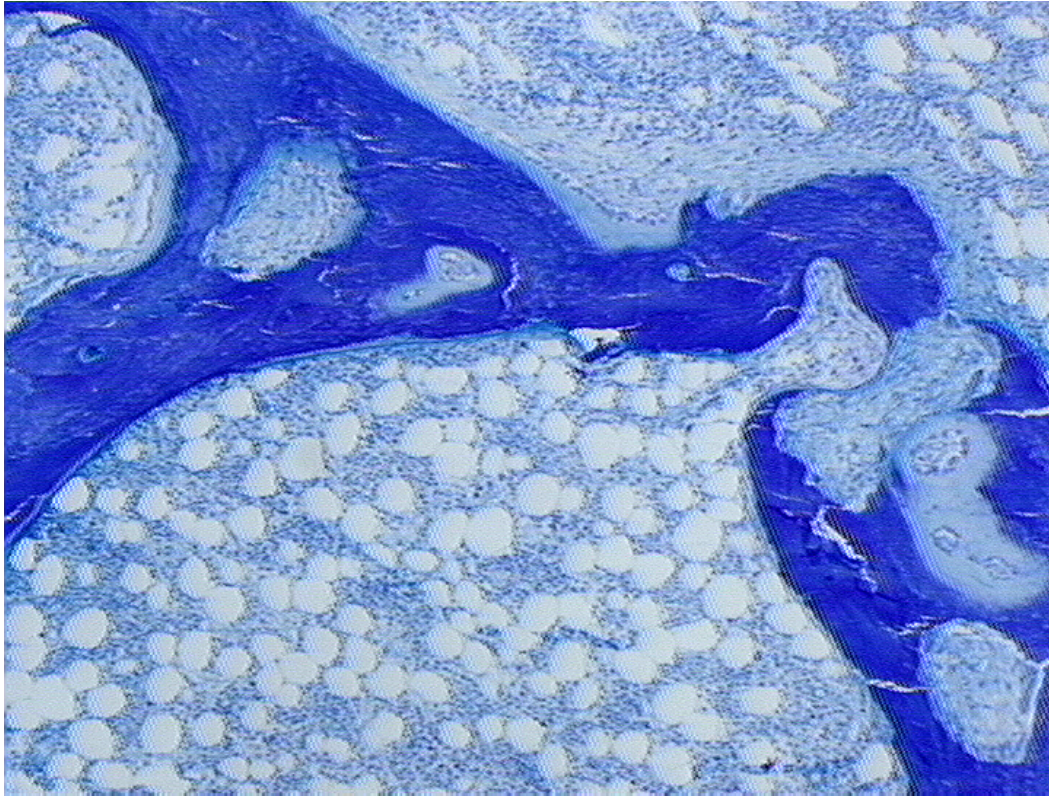


Slika 3.

Histološka slika osteitis fibrose (Toluidinsko modrilo, povećanje 100x)

Vidi se nepravilna, dijelom zadebljana, dijelom stanjena koštana gredica. Na gornjoj površini, koja je erodirana, vide se osteoklasti (crvena strjelica). Na donjoj se površini vide osteoblasti (zeleni strjelica), koji stvaraju novi osteoid (svjetlije plavo područje).

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)

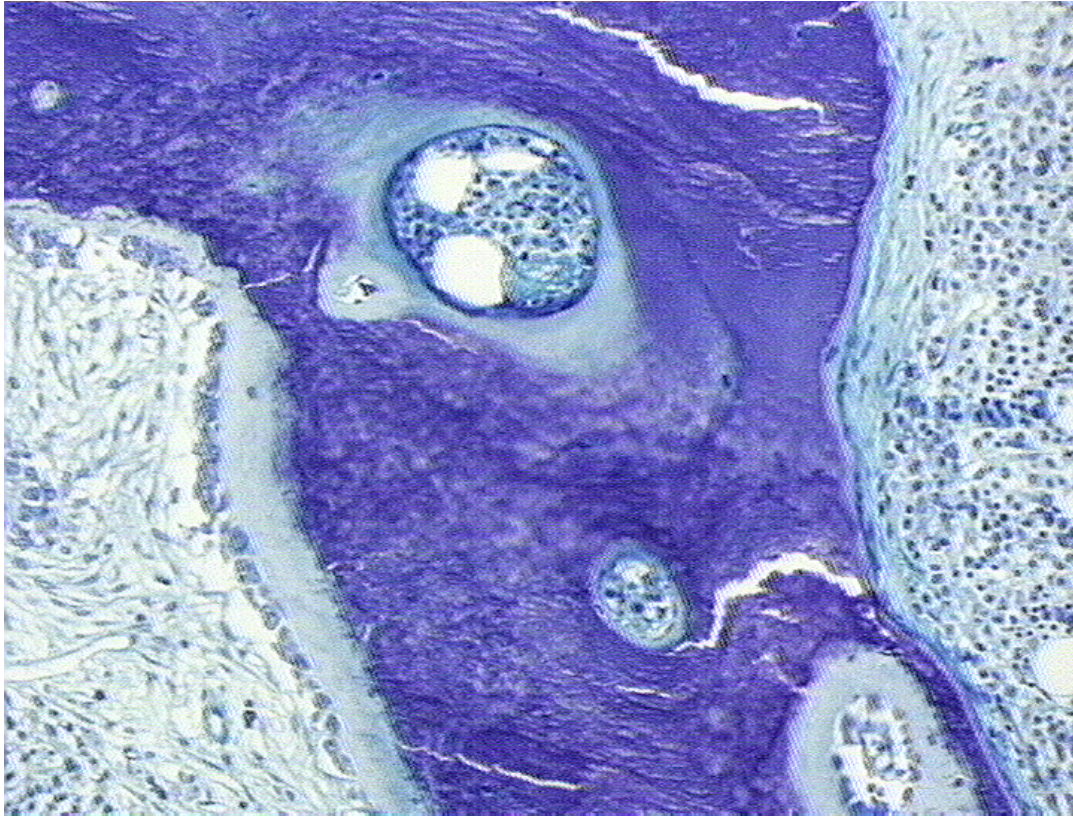


Slika 4.

Histološka slika miješane osteodistrofije (Toluidinsko modrilo, povećanje 100x)

Unutar koštanih gredica vidi se nekoliko (4-5) resorpcijskih šupljina s osteoklastima, a na površini gredice vidljivi su osteoblasti, poredani u nizu, koji stvaraju novi osteoid (svjetlije plavo područje). Koštane gredice su u usporedbi s osteitis fibrosom znatno pravilnije (vidjeti sliku 3.)

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)

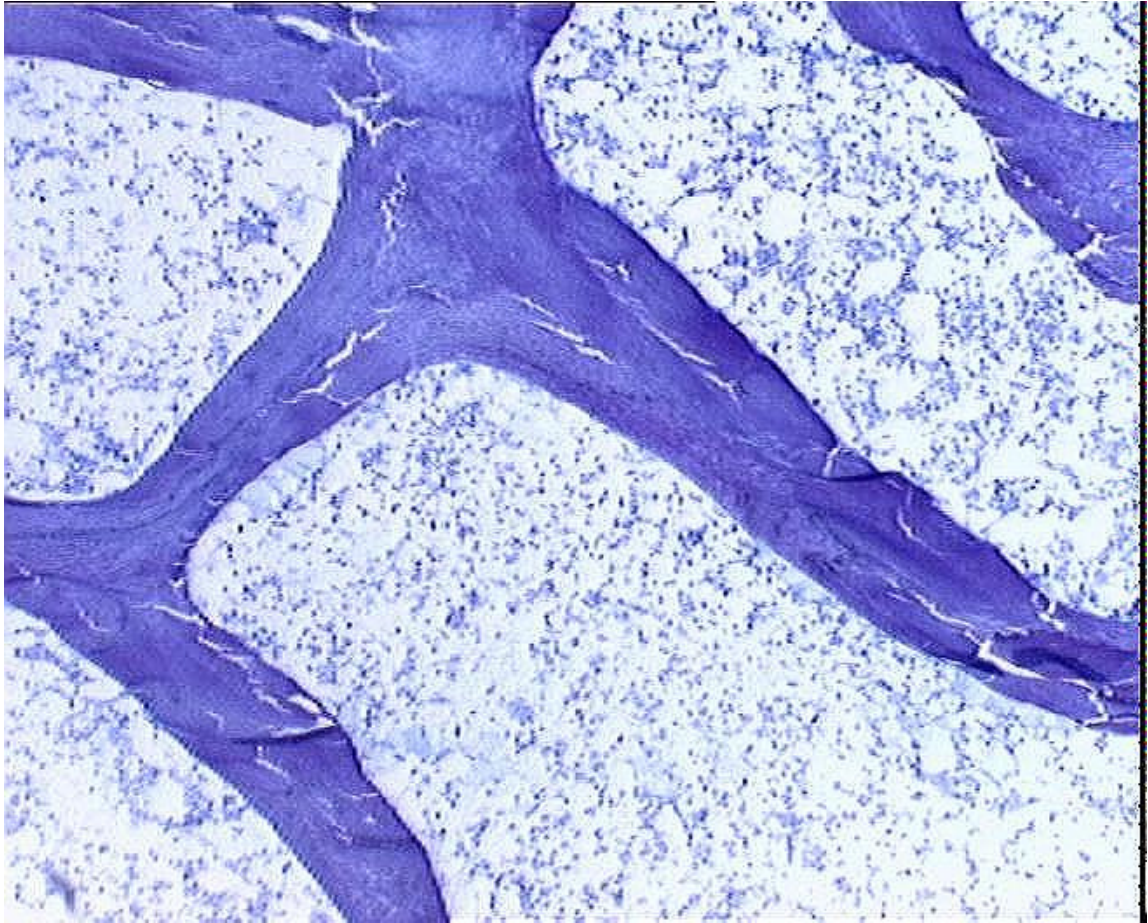


Slika 5.

Histološka slika osteomalacije (Toluidinsko modrilo, povećanje 100x)

Vidi se zadebljana koštana gredica s neorganiziranim osteoidom uz znatno stvaranje novog osteoida.

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)



Slika 6.

Histološka slika adinamičke koštane bolesti (Toluidinsko modrilo, povećanje 100x)

Vide se koštane gredice u kojima nema resorpcijskih šupljina. Površine gredica su ravne bez stvaranja novog osteoida.

(Izrađeno u laboratoriju Centra za osteoporozu i metaboličke koštane bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb)

1.4. Poremećaji metabolizma kosti nakon transplantacije bubrega

Nakon transplantacije bubrega i s uspostavom dobre bubrežne funkcije, dolazi do korekcije većine metaboličkih poremećaja koji su doveli do koštane bolesti. Međutim, poremećaji koštanog metabolizma i osteopenija/osteoporoza vrlo su česti u bolesnika s presađenim bubregom, pa i u bolesnika s dobrom funkcijom presađenog bubrega (23,24,25). Poremećaji koštanog metabolizma koji su nastali prije transplantacije perzistiraju dijelom i nakon transplantacije. Hiperparatireoza perzistira s različitim intenzitetom nakon transplantacije bubrega, često i godinama (26,27). U slučaju postojanja adenoma paratireoidnih žlijezda, tercijarne hiperparatireoze, do spontane regresije hiperparatireoze ne dolazi. Kortikosteroidi te imunosupresivni lijekovi (ciklosporin A, takrolimus) imaju negativno djelovanje na koštani metabolizam te dovode do smanjenja koštane mase. Gubitak koštane mase u najvećeg je broja bolesnika najizraženiji tijekom prve posttransplantacijske godine (28,29,30) i prvenstveno zahvaća trabekularnu kost, dok se gustoća kortikalne kosti čak i povećava (30). Nakon prve godine može doći do usporenja gubitka kosti, stabilizacije koštane mase (28) ili njezinog povećanja (27). Izražen gubitak koštane mase tijekom prve posttransplantacijske godine vjerojatno je prvenstveno posljedica davanja viših doza imunosupresiva, prvenstveno kortikosteroida (30).

1.4.1. Učinak kortikosteroida na metabolizam kosti

Gubitak koštane mase uslijed davanja kortikosteroida prvenstveno je uzrokovan suprimiranom sintezom kosti, a dijelom i njezinom pojačanom razgradnjom. Osnovna histološka karakteristika osteoporoze inducirane kortikosteroidima je smanjeno stvaranje kosti te smanjena debljina trabekula te *in situ* smrt dijelova kosti (osteonekroza). Prema histomorfometrijskim pokazateljima smanjena je i stopa stvaranja i pregradnje kosti (31).

Kortikosteroidi utječu na proliferativnu i metaboličku aktivnost koštanih stanica. Diferencijacija osteoblasta i osteocita je smanjena uslijed davanja kortikosteroida (32). U bolesnika s osteoporozom induciranom kortikosteroidima pokazano je da je prisutna povećana apoptoza osteoblasta i osteocita (31,33,34). Uočeno je da kortikosteroidi smanjuju razinu mRNA za kolagen I. i osteokalcin, a moduliraju razinu mRNA za osteopontin, fibronektin, β 1-integrin, koštani sijaloprotein te inzulinu slične čimbenike rasta (35). Nakon davanja kortikosteroida dolazi do snižavanja razine pokazatelja koštane izgradnje u serumu (osteokalcina, koštanoga izoenzima alkalne fosfataze, C terminalnoga propeptida kolagena I.) (36,37). Ima podataka da je osteoklastogeneza uslijed djelovanja glukokortikoida reducirana (38), ali dužina života osteoklasta može biti uslijed djelovanja kortikosteroida produžena (39). Aktivnost osteoklasta može biti pojačana; nakon kratkotrajne primjene kortikosteroida došlo je do sniženja koncentracije osteoprotegerina (čimbenik inhibicije osteoklastogeneze) u serumu (40,41). Nakon davanja kortikosteroida došlo je do povećanog izlučivanja piridinolina, deokspiridinolina, hidroksiprolina mokraćom, tj. pokazatelja koštane razgradnje (42), odnosno do porasta aktivnosti tartarat rezistentne kisele fosfataze u serumu, također pokazatelja koštane razgradnje (41). Uslijed povećane apoptoze osteocita moglo bi doći do «osteonekroze» (43). Apoptoza osteocita kumulativan je i nepopravljiv događaj, a uslijed ovog moglo bi doći do oštećenja mehanosenzorne uloge mreže osteocita, posljedica čega bi, nadalje, bilo urušavanje glave femura (44). *In vitro* je pokazan direktan stimulatorni efekt kortikosteroida na sintezu i sekreciju PTH (45), a pokazano je i da su PTH posredovani efekti izraženiji u prisustvu glukokortikoida (46,47). Kortikosteroidi, nadalje, smanjuju intestinalnu apsorpciju kalcija, dok renalnu ekskreciju kalcija povećavaju (vj. uslijed smanjene tubularne reapsorpcije), a

ovo može biti poticaj povećanom lučenju PTH. Navedeno može biti učinak dugotrajne terapije jer je jedna doza prednisona povisila nivo kalcija u serumu, ali nije došlo do značajne promjene kalciurije (48). Treba istaknuti da u brojnim studijama nakon davanja kortikosteroida nije nađen porast koncentracije PTH. Kortikosteroidi imaju inhibitoran efekt na sintezu i sekreciju spolnih hormona te inhibiraju njihov anabolički učinak na koštano tkivo. Kortikosteroidi suprimiraju ekspresiju gena za IL-1, IL-6, TNF α (49,50), te inhibiraju TGF β (51). Anabolički efekt TGF β na kost smanjen je nakon davanja kortikosteroida (52,53). Nepovoljan učinak kortikosteroida posebno je izražen u području kralježnice i proksimalnog femura. Gubitak kosti uzrokovan primjenom kortikosteroida bifazičan je; prva je faza brza, traje nekoliko mjeseci, stopa gubitka kosti iznosi oko 10-15% godišnje, a nakon brze faze slijedi sporija faza u kojoj gubitak kosti iznosi oko 2-5% godišnje. Dnevna doza prednisona od 7,5 mg ili više uzrokuje značajan gubitak kosti, a rizik se nastanka frakture udvostručuje (54), iako i niže doze, npr. 6,3 mg dnevno (55), pa i inhalirani kortikosteroidi (54) mogu dovesti do gubitka koštane mase.

1.4.2. Učinak ciklosporina A na metabolizam kosti

Djelovanje ciklosporina A na kost manje je jasno. U životinjskim modelima ciklosporin je ubrzavao koštanu pregradnju dovodeći do osteopenije. U štakora je ciklosporin uzrokovao osteoporozu, a koja je bila ovisna o dozi i trajanju davanja (56,57). Prema histomorfometrijskim analizama nakon davanja ciklosporina A bio je smanjen postotak trabekularnog volumena, povećan broj osteoblasta, a bili su povećani i parametri izgradnje kosti (57). Nakon davanja ciklosporina dolazi do porasta osteokalcina u serumu (57). Ima podataka da ciklosporin A pojačava aktivnost 1 α hidroksilaze (58). Postoje podaci da

ciklosporin A u ljudi dovodi do gubitka kosti (59,60). Pretpostavlja se da ciklosporin A na kost djeluje primarno preko T limfocita (61,62). U štakora je pokazano da ciklosporin A pojačava ekspresiju IL-1 i IL-6 mRNA (63). Ciklosporin može dovesti do gubitka kosti i bez PTH, ali je ovaj gubitak ubrzan u prisutnosti PTH (64). Ciklosporin A smanjuje sintezu TNF α (65), ali potiče stvaranje TGF β (66). Nivo TGF β u plazmi bolesnika koji primaju ciklosporin može biti povišen (67). Dodavanjem egzogenog TGF β u štakora smanjilo se negativno djelovanje ciklosporina A na kost, a aktivnost je osteoblasta bila pojačana (68). Uslijed djelovanja ciklosporina A dolazi do sniženja ekspresije mRNA kolagena tipa I. i njegove akumulacije. Smanjeno stvaranje kolagena I. može uzrokovati smanjeno stvaranje osteoida (69). Ima podataka da ciklosporin A snižava aktivnost alkalne fosfataze (69), ali ima i izvješća da su bolesnici koji su primali ciklosporin A imali povišene vrijednosti alkalne fosfataze (70,71). Ima mišljenja da bi djelovanje ciklosporina A na ubrzanje koštane pregradnje moglo ublažiti negativno djelovanje kortikosteroida na kost (72).

Tijekom prve postransplantacijske godine, serumske vrijednosti pojedinih pokazatelja koštane pregradnje u primalaca bubrega često su više u odnosu na vrijednosti u kasnijem periodu ili na vrijednosti prije transplantacije (ukupna alkalna fosfataza, koštana alkalna fosfataza, C terminalni propeptid kolagena I.) (73). Nakon dvadesetak mjeseci dolazi do pada ovih vrijednosti (74,75). Uzrok ove pojave nije razjašnjen i moguće je da se radi i o mehanizmima neovisnim o PTH. Kako je ranije navedeno, kortikosteroidi, vjerojatno uslijed negativnog djelovanja na stvaranje kosti, dovode do sniženja koncentracije koštanog izoenzima alkalne fosfataze i osteokalcina u krvi (36). Prema nekim izvješćima nakon davanja ciklosporina A dolazi do sniženja aktivnosti alkalne fosfataze (69), ali prema

drugim izvješćima dolazi do porasta vrijednosti alkalne fosfataze (70,71) te porasta vrijednosti osteokalcina u serumu (57,68).

1.5. Interleukin-6

Interleukin-6 je glikoprotein (26 kDA) koji oslobađaju B i T limfociti, makrofagi, fibroblasti, endotelne i epitelne stanice (76). U bubregu se IL-6 stvara u mezangijskim stanicama (76) te epitelnim stanicama tubula (77). Interleukin-6 je multifunkcionalni citokin koji je medijator mnogih patofizioloških odgovora u imunološkom sistemu, a nalazi se i u kosti.

1.5.1. Uloga interleukina-6 u metabolizmu kosti

Interleukin-6 se stvara i u stanicama koštanoga sustava, prvenstveno stanicama strome koštane srži te u osteoblastima, kao odgovor ne samo na IL-1 i TNF α , nego i na čimbenike rasta kao što su IGF1, TGF β , PDGF, te hormone kao što su 1,25(OH) $_2$ D $_3$, PTH, PTHrp (peptid srodan paratireoidnom hormonu, engl.*PTH related peptide*). Pokazano je da IL-6 pojačava osteoklastogenezu i osteoklastnu aktivnost (4,78,79,80), a stvaranje kosti inhibira (81). Kod povećane razgradnje kosti u osteoporozi u menopauzi, Pagetovoj bolesti, multiplom mijelomu IL-6 igra važnu ulogu (82,83,84). U bolesnika u uremiji vrijednosti IL-6 u serumu korelirale su s vrijednostima intaktnog paratireoidnoga hormona (iPTH). Korelacija je bila jača u bolesnika s višim vrijednostima iPTH, a u bolesnika s vrijednostima iPTH četverostruke gornje referentne vrijednosti korelacija nije postojala (85). Nadalje serumske vrijednosti IL-6 u ovih bolesnika korelirale su s vrijednostima karboksi-terminalnoga telopeptida kolagena I. (pokazatelj koštane razgradnje) (85). Djelovanje IL-6 ostvaruje se preko površinskog receptorskog sistema na stanicama, a koji

se sastoji od dvije transmembranske jedinice: jedinice koja veže IL-6 (glikoprotein 80kD, IL-6R) i komponente koja provodi signal (glikoprotein 130 kD) (86,87). Interleukin-6 se veže za IL-6R, a ovaj se kompleks veže s dvije molekule glikoproteina 130kD. U tjelesnim tekućinama mogu se naći topljive forme bilo IL-6R ili glikoproteina 130 kD. Isti dospijevaju u tjelesne tekućine uslijed odvajanja proteina od membrane. Pošto se IL-6R proteolitički cijepa, dolazi do oslobađanja topljivoga proteina (55kD) koji se naziva topljivi receptor interleukina-6 (sIL-6R). Topljivi IL-6 receptor veže IL-6 s podjednakim afinitetom kao i IL-6R na membrani. Za razliku od ostalih topljivih receptora citokina, topljivi IL-6 receptor ne djeluje antagonistički već agonistički s IL-6 (88,89,90,91). Topljive forme gp 130 blokiraju djelovanje IL-6 (92). Ferreira i suradnici u bolesnika na hemodijalizi određuju razinu citokina i njihovih receptora u serumu, uspoređuju ove vrijednosti s histomorfometrijskim parametrima te nalaze inverzan odnos između površine pod osteoklastima i omjera topljivi IL-6 receptor / IL-6, što ukazuje na antagonističko djelovanje IL-6 i njegovog topljivoga receptora.(93). Žene u postmenopauzi imaju povišene vrijednosti IL-6 u serumu u odnosu na žene prije menopauze (94). U bolesnica nakon histerektomije i bilateralne adnektomije došlo je do značajnog porasta serumskih vrijednosti IL-6, alkalne fosfataze, iPTH te poprečnih veza u urinu. Isto se nije zamijetilo u bolesnica koje su primale estrogene (95). U bolesnica nakon ovarijektomije porast pokazatelja koštane pregradnje, odnosno razgradnje, bio je praćen porastom IL-6 i topljivog IL-6 receptora u serumu (96). U bolesnica u menopauzi s reumatoidnim artritism serumske vrijednosti IL-6 pozitivno su korelirale s vrijednostima deoksipiridinolinskih poprečnih veza u urinu (97). U bolesnika nakon transplantacije koštane srži vrijednosti IL-6 u plazmi bile su povišene i pokazale su se nezavisnim pretkazateljem izlučivanja piridiniumskih poprečnih veza u urinu, koje su također bile povišene (98). U

eksperimentalnih životinja kratkotrajna infuzija PTH dovela je do brzog i značajnog porasta razine cirkulirajućeg IL-6, a u isto je vrijeme došlo i do porasta serumskih vrijednosti pokazatelja koštane resorpcije (99). U bolesnika s Crohnovom bolešću nadene su značajno više vrijednosti IL-6 u serumu u odnosu na kontrolne ispitanike. U kulturi parijetalne kosti dvadeset dana starih fetusa štakora dodatkom seruma bolesnika s Crohnovom bolešću došlo je do poremećaja mineralizacije i pokazano je da je IL-6 čimbenik u serumu bolesnika koji je negativno djelovao na procese mineralizacije (100). U bolesnika u uremiji vrijednosti IL-6 u serumu korelirale su sa serumskim vrijednostima iPTH (85). Bolesnice s hipertireozom te ubrzanom koštanom pregradnjom imale su značajno više koncentracije IL-6 u serumu od normalnih kontrola. Nadalje, skupina bolesnica koja je imala najniži mineralni sadržaj u kosti radiusa ($< -1SD$) imala je najviše vrijednosti IL-6 u serumu (101).

1.5.2. Interleukin-6 i bolesti bubrega

Povišena koncentracija IL-6 u serumu, urinu, tkivu bubrega nalazi se u glomerulonefritisima, infekcijama, akutnoj tubularnoj nekrozi. U transplantiranih bolesnika povišena koncentracija IL-6 u urinu nalazi se već pri blagoj disfunkciji presatka, kroničnom odbacivanju te u akutnim krizama odbacivanja, ali i pri terapiji antitimocitnim globulinom (102,103).

1.6. Transformirajući čimbenik rasta β (TGF β)

TGF β je također multifunkcionalni citokin koji stvaraju mnoge stanice: trombociti, makrofagi, limfociti, fibroblasti, stanice tubula te mezangijske stanice bubrega, osteoklasti, osteoblasti, endotelne te neke maligne stanice. U granulama trombocita pohranjuje se TGF β iz cirkulacije.

1.6.1. Uloga TGF β u metabolizmu kosti

Kost je najobilniji izvor TGF β , a tijekom stvaranja kosti isti se u latentnoj formi odlaže u koštanom matriksu, gdje ga mogu aktivirati proteaze. TGF β se oslobađa i aktivira nakon resorpcije matriksa i važan je činilac koji djeluje na rast i diferencijaciju osteoblasta (104). TGF β je i snažan stimulator sinteze ekstracelularnog matriksa kosti. Djelovanje TGF β ovisno je o njegovoj koncentraciji, gustoći stanica, podrijetlu i maturacijskom stupnju osteoblasta (104). Postoji nekoliko oblika TGF β , od kojih tri dolaze u koštanim stanicama i koštanom tkivu, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3. TGF β 1 je dominantan u koštanom tkivu ljudi (105,106). Mjerenjem koncentracije TGF β 1 i TGF β 2 u koštanom matriksu ljudi nađena je pozitivna korelacija između svakog od ovih čimbenika i histomorfometrijskih pokazatelja razgradnje, odnosno izgradnje kosti, te svakog od ovih čimbenika i vrijednosti osteokalcina, odnosno koštanog izoenzima alkalne fosfataze u serumu. Pozitivna korelacija nađena je između stvaranja TGF β u kulturi humanih stanica koštane srži i koncentracije osteokalcina u serumu (106). TGF β 1 izaziva porast stimulirajućih komponenti IGF sistema u pericelularnom mikrookolišu i na taj način pojačava proliferaciju prekursorskih stanica osteoblasta *in vitro* i *in vivo* (107). Podaci o djelovanju TGF β na osteoklaste su kontroverzni. Ima podataka da TGF β stimulira koštanu resorpciju (108), da inhibira koštanu resorpciju (109), da inhibira stvaranje stanica sličnih osteoklastima *in vitro* (110).

Noviji podaci ukazuju na djelovanje TGF β na osteoklaste: TGF β stimulira diferencijaciju i preživljavanje osteoklastima sličnih stanica u štakora (111), povećava stvaranje osteoklasta djelujući na prekursore osteoklasta (112). TGF β potiče nakupljanje osteoklasta na mjesta aktivne resorpcije (113).

U grupi žena u postmenopauzi u Njemačkoj ispitanice određenog genotipa gubile su manje koštane mase u području kuka (cijeli kuk) nego ispitanice drugog genotipa, a u ispitanica koje su gubile manje kosti, razina serumskog TGF β 1 bila je viša nego u ispitanica koje su gubile više kosti (114).

1.6.2. TGF β i bolesti bubrega

TGF β je najvažniji citokin u procesu glomeruloskleroze i nastanku tubulointersticijske fibroze. TGF β suprimira aktivaciju limfocita, a u tkivima potiče upalu. Osobe koje stvaraju više TGF β , a što je genetski određeno, sklonije su razvoju kronične nefropatije transplantiranoga bubrega (115). Do pojačanog stvaranja TGF β 1 dolazi u akutnim krizama odbacivanja presatka, te u infekcijama, posebno onim uzrokovanim Cytomegalovirusom (116,117). Ciklosporin u ljudi stimulira sekreciju TGF β 1 što doprinosi nastanku renalne fibroze (118,119).

1.7. Čimbenik nekroze tumora α (TNF α)

TNF α multifunkcionalni je citokin koji se sintetizira prvenstveno u aktiviranim makrofagima, ali i limfocitima te prirodnim stanicama ubojicama (NK cells). Medijator je zbivanja u septičkom šoku, kaheksiji, nekim neoplastičkim bolestima, upali i pregradnji tkiva.

1.7.1. Uloga TNF α u metabolizmu kosti

Ovaj citokin potiče koštanu resorpciju, ali i smanjuje stvaranje kosti (120). TNF α stimulira osteoklastičnu resorpciju kosti *in vitro* (121) i *in vivo* (122). TNF α je snažan inhibitor diferencijacije osteoblasta (123). Nadalje TNF α smanjuje stvaranje kosti smanjujući stvaranje proteina matriksa u zrelim osteoblastima, inhibira sintezu kolagena tipa I. te inducira rezistenciju osteoblasta na vitamin D. TNF α stimulira osteoklastičnu resorpciju kosti *in vitro* (121) i *in vivo* (122). TNF α je snažan inhibitor diferencijacije osteoblasta (123). Nadalje TNF α smanjuje stvaranje kosti smanjujući stvaranje proteina matriksa u zrelim osteoblastima, inhibira sintezu kolagena tipa I. te inducira rezistenciju osteoblasta na vitamin D. U štakora je pokazano da PTH svoj anabolički učinak na kost ostvaruje dijelom stimulirajući stvaranje inzulinu sličnoga čimbenika rasta (12), ali prisustvo TNF α inhibira potonji (124). Infuzija PTH u zdravih je žena povisila razinu cirkulirajućega proteina 3 koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta (IGFBP-3), ali ne i u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom. Pošto je upalni proces bio saniran, bolesnici su na infuziju PTH reagirali slično kao i kontrolni ispitanici (125).

U osteoporozi u menopauzi te u zglobnim prostorima u bolesnika s reumatoidnim artritismom TNF α je jedan od citokina koji se pojačano luče (126,127,128). U bolesnika s

ankilozantnim spondilitisom bile su značajno povišene vrijednosti TNF α u plazmi, ali i ekskrecija piridiniumskih poprečnih veza u urinu. Postojala je pozitivna korelacija između vrijednosti TNF α u plazmi i vrijednosti piridiniumskih poprečnih veza u urinu (129).

1.7.2. TNF α i bolesti bubrega

TNF α važan je lokalni medijator u vaskulitisima i glomerulonefritisima. TNF α se stvara u mnogim vrstama stanica uključujući stanice monocitno-makrofagnoga reda, a u bubregu u stanicama mezangija te epitelnim stanicama. U eksperimentalnom modelu na štakorima neutralizacija endogenog TNF α pokazala se učinkovitom u sprječavanju akutne upale u glomerulima i stvaranju polumjeseca (130). U plazmi bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega mjereno je TNF α protein i TNF α topljivi receptor (sTNF α R1 i sTNF α R2). Vrijednosti TNF α bile su tek nešto iznad granice detektibilnosti dok su vrijednosti topljivih receptora bile više nego u zdravih ispitanika (131). Ovakav odnos TNF α proteina i solubilnih receptora ukazuje na pojačanu aktivnost TNF α sistema u bolesnika. U krizama akutnoga odbacivanja presatka nađen je porast TNF α i njegovog topljivog receptora u plazmi (132).

1.8. Biokemijske laboratorijske pretrage u procjeni metabolizma kosti

Biokemijski pokazatelji ukazuju na promjene u stvaranju i izgradnji koštanoga tkiva (18) te mogu pomoći u razumijevanju čimbenika koji utječu na njih (133,134,135).

