Povezanost sindroma niskoga trijodtironina, stanja kronične upale i malnutricije s komorbiditetom i smrtnošću bolesnika u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti

Črne Fureš, Nataša

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:854578

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Črne Fureš, Nataša (2018) ***Povezanost sindroma niskoga trijodtironina, stanja kronične upale i malnutricije s komorbiditetom i smrtnošću bolesnika u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti [The correlation between low T3 syndrome, state of chronic inflammation and malnutrition and morbidity and mortality of patients in end-stage renal disease].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/3047

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nataša Črne Fureš

Povezanost sindroma niskoga trijodtironina, stanja kronične upale i malnutricije s komorbiditetom i smrtnošću bolesnika u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu i u Općoj bolnici „Dr Tomislav Bardek“ u Koprivnici

Voditelj rada: prof. dr. sc. Draško Pavlović

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Čimbenici rizika smrtnosti u bolesnika na dijalizi 1
1.2. Sindrom niskog trijodtironina (T3) u dijaliznih bolesnika 2
1.2.1. Sinteza i lučenje hormona štitnjače 2
1.2.2. Utjecaj kronične bubrežne bolesti na metabolizam hormona štitnjače 3
1.2.3. Učestalost sindroma niskog T3 u dijaliznih bolesnika 5
1.2.4. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na dijalizi .. 6
1.2.4.1. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na hemodijalizi 6
1.2.4.2. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD) 7
1.2.4.3. Mogući mehanizmi povećane kardiovaskularne smrtnosti u bolenika sa KBB i sindromom niskog T3 8
1.2.4.4. Studije u kojima nije dokazana značajna povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na dijalizi 9
1.3. Upala i pothranjenost u dijaliznih bolesnika 9
1.3.1. Definicije i dijagnoza 10
1.3.2. Etiologija 10
1.3.2.1. Smanjen unos proteina i energije 13
1.3.2.2. Ubrzani metabolizam 11
1.3.2.3. Metabolička acidoza 12
1.3.2.4. Smanjena fizička aktivnost 12
1.3.2.5. Komorbiditet i način života 13
1.3.2.6. Dijaliza 13
1.3.3. Povezanost kronične upale, pothranjenosti i smrtnosti u bolesnika na dijalizi 13
1.3.4. C reaktivni protein (CRP) kao pokazatelj upale u kroničnoj bubrežnoj bolesti 14
1.4. Povezanost sindroma niskog T3, kronične upale i pothranjenosti u dijaliznih bolesnika 15

2. HIPOTEZA 17
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 18
4. ISPITANICI I METODE 19
5. REZULTATI 22
5.1. Karakteristike ispitanika 22
5.2. Laboratorijski parametri 26
5.3. Korelacije hormona štitnjače s ostalim parametrima te međusobno. 27
5.4. Hospitalizacije u prvih 6 mjeseci 28
5.5. Ukupno preživljenje bolesnika 29
5.6. Povezanost hormona štitnjače s preživljenjem 31
5.6.1. Međusobna usporedba prognostičkih svojstava hormona štitnjače . 35
5.7. Ostali parametri univarijatno povezani s preživljenjem bolesnika 36
5.7.1. Parametri nakon 6 mjeseci univarijatno povezani s preživljenjem bolesnika 36
5.8. Multivarijatna analiza faktora koji utječu na preživljenje 37
6. RASPRAVA 38
6.1. Povezanost promatranih parametara i hospitalizacija u prvih 6 mjeseci 38
6.2. Univarijatna analiza povezanosti ispitivanih parametara sa smrtnim ishodom ispitanika 39
6.3. Multivarijatna analiza povezanosti hormona štitnjače TSH, parametara upale i pothranjenosti te zbunjujućih faktora sa smrtnim ishodom ispitanika 41
6.4. Znanstveni doprinos rezultata istraživanja 41
7. ZAKLJUČAK 45
8. SAŽETAK 46
9. SUMMARY 47
10. POPIS LITERATURE 49
11. ŽIVOTOPIS 59

POPIS OZNAKA I KRATICA

ADMA – asimetrični dimetilarginin

AVF – arteriovenska fistula

CAC – coronary artery calcium score

CA-IMT – carotid artery-intima media thickness

CCI – Charlson comorbidity index

CT – computed tomography – kompjuterizirana tomografija

EF – ejekcijska srčana frakcija

fPWV – carotid-femoral pulse wave velocity

fT3 – free triiodothyronine – slobodni trijodtironin

GFR – glomerular filtration rate – veličina glomerularne filtracije

HD – hemodijaliza

HR – hazard ratio

HRNBF – Hrvatski registar za nadomještanja bubrežne funkcije

hsCRP – high sensitive C reactive protein – visoko osjetljivi C reaktivni protein

IL-6 – interleukin 6

ISRNM – International Society of Renal Nutrition and Metabolism

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

Kt/V – mjera adekvatnosti dijalize

LBM-Cr – lean body mass estimated by creatinine kinetics

LVMI – left ventricular mass index

MICS – malnutrition-inflammation complex syndrome

nPCR – normalized protein catabolic rate

NO – dušični oksid

PD – peritonejska dijaliza

PEW – protein-energy wasting

Pmp - per million population

rT3 – reverzni trijodtironin

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBG – thyroxine-binding globulin

TNF – tumor necrosis factor

TRH – thyrotropin-releasing hormone – tirotropin oslobađajući hormon

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1

1. UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) ozbiljan je javno-zdravstveni problem, s obzirom na inherentni rizik smrtnosti, kardiovaskularnih bolesti i učestalosti hospitalizacija, koji ona predstavlja. Sa progresijom kronične bubrežne bolesti, taj rizik postaje sve veći (1).

Prema zadnjem dostupnom izvještaju Hrvatskog registra za nadomještanja bubrežne funkcije (HRNBF) za 2014. godinu, na hemodijalizi (HD) bilo je 2051 bolesnika (479 pmp – per million population), na peritonejskoj dijalizi (PD) 117 (27 pmp), a s funkcionirajućim transplantatom bubrega 1934 (451 pmp) bolesnika. Bolesnika koji su te godine započeli sa dijalizom je bilo 449 (105 pmp). Medijan njihove dobi iznosio je 67 godina, a najzastupljenija osnovna bubrežna bolest je bila dijabetička nefropatija (33%). Te godine od incidentnih bolesnika na dijalizi umrlo je njih 367, a od prevalentnih 304 (2).

1.1. Čimbenici rizika smrtnosti u dijaliznih bolesnika

U usporedbi s općom populacijom, bolesnici sa kroničnom bubrežnom bolesti imaju viši rizik za povećanu smrtnost, primarno od kardiovaskularnih bolesti (3). U bolesnika sa blažom do umjerenom kroničnom bubrežnom bolesti takozvani tradicionalni faktori rizika, poput dobi, načina života, hipertrofije lijevog ventrikula, dislipidemije, hipertenzije i šećerne bolesti, koji su u općoj populaciji povezani sa većom smrtnošću, imaju isti učinak i u ovoj populaciji bolesnika. Kako nije znanstveno potvrđeno da se klasičnim metodama liječenja može smanjiti rizik za povećanu smrtnost djelovanjem na one čimbenike kardiovaskularnog rizika koji se mogu modificirati, posebice u bolesnika sa preterminalnim i terminalnim zatajenjem funkcije bubrega, istraživanja su usmjerena na nove čimbenike rizika koji bi mogli značajno pridonositi nastanku kardiovaskularnih bolesti. Neki od tih faktora su kronična upala, endotelna disfunkcija, proteinsko energetska pothranjenost (PEW -protein-energy wasting), oksidativni stres, sindrom niskog trijodtironina (T3) (4).

Štoviše, tradicionalni rizični faktori za kardiovaskularne bolesti i smrtnost u općoj populaciji, poput tjelesne težine, serumskog kolesterola i povišenog krvnog tlaka, u dijaliznoj populaciji bolesnika često su povezani sa boljim ishodom. Stoga neki istraživači smatraju da su pretilost, hiperkolesterolemija i krvni tlak čak zaštitni čimbenici, povezani sa većim preživljenjem bolesnika na dijalizi. Slična zaštitna uloga je pripisana visokom serumskom kreatininu (veća mišićna masa) i razini homocisteina u bolesnika sa KBB. Uočeno je da su veća mišićna masa i masno tkivo u tih bolesnika povezani sa boljim preživljenjem (veća povezanost je uočena za mišićnu masu), dok su slabija osteomuskularna građa i gubitak na tjelesnoj težini povezani sa lošijim preživljenjem. S obzirom da se profil navedenih rizičnih čimbenika smrtnosti u bolesnika s KBB razlikuje od profila takvih čimbenika u općoj populaciji, ta se povezanost naziva “obrnuta epidemiologija” (5).

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije su novi rizični čimbenici smrtnosti bolesnika na dijalizi u vidu sindroma niskog T3, kronične upale i pothranjenosti.

1.2. Sindrom niskog trijodtironina (T3) u dijaliznih bolesnika

1.2.1. Sinteza i lučenje hormona štitnjače

Tireoidni stimulirajući hormon (TSH), kojeg luči hipofiza, potiče folikularne stanice štitnjače na stvaranje hormona. Na stvaranje TSH utječu slobodni T3 (fT3) i T4 (fT4), negativnom povratnom spregom, kao i tireotropin oslobađajući hormon (TRH) koji se proizvodi u hipotalamusu. Jod, kojeg unosimo hranom i tekućinom, koncentriran je u štitnjači, gdje se konvertira u organski jod tiroidnom peroksidazom, te se ugrađuje u tirozin koji se nalazi u intrafolikularnom tireoglobulinu, u folikularnoj stanici štitnjače. Tirozini se jodinacijom spajaju kako bi formirali aktivne hormone štitnjače: tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Unutar štitnjače postoji još jedan izvor T3, a to je dejodinacija T4 enzimom 5'-dejodinaza. Tireoglobulin je glikoprotein koji sadrži ukupni T3 (T3) i ukupni T4 (T4). Stanice štitnjače ga preuzimaju u obliku koloidnih kapi iz folikula. Proteaze, koje se nalaze u lizosomima, cijepaju T3 i T4 iz tireoglobulina, što rezultira

oslobađanjem hormona iz stanica štitnjače. Nakon što se T3 i T4 oslobode u krv, vežu se za serumske proteine, poput tiroksin vezujućeg globulina (TBG) (75%), zatim tiroksin vezujućeg prealbumina ili transtiretina te albumina. Oko 0.03% ukupnog serumskog T4 i oko 0.3% ukupnog serumskog T3 je slobodno u serumu. Samo slobodni oblici hormona mogu aktivno djelovati na periferna tkiva. Štitnjača proizvodi oko 20% cirkulirajućeg T3. Ostalih 80% proizvedeno je monodejodinacijom vanjskog prstena T4, uglavnom u jetri. T3 se smatra biološki aktivnim hormonom štitnjače. U perifernim tkivima također dolazi do monodejodinacije unutarnjeg prstena T4 s posljedičnim stvaranjem reverznog T3 (rT3), minimalne metaboličke aktivnosti. Međutim, serumska razina rT3 raste u stanjima kada se smanjuje razina serumskog T3 zbog smanjenje dejodinacije vanjskog prstena T4 (npr. u kroničnim jetrenim i bubrežnim bolestima, akutnim i kroničnim bolestima, gladovanju). Hormoni štitnjače imaju dva glavna utjecaja na fiziologiju organizma: 1) povećavaju sintezu proteina u svakom tkivu; 2) T3 povećava potrošnju kisika povećanjem aktivnosti natrij kalij pumpe u organima poput jetre, bubrega, srca i poprečnoprugastog mišića (6).

1.2.2. Utjecaj kronične bubrežne bolesti na metabolizam hormona štitnjače

Interakcija rada štitnjače i funkcije bubrega postoji na više razina. Hormoni štitnjače su nužni za rast i razvoj bubrega, kao i za održavanje ravnoteže u prometu vode i elektrolita. Također, bubrezi su uključeni u metabolizam i izlučivanje hormona štitnjače, pa tako i smanjen rad bubrega rezultira različitim poremećajima rada štitnjače (7).

Kronična bubrežna bolest relativno je poznata netireoidna bolest, koja je definirana niskim serumskim razinama hormona štitnjače u klinički eutireoidnih bolesnika s nekom sistemskom bolešću, bez izravne veze sa štitnjačom. Dijagnoza se postavlja u klinički eutireoidnih bolesnika s KBB nakon što se isključi subklinička i klinička hipotireoza (uvjet su uredne vrijednosti TSH). Najčešći poremećaj koji je uočen su snižene vrijednosti T3. Bolesnici s težim i dugotrajnijim bolestima imaju snižen i T4. Reverzni T3 (rT3) u serumu je povišen. Uz utvrđene metaboličke i endokrinološke poremećaje potaknute

kroničnom bubrežnom bolesti, ti bolesnici često imaju i mnogo drugih netireoidnih bolesti nevezanih za bubrege, poput šećerne bolesti, infekcija i pothranjenosti (8).

U istraživanju lučenja i kinetike hormona štitnjače i TSH na zdravim ljudima kao kontrolnoj skupini i skupinama bolesnika u preterminalnoj fazi KBB, na hemodijalizi (HD), te na transplantiranim bolesnicima, uočeno je da bolesnici na HD, u odnosu na kontrolnu skupinu i bolesnike s transplantiranim bubrezima, imaju značajno manje vrijednosti ukupnog T3, dok su vrijednosti ukupnog T4 svima unutar referentnih vrijednosti, no ipak s tendencijom pada u bolesnika na HD. Utvrđen je i smanjen kapacitet vezivanja TBG-a no, s obzirom da su vrijednosti fT4 bile jednako manje kao i ukupnog T4 u HD bolesnika, pretpostavka je da se radi o nekom drugom mehamizmu vezanog za uremiju, a ne manjem kapacitetu za vezivanje hormona. Također, vrijednosti TSH su bile uredne, no odgovor TSH na lučenje TRH je bio sporiji u uremičnih bolesnika. Analiza kinetike T4 i T3 koji je pokazao nisku razinu pretvorbe T4 u T3 na periferiji u uremičnih bolesnika, dok je sekrecija T3 iz štitnjače bila ista u svim skupinama. Navedeni rezultati dovode do zaključka da uremija utječe na metabolizam hormona štitnjače i TSH na nekoliko razina: a) smanjen odgovor TSH na lučenje TRH iz hipofize; b) moguće promjene unutar štitnjače s obzirom na blaže snižene vrijednosti ukupnog T4; c) smanjeno stvaranje T3 iz T4 u perifernim tkivima. Povrat bubrežne funkcije transplantacijom rezultira normalizacijom svih pokazatelja funkcije štitnjače, izuzev sporijeg ili odsutnog odgovora TSH na TRH, što bi moglo biti posljedica upotrebe kortikosteroida (9). Ujedno, kao jedan od mehanizama djelovanja uremije na aktivnost hormona štitnjače, studija je pokazala da toksini u uremičnom serumu inhibiraju vezanje specifičnih receptora hormona štitnjače na DNA, a time i aktivaciju transkripcije ovisnu o razini T3, čime smanjuju njihovu aktivnost. Ovi rezultati bi mogli objasniti neke od značajki hipotireoze u uremičnih bolesnika, kao i rezistenciju na liječenje nadomještanjem hormona (10). S obzirom na ranija zapažanja da su u stanju kronične metaboličke acidoze zamijećene kompleksne endokrine i metaboličke promjene, poput rezistencije na djelovanje hormona rasta, hipotireoze, hipoalbuminemije i gubitka rezervi proteina, učinjena je

intervencijska studija na hemodijaliznim bolesnicima. Tijekom uzimanja natrijevog citrata kroz 4 tjedna i postizanja razine serumskih bikarbonata od 26.7 mmol/L, vrijednosti serumskog fT3 bile su uredne uz porast vrijednosti serumskih albumina. Korekcija metaboličke acidoze nije imala utjecaja na razinu citokina i reaktanata akutne faze u serumu, temeljem čega se može zaključiti da nije utjecala na razinu kronične upale u organizmu (11).

