Povezanost sarkopenije i oralnog zdravlja u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

Kovačević, Petra

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:142634

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Petra Kovačević

POVEZANOST SARKOPENIJE I ORALNOG ZDRAVLJA U BOLESNIKA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Petra Kovačević

POVEZANOST SARKOPENIJE I ORALNOG ZDRAVLJA U BOLESNIKA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

DOKTORSKI RAD

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Karmela Altabas, dr. med.

Zagreb, 2021.

University of Zagreb

School of Dental Medicine

Petra Kovačević

CORRELATION BETWEEN SARCOPENIA AND ORAL HEALTH IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Associate Professor, Karmela Altabas, M.D.

Zagreb, 2021

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavodu za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti, KBC-a *Sestre milosrdnice* te Poliklinici za internu medicinu i dijalizu *B. Braun Avitum*.

Lektor hrvatskog jezika: Gabrijela Crnjak, prof.
Lektor engleskog jezika: Gabrijela Crnjak, prof.

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, predsjednica
2. Doc. dr. sc. Sanja Dolanski Babić, član
3. Izv. prof. dr. sc. Milan Milošević, član
4. Doc. dr. sc. Mario Laganović, član
5. Doc. dr. sc. Marko Nikolić, član
6. Doc. dr. sc. Božana Lončar Brzak, zamjena

Datum obrane rada: 11. lipnja 2021.

Rad sadrži: 77 stranica
19 tablica
9 slika
1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autorice doktorskog rada. Autorica je odgovorna za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracijama koje nisu njezin izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Karmeli Altabas na strpljenju i savjetima koji su mi pomogli u stvaranju ovog rada i znanstvenom napretku.

Zahvaljujem osoblju Zavoda za dijalizu KBC-a „Sestre milosrdnice“ na čelu s prim. dr. Sinišom Šeferom te osoblju Poliklinike za dijalizu „B. Braun Avitum“ na čelu s prim. dr. sc. Borisom Kudumijom.

Puno hvala Ivi Klarić,dr.med.dent. na stručnoj pomoći i suradnji tijekom istraživanja.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Simeonu Graziu i svim kolegama s Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju na razumijevanju i podršci.

Veliko hvala obitelji i mom Ozrenu bez čije bi podrške cijeli ovaj proces bio puno teži.

Vaša Petra

Sažetak

POVEZANOST SARKOPENIJE I ORALNOG ZDRAVLJA U BOLESNIKA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

CILJ: Bolesnici na hemodijalizi imaju prisutne znakove kronične sistemske upale i učestaliju pojavu sarkopenije. Loše oralno zdravlje također može potaknuti sistemsku upalu i na taj način utjecati na sarkopeniju. Cilj istraživanja bio je ispitati oralno zdravlje i prisutnost sarkopenije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi te utvrditi postoji li njihova povezanost.

METODE: U istraživanje je uključeno 100 ispitanika koji su na kroničnoj hemodijalizi te im je učinjen oralni status, rutinska laboratorijska obrada, analiza sastava tijela bioimpedancijom te mjerenje snage stiska šake dinamometrom. Ispitanici su zatim ispunili upitnike: jedan vezan uz oralno zdravlje (*OHIP-14*), a drugi vezan uz sarkopeniju (*SarQoL*).

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika (N = 100) sarkopeniju je imalo 28,0 %. Većina ispitanika bilo je muškog spola (61,0 %). Bolesnici sa sarkopenijom značajno su rjeđe išli na pregled stomatologa (64,3 % prije više godina), imali su veći ukupan broj ispalih zubi te veći ukupan broj ispalih pretkutnjaka. Isti su bolesnici imali značajno manju pojavnost karijesa za razliku od bolesnika bez sarkopenije. Rezultati upitnika *OHIP-14* nisu postigli značajnu povezanost sa sarkopenijom, dok su rezultati upitnika *SarQoL* postigli navedenu povezanost. Bitno je naglasiti da su bolesnici sa sarkopenijom imali značajno više razine C-reaktivnog proteina (3,45 vs. 2,70) te niže razine albumina u krvi (37,50 vs. 40,15 g/L) u odnosu na bolesnike bez sarkopenije.

ZAKLJUČAK: Ovim je istraživanjem potvrđeno lošije oralno zdravlje u bolesnika na hemodijalizi koji su imali sarkopeniju. Stoga su potrebne intervencijske studije s ciljem poboljšanja oralnog zdravlja bolesnika na hemodijalizi, čime bi se moguće utjecalo na pojavnost i težinu sarkopenije.

Ključne riječi : sarkopenija, hemodijaliza, oralno zdravlje

Summary

CORRELATION BETWEEN SARCOPENIA AND ORAL HEALTH IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Aim: Patients on hemodialysis have signs of chronic systemic inflammation and higher incidence of sarcopenia. Poor oral health can also trigger systemic inflammation and thus affect sarcopenia. The aim of the study was to examine oral health and the presence of sarcopenia in patients on chronic hemodialysis and to determine whether there is a correlation between them.

Materials and methods: The study included 100 patients on chronic hemodialysis who underwent oral status, routine laboratory measurements, bioimpedance analysis of body composition and measurement of hand grip strength. Patients then completed questionnaires: one related to oral health (*OHIP-14*) and the other related to sarcopenia (*SarQoL*).

Results: 28.0% of the total number of participants (N=100) had sarcopenia. The majority of participants were male (61.0%). Poor oral hygiene was recorded in as many as 39.0% of participants, while 46.0% had their last visit to the dentist several years ago. It is interesting to note that 64.3% of patients with confirmed sarcopenia were last examined by a dentist several years ago, while in those without sarcopenia the proportion was 38.9%. The median total number of erupted teeth in all patients was 12.0 (7.0-23.0). Positive correlation of the total number of erupted teeth and erupted premolars with sarcopenia was confirmed.

CRP was significantly elevated in patients with sarcopenia (P=0.035), in contrast to those without sarcopenia (3.45 vs. 2.70). Laboratory parameters showed that the blood albumin level was reduced in all patients (P=0.002). However, in patients with sarcopenia the values were lower in contrast to patients without sarcopenia (37.50 vs. 40.15 g/L). 51% of patients had increased calculus formation, 49% had oral candidiasis, 38% periodontitis, with as many as 24% of petechiae on the mucosa and 22% of dental caries. 8% of patients had an ammonia breath and 4% metallic taste in their mouth. Of all the examined signs and symptoms of oral health, significant differences were observed only in the incidence of dental caries, which was significantly more common in the group which did not have sarcopenia (P=0.031). However, it should be noted that in patients with sarcopenia total edentulousness was present in 17.9% as opposed to 9.7% in patients who did not have sarcopenia, i.e. 12% of the total number of participants had total edentulousness.

Moreover, in 21% of patients with sarcopenia a complete denture was present in combination with a partial denture, while that was the case in only 9.7% patients without sarcopenia.

The median total score of *OHIP-14* questionnaire in all subjects was 12 (4-17.75), while the median score in patients with sarcopenia was 13.50, in contrast to patients without sarcopenia where it was 12.0. The overall score of *OHIP-14* did not achieve a significant correlation with sarcopenia.

The median overall score of *SarQoL* questionnaire for all participants was 60.37 (43.87-70,61), and since the maximum score of 100 indicates a poorer quality of life, it can be concluded that patients on hemodialysis are aware of their problems and limitations caused by sarcopenia. Moreover, *SarQoL* was significantly negatively correlated with sarcopenia, which confirms the accuracy of the used questionnaire. Thus, the median overall score in patients with sarcopenia was significantly lower at 43.63 (30.10–60.56) versus 62.78 (49.83–74.24) in patients without sarcopenia. All domains of the *SarQoL* questionnaire (physical and mental health–D1, movement–D2, body composition–D3, functionality–D4, daily life activities–D5, fears–D7) except domain 6 (free activities) reached a significant negative correlation with sarcopenia.

Conclusion: This study confirmed poorer oral health in hemodialysis patients who had sarcopenia. Therefore, intervention studies are needed to improve oral health of patients on HD, which could possibly influence the incidence and severity of sarcopenia.

Key words: sarcopenia, hemodialysis, oral health

SADRŽAJ

1. **UVOD**…….....1

1.1. Sarkopenije- definicija……2

1.1.1. Etiologija i patofiziologija sarkopenije ……....2

1.1.2. Dijagnostika sarkopenije……...4

1.1.3. Značenje i posljedice sarkopenije…….……6

1.2. Kronična bubrežna bolest - definicija…….....7

1.3. Metode nadomještanja bubrežne funkcije…….....…10

1.3.1. Hemodijaliza…….....11

1.3.2. Peritonejska dijaliza……12

1.3.3. Transplantacija bubrega...……...13

1.3.3.1. Utjecaj imunosupresivne terapije na sarkopeniju……...14

1.4. Sarkopenija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti…….……...15

1.5. Sarkopenija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi…….…….....18

1.6. Oralno zdravlje u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti …….....19

1.7. Oralno zdravlje u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi…….…….....20

2. **CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**……..……....…….....21

3. **ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**…..…….....23

3.1. Ispitanici……..24

3.2. Metode istraživanja…….....25

3.3. Obrada podataka……....…….....32

4. **REZULTATI ISTRAŽIVANJA**…….....33

5. **RASPRAVA**…….…….....53

6. **ZAKLJUČAK**…….……...…….....60

7. **LITERATURA**…….…….……...….....62

8. **ŽIVOTOPIS**……..……....75

9. PRILOG 1

PRILOG 2

Popis skraćenica

ALST	apendikularno nemasno meko tkivo (eng. *Appendicular Lean Soft Tissue*)
APD	automatizirana peritonejska dijaliza
ASM	apendikularna skeletna mišićna masa (eng. *Appendicular Skeletal Muscle Mass*)
BIA	bioimpedancija (eng. *Bioimpedance Analysis*)
CAPD	kontinuirana ambulatorna peritonealna dijaliza (eng. *Continuous Ambulatory Periotoneal Dialysis*)
CT	kompjuterizirana tomografija (eng. *Computed Tomography*)
DIH	dijalizom inducirana hipotenzija (eng. *Dialysis Induced Hypotension*)
DXA	denzitometrija
EWGSOP	Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba (eng. *European Working Group on Sarcopenia in Older People)*
FFM	masa tijela bez masti (eng. *Fat Free Mass*)
FM	masa masti (eng. Fat Mass)
GFR	brzina glomerularne filtracije (eng. *Glomerular Filtration Rate)*
HD	hemodijaliza
hSMI	skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne visine (eng. *Skeletal muscle mass expressed as % of total body heigh)*
ITM	indeks tjelesne mase
ICD-10-CM	Međunarodna klasifikacija bolesti - deseto izdanje (eng. *International Classification of Diseases - tenth version - Clinical Modification*)
IMAT	intramuskularno masno tkivo (eng. Intramuscular Adipose Tissue)
KBB	kronična bubrežna bolest
KDIGO	eng. *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
KDOQI	eng. *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

MR	magnetska rezonancija (eng. *magnetic resonance imaging*)
NBF	nadomještanje bubrežne funkcije
OHIP-14	eng. *Oral Health Impact Profile* – 14
PD	peritonejska dijaliza
SarQoL	eng. *Sarcopenia Quality of Life*
SPPB	eng. *The Short Physical Performance Battery*
TUG	Timed-up and Go test
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) (eng. *World Health Organisation*)
wSMI	skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne mase (eng. *Skeletal muscle mass expressed as % of total body weight)*

1. UVOD

1.1. Sarkopenija- definicija

Sarkopenija je bolest povezana sa starenjem koja se opisuje progresivnim gubitkom mišićne mase i funkcije (1). Pojam sarkopenija spominje se tek 1989. godine (2) te s vremenom sarkopenija postaje prepoznata kao veliki zdravstveni problem s obzirom na starosnu dob svjetske populacije. Godine 2016. uvrštena je u *ICD-10-CM* pod šifrom M62.84 (3), što predstavlja značajan napredak u verificiranju i liječenju sarkopenije. Tijekom godina predstavljane su razne definicije sarkopenije, a prva koja je predstavljena od strane Europske radne skupine za sarkopeniju u starijih osoba (*EWGSOP*) ujedno je revidirana 2019. godine (4). Izvorna definicija *EWGSOP*-a opisuje sarkopeniju na temelju prisutnosti niske mišićne mase te niske mišićne snage ili lošijih fizičkih performansi. Nova *EWGSOP2* definicija sarkopeniju smatra kombinacijom niske mišićne mase i niske mišićne snage, a fizičke performanse koristi za utvrđivanje težine sarkopenije.

1.1.1. Etiologija i patofiziologija sarkopenije

Prema konsenzusu od *EWGSOP2* iz 2019. godine, sarkopeniju prema etiologiji možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu (4). Kod primarne sarkopenije uzrok je povezan sa starenjem, dok je sekundarna sarkopenija posljedica drugih stanja koja se mogu pojaviti istovremeno sa starenjem i koja se mogu javiti ranije u odraslih osoba. Stoga, sekundarna sarkopenija može nastati zbog smanjene fizičke aktivnosti (sjedilački način života, imobilizacija, uvjeti nulte gravitacije), raznih endokrinih, upalnih ili malignih bolesti te nutritivnih čimbenika (nedovoljan unos hrane, uvjeti malapsorpcije, gastrointestinalne bolesti) (4). *EWGSOP2* je 2019. godine predstavio nove kategorije sarkopenije ovisno o duljini trajanja - akutnu i kroničnu. Tako se sarkopenija koja traje < 6 mjeseci predstavlja kao akutna, a ukoliko traje ≥ 6 mjeseci, govorimo o kroničnoj sarkopeniji (4). Akutna sarkopenija nastaje uslijed akutne bolesti ili ozljede, dok kronično stanje nastupa u kroničnim i progresivnim bolestima. Naglasili su važnost ove podjele kako bi se češće izvodila procjena sarkopenije u bolesnika za koje se procijeni da su u riziku, čime bi se pratila brzina pogoršavanja sarkopenije (4), a time pravovremeno poduzele potrebne mjere za sprječavanje napredovanja sarkopenije.

Patofiziologija sarkopenije je kompleksna, a uzroci su multifaktorijalni. Starenjem dolazi do velikih promjena u skeletnim mišićima, primarno do prijelaza mišićnih vlakana tip II u tip I, zatim infiltracije masti u intermuskularno i intramuskularno područje te do smanjenja broja satelitskih stanica mišićnih vlakana tipa II (5, 6).

Važnu ulogu u sarkopeniji imaju i mitohondriji u skeletnim mišićima koji starenjem gube integritet u miocitima, sekundarno poremećenim signalnim mehanizmima (7). Starenjem također dolazi do promjena u centralnom i perifernom živčanom sustavu, zbog čega je otežano aktivirati preostalu skeletnu muskulaturu (8). Za održavanje skeletne mišićne mase važna je ravnoteža između anaboličkih i kataboličkih puteva (9). U molekularne promjene sarkopeničnih mišića uključeni su brojni signalni putevi, kao što je signalni put *Insulin Growth Factor-1* (*IGF-1*), zatim *mammalian target of rapamycin* (*mTOR*) te transkripcijski faktori *forkhead box O* (*FoxO*) (10). Veličina mišića je pod nadzorom signalnog puta phosphatydilinolinositol-3-kinaze (PI3K)/Akt na koji utječu inzulin i IGF-1. Navedeni hormoni u interakciji s ciljanim receptorima utječu na aktivaciju PI3/Akt, koji zatim aktivira mTOR, što u konačnici rezultira sintezom proteina i mišićnom hipertrofijom (10). FoxO1, FoxO3 i FoxO4 pretežno su smješteni u staničnoj jezgri, odakle utječu na brojne signalne puteve za sintezu proteina, no kada ih fosforilira Akt, bivaju prebačeni u citosol, odakle ne mogu poticati signalne puteve za mišićnu atrofiju (11). Štoviše, primijećeno je da je razina FoxO1 u uzorcima mišića starijih osoba povišena, za razliku od razine u mladih osoba (12). Određeni znanstvenici smatraju skeletne mišiće sekretornim organom koji proizvodi mišićne faktore pod općim nazivom *miokini* (13). Prvi otkriveni miokin bio je miostatin, koji je negativni regulator rasta mišića te stoga igra ulogu u mišićnoj atrofiji (14), a posljedično tome i sarkopeniji.

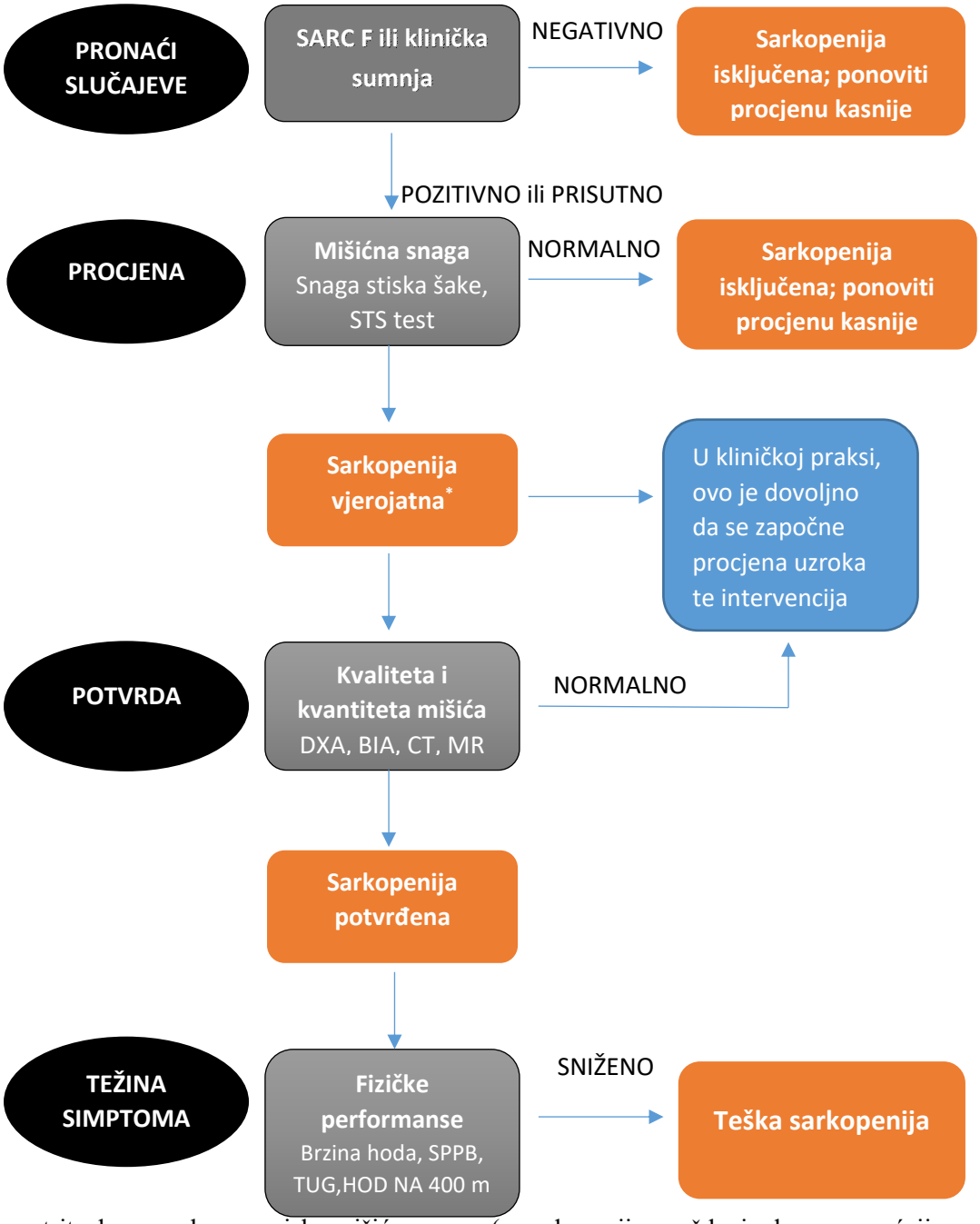
1.1.2. Dijagnostika sarkopenije

U Tablici 1 prikazane su granične (eng. *cut-off*) vrijednosti za postavljanje dijagnoze sarkopenije prema *EWGSOP2* definiciji (4). Iz skupine vezane za mišićnu snagu i masu treba biti zadovoljen po jedan kriterij, dok prisutnost jednog od kriterija iz skupine vezane za fizičke performanse potvrđuje da se radi o teškoj sarkopeniji. *EWGSOP2* je predstavio algoritam za brže pronalaženje slučajeva sarkopenije u praksi, što je prikazano na Slici 1 (4). Dakle, ukoliko postoji klinička sumnja na sarkopeniju ili na to upućuje kratki upitnik *SARC-F*, potrebno je odrediti snagu stiska šake ili učiniti *Chair test*. Ako je to mjerenje ispod referentnih vrijednosti, znači da se radi o mogućoj sarkopeniji, koju je tada potrebno potvrditi analizom sastava tijela, tj. kvantitetom mišićne mase (BIA, DXA, CT, MR). Nakon što je sarkopenija potvrđena, moguće je odrediti je li prisutan teški oblik sarkopenije testiranjem fizičkih performansi (TUG, test brzine hoda, hodanje na 400 m, SPPB).