Najčešće primjenjivani pokazatelj poremećaja koštanog metabolizma u bubrežnih bolesnika je iPTH (intaktni paratireoidni hormon). Međutim, isključivo na temelju vrijednosti iPTH u krvi nije moguće razlučiti da li se radi o ubrzanoj, normalnoj ili

usporenoj koštanoj pregradnji (136). Prema Qi Q. i sur. (136) vrijednosti serumskog iPTH između gornje referentne granice i 6-7x veće od gornje referentne vrijednosti ne bi imale prediktivnu sigurnost u procjeni stupnja koštane pregradnje u bolesnika na dijalizi. Danas je uobičajeno održavati vrijednosti serumskoga iPTH u bolesnika na dijalizi 3-5x većim od gornje referentne vrijednosti, a kako bi se spriječio razvoj adinamičke koštane bolesti (137). Ove poteškoće u interpretaciji vrijednosti iPTH u bolesnika s renalnom insuficijencijom proizlaze barem dijelom iz činjenica: vrijednosti iPTH u serumu odražavaju aktivnost paratireoidnih žlijezda. U uremiji je često prisutna rezistencija stanica u koštanom tkivu na paratireoidni hormon, a većina metoda kojima se danas određuje iPTH (1-84 PTH) mjeri i neke inaktivne metabolite (138). Fragment 7-84 PTH koji se najvjerojatnije također mjeri ovim metodama vjerojatno ima antagonistički efekt na biološku aktivnost 1-84 PTH (137).

Uz iPTH najčešće upotrebljavani pokazatelj koštane pregradnje je koštana alkalna fosfataza (139). Koštani izoenzim alkalne fosfataze stvara se isključivo u osteoblastima, prvo se stvara intracelularno u formi tetramera, a potom se pričvrsti na vanjsku površinu stanične membrane. Vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, potiče osteoblaste da stvaraju alkalnu fosfatazu. Izoenzim se otpušta s površine osteoblasta u dvije forme: topljivoj i netopljivoj. Najveći dio izoenzima u serumu je u topljivoj formi. Koncentracija u krvi ovisi o otpuštanju enzima s osteoblasta te o stupnju razgradnje u jetri. Fiziološka uloga koštanoga izoenzima alkalne fosfataze nije potpuno razjašnjena, čini se da ima bitnu ulogu u mineralizaciji i stvaranju kosti. Poluvrijeme života izoenzima u serumu iznosi 24 do 48 sati.

Osteokalcin je najobilniji nekolagenski protein koštanoga matriksa. Sinteza osteokalcina ovisna je o vitaminu K. Ljudski osteokalcin sadrži 49 aminokiselina, stvaraju ga osteoblasti i odontoblasti pod kontrolom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Poluvrijeme života intaktnoga osteokalcina u

cirkulaciji iznosi oko 5 minuta, u serumu 15-70 minuta. Osteokalcin se razgrađuje i izlučuje putem bubrega. Osteokalcin se veže za hidroksiapatit i ugrađuje u koštani matriks. Dio novosintetiziranoga osteokalcina koji se nije ugradio u koštani matriks dospijeva u cirkulaciju. Rezultati mjerenja osteokalcina u serumu pozitivno koreliraju s histomorfometrijskim pokazateljima koštane izgradnje (140) i stoga se smatra da odražavaju intenzitet izgradnje kosti.

Od molekule prokolagena I. prije ugradnje u kolagenske fibrile odcjepljuju se N i C terminalni dijelovi (C terminalni propeptid kolagena I., PICP, N terminalni propeptid prokolagena I., PINP) u ekvimolarnim odnosima. Između sintetiziranih molekula prokolagena I. i svakog od propeptida odnos je ekvimolaran. Propeptidi imaju u serumu vrlo kratko vrijeme poluživota, u štakora 6-8 minuta, a iz cirkulacije se odstranjuju putem jetre. Prokolagenski propeptidi u serumu su osteoplastnog podrijetla, budući da je metabolizam ostalih tkiva koja sadrže kolagen I. znatno sporiji (141). Koncentracije PICP u serumu podudaraju se s aktivnosti osteoblasta i koštanom izgradnjom (73,142).

Tijekom resorpcije kosti i razgradnje kolagena dolazi do oslobađanja poprečnih veza između molekula kolagena, piridinolinskih i deoksimiridinolinskih, u izvanstaničnu tekućinu i cirkulaciju. Zbog svoje male molekulske mase, ove se veze izlučuju urinom. U bolesnika u kojih je klirens kreatinina >10 mL/min., renalna ekskrecija ovih veza ne ovisi o funkciji bubrega (143,144). Deoksimiridinolinske poprečne veze nalaze se gotovo isključivo u kosti i dentinu, a samo u malim količinama i u nekim drugim tkivima. Određivanje deoksimiridinolinskih poprečnih veza u urinu pokazalo se vrijednim pokazateljem koštane resorpcije (145).

2. CILJEVI RADA

- a) Procijeniti intenzitet koštane pregradnje u primalaca bubrega na temelju biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u krvi/urinu;
- b) Usporediti poremećaje koštanog metabolizma u bolesnika tijekom prve godine nakon transplantacije s onima u bolesnika nakon tog razdoblja;
- c) Usporediti koncentraciju citokina u bolesnika unutar prve posttransplantacijske godine s vrijednostima u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period duži od dvanaest mjeseci;
- d) Uočavanje promjena biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje koje nastaju unutar prve godine nakon transplantacije bubrega, budući da se upravo u tom razdoblju očekuju intenzivne promjene koštanoga metabolizma;
- e) Uočavanje promjena koncentracija citokina koji utječu na koštani metabolizam u serumu bolesnika unutar prve godine nakon transplantacije;
- f) Ispitati postojanje povezanosti koncentracija citokina i topljivog IL-6 receptora s pokazateljima koštane pregradnje;
- g) Ispitati postojanje povezanosti pojedinih citokina/receptora;
- h) Ustanoviti postojanje povezanosti koncentracije PTH i koncentracija IL-6, topljivoga IL-6 receptora, TGF β 1 i TNF α , te uočavanje odnosa: PTH-čimbenici rasta-koštana pregradnja.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

U istraživanje su bili uključeni bolesnici s transplantiranim bubregom .

Bolesnici koji su bili uključeni u studiju morali su ispunjavati sljedeće uvjete:

- stabilna funkcija presatka, na temelju određivanja serumskoga kreatinina,
- klirens kreatinina > 50 mL/min.,
- u slučaju akutne krize odbacivanja, mora proći barem dva mjeseca od završetka liječenja iste,
- odsustvo kliničkih i biokemijskih znakova akutnog infekta te maligne bolesti,
- imunosupresivna terapija: ciklosporin A, kortikoidi, ili ciklosporin A, azatioprin, kortikoidi.

Svi bolesnici bili su upoznati s istraživanjem i dali su svoj pristanak.

I. skupina: U prvoj je skupini bilo 18 bolesnika u kojih je prvo određivanje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine. Bilo je 9 muškaraca i 9 žena. Tri su žene bile u menopauzi. U 16 je bolesnika učinjeno unutar prve posttransplantacijske godine i drugo mjerenje u razmaku od minimalno dva mjeseca. U skupini bolesnika u kojih je učinjeno kontrolno mjerenje bilo je 8 muškaraca i 8 žena. Dvije su žene bile u menopauzi. U ostalih su bolesnika ispitivani parametri učinjeni u jednom navratu.

II. skupina: U skupini bolesnika u kojoj je posttransplantacijski period bio duži od 12 mjeseci bila su 46 ispitanika, 23 muškarca i 23 žene. Sedam je bolesnica bilo u menopauzi.

U ovih su bolesnika ispitivani parametri određeni u jednom navratu.

.

3.2. Biokemijski parametri određeni u serumu/urinu. Metode određivanja.

Intaktni paratireoidni hormon, iPTH; enzimimunokemijska metoda, “Octeia^R IntactPTH”, IDS, Boldon, Velika Britanija. Referentne vrijednosti; 0,8-3,9 pmol/L

Pokazatelji koštane izgradnje:

Koštana alkalna fosfataza, bALP; enzimimunokemijska metoda, “Alkphase-B^R”, Metra Biosystems, Inc., Mountain View, CA, SAD. Referentne vrijednosti: muškarci ≥ 25 g, 15,0-41,3, žene 25-44 g: 11,6-29,6, žene ≥ 45 g: 14,2-42,7 U/L

Intaktni osteokalcin, OC; enzimimunokemijska metoda, “NovoCalcinTM”, Metra Biosystems, Inc., Mountain View, CA, SAD. Referentne vrijednosti; muškarci: 3,4-9,1, žene 3,7-10,0 μ /L

Propeptid prokolagena I, PICP; enzimimunokemijska metoda, “Prolagen- C^R”, Metra Biosystems, Inc., Mountain View, CA, SAD. Referentne vrijednosti: muškarci: 76-163 , žene 69-147 μ /L

Pokazatelji koštane razgradnje

U urinu je određena razina **deoksipiridinolinskih poprečnih veza (DPD)** ; enzimimunokemijska metoda, “Pyrilinks^RD”, Metra Biosystems, Inc., Mountain View, CA, SAD. Referentne vrijednosti: muškarci 25-55 g.:2,3-5,4, žene 25-44 g.: 3,0-7,4 nmol/mmol kreatinina

U serumu su određene koncentracije sljedećih parametara;

Interleukina-6; enzimimunokemijska metoda, “Quantikine[®]” human IL-6, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD

Čimbenika nekroze tumora α (Tumor necrosis factor α , TNF α); “Quantikine[®]” human TNF α , enzimimunokemijska metoda, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD

Transformirajućeg čimbenika rasta β 1 (Transforming growth factor β , TGF β 1); enzimimunokemijska metoda, “Quantikine[®]” human TGF β 1, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD

Topljivog IL-6 receptora; enzimimunokemijska metoda, “Quantikine[®]” human IL-6sR, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD

Koncentracija kalcija, anorganskoga fosfata, kreatinina u serumu i urinu određene su standardnim laboratorijskim metodama.

Krv za pretrage vađena je oko 8 sati, natašte. Krv je potom dostavljena u laboratorij. Koncentracije kalcija, anorganskih fosfata, kreatinina bile su određene istog dana, a serum za pretrage koje se nisu radile istog dana bio je odvojen i zamrznut na -20 °C do određivanja. Deoksipiridinolinske poprečne veze određene su u uzorku drugoga jutarnjega urina.

Uzorci krvi, odnosno urina, bili su uzeti u dan redovite ambulantne kontrole bolesnika.

3.3. Statistička obrada

Deskriptivna statistika: Podaci su prikazani kao medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost te aritmetička sredina uz standardnu devijaciju. Navedeni su za cijelu skupinu bolesnika, potom za muškarce, odnosno žene ispitivane skupine. Nisu posebno razdvojene žene u generativnoj dobi od žena u menopauzi, a zbog malog broja žena u menopauzi.

U najvećeg broja bolesnika TNF α je bio detektiran u serumu, ali je njegova koncentracija bila ispod donje granice osjetljivosti testa ($< 4,4$ pg/mL). Vrijednosti koncentracija TNF α date su kao broj bolesnika u kojih je koncentracija TNF α bila manja od $4,4$ pg/mL i broj bolesnika u kojih je koncentracija TNF α bila veća od $4,4$ pg/mL. Ove dvije skupine bolesnika potom su uspoređene, a s obzirom na dob, spol, dužinu trajanja liječenja dijalizom, dužinu posttransplantacijskoga perioda, koncentracije kalcija, anorganskoga fosfata, iPTH, osteokalcina, prokolagena I., koštane alkalne fosfataze, kreatinina, IL-6, topljivog IL-6 receptora, TGF β 1 te klirensa kreatinina. Usporedba je učinjena neparametrijskim Mann-Whitneyevim U testom. P vrijednosti $< 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Usporedba skupina (muškarci/žene, skupina bolesnika u kojoj je ispitivanje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine/skupina bolesnika u kojoj je posttransplantacijski period bio duži) bolesnika učinjena je neparametrijskim Mann-Whitneyevim U testom, vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima. Usporedba koncentracija parametara određenih u istih bolesnika u vremenskom razmaku učinjena je Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke.

Ispitivanje povezanosti pojedinih parametara učinjena je Spearmanovim neparametrijskim testom, vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Multipla regresija ispitivana je metodom postupnog uvođenja prediktora. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima. U slučajevima u kojima distribucija vrijednosti nije bila normalna, a za provođenje testa je potrebna normalna distribucija, vrijednosti su bile logaritmirane.

4. REZULTATI

4.1. Deskriptivna statistika

4.1.1. Deskriptivna statistika za sve bolesnike

U tablici 1. navedene su vrijednosti pojedinih parametara u svih bolesnika prilikom prvog pregleda. Rezultati su navedeni kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. Medijan koncentracija kalcija bio je gotovo na gornjoj granici referentnih vrijednosti, medijan koncentracija iPTH te osteokalcina bio je iznad gornje referentne granice, medijan koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je u cijeloj skupini iznad gornje referentne granice za muškarce. U tablici 1A. navedene su vrijednosti svih parametara u svih muškaraca. Medijan koncentracija kalcija i deoksipiridinolinskih poprečnih veza bili su gotovo na gornjoj referentnoj granici referentnoj granici. U Tablici 1B. navedene su vrijednosti pojedinih parametara prilikom prvog pregleda u svih žena. Medijan koncentracija kalcija bio je pri gornjoj referentnoj vrijednosti, osteokalcina, iPTH te deoksipiridinolinskih poprečnih veza iznad gornje referentne granice za žene u dobi ispod 45 godina.

Tablica 1.

Deskriptivna statistika za sve bolesnike prilikom prvog pregleda; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar, referentni raspon	N	Aritmeti- čka sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	64	45,33	10,06	45,00	18	67
Vrijeme prove- dono na dijalizi, mjeseci	64	41,14	33,66	30,50	5	189
Vrijeme nakon transplantacije bubrega, mjeseci	64	51,53	51,47	27,50	2	175
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$, M 80- 125, Ž 64-107	64	119,95	21,12	121,00	79	168
Klirens krea- tinina, L/min M 97-137 Ž 88-128	64	70,28	13,33	66,50	51	112
Ca, mmol/L 2,14-2,53	64	2,52	0,15	2,52	2,26	3,09
Pi, mmol/L 0,79-1,42	64	1,06	0,20	1,09	0,56	1,46

Tablica 1.

Deskriptivna statistika za sve bolesnike prilikom prvog pregleda; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar, referentni raspon	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
iPTH, pmol/L , 0,8-3,9	64	5,02	3,16	4,40	0,1	16,8
bALP, U/L, M ≥ 25 g., 15,0-41,3, Ž 25-44 g., 11,6- 29,6 Ž ≥ 45 g., 14,2-42,7	64	24,36	17,11	19,61	7,7	94,8
OC, µg/L, M 3,4-9,1, Ž 3,7-10,0	64	19,86	11,10	18,50	5	57
PICP, µg/L, M 76-163, Ž 69-147	64	132,80	51,41	128,00	51	320
DPD, nmol/mmol kreatinina, M 25-55 g., 2,3-5,4 Ž 25-44 g., 3,0-7,4	64	7,15	3,92	6,41	1,07	20,37
IL-6, pg/mL	64	1,44	1,18	1,18	0,70	4,82
sIL-6R, pg/mL	64	34.088,61	9.139,40	32.680,00	18.640	66.640
TGFβ1, pg/mL	64	21,91	7,84	21,45	3,03	41,10

Tablica 1A.

Deskriptivna statistika za sve muškarce prilikom prvog pregleda; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	32	46,50	10,03	46,00	29	46
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	32	41,50	32,12	31,50	5	114
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	32	56,94	57,13	26,50	4	175
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	32	128,16	18,28	128,50	92	168
Klirens kreatinina, mL/min	32	69,22	14,39	65,50	51	112
Ca, mmol/L	32	2,53	0,18	2,52	2,26	3,09
Pi, mmol/L	32	1,04	0,20	1,06	0,65	1,46
iPTH, pmol/L	32	4,61	2,83	4,20	0,1	16,8
bALP, U/L	32	26,59	20,94	20,10	11,7	94,8
OC, $\mu\text{g/L}$	32	18,88	11,58	18,00	5	57
PICP, $\mu\text{g/L}$	32	144,06	62,53	135,00	51	320
DPD, nmol/mmol kreatinina	32	6,27	4,29	5,05	1,20	20,37
IL-6, pg/mL	32	1,41	0,93	1,09	0,70	4,82
sIL-6R, pg/mL	32	33.190,97	8.399,58	33.915,00	18.640	50.560
TGF β 1, pg/mL	32	22,43	9,22	23,39	3,03	41,10

Tablica 1B.

Deskriptivna statistika za sve žene prilikom prvog pregleda; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	32	44,16	10,11	45,00	18	63
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	32	40,78	35,36	30,00	7	189
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	32	46,12	45,37	31,50	2	135
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	32	111,75	20,81	109,00	79	150
Klirens kreatinina, mL/min.	32	71,34	12,32	67,50	56	105
Ca, mmol/L	32	2,52	0,12	2,51	2,33	2,77
Pi, mmol/L	32	1,09	0,20	1,11	0,56	1,40
iPTH, pmol/L	32	5,44	3,45	4,55	0,1	13,7
bALP, U/L	32	22,13	12,09	18,90	7,7	68,6
OC, $\mu\text{g/L}$	32	20,84	10,69	19,00	5	44
PICP, $\mu\text{g/L}$	32	121,53	34,62	122,50	58	185
DPD, nmol/mmol kreatinina	32	8,02	3,35	7,55	1,07	17,29
IL-6, pg/mL	32	1,47	1,05	1,18	0,70	4,73
sIL-6R, pg/mL	32	34.986,25	9.876,00	31.500,00	22.000	66.640
TGF β 1, pg/mL	32	21,39	6,27	20,07	9,81	35,82

4.1.2. Deskriptivna statistika prilikom prvog pregleda u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci

U tablici 2. navedene su vrijednosti pojedinih parametara prilikom prvog mjerenja u svih bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci. Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. U svih je bolesnika medijan koncentracija kalcija bio na gornjoj referentnoj granici, a medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice. U tablici 2A. navedene su vrijednosti pojedinih parametara prilikom prvog mjerenja za sve muškarce u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci. Medijan koncentracija kalcija bio je tek nešto iznad gornje referentne granice, medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice, dok je medijan koncentracija koštane alkalne fosfataze bio ispod, ali blizu gornje referentne granice, a medijan koncentracija prokolagena I. bio je na gornjoj referentnoj granici. U tablici 2B. navedeni su podaci za žene navedene skupine. Medijan koncentracija kalcija bio je na gornjoj referentnoj granici, medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice.

Tablica 2.

Deskriptivna statistika prilikom prvog mjerenja za sve bolesnike u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritme- tička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	18	42,67	8,99	42,00	18,00	57
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	18	52,06	45,48	35,00	7,00	189
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	18	4,89	1,64	4,50	2,00	8
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	18	122,17	17,46	128,00	92,00	147
Klirens kreatinina, mL/min	18	67,39	9,11	67,00	53,00	85
Ca, mmol/L	18	2,60	0,15	2,56	2,35	2,92
Pi, mmol/L	18	1,09	0,26	1,13	0,56	1,46
iPTH, pmol/L	18	5,85	4,61	4,15	0,1	16,8
bALP, U/L	18	37,34	25,95	25,85	12,4	94,8
OC, $\mu\text{g/L}$	18	25,33	13,26	21,00	5	57
PICP, $\mu\text{g/L}$	18	149,22	64,26	136,00	58	320
DPD, nmol/mmol kreatinina	18	9,43	5,10	8,64	1,20	20,37
IL-6, pg/mL	18	1,88	1,28	1,32	0,70	4,82
sIL-6R, pg/mL	18	35.055,56	10.516,77	35.640,00	18.640	66.640
TGF β 1, pg/mL	18	25,99	5,88	25,41	15,51	38,52

Tablica 2A.

Deskriptivna statistika prilikom prvog mjerenja za sve muškarce u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritme- tička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	9	42,67	5,55	41,00	33	51
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	9	53,11	33,66	38,00	7	114
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	9	5,44	1,51	5,00	4	8
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	9	127,67	17,16	134,00	92	147
Klirens kreatinina, mL/min	9	66,78	10,00	66,00	53	85
Ca, mmol/L	9	2,63	0,17	2,60	2,40	2,92
Pi, mmol/L	9	1,04	0,28	1,09	0,65	1,46
iPTH, pmol/L	9	6,01	4,96	4,30	0,5	16,8
bALP, U/L	9	46,39	31,67	39,60	12,4	94,8
OC, $\mu\text{g/L}$	9	25,33	17,06	20,00	5	57
PICP, $\mu\text{g/L}$	9	177,44	70,16	169,00	89	320
DPD, nmol/mmol kreatinina	9	9,41	6,66	8,22	1,20	20,37
IL-6, pg/mL	9	1,82	1,36	1,27	0,70	4,82
sIL-6R, pg/mL	9	30.475,56	34.880,00	34.880,00	18.640	37.960
TGF β 1, pg/mL	9	25,81	6,59	24,54	15,51	38,52

Tablica 2B.

Deskriptivna statistika prilikom prvog mjerenja za sve žene u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	9	42,67	11,87	45,00	18	57
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	9	51,00	57,10	30,00	10	189
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	9	4,33	1,66	4,00	2	7
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	9	116,67	16,90	114,00	93	138
Klirens kreatinina, mL/min	9	68,00	8,70	67,50	56	82
Ca, mmol/L	9	2,56	0,14	2,55	2,35	2,77
Pi, mmol/L	9	1,13	0,25	1,14	0,56	1,40
iPTH, pmol/L	9	5,69	4,54	4,00	0,1	11,5
bALP, U/L	9	28,29	15,62	24,10	15,6	68,6
OC, $\mu\text{g/L}$	9	25,33	9,10	22,00	18	44
PICP, $\mu\text{g/L}$	9	121,00	45,39	105,00	58	184
DPD, nmol/mmol kreatinina	9	9,46	3,30	9,07	5,40	17,29
IL-6, pg/mL	9	1,95	1,26	1,36	0,70	4,45
sIL-6R, pg/mL	9	39.635,56	11.640,99	37.960,00	25.640	66.640
TGF β 1, pg/mL	9	26,17	5,48	26,28	17,97	35,82

4.1.3. Deskriptivna statistika u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci prilikom prvog i drugog mjerenja, a u kojih je učinjeno i drugo mjerenje

U tablici 3. navedene su vrijednosti parametara prilikom prvog i drugog mjerenja u svih bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, a u kojih je također učinjeno i drugo mjerenje. Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. Medijan koncentracija kalcija bio je na gornjoj referentnoj granici, a medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice. U tablici 3A. navedene su vrijednosti pojedinih parametara u muškaraca. Medijan koncentracija kalcija bio je tek nešto iznad gornje referentne granice, a medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice. U tablici 3B. navedeni su podaci za žene navedene skupine. Medijan koncentracija kalcija bio je na gornjoj referentnoj granici, medijan koncentracija iPTH, osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice.

Tablica 3.

Deskriptivna statistika prilikom prvog (I. red) i drugog (II. red) mjerenja za sve bolesnike u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, a u kojih je učinjeno i drugo mjerenje; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	16	42,44	9,46	42,00	18	57
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	16	55,00	47,43	35,00	7	189
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	16	4,81 8,19	1,64 1,52	4,50 8,00	2 6	8 11
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	16	124,13 118,69	16,97 18,29	131,50 122,00	92 85	147 151
Klirens kreatinina, mL/min	16	66,63 69,88	8,42 14,66	67,00 71,00	53 51	82 99
Ca, mmol/L	16	2,60 2,57	0,16 0,18	2,55 2,52	2,35 2,31	2,92 2,98
Pi, mmol/L	16	1,07 1,02	0,27 0,21	1,11 1,11	0,56 0,65	1,46 1,29
iPTH, pmol/L	16	6,33 6,46	4,65 5,17	4,60 4,10	0,1 0,1	16,8 17,8
bALP, U/L	16	38,17 41,30	27,31 33,83	25,85 26,15	12,4 12,6	94,8 140,5
OC, $\mu\text{g/L}$	16	26,06 26,31	13,94 11,97	22,50 25,00	5 5	57 53
PICP, $\mu\text{g/L}$	16	149,31 140,69	66,54 54,81	136,00 133,00	58 57	320 275
DPD, nmol/mmol kreatinina	16	9,22 8,90	5,37 4,24	8,18 7,84	1,20 2,46	20,37 16,66
IL-6, pg/mL	16	1,99 3,05	1,31 3,91	1,59 2,09	0,70 0,70	4,82 17,36
sIL-6R, pg/mL	16	34.492,50 32.935,00	11.043,76 83.36,05	35.240,00 33.180,00	18.640 19.640	66.640 52.400
TGF β 1, pg/mL	16	25,06 20,47	5,24 6,27	24,33 20,42	15,51 8,19	35,82 31,71

Tablica 3A.

Deskriptivna statistika prilikom prvog (I. red) i drugog (II. red) mjerenja za sve muškarce u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, a u kojih je učinjeno i drugo mjerenje; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	8	42,88	5,89	42,00	33	51
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	8	55,00	35,47	49,50	7	114
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	8	5,63 8,75	1,51 1,49	5,00 8,50	4 7	8 11
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	8	128,75 125,50	18,01 17,46	134,50 126,00	92 91	147 151
Klirens kreatinina, mL/min	8	64,50 69,50	7,80 11,43	65,00 72,00	53 55	77 85
Ca, mmol/L	8	2,63 2,60	0,18 0,14	2,59 2,58	2,40 2,41	2,92 2,81
Pi, mmol/L	8	1,02 0,99	0,29 0,24	1,00 0,98	0,65 0,65	1,46 1,29
iPTH, pmol/L	8	6,70 5,83	4,81 5,28	4,60 3,95	2,8 0,1	16,8 16,9
bALP, U/L	8	47,24 52,73	33,75 43,81	39,80 37,00	12,4 12,6	94,8 140,5
OC, $\mu\text{g/L}$	8	26,13 28,50	18,06 14,74	25,00 29,00	5 8	57 53
PICP, $\mu\text{g/L}$	8	175,63 146,38	74,78 57,61	152,50 119,5	89 105	320 275
DPD, nmol/mmol kreatinina	8	9,04 9,83	7,02 5,61	7,39 8,14	1,20 2,46	20,37 16,66
IL-6, pg/mL	8	1,95 3,87	1,40 5,52	1,55 2,18	0,70 0,70	4,82 17,36
sIL-6R, pg/mL	8	29.540,00 30.080,00	7.126,87 8.080,99	31.020,00 30.880,00	18.640 19.640	37.120 42.040
TGF β 1, pg/mL	8	24,22 23,97	4,86 4,90	24,33 22,71	15,51 18,06	32,25 31,71

Tablica 3B.

Deskriptivna statistika prilikom prvog (I. red) i drugog (II. red) mjerenja za sve žene u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, a u kojih je učinjeno i drugo mjerenje; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina, uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritme- tička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	8	42,00	12,51	43,00	18	57
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	8	55,00	59,68	30,00	10	189
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	8	4,00 7,63	1,41 1,41	4,00 7,50	2 6	6 10
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	8	119,50 111,88	15,61 17,48	120,00 110,00	93 85	138 132
Klirens kreatinina, mL/min	8	68,75 70,25	8,99 18,16	69,50 64,50	56 51	82 99
Ca, mmol/L	8	2,56 2,55	0,15 0,22	2,54 2,49	2,35 2,31	2,77 2,98
Pi, mmol/L	8	1,12 1,04	0,26 0,19	1,13 1,13	0,56 0,66	1,40 1,22
iPTH, pmol/L	8	5,96 7,09	4,78 5,35	6,40 5,75	0,1 2,4	11,5 17,8
bALP, U/L	8	29,10 29,88	16,49 15,34	25,15 26,15	15,6 16,2	68,6 63,1
OC, $\mu\text{g/L}$	8	26,00 24,13	9,49 8,87	22,50 25,00	18 5	44 34
PICP, $\mu\text{g/L}$	8	123,00 135,00	48,10 55,16	111,00 141,00	58 57	184 229
DPD, nmol/mmol kreatinina	8	9,41 7,97	3,52 2,28	8,61 7,84	5,40 4,92	17,29 11,93
IL-6, pg/mL	8	2,04 2,22	1,31 0,90	1,59 2,09	0,70 0,70	4,45 3,36
sIL-6R, pg/mL	8	39.445,00 35.970,00	12.429,72 8.060,59	37.540,00 33.700,00	25.640 24.720	66.640 52.400
TGF β 1, pg/mL	8	25,90 16,98	5,80 5,68	24,89 18,11	17,97 8,19	35,82 25,86

4.1.4. Deskriptivna statistika za sve bolesnike u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci

U tablici 4. navedene su vrijednosti parametara, aritmetička sredina uz standardnu devijaciju te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost, za sve bolesnike u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci. Medijan koncentracija iPTH i osteokalcina bio je iznad gornje referentne granice, a medijan deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio je iznad gornje referentne granice za muškarce. U tablici 4A. navedene su vrijednosti parametara u muškaraca. Medijan koncentracija iPTH i osteokalcina bio je iznad gornje referentne granice za muškarce. U tablici 4B. navedeni su podaci u žena navedene skupine. Medijan koncentracija iPTH i osteokalcina bio je iznad gornje referentne granice, dok je medijan koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza bio ispod, ali blizu gornje referentne granice.

Tablica 4.

Deskriptivna statistika za sve bolesnike u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	46	46,37	10,35	46,00	27	67
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	46	36,87	27,17	28,50	5	113
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	46	69,78	49,97	51,50	16	175
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	46	119,09	22,50	119,50	79	168
Klirens kreatinina, mL/min	46	66,50	14,59	66,50	51	112
Ca, mmol/L	46	2,49	0,14	2,46	2,26	3,09
Pi, mmol/L	46	1,05	0,17	1,04	0,70	1,39
iPTH, pmol/L	46	4,70	2,35	4,50	0,1	13,7
bALP, U/L	46	19,28	7,86	17,25	7,7	55,9
OC, $\mu\text{g/L}$	46	17,72	9,46	16,50	5	42
PICP, $\mu\text{g/L}$	46	126,37	44,61	123,00	51	263
DPD, nmol/mmol kreatinina	46	6,25	2,96	6,06	1,07	16,35
IL-6, pg/mL	46	1,27	0,80	0,82	0,70	4,73
sIL-6R, pg/mL	46	33.710,24	8.639,25	31.460,00	18.960	55.360
TGF β 1, pg/mL	46	20,32	7,98	19,67	3,03	41,10

Tablica 4A.

Deskriptivna statistika za sve muškarce u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	23	48,00	11,05	48,00	29	67
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	23	36,96	31,06	24,00	5	113
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	23	77,09	55,58	64,00	16	175
Kreatinin/serum, mmol/L	23	128,35	19,07	127,00	97	168
Klirens kreatinina, mL/min	23	70,17	15,88	65,00	51	112
Ca, mmol/L	23	2,49	0,17	2,45	2,26	3,09
Pi, mmol/L	23	1,03	0,16	1,03	0,70	1,35
iPTH, pmol/L	23	4,06	1,12	4,10	0,1	5,9
bALP, U/L	23	18,85	5,50	18,20	11,7	31,2
OC, µg/L	23	16,35	7,71	16,00	5	34
PICP, µg/L	23	131,00	55,55	113,00	51	263
DPD, nmol/mmol kreatinina	23	5,04	2,04	4,72	2,24	12,04
IL-6, pg/mL	23	1,25	0,68	0,91	0,70	2,73
sIL-6R, pg/mL	23	34.253,52	8.728,86	33.791,00	18.960	50.560
TGFβ1, pg/mL	23	21,11	9,87	20,49	3,03	41,10

Tablica 4B.