1.2.3. Učestalost sindroma niskog T3 u dijaliznih bolesnika

Svi poremećaji rada štitnjače su češći kako kronična bubrežna bolest napreduje. Studija provedena među 14,623 odraslih ispitanika je pokazala da se prevalencija hipotireoze povećava sa smanjenjem glomerularne filtracije (GFR izražene u mL/min/1.73m²). Ovisno o stadiju kronične bubrežne bolesti pojavljuje se u 5.4% bolesnika sa GFR ≥90, 10.9% sa GFR 60-89, 20.4% sa GFR 45-59, 23.0% sa GFR 30-44, i 23.1% sa GFR <30. Među ispitanicima sa utvrđenom hipotireozom, 56% je bilo u subkliničkom obliku (12).

Sindrom niskog T3 je u literaturi definiran kao netireoidna bolest u kojoj su vrijednosti TSH u serumu uredne, a fT3/T3 niske.

U populaciji od 2284 s kroničnom bubrežnom bolesti i urednim vrijednostima TSH, istraživan je udio bolesnika sa niskim T3, u ovisnosti o procijenjenoj veličini glomerularne filtracije (eGFR). Rezultati su pokazali da je udio takvih bolesnika veći sa smanjenjem eGFR: eGFR ≥90, 8.2%; ≥ 60 eGFR <90, 10.9%; ≥ 30 eGFR <60, 20.8%; ≥ 15 eGFR <30, 60.6%; eGFR <15, 78.6%. Putem statističke metode multiple regresije autori su došli do rezultata da je eGFR ujedno pozitivno povezana sa T3, neovisno o dobi bolesnika i serumskom albuminu (13).

U kohorti od 669 prevalentnih hemodijaliznih bolesnika, istraživana je prisutnost sindroma niskog T3, definirana urednim vrijednostima TSH i niskim vrijednostima fT3. Ustanovilo se da je navedeni sindrom bio prisutan u 71.7% bolesnika (14).

Presječna studija učinjena je u bolesnika na PD (n=69) kako bi se utvrdila prevalencija hormonske disfunkcije povezane sa hipofizom. Između ostalog

utvrđeno je kako je hipotireotropna hipotireoza prisutna u 5.8%, subklinička hipotireoza u 5.8%, primarna hipotireoza u 11.6%, a sindrom niskog T3 čak u 15.9% bolesnika (15).

1.2.4. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na dijalizi

1.2.4.1. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na hemodijalizi (HD)

U istraživanju provedenom od Horáček i suradnika, u populaciji od 167 bolesnika na hemodijalizi, sindrom niskog T3 je bio učestao (44.3%) i povezan sa povećanom općom smrtnošću nakon 6 i nakon 12 mjeseci (16).

Carrero i suradnici utvrdili su (u studiji na 187 incidentnih, eutireoidnih HD bolesnika) da su snižene vrijednosti ukupnog T3 (ali ne i fT3) neovisni prediktori opće i kardiovaskularne smrtnosti. Prema njihovim rezultatima, uzrok možda može djelomično biti i u upali (zbog nađene značajne povezanosti niskih T3 vrijednosti sa višim vrijednostima hs-CRP-a, IL-6 i VCAM-1). Stoga, njihova je preporuka da se vrijednosti ukupnog T3 koriste u procjeni povezanosti između disfunkcije štitnjače i smrtnosti u dijaliznih bolesnika (17).

Zoccali i suradnici utvrdili su (u studiji na 200 bolesnika) da su niske vrijednosti fT3 neovisni prediktor smrti u bolesnika na hemodijalizi. Štoviše, nakon uvrštenja zbunjujućih (engl. confounding) čimbenika (uključivo upalne čimbenike) u multivarijatnu Coxovu regresiju, fT3 je ostao statistički značajan rizični faktor smrtnosti, dok je IL-6 izgubio na značaju (18).

U studiji rađenoj na 1,000 hemodijaliznih bolesnika sa šećernom bolesti, koji su praćeni 4 godine, ispitivana je prevalencija poremećaja rada hormona štitnjače, kao i povezanost sa kratkoročnim i dugoročnim rizikom smrtnosti, te rizikom od nagle srčane smrti. Eutireoidno je bilo 78.1% bolesnika, u 13.7% bolesnika je utvrđen subklinička hipertireoza, u 1.6% subklinička hipotireoza, a u 5.4% netireoidna bolest. Kratkoročni rizik od nagle srčane smrti bio je više nego dvostruk za bolesnike sa subkliničkom hipertireozom i netireoidnom bolesti. Kratkoročna smrtnost (u prvih 12 mjeseci) bila je gotovo tri puta veća za bolesnike

s netireoidnom bolesti, ali takva povezanost nije uočena u slučaju dugoročne smrtnosti. Zaključak je bio da bi nagla srčana smrt mogla biti povezana sa subkliničkom hipertireozom i netireoidnom bolesti u prvih 12 mjeseci. Netireoidna bolest povezana je sa rizikom smrti u bolesnika na hemodijalizi (19).

U 210 prevalentnih bolesnika liječenih dijalizom praćena je povezanost bazalnih vrijednosti i tromjesečnih varijacija razine trijodtironina i tiroksina sa smrtnosti. Tijekom praćenja umrlo je 103 bolesnika. Rizik smrtnosti bio je veći u bolesnika s niskim vrijednostima T3 i T4 na početku istraživanja i u onih s niskim T3 nakon tri mjeseca praćenja za razliku od bolesnika s visokim vrijednostima hormona. U najvećem broju bolesnika radilo se o kardiovaskularnoj smrti (20).

1.2.4.2. Povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD)

U skupini od 447 klinički eutireoidnih incidentnih bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom Chang i suradnici utvrdili su da su vrijednosti ukupnog T3 jak neovisni prediktor dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta, posebno nagle srčane smrti. Važno je napomenuti da su u analizu bili uvršteni poznati faktori rizika (uključujući upalu i pothranjenost mjerene CRP-om i serumskim albuminima) (21).

U istraživanju koje je uključivalo 84 prevalentnih bolesnika na PD mjerene su vrijednosti fT3, fT4 i TSH i mjerena je i bodovana količina kalcija u koronarnim arterijama detektirana kompjuteriziranom tomografijom srca (engl. coronary artery calcium scoring CAC). Analizirana je i krutost arterija. Bolesnici su praćeni, sa smrtnošću kao krajnjim ishodom. Rezultati su pokazali da su CAC skorovi i surogati krutosti arterija bili značajno viši u bolesnika sa niskim vrijednostima fT3. Osim toga, vrijednosti fT3 ispod medijana, kao i vrijednosti CAC bodovnog sustava iznad medijana, bile su značajno povezane sa većim rizikom za smrtnost. Temeljem tih rezultata autori istraživanja su pretpostavili da bi se povezanost netireoidne bolesti i smrtnosti u bolesnika liječenih dijalizom mogla djelomično objasniti brzom kalcifikacijom krvnih žila (22).

U istraživanju provedenom na 41 bolesniku na PD, bez akutnih bolesti u početku studije, mjerene su vrijednosti fT3, IL-6, CRP i serumskog albumina. Utvrđeno je da su vrijednosti fT3 izravno povezane sa vrijednostima serumskog albumina, a obrnuto proporcionalno sa CRP-om i IL-6. Ujedno, rezultati su pokazali da je u toj skupini bolesnika fT3 bio značajan prediktor smrtnosti, neovisan o tradicionalnim i netradicionalnim rizičnim faktorima uključenim u analizu (23).

1.2.4.3. Mogući mehanizmi povećane kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika sa KBB i sindromom niskog T3

U istraživanju u koje su bili uključeni bolesnici s KBB 3-4 stupnja, utvrđeno je da bi niže razine fT3 mogle biti marker endotelne disfunkcije, s obzirom da je razina fT3 bila obrnuto proporcionalna plazmatskoj koncentraciji asimetričnog dimetilarginina (ADMA) u plazmi koji je endogeni inhibitor sintaze dušičnog oksida (NO) (24).

U studiji u kojoj se istraživala povezanost razine fT3 i ateroskleroze karotidne arterije, kao i općenito krutosti krvnih žila u dijaliznih bolesnika, rezultati su pokazali da je sa nižim vrijednostima fT3 rasla debljina intime medije karotidne arterije (CA-IMT), kao i karotidno-femoralna brzina pulsnog vala (c-f PMW). Skorovi kalcifikacija koronarnih arterija (CAC) su bili isti neovisno o vrijednostima fT3. Autori zaključuju da je niži fT3 značajno povezan s aterosklerozom karotidnih arterija, ali ne i koronarnih arterija u proučavanoj skupini bolesnika na hemodijalizi (25).

1.2.4.4. Studije u kojima nije dokazana značajna povezanost sindroma niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na dijalizi

Istraživanje provedeno na 471 incidentnom hemodijaliznom otvorilo je pitanje je li povezanost niskog T3 sa smrtnošću posredovana malnutricijom i srčanom disfunkcijom. Naime, rezultati istraživanja pokazali su da je u bolesnika i nakon prilagodbe za tradicionalne čimbenike niski T3 bio neovisni prediktor

smrtnosti. Međutim, kada su u analizu uključeni pokazatelji uhranjenosti i srčane funkcije (LBM-Cr, nPCR, LVMI, EF), snažna povezanost T3 sa smrtnosti je nestala. Na temelju navedenih rezultata autori zaključuju da bi u povezanosti niskog T3 sa smrtnošću bolesnika na dijalizi pothranjenost i srčana disfunkcija mogli dijelom imati ulogu (26).

U skupini od 89 stabilnih bolesnika na dijalizi, bez upale ili maligne bolesti prilikom uključivanja u istraživanje, Fernandez-Reyes i sur. pratili su prognostičko značenje bazalne razine fT3 na dugoročnu smrtnost ispitanika. Koncentracija fT3 bila je slična u bolesnika koji su umrli ili preživjeli tijekom praćenja. Ti rezultati upućuju na zaključak da niska razina bazalnog fT3 nije predskazatelj smrtnosti u stabilnih bolesnika na dijalizi (27).

1.3. Upala i pothranjenost u dijaliznih bolesnika

Analize statusa uhranjenosti bolesnika na dijalizi pokazale su da, ovisno o načinu mjerenja i istraživanju, 18 do čak 75% bolesnika pokazuje znakove pothranjenosti. U literaturi to stanje se naziva uremijska pothranjenost, renalna kaheksija, proteinsko energetska pothranjenost, malnutricijsko-inflamacijski sindrom ateroskleroze, ili sindrom malnutricijskog –upalnog kompleksa (engl. malnutrition–inflammation complex syndrome – MICS) (28).

1.3.1. Definicija i dijagnoza

S obzirom na različitu terminologiju, skupina stručnjaka ISRNM-a (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) definirala je stanja vezana uz pothranjenost i upalu dijaliznih bolesnika. Slijedom njihovih prijedloga proteinsko energetska pothranjenost (PEW – protein-energy wasting) definira se kao „stanje smanjenih tjelesnih zaliha proteina i izvora energije (tj. proteina i

masti u tijelu)“. Kaheksija označava težak oblik PEW-a, te je često povezana s teškim fiziološkim, metaboličkim i imunološkim poremećajima.

Dijagnoza PEW-a se postavlja na temelju četiri kategorije parametara, od kojih barem jedan parametar iz barem jedne kategorije mora biti mjeren. Kategorije su slijedeće: a) biokemijski parametri - serumski albumin (< 38 g/L), serumski prealbumin (<300mg/L) i ukupni kolesterol (<2,59 mmol/L); b) mjere tjelesne mase – indeks tjelesne mase (ITM, <23 kg/m^2), nenamjeran gubitak tjelesne težine (5% kroz 3 mjeseca ili 10% kroz 6 mjeseci), ukupni postotak tjelesne masti (<10%); c) mjere mišićne mase – mišićno propadanje (smanjena mišićna masa za 5% kroz 3 mjeseca ili 10% kroz 6 mjeseci), smanjen opseg sredine nadlaktice (smanjenje za >10% u usporedbi sa 50-om percentilom opće populacije), trend kretanja serumskog kreatinina; d) mjere unosa hrane – nenamjerno smanjen unos proteina (<0.80 g/kg/dan zadnja 2 mjeseca za bolesnike na dijalizi ili <0.6 g/kg/dan za bolesnike s KBB stadija 2-5), nenamjerno smanjen unos kalorija (<25 kcal/kg/dan zadnja dva mjeseca) (28).

1.3.2. Etiologija

PEW sindrom povezan sa visokom stopom pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika na dijalizi. Čimbenici koji uzrokuju proteinsko energetsko propadanje su brojni. Između ostalih to je nedovoljan unos hrane („prava pothranjenost“), uzrokovan slabim apetitom i ograničenjima u izboru namirnica (29).

1.3.2.1. Smanjen unos proteina i energije

Već i u predijaliznoj fazi bolesnicima se nameću ograničenja u prehrani (poput smanjenog unosa natrija, fosfata, kalija i vode) kako bi se izbjegle komplikacije vezane uz sve veće oštećenje funkcije bubrega. Problem nastaje kada se bolesnika istovremeno ne savjetuje o načinima kako prilagoditi prehranu i na taj način osigurati dovoljan unos hranjivih tvari (30).

Smanjen apetit zabilježen je u 35 do 50% dijaliznih bolesnika (31). Gubitak apetita je tim veći što je veći gubitak bubrežne funkcije, što je povezano sa

nakupljanjem uremičnih toksina (32). Gubitak apetita bi mogao biti posredovan cirkulirajućim regulatorima apetita, poput želučanih medijatora (kolecistokinin, peptid YY, grelin, obestatin), adipokina (leptin, visfatin) ili citokina (faktor tumorske nekroze – TNF, IL-6), no potrebna su dodatna
istraživanja o djelovanju navedenih čimbenika u uremičnoj sredini (29). Čimbenici koji bi mogli utjecati na apetit bolesnika liječenih dijalizom i koji se ispituju su bolesti usta i zubi (periodontitis (33)), promjene u gastrointestinalnom traktu (34) (problemi u pasaži (35), dispepsija (36), bakterijske upale u crijevima (37)) i depresija (38).

1.3.2.2. Ubrzani metabolizam

Ubrzani metabolizam u dijaliznih bolesnika uzokovan je sa više čimbenika, poput povećane potrošnje energije i hormonskih poremećaja.

U stabilnih bolesnika liječenih dijalizom bazalni je metabolizam (količina energije koja je potrebna za održavanje osnovnih životnih funkcija organizma) obično uredan. No, tijekom postupka hemodijalize bazalni metabolizam se poveća za 12% do 20% (39), kao i prilikom pojave kardiovaskularnih bolesti (40), teškog hiperparatireoidizma (41), upale (42), proteinsko energetskog propadanja (43) i gubitka ostatne bubrežne funkcije (29).