Tablica 1. *EWGSOP2* granične vrijednosti za sarkopeniju.

Test	Granične vrijednosti za muškarce	Granične vrijednosti za žene
***EWGSOP2* sarkopenija granične vrijednosti za smanjenu mišićnu snagu**		
Snaga stiska šake	< 27 kg	< 16 kg
Chair stands	> 15 s za pet ustajanja	
***EWGSOP2* sarkopenija granične vrijednosti za smanjenu mišićnu masu**		
ASM	< 20 kg	< 15 kg
ASM/visina^2	< 7 kg/m^2	< 5.5 kg/m^2
***EWGSOP2* sarkopenija granične vrijednosti za snižene fizičke performanse**		
Brzina hoda	≤ 0.8 m/s	
SPPB	≤ 8 bodova	
TUG	≥ 20 s	
Test hoda na 400 m	Nemogućnost izvršavanja ili ≥ 6 min za izvršavanje	

- *ASM = Appendicular Skeletal Muscle Mass, SPPB = Short Physical Performance Battery test, TUG = Timed-up and Go test*



* Razmotrite druge razloge za nisku mišićnu snagu (npr. depresija, moždani udar, poremećaji ravnoteže, periferni vaskularni poremećaji)

- *STS = eng. Sit To Stand test, DXA = denzitometrija, BIA = bioimpedancija, CT = kompjuterizirana tomografija, MR = magnetska rezonancija, SPPB = eng. The Short Physical Performance Battery test, TUG = eng. Timed-Up and Go test*

Slika 1. *EWGSOP2* algoritam za pronalaženje slučaja sarkopenije, postavljanje dijagnoze i kvantificiranje težine u praksi. Preuzeto s dopuštenjem autora: Alfonso J. Cruz-Jentoft.

1.1.3. Značenje i posljedice sarkopenije

Javnozdravstvena svijest o sarkopeniji postaje sve veća s obzirom na to da ima nepovoljne ishode kao što su invaliditet, lošija kvaliteta života te povećan rizik od smrti (15 – 17). Brojna stanja koja narušavaju kvalitetu života povezuju se sa sarkopenijom, pa tako i kognitivne smetnje i depresija (18, 19). Ljudi starije životne dobi koji boluju od sarkopenije u velikom su riziku od padova koji rezultiraju brojnim frakturama (20). S obzirom na to da je svjetsko stanovništvo sve starije, incidencija sarkopenije je u porastu, a metaanaliza provedena 2017. godine na 35 radova s ukupno 58404 zdravih ispitanika starije dobi utvrdila je prevalenciju sarkopenije od 10 % u muškaraca i 10 % u žena (21). S druge strane, prevalencija sarkopenije u hospitaliziranih starijih bolesnika iznosi čak 76 % (22), dok u bolesnika na post-akutnoj rehabilitaciji ona iznosi do 69 % (23). Dakle, prevalencija sarkopenije jako varira, no generalno gledajući, Reijnierse i suradnici zaključili su da je kod zdravih starijih ljudi prevalencija bila do 15 %, dok je u gerijatrijskih pacijenata ona iznosila do 34 % (24).

1.2. Kronična bubrežna bolest - definicija

Bubrezi su parni organi čija je osnovna funkcija odstranjivanje otpadnih tvari unesenih u organizam ili nastalih metabolizmom, uklanjanje viška tekućine i proizvodnja ili aktivacija hormona vezanih uz stvaranje crvenih krvnih stanica, održanje krvnog tlaka i volumena tekućine u organizmu te održavanje ravnoteže kalcija i fosfora bitnih za rast i mineralizaciju kostiju, održavanje ravnoteže elektrolita (K, Na) i acidobaznog statusa, uz stvaranje aktivne forme vitamina D. Prema izvještaju Hrvatskog društva za dijalizu, nefrologiju i transplantaciju iz 2018. godine, najčešći uzroci kronične bubrežne bolesti (KBB) bili su dijabetička nefropatija (28 %), vaskularna bolest (25 %) i glomerulonefritisi (12 %) (25). KBB predstavlja veliki javnozdravstveni problem, s obzirom na to da je 2017. godine u svijetu umrlo 1,2 milijuna ljudi od posljedica KBB-a, a to znači porast od 41,5 % od 1990. godine (26). U svijetu je 2017. godine zabilježeno 697,5 milijuna slučajeva s KBB-om svih stadija, što znači da je globalna prevalencija KBB-a tada bila 9,1 % (26). Prema *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (*NKF-KDOQI*) KBB se definira kao abnormalnost strukture ili funkcije bubrega prisutna > 3 mjeseca s implikacijama na zdravlje, a klasificira se prema uzroku, kategoriji stupnja glomerularne filtracije (GFR) i kategoriji albuminurije (27). KBB se odvija kroz 5 stadija koji su navedeni u Tablici 2 (27). Važno je reći da ukoliko ne postoje navedeni znakovi koji govore u prilog oštećenja bubrega, tada ni stadiji G1 ili G2 ne zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze. Stoga se kao referentni kriterij za postavljanje dijagnoze KBB-a uzima glomerularna filtracija ispod 60 mL/min/1,73^2 površine tijela (G3a). Završni stadij (G5), odnosno kronično bubrežno zatajenje, odgovara vrijednostima glomerularne filtracije < 15 mL/min/1,73^2 te zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije, no postoje bolesnici koji u završnom stadiju KBB-a još uvijek ne zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije. Unatoč kliničkom i znanstvenom napretku u liječenju metodama nadomještanja bubrežne funkcije i dalje je velika učestalost nebubrežnih kroničnih komplikacija KBB-a, i to poglavito kardiovaskularnih komplikacija koje prvenstveno utječu na ishod bolesti, uz smrtnost od 40 do 60 % u zadnjem stadiju KBB-a (28). Uz navedeno, hipertenzija može biti uzrok, ali i teška kronična komplikacija KBB-a, jer pridonosi bržoj progresiji bubrežne bolesti i kardiovaskularnih komplikacija te stoga utječe na veću smrtnost (29).

Kronična bubrežna bolest često se komplicira anemijom. Jedan od uzroka anemije je smanjeno lučenje eritropoetina zbog oštećene bubrežne funkcije, što rezultira smanjenom kvalitetom života bolesnika, s obzirom na to da anemija utječe na kardiovaskularni sustav (dispneja, palpitacije, hipertrofija srca) te središnji živčani sustav (zamor, depresija, kognitivna disfunkcija) (30).

Kronična bubrežna bolest često se komplicira poremećajem u metabolizmu minerala, kao što je hipokalcemija, hiperfosfatemija te manjak vitamina D, a dolazi i do poremećaja parathormona (PTH), što u konačnici rezultira smanjenom mineralnom gustoćom kostiju, tj. renalnom osteodistrofijom (31). Uslijed poremećenog izlučivanja natrija dolazi do hipernatremije te posljedično tome do zadržavanja tekućine, što uzrokuje pogoršanje hipertenzije i utječe na pogoršanje kardiovaskularne bolesti (32). Jedna od brojnih komplikacija KBB-a je i metabolička acidoza, koja uvelike utječe na katabolizam mišićnih proteina, metabolizam kosti, rezistenciju na određene hormone te potiče izlazak kalija iz stanice, čime pogoduje nastanku hiperkalemije (33). Važna komplikacija KBB-a je nakupljanje uremijskih toksina u krvi uslijed oštećene ekskretorne funkcije bubrega, a uključuje simptome poput smanjenog apetita, mučnine, povraćanja, umora, svrbeži kože, problema sa spavanjem te seksualne disfunkcije (33).

Tablica 2. Stadiji kronične bubrežne bolesti prema kategorijama GFR-a i albuminurije.

			Kategorije perzistentne albuminurije Opis i raspon		
			A1	A2	A3
			Normalna do blago povišena	Umjereno povišena	Značajno povišena
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Stadij	Opis	Raspon GFR-a (mL/min/1,73^2)			
G1	Normalna ili visoka	≥ 90			
G2	Blago snižena	60 - 89			
G3a	Blago do umjereno snižena	45 - 59			
G3b	Umjereno do značajno snižena	30 - 44			
G4	Značajno snižena	15 - 29			
G5	Zatajenje bubrega	< 15			

- *GFR= brzina glomerularne filtracije (eng. Glomerular Filtration Rate)*

1.3. Metode nadomještanja bubrežne funkcije

Početak nadomjesnog liječenja ovisi o više čimbenika i kliničkom stanju bolesnika. Vrijednost GFR-a pri kojoj dolazi do pojave kliničkih simptoma vrlo je individualna. U pravilu su simptomi blaži kada je bubrežna bolest sporijeg tijeka. Većina je bolesnika asimptomatska sve dok GFR ne padne ispod 20 mL/min. Stariji bolesnici i bolesnici sa šećernom bolešću često razvijaju simptome i pri višim vrijednostima GFR-a. Neovisno o vrijednosti GFR-a, u bolesnika koji imaju znakove uremije, slab apetit, gubitak na tjelesnoj masi, umor, hiperkalemiju, hipervolemiju, hipertenziju, perikarditis ili znakove progresivne neuropatije, a kada konzervativnim mjerama ne možemo zadovoljavajuće kontrolirati pojedine funkcije bubrega, također treba započeti nadomjesno liječenje (34). Bolesnici koji dođu do zadnjeg stadija KBB-a najčešće se pripremaju za postupke nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) – hemodijalizu (HD), peritonejsku dijalizu (PD) ili transplantaciju bubrega (Tablica 3). No, ukoliko bolesnik odbija nadomjesno bubrežno liječenje ili ima nisko očekivano trajanje života, nastavlja se s palijativnim liječenjem. Primjena postupaka nadomještanja bubrežne funkcije značajno je napredovala u posljednjih 50 godina. Prema zadnjem izvješću Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju iz 2018. godine, hemodijaliza je najzastupljenija metoda za NBF sa zastupljenošću od 52 % bolesnika. Odmah nakon hemodijalize slijedi transplantacija bubrega (30 %), dok je najmanje zastupljena peritonejska dijaliza (3 %) (25).

1.3.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza je postupak kojim se iz krvi bolesnika odstranjuju dušični i ostali otpadni produkti s ciljem korekcije elektrolitne neravnoteže, održavanja ravnoteže tekućine u organizmu te ispravljanja acidobaznog statusa, koji nastaju kao posljedica bubrežnog zatajenja. Krv u vantjelesnom krvotoku prolazi kroz dijalizator gdje se događa izmjena tvari između krvi i dijalizata kroz polupropusnu membranu osmozom i konvekcijom kao mehanizmom prijenosa topline. Dijalizat je otopina vode, natrija, kalija, kalcija, magnezija, klorida, dekstroze te bikarbonata ili acetata. Krv i dijalizat su u dijalizatoru odvojeni putem polupropusne membrane. S obzirom na to da dijalizat ne sadrži otpadne produkte poput ureje i kreatinina, navedene otpadne tvari će zbog koncentracijskog gradijenta difundirati kroz polupropusnu membranu iz krvi u dijalizat. Difuzija se može poboljšati ubrzanim protokom krvi kroz dijalizator, većim koncentracijskim gradijentom te većom temperaturom dijalizata. Osim difuzije, otopljene tvari mogu prolaziti kroz membranske pore konvekcijom, podržane gradijentom hidrostatskog ili osmotskog tlaka – što se naziva ultrafiltracijom (35). Primarna svrha ultrafiltracije je uklanjanje viška tekućine. Konvekcijom se omogućuje odstranjenje srednje velikih molekula poput uremijskih toksina, dok se molekule niske molekularne težine prvenstveno odstranjuju difuzijom. Kod većine bolesnika dijaliza se provodi tri puta tjedno (minimalno 12 sati tjedno), a duljina trajanja pojedinačnog postupka u odraslih osoba traje od 3 do 5 sati. Jedna od najčešćih komplikacija koje nastaju tijekom hemodijalize je dijalizom inducirana hipotenzija (DIH) (36). *KDOQI* definira DIH kao „smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili smanjenje srednjeg arterijskog tlaka za 10 mmHg povezano sa simptomima koji uključuju nelagodu u trbuhu; zijevanje; uzdisanje; mučninu; povraćanje; grčeve u mišićima; nemir; vrtoglavicu ili nesvjesticu i tjeskobu". DIH se pojavljuje kod čak trećine bolesnika tijekom HD-a te je ujedno i najčešća komplikacija uzrokovana HD-om, a uzrok se povezuje s ultrafiltracijom krvne plazme (37). Neki su bolesnici u većem riziku od DIH-a, uključujući bolesnike starije od 65 godina, bolesnike sa šećernom bolesti, kardiovaskularnim bolestima i one s niskim sistoličkim krvnim tlakom prije dijalize (< 100 mmHg) (38). Zbog lošeg utjecaja DIH-a na zdravlje bolesnika na HD-u, oni koji iskuse DIH tijekom HD-a imaju veći rizik smrtnosti (39).

Tablica 3. Metode nadomještanja bubrežne funkcije u završnom stadiju KBB-a.

Metoda nadomjesnog liječenja	Vrsta nadomjesnog liječenja
Hemodijaliza (HD)	• HD u centru • HD u satelitskom centru • Kućna HD
Peritonejska dijaliza (PD)	• Kontinuirana ambulantna PD (CAPD) • Automatizirana PD (APD)
Transplantacija bubrega (Tx)	• Tx od umrle osobe • Tx od živućeg srodnika • Tx od nesrodne živuće osobe

1.3.2. Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza koristi *peritoneum* kao polupropusnu membranu preko koje se uspostavlja ravnoteža vode i otopljenih tvari. Prednosti su što joj nije potreban pristup krvnim žilama, može se izvoditi kod kuće i dopušta prilagodbu dijalize samom bolesniku, tj. njegovim željama i potrebama. Zahtijeva, međutim, puno veće sudjelovanje bolesnika. Od ukupnog splanhničkog krvotoka (1200 mL/min) samo nekih 70 mL/min dolazi u dodir s peritoneumom, stoga se ravnoteža među otopinama uspostavlja sporije nego pri hemodijalizi. Budući da je klirens vode i otopljenih tvari ovisan o trajanju kontakta, a peritonejska dijaliza se provodi kontinuirano, učinkovitost odstranjivanja otopljenih tvari slična je onoj kod hemodijalize. Dijalizat se uvodi preko katetera u trbušnu šupljinu gdje se ostavlja određeno vrijeme, a nakon toga se evakuira. Tehnikom dviju vrećica bolesnik prazni tekućinu iz trbuha u jednu vrećicu, nakon čega tekućinu iz druge ulijeva u peritonealni prostor. PD može biti kontinuirana ambulatorna ili automatizirana.

Kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (CAPD) provodi se najčešće jer je lako izvediva. Odrasla osoba tipično ulijeva 2 – 3 L (djeca 30 – 40 mL/kg) dijalizata 3 - 5 puta dnevno, dok neki samo jednom dnevno. Zatim se dijalizat ostavlja 4 h danju, a 8 – 12 h noću. Otopina se potom ručno odstranjuje.

Automatizirana peritonejska dijaliza služi se dužim zadržavanjem (12 – 15 h) tijekom dana uz 3 – 6 noćnih izmjena pomoću automatskog uređaja. Bolesnici su danju slobodniji, a noću se provode kraće izmjene.

Iako je ovaj način NBF-a najmanje zastupljen u praksi, od 1997. do 2008. godine zabilježeno je povećanje prevalencije korištenja PD-a od 2,5 puta u zemljama u razvoju, dok se u razvijenim zemljama bilježi kontinuirani pad (40). U zadnjem hrvatskom registru iz 2018. godine od ukupnog broja bolesnika koji nadomještaju bubrežnu funkciju, samo 3 % bilo je na PD-u (25).

1.3.3. Transplantacija bubrega

Prema zadnjim *KDIGO* (*The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama iz 2020. godine preporučuje se kod svih bolesnika s KBB-om i GRF-om < 30 mL/min./1.73^2, za koje se očekuje da će doći do završnog stadija KBB-a, provesti edukaciju te uzeti u obzir transplantaciju bubrega kao terapiju navedenog stanja (41).

Transplantacija bubrega je najučinkovitija metoda NBF-a, s obzirom na to da bolesnicima omogućava visok stupanj kvalitete života i dulji život u odnosu na ostale metode NBF-a. Bubreg se može transplantirati od umrlog davatelja, živućeg srodnika ili nesrodne živuće osobe. Bubreg davatelja smješta se u donji dio abdomena primatelja, pri čemu se bubrežna arterija i vena spajaju na veliku zdjeličnu arteriju i venu primatelja. Mokraćovod presađenog bubrega pripaja se na mokraćni mjehur primatelja (42).

U Hrvatskoj je 2018. godine zabilježeno 30 % bolesnika kojima je bubrežna funkcija nadomještena transplantacijom bubrega (25).

1.3.3.1. Utjecaj imunosupresivne terapije na sarkopeniju

Kako bi se nakon transplantacije bubrega spriječilo odbacivanje bubrežnog alografta, bolesnici su podvrgnuti doživotnoj imunosupresivnoj terapiji koja se sastoji od indukcijske terapije i terapije održavanja. U indukciji imunosupresije najčešće se u terapiju uvode antilimfocitni i antitimocitni globulini ili protutijela na receptor za interleukin-2 (IL2-RA, prema eng. *interleukin 2 receptor antibody*), najčešće prije same transplantacije, u cilju sprječavanja akutnog odbacivanja presatka te primjena manjih doza drugih imunosupresiva u terapiji održavanja (43). Lijekovi koji se koriste u terapiji održavanja su kalcineurinski inhibitori CNI (eng. *calcineurin inhibitors*), takrolimus (TAK) i ciklosporin A (CSA), zatim antimetaboliti (mikofenolat i azatioprin), kortikosteroidi te inhibitori proliferacijskih signala mTOR-i (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors*) sirolimus i everolimus (43). Imunosupresivni lijekovi koji utječu na metabolizam proteina skeletnih mišića (44)(45)(46), sprječavaju oporavak mišićne mase nakon transplantacije. Stoga takrolimus i ciklosporin koji su inhibitori kalcineurina mogu pridonijeti oslabljenom mišićnom rastu kao odgovor na anaboličke podražaje (47). Isto tako, utvrđeno je da ciklosporin smanjuje mitohondrijsku funkciju skeletnih mišića u štakora (48). Pristupi poštedni za bubrege, međutim, zahtijevaju upotrebu mTOR inhibitora koji potiču anaboličku rezistenciju i smanjenu mišićnu masu (49).

1.4. Sarkopenija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Brojni metabolički poremećaji koji se pojavljuju u KBB-u dovode do povećanog katabolizma proteina, što u konačnici rezultira smanjenom mišićnom masom i funkcijom, neovisno o dobi (50). Starenje je povezano sa sarkopenijom i porastom prevalencije KBB-a, koja ubrzava normalno fiziološko propadanje mišića. Multifaktorijalni uzroci koji doprinose razvoju sarkopenije u bolesnika s KBB-om uključuju imunološke i hormonalne promjene, promjene na razini mišićnih stanica, metaboličku acidozu, smanjeni unos proteina te smanjenu fizičku aktivnost (50).

Metabolička acidoza velik je problem u bolesnika s KBB-om, poglavito u onih koji su u 4. stadiju bolesti (51). Takvo stanje promovira propadanje proteina u mišićima povećanjem proteinske razgradnje i smanjenjem njihove sinteze (52), a sam proces degradacije proteina događa se uslijed pojačane regulacije ubikvitin-proteasom puta (53). Uslijed metaboličke acidoze može doći do hiperkalemije, čijim djelovanjem na srčani mišić može doći do razvoja fatalnih aritmija. Pokazalo se da su skeletni mišići ujedno i regulatori ekstracelularne razine kalija te da potiču ulazak kalija u miocite (54). No, ukoliko dođe do naglog porasta serumskog kalija, takvo stanje može uzrokovati mišićnu slabost, štoviše, može doći do razvoja mišićne paralize (55).

