

# Krutost krvnih žila i razina krajnjih produkata glikacije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću

---

**Begović, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:021573>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Begović**

**KRUTOST KRVNIH ŽILA I RAZINA KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE U  
BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Begović**

**KRUTOST KRVNIH ŽILA I RAZINA KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE U  
BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mentorici na uloženom vremenu, strpljenju i prijateljskom pristupu.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su uvijek bili uz mene.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	
1.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....	1
1.1.1. Definicija i etiologija kronične bubrežne bolesti .....	1
1.1.2. Učestalost kronične bubrežne bolesti .....	2
1.1.3. Patofiziologija uremije.....	2
1.1.4. Liječenje kronične bubrežne bolesti .....	3
1.2. SISTEMSKE KOMPLIKACIJE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI.....	5
1.2.1. Poremećaj elektrolita .....	5
1.2.2. Koštana bolest.....	6
1.2.3. Neurološke komplikacije .....	6
1.2.4. Komplikacije od strane probavnog sustava .....	7
1.2.5. Endokrinološke komplikacije .....	9
1.2.6. Plućne komplikacije.....	9
1.2.7. Komplikacije osjetila i kože .....	9
1.2.8. Hematološke komplikacije .....	10
1.3. SRČANO-ŽILNE KOMPLIKACIJE.....	11
1.3.1. Arterijska hipertenzija .....	10
1.3.2. Oksidativni stres .....	12
1.3.3. Centralni arterijski tlak .....	12
1.3.4. Kardiovaskularni rizik i nutritivni status u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti .....	16
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	19
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	21
3.1. Ustroj i protokol istraživanje .....	21
3.2. Ispitanici .....	21
3.3. Postupci .....	22

3.4. Etička načela.....	28
3.5. Statistička analiza .....	28
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>29</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>47</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>49</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>64</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>67</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>70</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA:

AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. *Advanced glycation end products*)

AH – arterijska hipertenzija

CAT – centralni arterijski tlak

CDAT – centralni dijastolički arterijski tlak

CMAP – centralni srednji arterijski tlak

CP – centralni tlak pulsa

CSAT – centralni sistolički arterijski tlak

CVB – cerebro vaskularna bolest

DKT – dijastolički krvni tlak

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

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*)

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KV – kardiovaskularno

LDL – lipoproteini niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

HDL – lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

MIA – sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze (engl. *Malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome*)

OS – oksidativni stres

PAT – periferni arterijski tlak

PEP – proteinsko energetska pothranjenost

PMAP – periferni srednji arterijski tlak

PP – tlak pulsa

PSAT – periferni sistolički arterijski tlak

RAH – rezistentna arterijska hipertenzija

SKT – sistolički krvni tlak

ŠB – šećerna bolest

WHR – omjer struk/bokovi (engl. *waist-hip ratio*)

WHtR – omjer struk/visina (engl. *waist-to-height ratio*)

## **1. UVOD**



## 1.1 KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

### 1.1.1. Definicija i etiologija kronične bubrežne bolesti

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja postupan gubitak bubrežne funkcije s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) manjom od 60 mL/min na 1,73 m<sup>2</sup> i/ili markerima oštećenja bubrega tijekom najmanje 3 mjeseca; što ima za posljedicu nakupljanje štetnih tvari u organizmu (1).

Ireverzibilna te progresivna KBB povezana je s većim kardiovaskularnim rizikom (2). Bolesnici s KBB su asimptomatski duži period te se prezentiraju komplikacijama tipičnim za KBB kada je ona već uznapredovala (2).

Najvažniji i najčešći uzroci KBB su arterijska hipertenzija (AH) i šećerna bolest (ŠB) (1, 3). Vrijednost arterijskog krvnog tlaka iznad 140/90 mmHg više puta izmjerena ili loše kontroliran visoki krvni tlak može biti rani znak bubrežne bolesti (3). Rezultati na globalnoj razini ukazuju kako jedna trećina svih odraslih muškaraca i žena ima visok krvni tlak (4). Otprilike jedna trećina osoba sa ŠB tipa 1 te 4 od 10 osoba sa ŠB tipa 2 razvit će bubrežnu bolest, a meta-analizom je uočen 6 puta veći rizik od razvoja zatajenja bubrega koje zahtijeva nadomjesnu terapiju u osoba s ŠB nego bez nje (5). Upala bubrežnog tkiva smanjuje kapacitet filtriranja kao i prirodene bolesti, policistični bubrezi, dugotrajna opstrukcija urinarnog trakta i kalcifikacija bubrežnih žila tzv. arterioskleroza (3).