Drugi uzroci povećane potrošnje energije u dijaliznih bolesnika su upala, povećane razine cirkulirajućih proinflamatornih citokina, inzulinska rezistencija kao posljedica pretilosti te promijenjeni metabolizam adiponektina i resistina. Dok se u akutnoj upali aktiviraju mehanizmi prilagodbe na privremeni smanjen unos proteina i energije, kojima se štiti mišićno tkivo i smanjuje bazalni metabolizam, u kroničnoj upali ti mehanizmi prilagodbe nisu učinkoviti. Upala aktivira NADPH oksidaze unutar stanica, čime se stvaraju signali koji potiču otpornost mišića na obnavljanje (29). Kronični upalni odgovor povezan je s porastom bazalnog metabolizma (44), kao i s padom koncentracije serumskog albumina zbog smanjenja sinteze i skraćenja poluživota albumina (45).

Hormonski poremećaji za koje se smatra da su povezani s ubrzanim metabolizmom bolesnika s KBB su rezistencija na inzulin, hormon rasta i

inzulinu sličan hormon rasta 1 (IGF-1). Ujedno, utvrđeno je da su niske razine testosterona, anaboličkog hormona odgovornog za hipertrofiju poprečno prugastog mišića, povezane sa većim rizikom smrtnosti u predijaliznih i dijaliznih bolesnika (46). Dosadašnja istraživanja nisu odgovorila na pitanje jesu li niske razine hormona štitnjače u bolesnika na dijalizi s PEW-om prilagodbeni mehanizam koji smanjuje bazalni metabolizam i katabolizam proteina ili jedan od mehanizma nastanka PEW-a (47).

1.3.2.3. Metabolička acidoza

Acidoza u bolesnika s KBB još više smanjuje razine esencijalnih aminokiselina u serumu, što dodatno doprinosi ubrzanom smanjenju mase mišića. U bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi liječenjem metaboličke acidoze smanjuje se degradacija proteina (48).

1.3.2.4. Smanjena fizička aktivnost

Kod pojedinaca koji se ne bave fizičkom aktivnošću veća je mogućnost razvitka kronične bubrežne bolesti zbog nastanka pretilosti, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i srčanih bolesti. S druge strane, u bolesnika s već razvijenom KBB srčane bolesti i starosti ograničavaju fizičku aktivnost kao i anemija, hipervolemija i redukcija mišićne mase (29).

1.3.2.5. Komorbiditet i način života

Komorbiditet bolesnika s KBB kao i onih na dijalizi pridonosi katabolizmu i razvoju PEW-a. S obzirom na zastupljenost šećerne bolesti u bubrežnih bolesnika, to je jedan od najvažnijih komorbiditeta te je dokazano da je važan prediktor gubitka mišićne mase u dijaliznih bolesnika (49). Kronično srčano zatajenje također je česta pojava u bolesnika s KBB. Kardijalna kaheksija se teško razlikuje od uremične, a dijele i zajedničke mehanizme nastajanja. Primjerice, desnostrano srčano zatajenje uzrokuje kongestiju jetre i edem

crijevne sluznice što se može povezati sa promjenama u apsorpciji hranjivih tvari i smanjenim apetitom (50).

1.3.2.6. Dijaliza

Postupak dijalize bi mogao pridonositi nastanku PEW-a putem upalnih i hipervolumnih komplikacija. Tijekom dijaliza gube se aminokiseline i proteini dok je unos hrane manji, što sve zajedno smanjuje raspoloživu količinu hranjivih tvari potrebnu za sintezu mišićnog tkiva (51). Istraživanje je pokazalo da se razgradnja mišićnog tkiva nastavlja i do dva sata nakon završetka hemodijalize (52), što se može pripisati smanjenju razine aminokiselina tijekom dijalize i aktivaciji upalne kaskade (53, 54). Neadekvatna dijaliza može biti uzrokom PEW-a isto kao i gubitak preostale funkcije bubrega u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (55,56).

1.3.3. Povezanost kronične upale, pothranjenosti i smrtnosti u bolesnika na dijalizi

Provedena je meta analiza 38 studija (265 330 bolesnika na dijalizi) u kojima je istraživana povezanost serumskih proteina, upalnih parametara i smrtnosti. Rezultat je pokazao da je razina serumskog albumina značajno, obrnuto proporcionalno povezana sa općom i kardiovaskularnom smrtnošću. Vrijednosti C reaktivnog proteina su bile značajno povezane sa općom, ali nisu s kardiovaskularnom smrtnošću (57). U više je istraživanja nađeno da su niski ITM i niski ukupni kolesterol kao dijagnostički kriteriji za PEW-a značajno povezani s povećanom smrtnošću dijaliznih bolesnika, posebno prevalentnih hemodijaliznih bolesnika (58, 59). Povećan unos proteina, koi dovodi do normaliziranja katabolizma proteina (nPCR – normalized protein catabolic rate), do 1.4g/kg/dan, je povezan sa boljim preživljavanjem (60). Niske vrijednosti serumskog albumina, posebice ako je smanjenje razine albumina kontinuirano tijekom praćenja, jedan su od najznačajnijih prediktora smrtnosti u prevalentnih hemodijaliznih bolesnika (61).

1.3.4. C reaktivni protein (CRP) kao pokazatelj upale u kroničnoj bubrežnoj bolesti

C reaktivni protein otkriven je 1930.g., kad je prepoznat kao precipitirajući faktor sličan protutijelu koji se vezao za C polisaharid stanične stijenke Streptokoka pneumonije (62). CRP je član obitelji upalnih parametara zvanih pentraksini, koji su nađeni u svih istraživanih kralježnjaka (63). Porast u serumskoj razini CRP-a je nespecifičan i može se javiti ne samo u upalnoj reakciji nego i u ozljedama ili u drugim bolestima. CRP se stvara u hepatocitima i zadržava u endoplazmatskom retikulumu do lučenja. Interakcija raznih citokina (IL-1, TNF) stimulira i povratnom spregom inhibira lučenje CRP-a. U stabilnom stanju razina CRP u serumu nema značajnu cirkadijanu varijabilnost . Zbog povoljnih bioloških i analitičkih značajki dobar je marker upalne reakcije (64). U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, CRP raste sa smanjenjem bubrežne funkcije, čak i prije terminalnog zatajenja funkcije bubrega (65). Pojedina istraživanja pokazala su da u bolesnika na dijalizi dijaliza per se potiče porast CRP-a. Međutim, kako se upalna reakcija bilježi već u predijaliznoj fazi, te kako mnogi dijalizni bolesnici imaju uredne vrijednosti CRP-a, očito je da navedenoj upali u nešto većoj mjeri pridonose drugi faktori, poput anemije i pothranjenosti (64). U slučaju povišenih vrijednosti CRP-a u dijaliznog bolesnika uvijek treba isključiti aktivnu ili okultnu upale, poput čestih periodontitisa (33). Epidemiološki pokazatelji u bolesnika na dijalizi upućuju na povezanost anemije i CRP-a kao pokazatelja upalne reakcije (66). Smatra se da čak i intermitentni porast CRP-a u bolesnika na hemodijalizi upućuje na kroničnu upalnu reakciju povezanu s rezistencijom na eritropoetin i pothranjenošću (67).

Rezultati brojnih istraživanja potvrdili su da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, temeljem čega se može zaključiti da je povezanost upale i smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti posredovana kardiovaskularnim bolestima (68). Američko društvo za srčane bolesti (AHA – American heart association) 2003.g. izdalo je smjernice kako koristiti CRP za stratifikaciju rizika od kardiovaskularne smrtnosti

(manje od 1 mg/L mali rizik, 1-2 mg/L umjereni rizik te ≥3 mg/L veliki rizik) (69). Takva klasifikacija primjenjuje se u općoj populaciji te, kad bi se primijenila u bolesnika na dijalizi, većina bi ih bila u skupini visokog rizika. Stoga je razumljivo i prihvatljivo da je, zbog veće pojavnosti kardiovaskularnih bolesti u dijaliznih bolesnika nego u općoj populaciji, senzitivnost CRP-a u dijaliznih bolesnika u predviđanju kardiovaskularnih događaja manja te da je u toj specifičnoj skupini bolesnika potrebno odrediti druge kriterije (64). Valja istaknuti da uloga CRP-a kao rizičnog faktora smrtnosti nije dokazana u svim istraživanjima provedenima na tu temu (70).

1.4. Povezanost sindroma niskog T3, kronične upale i pothranjenosti u dijaliznih bolesnika

U bolesnika na hemodijalizi utvrđena je jaka i obrnuto proporcionalna povezanost između fT3 i upalnih parametara (IL-6, C-reaktivnog proteina) te parametara endotelne aktivacije (intercelularne adhezijske molekule-1 ICAM-1 i vaskularne stanične adhezijske molekule -1 VCAM-1). Štoviše, fT3 je reverzibilno suprimiran u akutnim upalnim stanjima u bolesnika s KBB, uzrokovanih interkurentnim infekcijama (71).

U kohorti od 669 prevalentnih hemodijaliznih bolesnika, istraživana je prisutnost sindroma niskog T3, definirana urednim vrijednostima TSH i niskim vrijednostima fT3. Sindrom niskog T3 nađen je u 71.7% bolesnika. U daljnjem praćenju u kojem je smrtnost bila krajnja mjera ishoda, razina fT3 u krvi je bila značajan i obrnuto proporcionalan rizični čimbenik smrtnosti, ali samo u statističkom modelu bez uključenih albumina i hs-CRP-a. Autori zaključuju da se, koliko god se uzročnost ne može objasniti na temelju opservacijske studije, utjecaj fT3 na smrtnost možda može objasniti djelovanjem upale i pothranjenosti (14).

Tumačenje povezanosti razine T3, kao i T4, sa upalom i proteinsko energetskom pothranjenosti u dijaliznih bolesnika, u pojedinim je studijama izazovno (72). Naime, u nekoliko je studija povezanost između niskih vrijednosti T3 i kardiovaskularnih surogata i/ili smrtnosti bila poništena nakon prilagodbe

statističkih modela za markere proteinsko energetske pothranjenosti (18, 73, 14, 26). Dva su moguća objašnjenja donešena temeljena na navedenim zapažanjima: a) proteinsko energetska pothranjenost ima učinak zbunjujućeg (engl. confounding) faktora u povezanosti između niskog T3 i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta; b) sindrom niskog T3 je mehanizam putem kojeg proteinsko energetska pothranjenost povećava rizik za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (18). Na temelju tih podataka, ne zna se točno da li su niske razine T3/T4 medijator lošeg kardiovaskularnog ishoda ili marker stanja upale i pothranjenosti u dijaliznih bolesnika (74).

2. HIPOTEZA

Rezultati i zaključci mnogih ranijih istraživanja o povezanosti sindroma niskog T3, kronične upale i pothranjenosti sa pobolijevanjem i smrtnošću dijaliznih bolesnika su pokazali jasnu i značajnu povezanost. No, u drugim istraživanjima na ovu temu ta povezanost nije nađena, ili je dokazana samo u neprilagođenom statističkom modelu. Kada bi se model prilagodio za zbunjujuće čimbenike, između kojih su i čimbenici kojima se ovo istraživanje bavi, značajna povezanost bi nestala. Zaključak takvih zbivanja je bio da bi se moglo raditi o sličnom mehanizmu na koji hormoni štitnjače, upala i pothranjenost utječu na smrtnost dijaliznih bolesnika.

S obzirom na navedeno, temelj ovog istraživanja je bio još jednom istražiti povezanost sindroma niskog T3, kronične upale i pothranjenosti sa pobolijevanjem i smrtnošću dijaliznih bolesnika, uz uključivanje što više poznatih čimbenika kao zbunjujućih faktora, kako bi rezultati ovog istraživanja doprinijeli već postojećem opsegu znanja o navedenome.

Na temelju navedenih opservacija, postavljena je slijedeća hipoteza:

Smanjena koncentracija hormona štitnjače, prvenstveno T3, u usporedbi sa stanjem kronične upale i pothranjenosti, povezana je sa češćim općim i kardiovaskularnim morbiditetom i smanjenim preživljenjem bolesnika liječenih hemodijalizom i peritonejskom dijalizom.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja je bio istražiti povezanost vrijednosti hormona štitnjače, upalnih parametara i nutritivnog statusa bolesnika liječenih hemodijalizom i peritonejskom dijalizom s općim i kardiovaskularnim morbiditetom (moždani inzult, tranzitorna ishemička ataka, infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, obliterirajuća arterioskleroza ekstremiteta, disekcija aorte) i preživljenjem.

Specifični ciljevi:

1. Istražiti međusobnu povezanost vrijednosti hormona štitnjače, upalnih parametara i nutritivnog statusa bolesnika liječenih hemodijalizom i peritonejskom dijalizom.

2. Istražiti koji od ispitivanih parametara je najznačajnije povezan s ukupnom smrtnošću i morbiditetom bolesnika liječenih hemodijalizom i peritonejskom dijalizom.

4. ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno na bolesnicima koji su na liječenju hemodijalizom i peritonejskom dijalizom u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ i Općoj bolnici „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici. Radi se o prospektivnoj kohortnoj studiji, bez kontrolne skupine bolesnika. Isključni kriteriji su bili prisutnost aktivne upalne ili maligne bolesti, subkliničkog ili manifestnog poremećaja rada štitnjače, kao i upotreba lijekova koji bi mogli utjecati na rad štitnjače (litij, propranolol, amiodaron). Istraživanje je prethodno dobilo suglasnost etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici, kao i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svim sudionicima je, na njima razumljiv način, objašnjena svrha istraživanja nakon čega su dali pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Hemodijaliza je rađena tri puta tjedno u trajanju od 4 sata, putem ili arteriovenske fistule (AVF) ili centralnog dijaliznog katetera, koristeći polisulfonski filter površine 1.6-1.8 m^2, bikarbonatnu dijaliznu otopinu sa protokom dijalizata od 500mL/min i protokom krvi od 300mL/min. Kt/V (mjera adekvatnosti dijalize) je mjeren jednom tjedno, ciljne vrijednosti su bile iznad 1.2. Krv za nalaze je vađena prije početka dijalize te prije primjene heparina. Bolesnici na peritonejskoj dijalizi su radili 4 izmjene dnevno sa od 1.5 do 2L volumena dijalizne otopine u jednoj izmjeni, koristeći standardne otopine glukoze i ikodekstrina. Ciljni Kt/V je bio minimalno 1.7.

U početku istraživanja te nakon 6 mjeseci prikupljeni su demografski i antropometrijski podaci o dobi, spolu, osnovnoj bolesti bolesnika (uzroku kronične bubrežne bolesti), prisutnosti šećerne bolesti u anamnezi, trajanju dijalize, vrsti dijalize, prisutnosti AV fistule ili dijaliznog katetera kod bolesnika na hemodijalizi, vrsti trenutne medikamentozne terapije uz mjerenje nutritivnog statusa (ITM, postotak tjelesne masti). Ujedno je i donešena ocjena težine komorbiditeta za svakog bolesnika u istraživanju prilagođenim Charslon indeksom komorbiditeta (CCI – Charlson

comorbidity index), tj. koji nije uključivao dob bolesnika, jer je ona stavljena zasebno u analizu.

Također, u početku istraživanja i nakon 6 mjeseci iz krvi je određen hormonski status štitnjače (T3, fT3, T4, fT4, TSH), zatim hsCRP, feritin, ukupni proteini, serumski albumini, lipidogram, kompletna krvna slika, kalij, natrij, kloridi, fosfati, kalcij, željezo, UIBC, TIBC, saturacija željezom, ureja, kreatinin, Kt/V. Radilo se o ukupno 18 mL krvi u jednom određivanju navedenih parametara.