KBB je kataboličko stanje, zbog čega dolazi do aktivacije renin-angiotenzin sustava koji dovodi do smanjene regulacije fosfo-Akt i aktivacije kaspaze-3 u skeletnim mišićima. Posljedično tome, dolazi do cijepanja aktina i pojačane apoptoze miocita (56).

Sljedeće stanje koje dovodi do bržeg razvoja sarkopenije u bolesnika s KBB-om je proteinsko-energetska pothranjenost, koja podrazumijeva smanjenu razinu cirkulirajućih proteina, smanjenu tjelesnu i mišićnu masu (57). Brojni uzroci, kao npr. inzulinska rezistencija, upala, metabolička acidoza (58), hiperparatireoidizam (59), hiperglukagonemija (60) i dr., pridonose razvoju tog stanja u bolesnika s KBB-om. U bolesnika s KBB-om nerijetko dolazi do sniženja razine vitamina D, što uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam, a određena istraživanja smatraju da PTH ima izravan učinak na metabolizam aminokiselina (59), što bi u konačnici moglo pridonositi napredovanju sarkopenije.

Anemija je prepoznata kao česta komplikacija kronične bubrežne bolesti, uz potencijalne uzroke kao što su smanjena razina željeza u krvi, uremija, hipovitaminoza, a u bolesnika na dijalizi smanjeni životni vijek eritrocita te gubitak krvi vezan uz dijalizne postupke (61). S obzirom na to da uslijed anemije dolazi do manjka oksigenacije u mišićima, može se pretpostaviti da anemija pridonosi razvoju sarkopenije u bolesnika s KBB-om.

Važna stavka koju potiče uremija u bolesnika s KBB-om je pojačana ekspresija miostatina koji negativno utječe na mišićnu masu i mišićni rast, što dovodi do mišićne atrofije. U taj proces je uključen kompleksni signalni mehanizam aktivacije Smad puta, mitogen-aktivirajuće protein kinaze te inhibicije Akt signalnog puta (62).

KBB je povezan s rezistencijom na hormon rasta, što u mišićima može uzrokovati povećanu razgradnju mišića (63). U podlozi takvog mehanizma gubljenja mišića je rezistencija anaboličkog hormona IGF-1 na metabolizam mišićnih proteina (64).

Utjecaj spolnih hormona na mišiće je već prije istražen. Uzimanje anaboličkog steroida testosterona povezano je s povišenom mišićnom masom i snagom (65). U bolesnika na hemodijalizi dokazan je manjak testosterona (66), do čega dolazi poglavito zbog uremijske inhibicije signalnog puta luteinizirajućeg hormona na razini Leydigovih stanica (67).

Još jedan čimbenik koji može poticati razvoj sarkopenije je smanjeni apetit u bolesnika s KBB-om. U podlozi toga mogao bi biti hormon leptin koji inhibira apetit (68) te hormon grelin koji ga stimulira (69). Kao mogući medijator upalom inducirane anoreksije leptin je zbog oštećene bubrežne funkcije u bolesnika s KBB-om povišen (70).

Inzulinska rezistencija u bolesnika s KBB-om povezana je s razvojem uremijske miopatije, a dijabetičari koji se liječe dijalizom imaju veću prevalenciju i teže oblike uremijske miopatije (71), što također može pridonositi razvoju težeg oblika sarkopenije.

Uz navedene specifičnosti brojnih uzroka propadanja mišića u bolesnika s KBB-om, klasična sarkopenija i sarkopenija u bolesnika s KBB-om imaju veliki broj istih uzroka. Ono što ih povezuje je povišena razina upalnih citokina, smanjeni unos proteina te mišićno-proteinski disbalans, smanjenje fizičkih aktivnosti, snižena razina spolnih hormona te hormona rasta, inzulinska rezistencija, abnormalnosti vitamina D te smanjena razina satelitskih stanica, koje su mišićne matične stanice s velikim miogenim potencijalom (50) (Tablica 4).

Uzevši u obzir sve navedeno, može se zaključiti da bolesnici s KBB-om imaju veću predispoziciju za razvoj sarkopenije. Prevalencija sarkopenije veća je u bolesnika s KBB-om koji još ne zahtijevaju liječenje dijalizom za razliku od opće populacije te iznosi od 5,9 do 50 % (72, 73).

Tablica 4. Uzroci mišićnog propadanja u sarkopeniji i kroničnoj bubrežnoj bolesti.

SARKOPENIJA	**KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST**
↑ razina upalnih citokina	↑ razina upalnih citokina
↓ unos proteina	disbalans mišićnih proteina
↓ vježbanje	inaktivnost
↓ razina inzulina	inzulinska rezistencija
↓ razina spolnih hormona	↓ razina spolnih hormona
↓ razina hormona rasta	rezistencija na hormon rasta
↓ razina vitamina D	abnormalnosti vitamina D
↓ razina satelitskih stanica	↓ razina satelitskih stanica
	↑ ekspresija miostatina
	metabolička acidoza
	učinak angiotenzina II
	proteinsko-energetska pothranjenost

1.5. Sarkopenija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

Kada bolesnik dođe u posljednji stadij kronične bubrežne bolesti, odnosno kada mu GFR padne ispod 15 mL/min/1,73^2, tada najčešće počinje liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije. U bolesnika na dijalizi dolazi do intenzivnijeg propadanja mišića u usporedbi s bolesnicima u 4. stadiju kronične bubrežne bolesti (74). Prevalencija sarkopenije je, isto tako, bitno viša u bolesnika na hemodijalizi, pa tako varira od 9,5 - 37,1 % (75 – 78).

Snižena mišićna masa, bilo da je mjerena serumskim kreatininom ili analizom sastava tijela, neovisno je bila povezana sa slabijim preživljenjem bolesnika na hemodijalizi (75, 79). Trogodišnje istraživanje o smrtnosti povezano sa snagom stiska šake u bolesnika na dijalizi potvrdilo je značajan pad u preživljenju bolesnika koji su imali sniženu snagu stiska šake (80). Kim i suradnici objavili su rezultate istraživanja na 95 bolesnika koji su započeli s dijalizom prije više od 3 mjeseca te su potvrdili kako je čak 33 % ispitanika tada imalo sarkopeniju (76). Određena istraživanja potvrdila su da su najčešće mišićne abnormalnosti u uremiji atrofija mišićnih vlakana tip II te mala površina poprečnog presjeka mišića, za razliku od zdravih kontrolnih skupina (81, 82).

Daljnja istraživanja pokazala su da je mišićna masa u dijaliziranih bolesnika u obrnutoj korelaciji s razinama IL-6 i CRP-a u cirkulaciji (83). Kronična upala bi stoga mogla biti u podlozi hiperkataboličkog stanja u bolesnika na dijalizi.

Metabolička acidoza u bolesnika na HD-u igra značajnu ulogu u poticanju propadanja proteina u mišićima, što potvrđuje i studija koju su proveli Graham i suradnici, gdje su suplementacijom bikarbonata u bolesnika na HD-u smanjili razgradnju njihovih proteina (84).

1.6. Oralno zdravlje u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Oralno zdravlje u bolesnika s KBB-om predmet je brojnih istraživanja. U tih bolesnika postoji veći rizik od razvijanja suhoće u ustima i parodontitisa (85). U istraživanju provedenom kod bolesnika s 4. i 5. stadijem KBB-a, stopa izlučivanja sline bila je puno manja u bolesnika s KBB-om za razliku od zdrave kontrolne skupine (85). Borawski i suradnici objavili su da u bolesnika s 2. - 5. stadijem KBB-a prevladava veća prevalencija parodontitisa nego u općoj populaciji (86). U jednom presječnom istraživanju naglašeno je kako bolesnici s dijabetičkom nefropatijom imaju više karijesa i slabiju salivaciju naspram drugih bolesnika s KBB-om (87). Za iste bolesnike potvrđeno je da imaju više *Candide* u oralnoj šupljini, više zubnih plakova te hiposalivaciju za razliku od ostalih kroničnih bubrežnih bolesnika (88). Određeni istraživači predstavili su hipotetski model u kojem bi parodontitis bio potencijalni uzročnik sistemske upale putem endotoksemije i/ili bakterijemije (89). Oni smatraju da loše oralno zdravlje ima sistemske posljedice uključujući aterosklerotske promjene, infektivne bolesti te proteinsko-energetsku pothranjenost. U više istraživanja potvrđeno je da liječenje parodontitisa ima pozitivan utjecaj na eGFR (90, 91), što ukazuje na moguću povezanost ta dva stanja. Primijećena je i veća učestalost pojave bakterija *P. gingivalis, Tannerella forsythia* i *Treponema denticola* u subgingivalnom plaku u bolesnika s KBB-om, za razliku od onih koji ne boluju od KBB-a (92). U svom preglednom radu Ismail i suradnici tvrde da srednji do teški parodontitis može doprinijeti sistemnoj upali, uz što se ujedno i povećava progresija aterosklerotskih događaja (93).

1.7. Oralno zdravlje u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

S obzirom na to da su u bolesnika s KBB-om potvrđeni česti problemi s oralnim zdravljem, napredovanjem KBB-a te prelaskom bolesnika na liječenje dijalizom problemi s oralnim zdravljem progrediraju. Opservacijske studije potvrdile su učestale oralne probleme u bolesnika na hemodijalizi, posebno parodontne bolesti, upalne bolesti koja zahvaća potporna tkiva zuba (94 – 96). Najčešće parodontne bolesti proizlaze iz interakcije određenih bakterijskih vrsta s komponentama imunološkog odgovora domaćina. Najčešći su plakom induciran gingivitis te parodontitis (97), koji u konačnici dovodi do gubitka zuba. Ostala stanja u bolesnika na HD-u koja uzrokuju loše oralno zdravlje uključuju uremični stomatitis, krvarenje gingive zbog disfunkcije trombocita ili antikoagulantne terapije, hipoplaziju cakline i eroziju površine zuba zbog regurgitacije želučane kiseline i povraćanja uzrokovanih uremijom, promjene maksilarne kosti i povećan rizik od prijeloma kostiju (98). Bolesnici na dijalizi često imaju suha usta zbog ograničenja unosa vode i/ili hipofunkcije žlijezda slinovnica, što je česta nuspojava određenih lijekova. S obzirom na to da slina ispire usnu šupljinu, uslijed hiposalivacije dolazi do nakupljanja ostataka hrane, što može biti sijelo infekcija. U preglednom radu iz 2014. godine Ruospo i suradnici primijetili su da je broj ispalih zubi veći u pacijenata na hemodijalizi te da održavaju lošiju oralnu higijenu, što rezultira učestalijim parodontitisom, za razliku od bolesnika s KBB-om koji nisu na dijalizi (99). Parodontitis je proglašen šestom glavnom komplikacijom dijabetesa, a dijabetes je ujedno čimbenik rizika za gingivitis i parodontitis. Poznato je da upalni citokini kao što je TNF-alfa proizveden u parodontnim lezijama uzrokuju pogoršanje glikemijske kontrole (100). Nekoliko je studija izvijestilo da je umjereni do teški parodontitis povezan s većom smrtnosti u usporedbi s blagom i nikakvom parodontalnom bolešću (101, 102).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Svrha istraživanja bila je ispitati korelaciju oralnog zdravlja i sarkopenije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi, kako bi se ubuduće pravovremenim stomatološkim liječenjem spriječile sistemske posljedice lošeg oralnog zdravlja u tih bolesnika, tj. u ovom slučaju, spriječilo napredovanje sarkopenije.

Cilj istraživanja bio je ispitati oralno zdravlje i prisutnost sarkopenije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi te istražiti postoji li povezanost između lošeg oralnog zdravlja i parametara sarkopenije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

U istraživanju se polazilo od *hipoteze*:

- postoji povezanost između lošeg oralnog zdravlja i parametara sarkopenije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali odrasli bolesnici oba spola u dobi od 18 do 90 godina koji su na kroničnom programu hemodijalize u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* te bolesnici dijaliznog centra Poliklinike *Avitum*. Prema učinjenoj *power* analizi uz 80 % snagu testa i razinu značajnosti od 5 %, ukupan broj ispitanika bio je 100.

Isključni kriteriji: maloljetnost, amputirani ud, ugrađeni elektrostimulator srca ili subdijafragmalni električni uređaj, propisana imunosupresivna terapija te akutna bolest u zadnjih mjesec dana.
Uključni kriteriji: punoljetnost, vrijeme provedeno na dijalizi dulje od 6 mjeseci

Istraživanje je provedeno u razdoblju od lipnja do kraja kolovoza 2020. nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta u Zagrebu i KBC-a *Sestre milosrdnice* te u skladu s Helsinškom deklaracijom. Svi su ispitanici potpisali informirani pristanak prije početka studije.

3.2. Metode

Ovisno o isključnim kriterijima, odabranim ispitanicima bio je napravljen oralni status, mjerenje sastava tijela bioimpedancijom, mjerenje snage stiska šake dinamometrom, uz praćenje rutinskih laboratorijskih nalaza koji se na hemodijalizi rade svaka dva mjeseca (CRP, albumini).
Uz navedeno, pratili smo demografske pokazatelje (dob, spol), tjelesnu masu, tjelesnu visinu, ITM (indeks tjelesne mase), trajanje dijalize u mjesecima i komorbiditete bolesnika (Charlsonov indeks*). Ispitanici su na kraju riješili dva upitnika: jedan vezan uz oralno zdravlje (*OHIP-14*) i drugi vezan uz sarkopeniju (*SarQoL*).

*Charlsonov indeks komorbiditeta (103) metoda je kategorizacije komorbiditeta pacijenata na temelju dijagnostičkih šifri Međunarodne klasifikacije bolesti (*ICD*). Svaka kategorija komorbiditeta (*infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, demencija, kronična opstruktivna bolest pluća, bolest vezivnog tkiva, peptički ulkus, blaga bolest jetre, dijabetes, hemiplegija, srednje teška do teška bubrežna bolest, dijabetes s oštećenjem organa, tumor u zadnjih 5 godina, limfom, leukemija, srednje teška do teška bolest jetre, metastatski solidni tumor, AIDS*) ima pridruženu težinu (od 1 do 6) na temelju prilagođenog rizika od smrtnosti, a konačan zbroj je jedinstvena ocjena komorbiditeta pacijenta. Ocjena nula ukazuje na to da bolesnik ne boluje od navedenih komorbiditeta, a maksimalan rezultat iznosi 24 boda. Što je veći rezultat, to bolesnik ima više komorbiditeta te je vjerojatnije da će predviđeni ishod rezultirati smrtnošću.

- *Oralni status*

Oralni status utvrdio je stomatolog tijekom samog postupka hemodijalize. Za oralni status koristilo se stomatološko ogledalce i sonda te lampica, a uključivao je određivanje broja i pozicije preostalih zuba, prisutnosti protetskih nadomjestaka, zatim procjenu oralne higijene uz pitanja o oralnim simptomima (zadah po amonijaku, suhoća usta (subjektivno), smanjeno stvaranje sline (objektivno), pečenje sluznice usta, bolna osjetljivost sluznice, promjena okusa (metalni okus)) te zadnjem posjetu stomatologu (Slika 2). Pregledana je i oralna sluznica, a postojeća lokacija promjena sluznice zabilježena je prema modificiranoj topografskoj karti sluznice oralne šupljine SZO-a (104) (Slika 3).

Promjene na usnoj sluznici koje su uključene u pregled su sljedeće: blijeda sluznica, hematomi sluznice, petehije i ekhimoze, krvarenja iz gingive, generalizirani eritem (stomatitis), parcijalni eritem (npr. palatitis prothetica), erozije sluznice, ulceracije, pseudomembrane, gingivitis, parodontitis, glositis (eksfolijativni), kandidoza (bijele naslage koje se skidaju), hiperkeratoza, lichenoidne promjene, otežano cijeljenje rana i produljeno krvarenje. Pregledana je i prisutnost povećanih žlijezda slinovnica, povećano stvaranje zubnog kamenca, karijes, hipoplazija cakline, erozija cakline (Slika 2).

ORALNI STATUS

BOLESNIK _____

- Dostupnost stomatološkog liječenja :
- zadnji posjet stomatologu: (redovito svakih 6 mj.) (unatrag 12 mj.) (prije više godina)

(ne sjeća se kad je zadnji puta bio kod stomatologa)

Oralna higijena: loša zadovoljavajuća dobra odlična

Ozubljenost : parcijalna bezubost totalna bezubost

Stomatološki nadomjestci: proteze totalne djelomične

fiksni nadomjesci (mostovi): jedna čeljust, obje čeljusti

kombinirani rad (mobilni i fiksni)

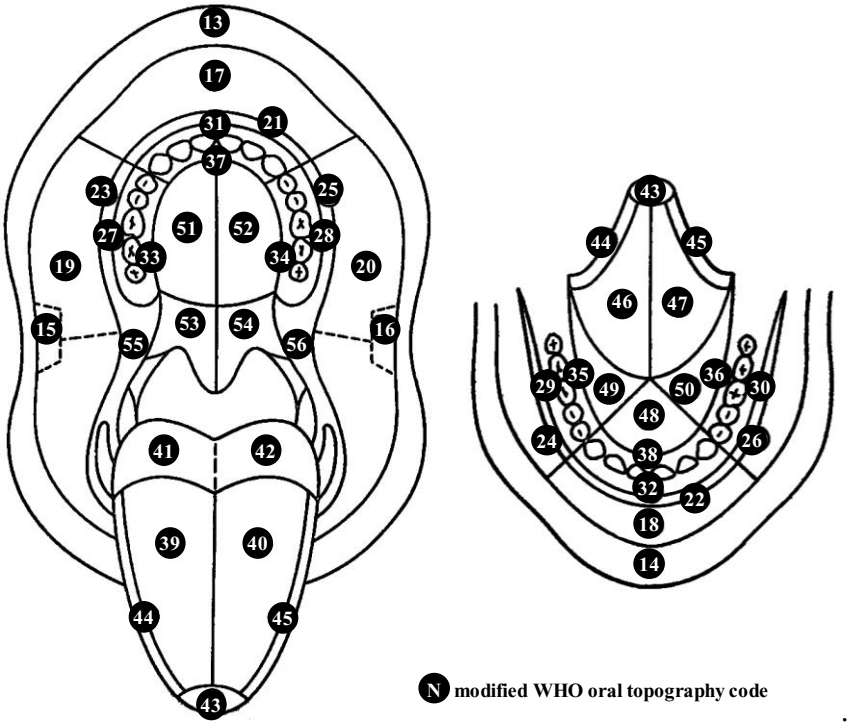
ORALNI SIMPTOMI

Zadah po amonijaku	DA	NE
Suhoća usta (subjektivno)	DA	NE
Smanjeno stvaranje sline (objektivno)	DA	NE
Pečenje sluznice usta	DA	NE
Bolna osjetljivost sluznice	DA	NE
Promjena okusa (metalni okus)	DA	NE

ORALNE PROMJENE	Ima (+) / nema (-)	Lokalizacija lezija prema SZO topografiji
Blijeda sluznica		
Hematomi sluznice		
Petehije, ekhimoze		
Krvarenje iz gingive		
Generalizirani eritem (Stomatitis)		
Parcijalni eritem sluznice (npr. Palatitis prothetica)		
Erozije sluznice		
Ulceracije		
Pseudomembrane		
Gingivitis		
Parodontitis		
Glossitis (eksfolijativni)		
Bijele naslage koje se skidaju (kandidoza)		
Hiperkeratoza sluznice		
Lichenoidne promjene		
Povećanje žlijezda slinovnica		
Povećano stvaranje zubnog kamenca		
Karijes zuba		
Hipoplazija cakline		
Erozije zubne cakline		
Otežano cijeljenje rana		
Produljeno krvarenje		

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Slika 2. Primjer liste za stomatološki pregled.