Globalni porast KBB prati porast prevalencije ŠB, AH, pretilosti te starenje populacije koji se smatraju i glavnim uzrocima KBB, iako u određenim regijama prevladavaju drugi uzroci KBB poput biljnih i ekoloških toksina te infekcije (6).

Prema međunarodnoj klasifikaciji KBB klasificira se u šest stadija prema eGFR te u tri stadija prema razini albuminurije (Slika 1) (7, 8).

Kategorije albuminurije				
GFR kategorije (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		A1 >30mg/g	A2 30-300mg/g	A3 >300mg/g
Stadij 1	≥90	niski rizik	umjeren rizik	visok rizik
Stadij 2	60-89	niski rizik	umjeren rizik	visok rizik
Stadij 3A	45-59	umjeren rizik	visok rizik	vrlo visok rizik
Stadij 3B	30-44	visok rizik	vrlo visok rizik	vrlo visok rizik
Stadij 4	15-29	vrlo visok rizik	vrlo visok rizik	vrlo visok rizik
Stadij 5	<15	vrlo visok rizik	vrlo visok rizik	vrlo visok rizik

**Slika 1.** Stadiji KBB prema vrijednosti eGFR-a i albuminurije. Procjena rizika za progresiju kronične bubrežne bolesti; zelena poja predstavljaju niski rizik, žuta umjeren rizik, narančasta visok rizik te crvena vrlo visok rizik progresije kronične bubrežne bolesti. Preuzeto i prilagođeno prema: Kdigo.org. [citirano 14.07.2022].

Dostupno na: [https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (8).

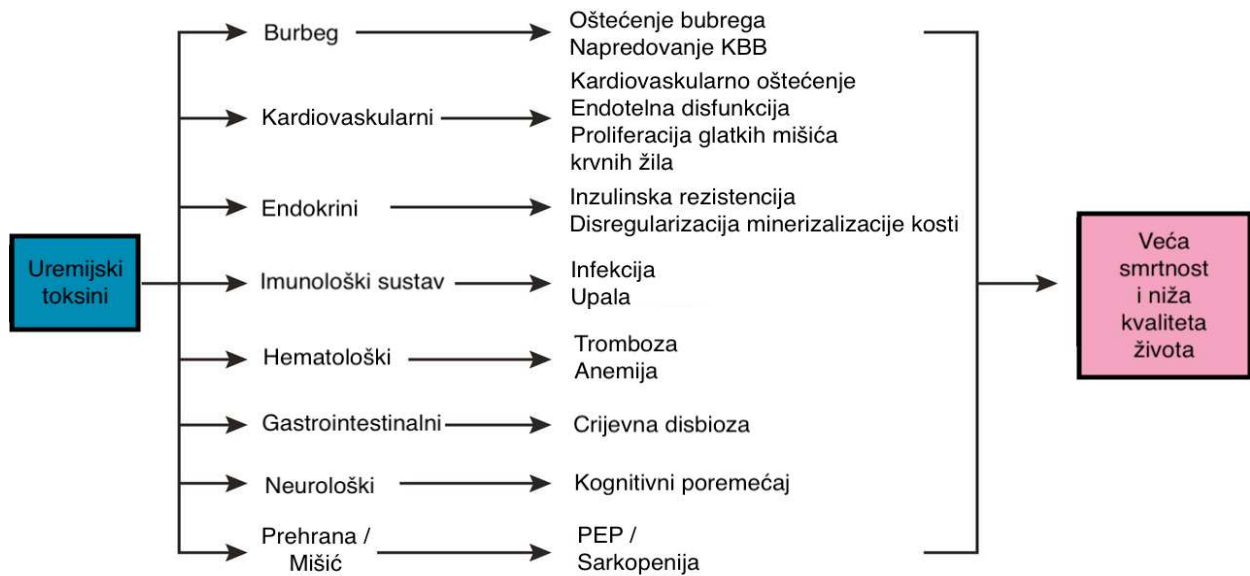
### 1.1.2. Učestalost kronične bubrežne bolesti