U slučaju hospitalizacije bolesnika tijekom prvih 6 mjeseci zbog općeg morbiditeta ili specifičnog morbiditeta u smislu kardiovaskularnih komplikacija (moždani inzult, tranzitorna ishemička ataka, infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, obliterirajuća arterioskleroza ekstremiteta, disekcija aorte) sakupljeni su podaci o uzroku, trajanju i ishodu hospitalizacije te su nanovo mjereni ranije navedeni laboratorijski parametri. U slučaju smrtnog ishoda, zabilježen je uzrok smrti.

Analiza hormona štitnjače (T3, fT3, T4, fT4, TSH) je provedena korištenjem originalnih reagensa tvrtke Abbott (Abbott Laboratories, Zagreb, Hrvatska). Ostale biokemijske analize učinjene su na automatskom analizatoru Olympus AU2700, tvrtke Beckman Coulter, korištenjem originalnih reagensa tvrtke Beckman Coulter (Beckman Coulter, Zagreb, Hrvatska).

Normalnost distirbucije numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina ±standardna devijacija te su uspoređene između podgrupa bolesnika koristeći T-test, a između istih bolesnika u različitim vremenskim točkama koristeći T-test za uparene uzorke. Ne-normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR prema eng. Interquartile range), a uspoređene su između podgrupa bolesnika koristeći Mann-Whitney-U test, a između istih bolesnika u različitim vremenskim točkama koristeći Wilcoxonov test za uparene uzorke. Povezanost između dviju numeričkih varijabli izražena je Pearsonovim, odnosno Spearmanovim koeficijentom

korelacije ovisno o normalnosti distribucije. Kategorijske varijable prikazane su kao broj i postotak, a uspoređene između podgrupa bolesnika koristeći X2 (hi kvadrat) ili Fisherov test gdje je to bilo prikladno.

Analiza preživljenja bazirana je na metodi prema Kaplan-Meieru. Za univarijatnu i multivarijatnu analizu faktora koji utječu na preživljenje bolesnika korištena je Coxova regresija. Analiza ROC krivulje korištena je za određivanje optimalnih graničnih vrijednosti pojedinih parametara u odnosu na preživljenje, kao klasifikacijska varijabla korišten je status živ-mrtav.

P vrijednosti manje od 0.05 smatrane su statistički značajnima. Za analize je korišten MedCalc statistički program verzija 17.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitanika

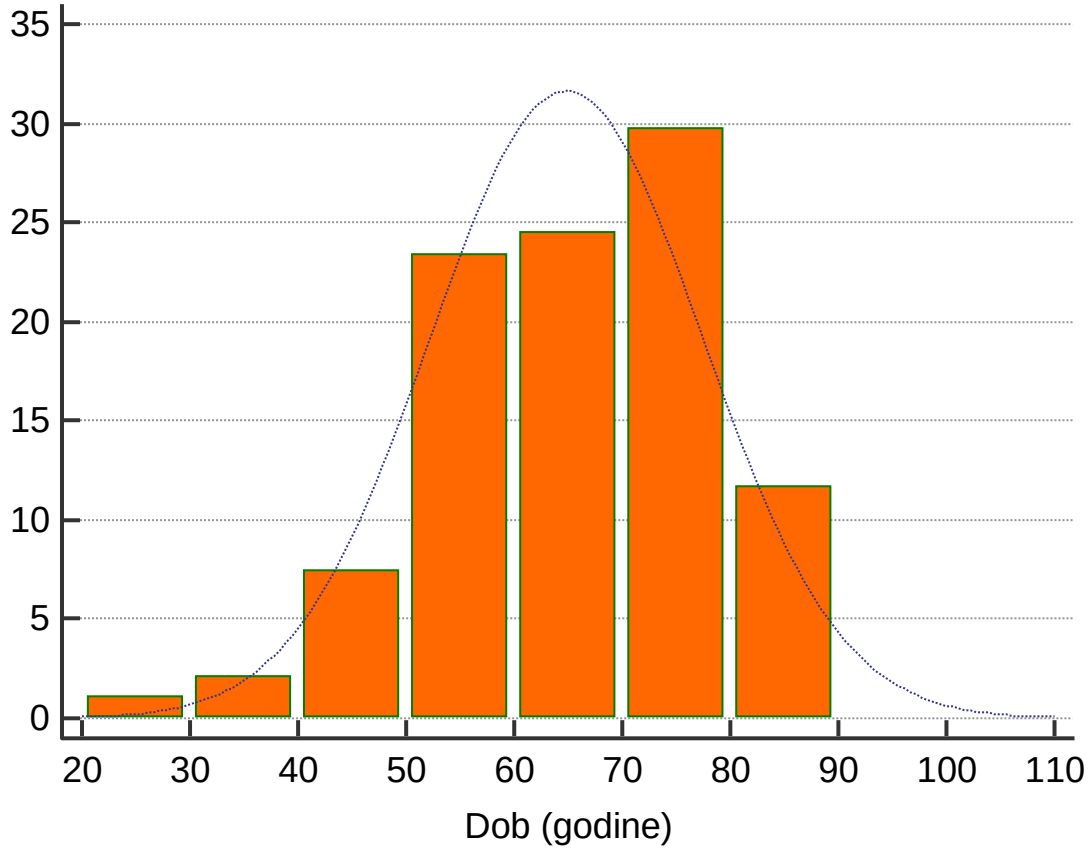
U istraživanje je bilo uključeno ukupno 94 ispitanika liječenih u dvije ustanove: 46 (48.9%) bolesnika je liječeno u KBC Sestre Milosrdnice, a 48 (51.1%) u OB Koprivnica. Na početku istraživanja, nakon primjene isključnih kriterija, bilo je 105 bolesnika međutim, nakon učinjenih prvih mjerenja, 11 bolesnika je moralo biti isključeno zbog subkliničke hipotireoze (TSH ≥ 5 mIU/L) i kliničkim pregledom neprepoznate aktivne upale (CRP>30 mg/L). Demografski, antropometrijski i biokemijski podaci su bili sakupljani od travnja do prosinca 2014. godine, kao i 6 mjeseci nakon početnih mjerenja. U rujnu 2017. godine je istraživanje završeno, nakon medijana praćenja od 39 mjeseci. Bolesnici su bili cenzurirani prilikom transplantacije ili na kraju istraživanja. Nije bilo bolesnika koji su izgubljeni iz praćenja.

Bilo je ukupno 50 muškaraca (53.2%) i 44 (46.8%) žena. Medijan dobi bio je 64 godine, IQR (interkvartilni raspon) (57.3 - 76). Karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 1.

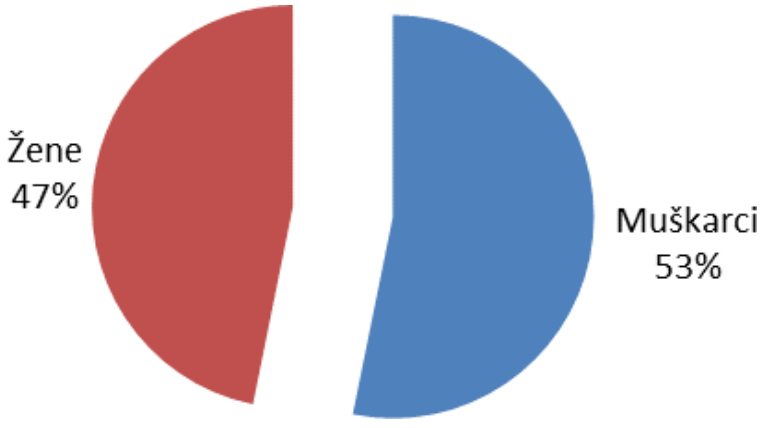
Tablica 1: Karakteristike ispitanika.

Dob (godine)	64 IQR (57.3 - 76)
Spol Muški Ženski	 50/94 (53.2%) 44/94 (46.8%)
Mjesto provođenja dijalize KBC Sestre Milosrdnice OB Koprivnica	 46/94 (48.9%) 48/94 (51.1%)
Vrsta dijalize Hemodijaliza Peritonealna dijaliza	 89/94 (94.7%) 5/94 (5.3%)
Put za hemodijalizu AV fistula Kateter	 71/89 (79.8%) 18/89 (20.2%)
Vintage (mjeseci)	27 IQR (14.3 - 60.8)
Kt/V	1.4 IQR (1.2 - 1.5)
Pušenje Nepušač Bivši pušač Aktivni pušač	 72/94 (76.6%) 7/94 (7.4%) 15/94 (16%)
Tjelesna visina (cm)	165 IQR (158 - 173.8)
Tjelesna težina (kg)	74 IQR (62 - 85.1)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	26.1 IQR (23 - 31.8)
Postotak tjelesne masti (%)	19 IQR (15 - 24.8)
Charlson comorbidity indeks	6 IQR (4 - 7)

Slika 1: Distribucija bolesnika prema dobi

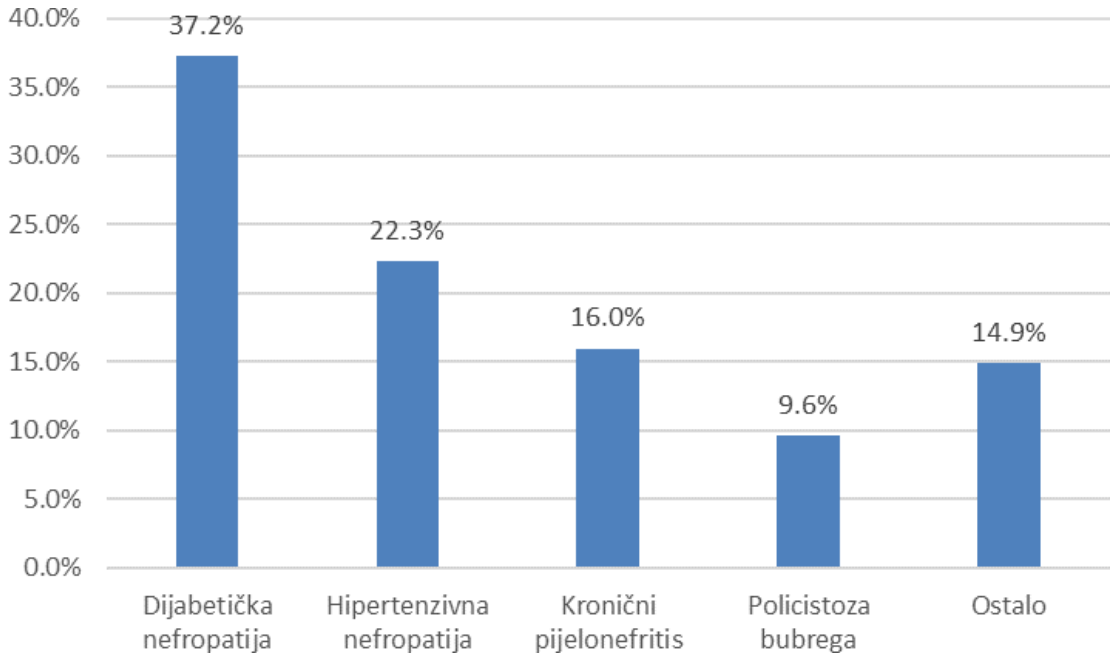


Slika 2: Distribucija bolesnika prema spolu



Osnovna bubrežna bolest koja je dovela do zatajenja funkcije bubrega najčešće je bila dijabetička nefropatija, u 35/94 (37.2%) ispitanika. Po učestalosti slijede hipertenzivna nefropatija u 21/94 (22.3%), kronični pijelonefritis u 15/94 (16%), policistoza bubrega u 9/94 (9.6%), opstruktivna uropatija u 4/94 (4.3%), postishemijska nefropatija u 3/94 (3.2%), nefrolitijaza u 2/94 (2.1%), te HUS-TTP, kronični pijelonefritis u sklopu VURa, membranozni glomerulonefritis, sekundarna sistemska amiloidoza i endemska nefropatija u 1/94 (1.1%) ispitanika.

Slika 3: Osnovna bubrežna bolest koja je dovela do dijalize



5.2. Laboratorijski parametri

Laboratorijski parametri na početku istraživanja i istraživani parametri, ITM i postotak tjelesne masti nakon 6 mjeseci sumirano su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2: Laboratorijski parametri

	Na početku	Nakon 6 mjeseci
Eritrociti (x10na12/L)	3.5 IQR (3.3 - 3.8)	
Hemoglobin (g/L)	109 ±12.4	
Hematokrit (L/L)	0.33 ±0.04	
MCV (fL)	94.9 ±5.2	
Leukociti (x10na9/L)	6.5 ±1.9	
Trombociti (x10na9/L)	176 IQR (138.3 - 208.5)	
Urati (µmol/L)	327.2 IQR (296 - 370)	
Kreatinin (µmol/L)	662.1 ±196.7	
Ukupni kolesterol(mmol/L)	4.1 ±0.8	4.1 ±0.9
HDL kolesterol (mmol/L)	1.12 IQR (0.9 - 1.4)	1.1 IQR (0.9 - 1.3)
LDL kolesterol (mmol/L)	2.5 IQR (2.1 - 2.9)	2.5 IQR (2.1 - 3)
Trigliceridi (mmol/L)	1.4 IQR (0.9 - 2)	1.3 IQR (0.9 - 1.9)
Kalcij (mmol/L)	2.2 ±0.2	
Fosfati (mmol/L)	1.5 IQR (1.1 - 1.8)	
Željezo (µmol/L)	12 IQR (9.7 - 15.2)	
UIBC (µmol/L)	24.8 ±9	
TIBC (µmol/L)	36.4 IQR (32.8 - 41.3)	
Saturacija transferina (%)	32 IQR (25.5 - 43.6)	
Ukupni proteini (g/L)	65.3 ±5.5	
Albumin (g/L)	38.3 ±3.5	36.6 ±4
CRP (mg/L)	5.7 IQR (2 - 10.6)	5.9 IQR (2.2 - 10.5)
Feritin (ng/mL)	631.4 IQR (291 - 746.8)	
PTH (pg/mL)	249 IQR (131.3 - 425)	
Ukupni T3 (nmol/L)	1.1 IQR (1 - 1.3)	0.9 IQR (0.7 - 1.2)
fT3 (pmol/L)	2.3 IQR (2.1 - 2.5)	3.6 IQR (2.8 - 4.1)
Ukupni T4 (nmol/L)	64.1 IQR (55.5 - 74.1)	
fT4 (pmol/L)	12 ±1.7	
TSH (mIU/L)	1.5 ±0.7	
ITM (kg/m²)	26.1 IQR (23 - 31.8)	26.4 IQR (23.2 - 30.9)
Postotak tjelesne masti (%)	19 IQR (15 - 24.8)	22 IQR (18 - 25)

U kontrolnom razdoblju (početak i nakon 6 mjeseci) prisutan je statistički značajan pad vrijednosti albumina (38.3 ±3.5 vs 36.6 ±4, P<0.001), pad HDL kolesterola (medijan 1.12 vs 1.1, P<0.001), porast postotka tjelesne masti

(medijan 19 vs 22, P=0.001), pad ukupnog T3 (medijan 1.1 vs 0.9, P<0.001) te porast fT3 (medijan 2.3 vs 3.6, P<0.001).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima CRP-a (P=0.162), ukupnog kolesterola (P=0.854), LDL kolesterola (P=0.940), triglicerida (P=0.964) i ITM (P=0.925) u kontrolnom periodu.