Granica vermiliona - gornja (13), donja (14), labijalne komisure - desno (15), lijevo (16), sluznica usnice - gornja (17), donja (18), labijalni sulkusi - gornji (21), donji (22)), obraz (bukalna sluznica) - desno (19), lijevo (20), bukalni sulkus - desni gornji (23) donji (24), bukalni sulkus - lijevi gornji (25) donji (26), gornja gingiva ili bezubi alveolarni greben bukalno - desno (27), lijevo (28), donja gingiva ili bezubi alveolarni greben - desno (29), lijevo (30), gornja prednja gingiva i bezubi greben labijalno (31), donja prednja gingiva ili bezubi greben labijalno (32), gornja stražnja gingiva ili bezubi alveolarni greben palatalno - desno (33), lijevo (34), donja stražnja gingiva ili bezubi alveolarni greben lingvalno - desno (35), lijevo (36), prednja gingiva ili bezubi greben palatalno (37), i lingvalno (38), dorzum jezika - desno (39), lijevo (40), baza jezika - desno (41), lijevo (42), vrh jezika (43), margina jezika - desno (44), lijevo (45), površina jezika – desno (46), lijevo (47), frontalno dno usta (48), bočno dno usta - desno (49), lijevo (50), tvrdo nepce - desno (51), lijevo (52), meko nepce - desno (53), lijevo (54), prednji tonzilarni stup - desno (55), lijevo (56).

Slika 3. Modificirana topografska karta sluznice oralne šupljine Svjetske zdravstvene organizacije.

- *Analiza sastava tijela*

BIA-ACC (Biotekna. Venecija, Italija) je uređaj karakteriziran dvofrekventnim mjerenjem bioimpedancije, gdje se visoka frekvencija (50 kHz) uparuje s niskom frekvencijom (1 - 5 kHz), što je važno za bolju procjenu sastava tijela. Analiza se provodila u ležećem položaju na leđima s ekstendiranim rukama i nogama. Ruke su bile lagano odvojene od tijela, dok se noge nisu smjele međusobno doticati. Po dvije jednokratne samoljepljive elektrode postavile su se na kožu dorzuma desne šake te dvije elektrode na kožu dorzuma desnog stopala. Dio ruke i noge se prije stavljanja elektroda očistio medicinskim alkoholom. Prva elektroda na desnoj šaci postavila se ispod metakarpofalangealnog zgloba kažiprsta, a zatim se izmjerila točna proksimalna udaljenost od 5 cm na koju se postavila druga elektroda. Isto tako, na desnom stopalu se prva elektroda postavila ispod drugog metakarpofalangealnog zgloba, a proksimalno se odredila ista udaljenost na koju se postavila druga elektroda. Crvena kopčica s BIA-ACC kablova spojila se na distalnu elektrodu na ruci i na nozi, dok je crna kopčica kablova išla na proksimalnu elektrodu na ruci i na nozi.

- *Procjena snage stiska šake*

Procjena snage stiska šake provodila se hidrauličnim dinamometrom (*Hydraulic Hand Dynamometer SAEHAN SH5001*; *Rehaforum Medical*) prije hemodijalize u sjedećem položaju na stolcu, prilikom čega su natkoljenica i potkoljenica činile pravi kut. Nadlaktica i podlaktica ispitivane ruke bile su isto tako pod pravim kutom. Na moj znak ispitanik je morao stisnuti dinamometar najjače što može u trajanju od par sekundi, a zatim je slijedio odmor od 30 sekundi. Mjerenje dinamometrom je ponovljeno tri puta na svakoj šaci.

Na temelju rezultata snage stiska šake i analize sastava tijela zaključilo se koji bolesnici imaju sarkopeniju, koristeći se kriterijima Europske radne skupine za sarkopeniju u starijih osoba (*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (*EWGSOP2*)) (4) – granični rezultati za procjenu sarkopenije: snaga stiska šake - muškarci < 27 kg, žene < 16 kg;
ASM (eng. *appendicular skeletal muscle mass*) - muškarci < 20 kg, žene < 15 kg ili ASM/visina^2 muškarci < 7,0kg/m^2, žene < 5,5kg/m^2 (Tablica 5).

Tablica 5. Granični rezultati za procjenu sarkopenije.

	MUŠKARCI	**ŽENE**
SNAGA STISKA ŠAKE	< 27 kg	< 16 kg
ASM ili	< 20 kg	< 15 kg
ASM/visina^2	< 7,0 kg/m^2	< 5,5 kg/m^2

ASM =eng. appendicular skeletal muscle mass

- *Upitnici*

Ispitanici su ispunili stomatološki upitnik *OHIP-14* (*Oral Health Impact Profile*) te upitnik o kvaliteti života ovisno o sarkopeniji *SarQoL* (*Sarcopenia Quality of Life*), čime se dobio njihov subjektivni osvrt na oralno zdravlje i sarkopeniju.

Upitnik OHIP-14

OHIP-14 je upitnik koji sveobuhvatno prikazuje ispitanikov subjektivni osjećaj disfunkcije, nelagode i invalidnosti koja proizlazi iz oralnih stanja. *OHIP-14* se sastoji od 14 pitanja koja su podijeljena u 7 domena (funkcionalna ograničenja, fizička bol, psihološka nelagoda, fizička nesposobnost, psihička nesposobnost, socijalna nesposobnost, hendikep), a odgovori se ocjenjuju na Likertovoj skali od 4 stupnja: 0 = nikad; 1 = gotovo nikada; 2 = povremeno; 3 = često; 4 = jako često (Prilog 1) (105).
Rezultati pojedinih domena mogu biti u rasponu od 0 do 8. Zbrojem rezultata svih domena dobije se ukupni rezultat koji iznosi maksimalnih 56 bodova. Veći ukupni rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu života s obzirom na oralno zdravlje.

Upitnik SarQoL

SarQoL je upitnik o kvaliteti života sa sarkopenijom (106 – 108) (Prilog 2). Sastoji se od 22 pitanja koja uključuju 55 segmenata bodovanih na Likertovoj skali od 4 stupnja. Pitanja su podijeljena u 7 domena (fizičko i mentalno zdravlje - D1, kretanje - D2, sastav tijela - D3, funkcionalnost - D4, aktivnosti svakodnevnog života - D5, slobodne aktivnosti - D6, strahovi - D7). Ukupni rezultat iznosi maksimalnih 100 bodova. Veći ukupni rezultat ukazuje na kvalitetniji život.

3.3. Obrada podataka

Podaci su prikazani tablično i grafički. Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora *Microsoft Office Excel*. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti prikazane su kroz odgovarajuće frekvencije i udjele, a razlike su analizirane Fisherovim egzaktnim testom. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone, a razlike među nezavisnim skupinama analizirane su Mann-Whitney U testom te su prikazane Box i Whiskerovim plotom unutar kojeg su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od 1,5 interkvartilnih raspona. Izračunati su Kendallovi koeficijenti korelacije Tau_b među rezultatima pojedinih *SarQoL* domena i nalaza sarkopenije. P vrijednosti manje od 0,05 smatraju se značajnima. U analizi se koristila licencirana programska podrška *IBM SPSS Statistics*, verzija 25.0 (https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software).

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Opisna statistika ispitivanih kliničkih i sociodemografskih kategorijskih varijabli kod svih uključenih ispitanika prikazana je u Tablici 6. Od ukupnog broja ispitanika (N = 100) sarkopeniju je imalo njih 28 (28,0 %). Većina ispitanika bila je muškog spola (61,0 %). Gotovo 50 % ispitanika, njih 46 (46,0 %) zadnji je put posjetilo stomatologa prije više godina. Lošu oralnu higijenu imalo je 39 (39,0 %), a zadovoljavajuću 52 (52,0 %) ispitanika. Bez nadomjestaka u zubalu bilo je 37 (37,0 %) ispitanika.

Tablica 6. Opisna statistika ispitivanih kliničkih i sociodemografskih kategorijskih varijabli kod svih uključenih ispitanika (N = 100)

		N	**%**
Sarkopenija	Ne	72	72,0 %
	Da	28	28,0 %
Spol	Muški	61	61,0 %
	Ženski	39	39,0 %
Zadnji posjet stomatologu	Redovito svakih 6 mjeseci	32	32,0 %
	Unatrag 12 mjeseci	22	22,0 %
	Prije više godina	46	46,0 %
	Ne sjeća se	0	0,0 %
Oralna higijena	Loša	39	39,0 %
	Zadovoljavajuća	52	52,0 %
	Dobra	8	8,0 %
	Odlična	1	1,0 %
Ozubljenost	Prisutni svi zubi	8	8,0 %
	Parcijalna bezubost	80	80,0 %
	Totalna bezubost	12	12,0 %
Stomatol. nadomjestci	Nema nadomjestaka	37	37,0 %
	Totalna proteza	17	17,0 %
	Parcijalna proteza	7	7,0 %
	Most jedna čeljust	17	17,0 %
	Most obje čeljusti	5	5,0 %
	Kombinirani rad	4	4,0 %
	Totalna + parcijalna proteza	13	13,0 %

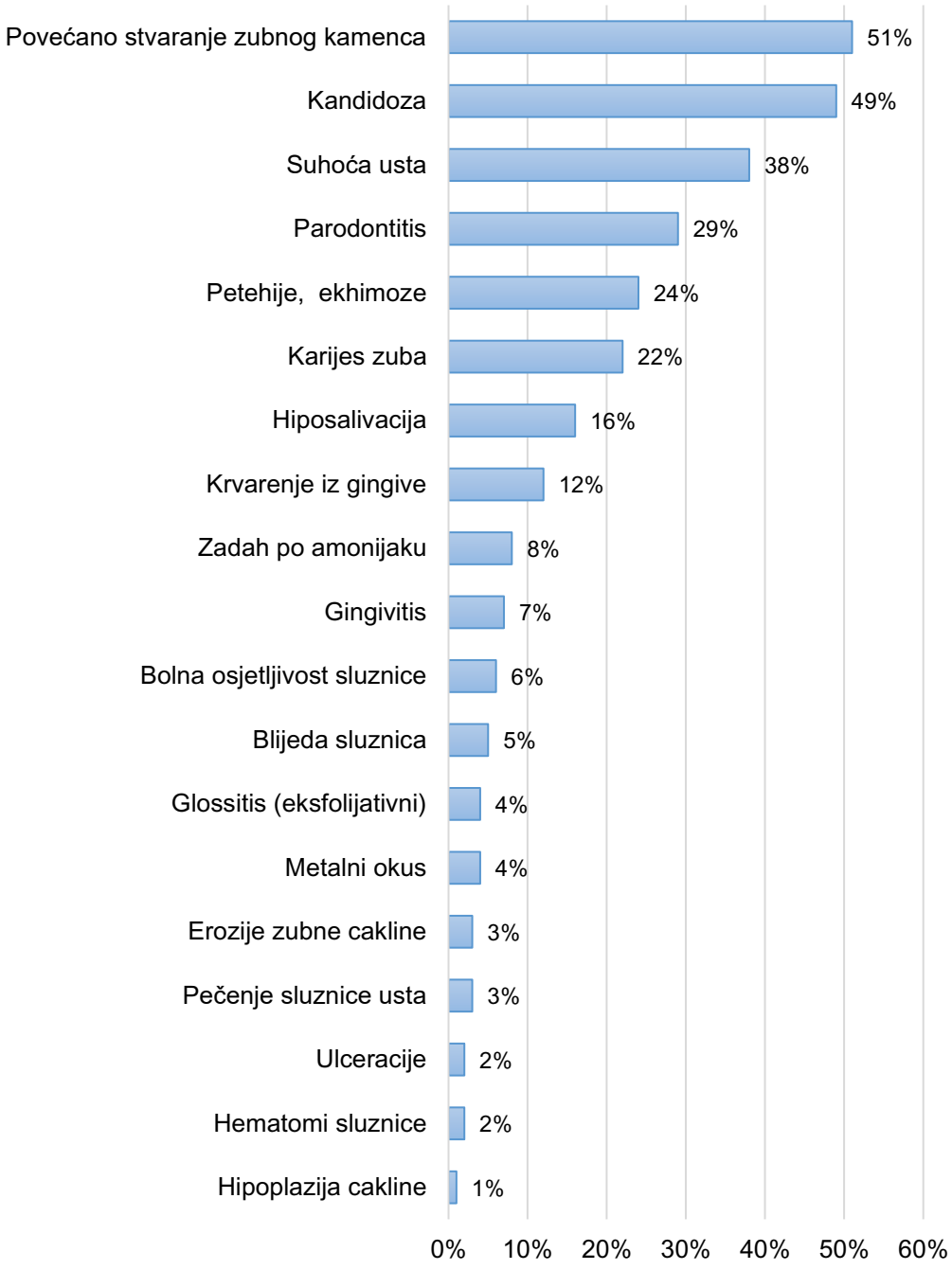
Učestalost pojedinih kategorijskih varijabli vezanih za oralno zdravlje kod svih uključenih ispitanika prikazane su u Tablicama 7 i 8 te na Slici 4. Od svih simptoma koji se odnose na oralno zdravlje najprisutnije je bilo povećano stvaranje zubnog kamenca (51,0 %), kandidoza (49,0 %), suhoća usta (38,0 %) te parodontitis (38,0 %).

Tablica 7. Učestalost pojedinih kategorijskih varijabli vezanih za oralno zdravlje kod svih uključenih ispitanika (N = 100).

		N	%
Zadah po amonijaku	Ne	92	92,0 %
	Da	8	8,0 %
Suhoća usta	Ne	62	62,0 %
	Da	38	38,0 %
Hiposalivacija	Ne	84	84,0 %
	Da	16	16,0 %
Pečenje sluznice usta	Ne	97	97,0 %
	Da	3	3,0 %
Bolna osjetljivost sluznice	Ne	94	94,0 %
	Da	6	6,0 %
Metalni okus	Ne	96	96,0 %
	Da	4	4,0 %
Blijeda sluznica	Ne	95	95,0 %
	Da	5	5,0 %
Hematomi sluznice	Ne	98	98,0 %
	Da	2	2,0 %
Petehije, ekhimoze	Ne	76	76,0 %
	Da	24	24,0 %
Krvarenje iz gingive	Ne	88	88,0 %
	Da	12	12,0 %
Generalizirani eritem	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Parcijalni eritem sluznice	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Erozije sluznice	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Ulceracije	Ne	98	98,0 %
	Da	2	2,0 %

Tablica 8. Učestalost pojedinih kategorijskih varijabli vezanih za oralno zdravlje kod svih uključenih ispitanika (N = 100): nastavak Tablice 7.

		N	%
Pseudomembrane	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Gingivitis	Ne	93	93,0 %
	Da	7	7,0 %
Parodontitis	Ne	71	71,0 %
	Da	29	29,0 %
Glossitis (eksfolijativni)	Ne	96	96,0 %
	Da	4	4,0 %
Kandidoza	Ne	51	51,0 %
	Da	49	49,0 %
Hiperkeratoza	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Lichenoidne promjene	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Povećanje žlijezda slinovnica	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Povećano stvaranje zubnog kamenca	Ne	49	49,0 %
	Da	51	51,0 %
Karijes zuba	Ne	78	78,0 %
	Da	22	22,0 %
Hipoplazija cakline	Ne	99	99,0 %
	Da	1	1,0 %
Erozije zubne cakline	Ne	97	97,0 %
	Da	3	3,0 %
Otežano cijeljenje rana	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %
Produljeno krvarenje	Ne	100	100,0 %
	Da	0	0,0 %



Slika 4. Simptomi i znakovi vezani za oralno zdravlje kod svih uključenih ispitanika (N = 100).

Tablice 9 i 10 prikazuju učestalost i broj ispalih zubi ovisno o vrsti zuba. Najviše ispalih zuba odnosilo se na kutnjake s medijanom (interkvartilnim rasponom) od 6,0 (4,0 - 8,0) zubi, nakon čega su slijedili pretkutnjaci s medijanom od 4,0 (2,0 - 7,75) zuba. Medijan ukupnog broja ispalih zubi kod svih ispitanika iznosio je 12,0 (7,0 - 23,0) zubi.

Tablica 9. Učestalost ispalih zubi prema vrsti zuba kod svih uključenih ispitanika (N = 100).

		N	%
Ispali sjekutići	Bez gubitka zuba	38	38,0 %
	1	10	10,0 %
	2	6	6,0 %
	3	5	5,0 %
	4	13	13,0 %
	5	1	1,0 %
	6	3	3,0 %
	7	1	1,0 %
	8	23	23,0 %
Ispali očnjaci	Bez gubitka zuba	50	50,0 %
	1	13	13,0 %
	2	14	14,0 %
	3	10	10,0 %
	4	13	13,0 %
Ispali pretkutnjaci	Bez gubitka zuba	13	13,0 %
	1	6	6,0 %
	2	14	14,0 %
	3	12	12,0 %
	4	9	9,0 %
	5	7	7,0 %
	6	6	6,0 %
	7	8	8,0 %
	8	25	25,0 %
Ispali kutnjaci	Bez gubitka zuba	7	7,0 %
	1	4	4,0 %
	2	6	6,0 %
	3	4	4,0 %
	4	7	7,0 %
	5	15	15,0 %
	6	13	13,0 %
	7	8	8,0 %
	8	36	36,0 %

Tablica 10. Opisna statistika (medijan i interkvartilni raspon) broja ispalih zubi kod svih uključenih ispitanika (N = 100).

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
Ispali sjekutići	0,00	8,00	0,00	2,00	6,00
Ispali očnjaci	0,00	4,00	0,00	0,50	2,00
Ispali pretkutnjaci	0,00	8,00	2,00	4,00	7,75
Ispali kutnjaci	0,00	8,00	4,00	6,00	8,00
Ukupan broj ispalih zubi	0,00	28,00	7,00	12,00	23,00

Opisna statistika sociodemografskih i antropometrijskih varijabli koje su promatrane kao kontinuirane vrijednosti kod svih ispitanika prikazana je u Tablici 11. Medijan dobi iznosio je 68,5 (60,0 - 78,0) godina, a indeks tjelesne mase 26,12 (23,06 - 30,89) kg/m^2.

Tablica 11. Opisna statistika sociodemografskih i antropometrijskih varijabli koje su promatrane kao kontinuirane vrijednosti kod svih ispitanika (N = 100).

	Min	**Max**	**Centile**		
			25.	**Medijan**	**75.**
Dob (godine)	21,00	93,00	60,00	68,50	78,00
Tjelesna masa (kg)	43,50	122,00	65,00	75,75	89,00
Visina (cm)	146,00	198,00	162,00	169,00	176,00
ITM (kg/m^2)	16,80	72,00	23,06	26,12	30,89
FFM %	45,00	81,00	60,00	66,00	71,00
FFM kg	28,00	77,60	44,00	49,55	55,53
FM %	19,00	55,00	29,00	34,00	40,00
FM kg	8,70	64,90	18,95	25,05	35,38
IMAT %	1,20	3,50	2,13	2,50	2,80
IMAT kg	0,60	4,10	1,50	1,90	2,30
wSMI %	11,00	31,00	18,00	22,50	26,00
hSMI kg/m^2	2,50	10,50	4,65	6,10	7,10
Skeletal Muscle %	18,20	45,50	29,05	34,70	38,30
Skeletal Muscle kg	6,00	35,30	12,90	17,55	20,90
Snaga stiska dominantne šake	6,00	48,00	19,38	25,65	31,53
Snaga stiska nedominantne šake	0,00	47,60	15,60	20,30	26,60

- *ITM = indeks tjelesne mase, FFM = masa tijela bez masti (eng. Fat Free Mass), FM = tjelesna mast (eng. Fat Mass), IMAT = intramuskularno masno tkivo (eng. Intramuscular Adipose Tissue), wSMI = skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne mase (kg) (eng. Skeletal muscle mass expressed as % of total body weight (kg)), hSMI = skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne visine(cm) (eng. Skeletal muscle mass expressed as % of total body height (cm))*

Tablica 12 prikazuje opisnu statistiku laboratorijskih i kliničkih varijabli vezanih za oralno zdravlje koje su promatrane kao kontinuirane vrijednosti kod svih ispitanika. Rezultati *OHIP-14* upitnika iznosili su 12,0 (4,0 - 17,75), dok je ukupan *SarQoL* zbroj iznosio 60,37 (43,87 - 70,61).

Tablica 12. Opisna statistika laboratorijskih i kliničkih varijabli vezanih za oralno zdravlje koje su promatrane kao kontinuirane vrijednosti kod svih ispitanika (N = 100).