Deskriptivna statistika za sve žene u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci; vrijednosti su navedene kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju, SD, te medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost

Parametar	N	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Dob, godine	23	44,74	9,57	45,00	27	63
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	23	36,78	23,35	39,00	7	79
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	23	62,48	43,66	46,00	16	135
Kreatinin/serum, $\mu\text{mol/L}$	23	109,83	22,19	107,00	79	150
Klirens kreatinina, mL/min	23	72,65	13,42	67,00	58	105
Ca, mmol/L	23	2,50	0,12	2,46	2,33	2,74
Pi, mmol/L	23	1,07	0,18	1,05	0,71	1,39
iPTH, pmol/L	23	5,34	3,03	4,60	0,1	13,7
bALP, U/L	23	19,72	9,79	16,70	7,7	55,9
OC, $\mu\text{g/L}$	23	19,09	10,93	17,00	5	42
PICP, $\mu\text{g/L}$	23	121,74	30,65	128,00	68	185
DPD, nmol/mmol kreatinina	23	7,46	3,26	7,17	1,07	16,35
IL-6, pg/mL	23	1,29	0,92	0,73	0,70	4,73
sIL-6R, pg/mL	23	33.166,96	8.709,52	30.440,00	22.000	55.360
TGF β 1, pg/mL	23	19,52	5,619	18,81	9,81	31,71

4.1.5. Deskriptivna statistika za TNF α

Vrijednosti TNF α u 52 ispitanika prilikom prvog su mjerenja bile < 4,4 pg/mL (4,4 pg/mL je granica osjetljivosti testa), a samo u njih 12 (18%) > 4,4 pg/mL (4,5-24,2, medijan 8,8 pg/mL). TNF α bio je veći od 4,4 pg/mL u 7/32 žena (5,8-24,2, medijan 9,7 pg/mL), odnosno 22%, a u 5/32 muškaraca (4,5-8,8, median 5,4 pg/mL), odnosno 16%. Nadalje, TNF α bio je veći od 4,4 pg/mL prilikom prvog određivanja u jedne bolesnice, a kod kontrolnog određivanja isti je bio manji od 4,4 pg/mL. Prilikom drugog određivanja u jednog bolesnika TNF α je bio veći od 4,4 pg/mL, dok je prilikom prvog određivanja u istog bolesnika bio niži od 4,4 pg/mL.

4.2. Razlike između pojedinih skupina bolesnika

4.2.1. Razlike između muškaraca i žena

Razlike u muškaraca i žena testirane su neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. Razlike između muškaraca i žena u cijeloj skupini bolesnika prilikom prvog mjerenja prikazane su u tablici 5. U cijeloj skupini bolesnika, prilikom prvog mjerenja, koncentracija kreatinina bila je statistički značajno viša u muškaraca ($p < 0,005$), a deoksipiridinolinskih poprečnih veza u žena ($p < 0,005$). U tablici 5A. prikazane su razlike u muškaraca i žena prilikom prvog mjerenja u skupini bolesnika u kojoj je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci. U ovoj je skupini bolesnika koncentracija topljivog receptora interleukina-6 bila značajno viša u žena ($p < 0,05$). U tablici 5B. prikazana je razlika u muškaraca i žena u skupini bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci. U ovoj je skupini u muškaraca bio značajno viši kreatinin ($p < 0,01$), a deoksipiridinolinske poprečne veze u žena ($p < 0,001$).

Tablica 5.**Razlike između muškaraca i žena, svi ispitanici, N=64****Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost**

(Testirano neparametrijskim MannWhitney-evim U- testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Muškarci N=32	Žene N=32	Statistička značajnost razlike
Dob, godine	46,00 (29-67)	45,00 (18-63)	n.s
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	31,50 (5-114)	30,00 (7-189)	n.s.
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	26,50 (4-175)	31,50 (2-135)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	128,50 (92-168)	109,00 (79-150)	p< 0,005
Klirens kreatinina, mL/min	65,50 (51-112)	67,50 (56-105)	n.s.
Ca, mmol/L	2,52 (2,26-3,09)	2,51 (2,33-2,77)	n.s.
Pi, mmol/L	1,06 (0,65-1,46)	1,11 (0,56-1,40)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,20 (0,1-16,8)	4,55 (0,1-13,7)	n.s.
bALP, U/L	20,10 (11,7-94,8)	18,90 (7,7-68,6)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	18,00 (5-57)	19,00 (5-44)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	135,00 (51-320)	122,50 (58-185)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	5,05 (1,20-20,37)	7,55 (1,07-17,29)	p< 0,005
IL-6, pg/mL	1,09 (0,70-4,82)	1,18 (0,70-4,73)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	33.915,50 (18.640-50.560)	31.500,00 (22.000- 66.640)	n.s.
TGF β 1, pg/mL	23,39 (3,03-41,10)	20,07 (9,81-35,82)	n.s.

Tablica 5A.**Razlike između muškaraca i žena u skupini bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, N=18 (prvo mjerenje)****Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost**

(Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U- testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Muškarci N=9	Žene N=9	Statistička značajnost razlike
Dob, godine	41,00 (33-51)	45,00 (18-57)	n.s
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	38,00 (7-114)	30,00 (10-189)	n.s.
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	5,00 (4-8)	4,00 (2-7)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	134,00 (92-147)	114,00 (93-138)	n.s.
Klirens kreatinina, mL/min	66,00 (53-85)	69,00 (56-82)	n.s.
Ca, mmol/L	2,60 (2,40-2,92)	2,55 (2,35-2,77)	n.s.
Pi, mmol/L	1,09 (0,65-1,46)	1,14 (0,56-1,40)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,30 (0,5-16,8)	4,00 (0,1-11,5)	n.s.
bALP, U/L	39,60 (12,4-94,8)	24,10 (15,6-68,6)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	20,00 (5-57)	22,00 (18-44)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	169,00 (89-320)	105,00 (58-184)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	8,22 (1,20-20,37)	9,07 (5,40-17,29)	n.s.
IL-6, pg/mL	1,27 (0,70-4,82)	1,36 (0,70-4,45)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	34.880,00 (18.640-37.960)	37.960,00 (25.640-66.640)	p< 0,05
TGF β 1, pg/mL	24,54 (15,51-38,52)	26,28 (17,97-35,82)	n.s.

Tablica 5B.

Razlike između muškaraca i žena u skupini bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci, N=46

Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost

(Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U- testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Muškarci N=23	Žene N=23	Statistička značajnost razlike
Dob, godine	48,00 (29-67)	45,00 (27-63)	n.s.
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	24,00 (5-113)	39,00 (7-79)	n.s.
Vrijeme nakon transplantacije, mjeseci	64,00 (16-175)	49,00 (16-135)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	127,00 (97-168)	107,00 (79-150)	p< 0,01
Klirens kreatinina, mL/min	65,00 (51-112)	67,00 (58-105)	n.s.
Ca, mmol/L	2,45 (2,26-3,09)	2,46 (2,33-2,74)	n.s.
Pi, mmol/L	1,03 (0,70-1,35)	1,05 (0,71-1,39)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,10 (0,1-5,9)	4,60 (0,1-13,7)	n.s.
bALP, U/L	18,20 (11,7-31,2)	16,70 (7,7-55,9)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	16,00 (5-34)	17,00 (5-42)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	113,00 (51-263)	128,00 (68-185)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	4,72 (2,24-12,04)	7,17 (1,07-16,35)	p< 0,001
IL-6, pg/mL	0,91 (0,70-2,73)	0,73 (0,70-4,73)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	33.791,00 (18.960-50.560)	30.440,00 (22.000-55.360)	n.s.
TGF β 1, pg/mL	20,49 (3,03-41,10)	18,81 (9,81-31,71)	n.s.

4.2.2. Razlike između bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci i bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci

Nadalje, testirane su razlike vrijednosti pojedinih parametara između skupine bolesnika u kojih je od vremena transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci. Testiranje je učinjeno neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. Rezultati za sve bolesnike prikazani su u tablici 6. Ukoliko su uspoređivani svi bolesnici u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci sa svim bolesnicima u kojih je ovaj period bio duži od dvanaest mjeseci, u prvoj su skupini bili značajno viši sljedeći parametri; deoksipiridinolinske poprečne veze ($p < 0,005$), IL-6 ($p < 0,05$), TGF β 1 ($p < 0,01$), koštana alkalna fosfataza ($p < 0,00011$), osteokalcin ($p < 0,05$) te kalcij ($p < 0,05$). U muškaraca (tablica 6A.) u kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci, bili su viši kalcij ($p < 0,05$) i koštana alkala fosfataza ($p < 0,05$) u odnosu na muškarce u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci. U žena (tablica 6B.), u kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci, bili su viši topljivi receptor interleukina-6 ($p < 0,05$), TGF β 1 ($p < 0,01$), deoskipiridinolinske poprečne veze ($p < 0,05$) te koštana alkalna fosfataza ($p < 0,05$) u odnosu na žene u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci.

Tablica 6

Razlike između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci

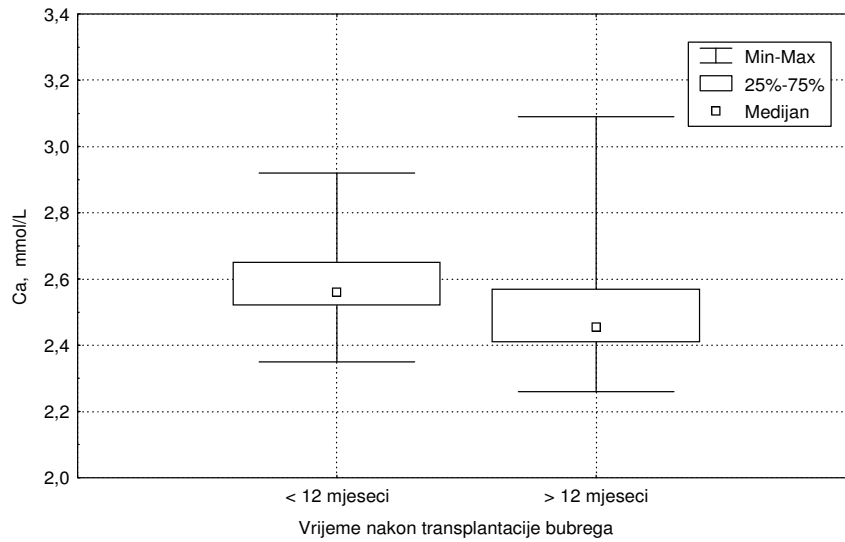
Za pojedini parametar navedeni su medijan te najmanja i najveća vrijednost

(Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

n.s.= nije signifikantno

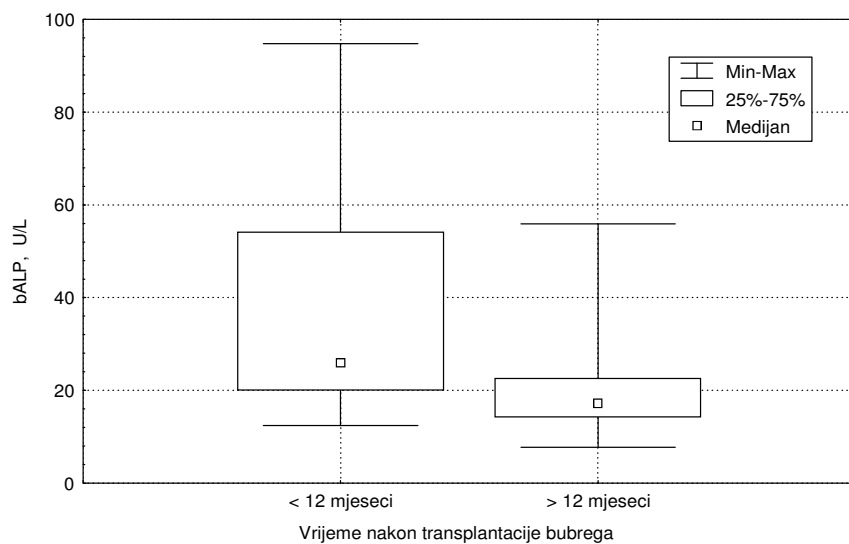
Parametar	Posttransplantacijski period <12 mjeseci	Posttransplantacijski period > 12 mjeseci	Statistička značajnost razlike
	N=18	N=46	
Dob, godine	42,00 (18-57)	46,00 (27-67)	n.s.
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	35,00 (7-189)	28,50 (5-113)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	128,00 (92-147)	119,50 (79-168)	n.s.
Klirens kreatinina, mL/min	67,00 (53-85)	66,50 (51-112)	n.s.
Ca, mmol/L	2,56 (2,35-2,92)	2,46 (2,26-3,09)	p< 0,05
Pi, mmol/L	1,13 (0,56-1,46)	1,04 (0,70-1,39)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,15 (0,1-16,8)	4,50 (0,1-13,7)	n.s.
bALP, U/L	25,85 (12,4-94,8)	17,25 (7,7-55,9)	p< 0,001
OC, $\mu\text{g/L}$	21,00 (5-57)	16,50 (5-42)	p< 0,05
PICP, $\mu\text{g/L}$	136,00 (58-320)	123,00 (51-263)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	8,64 (1,20-20,37)	6,06 (1,07-16,35)	p< 0,005
IL-6, pg/mL	1,32 (0,70-4,82)	0,82 (0,70-4,73)	p< 0,05
sIL-6R, pg/mL	35.640,00 (18.640-66.640)	31.460,00 (18.960-55.360)	n.s.
TGFβ1, pg/mL	25,41 (15,51-38,52)	19,67 (3,03-41,10)	p< 0,01

Slika 7.1.



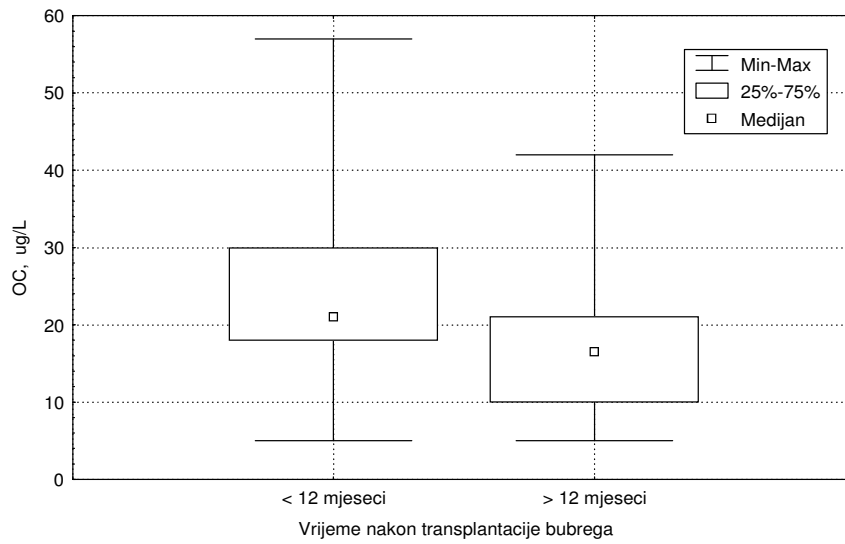
Razlike koncentracija kalcija između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.2.



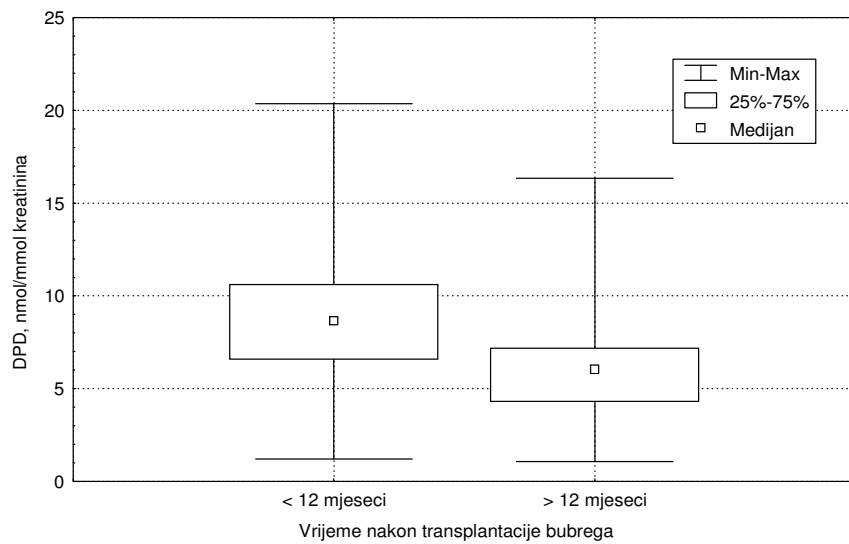
Razlike aktivnosti koštane alkalne fosfataze između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,001 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.3.



Razlike koncentracija osteokalcina između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

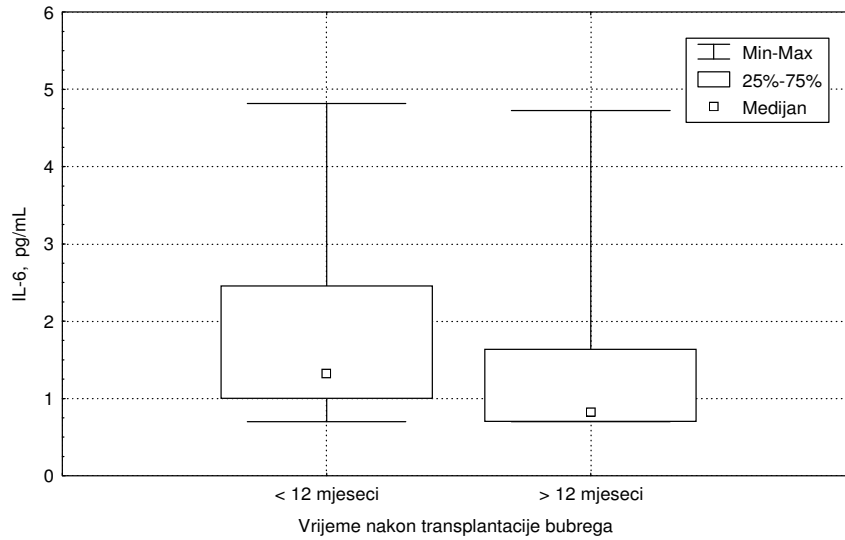
Slika 7.4.



Razlike koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci

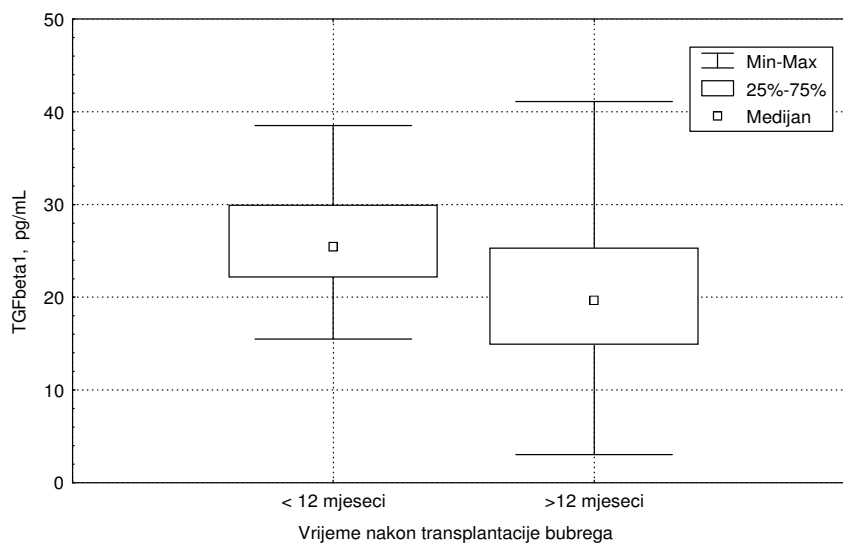
p < 0,005 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.5.



Razlike koncentracija IL-6 između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.6.



Razlike koncentracija TGFβ1 između skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i skupine bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,01 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Tablica 6A.

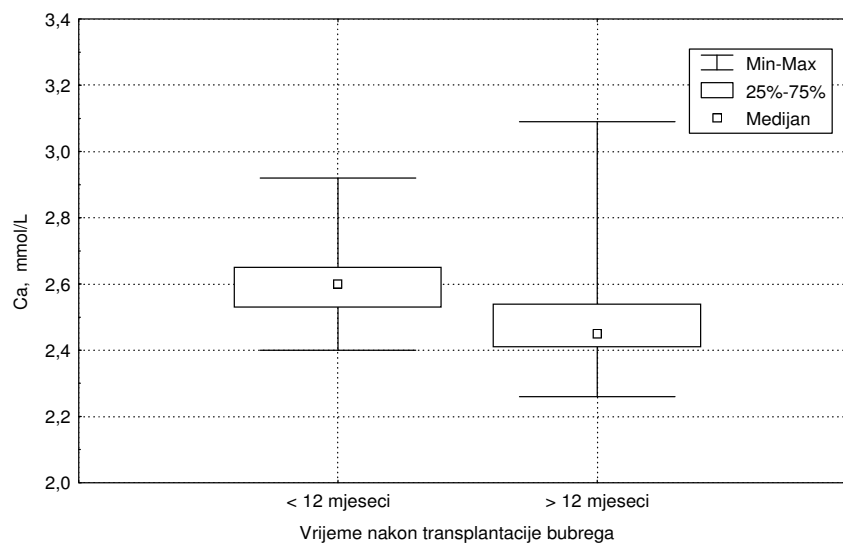
Razlike između muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost

(Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Posttransplantacijski period < 12 mjeseci N=9	Posttransplantacijski period >12 mjeseci N=23	Statistička značajnost razlike
Dob, godine	41,00 (33-51)	48,00 (29-67)	n.s.
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	38,00 (7-114)	24,00 (5-113)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	134,00 (92-147)	127,00 (97-168)	n.s.
Klirens kreatinina, mL/min	66,00 (53-85)	65,00 (51-112)	n.s.
Ca, mmol/L	2,60 (2,40-2,92)	2,45 (2,26-3,09)	p< 0,05
Pi, mmol/L	1,09 (0,65-1,46)	1,03 (0,70-1,35)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,30 (0,5-16,8)	4,10 (0,1-5,9)	n.s.
bALP, U/L	39,60 (12,4-94,8)	18,20 (11,7-31,2)	p< 0,05
OC, $\mu\text{g/L}$	20,00 (5-57)	16,00 (5-34)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	169,00 (89-320)	113,00 (51-263)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	8,22 (1,20-20,37)	4,72 (2,24-12,04)	n.s.
IL-6, pg/mL	1,27 (0,70-4,82)	0,91 (0,70-2,73)	n.s.
sIL6-R, pg/mL	34.880,00 (18.640-37.960)	33.791,00 (18.960-50.560)	n.s.
TGF β 1, pg/mL	24,54 (15,51-38,52)	20,49 (3,03-41,10)	n.s.

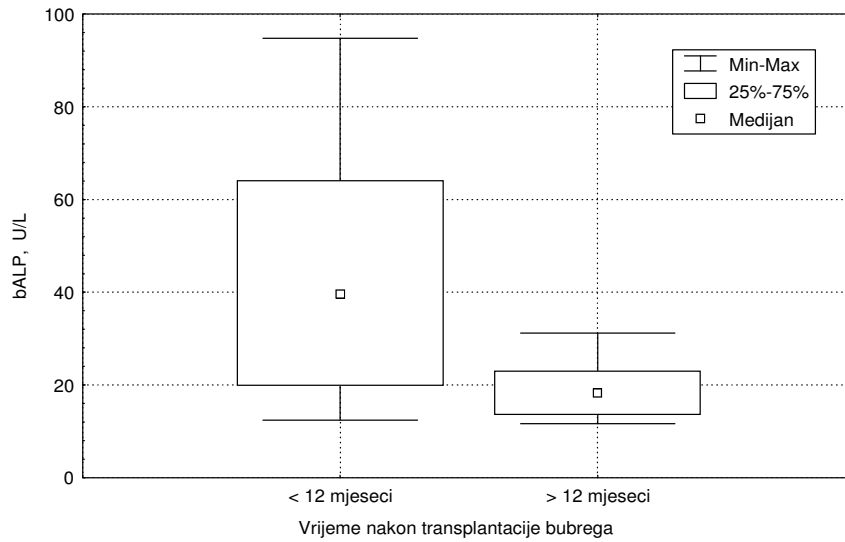
Slika 7.1A.



Razlike koncentracija kalcija između muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci

p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.2A.



Razlike aktivnosti alkalne fosfataze između muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Tablica 6B.

Razlike između žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i žena u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci

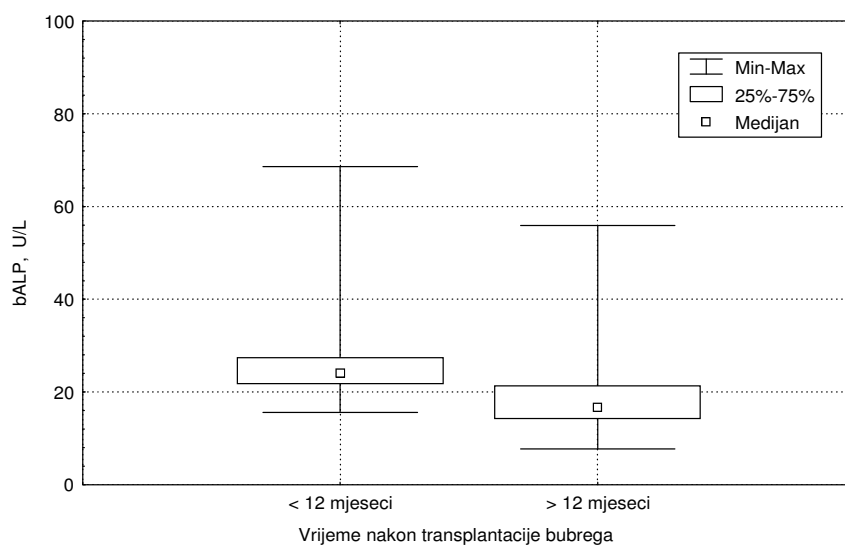
Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost

(Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

n.s.= nije signifikantno

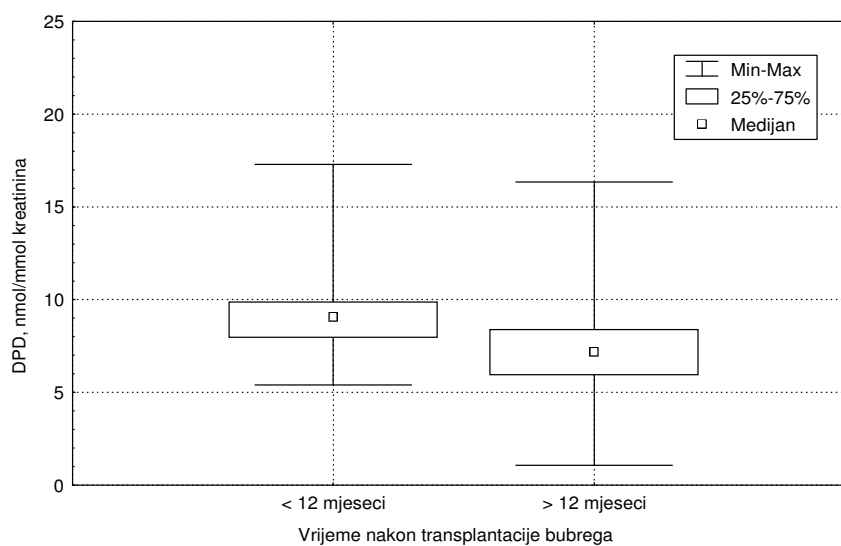
Parametar	Posttransplantacijski period <12 mjeseci N=9	Posttransplantacijski period >12 mjeseci N=23	Statistička značajnost razlike
Dob, godine	45,00 (18-57)	45,00 (27-63)	n.s.
Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	30,00 (10-189)	39,00 (7-79)	n.s.
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	114,00 (93-138)	107,00 (79-150)	n.s.
Klirens kreatinina, mL/min	69,00 (56-82)	67,00 (58-105)	n.s.
Ca, mmol/L	2,55 (2,35-2,77)	2,46 (2,33-2,74)	n.s.
Pi, mmol/L	1,14 (0,56-1,40)	1,05 (0,71-1,39)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,00 (0,1-11,5)	4,60 (0,1-13,7)	n.s.
bALP, U/L	24,10 (15,6-68,6)	16,70 (7,7-55,9)	p< 0,05
OC, $\mu\text{g/L}$	22,00 (18-44)	17,00 (5-42)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	105,00 (58-184)	128,00 (68-185)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	9,07 (5,40-17,29)	7,17 (1,07-16,35)	p< 0,05
IL-6, pg/mL	1,36 (0,70-4,45)	0,73 (0,70-4,73)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	37.960,00 (25.640-66.640)	30.440,00 (22.000-55.360)	p< 0,05
TGFβ1, pg/mL	26,28 (17,97-35,82)	18,81 (9,81-31,71)	p< 0,01

Slika 7.1B.



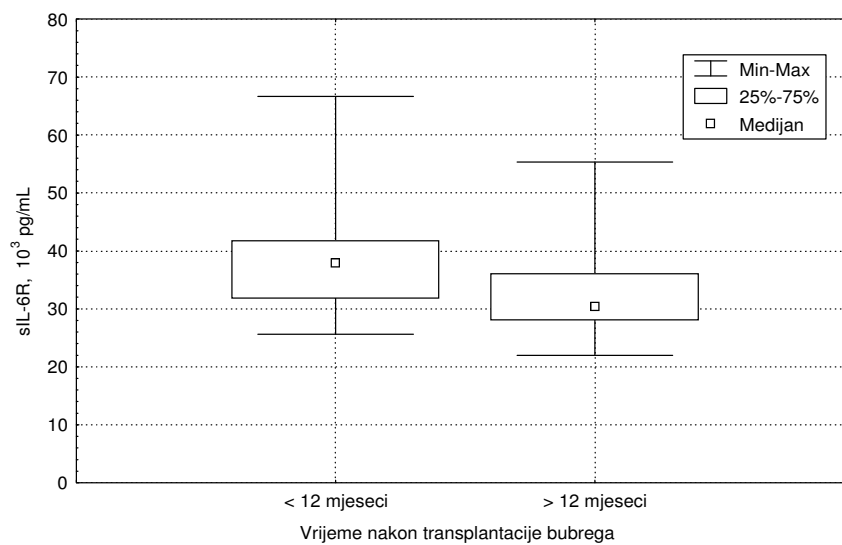
Razlike aktivnosti alkalne fosfataze između žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i žena u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.2B.



Razlike koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza između žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i žena u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

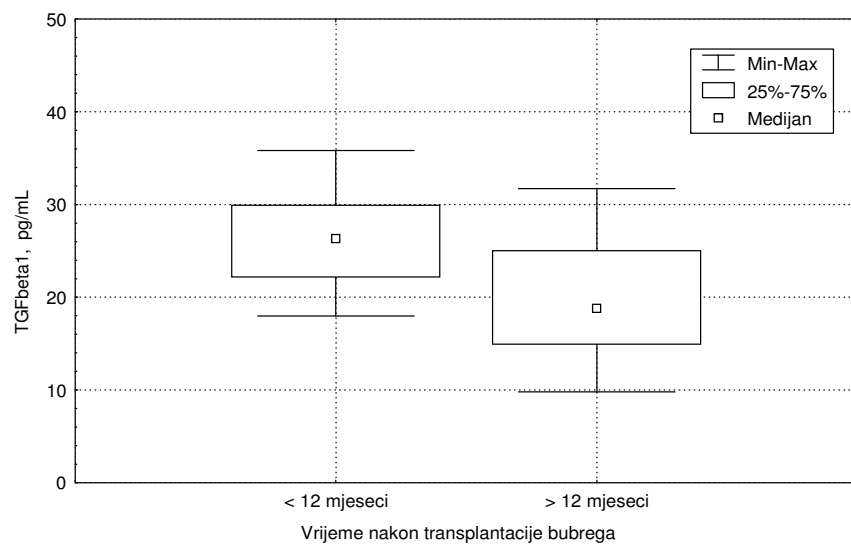
Slika 7.3B.



Razlike koncentracija topljivog receptora IL-6 između žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i žena u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci

$p < 0,05$ (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

Slika 7.4B.



Razlike koncentracija TGF β 1 između žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci (prvo mjerenje) i žena u kojih je od transplantacije prošlo više od 12 mjeseci
p < 0,01 (Testirano neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

4.2.3. Razlike između prvog i drugog mjerenja u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period iznosio manje od dvanaest mjeseci

U tablici 7. navedena je značajnost razlika između prvog i drugog mjerenja u svih bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, a u kojih su učinjena dva mjerenja. Razlike između dva mjerenja testirane su Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke. Prilikom prvog pregleda u svih je bolesnika bio viši kreatinin te TGF β 1 ($p < 0,05$). U tablici 7A. navedene su razlike između prvog i drugog mjerenja u muškaraca navedene skupine; prilikom prvog mjerenja bio je viši prokolagen I. ($p < 0,05$). Razlike između mjerenja u žena iste skupine navedene su u tablici 7B.; prilikom prvog pregleda u žena je bio viši kreatinin ($p < 0,05$), deoksipiridinolinske poprečne veze ($p < 0,05$), TGF β 1 ($p < 0,05$) te topljivi receptor interleukina-6 ($p < 0,05$).