5.3. Korelacije hormona štitnjače s ostalim parametrima te međusobno

Viši ukupni T3 bio je statistički značajno povezan s mlađom dobi (Rho -0.25, P=0.017), većom tjelesnom težinom (Rho 0.21, P=0.044), višim postotkom tjelesne masti (Rho 0.2, P=0.049), višim eritrocitima (Rho 0.24, P=0.021), nižim MCVom (Rho -0.26, P=0.010), višim albuminom (Rho 0.27, P=0.008), nižim feritinom (Rho -0.22, P=0.031), višim fT3 (Rho 0.35, P=0.001) i višim ukupnim T4 (Rho 0.34, P=0.001).

Viši fT3 bio je statistički značajno povezan s peritonealnom dijalizom (medijan 4.36 vs 2.23, P<0.001), mlađom dobi (Rho -0.24, P=0.020), nižim Charlson indeksom komorbiditeta (Rho -0.35, P=0.001), višom visinom (Rho 0.34, P=0.001), većom tjelesnom težinom (Rho 0.33, P=0.001), višim uratima (Rho 0.27, P=0.010), višim UIBC (Rho 0.36, P<0.001), višim TIBC (Rho 0.41, P<0.001), nižom saturacijom transferina (Rho -0.21, P=0.044), višim albuminom (Rho 0.25, P=0.014), višim ukupnim T3 (Rho 0.35, P=0.001), višim ukupnim T4 (Rho 0.36, P<0.001) i višim fT4 (Rho 0.41, P<0.001).

Viši ukupni T4 bio je statistički značajno povezan s peritonealnom dijalizom (medijan 88.8 vs 62.6, P=0.001), višim Kt/V (Rho 0.29, P=0.005), nižim željezom (Rho -0.25, P=.017), višim UIBC (Rho 0.31, P=0.003), višim TIBC (Rho 0.21, P=0.039), nižom saturacijom transferina (Rho -0.31, P=0.003), nižim PTH (Rho -0.22, P=0.038), višim ukupnim T3 (Rho 0.34, P=0.001), višim fT3 (Rho 0.36, P<0.001) i višim fT4 (Rho 0.86, P<0.001).

Viši fT4 bio je statistički značajno povezan s peritonealnom dijalizom (medijan 14.4 vs 11.72, P=0.003), višim Kt/V (Rho 0.25, P=0.015), nižim željezom (Rho -0.21, P=0.042), višim UIBC (Rho 0.26, P=0.011), nižom saturacijom

transferina (Rho -0.28, P=0.006), nižim PTH (Rho -0.25, P=0.014), višim fT3 (Rho 0.41, P<0.001) i višim ukupnim T4 (Rho 0.86, P<0.001).

Viši TSH bio je statistički značajno povezan s nižim uratima (Rho -0.22, P=0.033), nižim UIBC (Rho -0.25, P=0.014) i višom saturacijom transferina (Rho 0.22, P=0.033).

U naših bolesnika, startno odabranih prema urednim vrijednostima TSH, nema statistički značajne povezanosti TSH s drugim hormonima štitnjače. Međusobne korelacije hormona štitnjače prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3: Međusobne korelacije hormona štitnjače.

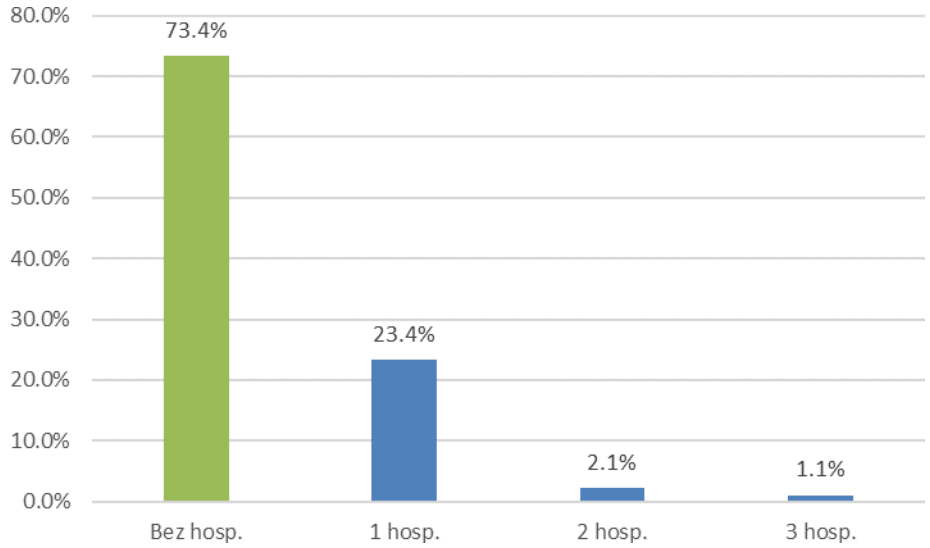
	Ukupni T3	fT3	Ukupni T4	fT4	TSH
Ukupni T3	-	**Rho 0.35 P=0.001 ***	**Rho 0.34 P=0.001 ***	Rho 0.08 P=0.461	Rho -0.08 P=0.472
fT3	**Rho 0.35 P=0.001 ***	-	**Rho 0.36 P<0.001 ***	**Rho 0.41 P<0.001 ***	Rho 0.01 P=0.939
Ukupni T4	**Rho 0.34 P=0.001 ***	**Rho 0.36 P<0.001 ***	-	**Rho 0.86 P<0.001 ***	Rho 0.07 P=0.534
fT4	Rho 0.08 P=0.461	**Rho 0.41 P<0.001 ***	**Rho 0.86 P<0.001 ***	-	Rho 0.1 P=0.352
TSH	Rho -0.08 P=0.472	Rho 0.01 P=0.939	Rho 0.07 P=0.534	Rho 0.1 P=0.352	-

* statistički značajno na razini P<0.05

5.4. Hospitalizacije u prvih 6 mjeseci

Ukupno 25/94 (26.6%) bolesnika hospitalizirano je u kontrolnom periodu. Većina bolesnika (22/94 (23.4%)) imala je jednu hospitalizaciju tijekom 6 mjeseci, 2/94 (2.1%) bolesnika imalo je 2 hospitalizacije, 1/94 (1.1%) bolesnik imao je tri hospitalizacije.

Slika 4: Bolesnici prema broju hospitalizacija u prvih 6 mjeseci



Najčešći uzroci hospitalizacija su bili kako slijede: sepsa (6x), akutni infarkt miokarda (4x), angina pektoris (4x), pneumonija (2x), revizija AVF (2x), ostali uzroci po jednom – ruptura divertikula kolona, fibrilacija atrija s tahiaritmijom ventrikula, problem protoka u dijaliznom kateteru, ugradnja peritonejskog katetera, infektivni proljev, fraktura kuka, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, osteomijelitis i gangrena.

Jedini početni faktor statistički značajno povezan sa hospitalizacijom unutar 6 mjeseci od početka istraživanja bile su povišene startne vrijednosti CRPa (medijan 9 vs 4.7, P=0.033).

U podgrupi 25 hospitaliziranih bolesnika, s većim brojem dana hospitalizacije bili su povezani viša tjelesna visina (Rho 0.59, P=0.012) i niži ukupni proteini (Rho -0.63, P=0.007).

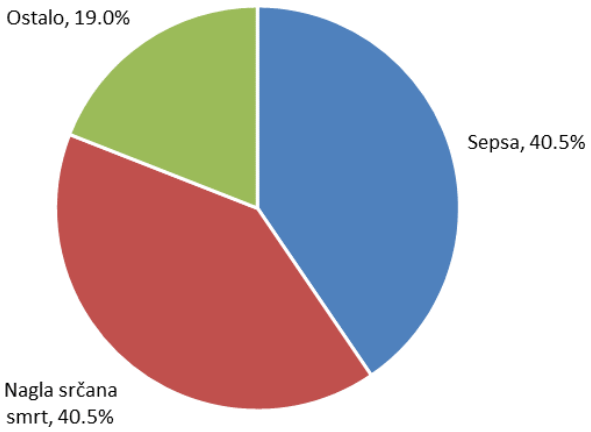
Hospitalizirani bolesnici imali su statistički značajno niže kasnije vrijednosti HDL kolesterola (medijan 1 vs 1.1, P=0.046), niže kasnije vrijednosti albumina (34.7 ±4.2 vs 37.3 ±3.8, P=0.009), te više kasnije vrijednosti CRPa (medijan 10.7 vs 4.7, P=0.015) u odnosu na nehospitalizirane.

5.5. Ukupno preživljenje bolesnika

Medijan praćenja cijele kohorte bolesnika bio je 39 mjeseci. Tijekom praćenja umrlo je 42 bolesnika. Najčešći uzroci smrti su bila nagla srčana smrt u

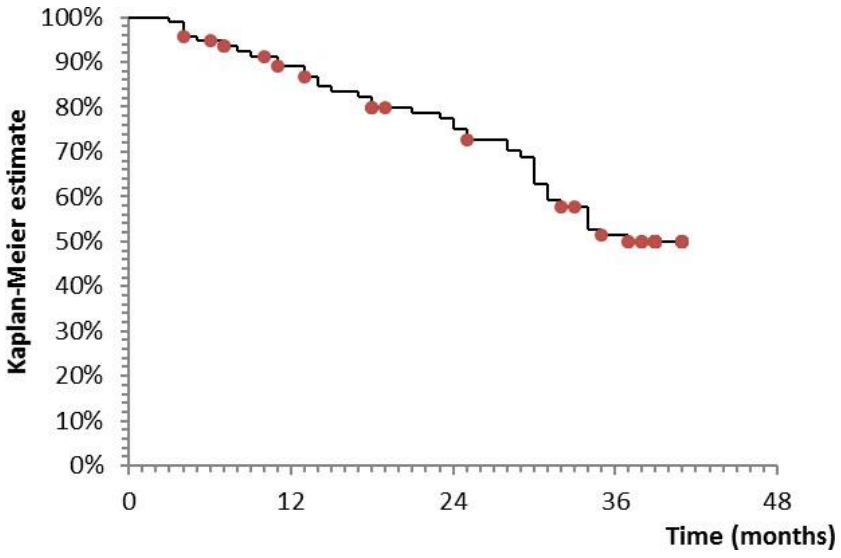
17/94 (40.5%) i sepsa u 17/94 (40.5%) bolesnika, zatim diseminirana maligna bolest u 2/42 (4.8%), moždani udar u 2/42 (4.8%) te hepatocelularni karcinom, infarkt miokarda, sumnja na plućnu emboliju i nepoznat uzrok u po jednog bolesnika.

Slika 5: najčešći uzroci smrti



Krivulja preživljenja prikazana je na Slici 6. Medijan preživljenja nije dostignut. 3-godišnje preživljenje iznosilo je 51.4%.

Slika 6: Krivulja preživljenja svih bolesnika



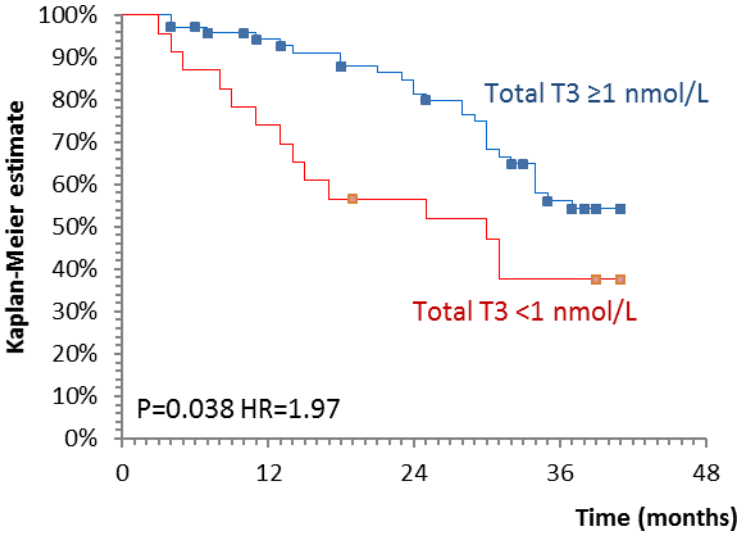
5.6. Povezanost hormona štitnjače s preživljenjem

Analizom ROC krivulje odredili smo optimalne granične vrijednosti za pojedine hormone štitnjače za razlikovanje grupa bolesnika pod različitim rizikom smrti.

Ukupni T3

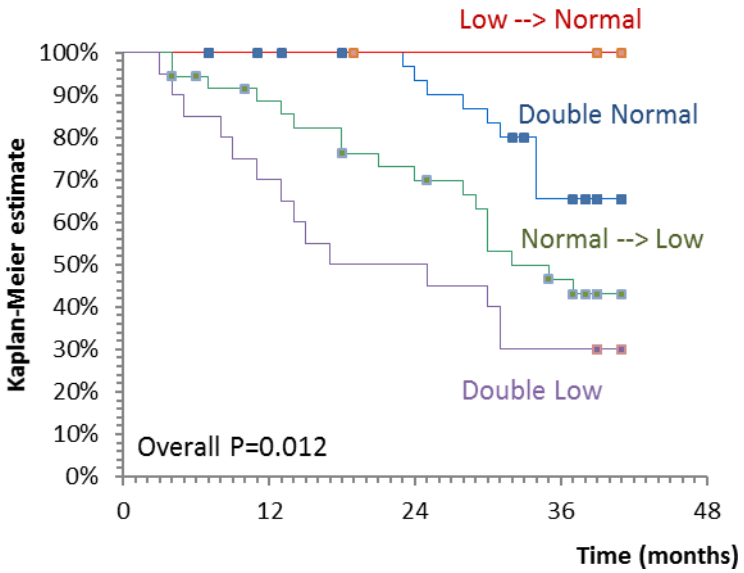
Optimalna granična vrijednost za ukupni T3 bila je <1 nmol/L. Bolesnici s ukupnim T3 <1 nmol/L imali su statistički značajno kraće preživljenje u odnosu na bolesnike s ukupnim T3 ≥1 nmol/L: medijan preživljenja 30 mjeseci vs medijan nije dostignut, P=0.038, HR 1.97, Slika 7.

Slika 7: Preživljenje u odnosu na ukupni T3.



Promjene u ukupnom T3 tijekom 6 mjeseci također su bile povezane s kasnijom prognozom bolesnika. Podijelili smo bolesnike u grupe s obzirom na status ukupnog T3 na početku studije te nakon perioda od 6 mjeseci: Grupa 1 - dvostruko normalni ukupni T3, Grupa 2 - porast s niskog na normalni ukupni T3, Grupa 3 - pad s normalnog na niski ukupni T3, te Grupa 4 - dvostruko niski ukupni T3. Bio je prisutan statistički značajan trend kraćeg preživljenja s porastom broja grupe (P=0.012). Nije bilo statistički značajne razlike između Grupa 1 i 2 (P=0.963), dok su se Grupa 3 (P=0.041, HR 2.24) i Grupa 4 (P=0.001, HR 3.78) statistički značajno razlikovale u odnosu na bolesnike s dvostruko normalnim mjerenjem ukupnog T3 u kontrolnom periodu, (Slika 8).