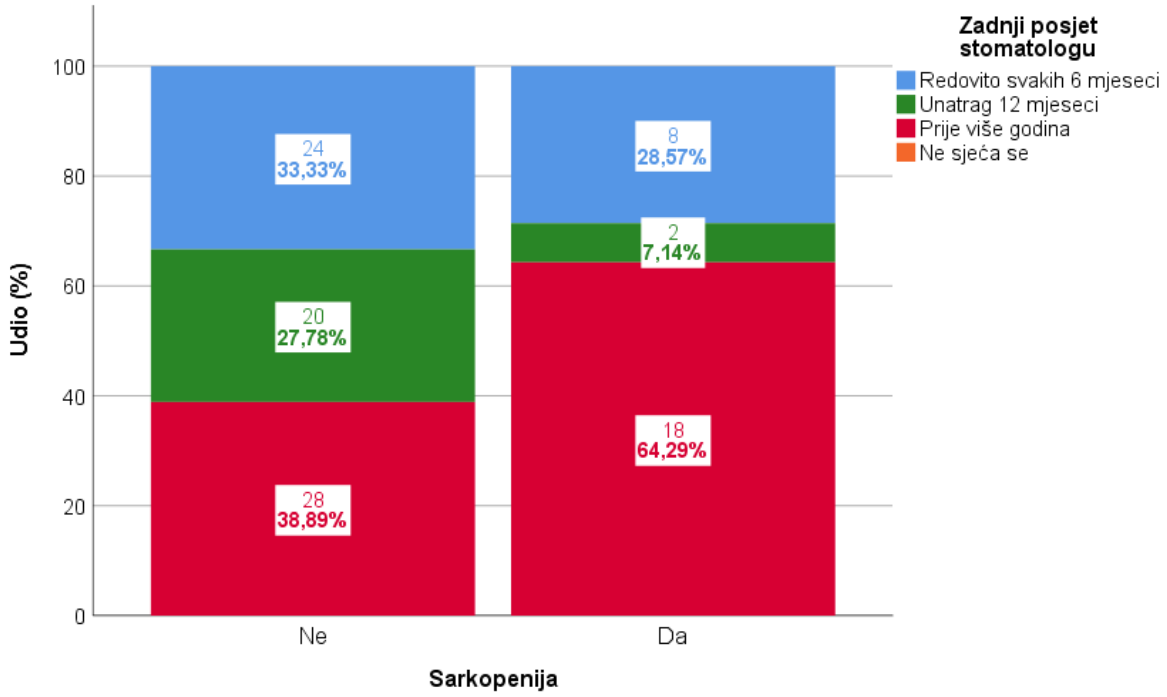
	Min	**Max**	**Centile**		
			25.	**Medijan**	**75.**
Albumini (g/L)	10,90	46,80	37,18	39,70	42,45
CRP	0,30	86,50	1,38	3,10	9,23
ALST (kg)	5,80	30,60	11,78	15,80	18,70
Trajanje dijalize (mjeseci)	6,00	460,00	24,00	43,00	84,00
CHARLSON INDEKS	2,00	14,00	5,00	6,00	8,00
OHIP-14	0,00	33,00	4,00	12,00	17,75
SarQoL D1	27,77	99,97	47,77	59,97	73,03
SarQoL D2	13,89	100,00	38,89	55,56	65,98
SarQoLl D3	29,17	100,00	41,67	50,00	66,67
SarQoL D4	13,46	100,00	44,23	65,38	83,62
SarQoL D5	0,00	100,00	30,69	51,67	70,00
SarQoL D6	0,00	83,12	33,25	33,25	33,25
SarQoL D7	62,50	100,00	75,00	87,50	100,00
SarQoL ukupno	22,65	96,30	43,87	60,37	70,61

- *CRP = C-reaktivni protein, ALST = apendikularno nemasno meko tkivo (eng. Appendicular Lean Soft Tissue), OHIP-14 = eng. Oral Health Impact Profile-14, SarQoL = Sarcopenia Quality of Life*

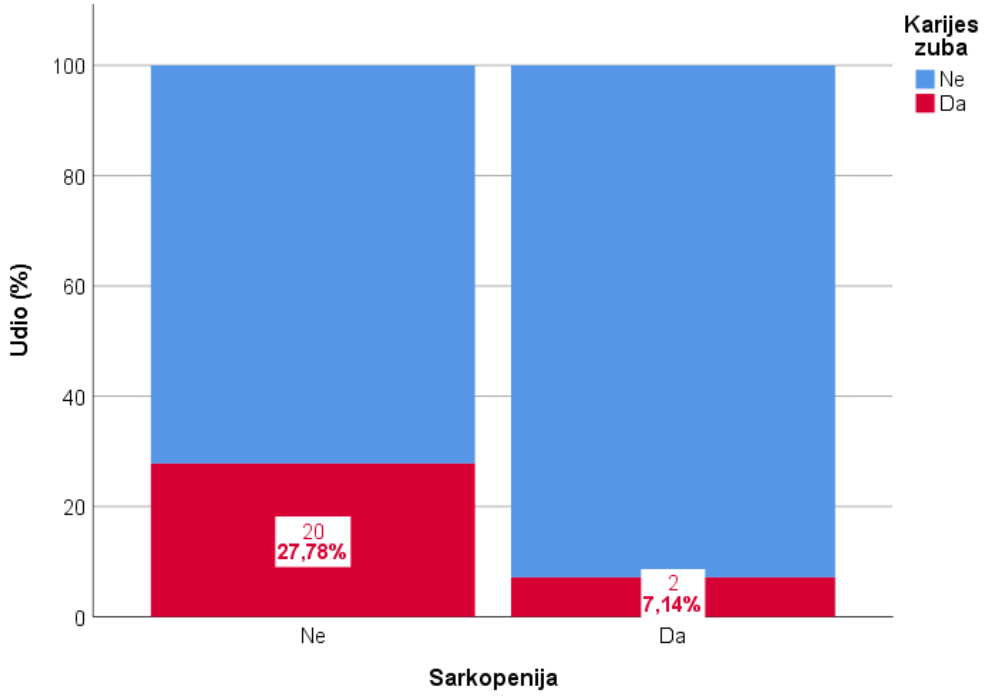
Razlike u učestalosti ispitivanih kliničkih i sociodemografskih kategorijskih varijabli s obzirom na prisutnost sarkopenije prikazane su u Tablici 13. Jedine značajne razlike odnosile su se na vrijeme zadnjeg posjeta stomatologu, pri čemu su ispitanici koji su imali sarkopeniju značajno rjeđe posjećivali stomatologa, odnosno, njih 18 (64,3 %) izjavilo je da je kod stomatologa zadnji put bilo prije više godina, dok su ispitanici koji nemaju sarkopeniju to potvrdili u 38,9 % slučajeva, P = 0,030; Slika 5.

Tablica 13. Razlike u učestalostima ispitivanih kliničkih i sociodemografskih kategorijskih varijabli s obzirom na prisutnost sarkopenije: Fisherov egzaktni test.

		Sarkopenija				**P**
		Ne N = 72		**Da N = 28**		
		N	**%**	**N**	**%**	
Spol	Muški	44	61,1 %	17	60,7 %	0,971
	Ženski	28	38,9 %	11	39,3 %	
Zadnji posjet stomatologu	Redovito svakih 6 mjeseci	24	33,3 %	8	28,6 %	0,030
	Unatrag 12 mjeseci	20	27,8 %	2	7,1 %	
	Prije više godina	28	38,9 %	18	64,3 %	
	Ne sjeća se	0	0,0 %	0	0,0 %	
Oralna higijena	Loša	27	37,5 %	12	42,9 %	0,760
	Zadovoljavajuća	39	54,2 %	13	46,4 %	
	Dobra	5	6,9 %	3	10,7 %	
	Odlična	1	1,4 %	0	0,0 %	
Ozubljenost	Prisutni svi zubi	6	8,3 %	2	7,1 %	0,496
	Parcijalna bezubost	59	81,9 %	21	75,0 %	
	Totalna bezubost	7	9,7 %	5	17,9 %	
Stomatol. nadomjestci	Nema nadomjestaka	27	37,5 %	10	35,7 %	0,443
	Totalna proteza	12	16,7 %	5	17,9 %	
	Parcijalna proteza	5	6,9 %	2	7,1 %	
	Most jedna čeljust	15	20,8 %	2	7,1 %	
	Most obje čeljusti	4	5,6 %	1	3,6 %	
	Kombinirani rad	2	2,8 %	2	7,1 %	
	Totalna + parcijalna proteza	7	9,7 %	6	21,4 %	



Slika 5. Razlike u učestalosti posjeta stomatologu s obzirom na prisutnost sarkopenije: P = 0,030



Slika 6. Razlike u učestalosti karijesa s obzirom na prisutnost sarkopenije: P = 0,031.

Tablica 14 i 15 prikazuju razlike u učestalostima ispitivanih kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za oralno zdravlje s obzirom na prisutnost sarkopenije. Jedine značajne razlike zabilježene su kod učestalosti karijesa zuba koji je bio značajno češći u skupini koja nije imala sarkopeniju (P = 0,031; Slika 6).

Tablica 14. Razlike u učestalostima ispitivanih kliničkih kategorijskih varijabli s obzirom na prisutnost sarkopenije: Fisherov egzaktni test.

		Sarkopenija				**P**
		Ne N = 72		**Da N = 28**		
		N	**%**	**N**	**%**	
Zadah po amonijaku	Ne	65	90,3 %	27	96,4 %	0,436
	Da	7	9,7 %	1	3,6 %	
Suhoća usta	Ne	47	65,3 %	15	53,6 %	0,279
	Da	25	34,7 %	13	46,4 %	
Hiposalivacija	Ne	59	81,9 %	25	89,3 %	0,546
	Da	13	18,1 %	3	10,7 %	
Pečenje sluznice usta	Ne	71	98,6 %	26	92,9 %	0,189
	Da	1	1,4 %	2	7,1 %	
Bolna osjetljivost sluznice	Ne	66	91,7 %	28	100,0 %	0,181
	Da	6	8,3 %	0	0,0 %	
Metalni okus	Ne	69	95,8 %	27	96,4 %	1,000
	Da	3	4,2 %	1	3,6 %	
Blijeda sluznica	Ne	68	94,4 %	27	96,4 %	1,000
	Da	4	5,6 %	1	3,6 %	
Hematomi sluznice	Ne	70	97,2 %	28	100,0 %	1,000
	Da	2	2,8 %	0	0,0 %	
Petehije, ekhimoze	Ne	54	75,0 %	22	78,6 %	0,799
	Da	18	25,0 %	6	21,4 %	
Krvarenje iz gingive	Ne	63	87,5 %	25	89,3 %	1,000
	Da	9	12,5 %	3	10,7 %	
Generalizirani eritem	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Parcijalni eritem sluznice	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0%	0	0,0 %	
Erozije sluznice	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Ulceracije	Ne	70	97,2 %	28	100,0 %	1,000
	Da	2	2,8 %	0	0,0 %	

Tablica 15. Razlike u učestalostima ispitivanih kliničkih kategorijskih varijabli s obzirom na prisutnost sarkopenije: Fisherov egzaktni test (nastavak Tablice 14).

		Sarkopenija				P
		Ne N = 72		Da N = 28		
		N	%	N	%	
Pseudomembrane	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Gingivitis	Ne	66	91,7 %	27	96,4 %	0,670
	Da	6	8,3 %	1	3,6 %	
Parodontitis	Ne	49	68,1 %	22	78,6 %	0,337
	Da	23	31,9 %	6	21,4 %	
Glossitis (eksfolijativni)	Ne	70	97,2 %	26	92,9 %	0,312
	Da	2	2,8 %	2	7,1 %	
Kandidoza	Ne	38	52,8 %	13	46,4 %	0,658
	Da	34	47,2 %	15	53,6 %	
Hiperkeratoza	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Lichenoidne promjene	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Povećanje žlijezda slinovnica	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Povećano stvaranje zubnog kamenca	Ne	32	44,4 %	17	60,7 %	0,183
	Da	40	55,6 %	11	39,3 %	
Karijes zuba	Ne	52	72,2 %	26	92,9 %	0,031
	Da	20	27,8 %	2	7,1 %	
Hipoplazija cakline	Ne	71	98,6 %	28	100,0 %	1,000
	Da	1	1,4 %	0	0,0 %	
Erozije zubne cakline	Ne	70	97,2 %	27	96,4 %	1,000
	Da	2	2,8 %	1	3,6 %	
Otežano cijeljenje rana	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	
Produljeno krvarenje	Ne	72	100,0 %	28	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	

Razlike u antropometrijskim parametrima s obzirom na prisutnost sarkopenije prikazane su u Tablici 16. Očekivano, skupina s prisutnom sarkopenijom bila je značajno starija ($P < 0,001$) te je imala značajno veće vrijednosti ukupne tjelesne masti ($P = 0,047$), veći IMAT izražen u postocima ($P < 0,001$), niži wSMI ($P = 0,001$), niži hSMI ($P = 0,008$), niži udio poprečno-prugaste muskulature ($P = 0,003$), kao i slabiji stisak dominantne i nedominantne šake ($P < 0,001$).

Tablica 16. Razlike u antropometrijskim parametrima s obzirom na prisutnost sarkopenije: Mann-Whitney U test.

Sarkopenija		**Min**	**Max**	**Centile**			**P**
				25.	**Medijan**	**75.**	
Dob (godine)	Ne	21,00	93,00	52,25	66,00	72,00	< 0,001
	Da	52,00	91,00	69,25	78,50	81,00	
ITM (kg/m^2)	Ne	17,90	72,00	22,67	25,88	31,21	0,902
	Da	16,80	35,09	23,68	26,43	30,85	
FFM %	Ne	45,00	81,00	60,00	68,00	71,75	0,069
	Da	53,00	79,00	59,25	63,00	67,75	
FM %	Ne	19,00	55,00	28,00	32,00	39,75	0,047
	Da	21,00	47,00	32,25	37,00	40,75	
IMAT %	Ne	1,20	3,50	2,10	2,40	2,70	< 0,001
	Da	2,30	3,20	2,50	2,75	2,90	
wSMI %	Ne	11,00	31,00	19,00	23,50	26,75	0,001
	Da	13,00	26,00	16,00	20,00	22,75	
hSMI kg/m^2	Ne	2,50	10,50	5,10	6,30	7,10	0,008
	Da	3,00	8,10	4,23	5,30	6,25	
Skeletal Muscle %	Ne	18,20	45,50	30,78	35,90	38,85	0,003
	Da	19,40	39,30	25,83	30,95	35,08	
Snaga stiska dominantne šake	Ne	12,00	48,00	23,00	28,00	34,45	< 0,001
	Da	6,00	26,00	12,38	17,45	21,83	
Snaga stiska nedominantne šake	Ne	0,00	47,60	17,70	24,30	30,00	< 0,001
	Da	4,00	26,00	12,00	15,60	17,60	

- *ITM = indeks tjelesne mase, FFM = masa tijela bez masti (eng. Fat Free Mass), FM= tjelesna mast (eng. Fat Mass), IMAT = intramuskularno masno tkivo*

- *(eng. Intramuscular Adipose Tissue), wSMI = skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne mase (kg) (eng. Skeletal muscle mass expressed as % of total body weight (kg)), hSMI = skeletna mišićna masa izražena kao % ukupne tjelesne visine(cm) (eng. Skeletal muscle mass expressed as % of total body height (cm))*

Razlike laboratorijskih i kliničkih varijabli vezanih za oralno zdravlje s obzirom na prisutnost sarkopenije prikazane su u Tablici 17. Koncentracija albumina bila je značajno niža u ispitanika sa sarkopenijom (P = 0,002), dok je razina CRP-a bila značajno veća (P = 0,035), ali i dalje u klinički referentnim rasponima koji ne upućuju na akutni upalni proces (> 5 mmol/L). ALST bio je značajno negativniji u skupini sa sarkopenijom (P = 0,003). Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima *OHIP-14* kao ni u Charlsonovom indeksu, dok su kod SarQoL razlike bile značajne u domenama D1 (P = 0,003), D2 (P = 0,002), D3 (P = 0,042), D4 (P < 0,001), D5 (P < 0,001) te D7 (P < 0,001), u kojima su u pravilu niže vrijednosti bile u skupini sa sarkopenijom. Ukupni *SarQoL* zbroj bio je značajno niži u skupini sa sarkopenijom: 43,63 (30,10 - 60,56) naprema 62,78 (49,83 - 74,24); P < 0,001 (Slika 7).

Tablica 17. Razlike laboratorijskih i kliničkih varijabli s obzirom na prisutnost sarkopenije

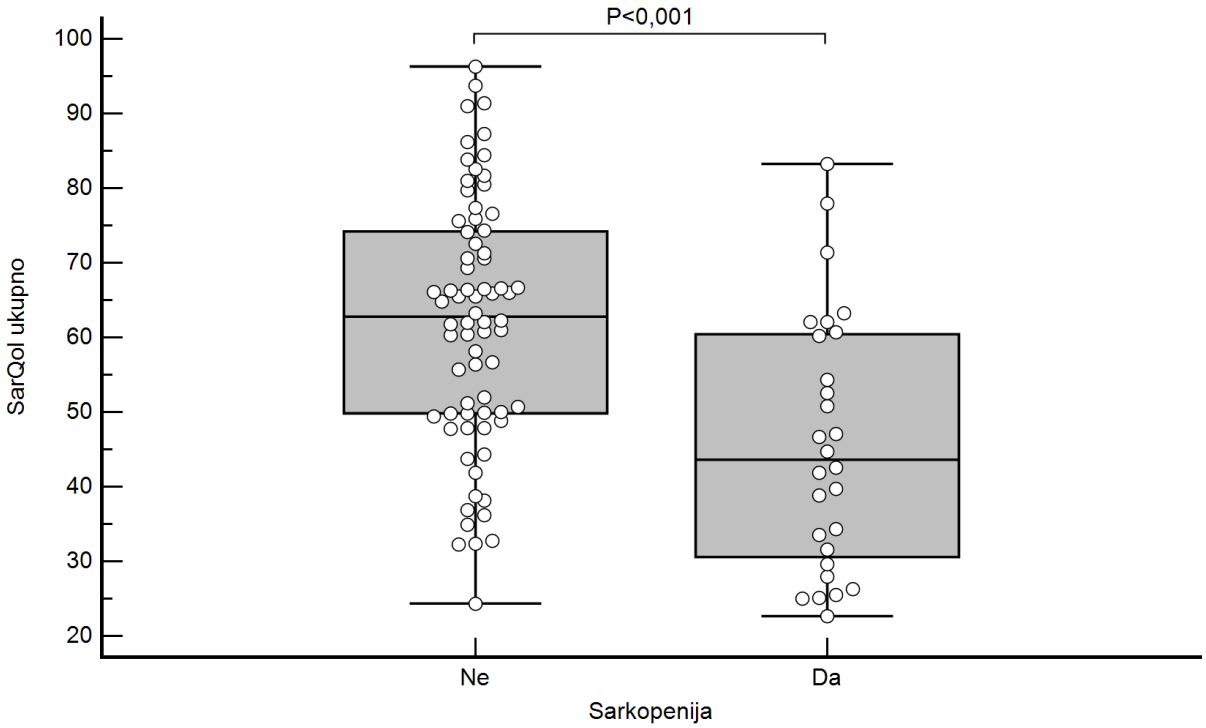
Mann-Whitney U test.

Sarkopenija		Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
Albumini (g/L)	Ne	10,90	46,80	38,08	40,15	43,10	0,002
	Da	29,30	43,40	35,10	37,50	40,30	
CRP	Ne	0,30	86,50	1,18	2,70	7,40	0,035
	Da	0,60	57,00	1,93	3,45	27,85	
ALST(kg)	Ne	5,80	30,60	12,75	17,00	19,58	0,003
	Da	7,00	19,90	10,53	13,30	16,15	
Trajanje dijalize (mjeseci)	Ne	6,00	208,00	20,00	39,00	71,00	0,072
	Da	9,00	460,00	32,00	61,00	94,75	
CHARLSON INDEKS	Ne	2,00	14,00	4,00	6,00	8,00	0,110
	Da	3,00	11,00	6,00	6,00	9,00	
OHIP-14	Ne	0,00	29,00	3,25	12,00	16,75	0,214
	Da	2,00	33,00	7,00	13,50	21,00	
SarQol D1	Ne	27,77	99,97	49,43	64,42	76,63	0,003
	Da	27,77	85,53	34,43	49,99	61,93	
SarQol D2	Ne	13,89	100,00	41,67	58,33	69,44	0,002
	Da	13,89	97,22	25,70	43,06	57,64	
SarQol D3	Ne	29,17	100,00	41,67	54,17	66,67	0,042
	Da	29,17	79,17	41,67	50,00	57,29	
SarQol D4	Ne	32,69	100,00	57,69	73,08	86,78	< 0,001
	Da	13,46	94,64	31,73	44,23	64,08	
SarQol D5	Ne	11,67	100,00	38,34	58,63	73,33	< 0,001
	Da	0,00	75,00	19,11	41,67	55,42	
SarQol D6	Ne	0,00	83,12	33,25	33,25	33,25	0,070
	Da	0,00	66,50	16,62	33,25	33,25	
SarQol D7	Ne	62,50	100,00	87,50	87,50	100,00	< 0,001
	Da	62,50	100,00	62,50	75,00	87,50	
SarQol ukupno	Ne	24,35	96,30	49,83	62,78	74,24	< 0,001
	Da	22,65	83,24	30,10	43,63	60,56	

Od svih značajnih razlika, odnosno koeficijenata korelacije *SarQoL* domena u odnosu na nalaz sarkopenije, najjače su negativno povezani (negativno koreliraju) D7 (Tau_b = -0,358; P < 0,001) te D4 (Tau_b = -0,347, P < 0,001), što upućuje na to da su niže vrijednosti tih domena povezane sa sarkopenijom (Tablica 18). Jedina domena koja značajno ne korelira je D6 (kao i u Tablici 17).