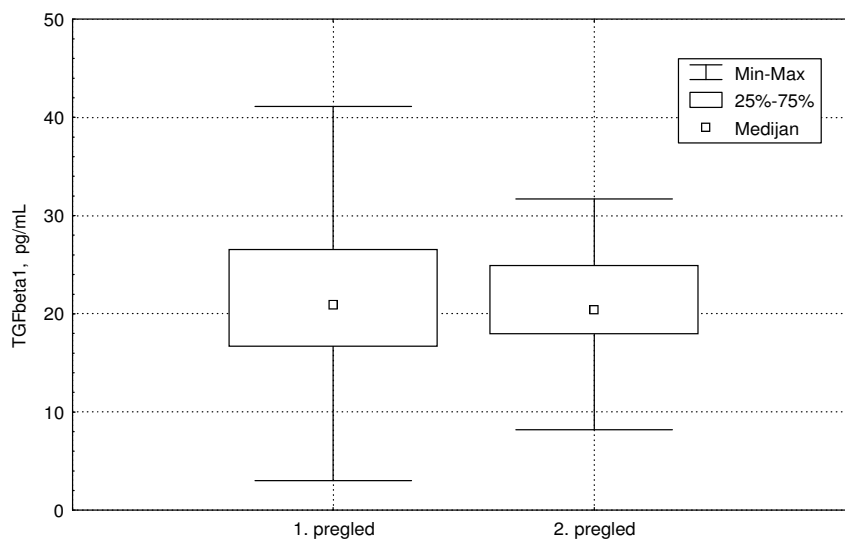
Tablica 7.**Razlike između prvog i drugog mjerenja u svih bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci****Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost**

(Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	1.mjerenje N=16	2.mjerenje N=16	Statistička značajnost razlike
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	131,50 (92-147)	122,00 (85-151)	p < 0,05
Klirens kreatinina, mL/min	67,00 (53-82)	71,00 (51-99)	n.s.
Ca, mmol/L	2,55 (2,35-2,92)	2,52 (2,31-2,98)	n.s.
Pi, mmol/L	1,11 (0,56-1,46)	1,11 (0,65-1,29)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,60 (0,1-16,8)	4,10 (0,1-17,8)	n.s.
bALP, U/L	25,85 (12,4-94,8)	26,15 (12,6-140,5)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	22,50 (5-57)	25,00 (5-53)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	136,00 (58-320)	133,00 (57-275)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	8,18 (1,20-20,37)	7,84 (2,46-16,66)	n.s.
IL-6, pg/mL	1,59 (0,70-4,82)	2,09 (0,70-17,36)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	37.240,00 (18.640-66.640)	33.180,00 (19.640-52.400)	n.s.
TGFβ1, pg/mL	24,33 (15,51-35,82)	20,42 (8,19-31,71)	p < 0,05

Slika 8.1.



Razlike koncentracija TGF β 1 između prvog i drugog mjerenja u svih bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

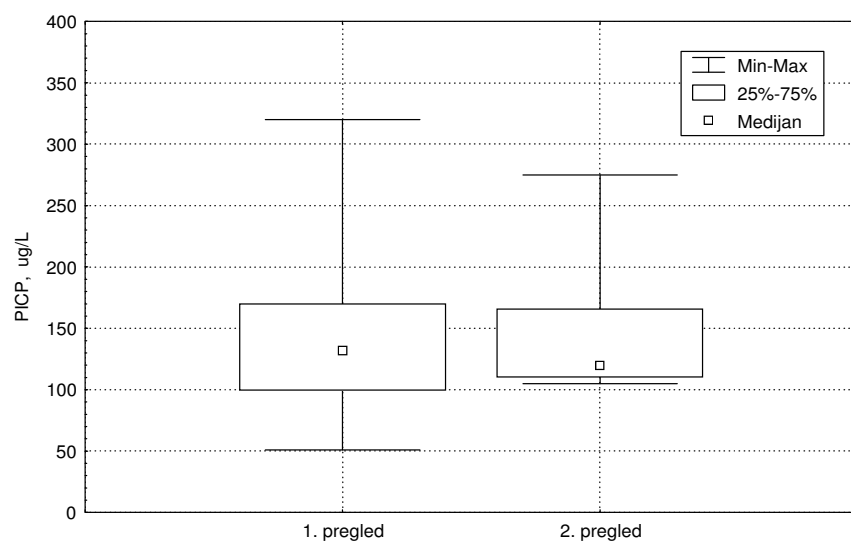
Tablica 7A.**Razlike između prvog i drugog mjerenja u muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci****Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost**

(Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	1.mjerenje N=8	2.mjerenje N=8	Statistička značajnost razlike
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	134,50 (92-147)	126,00 (91-151)	n.s.
Klirens kreatinina, mL/min	65,00 (53-77)	72,00 (55-85)	n.s.
Ca, mmol/L	2,59 (2,40-2,92)	2,58 (2,41-2,81)	n.s.
Pi, mmol/L	1,00 (0,65-1,46)	0,98 (0,65-1,29)	n.s.
iPTH, pmol/L	4,60 (2,8-16,8)	3,95 (0,1-16,9)	n.s.
bALP, U/L	39,80 (12,4-94,8)	37,15 (12,6-140,5)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	25,00 (5-57)	29,00 (8-53)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	152,50 (89,00-320,00)	119,50 (105,00-275,00)	p< 0,05
DPD, nmol/mmol kreatinina	7,39 (1,20-20,37)	8,14 (2,46-16,66)	n.s.
IL-6, pg/mL	1,55 (0,70-4,82)	2,18 (0,70-17,36)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	31.020,00 (18.640-37.120)	30.880,00 (19.640-42.040)	n.s.
TGF β 1, pg/mL	24,33 (15,51-32,25)	22,71 (18,06-31,71)	n.s.

Slika 8.1A.



Razlike koncentracija prokolagena I. između prvog i drugog mjerenja u muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

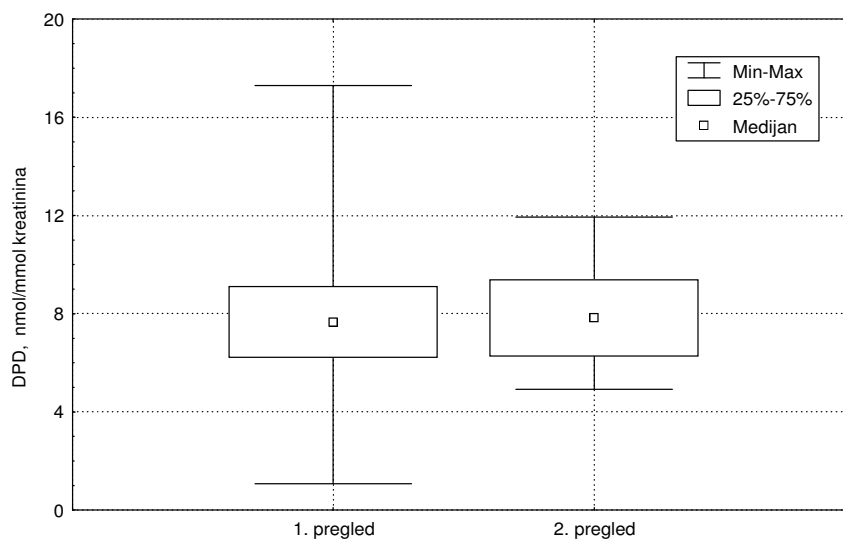
Tablica 7B.**Razlike između prvog i drugog mjerenja u žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci****Za pojedini parametar naveden je medijan te najmanja i najveća vrijednost**

(Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

n.s.= nije signifikantno

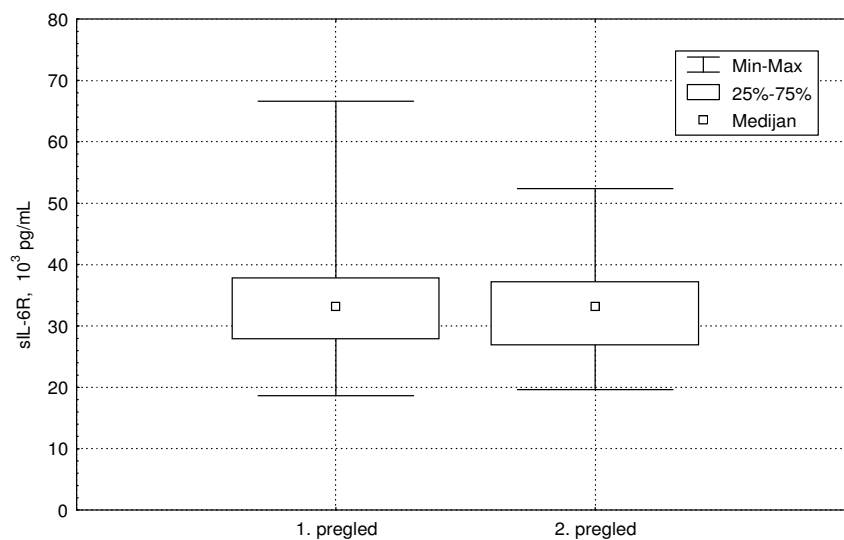
Varijabla	1.mjerenje N=8	2.mjerenje N=8	Statistička značajnost razlike
Kreatinin, serum, $\mu\text{mol/L}$	120,00 (93-138)	110,00 (85-132)	p< 0,05
Klirens kreatinina, mL/min	69,50 (56-82)	64,50 (51-99)	n.s.
Ca, mmol/L	2,54 (2,35-2,77)	2,49 (2,31-2,98)	n.s.
Pi, mmol/L	1,13 (0,56-1,40)	1,13 (0,66-1,22)	n.s.
iPTH, pmol/L	6,40 (0,1-11,5)	5,75 (2,4-17,8)	n.s.
bALP, U/L	25,15 (15,6-68,6)	26,15 (16,2-63,1)	n.s.
OC, $\mu\text{g/L}$	22,50 (18-44)	25,00 (5-34)	n.s.
PICP, $\mu\text{g/L}$	111,10 (58-184)	141,50 (57-229)	n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	8,61 (5,40-17,29)	7,84 (4,92-11,93)	p< 0,05
IL-6, pg/mL	1,59 (0,70-4,45)	2,09 (0,70-3,36)	n.s.
sIL-6R, pg/mL	37.540,00 (25.640-66.640)	33.700,00 (24.720-52.400)	p< 0,05
TGFβ1, pg/mL	24,89 (17,97-35,82)	18,11 (18,19-25,86)	p< 0,05

Slika 8.1B.



Razlike koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza između prvog i drugog mjerenja u žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

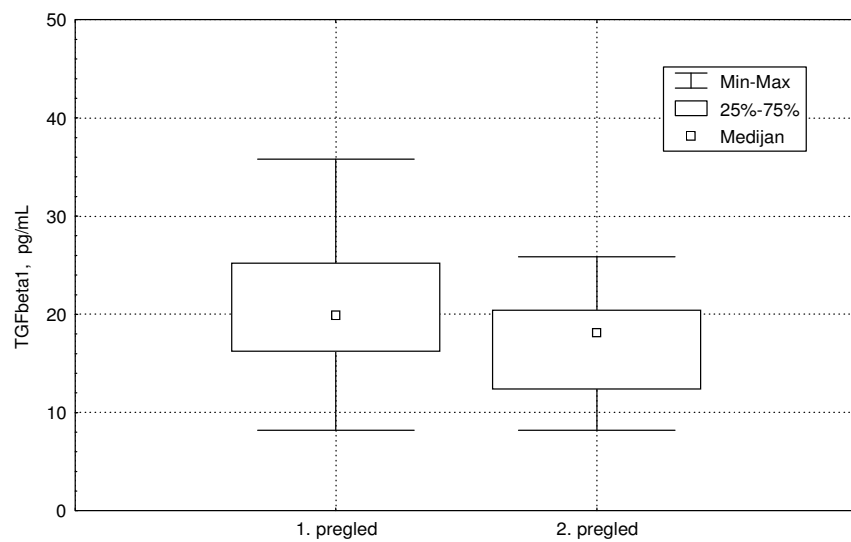
Slika 8.2B.



Razlike koncentracija topljivog receptora IL-6 između prvog i drugog mjerenja u žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci

$p < 0,05$ (Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

Slika 8.3B.

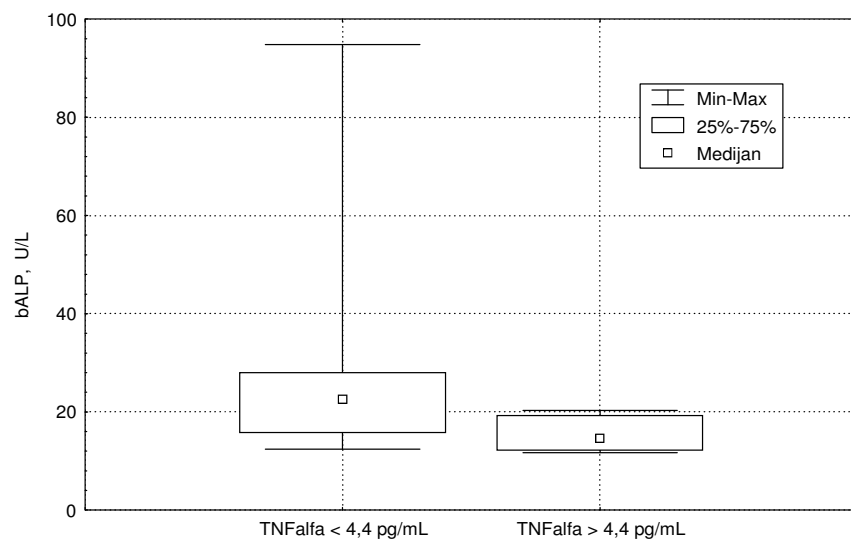


Razlike koncentracija TGFβ1 između prvog i drugog mjerenja u žena u kojih je od transplantacije prošlo manje od 12 mjeseci
p < 0,05 (Testirano Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke)

4.2.4. Razlike između skupine bolesnika u kojih je koncentracija TNF α iznosila manje od 4,4 pg/mL i bolesnika u kojih je koncentracija TNF α iznosila više od 4,4 pg/mL

Uspoređujući ispitanike u skupini u kojoj je koncentracija TNF α bila manja od 4,4 pg/mL s ispitanicima u kojih je koncentracija TNF α bila veća od 4,4 pg/mL, s obzirom na dob, vrijeme provedeno na hemodijalizi, vrijeme proteklo od transplantacije do ispitivanja, kreatinin, kreatinin klirens, kalcij, anorganski fosfat, prokolagen I., osteokalcin, koštanu alkalnu fosfatazu, iPTH, IL-6, topljivi IL-6receptor, TGF β 1, nije nađena statistički značajna razlika. Ukoliko su navedeni parametri ispitivani samo u muškaraca, nađeno je da je vrijednost koštane alkalne fosfataze bila manja u grupi muškaraca u kojih je TNF α bio veći od 4,4 pg/mL (11,7-20,3, median 14,6 pg/mL), u odnosu na muškarce u kojih je TNF α bio manji od 4,4 pg/mL (12,4-94,8, medijan 22,6 pg/mL), $p < 0,05$. Testiranje je učinjeno neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom.

Slika 9.



Razlika aktivnosti alkalne fosfataze između muškaraca u kojih je koncentracije TNFα bila manja od 4,4 pg/mL i bolesnika u kojih je koncentracija TNFα bila veća od 4,4 pg/mL

p < 0,05 (Testiranje je učinjeno neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom)

4.3. Korelacije

4.3.1. Korelacije pojedinih biokemijskih parametara te citokina i receptora s dobi, dužinom trajanja liječenja dijalizom te dužinom posttransplantacijskog perioda

Tablica 8. prikazuje korelacije pojedinih parametara s dobi, trajanjem liječenja hemodijalizom, te dužinom posttransplantacijskog perioda. Sve su korelacije testirane neparametrijskim Spearmanovim testom.

U svih bolesnika koncentracija prokolagena je negativno korelirala s dobi ($p < 0,005$), iPTH ($p < 0,005$), osteokalcin ($p < 0,01$) i koštana alkalna fosfataza ($p < 0,005$) pozitivno su korelirali s trajanjem liječenja hemodijalizom, dok je anorganski fosfat s vremenom provedenim na hemodijalizi korelirao negativno ($p < 0,05$). Nadalje, u svih bolesnika negativno s dužinom posttransplantacijskog perioda korelirali su kalcij ($p < 0,005$), osteokalcin ($p < 0,005$), koštana alkalna fosfataza ($p < 0,0005$), deoksimiridinolinske poprečne veze ($p < 0,005$), IL-6 ($p < 0,05$) te TGF β 1 ($p < 0,05$). U muškaraca (tablica 8A.) su s dobi negativno korelirali kalcij ($p < 0,0005$) i prokolagen I. ($p < 0,05$). Nadalje, u muškaraca su koštana alkalna fosfataza ($p < 0,0005$), deoksimiridinolinske poprečne veze ($p < 0,05$), osteokalcin ($p < 0,05$), iPTH ($p < 0,05$) i kalcij ($p < 0,05$) pozitivno su korelirali s trajanjem liječenja hemodijalizom. Kalcij ($p < 0,0005$), koštana alkalna fosfataza ($p < 0,05$), deoksimiridinolinske poprečne veze ($p < 0,05$) i IL-6 ($p < 0,05$) korelirali su negativno s dužinom perioda nakon transplantacije. U žena (tablica 8B.) je anorganski fosfat s vremenom provedenim na hemodijalizi korelirao negativno ($p < 0,005$). Osteokalcin ($p < 0,005$) i koštana alkalna fosfataza ($p < 0,005$) korelirali su s dužinom posttransplantacijskog perioda u žena negativno.

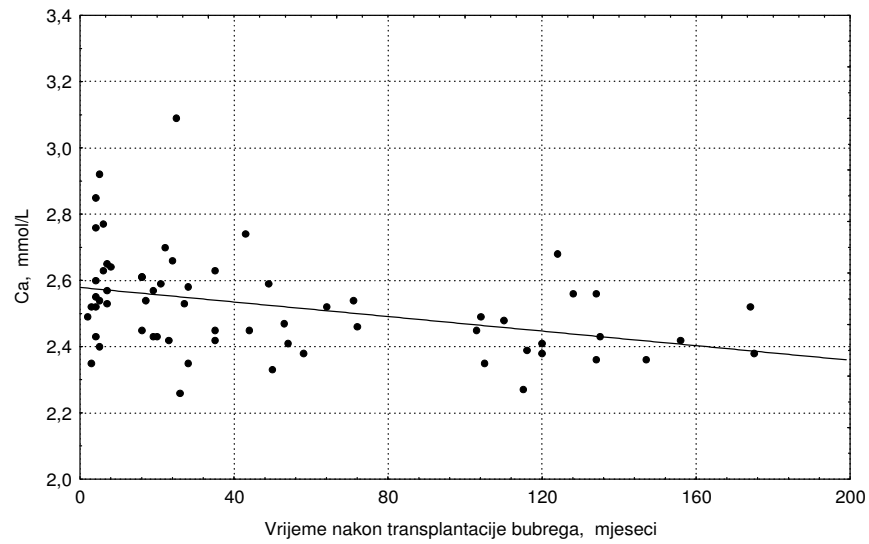
Tablica 8.**Korelacije pojedinih parametara s dobi, trajanjem liječenja dijalizom te dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika (N=64)**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

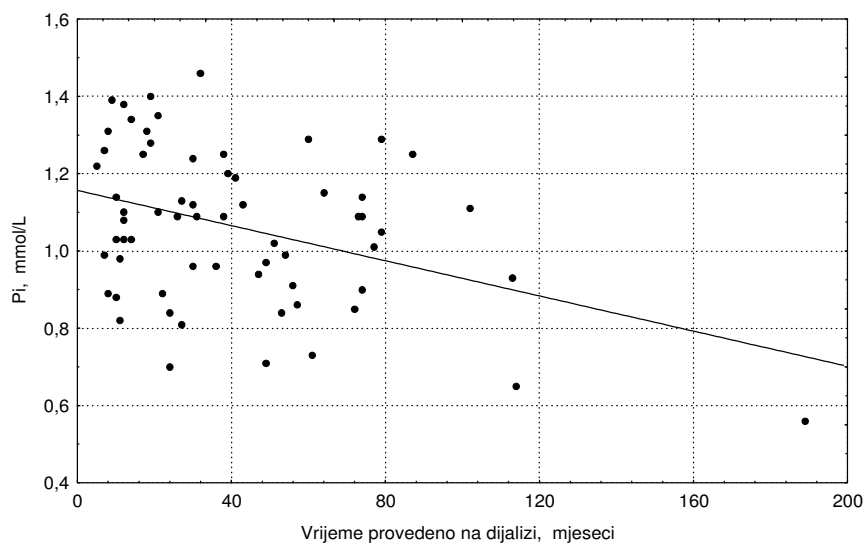
Parametar	Dob (godine)	Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	Posttransplantacijski period, mjeseci
Ca, mmol/L	R= -0,17 n.s.	R= 0,17 n.s.	R= -0,40 p< 0,005
Pi, mmol/L	R= -0,15 n.s.	R= -0,25 p< 0,05	R= -0,21 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,06 n.s.	R= 0,36 p< 0,005	R=0,10 n.s.
bALP, U/L	R= -0,08 n.s.	R= 0,38 p< 0,005	R= -0,47 p< 0,0005
OC, µg/L	R= 0,01 n.s.	R= 0,32 p< 0,01	R= -0,39 p< 0,005
PICP, µg/L	R= -0,37 p< 0,005	R= 0,05 n.s.	R= -0,22 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= -0,15 n.s.	R= 0,20 n.s.	R= -0,36 p< 0,005
IL-6, pg/mL	R= 0,11 n.s.	R= 0,11 n.s.	R= -0,29 p< 0,05
sIL-6R, pg/mL	R= -0,10 n.s.	R= 0,25 n.s.	R= -0,03 n.s.
TGFβ1, pg/mL	R= -0,13 n.s.	R= -0,01 n.s.	R= -0,26 p< 0,05

Slika 10.1.



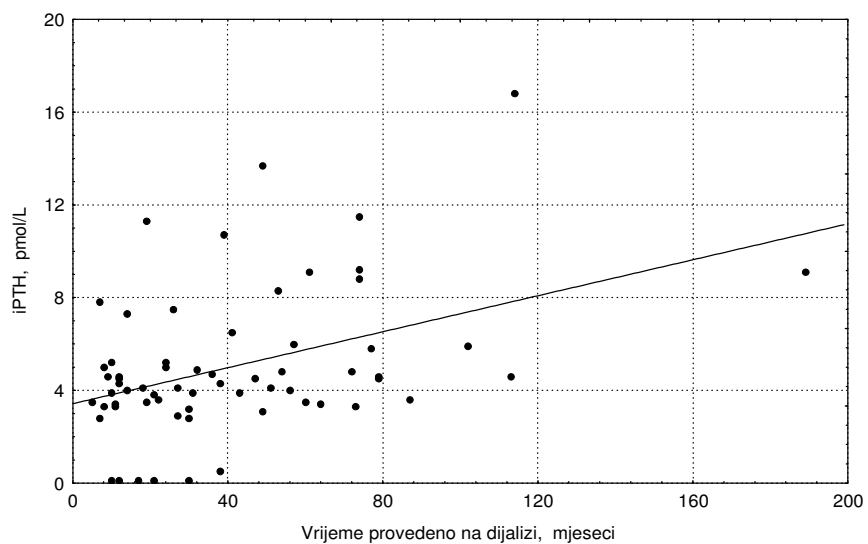
Korelacija kalcijemije s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika
R= -0,40, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.2.



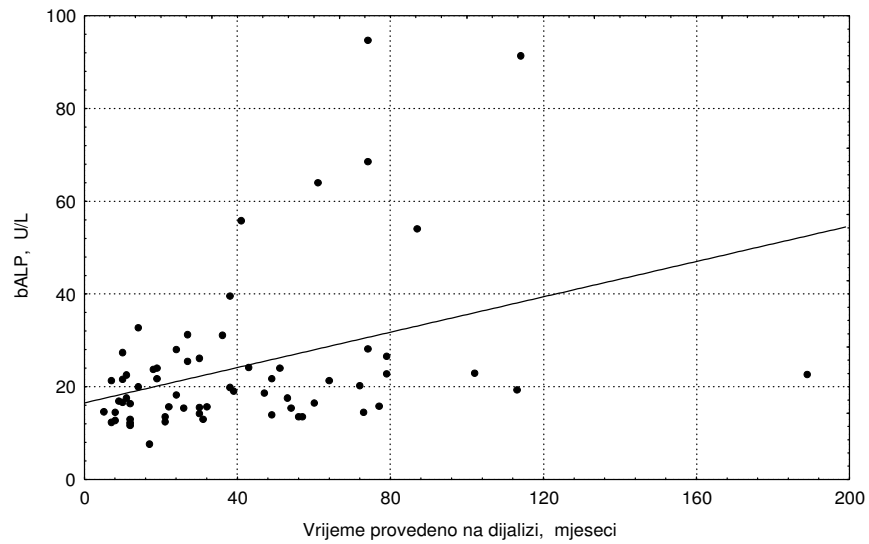
Korelacija fosfatemije s trajanjem liječenja dijalizom u svih bolesnika
R= -0,25, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.3.



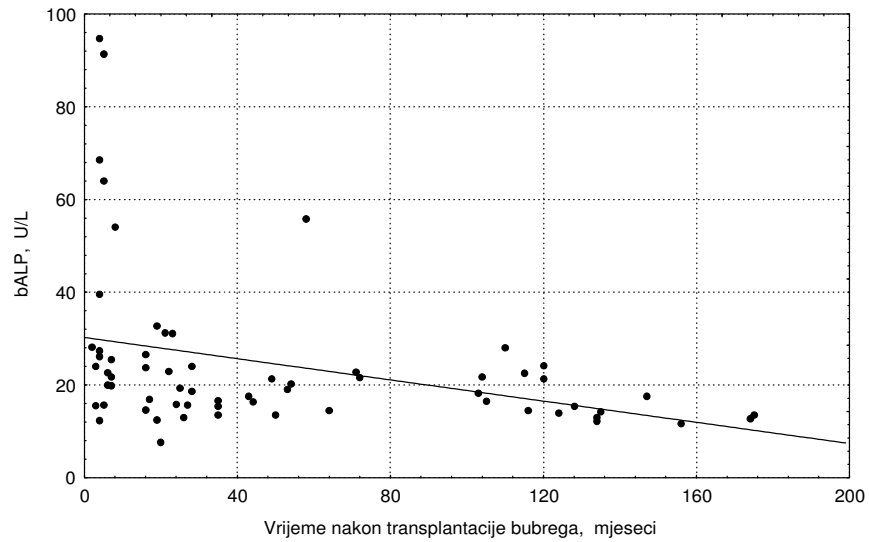
Korelacija iPTH s trajanjem liječenja dijalizom u svih bolesnika
R= 0,36, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.4.



Korelacija aktivnosti alkalne fosfataze s trajanjem liječenja dijalizom u svih bolesnika
R= 0,38, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

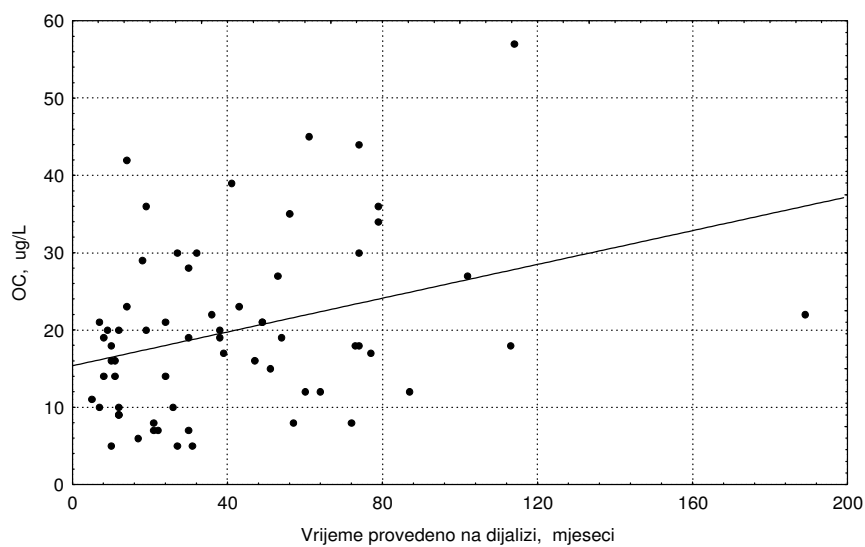
Slika 10.5.



Korelacija aktivnosti koštane alkalne fosfataze s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika

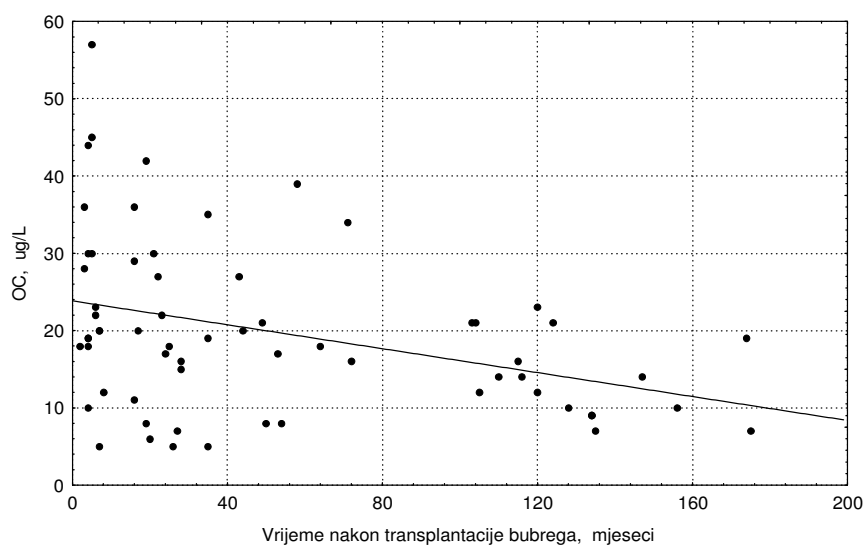
R= -0,47, p< 0,0005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.6.



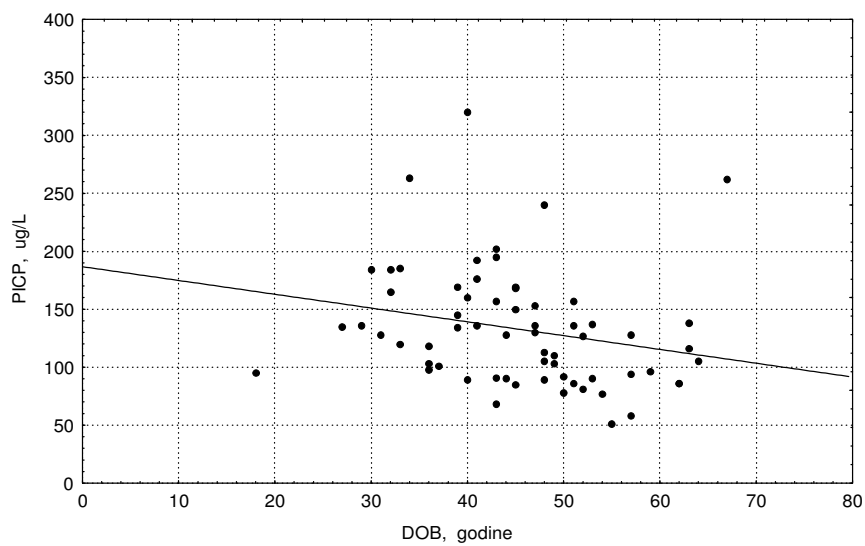
Korelacija koncentracije osteokalcina s trajanjem liječenja dijalizom u svih bolesnika
R= 0,32, p< 0,01 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.7.