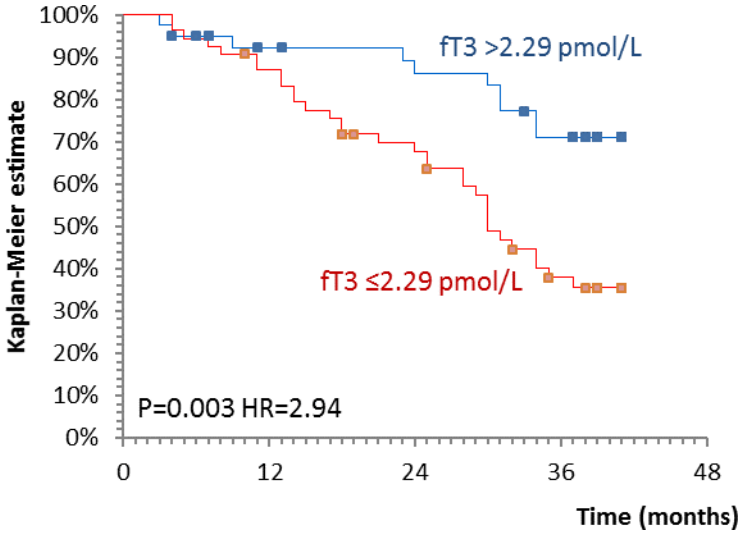
Slika 8: Dinamika u ukupnom T3 tijekom perioda od prvih 6 mjeseci statistički je značajno utjecala na kasniju prognozu bolesnika.



FT3

Optimalna granična vrijednost za fT3 bila je ≤2.29 pmol/L. Bolesnici s fT3 ≤2.29 pmol/L imali su statistički značajno kraće preživljenje u odnosu na bolesnike s fT3 >2.29 pmol/L; medijan preživljenja 30 mjeseci vs medijan nije dostignut, P=0.003, HR 2.94, (Slika 9).

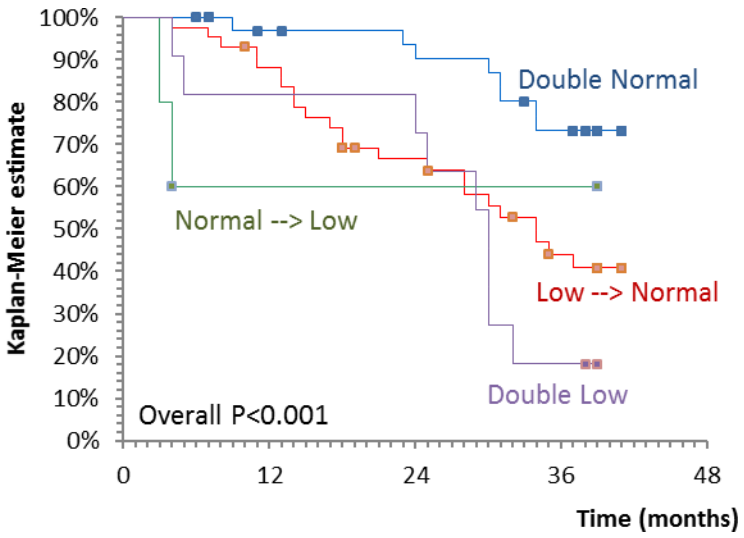
Slika 9: Preživljenje bolesnika u odnosu na fT3.



Također, promjene u razini fT3 tijekom kontrolnog perioda su utjecale na prognozu bolesnika (P<0.001). Bolesnici koji su imali normalne vrijednosti fT3 i

na početku ispitivanja i u kontrolnom periodu su ih zadržali, imali su najbolju prognozu, Slika 10. Bolesnici s porastom niskih vrijednosti fT3 na normalne (P=0.007, HR 3.05) i bolesnici s dvostruko niskim fT3 (P=0.001, HR 4.95) imali su statistički značajno kraće preživljenje u odnosu na bolesnike s dvostruko normalnim fT3.

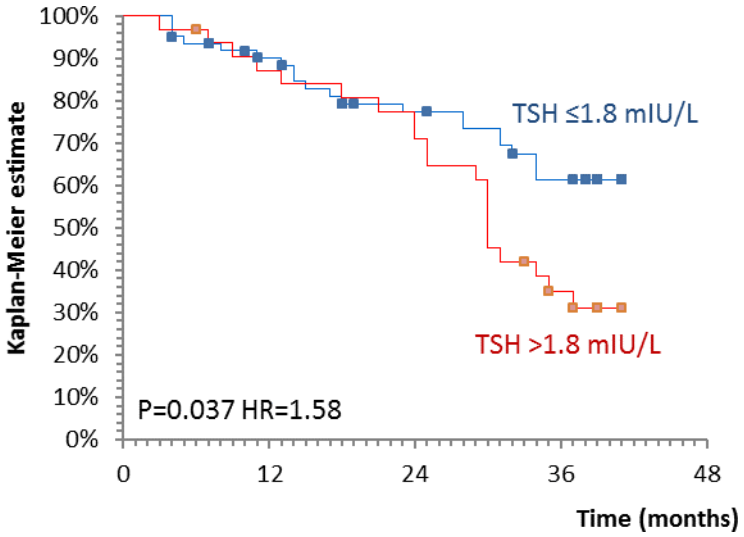
Slika 10: Dinamika u fT3 tijekom perioda od prvih 6 mjeseci statistički je značajno utjecala na preživljenje bolesnika.



TSH

Optimalna granična vrijednost za TSH bila je >1.8 mIU/L. Bolesnici s TSH >1.8 mIU/L imali su statistički značajno kraće preživljenje u odnosu na bolesnike s TSH ≤1.8 mIU/L: medijan preživljenja 30 mjeseci vs medijan nije dostignut, P=0.037, HR 1.58, Slika X11. Bolesnici u ove dvije grupe imali su sličan rizik smrti kroz period od oko 2 godine tek nakon čega se krivulje preživljenja počinju razdvajati (Slika 11).

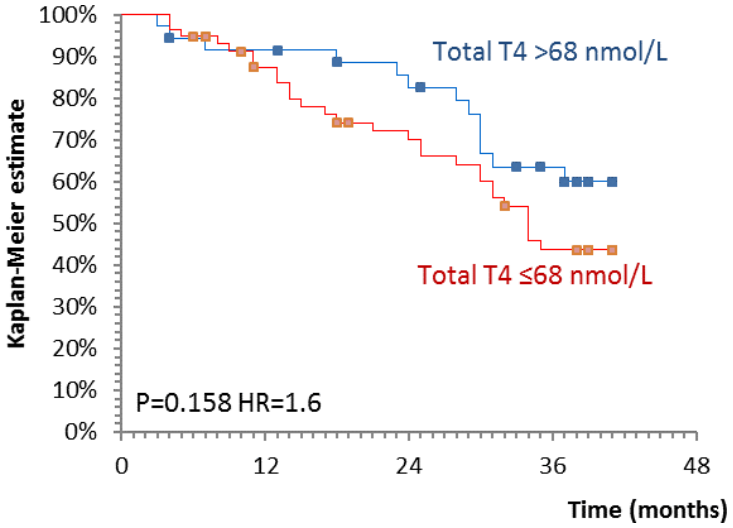
Slika 11: Preživljenje u odnosu na TSH



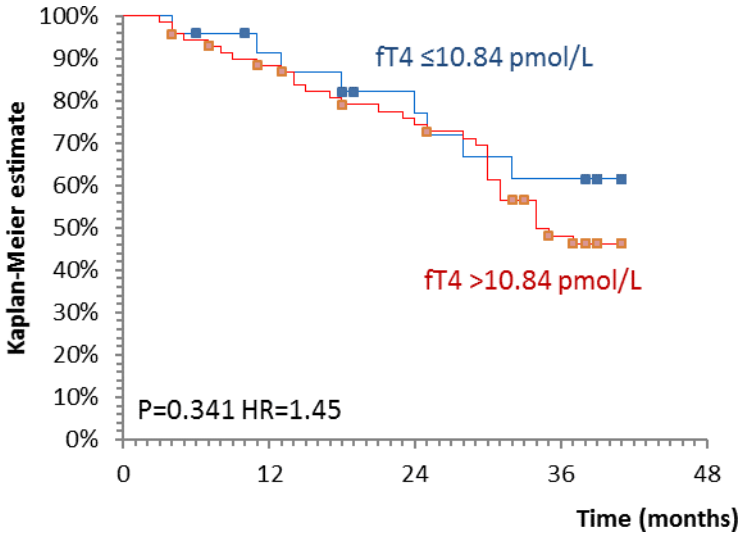
Ukupni T4 i fT4

Granična vrijednost dobivena analizom ROC krivulje za ukupni T4 bila je ≤68 nmol/L, a za fT4 bila je >10.84 pmol/L. Ukupni T4 (P=0.158) i fT4 (P=0.341) nisu statistički značajno utjecali na preživljenje bolesnika, Slike 12 i 13.

Slika 12: Preživljenje u odnosu na ukupni T4.



Slika 13: Preživljenje u odnosu na fT4.



5.6.1. Međusobna usporedba prognostičkih svojstava hormona štitnjače

U multivarijatnoj Cox regresijskoj analizi u koju smo uključili ukupni T3, fT3, TSH, ukupni T4, fT4, kao međusobno nezavisni prediktori kraćeg preživljenja proizašli su niski ukupni T3, niski fT3 i viši TSH, Tablica 4.

Tablica 4: Multivarijatna analiza povezanosti hormona štitnjače s preživljenjem.

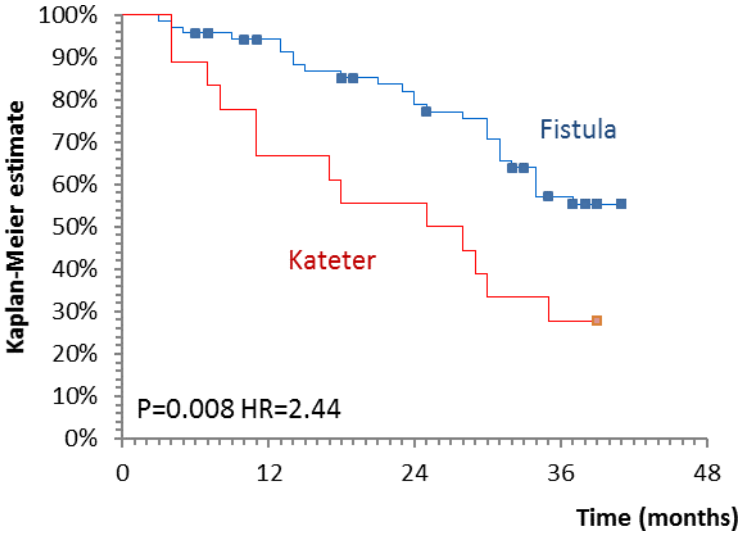
Varijabla	HR i 95% C.I.	P
Ukupni T3 <1	**HR 2.26 95% C.I. [1.15 - 4.44]**	**0.019 ***
fT3 ≤2.29	**HR 2.83 95% C.I. [1.36 - 5.88]**	**0.005 ***
TSH >1.8	**HR 2.03 95% C.I. [1.06 - 3.9]**	**0.033 ***
Ukupni T4 ≤68	HR 1.56 95% C.I. [0.77 - 3.19]	0.218
fT4 >10.84	HR 1.79 95% C.I. [0.76 - 4.22]	0.181

* statistički značajno na razini P<0.05

5.7. Ostali parametri univarijatno povezani s preživljenjem bolesnika

U univarijatnoj analizi statistički značajno s ukupnim preživljenjem osim navedenih parametara povezani su bili i dijalizni kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu (HR 2.44, P=0.008), dob (HR 1.05, P=0.001), vintage (trajanje nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom) (HR 1.01, P=0.034), Charlson indeks komorbiditeta (HR 1.39, P<0.001), tjelesna visina (HR 0.07, P=0.021), albumin (HR 0.88, P=0.008) i CRP (HR 1.04, P=0.006).

Slika 14: Kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu bio je univarijatno statistički značajno povezan s kraćim preživljenjem bolesnika



5.7.1. Parametri nakon 6 mjeseci univarijatno povezani s preživljenjem bolesnika

Statistički značajno s preživljenjem bili su povezani CRP nakon 6 mjeseci (HR 1.03, P<0.001) i porast CRPa u tom periodu (HR 1.02, P<0.001).

5.8. Multivarijatna analiza faktora koji utječu na preživljenje

Analizirali smo prognostička svojstva testiranih hormona štitnjače koji nezavisno utječu na preživljenje bolesnika na dijalizi (ukupni T3, fT3, TSH) u Cox regresijskom modelu prilagođenom za ostale parametre koji su pokazali statistički značajnu povezanost s preživljenjem, Tablica 5. Čimbenici koji predstavljaju upalu i pothranjenost, koje smo uvrstili u analizu bili su CRP i albumin, a zbunjujući faktori vrsta puta za dijalizu, dob, spol, vintage, Charlson indeks komorbiditeta i tjelesna visina.

Niski ukupni T3 (HR 2.19, P=0.038), kateter kao put za dijalizu (HR 2.76, P=0.023), vintage (HR 1.01, P=0.014) i Charlson indeks komorbiditeta (HR 1.28, P=0.017) zadržali su statistički značajnu povezanost s preživljenjem što ukazuje na nezavisna prognostička svojstva ovih parametara.

Tablica 5: Multivarijatna analiza parametara koji su univarijatno bili povezani s preživljenjem.

Varijabla	HR i 95% C.I.	P
Ukupni T3 <1	**HR 2.19 95% C.I. [1.05 - 4.6]**	**0.038 ***
fT3 ≤2.29	HR 1.61 95% C.I. [0.68 - 3.83]	0.283
TSH >1.8	HR 1.67 95% C.I. [0.86 - 3.24]	0.128
Kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu	**HR 2.76 95% C.I. [1.15 - 6.62]**	**0.023 ***
Dob	HR 1.03 95% C.I. [0.99 - 1.06]	0.122
Muški spol	HR 1.39 95% C.I. [0.65 - 2.98]	0.398
Vintage	**HR 1.01 95% C.I. [1 - 1.02]**	**0.014 ***
Charlson indeks komorbiditeta	**HR 1.28 95% C.I. [1.05 - 1.57]**	**0.017 ***
Tjelesna visina	HR 1 95% C.I. [0.97 - 1.03]	0.996
Albumin	HR 0.94 95% C.I. [0.82 - 1.08]	0.383
CRP	HR 1.01 95% C.I. [0.97 - 1.05]	0.624

* statistički značajno na razini P<0.05

6. RASPRAVA

6.1. Povezanost promatranih parametara i hospitalizacija u prvih 6 mjeseci

Tijekom prvih 6 mjeseci istraživanja hospitalizirano je 26.6% bolesnika. Kao najčešći uzrok akutne bolesti utvrđene su kardiovaskularne bolesti (akutni infarkt miokarda i angina pektoris) i sepsa. Navedeno odgovara zapažanjima ranije provedenih opservacijskih studija na bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolesti, čiji su predmet istraživanja bili učestalost i uzroci hospitalizacija u navedenoj skupini bolesnika. Studije su pokazale da su hospitalizacije učestalije sa progresijom bubrežnog zatajenja. Uzroci leže najčešće u kardiovaskularnim i infektivnim komplikacijama, kao i potrebi za kreacijom vaskularnog pristupa (75).

Jedini parametar mjeren u početku istraživanja, statistički značajno povezan sa mogućnošću hospitalizacije, bila je visoka vrijednost CRP-a (medijan 9 mg/L). Ujedno, hospitalizirani su bolesnici i nakon 6 mjeseci imali značajno više vrijednosti CRP-a u odnosu na nehospitalizirane bolesnike (medijan 10.7 vs 4.7, P=0.015). Navedeni rezultati u skladu su sa poznatim rizikom pobolijevanja kojeg nosi stanje kronične upale u bubrežnih bolesnika. CRP je prepoznat kao dobar parametar upale, te koristan čimbenik za stratifikaciju rizika od morbiditeta i mortaliteta (68, 69). Vrijednost CRP-a koja u ovoj studiji nosi rizik od pobolijevanja je 9 mg/L. Prilikom stratifikacije rizika smrtnosti prema razini CRP-a u općoj populaciji, predloženo je da se bolesnici sa vrijednostima > 3 mg/L svrstaju u skupinu visokog rizika. S obzirom da bi prema tome gotovo svi dijalizni bolesnici bili u visokom riziku pobolijevanja i smrtnost, razmišljanja idu u smjeru određivanja drugačijih kriterija za kronične bubrežne bolesnike. I ovo istraživanje je pokazalo da je medijan vrijednosti CRP-a bolesnika koji nisu bili hospitalizirani bio 4.7 mg/L, naspram medijanu hospitaliziranih bolesnika (10.7 mg/L), što bi moglo upućivati na potencijalne nove vrijednosti CRP-a kao granice između skupina rizika u bubrežnih bolesnika (64).