Tablica 18. Korelacijski koeficijenti pojedinih domena *SarQoL* upitnika s dijagnozom sarkopenije.

		Sarkopenija
SarQoL D1 (fizičko i mentalno zdravlje)	Korelacijski koeficijent	-0,252
	P	0,003
SarQoL D2 (kretanje)	Korelacijski koeficijent	-0,263
	P	0,002
SarQoL D3 (sastav tijela)	Korelacijski koeficijent	-0,174
	P	0,042
SarQoL D4 (funkcionalnost)	Korelacijski koeficijent	-0,347
	P	< 0,001
SarQoL D5 (aktivnosti svakodnevnog života)	Korelacijski koeficijent	-0,290
	P	< 0,001
SarQoL D6 (slobodne aktivnosti)	Korelacijski koeficijent	-0,169
	P	0,070
SarQoL D7 (strahovi)	Korelacijski koeficijent	-0,358
	P	< 0,001



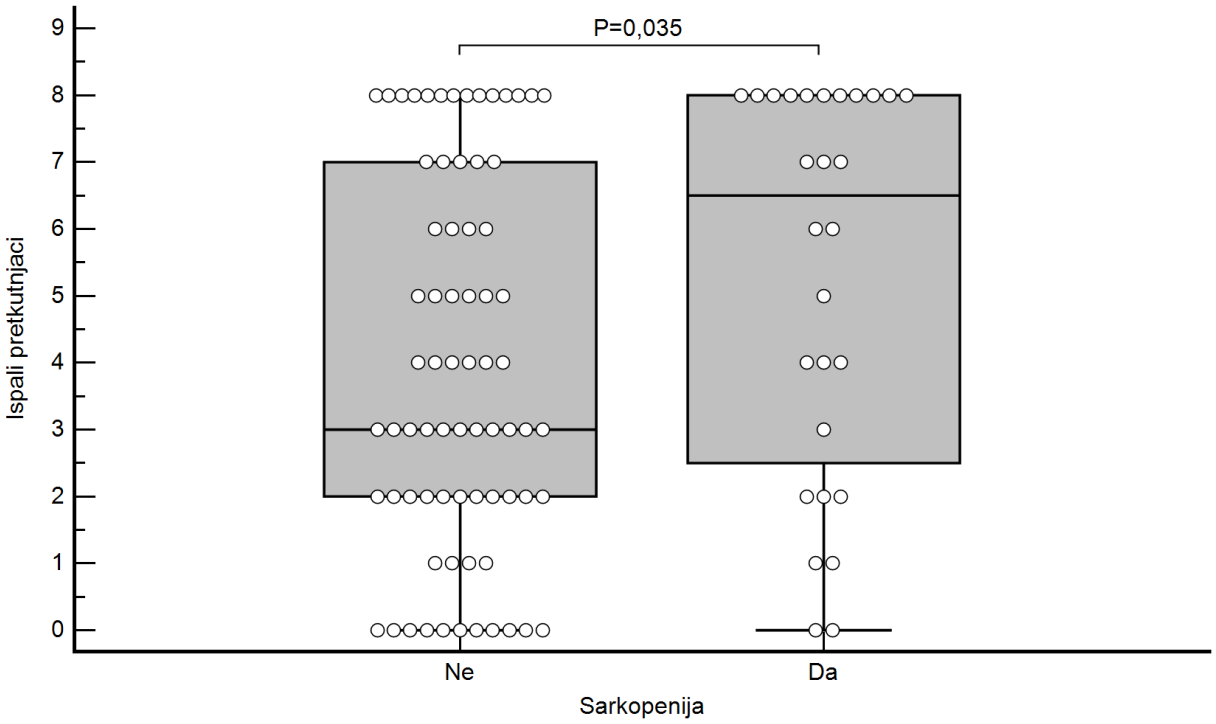
Slika 7. Razlika u ukupnoj vrijednosti *SarQoL* s obzirom na prisutnost sarkopenije.

Razlike u broju ispalih zubi s obzirom na prisutnost sarkopenije prikazane su u Tablici 19. Ispitanici sa sarkopenijom imali su značajno veći broj ispalih pretkutnjaka (P = 0,035; Slika 8), kao i ukupan broj ispalih zubi (P = 0,049; Slika 9).

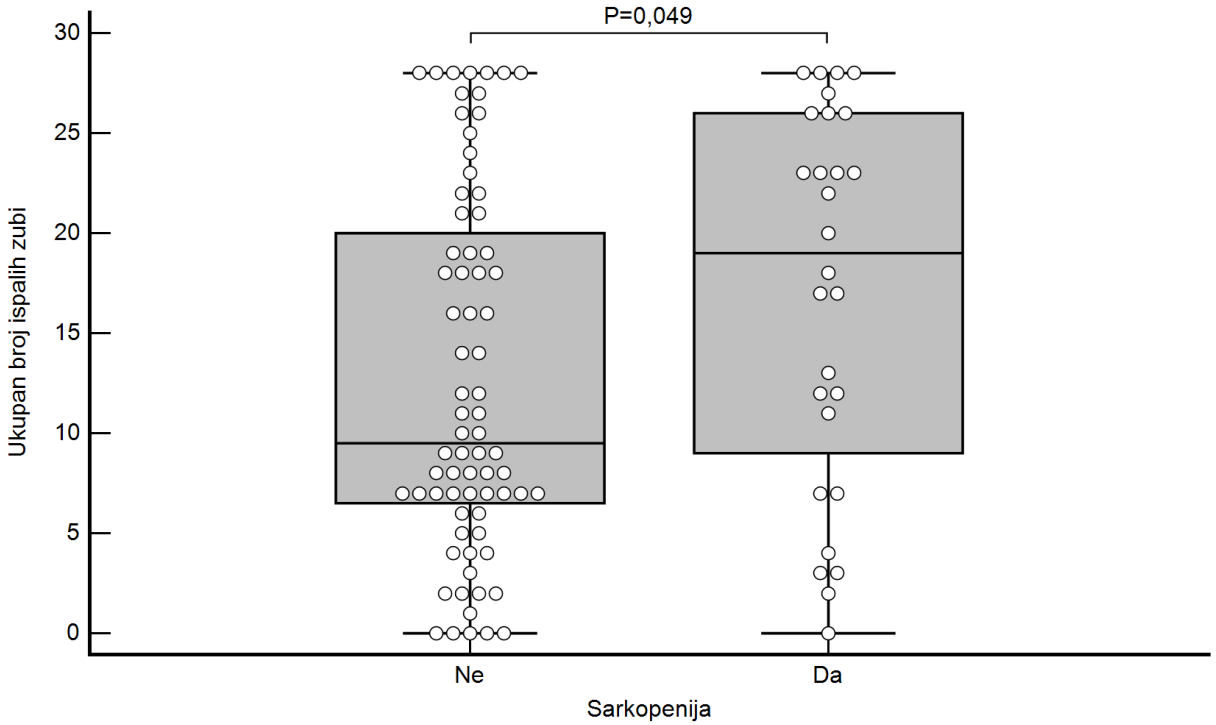
Tablica 19. Razlike u broju ispalih zubi s obzirom na prisutnost sarkopenije:

Mann-Whitney U test.

Sarkopenija		**Min**	**Max**	**Centile**			**P**
				25.	**Medijan**	**75.**	
Ispali sjekutići	Ne	0,00	8,00	0,00	1,00	4,75	0,063
	Da	0,00	8,00	0,25	4,00	8,00	
Ispali očnjaci	Ne	0,00	4,00	0,00	0,00	2,00	0,117
	Da	0,00	4,00	0,00	1,50	3,00	
Ispali pretku-tnjaci	Ne	0,00	8,00	2,00	3,00	7,00	0,035
	Da	0,00	8,00	2,25	6,50	8,00	
Ispali kutnjaci	Ne	0,00	8,00	4,00	6,00	8,00	0,061
	Da	0,00	8,00	5,00	7,50	8,00	
Ukupan broj ispalih zubi	Ne	0,00	28,00	6,25	9,50	20,50	0,049
	Da	0,00	28,00	8,00	19,00	26,00	



Slika 8. Razlike u broju ispalih pretkutnjaka s obzirom na prisutnost sarkopenije.



Slika 9. Razlike u ukupnom broju ispalih zubi s obzirom na prisutnost sarkopenije.

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju potvrdili smo da je od ukupnog broja ispitanika (N = 100) sarkopeniju imalo njih 28,0 % (Tablica 6), dok se u drugim istraživanjima pokazalo da je udio bolesnika sa završnim stadijem KBB-a i sarkopenijom oko 37 % u muškaraca te 29 % u žena (76). Metaanaliza o prevalenciji sarkopenije u svijetu provedena 2017. godine istaknula je da je prevalencija sarkopenije u zdravih starijih ljudi oko 10 % u muškaraca te oko 10 % u žena (21). Većina ispitanika u našem istraživanju bila je muškog spola (61,0 %) (Tablica 6).

Loša oralna higijena zabilježena je kod čak 39,0 % ispitanika, a 46,0 % svih ispitanika posljednji je put posjetilo stomatologa prije više godina (Tablica 6). Zanimljivo je istaknuti da je 64,3 % bolesnika s potvrđenom sarkopenijom zadnji put bilo kod stomatologa prije više godina, dok je u onih bez sarkopenije udio iznosio 38,9 % (Slika 5). Razlog rijetkim posjetima stomatologu u bolesnika sa sarkopenijom mogla bi biti loša pokretljivost i fizička funkcionalna sposobnost, uz učestalu pojavu depresije u bolesnika na HD-u (109), zbog čega moguće često odustanu od odlaska stomatologu. Medijan ukupnog broja ispalih zubi kod svih ispitanika iznosio je 12,0 (7,0 - 23,0) zubi, a potvrđena je i pozitivna korelacija ukupnog broja ispalih zubi i ispalih pretkutnjaka sa sarkopenijom (Tablica 19, Slika 8 i 9). Navedeno se može objasniti na dva načina. Jedan je lošija sposobnost žvakanja, formiranja bolusa te gutanja (110), poglavito mesa, s obzirom na parcijalnu ili totalnu bezubost, što u konačnici rezultira smanjenim proteinskim unosom koji pogoduje razvoju sarkopenije. No, važan je i podatak da su u najvećem broju slučajeva ispadali pretkutnjaci i kutnjaci koji imaju glavnu funkciju u žvakanju krutih tvari. Druga mogućnost povezivanja sarkopenije i ispalih zubi je činjenica da zbog loše oralne higijene te stanja uremije dolazi do kronične upale u parodontu, što pogoduje razvoju parodontitisa, pri čemu kasnije dolazi do gubitka zubi, a kronična upala iz usne šupljine širi se sistemski te bi mogla pridonositi pogoršanju sarkopenije. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću imaju visoku prevalenciju parodontne bolesti, s vodećim gingivitisom i parodontitisom, što je povezano s napredovanjem KBB-a putem kronične upale (86, 97).

Kaizu i suradnici potvrdili su da u bolesnika na HD-u postoji negativna korelacija između povišenih upalnih parametara (IL-6, CRP) te mišićne mase, koja je mjerena poprečnim presjekom bedra na CT-u (83). U našem je istraživanju CRP bio značajno povišen u ispitanika sa sarkopenijom (P = 0,035) (Tablica 17), za razliku od onih bez sarkopenije (3,45 vs. 2,70), a navedena povišena vrijednost CRP-a mogla bi upućivati na prisutnost kronične upale.

Od laboratorijskih parametara analizirana je i razina albumina u krvi, koja je bila snižena u svih ispitanika (P = 0,002). Međutim, u bolesnika sa sarkopenijom vrijednosti su bile niže nego u bolesnika bez sarkopenije (37,50 vs. 40,15 g/L) (Tablica 17). Dakle, navedeni ispitanici sa sarkopenijom su uz hipoalbuminemiju imali i lošije oralno zdravlje uz ukupno veći broj ispalih zubi, iz čega proizlazi potencijalna nemogućnost dovoljnog unosa proteina putem hrane, što rezultira hipoalbuminemijom, a dugoročno sarkopenijom. Chen i suradnici su tako potvrdili povezanost teškog parodontitisa sa hipoalbuminemijom u 253 bolesnika na hemodijalizi (97). Poznato je da se razina albumina smanjuje kod upalnih bolesti uslijed blokiranja proupalnih citokina u proizvodnji jetrenog albumina (111). S druge strane, Cholewa i suradnici nisu pronašli razliku u razini albumina između dentatnih i edentuoznih bolesnika na HD-u ili pacijenata sa zdravim parodontom ili gingivitisom i onih s parodontitisom (94).

Primijećeno je da u bolesnika s KBB-om često dolazi do pojave raznih oralnih znakova i simptoma, kao što su na primjer kserostomija, zadah po amonijaku, metalni okus u ustima, oštećenja mukozne sluznice, malignomi oralne sluznice te oralne infekcije poput kandidoze (112). U našem istraživanju 51 % ispitanika imalo je povećano stvaranje kamenca, 49 % kandidozu usne šupljine, 38 % parodontitis, uz čak 24 % petehija po sluznici te 22 % karijesa zuba (Slika 4, Tablica 8). 8 % ispitanika imalo je zadah po amonijaku, a 4 % metalni okus u ustima (Slika 4, Tablica 7). Povećano stvaranje zubnog kamenca u 51 % ispitanika poklapa se s dosadašnjim istraživanjima koja potvrđuju učestalije stvaranje kamenca, najvjerojatnije uslijed promjena u sastavu sline zbog poremećenog metabolizma kalcija i fosfora te povišene razine ureje u slini koja povisuje pH sline, čime dolazi do većeg rizika za razvoj zubnog kamenca (113). Zadah po amonijaku nastaje uslijed loše oralne higijene, povišenih koncentracija ureje u slini te nakon njezine pretvorbe u amonijak (114), dok povišenom razinom fosfata te promjenama u pH vrijednosti sline dolazi do metalnog okusa u ustima bolesnika (115).

Suhoću usta imalo je 38 % ispitanika, a mogući uzroci tome su restrikcija unosa tekućine u bolesnika s KBB-om, hiposalivacija (115) te disanje na usta i korištenje određenih antihipertenzivnih lijekova. Kserostomija je stoga predisponirajući faktor za razvoj kandidoze, bakterijskih infekcija, karijesa i bolesti parodonta zbog gubitka protektivnog učinka sline (115). Osim kserostomije, rizični faktori za razvoj kandidoze su loša oralna higijena, šećerna bolest, godine, totalna proteza te hiposalivacija (116).

Čak 49 % naših ispitanika imalo je kandidozu, što je vrlo visok postotak, a podudara se s istraživanjem koje je proveo Yeter 2019. godine (117). U tom je istraživanju potvrđena kandidoza u 53 % bolesnika na hemodijalizi, uz što su povišeni bili i hsCRP te IL-6, dok je HDL bio značajno snižen.

Navedeno upućuje na važnu ulogu oralne kandidoze u kroničnoj upali te razvoju aterosklerotske bolesti krvnih žila (117). S obzirom na to da i kandidoza potiče sistemsku upalu, a u podlozi sarkopenije je kronična upala, kandidoza bi isto tako mogla biti potencijalni faktor za pogoršanje stanja sarkopenije u bolesnika na HD-u.

Od svih ispitivanih znakova i simptoma oralnog zdravlja, značajne razlike zabilježene su jedino kod učestalosti pojave karijesa zuba koji je bio značajno češći u skupini koja nije imala sarkopeniju (P = 0,031; Tablica 15, Slika 6). Dakle, samo 7 % bolesnika sa sarkopenijom imalo je potvrđeni karijes, jednostavno moguće zbog manjeg ukupnog broja zubi u bolesnika sa sarkopenijom. Drugi razlog manje pojavnosti karijesa u bolesnika na HD-u koji imaju sarkopeniju mogao bi biti dulje trajanje dijalize bolesnika sa sarkopenijom - 61 vs. 39 mjeseci (Tablica 12), zbog čega su ti bolesnici dulje izloženi stanju uremije, a time ureja u slini ostvaruje jači antimikrobni učinak, zbog čega navedeni bolesnici imaju manje karijesa.

U bolesnika sa sarkopenijom u našem istraživanju nije potvrđena pozitivna korelacija sa ozubljenošću i prisutnošću stomatoloških nadomjestaka, moguće zbog potrebe za većim brojem ispitanika. Međutim, potrebno je istaknuti da je u bolesnika sa sarkopenijom totalna bezubost bila prisutna u 17,9 % za razliku od 9,7 % u bolesnika koji nisu imali sarkopeniju, tj. od ukupnog broja ispitanika njih 12 % je imalo totalnu bezubost (Tablica 6). Štoviše, u 21 % bolesnika sa sarkopenijom bila je prisutna totalna proteza u kombinaciji s parcijalnom protezom, dok je to bio slučaj u samo 9,7 % bolesnika bez sarkopenije (Tablica 13).

U sistemnom pregledu koji je uključivao 11340 ispitanika sa zadnjim stadijem KBB-a, Ruospo i suradnici iznijeli su rezultate u kojima je 20 % ispitanika na dijalizi imalo totalnu bezubost (99), dok je u našem slučaju to iznosilo 12 %. Suhoća usta u navedenom istraživanju bila je zastupljen simptom od 48 %, dok je u našem istraživanju postotak bio sličan, 38 %. Ruospo naglašava opasnost kombinacije oralnih bolesti, kronične upale i posljedične malnutricije, što dovodi do potencijalnog rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i veće stope mortaliteta u bolesnika sa završnim stadijem KBB-a (99).

Komorbiditeti svih ispitanika bili su približno jednaki, što potvrđuje medijan Charlsonovog indeksa komorbiditeta koji je u bolesnika sa sarkopenijom, kao i u onih bez sarkopenije iznosio 6 bodova.

U našem istraživanju sastav tijela analiziran je dvofrekventnim uređajem za bioimpedanciju kojim se dobiva dio parametara za potvrdu dijagnoze sarkopenije (ALST ili hSMI). No, uređaj mjeri i druge parametre sastava tijela koji mogu neizravno biti povezani sa sarkopenijom, kao npr. intramuskularno masno tkivo (IMAT), masu masnog tkiva (FM), masu tijela bez masti (FFM), skeletne mišiće izražene kao % ukupne tjelesne mase (wSMI) te skeletne mišiće izražene kao % ukupne tjelesne visine (hSMI). Skoro svi od navedenih parametara u ovom su istraživanju korelirali sa sarkopenijom (Tablica 16), što istovremeno dodatno potvrđuje ispravnost dijagnostičkih parametara za postavljanje dijagnoze sarkopenije prema *EWGSOP2* (4). Važan prediktor atrofije mišića, a kasnije razvoja sarkopenije je IMAT, koji se definira kao nakupljanje ektopičnog masnog tkiva između mišićnih skupina ispod mišićne fascije i intramuskularnog masnog tkiva, što je vidljivo na slikama magnetske rezonancije (MR) (118). Uređaj BIA-ACC kojim smo mjerili bioimpedanciju ima mogućnost mjerenja i IMAT-a, što je puno praktičnije i ekonomičnije od korištenja MR-a.

U naših ispitanika potvrdili smo značajnu korelaciju IMAT-a sa sarkopenijom (Tablica 16), no potrebno je naglasiti važnost IMAT-a kao mogućeg prediktora sarkopenije, s obzirom na to da sarkopeniji prethodi infiltracija mišića masnim tkivom. Stoga bi buduća istraživanja trebala istražiti njegovu ulogu u tom smislu, s ciljem preveniranja sarkopenije.