Prevalencija KBB u svijetu iznosi 11 do 13% (6), a KBB odgovorna je za oko 2,4 milijuna smrti godišnje te je na jedanaestom mjestu po smrtnosti u svijetu (9). Procjenjuje se kako u Republici Hrvatskoj oko 300 000 osoba ima neki oblik bubrežne bolesti, a svake godine 500 novih pacijenata treba liječenje dijalizom ili transplantaciju bubrega (TX) (9).

### 1.1.3. Patofiziologija uremije

Uremija predstavlja klinički i laboratorijski sindrom, koji obilježava poremećena funkcija svih organskih sustava, kao posljedica neliječene ili nedovoljno liječene KBB (10). Nakupljanje uree i kreatinina u serumu objašnjava mnoge simptome i znakove KBB koji karakteriziraju uremijski sindrom. Njihove serumske vrijednosti lako se mjere, ali su nepouzdan zamjenski biljezi za nakupljene uremijske toksine (11). Uz zadržavanje metaboličkih otpadnih produkata, bolesnici s KBB obično imaju niz simptoma koji mogu uključivati mučninu, povraćanje, umor, anoreksiju, grčeve u mišićima, svrbež, promjene

mentalnog statusa i druge, što dovodi do smanjenja kvalitete života te porasta morbiditeta i mortaliteta (12).



**Slika 2.** Uremijski toksini i sistemski poremećaji. Patofiziološki učinak uremijskih toksina na organske sustave. Mnogi organski sustavi utječu jedni na druge i doprinose oštećenju bubrega i kardiovaskularnom morbiditetu. PEP - proteinsko-energetska pothranjenost; KBB -kronična bubrežna bolest. Preuzeto i prilagođeno prema: Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P i sur. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16:1918–28 (12).

#### 1.1.4. Liječenje kronične bubrežne bolesti

KBB vremenom postupno napreduje te dovodi do potpunog i trajnog zatajenja bubrežne funkcije, ESRD (eng. *End-Stage Renal Disease*). Metode koje su dostupne za nadomještanje bubrežne funkcije kada je ona narušena su hemodijaliza (HD), peritonejska dijaliza (PD) i TX (13).

Primarna prevencija bubrežne bolesti trebala bi se usredotočiti na modifikaciju faktora rizika i rješavanje strukturnih abnormalnosti bubrega i mokraćnih putova, kao i na izloženost čimbenicima rizika iz okoliša i nefrotoksinima. U osoba s već postojećom bubrežnom bolešću glavni cilj je sekundarna prevencija, optimizacija krvnog tlaka i kontrola glikemije. U bolesnika s uznapredovalom KBB, liječenje popratnih bolesti kao što su uremija i kardiovaskularne bolesti je nužno kako bi se izbjegla ili odgodila potreba za liječenjem dijalizom ili TX. (17).