Statistički je ujedno bila značajna i razlika u vrijednostima serumskog albumina na početku istraživanja i nakon 6 mjeseci. Bolesnici sa nižim vrijednostima nakon 6 mjeseci su bili hospitalizirani. Pitanje je da li je taj rezultat možda odraz zaostalog učinka akutne bolesti, s obzirom da je albumin negativni reaktant akutne faze. Druga mogućnost je da su u hospitaliziranih bolesnika akutna događanja pridonijela bržem „propadanju" bolesnika, tj. ubrzala razvoj proteinsko energetske pothranjenosti. Jedan od ranije spomenutih mehanizama nastanka PEW-a je brzina bazalnog metabolizma, koja se dokazano povećava prilikom nastupa kardiovaskularnih bolesti i upalnih zbivanja (40, 42).

6.2. Univarijatna analiza povezanosti ispitivanih parametara sa smrtnim ishodom ispitanika

U periodu praćenja umrlo je 42/94 bolesnika. Najčešći uzroci smrti bili su ravnomjerno raspoređeni na naglu srčanu smrt i sepsu, što nanovo potvrđuje zapažanja ranijih studija o najčešćem uzorku smrtnosti dijaliznih bolesnika (75).

Nakon učinjene univarijatne analize hormona štitnjače i TSH i povezanosti sa smrtnim ishodom, niske vrijednosti fT3 i T3 su pokazale značajnu povezanost. Zanimljivo je da je isto dokazano za više vrijednosti TSH nakon proteka dvije godine praćenja, iako su sve vrijednosti navedenog parametra bile unutar referentnih granica. Takav rezultat bi potencijalno mogao upućivati na lošiji ishod bolesnika koji su dugoročno skloniji razvitku subkliničke ili kliničke hipotireoze, kao što je pokazala i meta-analiza s ciljem analize preživljenja dijaliznih bolesnika s razinama TSH iznad referentnih vrijednosti (76). S druge strane, razine T4 i fT4 u serumu nisu pokazale značajnu povezanost sa smrtnim ishodom ispitanika. Moguće je da uzrok tome leži u činjenici da su bolesnici birani na temelju u potpunosti urednog rada štitnjače ili prisutnosti sindroma niskog T3, tj. uvjet su bile uredne vrijednosti fT4 i T4.

S obzirom da su niske razine fT3 i T3 na početku istraživanja bile značajno povezane sa smrtnim ishodom kroz cijeli period praćenja, učinjena je i analiza dinamike kretanja navedenih parametara kroz prvih 6 mjeseci studije i njezinog

značaja. Dokazano je da su bolesnici koji su kroz taj period imali konstantno niske vrijednosti T3 i fT3, kojima je vrijednost T3 sa uredne pala na nisku te kojima je fT3 sa niske porastao na urednu razinu, imali značajno veći rizik smrtnosti. Navedeni rezultati su u suglasju sa rezultatima studije u kojoj su ukupni T3, T4 i TSH mjereni u dijaliznih bolesnika na početku i nakon 3 mjeseca, uz daljnje praćenje smrtnog ishoda. Rezultati su pokazali da su niže početne vrijednosti T3 i T4, kao i izostanak njihovog porasta nakon 3 mjeseca, bile značajno povezane sa smrtnošću. TSH nije pokazao značajnu povezanost (20). S obzirom da je u toj kohorti bilo bolesnika i sa subkliničkom i kliničkom hipotireozom, pretpostavka je da je to razlog zašto se T4 pokazao statistički značajan.

Gledajući parametre upale i pothranjenosti, kao i zbunjujuće čimbenike, u univarijatnoj analizi značajnima za lošiji ishod su se pokazali dijalizni kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu, dob, trajanje nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom (engl. vintage), Charlson indeks komorbiditeta, tjelesna visina, albumin i CRP. U analizi dinamike kretanja tih parametara nakon 6 mjeseci, značajan je bio samo porast CRP-a u tom periodu. Takav rezultat potvrđuje činjenicu da su, u ranijim studijama dokazano značajni rizični čimbenici smrtnosti dijaliznih bolesnika, poput dobi, dijaliznog katetera (77), vremena provedenog na dijalizi (78), bili dobar izbor zbunjujućih čimbenika u ovom istraživanju. Jednako tako, kao što je i ranije dokazano, rezultati ukazuju da je Charlson indeks komorbiditeta primjenjiv u dijaliznih bolesnika u ocjeni težine komorbiditeta (79, 80). Albumini i CRP pokazali su se univarijatno značajnim rizičnim čimbenicima smrtnosti, dokazujući još jednom važnu uloge upale i pothranjenosti u kompleksnim mehamizmima koji pridonose povećanoj smrtnosti dijaliznih bolesnika (57, 61). Zabilježen je i statistički značajan pad razine albumina u 6 mjeseci, no bez značajne povezanosti tog kretanja sa smrtnošću. Da su rađena daljnja kontinuirana mjerenja kroz cijeli period praćenja, ukoliko bi i dalje postojao trend pada albumina, pretpostavka je da bi se pokazao značajnim za smrtni ishod.

6.3. Multivarijatna analiza povezanosti hormona štitnjače, TSH, parametara upale i pothranjenosti te zbunjujućih faktora sa smrtnim ishodom ispitanika

U multivarijatnoj Cox regresijskoj analizi u koju smo uključili T3, fT3, TSH, T4 i fT4, kao međusobno nezavisni prediktori kraćeg preživljenja proizašli su niski T3, niski fT3 i viši TSH. Zaključujem da postoji mogućnost da i univarijatna i multivarijatna analiza nisu rezultirale značajem fT4 i T4 za smrtnost iz razloga što je fokus ovog istraživanja bio samo sindrom niskog T3, a ne i subklinička ili klinička hipotireoza.

U konačnoj multivarijatnoj analizi čimbenika koji su se pokazali univarijatno značajnima (T3, fT3, TSH, CRP, albumin kao ispitivani parametri u ovom istraživanju, te vrsta vaskularnog pristupa za hemodijalizu, dob, spol, vintage, Charlson indeks komorbiditeta i tjelesna visina kao zbunjujući čimbenici) niski T3 (HR 2.19, P=0.038), kateter kao vaskularni pristup (HR 2.76, P=0.023), vintage (HR 1.01, P=0.014) i Charlson indeks komorbiditeta (HR 1.28, P=0.017) su zadržali statistički značajnu povezanost s preživljenjem što ukazuje na nezavisna prognostička svojstva ovih parametara.

6.4. Znanstveni doprinos rezultata istraživanja

Prema svim izloženim rezultatima ovog istraživanja, pokazalo se da je dobiven odgovor na u početku postavljene glavne i specifične ciljeve: ukupni T3 je značajan prediktor smrtnosti u našoj populaciji dijaliznih bolesnika. CRP i albumin su bili samo univarijatno značajni, međutim nakon uvrštenja u multivarijatnu analizu izgubili su svoj značaj. Što se tiče rizika za povećani morbiditet u prvih 6 mjeseci studije, značajnima su utvrđeni porast CRP-a i pad albumina u odnosu na početne vrijednosti, dok vrijednosti hormona nisu bile značajne.

Statistički modeli su korisni za stvaranje interpretativnih hipoteza te je prihvaćen koncept da, kad se dva rizična faktora nalaze u istom uzročnom putu, jedan od njih bi mogao izgubiti moć predikcije. S obzirom da je ranije mnogo puta potvrđeno da upala i pothranjenost pridonose riziku smrtnog ishoda, pretpostavka je da i T3 na neki način sudjeluje u dijelu nepovoljnog učinka upale na smrtnost. No ovo zapažanje se treba shvatiti samo kao hipoteza, te bi se ista trebala testirati u eksperimentalnim studijama.

S obzirom da postoji određeni manji broj studija o sindromu niskog T3 u dijaliznih bolesnika koje nisu dokazale značajnu ulogu T3 u smrtnosti (26,27), ovo istraživanje pridonosi znanju o utjecaju T3 na preživljenje bolesnika na dijalizi te se pridružuje većem broju studija koje su dokazale značaj. Ujedno, jedna od kvaliteta ovog istraživanja je što su bili uključeni svi oblici hormona štitnjače i TSH što je, prema dostupnoj literaturi, u najmanju ruku rađeno sporadično.

Poznato je da je opći i kardiovaskularni mortalitet stalno viši za dugoročne dijalizne bolesnike koji imaju neki od poremećaja rada štitnjače. Pitanje je da li bi bilo isplativo raditi probir na hormone štitnjače i TSH među bolesnicima (76). Prilikom utvrđivanja potencijalnog novog prognostičkog biomarkera, trebalo bi uzeti u obzir četiri kriterija. Prvi je točnost, tj. sposobnost pouzdanog identificiranja pojedinaca koji su u većom riziku od nepovoljnog ishoda. Drugi je jednostavnost u izvođenju testa, zatim je cijena (trebao bi biti jeftin i isplativ), te na kraju važnost informacije koju bi nam taj biomarker dao (81). Sudeći prema rezultatima ove studije, i prema vrijednim saznanjima dosadašnjih istraživanja, mišljenja sam da bi se trebalo razmotriti upotreba ukupnog T3 kao novog prognostičkog čimbenika, prilikom procjene prognoze preživljenja dijaliznih bolesnika. U skladu s time, moglo bi biti korisno uzeti u obzir T3 kao jedan od zbunjujućih čimbenika u studijama preživljenja dijaliznih bolesnika.

Nadalje, u ovoj studiji, korištenje dijaliznog katetera kao vaskularnog pristupa za hemodijalizu se pokazalo kao značajan rizični čimbenik smrtnosti. Taj podatak se slaže sa dosadašnjim istraživanjima koja su uspoređivala prednost korištenja AVF ili dijaliznog katetera (77, 82). Ono što je posebno zanimljivo u rezultatima ove disertacije je da, prema dostupnoj literaturi, nitko do sada u istraživanjima nije proučavao povezanost hormona štitnjače sa smrtnošću dijaliznih bolesnika, a da je kao jedan od zbunjujućih čimbenika uvrstio i vaskularni pristup za hemodijalizu. Stoga, predlažem da se vaskularni pristup uzme u obzir kao bitan zbunjujući čimbenik u budućim studijama preživljenja dijaliznih bolesnika.

U usporedbi sa mnogim ranijim istraživanjima, rezultati ove studije su također potvrdili ispravnost korištenja Charlson indeksa komorbiditeta kao mjere

težine komorbiditeta u dijaliznih bolesnika (79, 80, 83). Također, opet u skladu s ranijim istraživanjima (78), dužina nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom se pokazala značajnim rizikom smrtnosti.

Razni modeli za predviđanje rizika smrtnosti mogu biti pogodni za procjenu prognoze dijaliznog bolesnika. Hemke i sur. su pokazali da jednostavan model, baziran samo na podacima iz registra, može biti poboljšan dodavanjem lako dostupnih laboratorijskih parametara, poput ukupnog kolesterola, fosfata i albumina (84). Povezanost glavnih rizičnih faktora smrtnosti u bolesnika na hemodijalizi je kompleksna. Rezultati istraživanja Kanda i sur. su pokazali da simultana procjena višestrukih rizičnih faktora može pridonijeti procjeni prognoze bolesnika, odnosno ustanoviti koji bolesnici imaju povećan rizik smrtnosti (85). Prema rezultatima ove disertacije, složila bih se sa zaključcima gore navedenih studija, u pogledu potrebe korištenja više dokazanih rizičnih čimbenika istovremeno kao zbunjujućih čimbenika u studijama preživljenja, kao i prognoze dijaliznih bolesnika.

Ovo istraživanje ima svojih ograničenja. Ova populacija ima ispod 100 bolesnika, a srednje vrijeme praćenja je bilo 39 mjeseci, medijan preživljenja nije postignut. Pitanje je da li bi isti parametri bili statistički značajni i da je grupa bolesnika bila veća i vrijeme praćenja duže.

Nadalje, nisu uvrštene vrijednost krvnog tlaka u zbunjujuće čimbenike. Dokazano je da su i niži (sistolički ispod 110 mmHg) i viši krvni tlak (sistolički 150-159 mmHg) prije dijalize bili značajno povezani sa većim mortalitetom dijaliznih bolesnika (86).

Također, pitanje je da li su mjere uhranjenosti mjerene u ovom istraživanju (albumin, ITM, postotak tjelesne masti) bile dovoljne za pravilno utvrđivanje prisutnosti proteinsko energetske pothranjenosti. Nismo bili u mogućnosti ocjeniti unos proteina i/ili kalorija, što se također smatra važnim u dijagnozi navedenog sindroma (28).

Zaključno, temeljem rezultata ovog istraživanja u kojem je ispitivana povezanost sindroma niskog trijodtironina, kronične upale i pothranjenosti s pobolom i smrtnošću bolesnika u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti,

nađeno je da je ukupni T3 najpouzdaniji prognostički čimbenik smrtnosti bolesnika liječenih dijalizom, pouzdaniji od drugih hormona štitnjače, kao i pokazatelja upalne reakcije i pothranjenosti. Analizom razine T3 mogu se prepoznati bolesnici na dijalizi s visokim rizikom smrtnosti. Značajna povezanost između T3 i smrtnosti prisutna je i nakon što se u statističku obradu uvrste druge prognostički značajne varijable za smrtnost što daje temelj za prijedlog da se T3 uvrsti u standardne zbunjujuće faktore prilikom istraživanja preživljenja bolesnika liječenih dijalizom.

7. ZAKLJUČAK

1. Medijan praćenja cijele kohorte bolesnika bio je 39 mjeseci, tijekom praćenja umrlo je 42 bolesnika. Najčešći uzroci smrti bila su nagla srčana smrt u 17/94 (40.5%) i sepsa u 17/94 (40.5%) bolesnika,
2. Ukupno 25/94 (26.6%) bolesnika hospitalizirano je u prvih 6 mjeseci, najčešći uzrok bile su kardiovaskularne bolesti (akutni infarkt miokarda i angina pektoris), te sepsa.
3. Jedini početni faktor statistički značajno povezan sa hospitalizacijom unutar 6 mjeseci od početka istraživanja bile su povišene početne vrijednosti CRP-a.
4. Početne niske vrijednosti fT3 i T3 pokazale su značajnu povezanost sa smrtnim ishodom.
5. Bolesnici koji su kroz prvih 6 mjeseci imali konstantno niske vrijednosti T3 i fT3, kojima je vrijednost T3 sa uredne pala na nisku te kojima je fT3 sa niske porastao na urednu razinu, imali su značajno veći rizik smrtnosti.
6. U univarijatnoj analizi su statistički značajno s ukupnim preživljenjem osim navedenih parametara bili povezani i kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu, dob, vintage (trajanje nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom), Charlson indeks komorbiditeta, tjelesna visina, albumin i CRP.
7. Niski ukupni T3 (HR 2.19, P=0.038), kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu (HR 2.76, P=0.023), vintage (HR 1.01, P=0.014) i Charlson indeks komorbiditeta (HR 1.28, P=0.017) zadržali su statistički značajnu povezanost s preživljenjem što ukazuje na nezavisna prognostička svojstva ovih parametara.
8. ukupni T3 je najpouzdaniji prognostički čimbenik smrtnosti dijaliznih bolesnika, među hormonima štitnjače te u analizi sa parametrima upale i pothranjenosti.