S obzirom na to da je snaga stiska šake dominantne ruke jedan od dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze sarkopenije (muškarci < 27 kg, žene < 16 kg) (4), u našem istraživanju potvrdili smo značajnu povezanost snage stiska dominantne ruke i sarkopenije, a snaga stiska nedominantne ruke bila je znatno snižena. Heimbürger i suradnici u svom istraživanju vezanom uz određivanje markera za uhranjenost bolesnika potvrdili su da bi snaga stiska šake mogla biti pouzdan i ekonomičan način za određivanje i praćenje statusa uhranjenosti bolesnika s KBB-om, s obzirom na to da značajno negativno korelira s bolesnicima koji imaju malnutriciju te s masom tijela bez masti (eng. *Lean body mass*) (119).

Važan aspekt ovog istraživanja subjektivni je osvrt bolesnika na hemodijalizi na njihovo oralno zdravlje te sarkopeniju. Upitnik vezan uz oralno zdravlje je *OHIP-14*, koji sa svojih 14 pitanja pokriva 7 različitih domena iz svakodnevnog života (105).

Medijan ukupnog zbroja bodova u svih ispitanika bio je 12 (4 - 17,75) (Tablica 12), dok je medijan u bolesnika sa sarkopenijom iznosio 13,50, za razliku od bolesnika bez sarkopenije gdje je iznosio 12,0 (Tablica 17).

Ukupan rezultat upitnika *OHIP-14* nije postigao značajnu korelaciju sa sarkopenijom, a medijan ukupnog zbroja bodova u svih bolesnika (N = 100) iznosio je 12. Takvi rezultati upućuju na to da bolesnici na hemodijalizi smatraju svoje oralno zdravlje zadovoljavajućim, s obzirom na to da maksimalan zbroj iznosi 56 bodova, a veći rezultat ukazuje na lošije oralno zdravlje.

Navedeno subjektivno mišljenje ispitanika o vlastitom oralnom zdravlju ne poklapa se s kliničkim nalazom, koji je potvrdio da je loše oralno zdravlje prisutno u čak 39 % ispitanika, uz parcijalnu bezubost u 80 % slučajeva. Schmalz i suradnici su 2016. godine također potvrdili da klinički status zubala ne korelira sa subjektivnim mišljenjem o oralnom zdravlju u bolesnika na hemodijalizi ili nakon transplantacije bubrega (120). Razlog tome teško je odrediti, no moglo bi se pretpostaviti da su se bolesnici s vremenom navikli na loše oralno zdravlje s obzirom na to da takvo stanje polako napreduje, a sukladno tome prilagodili su i prehranu. S druge strane, budući da se radi o bolesnicima s teškim i kroničnim dijagnozama, moguće je da se zato ne opterećuju oralnim zdravljem, tj. ne smatraju ga toliko ugrožavajućim za opće zdravlje.

Za razliku od nerealno dobrog mišljenja o vlastitom oralnom zdravlju, bolesnici na hemodijalizi u našem istraživanju imali su realnije mišljenje o svojoj kvaliteti života s obzirom na sarkopeniju. Medijan ukupnog rezultata upitnika *SarQoL* od svih ispitanika iznosio je 60,37 (43,87 - 70,61) (Tablica 12), a s obzirom na to da od maksimalnih 100 bodova niži rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu života, može se zaključiti da su bolesnici na hemodijalizi svjesni svojih problema i ograničenja koje im uzrokuje sarkopenija. Štoviše, *SarQoL* je značajno negativno korelirao sa sarkopenijom naših bolesnika, što potvrđuje preciznost korištenog upitnika. Dakle, medijan ukupnog rezultata u bolesnika sa sarkopenijom bio je znatno niži i iznosio je 43,63 (30,10 - 60,56) naspram 62,78 (49,83 - 74,24) u bolesnika koji nisu imali sarkopeniju (Tablica 17). Sve domene *SarQoL* upitnika (fizičko i mentalno zdravlje - D1, kretanje - D2, sastav tijela - D3, funkcionalnost - D4, aktivnosti svakodnevnog života - D5, strahovi - D7) osim domene D6 (slobodne aktivnosti) dostigle su značajnu negativnu povezanost sa sarkopenijom (Tablica 17 i 18).

Kao i u našem istraživanju, Beaudart i suradnici u istraživanju na 296 ispitanika potvrdili su značajnu povezanost *SarQoL* upitnika s bolesnicima koji imaju sarkopeniju, što dodatno pokazuje da je upitnik valjan i pouzdan te se stoga može preporučiti u kliničke i istraživačke svrhe. Međutim, njegovu osjetljivost na promjene treba procijeniti u budućim longitudinalnim studijama (106).

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Prvo je relativno malen broj ispitanika koji je bio ograničen uključnim i isključnim kriterijima te voljom bolesnika da sudjeluju u istraživanju. Drugo je ograničenje manjak kontrolne skupine.

Nasuprot tome, pozitivna strana ovog istraživanja njegova je originalnost u uspostavljanju nove povezanosti između oralnog statusa i sarkopenije u populaciji bolesnika na hemodijalizi, koji su vrlo specifična i osjetljiva skupina bolesnika. Važno je naglasiti da je u ovom istraživanju korišten multifrekventni uređaj za bioelektričnu impedanciju koji detaljno mjeri sastav tijela, uključujući i intramuskularno masno tkivo (IMAT), koje se do sada najčešće procjenjivalo putem CT-a ili MR-a. Time je način mjerenja sastava tijela u ovom istraživanju etički prihvatljiviji i ekonomičniji.
Velika je prednost to što su bila uključena dva dijalizna centra, no buduća bi istraživanja trebala uključiti više centara. Štoviše, svi dijalizni centri grada Zagreba mogli bi većim brojem ispitanika pridonijeti preciznijem istraživanju.

6 . ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem potvrdili smo povezanost lošeg oralnog zdravlja, točnije ukupnog broja ispalih zubi i ukupnog broja ispalih pretkutnjaka te nedovoljno česte kontrole stomatologa u sarkopeničnih bolesnika na hemodijalizi, čime smo prvi puta, koliko nam je poznato, povezali navedene varijable u populaciji bolesnika na hemodijalizi. Navedeno je potvrđeno i subjektivnim mišljenjem bolesnika, gdje se pokazalo da su bolesnici sa sarkopenijom jako ograničeni u čak 6 domena koje se odnose na fizičko i mentalno zdravlje, kretanje, sastav tijela, funkcionalnost, aktivnosti svakodnevnog života te na određene strahove.

S druge strane, važno je istaknuti kako su bolesnici na HD-u bili poprilično zadovoljni svojim oralnim zdravljem, što je bilo u koliziji s kliničkim statusom. Zbog toga treba naglasiti važnost redovitih i preventivnih kontrola stomatologa u toj populaciji bolesnika s ciljem sprječavanja lošeg oralnog zdravlja, a time i prevencije napredovanja sarkopenije.

Isto tako, primijećena je i značajna pozitivna korelacija CRP-a te albumina u krvi bolesnika sa sarkopenijom, što bi moglo upućivati na potencijalnu povezanost s lošim oralnim zdravljem, s obzirom na to da albumini služe za određivanje uhranjenosti bolesnika, a CRP za praćenje akutne ili kronične upale u organizmu koja bi mogla biti potaknuta lošim oralnim zdravljem.

7. LITERATURA

1. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998;147(8):755–63. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
2. Mayhew AJ, Raina P. Sarcopenia: New definitions, same limitations. Age Ageing. 2019;48(5):613–4. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835b5880.
3. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(5):512–4. DOI: 10.1002/jcsm.12147
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
5. Frontera WR, Rodriguez Zayas A, Rodriguez N. Aging of Human Muscle: Understanding Sarcopenia at the Single Muscle Cell Level. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(1):201–7. DOI: :10.1016/j.pmr.2011.11.012
6. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, Van Loon LJC. Satellite cells in human skeletal muscle; From birth to old age. Age (Omaha). 2014;36(2):545–57. DOI: 10.1007/s11357-013-9583-2
7. Picca A, Calvani R, Bossola M, Allocca E, Menghi A, Pesce V, Lezza AMS, Bernabei R,Landi F, Marzetti E. Update on mitochondria and muscle aging: All wrong roads lead to sarcopenia. Biol Chem. 2018;399(5):421–36. DOI: 10.1515/hsz-2017-0331
8. Manini TM, Hong SL, Clark BC. Aging and muscle: a neuron's perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(1):1–7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835b5880
9. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, Dickinson JM, Gundermann DM, Timmerman KL, Walker DK, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. Skelet Muscle. 2011;1(1):1–11. DOI: 10.1186/2044-5040-1-11
10. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: A narrative review. Front Med. 2017;4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00167
11. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiaffino S, Lecker SH, Goldberg AL. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. 2004;117(3):399–412. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00400-3

12. Giresi PG, Stevenson EJ, Theilhaber J, Koncarevic A, Parkington J, Fielding RA, Kandarian SC. Identification of a molecular signature of sarcopenia. Physiol Genomics. 2005;21:253–63. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00249.2004
13. Pedersen BK. Muscles and their myokines. J Exp Biol. 2011;214(2):337–46. DOI: 10.1242/jeb.048074
14. McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(23):12457–61. DOI: 10.1073/pnas.94.23.12457
15. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. J Appl Physiol. 2003;95(5):1851–60. DOI: 10.1152/japplphysiol.00246.2003
16. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, Biver E, Boonen S, Brandi ML, Chines A, Cooper C, Epstein S, Fielding RA, Goodpaster B, Kanis JA, Kaufman JM, Laslop A, Malafarina V, Manas LR, Mitlak BH, Oreffo RO, Petermans J, Reid K, Rolland Y,Sayer AA, Tsouderos Y, Visser M, Bruyere O. Quality of life in sarcopenia and frailty. Calcif Tissue Int. 2013;93(2):101–20. DOI: 10.1007/s00223-013-9758-y
17. Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. Scand J Med Sci Sport. 2003;13(1):3–8. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2003.00298.x
18. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association between sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Dir. 2016;17(12):1164.e7-1164.e15. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.013
19. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Is sarcopenia associated with depression? A systematic review and meta-analysis of observational studies. Age Ageing. 2017;46(5):738–46. DOI: 10.1093/ageing/afx094
20. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(3):485–500. DOI: 10.1002/jcsm.12411
21. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord. 2017;16(1):1–10. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x

22. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, Di Bari M, Maggio M, Manca GM, Rizzo MR, Rossi AP, Landi F, Volpato S. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: The GLISTEN study. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2017;72(11):1575–81. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x
23. Churilov I, Churilov L, MacIsaac RJ, Ekinci EI. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post acute inpatient rehabilitation. Osteoporos Int. 2018;29(4):805–12. DOI: 10.1007/s00198-018-4381-4
24. Reijnierse EM, Trappenburg MC, Leter MJ, Blauw GJ, Sipilä S, Sillanpää E, Narici MV, Hogrel JY, Butler- Browne G, McPhee JS, Gapeyeva H, Pääsuke M, de van der Schueren MAE, Meskers CGM, Maier AB. The impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in healthy elderly participants and geriatric outpatients. Gerontology. 2015;61(6):491–6. DOI: 10.1159/000377699
25. Katičić D, Grbić P, Papac I. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije: izvještaj za 2017.- 2018. godinu. U: Knjiga sažetaka Online. 9.hrvatski kongres nefrologije, dijalize i transplantacije s međunarodnim sudjelovanjem, Online kongres; 2020 October 22-24; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju; 2020. str.107.
26. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
27. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Tamura MK, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):713–35. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
28. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Kidney Int Suppl. 2003;63(85):105–10. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
29. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Connor AO, , Perumal K, Rahman M, Steigerwalt S, Teal V, Townsend R, Weir M, Wright JT. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD. J Am Phys Ther Assoc. 2011;55(3):441–51. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014

30. Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti Anemia in chronic kidney disease. 2010;46(4):471–81. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
31. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust MH, Shroff R, Thadhani RI, Tonelli MA, Kasiske BL, Wheeler DC, Leonard MB. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: A commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int. 2015;87(3):502–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
32. Khan S, Floris M, Pani A, Rosner MH. Sodium and Volume Disorders in Advanced Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2016;23(4):240–6. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.12.003
33. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, Kazancioglu R, Köttgen A, Nangaku M, Powe NR, White SL, Wheeler DC, Moe O. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. Kidney Int Suppl. 2017;7(2):122–9. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.07.007
34. Evaluation D. Correction: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Ann Intern Med. 2003;139(7):605. DOI: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00029
35. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. Kidney Int Suppl. 2002;61(80):115–20. DOI: 6/j.1523-1755.61.s80.21.x
36. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous renal replacement therapy: who, when, why, and how. Chest [Internet]. 2019;155(3):626–38. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.004
37. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Breyer Lewis JA, Lewis JL, Rocco MV, HEMO study group. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. Kidney Int. 2002;61(1):266–75. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00099.x
38. Van Der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KML. Intradialytic hypotension-new concepts on an old problem. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(11):1746–8. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00099.x
39. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2004;66(3):1212–20. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00812.x
40. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 2012;23(3):533–44. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00812.x

41. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Balk EM, Gordon CE, Earley A, Rofeberg V, Knoll GA. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Transplantation. 2020;104(4):708–14. DOI: 10.1097/TP.0000000000003137

42. Greenberg RK, Chuter TAM, Lawrence-Brown M, Haulon S, Nolte L. Analysis of renal function after aneurysm repair with a device using suprarenal fixation (zenith AAA endovascular graft) in contrast to open surgical repair. J Vasc Surg. 2004;39(6):1219–28. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.02.033

43. Journal A. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2009;9:S1–155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x

44. Dickinson JM, Fry CS, Drummond MJ, Gundermann DM, Walker DK, Glynn EL, Timmerman KL, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. J Nutr. 2011;141(5):856–62. DOI: 10.3945/jn.111.139485

45. Drummond MJ, Fry CS, Glynn EL, Dreyer HC, Dhanani S, Timmerman KL, Volpi E, Rasmussen BB. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. J Physiol. 2009;587(7):1535–46. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.163816

46. Sakuma K, Nakao R, Aoi W, Inashima S, Fujikawa T, Hirata M, Sano M, Yasuhara M. Cyclosporin A treatment upregulates Id1 and Smad3 expression and delays skeletal muscle regeneration. Acta Neuropathol. 2005;110(3):269–80. DOI: 10.1007/s00401-005-1049-x

47. Sakuma K, Yamaguchi A. The functional role of calcineurin in hypertrophy, regeneration, and disorders of skeletal muscle. J Biomed Biotechnol. 2010;2010. DOI: 10.1155/2010/721219

48. Mercier JG, Hokanson JF, Brooks GA. Effects of cyclosporine A on skeletal muscle mitochondrial respiration and endurance time in rats. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(5):1532–6. DOI: 10.1155/2010/721219

49. Miyabara EH, Conte TC, Silva MT, Baptista IL, Bueno C, Fiamoncini J, Lambertucci RH, Serra CS.. Mammalian target of rapamycin complex 1 is involved in differentiation of regenerating myofibers in vivo. Muscle and Nerve. 2010;42(5):778–87. DOI: 10.1155/2010/721219
50. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: Aetiology and implications. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(9):1655–65. DOI: 10.1155/2010/721219
51. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. Am J Kidney Dis. 2005;45(6):978–93. DOI: 10.1155/2010/721219
52. Caso G, Garlick PJ. Control of muscle protein kinetics by acid-base balance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(1):73–6. DOI: 10.1155/2010/721219
53. Wang X, Mitch W. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. 2014;10(9):504–16. DOI: 10.1038/nrneph.2014.112
54. Blachley JD, Crider BP, Johnson JH. Extrarenal potassium adaptation: Role of skeletal muscle. Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol. 1986;251(2 (20/2)). DOI: 10.1152/ajprenal.1986.251.2.f313
55. Mushiyakh Y, Dangaria H, Qavi S, Ali N, Pannone J, Tompkins D. Treatment and pathogenesis of acute hyperkalemia. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2012;1(4):7372. DOI: 10.3402/jchimp.v1i4.7372
56. Song YH, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. J Clin Invest. 2005;115(2):451–8. DOI: 10.3402/jchimp.v1i4.7372
57. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Trevinho-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73(4):391–8. DOI: 10.1038/sj.ki.5002585
58. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. Semin Dial. 2004;17(6):455–65. DOI: 10.1111/j.0894-0959.2004.17606.x
59. Kopple JD, Cianciaruso B, Massry SG. Does parathyroid hormone cause protein wasting? Contrib Nephrol. 1980;20:138–48. DOI: 10.1111/j.0894-0959.2004.17606.x

60. Sherwin RS, Bastl C, Finkelstein FO, Fisher M, Black H, Hendler R, Felig P. Influence of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolic effects of glucagon. J Clin Invest. 1976;57(3):722–31. DOI: 10.1172/JCI108330
61. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. Cleve Clin J Med. 2006;73(3):289–97. DOI: 10.1172/JCI108330
62. Yang W, Zhang Y, Li Y, Wu Z, Zhu D. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3β pathway and is antagonized by insulin-like growth factor. J Biol Chem. 2007;282(6):3799–808. DOI: 10.1074/jbc.M610185200
63. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2008;23(1):41–8. DOI: 10.1007/s00467-007-0527-x
64. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama J V., Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure: Evidence for a postreceptor defect. J Clin Invest. 1996;97(4):1064–75. DOI: 10.1007/s00467-007-0527-x
65. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, Lee ML, Dzekov C, Dzekov J, Casaburi R, Bhasin S. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1478–85. DOI: 10.1007/s00467-007-0527-x
66. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, Bárány1 P, Heimbürgerl O, Stenvinkel P. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(1):184–90. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5
67. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. Kidney Int. 1997;51(3):777–84. DOI: 10.1038/ki.1997.109
68. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(5):794–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000182
69. Mak RH, Cheung W, Purnell J. Ghrelin in chronic kidney disease: Too much or too little? Perit Dial Int. 2007;27(1):51–5. DOI: 10.1177/089686080702700112
70. Sharma K, Considine R V. The Ob protein (leptin) and the kidney. Kidney Int. 1998;53(6):1483–7. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00929.x
71. Thage O. Metabolic Neuropathies and Myopathies in Adults Clinical Aspects. Acta Neurol Scand. 1970;46(43 S):120–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1970.tb02178.x

72. De Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, Corrêa JODA, Colugnati FAB, Mansur HN, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. PLoS One. 2017;12(4):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0176230

73. D'alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, Tassi S, Giannese D, Morganti R, Cupisti A. Prevalence and correlates of sarcopenia among elderly CKD outpatients on tertiary care. Nutrients. 2018;10(12):1–13. DOI: 10.3390/nu10121951

74. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(8):2210–6. DOI: 10.1093/ndt/gfl064

75. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Cederholm T, Stenvinkel P, CarrerO JJ. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1720–8. DOI: 10.1093/ndt/gfl064

76. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, Kim HJ, Song YR. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. Clin Nutr. 2014;33(1):64–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.002

77. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JCD, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: The impact of different diagnostic criteria. J Nutr Heal Aging. 2014;18(7):710–7. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5

78. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. Clin Nutr. 2017;36(6):1654–60. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5

79. Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA, Ix JH, Noori N, Benner D, Heymsfield S, Kopple, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: Results of a cross-sectional study and review of literature. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013;4(1):19–29. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5

80. Vogt BP, Borges MCC, Goés CR de, Caramori JCT. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. Clin Nutr. 2016;35(6):1429–33. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5

81. Diesel W, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, Kaschula ROC, Sinclair-Smith CC. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1993;22(5):677–84. DOI: 10.1007/s12603-014-0505-5
82. Sakkas GK, Ball D, Mercer TH, Sargeant AJ, Tolfrey K, Naish PF. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(10):2074–81. DOI: 10.1093/ndt/gfg325
83. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2003;42(2):295–302.
84. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. 1997; J Am Soc Nephrol;8(4):632-7.
85. Thorman R, Lundahl J, Yucel-Lindberg T, Hylander B. Inflammatory cytokines in saliva: Early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2010;110(5):597–604. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.07.007
86. Borawski J, Wilczyńska-Borawska M, Stokowska W, Myśliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(2):457–64. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.07.007
87. Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, Honkanen E, Meurman JH. Oral health in predialysis patients with emphasis on diabetic nephropathy. Clin Oral Investig. 2011;15(1):99–104. DOI: 10.1007/s00784-009-0360-7
88. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. Clin Oral Investig. 2018;22(1):339–47. DOI: 10.1007/s00784-009-0360-7
89. 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;6(1):218–26. DOI: 10.1007/s00784-009-0360-7
90. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HPC, Feres M, Romito GA. Periodontitis and chronic kidney disease: A systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. J Clin Periodontol. 2013;40(5):443–56. DOI: 10.1111/jcpe.12067