Liječenje AH ima središnju ulogu u liječenju KBB. AH je i uzrok i posljedica KBB, a njezina je prevalencija visoka među bolesnicima s KBB i ESRD. Liječenje AH povezano je s boljim kardiovaskularnim ishodima (18, 19, 20). Nefarmakološko liječenje AH uključuje ograničenje unosa natrija u prehrani, no unatoč svim naporima, same nefarmakološke metode nisu dovoljne u kontroli AH. U velikoj kohortnoj skupini bolesnika s KBB, 60% bolesnika liječeno je s tri ili više antihipertenzivna lijeka, što sugerira da je rezistentna hipertenzija (RAH) vrlo česta u ovoj populaciji bolesnika. (18, 21). Najčešće korišteni lijekovi za liječenje AH su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), blokatori kalcijevih kanala (CCB) te diuretici (13). ACE inhibitori i ARB najbolje su proučeni antihipertenzivi lijekovi i pružaju značajnu bubrežnu i kardiovaskularnu zaštitu bolesnicima s KBB (14). KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernice preferiraju ih kao prvu liniju liječenja kod bolesnika s nedijabetičkom i dijabetičkom KBB, osobito onih s proteinurijom (15). Dokazano je da su kod bolesnika u stadiju 3-5 KBB, koji nisu na dijaliznom liječenju, ACE inhibitori superiorniji od ARB i drugih antihipertenzivnih lijekova u smanjenju štetnih kardiovaskularnih i bubrežnih događaja te smrtnosti od svih uzroka. U podskupini bolesnika s dijabetičkom bubrežnom bolešću, ARB su se pokazali boljima od ACE inhibitora u smanjenju štetnih bubrežnih i kardiovaskularnih događaja (16).

Kontrola glikemije ključna je za odgađanje pojave komplikacija ŠB, a njezino liječenje izrazito je složeno kod bolesnika s KBB. Potrebno je izabrati lijekove koji se mogu sigurno koristiti i uzeti u obzir kako bolest bubrega utječe na metabolizam tih lijekova. Osim toga, glikemijski cilj treba biti individualiziran za svakog bolesnika s KBB. Medikamentna terapija ŠB konstantno se razvija te se smjernice za liječenje prilagođavaju trenutno dostupnoj terapiji (32). Kod bolesnika s KBB i pridruženom ŠB tip 2, SGLT2 inhibitori (eng. sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) usporavaju napredovanje KBB, povezani su sa značajnim smanjenjem albuminurije, smanjuju rizik od zatajenja srca i smrti. Nadalje, SGLT2 inhibitori imaju protektivno djelovanje na bubrege u bolesnika s KBB bez pridružene ŠB (33). S obzirom na to da su KBB i ŠB tip 2 povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom, ovi lijekovi su poželjni kod bolesnika s nekontroliranom ŠB i eGFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (34).

Anemija je čest problem u bolesnika s KBB, a uglavnom se radi o normocitnoj, normokromnoj i hipoproliferativnoj anemiji (22, 23). Liječenje anemije u bolesnika s KBB treba se temeljiti na lijekovima koji pospješuju sintezu eritropoetina i osiguravaju odgovarajuću

razinu željeza za stvaranje hemoglobina (24, 25). U liječenju se koriste preparati željeza ili sredstava za stimulaciju eritropoeze te njihova kombinacija kao i transfuzija krvi (26).

Kao posljedica metaboličke acidoze u KBB, poremećeni su brojni metabolički procesi, što dovodi do abnormalne funkcije mnogih sustava i organa. Kronična metabolička acidoza povećava katabolizam proteina te može sudjelovati u patogenezi tzv. MIA sindroma (engl. *Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome*) (27, 28, 29). Natrijev bikarbonat treba davati 2 ili 3 puta dnevno između obroka, a natrijev citrat je još jedan alkalizirajući lijek koji se koristi u liječenju metaboličke acidoze u bolesnika s KBB (30,31)