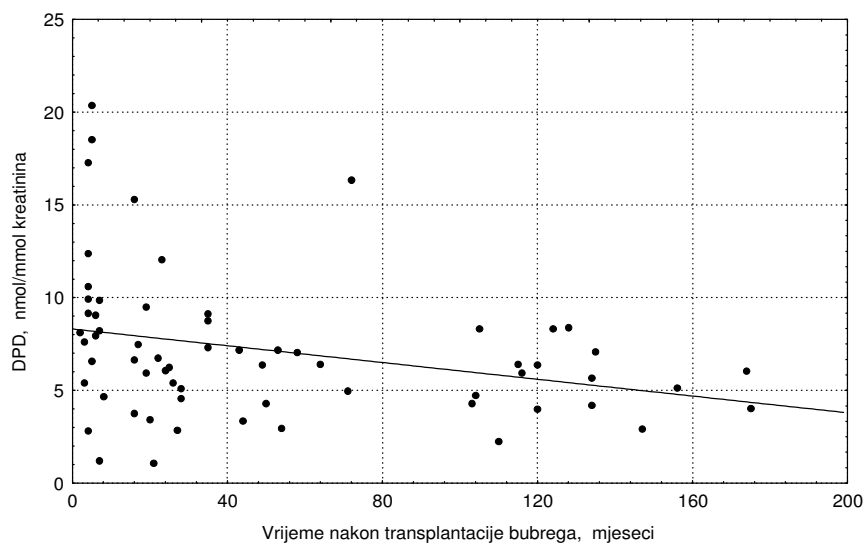
Korelacija koncentracije osteokalcina s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika
R= -0,39, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.8.



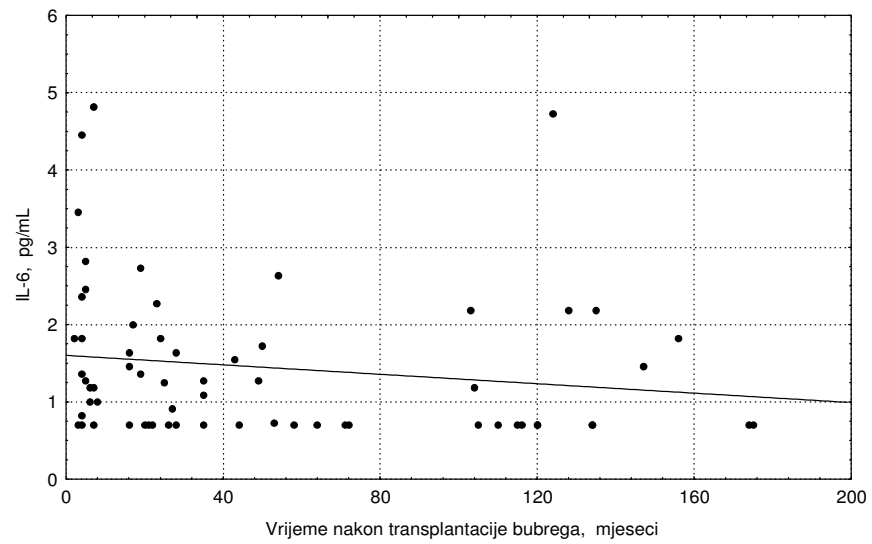
Korelacija koncentracije prokolagena I. s dobi u svih bolesnika
R= -0,37, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.9.



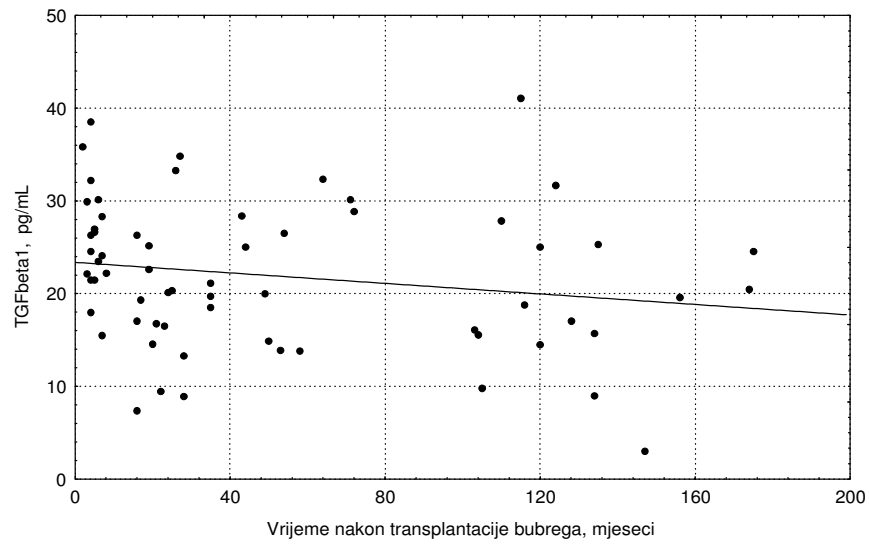
Korelacija koncentracije deoksipiridinolinskih poprečnih veza s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika
R= -0,36, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 11.0.



Korelacija koncentracije IL-6 s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika
R= -0,29, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 11.1.



Korelacija koncentracije IL-6 s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih bolesnika
R= -0,26, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

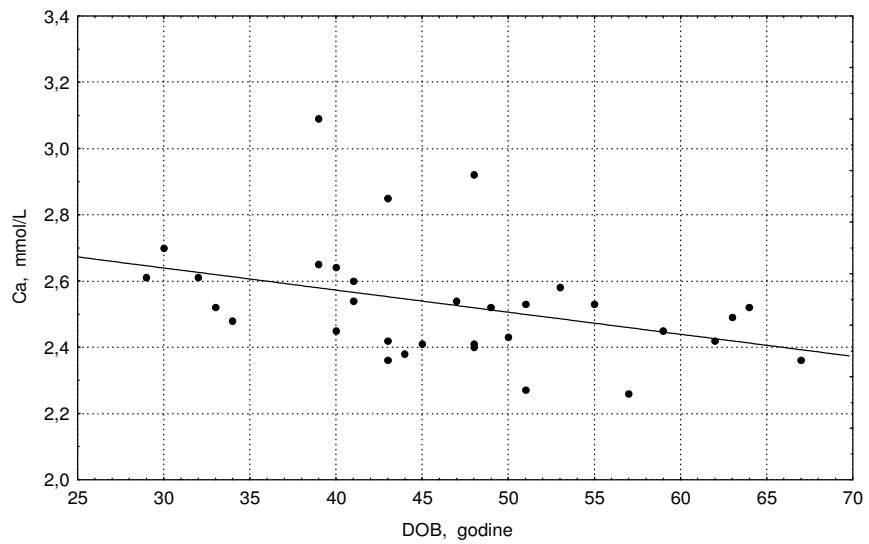
Tablica 8A.**Korelacije pojedinih parametara s dobi, trajanjem liječenja dijalizom te dužinom posttransplantacijskog perioda u svih muškaraca (N=32)**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Dob (godine)	Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	Posttransplantacijski period, mjeseci
Ca, mmol/L	R= -0,48 p< 0,005	R= 0,39 p< 0,05	R= -0,59 p< 0,0005
Pi, mmol/L	R= -0,30 n.s.	R= -0,11 n.s.	R= -0,18 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,05 n.s.	R= 0,38 p< 0,05	R= -0,11 n.s.
bALP, U/L	R= -0,26 n.s.	R= 0,61 p< 0,0005	R= -0,42 p< 0,05
OC, µg/L	R= -0,08 n.s.	R= 0,45 p< 0,05	R= -0,27 n.s.
PICP, µg/L	R= -0,41 p< 0,05	R= 0,09 n.s.	R= -0,30 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= -0,13 n.s.	R= 0,39 p< 0,05	R= -0,40 p< 0,05
IL-6, pg/mL	R= 0,04 n.s.	R= 0,18 n.s.	R= -0,36 p< 0,05
sIL-6R, pg/mL	R= -0,18 n.s.	R= -0,06 n.s.	R= 0,80 n.s.
TGFβ1, pg/mL	R= -0,12 n.s.	R= 0,01 n.s.	R= -0,23 n.s.

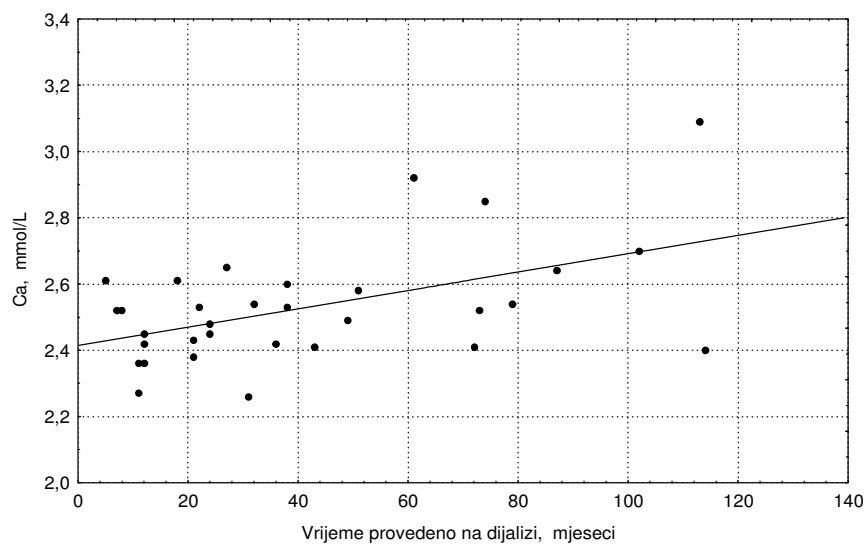
Slika 10.1A.



Korelacija kalcijemije s dobi u svih muškaraca

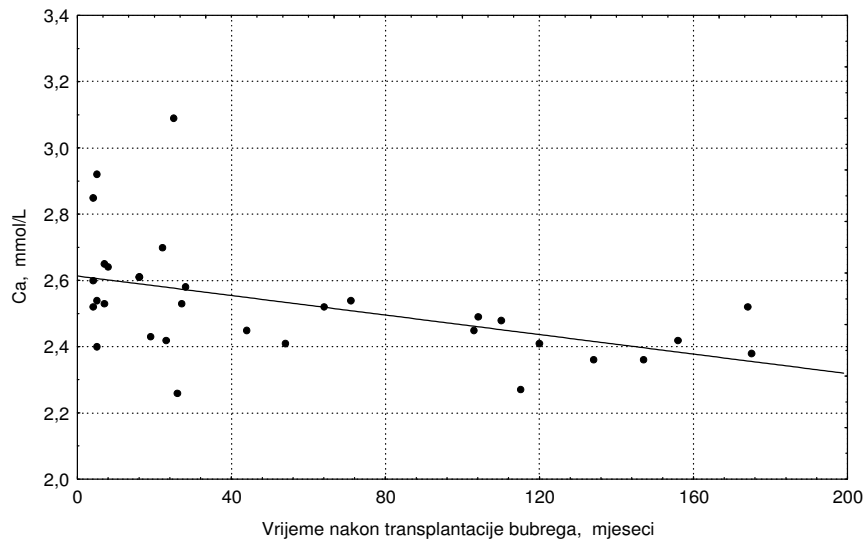
R= -0,48, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.2A.



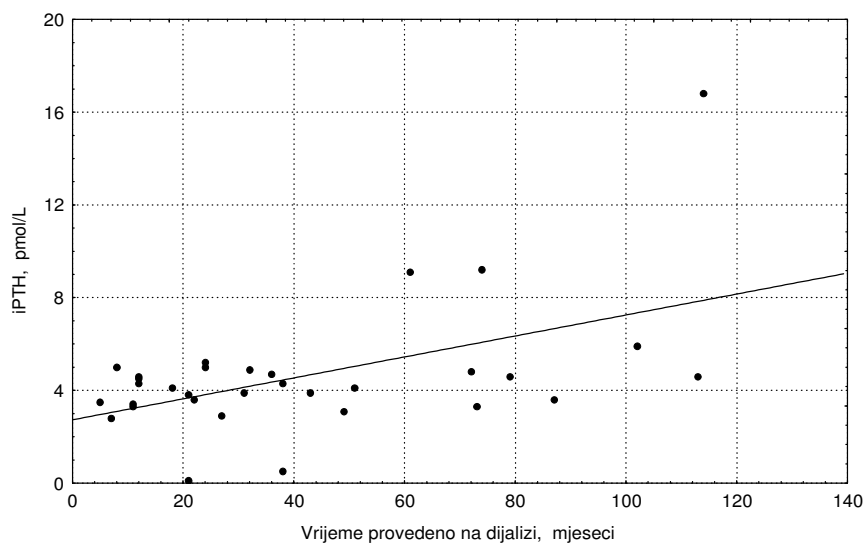
Korelacija kalcijemije s trajanjem liječenja dijalizom u svih muškaraca
R= 0,39, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.3A.



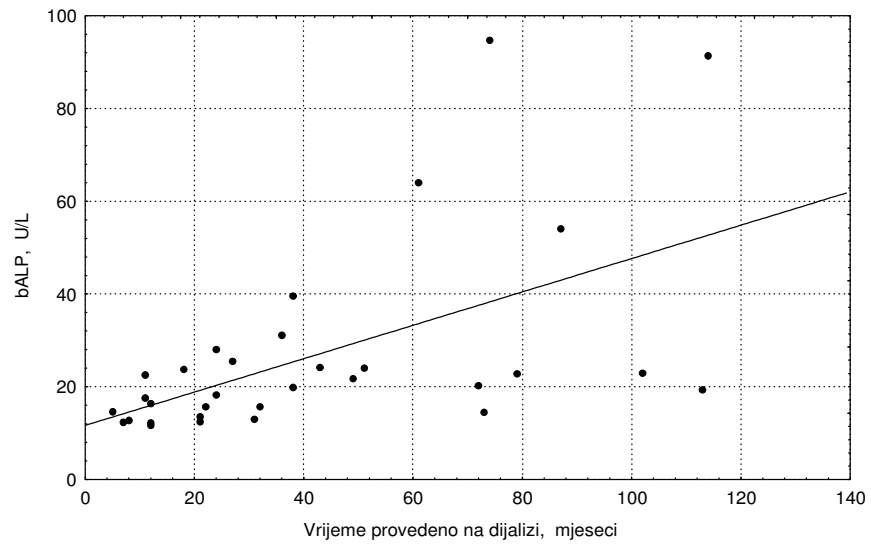
Korelacija kalcijemije s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih muškaraca
R= -0,59, p< 0,0005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.4A.



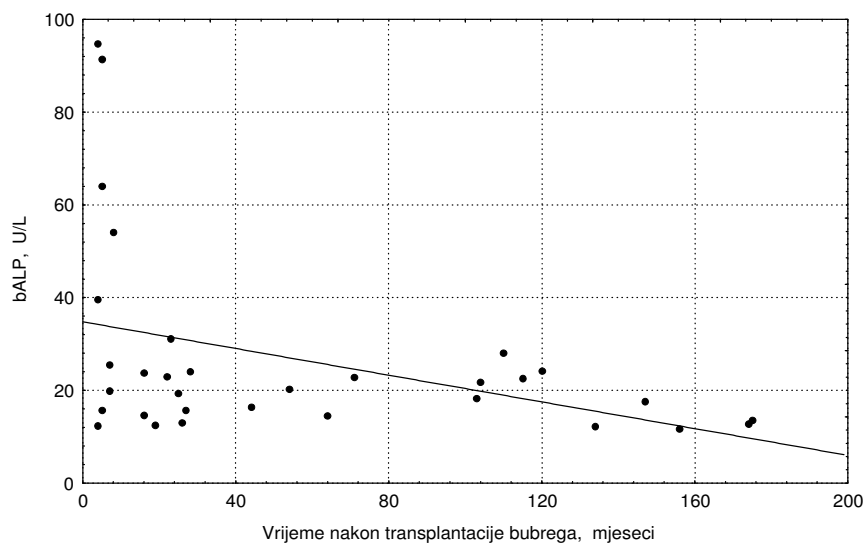
Korelacija iPTH s trajanjem liječenja dijalizom u svih muškaraca
R= 0,38, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.5A.



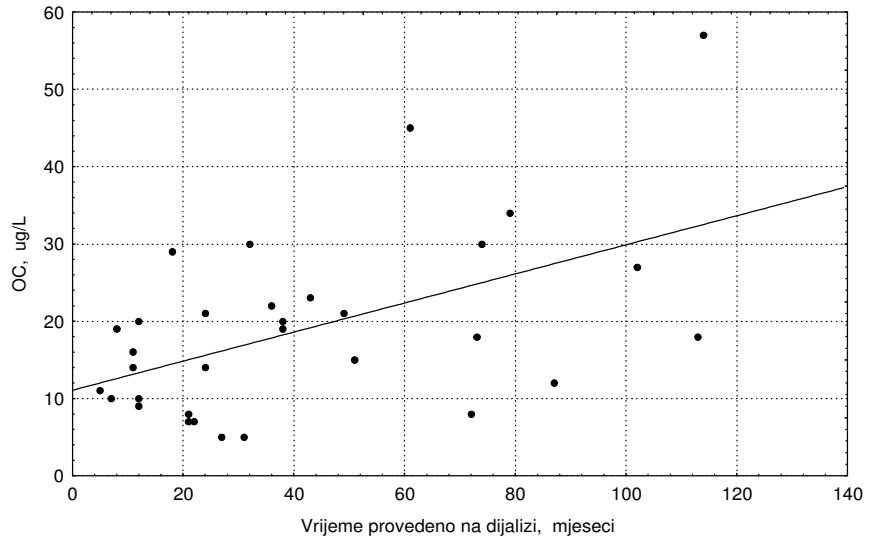
Korelacija aktivnosti koštane alkalne fosfataze s trajanjem liječenja dijalizom u svih muškaraca
R= 0,61, p< 0,0005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.6A.



Korelacija aktivnosti koštane alkalne fosfataze s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih muškaraca
R= -0,42, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

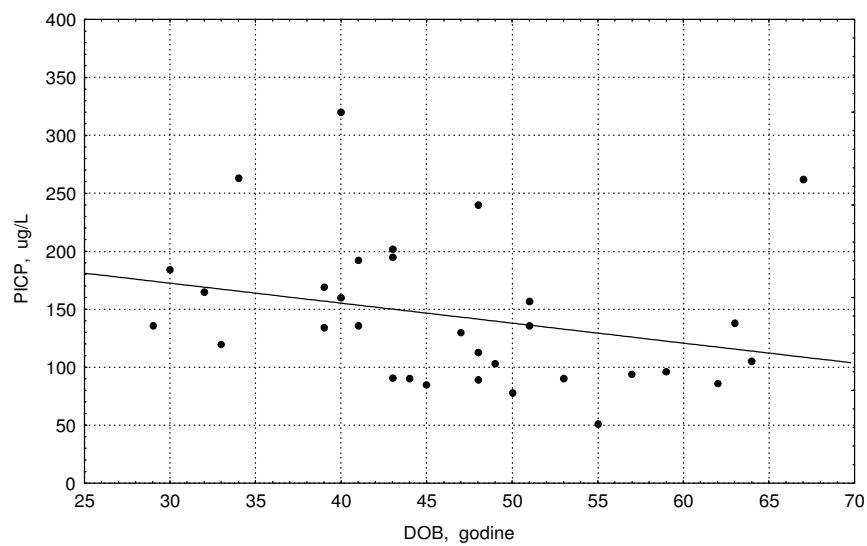
Slika 10.7A.



Korelacija koncentracije osteokalcina s trajanjem liječenja dijalizom u svih muškaraca

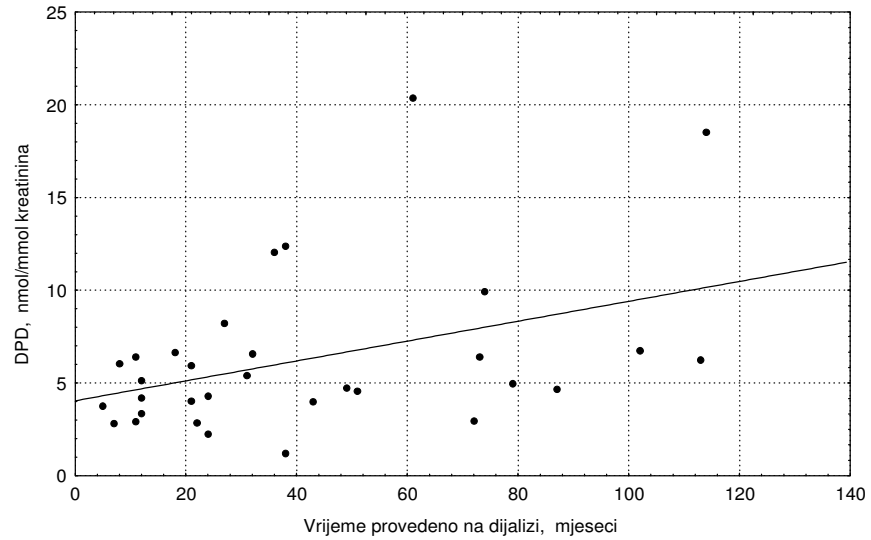
R= 0,45, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.8A.



Korelacija koncentracije prokolagena I., s dobi u svih muškaraca
R= -0,41, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

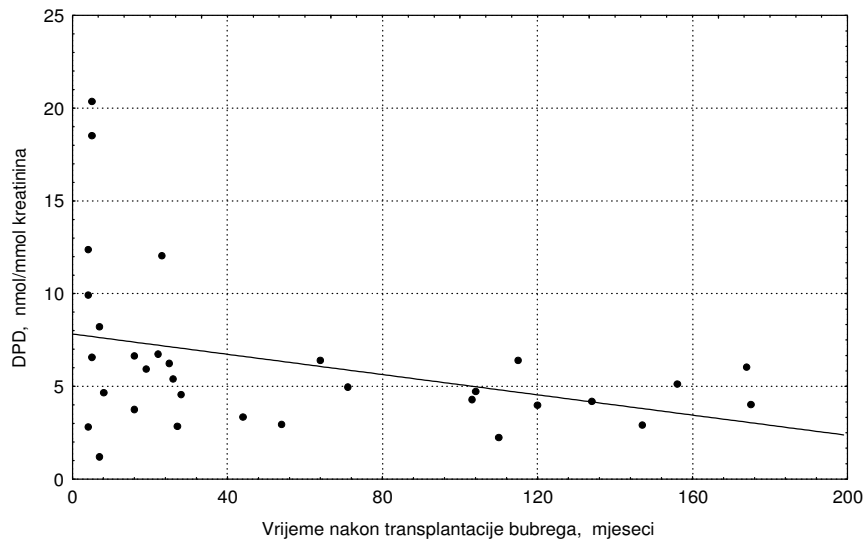
Slika 10.9A.



Korelacija koncentracije deoksipiridinolinskih poprečnih veza s trajanjem liječenja dijalizom u svih muškaraca

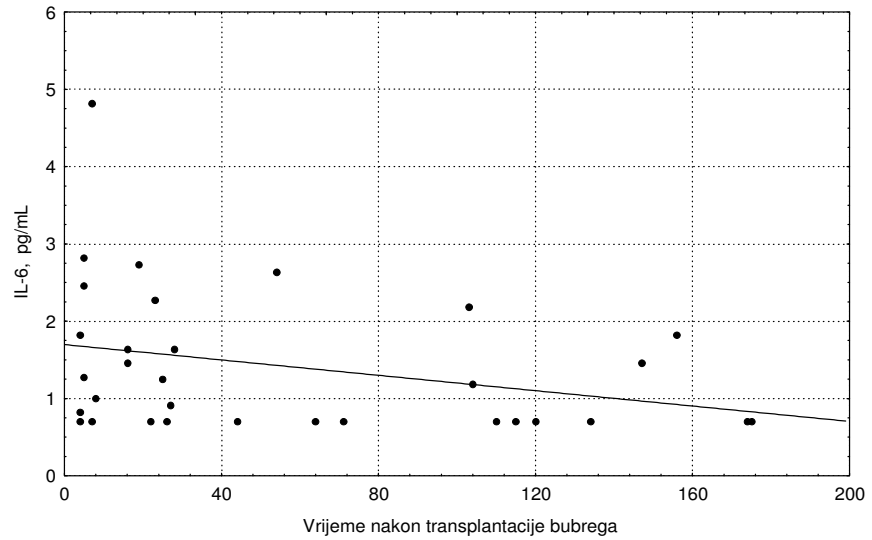
R= 0,39, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 11.0A.



Korelacija koncentracije deoksipiridinolinskih poprečnih veza s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih muškaraca
R= -0,40, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 11.1A.



Korelacija koncentracije IL-6 s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih muškaraca

R= -0,36, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Tablica 8B.

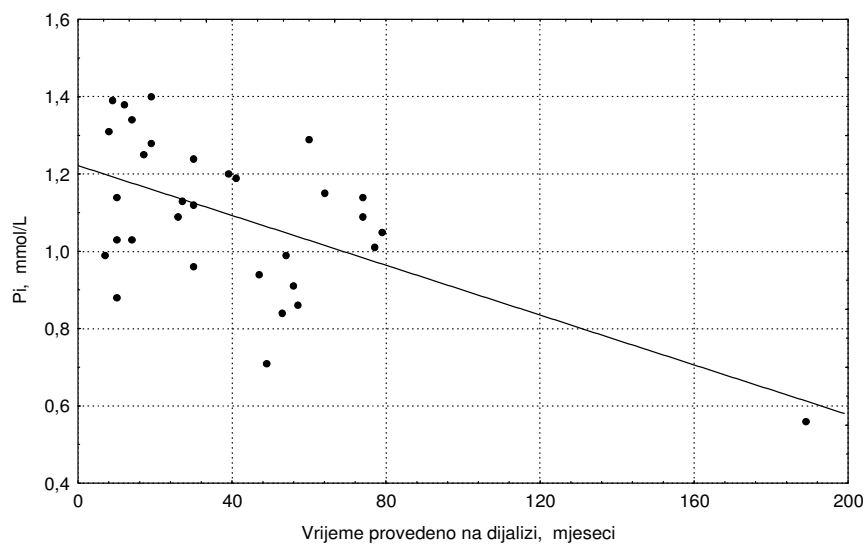
Korelacije pojedinih parametara s dobi, trajanjem liječenja dijalizom te dužinom posttransplantacijskog perioda u svih žena (N=32)

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

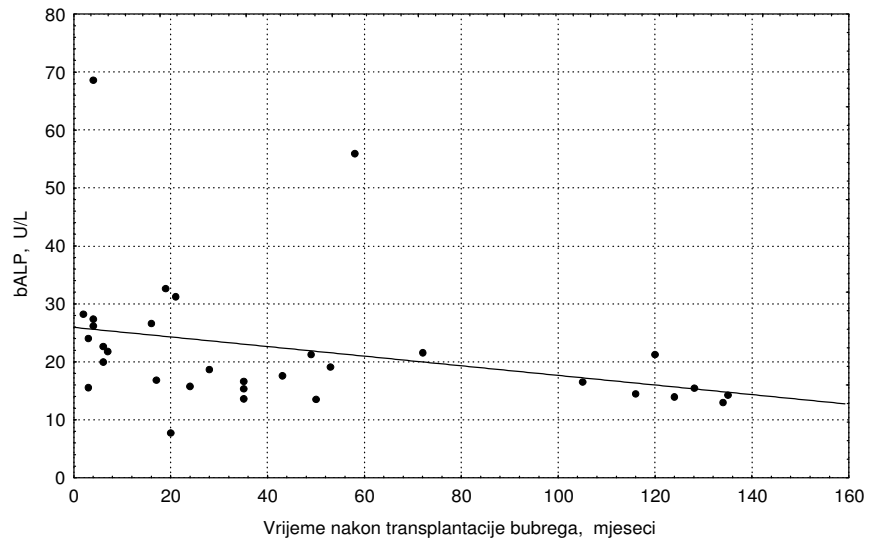
Parametar	Dob (godine)	Vrijeme provedeno na dijalizi, mjeseci	Posttransplantacijski period, mjeseci
Ca, mmol/L	R= 0,14 n.s.	R= -0,06 n.s.	R= -0,19 n.s.
Pi, mmol/L	R= 0,05 n.s.	R= -0,38 p< 0,005	R= -0,17 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,19 n.s.	R= 0,33 n.s.	R= -0,17 n.s.
bALP, U/L	R= 0,13 n.s.	R= 0,09 n.s.	R= -0,53 p< 0,005
OC, µg/L	R= 0,11 n.s.	R= 0,18 n.s.	R= -0,51 p< 0,005
PICP, µg/L	R= -0,33 n.s.	R= 0,25 n.s.	R= -0,16 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= -0,08 n.s.	R= 0,02 n.s.	R= -0,29 n.s.
IL-6, pg/mL	R= 0,15 n.s.	R= 0,05 n.s.	R= -0,20 n.s.
sIL-6R, pg/mL	R= -0,05 n.s.	R= 0,08 n.s.	R= -0,11 n.s.
TGFβ1, pg/mL	R= -0,16 n.s.	R= -0,05 n.s.	R= -0,30 n.s.

Slika 10.1B.



Korelacija fosfatemije s trajanjem liječenja dijalizom u svih žena
R= -0,38, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

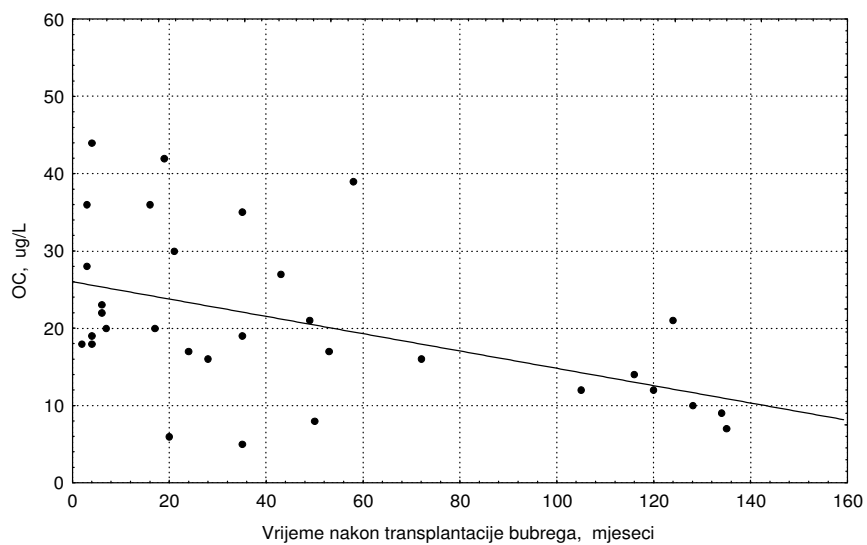
Slika 10.2B.



Korelacija aktivnosti alkalne fosfataze s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih žena

R= -0,53, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.3B.



Korelacija koncentracije osteokalcina s dužinom posttransplantacijskog perioda u svih žena

R= -0,51, p=0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

4.3.2. Korelacije pojedinih biokemijskih parametara i pojedinih citokina, odnosno receptora

U tablici 9. prikazane su korelacije pojedinih citokina, odnosno receptora i pojedinih pokazatelja koštane pregradnje u svih bolesnika. Sve su korelacije testirane neparametrijskim Spearmanovim testom. U svih je bolesnika koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza korelirala pozitivno s vrijednostima IL-6 ($p < 0,005$) te topljivog IL-6 receptora ($p < 0,05$). Koncentracija iPTH korelirala je pozitivno s koncentracijom IL-6 ($p < 0,005$). Vrijednosti koštane alkalne fosfataze korelirale su pozitivno s vrijednostima topljivog IL-6 receptora ($p < 0,05$). Korelacije pojedinih citokina, odnosno receptora s pojedinim pokazateljima koštane pregradnje u muškaraca prikazane su u tablici 9A.: vrijednosti IL-6 korelirale su pozitivno s vrijednostima deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,05$), a vrijednosti topljivog receptora IL-6 korelirale su pozitivno s vrijednostima prokolagena I ($p < 0,05$). U žena (tablica 9B.) je koncentracija IL-6 korelirala pozitivno s koncentracijom iPTH ($p < 0,05$), a koncentracija TGF β 1 s kalcijemijom ($p < 0,01$) i koncentracijom deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,05$).