91. Artese HPC, de Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MCM de B. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. Braz Oral Res. 2010;24(4):449–54. DOI: 10.1590/S1806-83242010000400013

92. Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG, Vilela EM, Silva VL, Chaoubah A, Souza-Costa DC, Andrade LCF. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. Arch Oral Biol. 2011;56(8):804–11. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2010.12.006

93. Ismail G, Dumitriu HT, Dumitriu AS, Ismail FB. Periodontal disease: A covert source of inflammation in chronic kidney disease patients. Int J Nephrol. 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/515796

94. Cholewa M, Madziarska K, Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170495. DOI: 10.1155/2013/515796

95. Altamimi A, AlBakr S, Alanazi T, Alshahrani F, Chalisserry E, Anil S. Prevalence of Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis: a Case Control Study. Mater Socio Medica. 2018;30(1):58. DOI: 10.1155/2013/515796

96. Miyata Y, Obata Y, Mochizuki Y, Kitamura M, Mitsunari K, Matsuo T, Ohba K, Mukae H, Nishino T, Yoshimura A, Sakai H. Periodontal disease in patients receiving dialysis. Int J Mol Sci. 2019;20(15):1–21. DOI: 10.1155/2013/515796

97. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does Periodontitis Reflect Inflammation and Malnutrition Status in Hemodialysis Patients? Am J Kidney Dis. 2006;47(5):815–22. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.01.018

98. Cerveró AJ, Bagán J V., Soriano YJ, Roda RP. Dental management in renal failure: Patients on dialysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13(7):419–26. ISSN: 1698-6946

99. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, Tonelli M, Petruzzi M, De Benedittis M, Strippoli GFM. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: A systematic review of observational studies. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(2):364–75. DOI: 10.1093/ndt/gft401

100. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal diseases. Periodontol. 2000. 2007;44:127–153. DOI: 10.1007/s11892-013-0367-y

101. Chen LP, Chiang CK, Peng Y Sen, Hsu SP, Lin CY, Lai CF, Hung KY. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2011;57(2):276–82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.09.016
102. Kshirsagar A V., Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA,Ronald, Falk RJ. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2009;75(7):746–51. DOI: 10.1038/ki.2008.660
103. Charlson ME, Pompei P, Ales KL MC. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1038/ki.2008.660
104. Kramer IRH, Pindborg JJ, Bezroukov V, Sardo Infirri J. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. Community Dent Oral Epidemiol. 1980;8(1):1–24. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1980.tb01249.x
105. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 1997;25(4):284–90. DOI: 0.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x
106. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, Petermans J, Gillain S, Buckinx F, Dardenne N, Bruyère O. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(2):238–44. DOI: 10.1002/jcsm.12149
107. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, Petermans J, Gillain S, Buckinx F, Van Beveren J, Jacquemain M, Italiano P, Dardenne N, Bruyere O. Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: The SarQoL. Age Ageing. 2015;44(6):960–6. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x
108. Geerinck A, Alekna V, Beaudart C, Bautmans I, Cooper C, De Souza Orlandi F, Konstantynowicz J, Montero- Errasquı B, Topinkova E, Tsekoura M, Reginster JY, Bruyère O. Standard error of measurement and smallest detectable change of the Sarcopenia Quality of Life (SarQoL) questionnaire: An analysis of subjects from 9 validation studies. PLoS One. 2019;14(4):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0216065
109. Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: Impact and management challenges – A narrative review. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018;11:93–102. DOI: 10.2147/IJNRD.S126615

110. Furuta M, Yamashita Y. Oral health and swallowing problems. Curr Phys Med Rehabil Reports. 2013;1(4):216–22. DOI: 10.1007/s40141-013-0026-x

111. Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. J Clin Invest. 1987;79(6):1635–41. DOI: 10.1172/JCI113000

112. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. J Dent Res. 2005;84(3):199–208. DOI: 10.1177/154405910508400301

113. Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(8):2439–45. DOI: 10.1093/ndt/gfp101

114. Epstein SR, Mandel I, Scopp IW. Salivary Composition and Calculus Formation in Patients Undergoing Hemodialysis. J Periodontol. 1980;51(6):336–8. DOI:10.1902/jop.1980.51.6.336

115. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Chang HR. Decreased salivary function in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2000;36(6):1110–4. DOI: 10.1053/ajkd.2000.19810

116. Oksala E. Factors predisposing to oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990;48(1):71–4. DOI: 10.3109/00016359009012736

117. Yeter HH, Erten Y, Sevmez H, Korucu B, Kalkanci A, Elbeg S, Altok K, Bali M, Yilmaz H. Oral candida colonization as a risk factor for chronic inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2019;23(6):542–9. DOI: 10.1111/1744-9987.12803

118. Vettor R, Milan G, Franzin C, Sanna M, De Coppi P, Rizzuto R, Federspil G. The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2009;297(5). DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2009

119. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. Am J Kidney Dis. 2000;36(6):1213–25. DOI: 10.1053/ajkd.2000.19837

120. Schmalz G, Kollmar O, Vasko R, Müller GA, Haak R, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in patients on chronic haemodialysis and after kidney transplantation. Oral Dis. 2016;22(7):665–72. DOI: 10.1111/odi.12519

8. ŽIVOTOPIS

Petra Kovačević rođena je u Zagrebu 13. lipnja 1990. godine. Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje završila je u Zagrebu, kao i Osnovnu glazbenu školu Blagoja Berse. Godine 2015. diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, nakon čega odrađuje pripravnički staž u KBC-u *Sestre milosrdnice*. Dr. Kovačević usavršavala se i u inozemstvu - zimski semestar 5. godine studija završila je u Sveučilišnoj bolnici *Eppendorf* u Hamburgu, a nakon pripravničkog staža educirala se mjesec dana u Sveučilišnoj bolnici u Heidelbergu. Prvo radno mjesto dobila je u spasilačkom timu ŠRC-a na jezeru Jarun, nakon čega se zapošljava u Domu zdravlja Zagreb - Zapad kao liječnik opće medicine. U veljači 2017. godine počinje sa specijalističkim usavršavanjem iz Fizikalne medicine i rehabilitacije u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a *Sestre milosrdnice*. Godine 2018. dr. Kovačević upisuje poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U slobodno vrijeme predaje Prvu pomoć u Crvenom križu grada Zagreba te putuje i bavi se raznim sportskim aktivnostima.

Popis objavljenih radova:

Kovačević Petra, Altabas Karmela, Maver Biščanin Mirela, Cvijetić Avdagić Selma, Altabas Velimir, Kovačević Karla. Correlation of sarcopenia and periodontitis in patients on chronic hemodialysis. Acta Clin Cro.2021; 60(1). – **znanstveni rad vezan uz temu doktorata**

Kovačević Petra, Altabas Karmela, Ivković Vanja, Altabas Velimir, Šefer Siniša, Kovačević Karla, Grazio Simeon. Effect of intradialytic therapeutic exercises and electrical stimulation on functional ability of legs, dialysis efficacy and intradialytic hypotension in patients on chronic hemodialysis. **Acta Clin Cro - znanstveni rad prihvaćen za objavu**

Kovačević Karla, Skerlev Mihael, Vrčić Hrvoje, **Kovačević Petra**, Ljubojević Hadžavdić Suzana. Genitalne HPV infekcije u trudnoći. Liječ Vjesn 2020;142:244–250.

Acta Clinica Croatica - Web of Science Q4

Scopus Q3

Liječnički vjesnik- Web of Science -

Scopus Q4

Popis sažetaka:

- Petra Kovačević, Karmela Altabas, Mirela Maver Biščanin, Selma Cvijetić Avdagić, Velimir Altabas, Karla Kovačević. Povezanost sarkopenije i parodontitisa u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. *9. hrvatski kongres nefrologije, dijalize i transplantacije s međunarodnim sudjelovanjem*, online, 2020. (Sažetak, međunarodna poster prezentacija)
- Simeon Grazio, Rudolf Vukojević, Vide Bilić, Hana Skala Kavanagh, Petra Kovačević, Ines Doko, Tihomir Banić, Gordana Tajsić, Frane Grubišić. Prikaz bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i neprepoznatom frakturom densa aksisa. *XXI. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem*, Šibenik, Hrvatska, 2019. (Sažetak, međunarodna poster prezentacija).
- Petra Kovačević, Karmela Altabas, Simeon Grazio, Karla Kovačević, Siniša Šefer. Utjecaj terapijskih vježbi i elektromišićne stimulacije (ES) na funkcionalnu sposobnost donjih ekstremiteta u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. *Diatransplant 2018., 7. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem,* Opatija, Hrvatska, 2018. (Sažetak, međunarodna usmena prezentacija)
- Karla Kovačević, Karmela Altabas, Simeon Grazio, Siniša Šefer, Petra Kovačević. Utjecaj terapijskih vježbi i elektromišićne stimulacije (ES) na efikasnost dijalize (Kt/V) u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. *Diatransplant 2018., 7. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem,* Opatija, Hrvatska, 2018. (Sažetak)
- Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Ines Doko, Jure Aljinović, Tonko Vlak, Petra Kovačević, Simeon Grazio. Which demographic disease related variables may be predictors of quality of life in psoriatic arthritis patients?.*Central European congress of Rheumatology, 2018.* Zagreb, Hrvatska. (Sažetak, međunarodna poster prezentacija)
- Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Gorka Vuletić, Dubravka Bobek, Martina Peloza, Dubravka Šalić Herjavec, Iva Škvorc, Petra Kovačević, Simeon Grazio. Procjena subjektivne kvalitete života bolesnika s kroničnim reumatskim i koštano-mišićnim oboljenjima. *7. Hrvatski kongres fizikalne i rehabilitacijske medicine;* Šibenik, Hrvatska, 2018. (Sažetak, poster prezentacija)
- Open Medical Institute (OMI) Seminars in „Rehabilitation Medicine“, 8.12.-14.12.2019., Salzburg- nagrada za najbolje izlaganje prikaza slučaja.

9. PRILOG 1

Upitnik *OHIP-14*

Molimo zaokružite odgovarajući broj na ljestvici 0-4 za sljedeća pitanja:

0-nikada; 1-gotovo nikada; 2-povremeno; 3-često; 4-jako često

1.	Jeste li imali ili imate **poteškoća pri izgovaranju riječi** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0 1 2 3 4
2.	Jeste li osjetili ili **osjećate neugodan okus** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0 1 2 3 4
3.	Jeste li imali ili imate **jake bolove u ustima**?	0 1 2 3 4
4.	Je li vam bilo ili vam je **nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0 1 2 3 4
5.	Jeste li **razmišljali** o vašim zubima, ustima, čeljustima ili vašim protetskim radovima?	0 1 2 3 4
6.	**Osjećate li tjeskobu** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
7.	Smatrate li da vam je **prehrana nezadovoljavajuća** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
8.	Jeste li morali **prekidati obrok** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
9.	Je li vam **se teže opustiti** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
10.	Jeste li se **osjetili imalo neugodno** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada	0 1 2 3 4
11.	Jeste li bili **razdražljivi prema drugima** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
12.	Jeste li imali **problema u obavljanju svakodnevnih poslova** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
13.	Smatrate li da vam **život pruža manje zadovoljstva** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4
14.	Je li vam se dogodilo da **uopće ne funkcionirate** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0 1 2 3 4

PRILOG 2

Upitnik *SarQoL*

SarQoL je upitnik o kvaliteti života sa sarkopenijom (104–106) (Slika 8.). Sastoji se od 22 pitanja, koja uključuju 55 segmenata bodovanih na 4-bodnoj Likertovoj skali. Pitanja se dijele u 7 domena (fizičko i mentalno zdravlje-D1, kretanje-D2, sastav tijela-D3, funkcionalnost-D4, aktivnosti svakodnevnog života-D5, slobodne aktivnosti-D6, strahovi-D7). Ukupni rezultat može iznositi maksimalno 100 bodova. Veći broj bodova označava kvalitetniji život.



Upitnik I Vrijeme: ± 10 min

SarQoL
Sarcopenia and Quality of Life

Kvaliteta života

sa sarkopenijom

Ovaj se upitnik sastoji od pitanja u vezi sarkopenije, mišićne slabosti koja se javlja u starijoj životnoj dobi. Sarkopenija može imati veliki utjecaj na Vaš svakodnevni život. Ova anketa će nam omogućiti procjenu da li stanje Vaših mišića utječe na kvalitetu života.

Molimo Vas izaberite najprikladniji odgovor na svako pitanje. Za popunjavanje upitnika otprilike je potrebno 10 minuta.

1. Osjećate li trenutno smanjenu:

	Puno	Donekle	Malo	Nimalo
Snagu u svojim rukama?	☐	☐	☐	☐
Snagu u svojim nogama?	☐	☐	☐	☐
Mišićnu masu?	☐	☐	☐	☐
Energiju?	☐	☐	☐	☐
Fizičku sposobnost?	☐	☐	☐	☐
Opću fleksibilnost?	☐	☐	☐	☐

2. Osjećate li bol u mišićima?

☐ Cesto
☐ Ponekad
☐ Rijetko
☐ Nikada

SarQoL
Sarcopenia and Quality of Life

3. Prilikom obavljanja laganih fizičkih aktivnosti (sporog hodanja, glačanja odjeće, čišćenja prašine, tuširanja, malih popravaka, zalijevanja vrta, itd.) jeste li:

	Često	Povremeno	Rijetko	Nikada	Ne obavljam ove fizičke aktivnosti
Imali poteškoća?	☐	☐	☐	☐	☐
Umorili se?	☐	☐	☐	☐	☐
Osjetili bol?	☐	☐	☐	☐	☐

4. Prilikom obavljanja umjerenih fizičkih aktivnosti (brzo hodanje, čišćenje prozora, usisavanja, pranje auta, čupanje korova u vrtu, itd.) jeste li:

	Često	Povremeno	Rijetko	Nikada	Ne obavljam ove fizičke aktivnosti
Imali poteškoća?	☐	☐	☐	☐	☐
Umorili se?	☐	☐	☐	☐	☐
Osjetili bol?	☐	☐	☐	☐	☐

5. Prilikom obavljanja intenzivnih fizičkih aktivnosti (trčanje, penjanje, podizanje teških objekata, pomicanje namještaja, kopanje u vrtu, itd.) jeste li:

	Često	Povremeno	Rijetko	Nikada	Ne obavljam ove fizičke aktivnosti
Imali poteškoća?	☐	☐	☐	☐	☐
Umorili se?	☐	☐	☐	☐	☐
Osjetili bol?	☐	☐	☐	☐	☐

6. Osjećate li se u ovom trenutku staro?

- ☐ Da, jako
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

7. Ukoliko je vaš odgovor na šesto pitanje "Da", zbog čega imate takav dojam?
(Izaberite koliko god odgovora želite)

- ☐ Lako se razbolim
- ☐ Koristim dosta lijekova
- ☐ Osjećam slabost u mišićima
- ☐ Imam problema sa pamćenjem
- ☐ Suočio/la sam se sa smrću nekoliko bliskih ljudi
- ☐ Nemam previše energije, često sam umoran/na
- ☐ Primjećujem slabljenje vida
- ☐ Drugo :

8. Osjećate li se fizički slabo?

- ☐ Da, sasvim
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

9. Osjećate li ste ograničeni:

	Puno	Donekle	Malo	Nimalo
S trajanjem Vaših šetnji?	☐	☐	☐	☐
Koliko često odlazite u šetnje?	☐	☐	☐	☐
Udaljenošću koju možete odšetati?	☐	☐	☐	☐
Brzinom kojom šetate?	☐	☐	☐	☐
Duljinom vaših koraka?	☐	☐	☐	☐

10. Tijekom šetnje:

	Često	Povremeno	Rijetko	Nikada	Ne mogu šetati
Osjećate li se vrlo umorno?	☐	☐	☐	☐	☐
Dali morate redovito sjesti kako biste se odmorili?	☐	☐	☐	☐	☐
Imate li poteškoća dovoljno brzo prijeći ulicu?	☐	☐	☐	☐	☐
Imate li poteškoća sa neravnim površinama?	☐	☐	☐	☐	☐

11. Imate li problema sa ravnotežom?

- ☐ Često
- ☐ Povremeno
- ☐ Rijetko
- ☐ Nikada

12. Koliko često Vam se dogodi da padnete?

- ☐ Često
- ☐ Povremeno
- ☐ Rijetko
- ☐ Nikada

13. Smatrate li da se Vaš fizički izgled promijenio?

- ☐ Da, puno
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

14. Ako je vaš odgovor na 13. pitanje "Da", objasnite na koji način? (izaberite koliko god odgovora želite)

- ☐ Promjena u Vašoj tjelesnoj težini (udebljali ste se ili ste smršavili)
- ☐ Pojava bora
- ☐ Gubitak visine
- ☐ Gubitak mišićne mase
- ☐ Gubitak kose
- ☐ Kosa Vam je posijedila
- ☐ Drugo:

15. Ako je vaš odgovor na 13. pitanje "Da", da li Vas ova promjena uznemiruje?

- ☐ Da, puno
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

SarQoL
Sarcopenia and Quality of Life

16. Osjećate li se krhko/slabo?

- ☐ Prilično
- ☐ Malo
- ☐ Nimalo

17. Imate li trenutno poteškoća pri obavljanju nekih od navedenih svakodnevnih aktivnosti / radnji?

	Ne mogu izvesti	Vrlo teško	Pomalo teško	Bez poteškoća	Nije relevantno
Popeti se jedan kat stepenicama?	☐	☐	☐	☐	☐
Popeti se više katova stepenica?	☐	☐	☐	☐	☐
Popeti se jednu ili više stepenica bez pomoći rukohvata?	☐	☐	☐	☐	☐
Čučnuti se ili klečati?	☐	☐	☐	☐	☐
Spustiti se ili sagnuti kako bi podigli neki predmet s poda?	☐	☐	☐	☐	☐
Dignuti se s poda bez pridržavanja za nešto?	☐	☐	☐	☐	☐
Ustati se iz niskog stolca bez rukohvata?	☐	☐	☐	☐	☐
Općenito, ustati se iz sjedećeg u uspravni položaj?	☐	☐	☐	☐	☐
Nositi teške predmeta? (punu torbu iz kupovine, lonac pun vode, itd.)	☐	☐	☐	☐	☐
Otvoriti bocu ili staklenku?	☐	☐	☐	☐	☐
Koristiti javni prijevoz?	☐	☐	☐	☐	☐
Ulazak ili izlazak iz automobila?	☐	☐	☐	☐	☐
Kupovati namirnice ili neke druge potrepštine?	☐	☐	☐	☐	☐
Obavljati kućanske poslove (spremanje kreveta, usisavanje, glačanje, pranje suđa, itd.)	☐	☐	☐	☐	☐

SarQoL
Sarcopenia and Quality of Life

18. Ograničava li Vas Vaša mišićna slabost u kretanju?

- ☐ Da, jako
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

19. Ako je odgovor na 18. pitanje "Da", objasnite iz kojeg razloga? (Izaberite koliko god odgovora želite)

- ☐ Strah od boli
- ☐ Strah da možda nećete moći
- ☐ Strah od umora nakon ovih aktivnosti
- ☐ Strah od pada
- ☐ Drugo:

20. Je li Vaš seksualni život ograničen zbog Vaše mišićne slabosti?

- ☐ Nisam seksualno aktivan/na
- ☐ Da, potpuno
- ☐ Da, donekle
- ☐ Da, malo
- ☐ Ne, nimalo

21. Koliko se promijenilo Vaše sudjelovanje u fizičkim/sportskim aktivnostima?

- ☐ Povećalo se
- ☐ Smanjilo se
- ☐ Nije se promijenilo
- ☐ Nisam nikad/a sudjelovao/la u fizičkim aktivnostima ili sportu

22. Koliko se promijenilo Vaše sudjelovanje u slobodnim aktivnostima (izlasci u restorane, vrtlarenje, lov/ribolov, odlaženje u Klub umirovljenika, igranje karata, izlasci u šetnju, itd.)?

- ☐ Povećalo se
- ☐ Smanjilo se
- ☐ Nije se promijenilo
- ☐ Nisam nikad/a sudjelovao/la u slobodnim aktivnostima