## **1.2. SISTEMSKE KOMPLIKACIJE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI**

### **1.2.1. Poremećaj elektrolita**

KBB prati poremećaj ravnoteže elektrolita, diureze i acido-baznog statusa. Poznato je da KBB utječe na sposobnost bubrega u regulaciji homeostaze vode. Rizik od hiponatremije i hipernatremije raste sa napredovanjem KBB (35) Ravnoteža natrija ostaje normalana sve do vrlo visokog stadija kroničnog zatajenja bubrega, prvenstveno zato jer bubrezi mogu značajno povećati izlučivanje natrija po nefronu kako ukupna stopa eGFR opada (36). Povećanje je barem djelomično uzrokovano učinkom atrijskog natriuretskog peptida i drugih natriuretskih peptida, čije je oslobađanje pojačano u uvjetima ekspanzije volumena i zatajenja bubrega (36). Kada se nadvladaju kompenzacijski mehanizmi bubrega, posljedice retencije natrija su AH, edemi i povećanje oksidativnog stresa (OS) (37). Iako je hiperkalijemija dobro poznata komplikacija KBB, stope prevalencije hiperkalijemije (14%-20%) i hipokalijemije (12%-18%) su slične (38). Rizik od hiperkalijemije povezan je s unosom kalija, razinom funkcije bubrega, popratnim bolestima koje mogu utjecati na ravnotežu kalija kao što je ŠB i upotreba lijekova koji utječu na izlučivanje kalija (39). Hiperkalijemija je po život opasna komplikacija KBB. Prediktori rizika za razvoj hiperkalemije su eGFR manja od 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i razina kalija u serumu veća od 4,5 mEq/L u odsutnosti blokatora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (40, 41, 39). Metabolička acidoza učestala je kod bolesnika s KBB te učestalost raste s pogoršanjem funkcije bubrega i opažena je u oko 40% pacijenata s KBB 4. stupnja (42). Dijagnosticira se u bolesnika s koncentracijom bikarbonata u plazmi ili venskoj krvi nižom od 22 mmol/L (30).

### 1.2.2 Koštana bolest

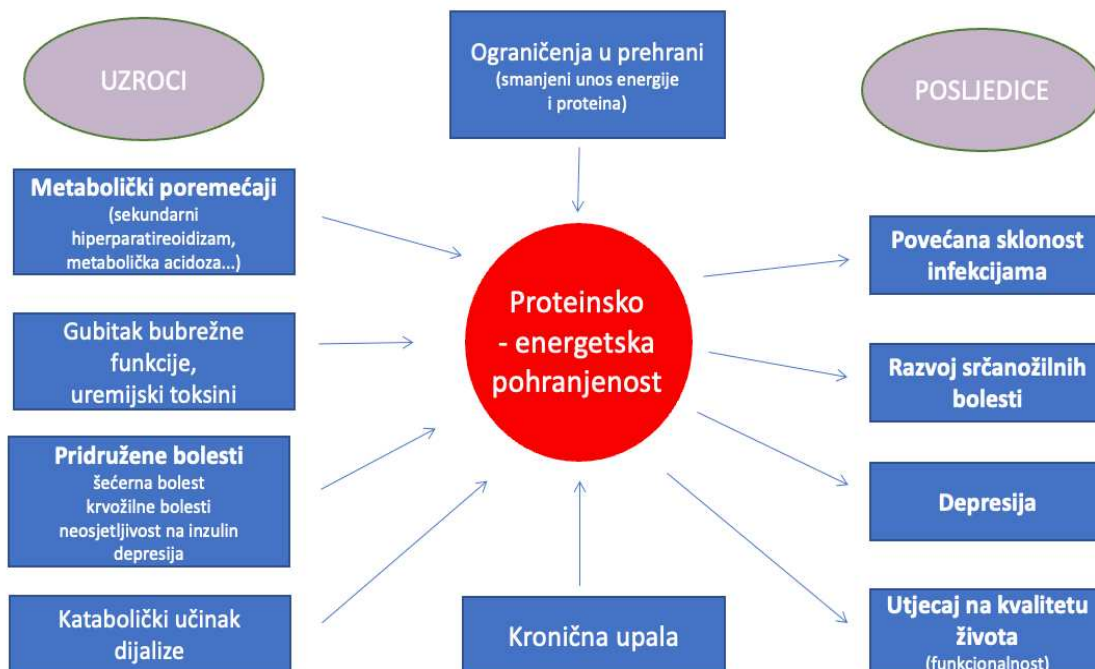
Progresivno smanjenje funkcije bubrega modificira usko povezane mehanizme koji kontroliraju ravnotežu kalcija, fosfata, PTH (eng. *parathyroid hormone*), FGF 23 (eng. *fibroblast growth factor23*) i hormonski sustav vitamina D. Zbog toga dolazi do važnih promjena u sastavu kosti kao što su smanjenje koštane mase s posljedičnom krhkošću kostiju i prijelomima te povećanom kalcifikacijom krvnih žila i zalistaka (43, 44). Hiperfosfatemija i smanjenje proizvodnje aktivnog oblika vitamina D u bubregu najvažniji su uzroci nastanka hipokalcemije (50). Zbog kombinacije nedostatka vitamina D, hipokalcemije i hiperfosfatemije razvija se sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) koji postoji u gotovo svih bolesnika u vrijeme početka liječenja dijalizom (45). Kronični SHPT povezan je s nekoliko komplikacija, a dvije glavne brige za bolesnike s SHPT su renalna osteodistrofija i progresivna kardiovaskularna bolest (KVB) (46, 47). Danas se prema definiciji KDIGO renalna osteodistrofija smatra isključivo poremećajem koštane morfologije u bolesnika s KBB. Širi pojam, KBB – mineralni i koštani poremećaj (CKD-MBD, engl. *chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) primjenjuje se za opisivanje kliničkih sindroma koji se razvijaju u vezi s poremećajem mineralno-koštanog metabolizma uzrokovanih KBB (48, 49). CKD-MBD opisuje abnormalnosti u metabolizmu minerala, zdravlju skeleta i kalcifikacije mekih tkiva (34).