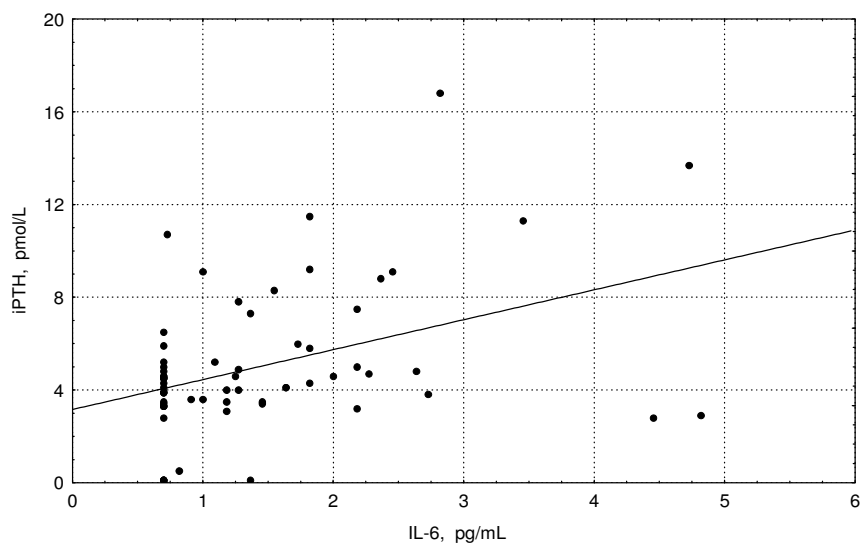
Tablica 9.**Korelacije pojedinih citokina/receptora s biokemijskim parametrima u svih bolesnika, (N=64)**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

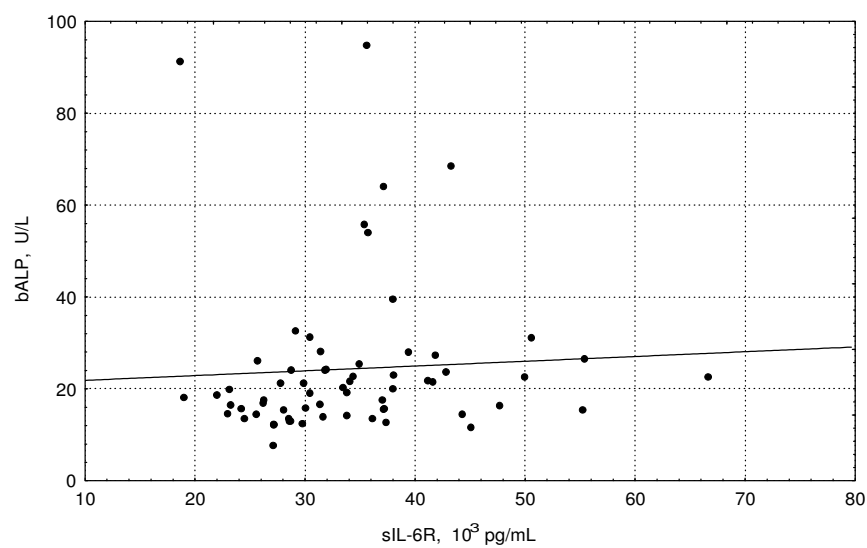
Parametar	IL- 6, pg/mL	sIL6-R, pg/mL	TGFβ1
Ca, mmol/L	R= 0,21 n.s.	R= 0,22 n.s.	R= 0,21 n.s.
Pi, mmol/L	R= -0,22 n.s.	R= -0,13 n.s.	R= -0,05 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,35 p< 0,005	R= 0,10 n.s.	R= -0,05 n.s.
bALP, U/L	R= 0,21 n.s.	R= 0,28 p< 0,05	R= 0,08 n.s.
OC, µg/L	R= 0,11 n.s.	R= 0,15 n.s.	R= 0,06 n.s.
PICP, µg/L	R= -0,17 n.s.	R= 0,14 n.s.	R= -0,05 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,38 p< 0,005	R= 0,29 p< 0,05	R= 0,22 n.s.

Slika 12.1.



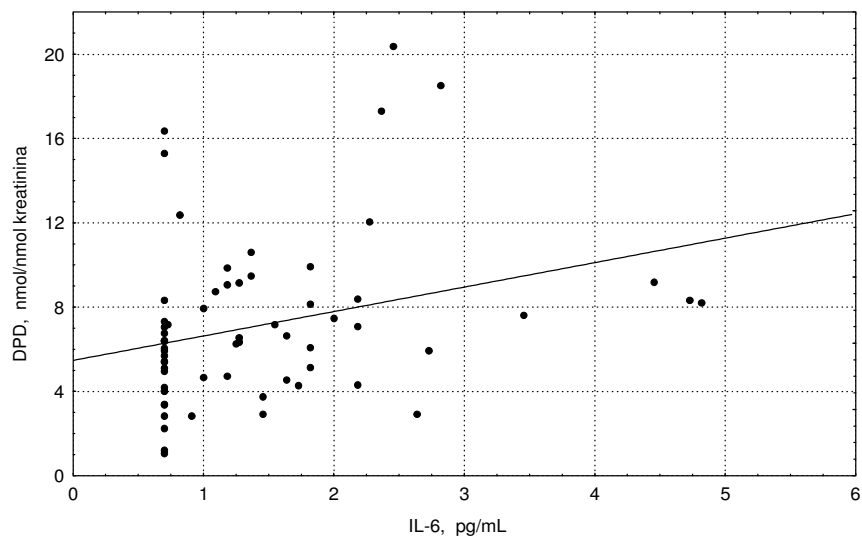
Korelacija iPTH i koncentracije IL-6 u svih bolesnika
R= 0,35, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 12.2.



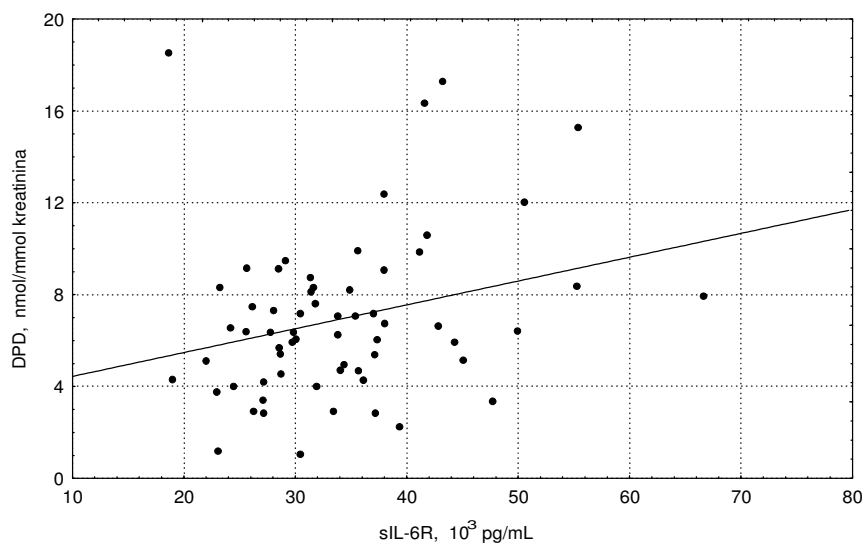
Korelacija aktivnosti koštane alkalne fosfataze i koncentracije topljivog IL-6 receptora u svih bolesnika
R= 0,28 , p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 12.3.



Korelacija koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i IL-6 u svih bolesnika
R= 0,38, p< 0,005 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 10.4.



Korelacija koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i topljivog IL-6 receptora u svih bolesnika

R= 0,29, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

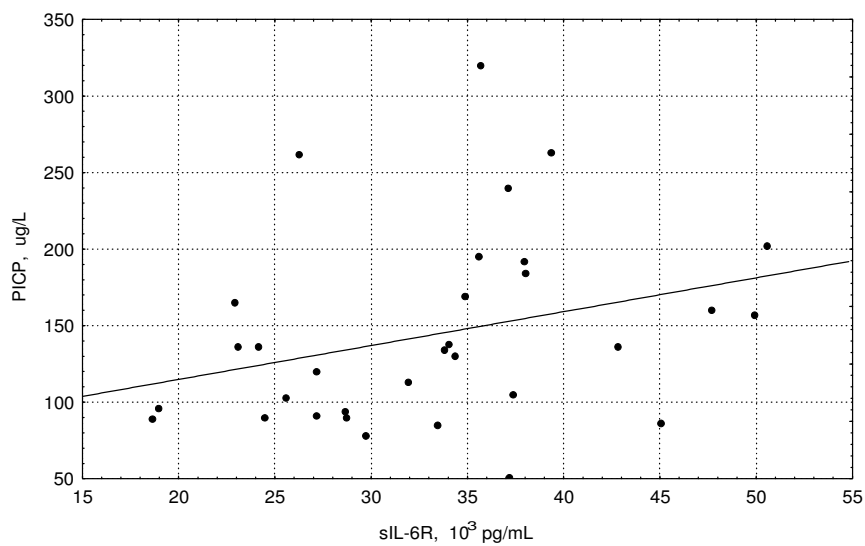
Tablica 9A.**Korelacije pojedinih citokina/receptora s biokemijskim parametrima u muškaraca, (N=32)**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

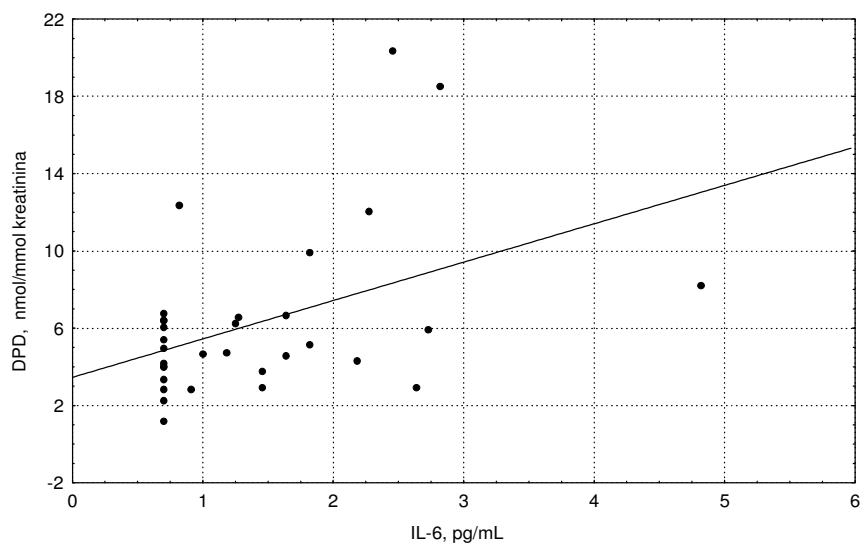
Varijabla	IL- 6, pg/mL	sIL6-R, pg/mL	TGFβ1
Ca, mmol/L	R= 0,18 n.s.	R= 0,17 n.s.	R= 0,01 n.s.
Pi, mmol/L	R= -0,31 n.s.	R= -0,05 n.s.	R= 0,09 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,0,2 n.s.	R= 0,10 n.s.	R= -0,15 n.s.
bALP, U/L	R= 0,32 n.s.	R= 0,29 n.s.	R= 0,04 n.s.
OC, µg/L	R= 0,0,7 n.s.	R= 0,09 n.s.	R= -0,08 n.s.
PICP, µg/L	R= -0,04 n.s.	R= 0,36 p< 0,05	R= -0,04 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,40 p< 0,05	R= 0,27 n.s.	R= 0,18 n.s.

Slika 12.1A.



Korelacija koncentracija prokolagena I. i topljivog IL-6 receptora u muškaraca
R= 0,36, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 12.2A.



Korelacija koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i IL-6 u muškaraca
R= 0,40, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

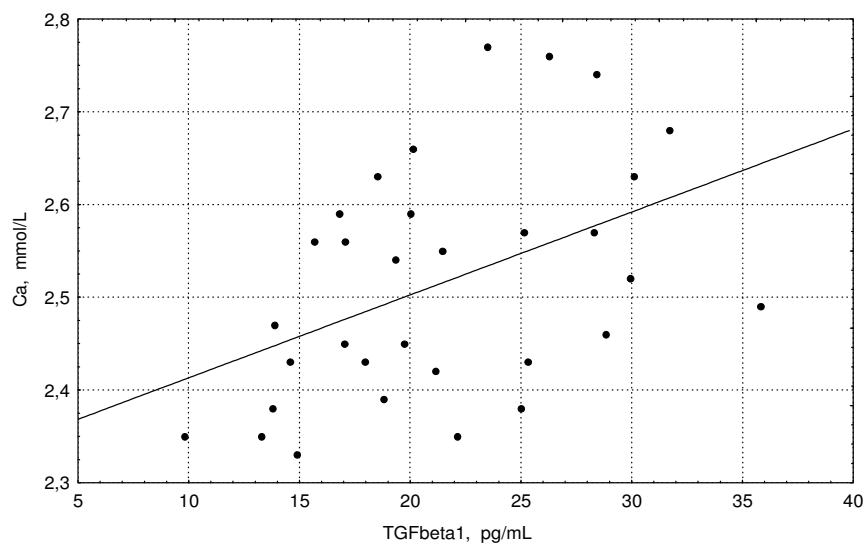
Tablica 9B.**Korelacije pojedinih citokina/receptora s biokemijskim parametrima u žena, (N=32)**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	IL 6, pg/mL	sIL-6R, pg/mL	TGFβ1
Ca, mmol/L	R= 0,20 n.s.	R= 0,26 n.s.	R= 0,47 p< 0,01
Pi, mmol/L	R= -0,14 n.s.	R= -0,19 n.s.	R= -0,24 n.s.
iPTH, pmol/L	R= 0,45 p< 0,05	R= 0,14 n.s.	R= 0,11 n.s.
bALP, U/L	R= 0,07 n.s.	R= 0,23 n.s.	R= 0,17 n.s.
OC, µg/L	R= 0,15 n.s.	R= 0,21 n.s.	R= 0,27 n.s.
PICP, µg/L	R= -0,34 n.s.	R= -0,16 n.s.	R= -0,90 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,35 n.s.	R= 0,34 n.s.	R= 0,40 p< 0,05

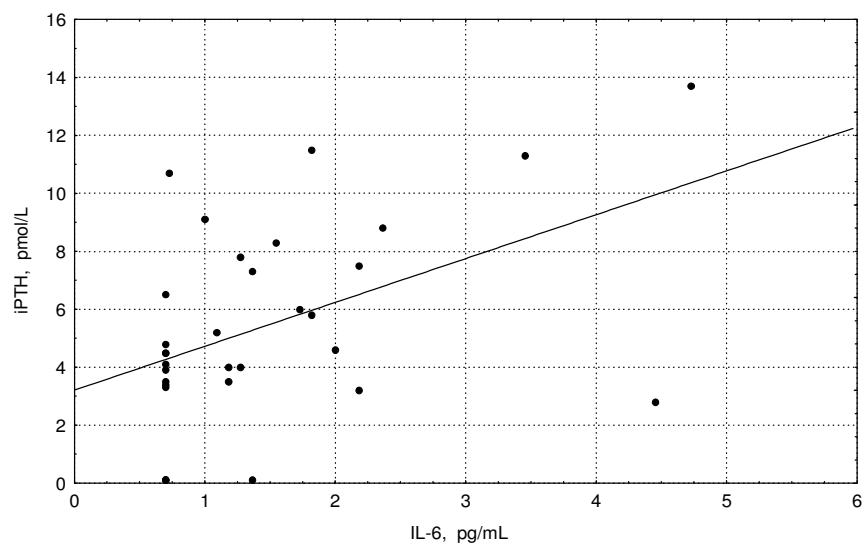
Slika 12.1B.



Korelacija kalcijemije i koncentracije TGFβ1 u žena

R= 0,47, p< 0,01 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

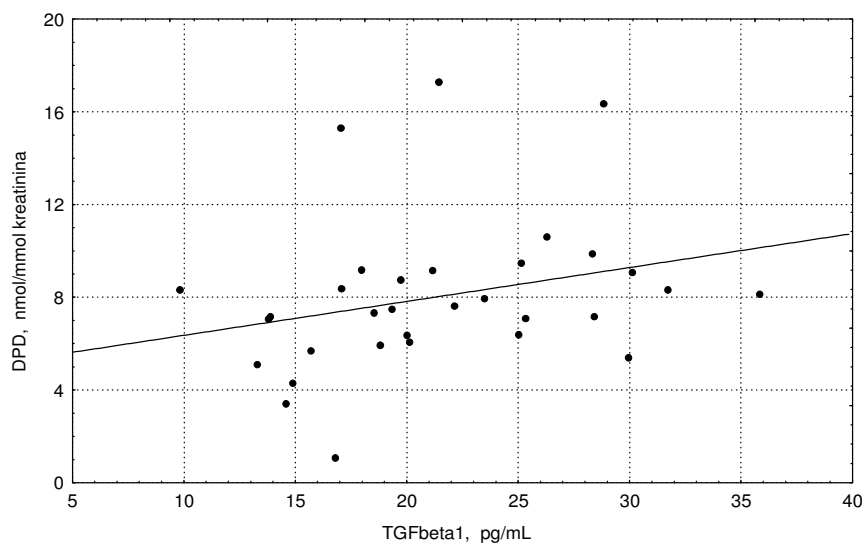
Slika 12.2B.



Korelacija iPTH i i koncentracije IL-6 u žena

R= 0,45, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 12.3B.



Korelacija koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i TGFβ1 u žena
R= 0,40, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

4.3.3. Korelacije biokemijskih parametara

U tablici 10. prikazane su korelacije pojedinih pokazatelja koštane pregradnje u svih ispitanika.

Koncentracija iPTH negativno je korelirala s koncentracijom anorganskog fosfata ($p < 0,05$), a pozitivno s aktivnosti koštane alkalne fosfataze ($p < 0,05$) te koncentracijama osteokalcina ($p < 0,0005$) i deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,05$) veza. Aktivnost koštane alkalne fosfataze pozitivno je korelirala s kalcijemijom ($p < 0,05$), koncentracijama osteokalcina ($p < 0,0001$), prokolagena ($p < 0,005$) te deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,0005$). Koncentracije osteokalcina, osim navedenog, korelirale su pozitivno s koncentracijama kalcija ($p < 0,05$) i deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,0005$). Koncentracije deoksipiridinolinskih poprečnih veza pozitivno su korelirale s koncentracijom kalcija ($p < 0,05$). Tablica 10A. prikazuje korelacije pojedinih pokazatelja koštane pregradnje u muškaraca: koncentracije anorganskog fosfata korelirale su negativno s koncentracijama iPTH ($p < 0,05$), aktivnost koštane alkalne fosfataze ($p < 0,05$) i koncentracije prokolagena I. ($p < 0,05$) korelirale su pozitivno s koncentracijama kalcija, koncentracije osteokalcina korelirane su pozitivno s onima iPTH ($p < 0,001$), aktivnost koštane alkalne fosfataze korelirala je pozitivno s koncentracijama deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,05$), osteokalcina ($p < 0,005$), prokolagena I. ($p < 0,001$), koncentracije osteokalcina korelirale su također pozitivno s koncentracijama iPTH ($p < 0,001$) i deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,01$). U tablici 10B. prikazane su korelacije pojedinih parametara koštane pregradnje u žena: koncentracije iPTH korelirale su pozitivno s koncentracijama osteokalcina ($p < 0,05$), a negativno s koncentracijama prokolagena I. ($p < 0,05$), aktivnost koštane alkalne fosfataze korelirala je pozitivno s koncentracijama deoksipiridinolinskih poprečnih veza ($p < 0,05$) i osteokalcina ($p < 0,0005$). Korelacije su testirane neparametrijskim Spearmanovim testom.

Tablica 10.

Korelacije pojedinih biokemijskih parametara u svih bolesnika, N=64

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Ca, mmol/L	Pi, mmol/L	iPTH, pmol/L
Pi, mmol/L	R= -0,85 n.s.	--	
iPTH, pmol/L	R= 0,18 n.s.	R= -0,32 p< 0,05	--
bALP, U/L	R= 0,27 p< 0,05	R= -0,122 n.s.	R= 0,292 p< 0,05
OC, µg/L	R= 0,29 p< 0,055	R= -0,03 n.s.	R= 0,46 p< 0,0005
PICP, µg/L	R= 0,170818 n.s.	R= -0,093897 n.s.	R= -0,165063 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,255 p< 0,05	R= -0,41 n.s.	R= 0,299 p< 0,05

Varijabla	bALP, U/L	OC, µg/L	PICP, µg/L
OC, µg/L	R= 0,57 P<0,0001	--	
PICP, µg/L	R= 0,40 p< 0,005	R= 0,19 n.s.	--
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,42 p< 0,0005	R= 0,42 p< 0,0005	R= 0,13 n.s.

Tablica 10A.**Korelacije pojedinih biokemijskih parametara u muškaraca, N=32**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Ca, mmol/L	Pi, mmol/L	iPTH, pmol/L
Pi, mmol/L	R= 0,12 n.s.	--	
iPTH, pmol/L	R= 0,15 n.s.	R= -0,36 p< 0,05	--
bALP, U/L	R= 0,400 p< 0,05	R= -0,31 n.s.	R= 0,300 n.s.
OC, µg/L	R= 0,31 n.s.	R= 0,00 n.s.	R= 0,57 p< 0,001
PICP, µg/L	R= 0,41 p< 0,05	R= -0,09 n.s.	R= 0,05 n.s.
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,32 n.s.	R= -0,24 n.s.	R= 0,24 n.s.

Varijabla	bALP, U/L	OC, µg/L	PICP, µg/L
OC, µg/L	R= 0,59 p< 0,005	--	
PICP, µg/L	R= 0,56 p< 0,001	R= 0,344 n.s.	--
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,444 p< 0,05	R= 0,46 p< 0,01	R= 0,21 n.s.

Tablica 10B.**Korelacije pojedinih biokemijskih parametara u žena, N=32**

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Parametar	Ca, mmol/L	Pi, mmol/L	iPTH, pmol/L
Pi, mmol/L	R= -0,30 n.s.	--	
iPTH, pmol/L	R= 0,21 n.s.	R= -0,30 n.s.	--
bALP, U/L	R= 0,14 n.s.	R= 0,09 n.s.	R= 0,28 n.s.
OC, µg/L	R= 0,29 n.s.	R= -0,08 n.s.	R= 0,40 p< 0,05
PICP, µg/L	R= -0,18 n.s.	R= -0,13 n.s.	R= -0,38 p< 0,05
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,21 n.s.	R= -0,06 n.s.	R= 0,14 n.s.

Varijabla	bALP, U/L	OC, µg/L	PICP, µg/L
OC, µg/L	R= 0,60 p< 0,0005	--	
PICP, µg/L	R= 0,15 n.s.	R= 0,18 n.s.	--
DPD, nmol/mmol kreatinina	R= 0,44 p< 0,05	R= 0,32 n.s.	R= 0,05 n.s.

4.3.4. Korelacije citokina i receptora međusobno

Tablica 11. prikazuje korelacije pojedinih citokina/receptora u svih ispitanika. Koncentracije TGF β 1 pozitivno su korelirale s koncentracijama topljivog IL-6 receptora ($p < 0,05$). U muškaraca nisu nađene značajne korelacije između pojedinih citokina, tablica 11 A. U žena je nađena signifikantna, pozitivna korelacija između koncentracija IL-6 i TGF β 1 ($p < 0,05$), te koncentracija TGF β 1 i topljivog IL-6 receptora ($p < 0,05$), tablica 11B. Korelacije su testirane neparametrijskim Spearmanovim testom.

Tablica 11.

Korelacije pojedinih citokina/receptora u svih ispitanika, N=64

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Varijabla	IL-6, pg/mL	sIL-6R, pg/mL
sIL6-R, pg/mL	R= 0,00 n.s.	--
TGFβ1, pg/mL	R= 0,05 n.s.	R= 0,30 p< 0,05

Tablica 11A.

Korelacije pojedinih citokina/receptora u svih muškaraca, N=32

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

Varijabla	IL-6, pg/mL	sIL-6R, pg/mL
sIL6-R, pg/mL	R= -0,06 n.s.	--
TGFβ1, pg/mL	R= -0,20 n.s.	R= 0,29 n.s.

Tablica 11B.

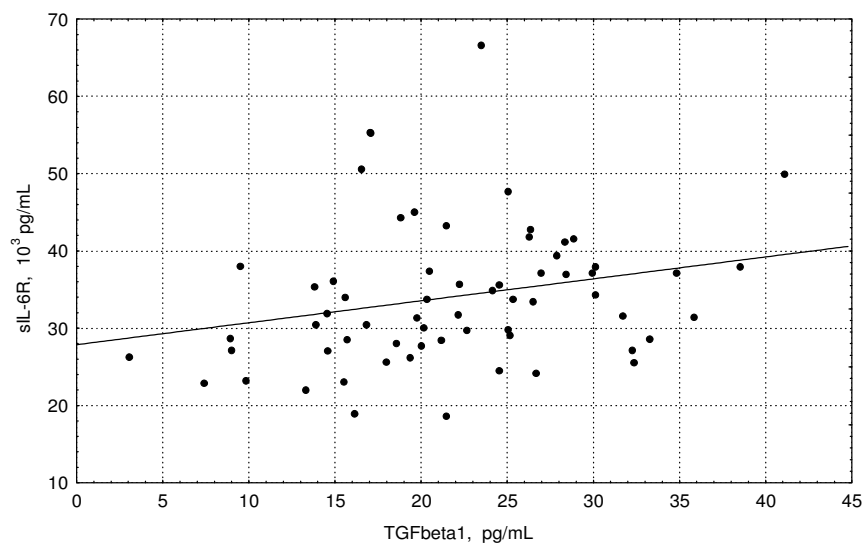
Korelacije pojedinih citokina/receptora u svih žena, N=32

(Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

n.s.= nije signifikantno

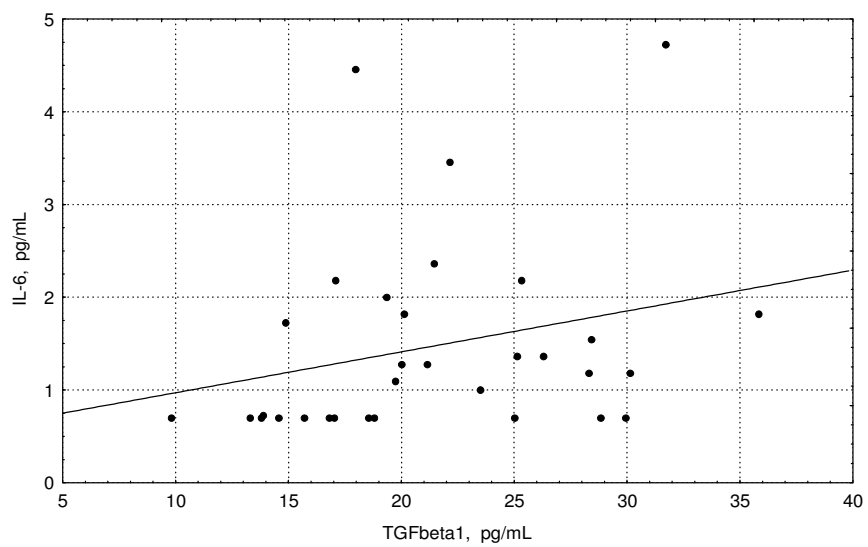
Varijabla	IL- 6, pg/mL	sIL6-R, pg/mL
sIL6-R, pg/mL	R= 0,08 n.s.	--
TGFβ1, pg/mL	R= 0,38 p< 0,05	R= 0,40 p< 0,05

Slika 13.1.



**Korelacija koncentracija TGFβ1 i topljivog IL-6 receptora u svih ispitanika
R= 0,30, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)**

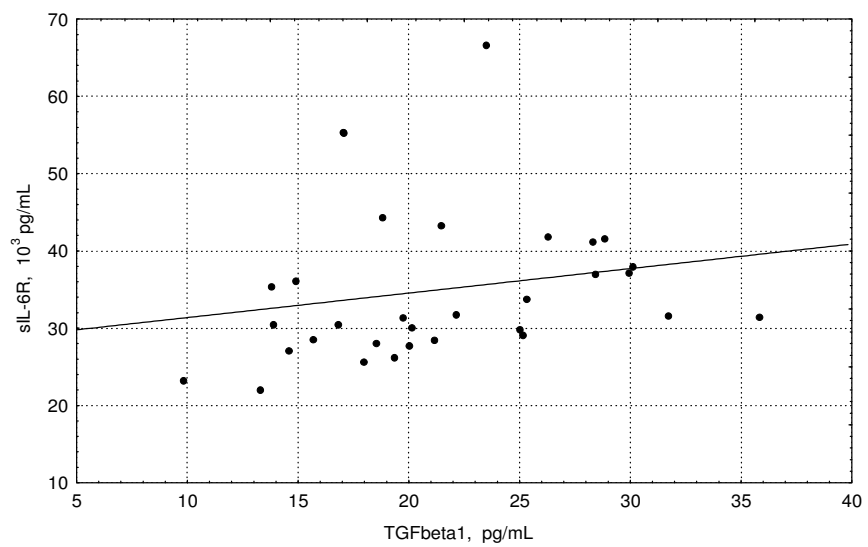
Slika 13.1B.



Korelacija koncentracija TGFβ1 i IL-6 u žena

R= 0,38, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

Slika 13.2B.



Korelacija koncentracija TGFβ1 i topljivog IL-6 receptora u žena
R= 0,40, p< 0,05 (Testirano neparametrijskim Spearmanovim testom)

4.4. Multipla regresija

4.4.1. Multipla regresija za zavisnu varijablu IL-6

U tablici 12. prikazani su rezultati multiple regresije metodom postepenog uvođenja prediktora za koncentraciju IL-6. U svih bolesnika u model su ušli prediktori: koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza, iPTH, osteokalcina, anorganskog fosfata, kreatinina, prokolagena I., dužina posttransplantacijskog perioda, dob. Statistički značajan utjecaj na koncentraciju IL-6 imali su koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza (pozitivan utjecaj, $p < 0,01$) te dužina posttransplantacijskog perioda (negativan utjecaj, $p < 0,01$). Model se pokazao značajno prediktivnim za 37% slučajeva. Statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracija IL-6 i deoksipiridinolinskih poprečnih veza, odnosno statistički značajna negativna korelacija između dužine posttransplantacijskog perioda i koncentracije IL-6 nađena je i Spearmanovim neparametrijskim testom.

U muškaraca, tablica 12A., u model su ušli prediktori: koncentracije deoksipiridinolinskih poprečnih veza, iPTH, osteokalcina, anorganskog fosfata, kreatinina, dužina posttransplantacijskog perioda. Statistički značajan utjecaj na koncentraciju IL-6 imali su koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza (pozitivan utjecaj, $p < 0,05$) te osteokalcina (negativan utjecaj, $p < 0,05$). Model se pokazao statistički značajno prediktivnim za 67% slučajeva. Statistički signifikantna pozitivna korelacija između koncentracija IL-6 i deoksipiridinolinskih poprečnih veza u muškaraca bila je nađena i neparametrijskim Spearmanovim testom. Statistički signifikantna korelacija između koncentracija osteokalcina i IL-6 nije bila nađena neparametrijskim Spearmanovim testom.

U žena, tablica 12B., u model su ušli prediktori: koncentracije iPTH, kreatinina, prokolagena I., deoksipiridinolinskih poprečnih veza te dužina posttransplantacijskog perioda. Niti jedan prediktor nije imao p vrijednost $< 0,05$. Model se pokazao statistički značajno prediktivnim za 61% slučajeva.

Tablica 12.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu IL-6, u svih ispitanika (N=64),
(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

IL-6	Regresijski parametar	Standardna grješka procjene	p
konstanta	1,45	1,19	n.s
LDPD	0,33	0,12	p< 0,01
LiPTH	0,13	0,06	n.s.
L Vrijeme nakon transplantacije	-0,15	0,05	p< 0,01
LOC	-0,21	0,13	n.s.
Dob	0,01	0,01	n.s.
P	-0,57	0,34	n.s.
Kreatinin	0,00	0,00	n.s.
LPICP	0,26	0,19	n.s.
F(8,55)= 3,97, p< 0,001 R ² = 0,367			

L- logaritam

Tablica 12A.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu IL-6, u svih muškaraca (N=32),**
(metoda postupnog uvođenja prediktora)

n.s. = nije signifikantno

IL-6	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	1,81	0,96	n.s.
LDPD	0,48	0,18	p< 0,05
P	-0,33	0,57	n.s.
L Vrijeme nakon transplantacije	-0,11	0,07	n.s.
LOC	-0,42	0,18	p< 0,05
LiPTH	0,25	0,13	n.s.
Kreatinin	0,19	0,01	n.s.
F(6,25)= 3,42, p< 0,05 R ² = 0,67			

L - logaritam

Tablica 12B.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu IL-6, u svih žena (N=32),
(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

IL-6	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	2,04	1,76	n.s.
LiPTH	0,09	0,08	n.s.
Kreatinin	0,01	0,00	n.s.
LVrijeme nakon transplantacije	-0,10	0,07	n.s.
LPICP	-0,62	0,35	n.s.
LDPD	0,25	0,20	n.s.
F(5,26)= 3,11, p< 0,05 R ² = 0,61			

L - logaritam

4.4.2. Multipla regresija za zavisnu varijablu topljivi IL-6 receptor

Rezultati multiple regresije metodom postupnog uvođenja prediktora za koncentraciju topljivog IL-6 receptora u svih bolesnika prikazani su na tablici 13. U model su ušli prediktori: koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i kalcija; niti jedan prediktor nije imao p vrijednost $<0,05$. Model se pokazao statistički značajno prediktivnim za 31% slučajeva.