8. SAŽETAK

U ovo opservacijsko, prospektivno istraživanje uključena je kohorta prevalentnih dijaliznih bolesnika na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi. Istraživana je povezanost sindroma niskog T3, pothranjenosti i kronične upale, pored ostalih poznatih zbunjujućih čimbenika, sa morbiditetom i mortalitetom.

94 prevalentnih dijaliznih bolesnika je praćeno kroz medijan od 39 mjeseci. U početku istraživanja i nakon 6 mjeseci sakupljeni su demografski, antropometrijski i biokemijski parametri (uključujući hormone štitnjače i TSH). Učinjena je univarijatna i multivarijatna analiza, korištena je Coxova regresijska analiza. Analiza ROC krivulje korištena je za određivanje optimalnih graničnih vrijednosti pojedinih parametara u odnosu na preživljenje, kao klasifikacijska varijabla korišten je status živ-mrtav.

Rezultati su pokazali da su ukupni T3 (HR 2.19, P=0.038), dijalizni kateter kao vaskularni pristup (HR 2.76, P=0.023), duže vrijeme provedeno na dijalizi (HR 1.01, P=0.014) i viši Charlson indeks komorbiditeta (HR 1.28, P=0.017) statistički značajno povezani sa lošijim preživljenjem ispitanika.

Ovo istraživanje je pokazalo da u našoj grupi dijaliznih bolesnika, u odsutnosti akutnih bolesti, ukupni T3 je najznačajniji prediktor lošijeg preživljenja među hormonima štitnjače, dok su parametri upale i pothranjenosti izgubili na značaju u multivarijatnoj analizi. Čak i nakon uvrštenja drugih prognostički značajnih čimbenika, razina T3 je i dalje ostala značajna u identifikaciji bolesnika s povećanim rizikom smrti. Zaključujemo da bi trebalo razmotriti korištenje trijodtironina kao jednog of zbunjujućih čimbenika u budućim analizama preživljenja u dijaliznih bolesnika.

9. SUMMARY

Title: The correlation between low T3 syndrome, state of chronic inflammation and malnutrition and morbidity and mortality of patients in end-stage renal disease

Author: Nataša Črne Fureš
Year: 2018

In this observational prospective cohort study of prevalent hemodialysis and peritoneal dialysis patients, we studied the correlations of low triiodothyronine syndrome, protein-energy wasting and chronic inflammation, alongside other known confounding factors, with morbidity and mortality.

94 prevalent dialysis patients were followed for a median of 39 months. The demographic, anthropometric and biochemical parameters (including thyroid hormones and thyroid stimulating hormone) were collected at baseline and after 6 months. A univariate and multivariate analysis was done using the Cox regression analysis. ROC curve analysis using survival status as classification variable was performed with the goal of determining optimal cut-off values for numerical variables.

In our population, multivariate analysis was done after adjustment for confounding factors. It showed that low total triiodothyronine (HR 2.19, P=0.038), a catheter as a vascular access (HR 2.76, P=0.023), higher vintage (HR 1.01, P=0.014) and higher Charlson comorbidity index (HR 1.28, P=0.017) were statistically significantly associated with inferior survival.

This study shows that in our group of steady-state dialysis patients, total triiodothyronine seems to be the strongest predictor of inferior survival among thyroid hormones. Taking the parameter mentioned above into account, it is possible to identify patients with increased risk of death even after adjustment for other prognostically relevant variables.

We conclude that it would be of great benefit to consider using triiodothyronine as one of the confounding factors in survival studies on end-stage renal disease patients.

10. POPIS LITERATURE

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
2. Bubić I. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju [pristupljeno 6. 12.2017.]. Dostupno na: http://www.hdndt.org/registar/hrn14.html
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65.
4. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar;3(2):505-21.
5. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JLT, i sur. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management. Kidney Int Rep. 2017 Mar; 2(2): 271–281.
6. Beers MH, Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy. Merck Research Laboratories;1999.
7. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):503-15.
8. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. Endocr Rev. 1996 Feb;17(1):45-63.
9. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. J Clin Invest. 1977 Sep;60(3):522-34.
10. Santos GM, Pantoja CJ, Costa E Silva A, Rodrigues MC, Ribeiro RC, Simeoni LA, i sur. Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-

dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. NuclRecept. 2005 Apr 4;3(1):1.

11. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(5):1190-7.
12. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. Kidney Int 2005 Mar;67(3):1047-1052.
13. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. Nephrol Dial Transplant. 2009 May;24(5):1534-8.
14. Ozen KP, Asci G, Gungor O, Carrero JJ, Kircelli F, Tatar e, i sur. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2011;33(4):305-12.
15. Díez JJ, Iglesias P, Selgas R. Pituitary dysfunctions in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. Adv Perit Dial. 1995;11:218-24.
16. Horáček J, Dusilová Sulková S, Kubišová M, Šafránek R, Malířová E, Kalousová M, i sur. Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: low triiodothyronine as well as high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality. Physiol Res 2012;61(5):495-501.
17. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, i sur. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. J Intern Med. 2007 Dec;262(6):690-701.
18. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. Kidney Int. 2006 Aug;70(3):523-8.
19. Drechsler C, Schneider A, Gutjahr-Lengsfeld L, Kroiss M, Carrero JJ, Krane V, i sur. Thyroid function, cardiovascular events, and mortality in diabetic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2014;63(6):988-996.

20. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, Qureshi AR, Heimburger O, Barany P, i sur. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Jan;7(1):131-8.
21. Chang TI, Nam JY, Shin SK, Kang EW. Low triiodothyronine syndrome and long-term cardiovascular outcome in incident peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jun; 10(6):975-982.
22. Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodríguez I, Heimburger O, Barany P, Lindholm B, i sur. Nonthyroidal illness: a risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis? J Intern Med. 2013 Dec;274(6):584-93.
23. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, i sur. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2007 Feb;22(2):538-44.
24. Yilmaz MI, Sonmez A, Karaman M, Ay SA, Saglam M, Yaman H, i sur. Low triiodothyronine alters flow-mediated vasodilatation in advanced nondiabetic kidney disease. Am J Nephrol. 2011;33(1):25-32.
25. Tatar E, Kircelli F, Asci G, Carrero JJ, Gungor O, Demirci MS, i sur. Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Sep;6(9):2240-6.
26. Koo HM, Kim CH, Doh FM, Lee MJ, Kim EJ, Han JH, i sur. The impact of low triiodothyronine levels on mortality is mediated by malnutrition and cardiac dysfunction in incident hemodialysis patients. Eur J Endocrinol. 2013 Sep 12;169(4):409-19.
27. Fernández-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A, Iglesias P, Bajo MA, Estrada P, et al. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? Clin Nephrol. 2010 Mar;73(3):238-40.
28. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy

wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008 Feb;73(4):391-8.

29. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, i sur. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J Ren Nutr. 2013 Mar;23(2):77-90.
30. Hollingdale R, Sutton D, Hart K. Facilitating dietary change in renal disease:
investigating patients' perspectives. J Ren Care. 2008 Sep;34(3):136-42.
31. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. J Ren Nutr. 2009 Jan;19(1):10-5.
32. Duenhas MR, Draibe SA, Avesani CM, Sesso R, Cuppari L. Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. Eur J Clin Nutr. 2003 Nov;57(11):1473-8.
33. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;6(1):218-26.
34. Bossola M, Luciani G, Rosa F, Tazza L. Appetite and gastrointestinal symptoms in chronic hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2011 Nov;21(6):448-54.
35. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, Olveira A, Paiva AM, Codoceo R, i sur. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. Am J Kidney Dis. 2003 Oct;42(4):787-96.
36. Van Vlem B, Schoonjans R, Vanholder R, De Vos M, Vandamme W, Van Laecke S, i sur. Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2000 Nov;36(5):962-8.
37. Aguilera A, Gonzalez-Espinoza L, Codoceo R, Jara Mdel C, Pavone M, Bajo MA, i sur. Bowel bacterial overgrowth as another cause of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial. 2010;26:130-6.

38. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, i sur. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb;26(2):658-64.
39. Neyra R, Chen KY, Sun M, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003 Jan-Feb;27(1):36-42.
40. Wang AY, Sea MM, Tang N, Sanderson JE, Lui SF, Li PK, i sur. Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004 Dec;15(12):3134-43.
41. Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, Kamimura MA, Dos Santos Lobão RR,
Draibe SA. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2004 Nov;15(11):2933-9.
42. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. Am J Clin Nutr. 2005 Oct;82(4):801-5.
43. Kamimura MA, Draibe SA, Dalboni MA, Cendoroglo M, Avesani CM, Manfredi SR, i sur. Serum and cellular interleukin-6 in haemodialysis patients: relationship with energy expenditure. Nephrol Dial Transplant. 2007 Mar;22(3):839-44.
44. Shetty PS. Adaptation to low energy intakes: the responses and limits to low intakes in infants, children and adults. Eur J Clin Nutr. 1999 Apr;53 Suppl 1:S14-33.
45. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, i sur.
Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2003 Dec;42(6):1200-11.

46. Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianou K, Katsipi I, Moisiadis D, Papadaki A, i sur. Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011 Sep;26(9):2971-7.
47. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Jan;2(1):20-31.
48. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. J Am Soc Nephrol. 1997 Apr;8(4):632-7.
49. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. Kidney Int. 2005 Nov;68(5):2368-74.
50. Wang AY, Sea MM, Tang N, Lam CW, Chan IH, Lui S, i sur. Energy intake and
expenditure profile in chronic peritoneal dialysis patients complicated with circulatory congestion. Am J Clin Nutr. 2009 Nov;90(5):1179-84.
51. Löfberg E, Essén P, McNurlan M, Wernerman J, Garlick P, Anderstam B, i sur. Effect of hemodialysis on protein synthesis. Clin Nephrol. 2000 Oct;54(4):284-94.
52. Raj DS, Zager P, Shah VO, Dominic EA, Adeniyi O, Blandon P, i sur. Protein turnover and amino acid transport kinetics in end-stage renal disease. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Jan;286(1):E136-43.
53. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, i sur. Inflammatory signals associated with hemodialysis. Kidney Int. 2002 Oct;62(4):1408-16.
54. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. Kidney Int. 1994 Sep;46(3):830-7.
55. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. J Ren Nutr. 2003 Jan;13(1):15-25.
56. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, i sur. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal

dialysis patients with different degrees of residual renal function. Nephrol Dial Transplant. 2005 Feb;20(2):396-403.

57. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D and Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. Nutrition 2010 Jan;26(1):10-32.
58. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. Contrib Nephrol. 2006;151:57-69.
59. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. J Am Soc Nephrol. 2007 Jan;18(1):293-303.
60. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, i sur. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006 Jul;48(1):37-49.
61. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H Jr, Kopple JD, i sur. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. Nephrol Dial Transplant. 2005 Sep;20(9):1880-8.
62. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med. 1930 Sep 30;52(4):561-71.
63. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. Curr Opin Immunol. 1995 Feb;7(1):54-64.
64. Lacson E Jr, Levin NW. C-reactive protein and end-stage renal disease. Semin Dial. 2004 Nov-Dec;17(6):438-48.
65. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, i sur. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. Nephron. 2002 Aug;91(4):594-600.
66. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 1998 Aug;54(2):627-36.

67. Sezer S, Külah E, Ozdemir FN, Tutal E, Arat Z, Haberal M. Clinical consequences of intermittent elevation of C-reactive protein levels in hemodialysis patients. Transplant Proc. 2004 Jan-Feb;36(1):38-40.
68. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 1999 Feb;55(2):648-58.
69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, i sur. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
70. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. JAMA. 2003 Aug 20;290(7):932-40.
71. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2005 Sep;16(9):2789-95.
72. Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, Soldin OP, Nguyen D, Budoff MJ, i sur. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant. 2015 May;30(5):724-37.
73. Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, i sur. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. J Hypertens. 2006 Oct;24(10):2039-46.
74. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? Semin Nephrol. 2009;29:3-14.
75. Mix TC, St peter WL, Ebben J, Xue J, Pereira BJ, Kausz AT, i sur Hospitalization during advancing chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003 Nov;42(5):972-81.
76. Xu H, Brusselaers N, Lindholm B, Zoccali C and Carrero JJ. Thyroid function test derangements and mortality in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;68(6):923-932.

77. Ozeki T, Shimizu H, Fujita Y, Inaguma D, Maruyama S, Ohyama Y, et al. The type of vascular access and the incidence of mortality in Japanese dialysis patients. Intern Med. 2017;56(5):481-485.
78. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM and Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. Kidney Int, 2000 Mar;57(3):1176-81.
79. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PMM and Krediet RT. For the NECOSAD Study group. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. Am J Kidney Dis. 2002 Jul;40(1):82-9.
80. Fried L, Bernardini J and Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001 Feb;37(2):337-42.
81. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. N Engl J Med 2003 Oct 23;349(17):1587-9.
82. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. J Am Soc Nephrol. 2005 May;16(5):1449-55.
83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
84. Hemke AC, Heemskerk MB, van Diepen M, Dekker FW, Hoitsma AJ. Improved mortality prediction in dialysis patients using specific clinical and laboratory data. Am J Nephrol. 2015;42(2):158-67.
85. Kanda E, Bieber BA, Pisoni RL, Robinson BM, Fuller DS. Importance of simultaneous evaluation of multiple risk factors for hemodialysis patients' mortality and development of a novel index: dialysis outcomes and practice patterns study. PloS One. 2015 Jun 1;10(6): e0128652.
86. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW. Predialysis blood pressure and mortality risk in a

national sample of maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1999 Mar;33(3):507-17.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.7.1982.g. u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam u Zagrebu, kao i IV Gimnaziju. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2000.g., te diplomirala 2006.g. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu u trajanju od tri godine, gdje sam ujedno sudjelovala u izradi radova koje sam predstavljala na studentskim kongresima održanima u Zagrebu. Dobitnica sam Rektorove nagrade u akademskoj godini 2004./2005. za rad „Morfometrijska analiza cirkulacije u intaktnom periostu i periostu ispod standardne osteosintetske pločice“. Navedeni rad nagrađen je na XXIII. Memorijalnom sastanku prof. Sergeja Saltykowa. Aktivno sam sudjelovala u radu Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora. Bila sam na studentskoj razmjeni u Švedskoj, na Odjelu ortopedije u Akademskoj bolnici u Uppsali. Pripravnički staž sam obavljala u Klinici za traumatologiju u Zagrebu. 2007.g. položila sam stručni ispit za doktore medicine. Od 2008.g. do 2009.g. radila sam kao liječnik na zamjeni u ordinacijama obiteljske medicine. 2008.g. upisala sam postdiplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“. Od 2009.g. radim u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“, 2013.g. položila sam specijalistički ispit iz interne medicine, a 2017.g. ispit iz uže specijalizacije, nefrologije. Radim u Zavodu za nefrologiju i dijalizu. Bila sam polaznik Škole nefrologije u Budimpešti 2010.g., te Ljetne škole hipertenzije u Dublinu 2012.g., kao i aktivni sudionik nekoliko domaćih nefroloških kongresa.