### 1.2.3. Neurološke komplikacije

U odmaklom stadiju KBB može doći do nastanka uremijske encefalopatije. Sindrom je vjerojatno uzrokovan zadržavanjem uremičnih toksina, promjenama u hormonskom metabolizmu, promjenama u elektrolitnoj i acidobaznoj homeostazi, kao i promjenama vaskularne reaktivnosti, transporta krvno-moždanom barijerom i upalom (51). Neurološki poremećaji u KBB zahvaćaju i periferni i središnji živčani sustav (52). Periferni neurološki simptomi KBB posljedica su somatskih i kranijalnih perifernih neuropatija, kao i miopatije, dok su središnji neurološki simptomi KBB posljedica kortikalnih (kognitivni pad, encefalopatija, kortikalni mioklonus, asteriksija i epileptički napadaji) ili subkortikalnih lezija (52). Oštećenje bazalnih ganglija u KBB rezultat je nakupljanje nitrotirozina i uremičnih toksina što dovodi do oštećenja endotela i disfunkcije krvno-moždane barijere koji se manifestiraju pojavom nehotećnih pokreta kao što su sindrom nemirnih nogu, mioklonus, asteriksija, distonija, koreja, tremor i parkinsonizam (53).

### 1.2.4. Komplikacije od strane probavnog sustava

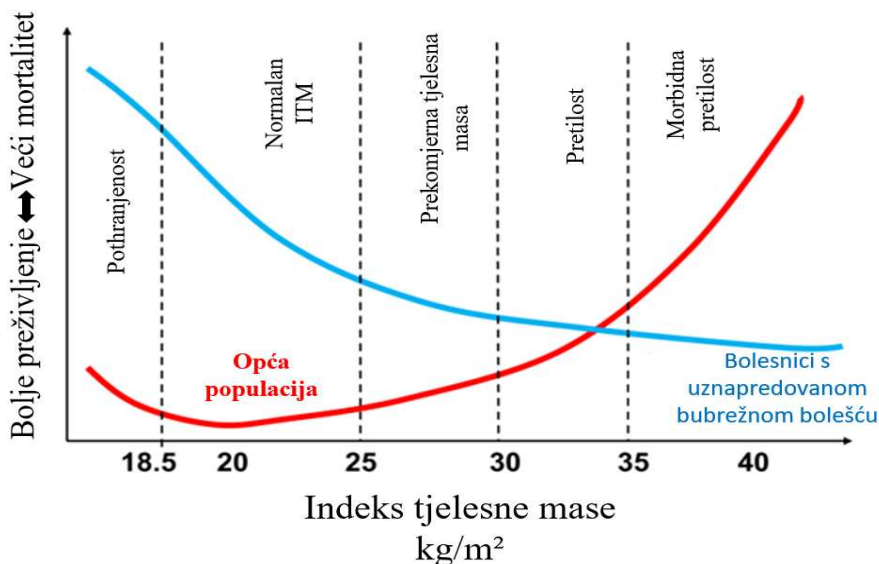
Konstipacija je jedan od najčešćih gastrointestinalnih poremećaja među bolesnicima s KBB dijelom zbog njihovog sjedilačkog načina života, malog unosa vlakana i tekućine, istodobnog uzimanja lijekova (npr. vezači fosfora) i dodatnih komorbiditeta (npr. ŠB) (54). U uznapređovalom stadiju KBB čest simptom su mučnina, povraćanje, anoreksija i malnutricija (pothranjenost). Proteinsko - energetska pothranjenost (PEP) pojam je koji označava sniženu zalihu tjelesnih proteina i masnog tkiva (55). Razlika PEP u odnosu na kaheksiju je u tome što potonje obuhvaća samo teške oblike metaboličkog iscrpljivanja, dok se PEP može odnositi na blage stupnjeve iscrpljenosti proteina i energetske mase (55). Uzroci PEP u KBB su neadekvatna prehrana, prisutnost upale, OS, acidoza, promijenjeni odgovori na anaboličke hormone, povećane razine neizlučenih toksina i gubitak krvi (55). Razne kliničke studije pokazale su da je PEP u skladu s nepovoljnijim kliničkim ishodom i povećanom stopom hospitalizacije i smrti u ovoj skupini bolesnika (56, 57). Značajan broj faktora ima utjecaj na metabolički i nutritivni status u bolesnika s KBB što za posljedicu ima višestruke štetne učinke (58).