U muškaraca, tablica 13A., u model su ušli prediktori: koncentracija prokolagena I., deokspiridinolinskih poprečnih veza, kreatinina, dužina posttransplantacijskog perioda. Model se nije pokazao statistički značajno prediktivnim.

U žena su u model ušli prediktori: koncentracija kalcija, deokspiridinolinskih poprečnih veza, prokolagena I., te kreatinina. Koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza imala je statistički pozitivno signifikantan utjecaj na koncentraciju topljivog IL-6 receptora ($p < 0,05$). Ispitujući korelacije između koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza i topljivog IL-6 receptora Spearmanovim neparametrijskom testom, nije bila nađena statistički signifikantna korelacija. Model se pokazao statistički značajno prediktivnim za 33% slučajeva.

Tablica 13.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu topljivi IL-6 receptor, u svih ispitanika (N=64)****(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

Topljivi IL-6 receptor	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	9,56	0,49	p< 0,0000001
LDPD	0,11	0,06	n.s.
LCa	0,70	0,54	n.s.
F(2,61)= 3,18, p< 0,05 R ² = 0,31			

L - logaritam

Tablica 13A.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu topljivi receptor IL-6, u svih muškaraca (N=32),****(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

Topljivi receptor IL-6	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	8,67	0,63	p< 0,0000001
LPICP	0,18	0,11	n.s.
LVrijeme nakon transplantacije	0,07	0,04	n.s.
Kreatinin	0,00	0,00	n.s.
LDPD	0,10	0,08	n.s.
F(4,27)= 2,04, n.s. R ² = 0,23			

L - logaritam

Tablica 13B.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu topljivi IL-6 receptor, u svih žena (N=32)****(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

Topljivi IL-6 receptor	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	10,21	1,15	p< 0,0000001
LCa	1,28	0,84	n.s.
LDPD	0,21	0,08	p< 0,05
LPICP	-0,23	0,14	n.s.
Kreatinin	-0,01	0,00	n.s.
F(4,27)= 3,28, p< 0,05 R ² = 0,327			

L - logaritam

4.4.3. Multipla regresija za zavisnu varijablu TGF β 1

Rezultati multiple regresije za koncentraciju TGF β 1 za cijelu skupinu ispitanika prikazani su u tablici 14. U model su ušli prediktori: dužina posttransplantacijskog perioda, dob, koncentracija anorganskog fosfata i prokolagena I. Model se nije pokazao statistički značajno prediktivnim.

U muškaraca, Tablica 14A., u model su ušli prediktori: klirens kreatinina dužina posttransplantacijskog perioda, koncentracije osteokalcina i deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Model se nije pokazao statistički značajno prediktivnim.

U žena, tablica 14B., u model su ušli prediktori: dužina posttransplantacijskog perioda, klirens kreatinina, dob, koncentracija kalcija, anorganskog fosfata, kreatinina. Statistički značajno negativan utjecaj na koncentraciju TGF β 1 imao je klirens kreatinina ($p < 0,05$), te dužina posttransplantacijskog perioda ($p < 0,05$). Model se pokazao statistički značajno prediktivnim za 50% slučajeva. Ispitujući korelacije Spearmanovim neparametrijskim testom u žena nije bila nađena statistički signifikantna korelacija između dužine posttransplantacijskog perioda i koncentracije TGF β 1.

Tablica 14.

**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu TGF β 1, u svih ispitanika (N=64),
(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s. = nije signifikantno

TGF β 1	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	60,94	17,12	p< 0,001
L Vrijeme nakon transplantacije	-1,74	0,76	p< 0,05
LPICP	-4,45	2,74	n.s.
Dob	-0,14	0,10	n.s.
P	-5,20	4,90	n.s.
F(4,59) = 2,33, n.s. R ² = 0,14			

L - logaritam

Tablica 14A.**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu TGF β 1, u svih muškaraca (N=32),
(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

n.s.= nije signifikantno

TGF β 1	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	-39,16	37,69	n.s.
LKlirens kreatinina	16,16	8,407	n.s.
LDPD			n.s.
LOC	5,13	3,27	n.s.
LVrijeme nakon transplantacije	-3,69	2,92	n.s.
	-1,45	1,30	
F(4,27)= 1,83, n.s. R ² = 0,21			

L - logaritam

Tablica 14B.

**Rezultati multiple regresije za zavisnu varijablu TGF β 1, u svih žena (N=32),
(metoda postupnog uvođenja prediktora)**

TGF β 1	Regresijski parametar	Standardna grješka programa	p
konstanta	80,83	40,76	n.s.
LCa	30,28	21,00	n.s.
Dob	-0,18	0,09	n.s.
LVrijeme nakon transplantacije	-1,97	0,74	p < 0,05
LKlirens kreatinina	-13,30	6,00	p < 0,05
Kreatinin	-0,07	0,05	n.s.
P	-7,63	5,05	n.s.
F(6,25)= 4,24, p< 0,005 R ² = 0,50			

L - logaritam

5. RASPRAVA

U ovom je radu pomoću neinvazivnih pokazatelja koštane pregradnje, procijenjen stupanj koštane pregradnje u bolesnika s presadenim bubregom. Određene su koncentracije IL-6, topljivog IL-6 receptora, TGF β 1 te TNF α u serumu, te je ispitivana povezanost serumskih koncentracija ovih citokina/receptora i pokazatelja koštane pregradnje, odnosno koštanog metabolizma.

U više od polovice ispitanika, prema pokazateljima koštane pregradnje, koštana je pregradnja bila ubrzana, a što se podudara i s našim ranijim istraživanjima (146,147).

U žena su nađene više koncentracije deokspiridinolinskih poprečnih veza nego u muškaraca. Više vrijednosti deokspiridinolinskih poprečnih veza nađene su i u skupini žena u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci, u odnosu na muškarce iste skupine. Koncentracija poprečnih veza kolagena I. u urinu odraz je razgradnje zrelog kolagena. U zdravih su žena vrijednosti poprečnih veza kolagena I. u urinu više nego u muškaraca, rastu s dobi (porast tijekom prve dekade života, a potom nakon četvrte dekade). Koncentracija poprečnih veza ovisi i o djelovanju spolnih hormona te su više u žena u postmenopauzi (148,149). Nalaz viših vrijednosti deokspiridinolinskih poprečnih veza u naših ispitanica, u skladu je s onim u zdravih osoba. U bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, nije uočena razlika u koncentraciji deokspiridinolinskih poprečnih veza između muškaraca i žena. Treba uzeti u obzir da je ova skupina ispitanika bila manja nego skupna ispitanika u kojih je posttransplantacijski period bio duži od dvanaest mjeseci, ali tijekom prve posttransplantacijske godine čimbenici koji nepovoljno utječu na koštani metabolizam izraženiji su nego u kasnijem periodu (više su doze imunosupresivnih lijekova, izraženiji poremećaji koštanog

metabolizma koji su nastali prije transplantacije, hipogonadizam koji je bio uzrokovan poremećajima u uremiji, a čiji se oporavak očekuje kroz neko vrijeme, pošto se uspostavi dobra bubrežna funkcija). U bolesnika u kojih je ispitivanje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, aktivnost koštane alkalne fosfataze te koncentracije osteokalcina i deoksimiridinolinskih poprečnih veza bile su više u odnosu na bolesnike u kojih je posttransplantacijski period bio duži, a što je u skladu s podacima u literaturi (75). U naših bolesnika nije nađena razlika u koncentracijama PTH između bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci i bolesnika u kojih je od transplantacije prošlo više od dvanaest mjeseci. Korelacija aktivnosti koštane alkalne fosfataze s koncentracijom PTH nije pokazana u svim radovima (75). Ciklosporin A dovodi do osteopenije uslijed ubrzane koštane pregradnje, a u štakora je nakon davanja ciklosporina nađen porast osteokalcina u krvi (57,150). Nađeno je da samo u bolesnika koji primaju ciklosporin A poraste aktivnost alkalne fosfataze (70,71). S obzirom na to da su određivane vrijednosti intaktnog osteokalcina, a svi su bolesnici imali vrijednosti klirensa kreatinina iznad 50 mL/min., povišene vrijednosti osteokalcina nisu bile uvjetovane smanjenom funkcijom bubrega, odnosno nakupljanjem metabolita osteokalcina (151), već su bile posljedica ubrzane koštane izgradnje.

Tijekom prve godine u većine bolesnika nakon transplantacije bubrega dolazi do gubitka koštane mase i to prvenstveno trabekularne kosti (28,29,30,152). Liječenje metilprednisolonom uzrokuje porast izlučivanja piridinolina, deoksimiridinolina i hidroksiprolina u urinu (42). U bolesnika s kroničnim glomerulonefritisom i dobrom bubrežnom funkcijom, koji su primali kortikosteroide u roku od šest mjeseci došlo je do gubitka koštane mase u području slabinske kralježnice te do značajnijeg porasta tartarat-rezistentne kisele fosfataze kao pokazatelja koštane razgradnje te prolaznog pada aktivnosti

koštane alkalne fosfataze i koncentracije osteokalcina. Aktivnost koštane alkalne fosfataze i koncentracija osteokalcina nakon šest mjeseci vratili su se na početne vrijednosti, a što bi se moglo objasniti ili snižavanjem doze kortikosteroida ili kompenzacijskim mehanizmima koji bi priječili daljnji gubitak koštane mase (41). Sličnu situaciju imamo i u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Doze imunosupresivnih lijekova, uključujući i kortikosteroide, više su tijekom prve posttransplantacijske godine i postepeno se snižavaju, a što vjerojatno pogoduje nižim koncentracijama biokemijskih pokazatelja.

Tijekom prve posttransplantacijske godine koncentracije prokolagena I., u muškaraca, bile su veće u prvom nego u drugom mjerenju. Kako je pokazano u literaturi vrijednosti prokolagena I., u serumu bolesnika, tri mjeseca nakon transplantacije bubrega bile su veće u odnosu na vrijednosti prije transplantacije (73). Tijekom prve posttransplantacijske godine koncentracija osteokalcina i aktivnost koštane alkalne fosfataze povećale su se između drugog i petog posttransplantacijskog mjeseca, a unutar dvanaest mjeseci od transplantacije bubrega koncentracija osteokalcina i aktivnost koštane alkalne fosfataze vratile su se u referentne granice (74). Razlike između dva mjerenja u ispitanika tijekom prve posttransplantacijske godine ukazuju da je koštana pregradnja više ubrzana u prvim posttransplantacijskim mjesecima. Mogući razlog je viša doza ciklosporina i kortikosteroida koje se daju tijekom prvih posttransplantacijskih mjeseci, u perzistirajućoj hiperparatireozii, te u ovarijalnoj disfunkciji u žena. U bolesnica u kojih je mjerenje učinjeno unutar prve posttransplantacijske godine, koncentracije topljivog IL-6 receptora bile su više prilikom prvog nego prilikom drugog mjerenja. U bolesnica u kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci koncentracija topljivog IL-6 receptora bila je viša nego u bolesnica u kojih je posttransplantacijski period bio duži. U skupini ispitanika u kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci,

koncentracija topljivog IL-6 receptora bila je viša u žena nego u muškaraca. U muškaraca nisu nađene razlike u koncentraciji topljivog IL-6 receptora prilikom dvaju mjerenja tijekom prve posttransplantacijske godine, a nisu nađene niti razlike između skupina muškaraca u kojih je od transplantacije prošlo manje od dvanaest mjeseci, u odnosu na muškarce u kojih je posttransplantacijski period bio duži. Interleukin-6 djeluje na ciljane stanice preko površinskog receptora. Deficit spolnih hormona dovodi do pojačane ekspresije glikoproteina 80 i glikoproteina 130 u stanicama koštane moždine štakora (153). U bolesnica nakon histerektomije i ovarijske tomije pokazatelji koštane pregradnje, odnosno razgradnje, su rasli, a isto je bilo praćeno rastom IL-6 i njegovog topljivog receptora u serumu (96). U bolesnica s renalnom insuficijencijom, česti su endokrinološki poremećaji koji dovode do poremećaja menstrualnog ciklusa. Pretpostavlja se da je uzrok poremećaja menstrualnog ciklusa u poremećenoj hipotalamičkoj regulaciji sekrecije gonadotropina, a što rezultira nižim vršnim vrijednostima estradiola, nižim omjerom FSH/LH i višim vrijednostima prolaktina. Liječenje dijalizom uglavnom popravlja funkciju ovarija, ali se fertilitet popravlja tek nakon uspješne transplantacije bubrega. Primjerice, u bolesnica na hemodijalizi mlađih od pedeset godina nađena je značajno niža koštana masa, niže vrijednosti estradiola, više vrijednosti FSH te viši pokazatelji koštane resorpcije nego u žena koje su imale redovite menstruacije (154). U žena u ovom ispitivanju koncentracije su deokspiridinolinskih poprečnih veza bile više prilikom prvog nego drugog pregleda, a koncentracije deokspiridinolinskih poprečnih veza bile su više u žena u kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci, u odnosu na žene u kojih je posttransplantacijski period bio duži. U muškaraca nisu nađene razlike u koncentraciji deokspiridinolinskih poprečnih veza između dva mjerenja, a nisu nađene niti razlike između koncentracija deokspiridinolinskih poprečnih veza između skupine muškaraca u

kojih je posttransplantacijski period bio kraći od dvanaest mjeseci, u odnosu na muškarce u kojih je ovaj period bio duži. Navedeno ukazuje da je u žena koštana razgradnja to jača što je postransplantacijski period kraći, a isto može biti posljedica ovarijalne hipofunkcije koja je to izraženija što je postransplantacijski period kraći. Kortikosteroidi inhibiraju stvaranje TGF β (51) i anabolički efekt TGF β 1 na kost smanjen je nakon davanja kortikosteroida (52,53). *In vitro* je pokazano da ciklosporin A stimulira stvaranje TGF β 1 u limfocitima (155), proksimalnim stanicama tubula i tubulo-intersticijskim fibroblastima (156). Koncentracija TGF β 1 u plazmi bolesnika koji primaju ciklosporin može biti povišena (67). U životinjskom modelu primjena TGF β 1 spriječila je nepovoljno djelovanje ciklosporina A na kost, a aktivnost je osteoblasta bila pojačana (68). Do pojačanog stvaranja TGF β 1 dolazi pri raznim bolestima u bubregu. TGF β 1 se pojačano stvara pri akutnim krizama presađenog bubrega i infekcijama. Kod ispitanika u ovom radu nije bilo znakova akutnog infekta, a nitko nije imao akutnu krizu odbacivanja presatka najmanje dva mjeseca prije ispitivanja. U studiji provedenoj u Njemačkoj serumske vrijednosti TGF β 1 bile su veće u žena određenog genotipa koji je imao veću gustoću kosti u području slabinske kralježnice te vrata bedrene kosti i u tih je žena gubitak kosti u području kuka bio manji, u usporedbi sa ženama drugog genotipa čija je gustoća kosti bila manja i koje su više gubile kost (114). U naših ispitanika, unutar prve posttransplantacijske godine koncentracije TGF β 1 bile su veće prilikom prvog, u odnosu na kontrolno mjerenje. U bolesnika u kojih je mjerenje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine koncentracije TGF β 1 bile su više nego u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži, a može se pretpostaviti da je isto prvenstveno posljedica davanja viših doza ciklosporina A u ranijem posttransplantacijskom periodu. U žena su nađene iste razlike s obzirom na koncentraciju TGF β 1 kao i u cijeloj

skupini ispitanika, ali u muškaraca navedene razlike u koncentraciji TGF β 1 nisu bile nađene. Prema našim rezultatima može se pretpostaviti da je u žena odgovor na čimbenike koji potiču lučenje TGF β 1 tijekom prve posttransplantacijske godine bio jači nego u muškaraca. Količina izlučenog TGF β dijelom je genetski uvjetovana (115).

U svih bolesnika ispitivanih u ovoj studiji nađena je značajna negativna korelacija između koncentracija prokolagena I. i dobi. U zdravih je muškaraca bila nađena negativna korelacija dobi i koncentracije prokolagena I. u serumu (157), a što ukazuje na smanjenje funkcije osteoblasta tijekom života. S trajanjem hemodijalize nađena je u ovih ispitanika značajna pozitivna korelacija s koncentracijama PTH, osteokalcina, koštane alkalne fosfataze, dok je korelacija s koncentracijom anorganskog fosfata bila negativna. U muškaraca je bila nađena i značajna pozitivna korelacija između trajanja hemodijalize i koncentracija kalcija i deoksimiridinolinskih poprečnih veza. Sve ovo ukazuje da je vrijeme provedeno na hemodijalizi čimbenik rizika za ubranu koštanu pregradnju i nakon transplantacije bubrega i to prvenstveno zbog hiperparatireoze i nakon transplantacije bubrega. Slične smo rezultate dobili i u našim prethodnim istraživanjima (146,158,159). Poznato je da je trajanje liječenja dijalizom čimbenik rizika za nastanak poremećaja koštanog metabolizma s ubranom pregradnjom (158) ali i ubrane koštane pregradnje nakon transplantacije bubrega (146,159). U našim je ranijim istraživanjima pokazano da je dužina trajanja liječenja dijalizom čimbenik rizika smanjenja mase kortikalne kosti (147), a prema drugim istraživačima i prijeloma kosti nakon transplantacije (160).

Od pokazatelja koštane pregradnje, aktivnost koštane alkalne fosfataze te koncentracije osteokalcina i deoksimiridinolinskih poprečnih veza, statistički značajno negativno korelirale su s razdobljem nakon transplantacije, a što ukazuje na postepeno poboljšanje

ubrzane koštane pregradnje. Drugi su istraživači također pokazali da se nakon transplantacije bubrega koštana pregradnja postepeno usporava (74,161,162). Potrebno je istaknuti da koncentracije PTH u naših ispitanika nisu korelirale značajno s dužinom posttransplantacijskog perioda. Haef i dr. su pokazali značajnu negativnu korelaciju između koncentracija osteokalcina te deoksipiridinolinskih poprečnih veza i dužine posttransplantacijskog perioda, ali za PTH i dužinu posttransplantacijskog perioda statistički značajna korelacija nije bila nađena (162). Vrijednosti koncentracija IL-6 i TGFβ1 pokazale su u cijeloj ispitivanoj skupini značajnu negativnu povezanost s dužinom posttransplantacijskog perioda. Multiplom regresijom, metodom postupnog uvođenja prediktora, u žena je koncentracija TGFβ1 ovisila o dužini posttransplantacijskog perioda, a korelacija je bila negativna. Kao što je ranije rečeno, nitko od bolesnika u vrijeme ispitivanja te barem dva mjeseca nakon toga nije bio liječen zbog akutne krize odbacivanja presatka i nitko u vrijeme ispitivanja nije imao znakove akutnog infekta, a zbog čega bi koncentracije IL-6 i TGFβ1 mogle biti povišene. Mogući uzroci to viših vrijednosti IL-6 i TGFβ1 što je posttransplantacijski period kraći, su brža koštana pregradnja u ranijem periodu te više doze imunosupresivnih lijekova. Ciklosporin A pojačava ekspresiju IL-6 mRNA (63), potiče stvaranje TGFβ (66), a nivo TGFβ u plazmi bolesnika koji primaju ciklosporin može biti povišen (67). Vjerojatno je ovaj rezultat prvenstveno posljedica davanja viših doza ciklosporina A u ranijem posttransplantacijskom periodu.

Paratireoidni hormon te lokalno stvoreni citokini, kao što su IL-1 i TNFα, stimuliraju oslobađanje topljivih čimbenika rasta među kojima i IL-6. Interleukin-6 potiče diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (4,78,79,80) a inhibira stvaranje kosti (81). Za razliku od ostalih topljivih receptora, topljivi IL-6 receptor ima prvenstveno agonistički

učinak na IL-6 (88,89,90,91), ali može imati i antagonistički učinak (93). U ispitanika u ovom radu postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracija PTH i IL-6. Koncentracije IL-6 i topljivog IL-6 receptora pokazale su u ispitanika značajnu pozitivnu korelaciju s koncentracijama deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Interleukin-6 sudjeluje u procesu razgradnje kosti i u bolesnika s presađenim bubregom i povišene vrijednosti ukazuju na rizik postojanja pojačane razgradnje u bolesnika. Slični su rezultati dobiveni i u nekim drugim skupinama u kojima postoji rizik gubitka kosti: u bolesnika s teškom hiperparatireozom (86), u bolesnika u uremiji (85), u bolesnica nakon ovarijektomije (96), u bolesnica u menopauzi s reumatoidnim artritisom (97), u bolesnika nakon transplantacije koštane srži (98) te u bolesnika s Crohnovom bolešću (100). Prema rezultatima multiple regresije, metodom postupnog uvođenja prediktora, u muškaraca je koncentracija IL-6 ovisila i o koncentraciji osteokalcina. Korelacija koncentracija IL-6 i osteokalcina bila je negativna, a što ukazuje na negativno djelovanje IL-6 na stvaranje kosti. Pokazano je da IL-6 ima inhibitorni učinak na stvaranje kosti *in vitro* (81).

Vrijednosti topljivog IL-6 receptora u cijeloj grupi pokazale su značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima koštane alkalne fosfataze i deoksipiridinolinskih poprečnih veza, a u muškaraca i s vrijednostima prokolagena I. Navedeni rezultat ukazuje na bržu koštanu pregradnju u bolesnika s višim serumskim vrijednostima topljivog IL-6 receptora, odnosno ukazuju na to da topljivi IL-6 receptor sudjeluje u regulaciji metabolizma kosti u bolesnika s presađenim bubregom. Prema rezultatima multiple regresije, metodom postupnog uvođenja prediktora, koncentracija topljivog IL-6 receptora, u ispitanica u ovoj studiji ovisila je o koncentraciji deoksipiridinolinskih poprečnih veza, a korelacija je bila pozitivna.

U bolesnica nakon ovarijektomije porast pokazatelja koštane razgradnje bio je praćen porastom IL-6 i topljivog IL-6 receptora u serumu (96).

U žena koje su ispitivane, koncentracija TGF β 1 pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju s kalcijemijom te koncentracijom deoksimiridinolinskih poprečnih veza. U muškaraca nije nađena ova korelacija. Nađene pozitivne korelacije u naših ispitanica ukazuju na povezanost koncentracije TGF β 1 u serumu i procesa koštane razgradnje u žena. TGF β je važan činitelj koji djeluje na rast i diferencijaciju osteoblasta (104) te snažan stimulator sinteze izvanstaničnog matriksa kosti. Podaci o djelovanju TGF β na osteoklaste su kontroverzni. Ima podataka da TGF β stimulira (108) ali i inhibira koštanu razgradnju (109) te stvaranje stanica sličnih osteoklastima *in vitro* (110). Novija istraživanja ukazuju da TGF β u štakora stimulira diferencijaciju i preživljavanje osteoklastima sličnih stanica (111) i potiče stvaranje osteoklasta putem njihovih prekursora (112). TGF β potiče nakupljanje osteoklasta na mjesta aktivne resorpcije (113). U muškaraca u ovoj studiji u kojih je koncentracija TNF α bila veća od 4,4 pg/mL aktivnost koštane alkalne fosfataze bila je niža nego u skupine muškaraca u kojih je koncentracija TNF α bila manja od 4.4 pg/mL. Navedeni rezultat ukazuje na negativno djelovanje TNF α na aktivnost osteoblasta u naših ispitanika, a što je u skladu s činjenicom da je TNF α snažan je inhibitor diferencijacije osteoblasta (123) i da smanjuje stvaranje kosti (120) smanjujući lučenje proteina matriksa u zrelih osteoblastima i inhibirajući sintezu kolagena tipa I. U štakora je pokazano da se anabolički učinak paratireoidnog hormona na kost ostvaruje stimulirajući stvaranje inzulinu sličnih čimbenika rasta (12), ali prisustvo TNF α inhibira ovaj čimbenik rasta (124). Stoga je negativna korelacija koncentracije TNF α i aktivnosti koštane alkalne fosfataze u

ispitivanih muškaraca vjerojatno posljedica negativnog djelovanja $\text{TNF}\alpha$ na proces koštane izgradnje.

U svih je ispitanika u ovom radu nađena statistički značajna pozitivna korelacija kalcija s koštanom alkalnom fosfatazom, osteokalcinom, deoksipiridinolinskim poprečnim vezama. Povezanost vrijednosti pokazatelja koštane pregradnje s vrijednostima kalcija ukazuje na povezanost koštanog metabolizma i koštane pregradnje i kalcijemije, a uz ubrzanu koštanu pregradnju i kalcijemija je bila povišena. U ovom ispitivanju nije nađena korelacija kalcijemije i koncentracije PTH. Vrijednosti kalcija u serumu u nekim su radovima korelirale s vrijednostima PTH (146), dok u drugima nisu korelirale s vrijednostima PTH (74,163). Kortikosteroidi smanjuju intestinalnu apsorpciju kalcija, a renalnu ekskreciju povećavaju. Samo dugotrajna terapija kortikosteroidima povećava izlučivanje kalcija jer je jedna doza prednisolona povisila nivo kalcija u serumu, ali ne i kalciuriju (48). U svih bolesnica postojala je značajna pozitivna korelacija između kalcijemije i koncentracije $\text{TGF}\beta 1$. Budući da je u žena nađena i pozitivna korelacija koncentracija $\text{TGF}\beta 1$ i deoksipiridinolinskih poprečnih veza, odnosno procesa koštane razgradnje, može se pretpostaviti da je povezanost koncentracije $\text{TGF}\beta 1$ i kalcijemije posljedica djelovanja $\text{TGF}\beta 1$ na koštani metabolizam. Homeostaza fosfata u bolesnika s presađenim bubregom pod učinkom je mnogih čimbenika. Aktivnost koštane alkalne fosfataze, te koncentracije osteokalcina i deoksipiridinolinskih poprečnih veza nisu korelirale s fosfatima. Prema dobivenim rezultatima u ispitivanoj skupini bolesnika s presađenim bubregom, stupanj koštane pregradnje nije pokazao značajnu povezanost s fosfatemijom. Vrijednosti koštane alkalne fosfataze pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima iPTH, osteokalcina, prokolagena I. te deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Također je nađena

značajna pozitivna korelacija između koncentracija osteokalcina i iPTH, deokspiridinolinskih poprečnih veza i iPTH te osteokalcina i deokspiridinolinskih poprečnih veza, a što je očekivani rezultat. Rezultat proizlazi iz povezanosti procesa koštane razgradnje i izgradnje te učinka paratireoidnog hormona na koštanu pregradnju u bolesnika s presađenim bubregom (74,146). Vrijednosti prokolagena I. značajno su pozitivno korelirale samo s aktivnosti koštane alkalne fosfataze. Nepostojanje značajne povezanosti pojedinih pokazatelja koštane izgradnje s ostalim može se objasniti činjenicom da su pojedini pokazatelji koštane izgradnje odraz različitih faza aktivnosti osteoblasta, odnosno koštane izgradnje. Funkcija jetre u ispitanika je bila uredna, odnosno nije bilo poremećaja u eliminaciji prokolagena I. Pozitivna korelacija koncentracija koštane alkalne fosfataze i prokolagena I., u bolesnika nakon transplantacije bubrega nije dokazan u svim studijama (75, 146). Također nisu svi istraživači uspjeli dokazati značajnu korelaciju između koncentracija prokolagena I., te pokazatelja koštane razgradnje, odnosno iPTH (75,146). U bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom koji nisu bili na dijalizi, a u kojih je koštana pregradnja bila manje poremećena, prokolagen I. je bio u korelaciji s histomorfometrijskim pokazateljima koštane izgradnje (164). U bolesnika na hemodijalizi nije postojala statistički značajna korelacija između koncentracija prokolagena I. i histomorfometrijskih pokazatelja (165,166), a što se tumači nakupljanjem aluminija (166). Aluminij sprječava mineralizaciju te funkciju i aktivnost paratireoideje i koštanih stanica. U ovoj studiji, u žena je nađena statistički značajna negativna korelacija između koncentracija iPTH i prokolagena I. Infuzija paratireoidnog hormona suprimira sintezu prokolagena u zdravih ispitanika i u osoba s osteoporozom (167), a što je indirektno dokazano i u bolesnika na dijalizi nakon paratireoidektomije (168). U bolesnika s presađenim bubregom s povišenim PTH, koncentracije deokspiridinolinskih poprečnih

veza u urinu bile su također povišene (145). Kako je uočena pozitivna korelacija koncentracija IL-6 i iPTH te korelacija koncentracija iPTH i pokazatelja koštane pregradnje, ali i IL-6 i pokazatelja koštane razgradnje, može se pretpostaviti da IL-6 sudjeluje u djelovanju paratireoidnog hormona na kost i u bolesnika s presađenim bubregom. Do sada nije u literaturi bilo podataka o odnosu koncentracija IL-6 i paratireoidnog hormona, odnosno pokazatelja koštane pregradnje u cirkulaciji u bolesnika s presađenim bubregom.

Ispitujući korelacije citokina te topljivog IL-6 receptora međusobno, u svih je ispitanika pokazana statistički značajna pozitivna korelacija koncentracija TGF β 1 i topljivog IL-6 receptora, a u žena također i statistički značajna pozitivna korelacija između TGF β 1 i IL-6. Dobiveni rezultat posljedica je činjenice da isti čimbenici mogu djelovati na lučenje TGF β 1 i IL-6, vjerojatno prvenstveno ciklosporin A (63,67,118,) te kortikosteroidi (51), ali i procesi koštane pregradnje (u ovom su ispitivanju pokazane, a što ranije nije bilo pokazano u bolesnika s presađenim bubregom, pojedine statistički značajne korelacije između koncentracija pokazatelja koštane pregradnje te IL-6, odnosno topljivog IL-6 receptora, odnosno TGF β 1).

6. ZAKLJUČCI

1. U više od polovice bolesnika vrijednosti iPTH bile su iznad referentnih. U velikog je broja bolesnika koštana pregradnja bila ubrzana na temelju pokazatelja koštane pregradnje (medijan koncentracija osteokalcina skupine bio je iznad gornje referentne granice, a medijan koncentracija deoksipiridinolinskih poprečnih veza u muškaraca je bio blizu gornje referentne vrijednosti, a u žena iznad gornje referentne vrijednosti).
2. Koštana pregradnja opada nakon transplantacije, a što se uočava iz postojanja značajne negativne korelacije dužine posttransplantacijskog perioda i aktivnosti koštane alkalne fosfataze te koncentracija osteokalcina i deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Za PTH nije postojala statistički značajna korelacija s dužinom posttransplantacijskog perioda. Tijekom prve posttransplantacijske godine uočen je pad aktivnosti koštane alkalne fosfataze te koncentracija osteokalcina i deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Nadalje, u bolesnika u kojih je mjerenje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, vrijednosti osteokalcina, deoksipiridinolinskih poprečnih veza te aktivnost koštane alkalne fosfataze bili su viši nego u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži.
3. Koncentracije IL-6 i TGF β 1 značajno su negativno korelirale s dužinom posttransplantacijskog perioda. Tijekom prve posttransplantacijske godine, koncentracije TGF β 1 u cijeloj skupini bolesnika te topljivog IL-6 receptora u žena bile su niže prilikom drugog, nego prilikom prvog mjerenja. U svih bolesnika u kojih je mjerenje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, koncentracije IL-6 i TGF β 1 bile su više nego u bolesnika u kojih je posttransplantacijski period bio duži. Nadalje, u žena u kojih je mjerenje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, koncentracija topljivog IL-6 receptora bila je viša nego u žena u kojih je posttransplantacijski period bio duži.

4. Za sve je ispitivane citokine/receptore nađena povezanost s pokazateljima koštane pregradnje. Za koncentraciju IL-6 nađena je pozitivna korelacija s PTH i deoksipiridinolinskim poprečnim vezama, a u muškaraca u multiploj regresiji za zavisnu varijablu IL-6 metodom postupnog uvođenja prediktora, signifikantna je negativna korelacija s koncentracijom osteokalcina. Za koncentraciju topljivog IL-6 receptora u svih bolesnika nađena je signifikantna pozitivna korelacija s koštanom alkalnom fosfatazom, deoksipiridinolinskim poprečnim vezama, te s prokolagenom I. u muškaraca. U žena, u multiploj regresiji metodom postupnog uvođenja prediktora za zavisnu varijablu topljivi IL-6 receptor, nađena je signifikantna pozitivna korelacija s deoksipiridinolinskim poprečnim vezama. Za TGF β 1 u žena je nađena signifikantna pozitivna korelacija s deoksipiridinolinskim poprečnim vezama. U muškaraca je nađen obrnut odnos koncentracija TNF α i koštane alkalne fosfataze: u bolesnika u kojih su vrijednosti TNF α bile niže od osjetljivosti testa, aktivnost koštane alkalne fosfataze bila je viša nego u bolesnika u kojih su vrijednosti TNF α bile više od osjetljivosti testa.
5. Uočena je pozitivna korelacija koncentracija PTH i IL-6. U svih je bolesnika postojala pozitivna korelacija koncentracija iPTH i koštane alkalne fosfataze, osteokalcina te deoksipiridinolinskih poprečnih veza, te pozitivna korelacija između koncentracija IL-6 i deoksipiridinolinskih poprečnih veza. Navedeno ukazuje na ulogu IL-6 u djelovanju PTH na kost.
6. Uočena je pozitivna korelacija između koncentracija TGF β 1 i topljivog IL-6 receptora, odnosno TGF β 1 i IL-6, a što upućuje da su na koncentracije TGF β 1 i IL-6 u bolesnika dijelom utjecali isti čimbenici.

7. U ovom je radu dokazana povezanost koncentracija IL-6, topljivog IL-6 receptora, TGF β 1 i TNF α s pokazateljima koštane pregradnje, odnosno s koštanim metabolizmom u bolesnika s presađenim bubregom, a što ranije nije bilo ispitivano.

7. SAŽETAK

U bolesnika nakon transplantacije bubrega i nakon uspostave dobre bubrežne funkcije prisutni su poremećaji koštanog metabolizma. Ovi su poremećaji vrlo vjerojatno posljedica poremećaja koji su nastali tijekom bolesti prije transplantacije i koji postoje i nakon transplantacije, no nakon transplantacije se pojavljuju novi čimbenici s negativnim utjecajem na koštani metabolizam (primjena imunosupresivnih lijekova). U bolesnika s dobrom i stabilnom funkcijom bubrega, neinvazivnim pokazateljima koštane pregradnje procijenjen je stupanj koštane pregradnje. U svrhu procjene stupnja koštane pregradnje određeni su sljedeći parametri u serumu/urinu bolesnika: kalcij, anorganski fosfat, iPTH, osteokalcin, prokolagen I., koštana alkalna fosfataza, deoksimiridinolinske poprečne veze. Određena je koncentracija IL-6, topljivog IL-6 receptora, TGF β 1, TNF α u serumu, citokina, za koje je poznato da imaju ulogu u procesu koštane pregradnje. U studiju su bila uključena 64 bolesnika, u 18 je ispitivanje učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, a u 46 bolesnika je posttransplantacijski period bio duži od 12 mjeseci. U 16 bolesnika, u kojih je ispitivanje bilo učinjeno tijekom prve posttransplantacijske godine, kontrolno je mjerenje bilo učinjeno u razmaku od barem 2 mjeseca. U većine je bolesnika, prema pokazateljima koštane pregradnje, koštana pregradnja bila ubrzana. Koncentracija deoksimiridinolinskih poprečnih veza bila je viša u žena nego u muškaraca. Dužina liječenja dijalizom čimbenik je rizika ubrzane koštane pregradnje nakon transplantacije bubrega. Uočena je tendencija snižavanja pokazatelja koštane pregradnje te koncentracija IL-6 i TGF β 1 s dužinom posttransplantacijskog perioda. Tendencija snižavanja koncentracije topljivog IL-6 receptora nakon transplantacije uočena je u žena. Pokazano je postojanje pozitivne korelacije koncentracija IL-6, topljivog IL-6 receptora, a u žena i TGF β 1, s

pokazateljima koštane pregradnje. U muškaraca je pokazan obrnut odnos koncentracije $\text{TNF}\alpha$ u serumu i aktivnosti koštane alkalne fosfataze, pokazatelja koštane izgradnje. Pokazano je, nadalje, postojanje pozitivne korelacije koncentracija IL-6 i iPTH, te iPTH i pokazatelja koštane pregradnje. Pokazano je postojanje pozitivne korelacije i između koncentracija $\text{TGF}\beta 1$ i topljivog IL-6 receptora, a u žena i koncentracija $\text{TGF}\beta 1$ i IL-6. Može se pretpostaviti da su u bolesnika na koncentracije navedenih citokina dijelom utjecali isti čimbenici.

U bolesnika s presađenim bubregom postoji povezanost koncentracija IL-6, topljivog IL-6 receptora, $\text{TGF}\beta 1$, $\text{TNF}\alpha$ i pokazatelja koštane pregradnje, a što ukazuje na ulogu ovih čimbenika rasta na koštani metabolizam nakon transplantacije bubrega.

8. SUMMARY

RELATIONSHIP OF CYTOKINE CONCENTRATIONS AND BIOCHEMICAL BONE TURNOVER MARKERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS SERUM

Bone metabolism disorders are present in kidney transplant recipients even after a satisfactory graft function has been attained. Very probably, these disorders are a consequence of earlier, pretransplant disorders that persist after the transplant. After the transplant, however, new factors with a negative impact on bone metabolism develop (immunosuppressant drugs). In patients with a good and stable kidney function, the degree of bone turnover is estimated by non-invasive bone turnover markers. The following serum/urine parameters have been established for the estimate of the degree of bone turnover: calcium, inorganic phosphates, iPTH, osteocalcin, procollagen I, bone alkaline phosphatase, deoxypyridinoline cross links. Assessed are serum concentrations of IL-6, soluble IL-6 receptor, TGF β 1, TNF α – cytokines/receptor known to have a role in the process of bone turnover. Sixty-four patients were included in the study, 18 of them being in their first posttransplant year. In the remaining 46, the posttransplant period was longer than 12 months. In 16 patients of the 18 in whom the investigation was done during the first posttransplant year, a minimum of 2 months elapsed between the transplant and the measurements. According to its markers, bone turnover was accelerated in the majority of patients. Deoxypyridinoline cross-link concentration was higher in women than in men. The duration of dialysis treatment is a risk factor for a more rapid bone turnover after kidney transplantation. It was noted that bone turnover marker values and IL-6 and TGF β 1 tend to decrease with the length of the posttransplant period. A tendency towards a

decrease in soluble IL-6 receptor concentration posttransplant was observed in women. Also, confirmed were positive correlations of bone turnover markers with IL-6, soluble IL-6 receptor and, in women, with TGF β 1 concentrations. In men, observed was an inversely proportionate relation of serum TNF α concentration and of bone alkaline phosphatase (a bone formation marker) activity. Confirmed was also a positive correlation between IL-6 and iPTH as well as iPTH and bone turnover marker concentrations. Proven was also a positive correlation between TGF β 1 and soluble IL-6 receptor, and, in women, of TGF β 1 and IL-6 concentrations, too. It can be postulated that the same factors partly influenced the above cytokine concentrations, too.

In patients with kidney transplants there is an association of IL-6, soluble IL-6 receptor, TGF β 1, TNF α and bone turnover marker concentrations, which speaks in favour of a role of these growth factors in posttransplant bone metabolism.

9. LITERATURA

1. Hruska KA, Titelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 10: 149-156
2. McSheehy PMJ, Chambers TJ. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest* 1987; 80: 425-429
3. Druke TB. Welche Rolle spielen Zytokine in der renalen Osteopathie? *Osteologie Forum*; 1998; 2: 118-120
4. Langub MC Jr, Koszewski Nj, Turner HV Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Bone resorption and mRNA expression of IL-6 and IL-6 receptor in patients with renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1996; 50: 515-520
5. Mundy GR. Bone remodelling in: Favus MJ, editor. *Primer of the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Lippincott USA: Williams & Wilkins, 1999; 30-89
6. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176
7. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 3597-3602
8. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shimauda H, Yano K et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 395-400

9. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelly M, Champs MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-310
10. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts by TGFbeta . *Nat Med* 1996; 2: 1132-1136
11. Jones SJ, Boyde A, Ali NN, Maconnachie E. A review of bone cell substratum interactions. *Scanning* 1985; 7: 5-24
12. Watson P, Lazowsky D, Han V, Fraher L, Steer B, Hodsman A. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats. *Bone* 1995; 16: 357-365
13. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res* 1989; 20: 277-282
14. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263: 30-48
15. Baylink DJ, Finkelmann RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 1993; 8(suppl2): 565-572
16. Rosen CJ, Donahue RL, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 83-102
17. Knutsen R, Honda Y, Strong DD, Sampath TK, Baylink DJ, Mohan S. Regulation of insulin-like growth factor system components by osteogenic protein-1 in human bone cells. *Endocrinology* 1995; 136: 857-865
18. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 97: 699-705
19. Fajtova VT, Sayegh MH, Hickey HP, Lazarus JM, Le Boff Ms. Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:329-335

20. Pei Y, Herez G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C et al. Risk factors for renal osteodystrophy. A multivariant analysis. *J Bone Miner Res* 1995; 10:149-156
21. Salusky IM, Kuizon BD, Belin TR, Ramirez JA, Gales B, Segre GV et al. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: A comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int* 1998; 54: 907-914
22. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166
23. Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, Grainge MJ, Hosking DJ. Cross sectional analysis of renal transplant osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1943-1951
24. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM et al. Bone loss after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096-2100
25. Patel S, Kwan JTC, Mccloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1863-1870
26. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54:1704-1713
27. Torregrosa JV, Pons F, Campistol JM, Martinez de la Osaba MJ, Oppenheimer F. Bone mineral density after renal transplantation. Long term follow up. *Transplant Proc* 1999; 31:2322-2323
28. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in first twelve months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-57
29. Horber FF, Casez JP, Steigee U, Czerniak A, Montandon A, Jaegger P. Changes in body mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1-9

30. Julian BA, Laskow DA, Dubowsky J, Dubowsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid bone loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-550
31. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-282
32. Ishida Y, Heersche JNM. Glucocorticoid induced osteoporosis: Both in vivo and in vitro concentrations of glucocorticoids higher than physiological levels attenuate osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1822-1826
33. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with PTH. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-446
34. Plotkin L, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-1374
35. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 209-217
36. Pearce G, Tabersky DA, Delmas PD, Baker HWG, Seeman E. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 801-806
37. Lems WF, Gerrits M, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:288-293
38. Suda T, Testa NG, Allen TD, Onions D, Jarrett O. Effect of hydrocortisone on osteoclast generated in cat bone marrow cultures. *Calcif Tissue Int* 1983; 35:82-86

39. Manolagas SC. Cell number vs.cell vigor-what really matters to a regenerating skeleton? *J Bone Miner Res* 1999; 14: 4377-4381
40. Sasaki N, Kasumi E, Anolo Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-482
41. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Nemoto J, Imura O, Ito C et.al. Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis. *Bone* 2002; 30:853-858
42. Berneis K, Oehri M, Kraenskin M, Keller U. Effects of IGF-1 combined with GH on glucocorticoid changes of bone and connective tissue turnover in man. *J Endocrinol* 1999; 162: 259-264
43. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479
44. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1061-1066
45. Sugimoto T, Brown A, Ritter C, Morrissey J, Slatopolsky E, Martin KJ. Combined effects of dexamethasone and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on parathyroid hormone secretion in cultured bone parathyroid cells. *Endocrinology* 1989; 125: 638-641
46. Wong GL. Basal activities and hormone responsiveness of osteoclas-like and osteoblas-like bone cells are regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1979; 254: 6337-6340
47. Ziegler R, Kasper KC. Glucocorticoid induced osteoporosis. Prevention and treatment. *Steroids* 1998; 63: 344-348

48. Yonemura K, Hihida A, Kimura M, Watanabe T, Kumagai H. Prednisolone induces an increase in serum calcium concentration: Possible involvement of the kidney, bone, and the intestine. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 267-271
49. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, Zanker B, Handro ET, Strom TB. Abrogation of glucocorticoid mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and INF gamma. *J Immunol* 1991; 146:3523-3527
50. Mann GN, Jacobs TW, Buchinsky FJ, Armstrong EC, Li M, Ke HZ et al. Interferon gama causes loss of bone volume in vivo and failes to ameliorate cyclosporin A induced osteopenia. *Endocrinology* 1994; 135:1077-1083
51. Zhou H, Choong P, Chou S, Kartsogiannis V, Martin T, Ng K. Transforming growth factor β 1 stimulates bone formation and resorption in an vivo model in rabbits. *Bone* 1995; 17(Suppl): 443S-448S
52. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Glucocorticoid regulation of transforming growth factor β 1 activity and binding in osteoblast enriched cultures from fetal rat bone. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 4490-4496
53. Chang DJ, Ji C, Kim KK, Casinghino S, McCarthy L, Centrella M. Reduction in transforming growth factor beta 1 receptor expression and transcription factor CBFa1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem* 1998; 273: 4892-4896
54. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recomendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-1801

55. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81
56. Epstein S. Posttransplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1-7
57. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin A *in vivo* produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123:2571-2577
58. Stein B, Halloran BP, Reinhardt T. Cyclosporin A induces synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat and mouse. *Endocrinology* 1991; 128:1369-1373
59. Graziani G, Aroldi A, Castelnovo C, Bondatti F, De Vecchi A, Ponticelli C. Cyclosporin and calcium metabolism in renal transplant patients. *Nephron* 1991; 57:479-480
60. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Bergner D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 549-553
61. Buchinsky FJ, Ma YF, Mann GN. T lymphocyte play a critical role in the development of cyclosporin A induced osteopenia. *Endocrinology* 1996; 137:2278-2285
62. Zahner M, Terzic F, Pacifici R T cells mediate a stimulatory effect of cyclosporin A on human osteoclastogenesis while immature osteoclast precursors are directly regulated by glucocorticoids (Abstract). *J Bone Miner Res* 1997; 12:S1989
63. Marshall I, Isserow JA, Buchinsky FJ, Payton BV, Epstein S. Expression of interleukin 1 and interleukin 6 in bone from normal and cyclosporine A treated rats (abstract). XII Int Conf on Calcium Regulating hormones, Melbourne, Australia, *Bone* 1995; 16:NoI: (Supplement): 183S

64. Epstein S, Dissanayake R, Goodman GR, Bowman AR, Zhou H, Ma Y et al. Effect of the interreaction of parathyroid hormone and cyclosporine A on bone mineral metabolism in rat. *Calcif Tissue Int* 2000; 68:240-247
65. Remick DG, Nguyen DT, Eskandar MK, Strieter RM, Kunkel SL. Cyclosporine A inhibits TNF production without decreasing TNF mRNA levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 166:551-555
66. Shehata M, Cope GH, Johnson TS, Raftery AT, el Nahas Am. Cyclosporin enhances the expression of TGF β in the juxtaglomerular cells of the rat kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1487-1496
67. el Gamel A, Awad M, Yonan N, Keevil B, Egan J, Campbell C et al. Does cyclosporin promote the secretion of transforming growth factor β 1 following pulmonary transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30:1525-1527
68. Goodman GR, Dissanayake IR, Bowman AR, Pun S, Ma Y, Jee WSS et al. Transforming growth factor β administration modifies cyclosporine A induced bone loss. *Bone* 2001; 28: 583-588
69. Fornoni A, Cornacchia F, Howard GA, Roos BA, Striker GE, Striker LJ. Cyclosporin A affects extracellular matrix synthesis and degradation by mouse MC3T3-E1 osteoblasts *in vitro*. *Nephrol Dial Transplant* 2001,16:500-505
70. Wilmink JM, Bras J, Surachno S, v Heyst JLAM, v d Horst JM. Bone repair in cyclosporin treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1989; 21:1492-1494
71. Briner VA, Landmann J, Brunner FP, Thiel G. CyclosporinA-induced transient rise in plasma alkaline phosphatase in kidney transplant patients. *Transplant Int* 1993; 6:99-107

72. Westeel FP, Mazonz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 1788-1796
73. Withold W, Degenhardt S, Grabensee B, Reinauer H. Comparison between serum levels of bone alkaline phosphatase and the carboxy-terminal propeptide of type I procollagen as markers of bone formation in patients following renal transplantation. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 143-151
74. Reinhardt W, Bartelworth H, Jojckenhoevel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 436-442
75. Withold W, Degenhardt S, Castelli D, Heins M, Grabensee B. Monitoring of osteoblast activity with an immunoradiometric assay for determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in patients receiving renal transplants. *Clin Chim Acta* 1994; 225: 137-146
76. Ruef C, Buddle K, Lacy J, Northemann W, Baumann M, Sterzel RB. Interleukin-6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int* 1990; 38: 249-257
77. Fukatsu A, Matsuo S, Yazawa Y, Miyai H, Futenma A, Kato K. Expression of interleukin-6 and major histocompatibility complex molecules in tubular epithelial cells of diseased human kidneys. *Lab Invest* 1993; 69: 58-56
78. Manolagas SC. The role of IL6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 194-204
79. Greenfield EM, Shaw SM, Gornik SA, Bavles MA. Adenyl-cyclase and interleukin 6 are downstream effects of parathyroid hormone resulting in stimulation of bone resorption. *J Clin Invest* 1995; 96: 1238-1244

80. Flanagan AM, Stow MD, Williams R. The effect of interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor protein on the bone resorptive activity of human osteoclasts generated in vitro. *J Pathol* 1995; 176: 289-297
81. Hughes FJ, Howells GL. Interleukin 6 inhibits bone formation in vitro. *Bone Miner* 1993; 21: 21-28
82. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257:88-91
83. Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hosking D, Dermulder A et al. Interleukin-6: A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1992; 89:46-52
84. Klin B, Zhang X, Jourdan M, Portier M, Bataille R. Interleukin 6 is a major myeloma cell growth factor in vitro and in vivo especially in patients with terminal disease. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1990; 166:23-31
85. Montalban C, Garcia Unzueta MT, DeFrancisco AL, Amado YA. Serum interleukin 6 in renal osteodystrophy: relationship with serum PTH and bone remodeling markers. *Horm Metab Res* 1999; 31: 14-17
86. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B et al. Cloning and expression of the human interleukin 6 (BSF-21FB β_2) receptor. *Science* 1988; 241: 825-828
87. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yosukawa K, Matsuda T et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer gp 130. *Cell* 1989; 58:573-581
88. Stahl N, Yancopoulos GD. The alphas, betas, and kinases of cytokine receptor complexes. *Cell* 1993; 74: 5877-590

89. Rose-John S, Ehlers M, Grotzinger J, Mullberg J. The soluble interleukin-6 receptor. *Ann NY Acad Sci* 1995; 762: 207-220
90. Heinrich PC, Graeve L, Rose-John S, Schneider-Meiguer J, Dittrich E, Erren A et al. Membrane bound and soluble interleukin-6 receptor. Studies on structure, regulation of expression and signal transduction. *Ann NY* 1995; 762:222-236
91. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L et al. Role of different dialysis membrane in the release of interleukin-6- soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58:417-424
92. Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Koishihara Y et al. Soluble forms of the interleukin 6-signal transducing receptor component gp 130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane anchored gp 130. *Blood* 1993; 82: 1120-1126
93. Ferreira A, Simon P, Druke TB, Descamps-Latscha B. Potential role of cytokines in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11:399-400
94. Seick T, Diel I, Bismar H, Ziegler R, Pfeilschifter J. Expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNA in human bone samples from pre- and postmenopausal women. *Bone* 2002; 30:217-222
95. Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso AM, Lacanna R, Sasanelli E, Selvaggi L et al. Effect of estrogen replacment on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clinical Rheumatology* 1995; 14: 157-160
96. Girasole G, Pedrazzoni M, Guiliani N, Passeri G, Passeri M. Increased serum soluble interleukin 6 receptor levels are induced by ovariectomy, prevented by estrogen replacement and reversed by alendronate administration (Abstract). *J Bone Miner Res* 1995; 10: A86

97. Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 841-847
98. Withold W, Wolf HH, Kollbach S, Heyll A, Schneider W, Reinauer H. Relationship between bone metabolism and plasma cytokine levels in patients at risk of post-transplantation bone disease after bone marrow transplantation. *European Journal of Clinical Chemistry&Clinical Biochemistry* 1996; 34: 295-299
99. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun B, Rudikoff S, Jilka RL et al. A role for interleukin 6 in parathyroid hormone induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1999; 140: 4683-4690
100. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002; 17:695-702
101. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai I, Tarjan G et al. Serum interleukin 6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol & Metab* 1997; 82: 78:81
102. Waiser J, Katalinic A, Kuerzdoerfer M, Riess R, Neumeyer HH. Interleukin 6 expression after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 753-759
103. Kaminska B, Gradowska L, Paczek L, Bartlomiejczyk I, Szmidt J, Morzycka-Michalik KM et al. Interleukin 6 levels in patients with chronically rejected kidney allografts. *Transplant Proc* 1996; 28: 3447-3448
104. Centrella M, McCarthy TL and Canalis E. Transforming growth factor β and remodelling of bone. *J Bone Joint Surg* 1991; 73A; 9:1418-1428
105. Bismar H, Kloepfinger T, Schuster EM, Balbach S, Diel I, Ziegler R et al. Transforming growth factor β (TGF β) levels in conditioned media of human bone cells: relationship of

- donor age, bone volume and concentration of TGF β in human bone matrix in vivo. *Bone* 1999; 24: 565-569
106. Pfeilschifter J, Diel I, Scheppach B, Bretz A, Krempien R, Erdmann J et al. Concentration of transforming growth factor β in human bone tissue. Relationship to age, menopause, bone turnover and bone volume. *J Bone Miner Res* 1998; 13:716-730
107. Kveiborg M, Flyvbjerg A, Eriksen EF, Kassem M. Transforming growth factor β 1 stimulates the production of insulin-like growth factor-I and insulin like factor binding protein-3 in human bone marrow stromal osteoblast progenitors. *J Endocrinol* 2001; 169: 549-561
108. Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Lazzaro M, Singer FR, Roberts AB, Derynck R et al.. α and β human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4535-4538
109. Pfeilschifter J, Seyedin SM, Mundy GR. Transforming growth factor β inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures. *J Clin Invest* 1988; 82. 680-685
110. Chenu C, Pfeilschifter Jm Mundy GR, Roodman GD. Transforming growth factor β inhibits formation of osteoclast-like cells in long-term human marrow cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5683-5687
111. Fuller K, Lean JM, Bayley KE, Wani MR, Chambers TJ. A role for TGF- β 1 in osteoclast differentiation and survival. *J Cell Sci* 2000; 113: 2445-2453
112. Quinn JMW, Itoh K, Udagawa N, Hausler K, Yasuda H, Shima N et al. Transforming growth factor β affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Miner Res* 2001; 16. 1787-1794

113. Pilkington MF, Sims SM, Dixon SJ. Transforming growth factor β induces osteoclast ruffling and chemotaxis: Potential role in osteoclast recruitment. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1237-1247
114. Hinke V, Seck T, Clanget C, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Association of transforming growth factor β 1 (TGF β)T¹²⁹→C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF- β 1 in population-based sample of postmenopausal german women. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 315-320
115. Inigo P, Lario S, Campistol JM, Openheimer F., Rivera F. Relationship between transforming growth factor β 1 (TGF β) gene polymorphisms and development of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients. 1999, 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Oslo, Norway
116. Williams S, Picton M, Roberts ISD, Short CD, Johnson RWG, Brenchley PEC. Early induction of TGF β 1 in transplantation. *JASN* 1995; 6: 1800
117. Haagmans BL, Teerds KJ, Vandeneijndenvanraaij AJM, Horzinek MC, Shijns VECJ. Transforming growth factor β production during rat cytomegalovirus infection. *J Gen Virol* 1997; 78: 205-213
118. Pankewycz OG, Miao L, Isaacs R, Guan J, Pruett T, Haussmann G et al. Increased renal tubular expression of transforming growth factor beta in human allografts correlate with cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1996; 50: 1634-1640
119. Shin GT, Khanna A, Sharma VK, Ding R, Azizlerli S, Li B et al. In vivo hyperexpression of transforming growth factor β 1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplant Proc* 1997; 29: 284

120. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516-518
121. Lader CS, Flanagan AM. Prostaglandin E₂, interleukin 1 α , and tumor necrosis factor α increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 3157-3164
122. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslarids E, Kioussis D et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor. A predictive genetic model of arthritis. *Eur Med Biol Org J* 1991; 10: 4025-4031
123. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor α . *Endocrinology* 2000; 141: 3956-3964
124. Sharla SH, Strong D.D., Mohan S, Chevalley T, Linkhart TA. Effect on the expression of insulin-like growth factor binding protein 4 in mouse osteoblasts. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 293-301
125. Johansson AG, Baylink DJ, Af Ekenstam E, Lindh E, Mohan S, Ljunghall S. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and II, and IGF-binding protein-3 in inflammation and after parathyroid hormone infusion. *Bone Miner* 1994; 24: 25-31
126. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-1051
127. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis-the second decade. *Endocrinology* 1998; 139: 2659-2661
128. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone disease. *Lab Invest* 1999; 79: 83-94

129. Lange U, Teichmann J, Straeke H. Correlation between plasma TNF α , IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation (disease activity) and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000; 5: 507-511
130. Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumor necrosis factor α . *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 518-524
131. Riemsdijk van Overbeeke IC, Baan CC, Loonen EHM. The TNF α system after successful living-related kidney transplantation. *Transplant Int* 1998; 11(Suppl 1): S46-S49
132. Doerge SE, Roux-Lombard P, Dayer JM, Koch KM, Frei U, Lonnemann G. Plasma levels of tumor necrosis factor (TNF α) and soluble TNF receptor in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 1000-1008
133. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-30
134. Heshmiati HM, Riggs L, Burritt MF, McAlister CA, Wollan PC, Khosla S. Effects of circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 751-756
135. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: Impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1124-1133
136. Qi Q, Maunier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:622-631

137. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin Dsicard G, Singer G, Gao P et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-761
138. Lapage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, D'Amour P. A non (1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-809
139. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and noninvasive methods; when biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5):8-14
140. Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup L. Osteocalcin: A noninvasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 838-846
141. Jensen LT, Olesen HP, Risteli J, Lorenzen I. External thoraci duct-venous shunt in conscious pigs for long term studies in connective tissue metabolites in lymph. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 620-624
142. Erikson EF, Charles P, Melson F, Moselkide L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone morphometry. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 127-132
143. Seyedin S, Seibel MJ. Direct enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1643-1649
144. McLaren AM, Isdale AH, Whiting PH, Birda HA, Robins SP. Physiological variations in the urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen, *Br J Rheumatol* 1993; 32: 307-312
145. Vaccaro F, Pagano A, Giovale MC, Cavera S, Picone PF, LoNigro R et al. Diagnostic value of pyridinolinic urinary collagen cross links in hyperparathyroidism of kidney transplant patients. *Dialysis&Transplantation* 1996; 25: 132-140

146. Šmalcelj R, Kušec V, Puretić Z, Mareković Z. Biochemical parameters of bone turnover in kidney recipients. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 326-330
147. Kušec V, Šmalcelj R, Cvijetić S, Rožman B, Škreb F. Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation. Cross sectional study. *Croat Med J* 2000; 41: 396-400
148. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Graham R, Russell G et al. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:487-94
149. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion dipyrindinium cross links). *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 367-373
150. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ et al. Contrasting effects of azathioprine and cyclosporin A on bone mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 1994; 9(Suppl): 390
151. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1028-1030
152. Ulivieri FM, Piodi LP, Aroldi A, Cesano BM. Effect of kidney transplantation on bone mass and body composition in males. *Transplantation* 2002; 73: 612-615
153. Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, Borba VZ, Girrasole G, O'Brien CA et al. Regulation of gp 80 and gp 130 subunits of the IL-6-receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest* 1997; 100: 1980-1990
154. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H, Hernandez E, Carlini RG, Capriles F et al. Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism in young hemodialyzed women. *Kidney Int* 2000; 58: 331-335

155. Ahuja SS; Shrivastay S, Danielpour D, Balow JE, Boumpas DT. Regulation of transforming growth factor β 1 and its receptor by cyclosporine in human T lymphocytes. *Transplantation* 1995; 60: 718-723
156. Wolf G, Thaiss F, Stahl RAK. Cyclosporine stimulates expression of transforming growth factor β in renal cells. *Transplantation* 1995; 60: 237-241
157. Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry* 1990; 36: 1328-1332
158. Šmalcelj R, Kušec V, Slaviček J, Barišić I, Glavaš-Boras S. Biochemical markers of bone metabolism in patients on chronic dialysis. *Periodicum biologorum* 2000; 102: 55-58
159. Kušec V, Šmalcelj R, Glavaš-Boras S, Slaviček J. Disorder of bone metabolism after kidney transplantation-Assessment by bone markers. *Periodicum biologorum* 2000; 102: 51-54
160. Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 362-366
161. Šmalcelj R, Kušec V, Cvijetić S, Rožman B, Škreb F, Glavaš-Boras S i dr. Risk factors for bone loss in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: A:270
162. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporin and systemic disease. *Clin Transplantation* 2000; 14: 457-463
163. Vezzoli G, Elli A, Palazzi P, Bertoni T, Scatini M, Quarto di Palo F et al. High plasma ionized calcium with normal PTH and total calcium levels in normal-function kidney transplant recipients. *Nephron* 1986; 42: 290-294

164. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Bonucci E, Bondatti F, Manni M et al. Procollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1992; 12: 246-251
165. Mazzaferro S, Pasquali MP, Ballanti P, Bonucci E, Constantini S, DeMeo S et al. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 52-58
166. Gerakis A, Nicolou Ch, Konstantinidis S, Apostolou Th, Spandilitakis VI, Billis A. Is serum procollagen I carboxyterminal propeptide a useful index for the diagnosis of renal osteodystrophy.(Abstract) *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 908
167. Simon LS, Slovik DM, Neer RM, Krane SM. Changes in serum levels of type I and III procollagen extension peptides during infusion of human parathyroid hormone fragment (1-34). *J Bone Miner Res* 1988; 3:241-246
168. Coen G, Mazzaferro S, Chicca S, Pasquali M, Sardella D. Decreased bone collagen breakdown and increased osteoblastic procollagen synthesis after parathyroidectomy. (Abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 910

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 20. kolovoza 1954. godine od oca Želimira, doktora prava, te majke Ivke, rođene Jelinić, profesorice hrvatskoga jezika i književnosti. Osnovnu školu i gimnaziju pohađala sam u Zagrebu. 1973. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirala sam 24. studenog 1978. godine. Tijekom studija, kroz dvije sam školske godine obavljala dužnost demonstratora na Katedri za fiziologiju. U dva sam navrata u sklopu razmjene studenata boravila na praksi u inozemstvu; 1977.godine na Dječjoj klinici u Mainzu, Njemačka, a 1978. godine na Dječjoj klinici u Beču, Austrija. Pripravnički sam staž obavila u KB-i »Sestre milosrdnice» u Zagrebu, a 1. svibnja 1980. godine počela sam raditi u Stanici za hitnu medicinsku pomoć u Zagrebu, gdje sam bila zaposlena do 31. kolovoza 1982.godine. Od 1. rujna 1982. godine zaposlena sam u KBC-u Zagreb. Isprva sam radila u Zavodu za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku, a od 1. travnja 1990. godine u Centru za dijalizu, Klinike za urologiju, odnosno sada u Zavodu za dijalizu.

Svršila sam postdiplomski studij iz Alergologije i kliničke imunologije, a 18. ožujka 1988. godine sam obranila magisterijski rad pod naslovom «Uloga antiidiotipskih antitijela u imunološkoj reakciji na tumor», mentor prof.dr.sc. Igor Andreis.

Tridesetog sam ožujka 1984. godine započela specijalizaciju iz interne medicine, a specijalistički sam ispit položila 14. srpnja 1988. godine.

Područje mog užeg interesa predstavlja koštana bolest u bolesnika s bolestima bubrega, kako u bolesnika s preterminalnim bubrežnim zatajenjem i bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem, koji su na nadomjestnoj terapiji, tako i u bolesnika s presađenim bubregom. Iz navedenog područja redovito objavljujem radove, od kojih su neki objavljeni

u citiranim časopisima. Gotovo svake godine prikažem barem jedan rad, kako na inozemnim, tako i na domaćim skupovima.