**Slika 3.** Konceptualni model etiologije i posljedica PEP-a u KBB. PEP - proteinsko-energetska pothranjenost. Preuzeto i prilagođeno prema: Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D,

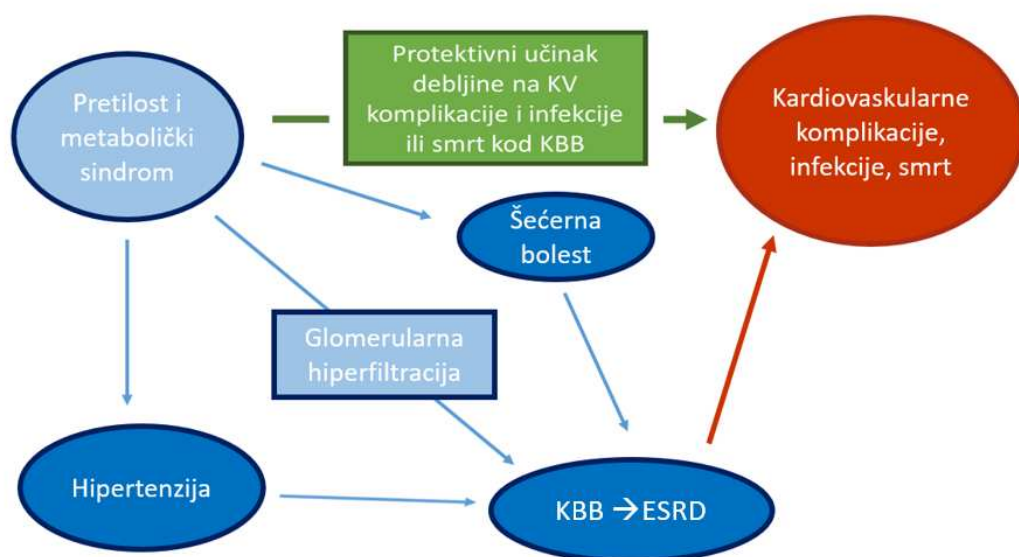
Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84:1096–107 (58).

Meta-analize sugeriraju da su, nakon što se razvije KBB, rasponi indeksa tjelesne mase (ITM) prekomjerne tjelesne mase i pretilosti paradoksalno povezani s većim preživljavanjem pacijenata u uznapredovalom stadiju KBB ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i onih liječenih dijalizom. Objedinjena analiza je pokazala da je veći ITM prije TX bio povezan s većom smrtnošću u primatelja transplantiranih bubrega (59). Iako je pretilost faktor rizika za nastanak KBB, nakon što se KBB pojavi, postoji dosljedna povezanost između pretilosti i boljeg ishoda (Slika 4 i 5) (59).



**Slika 4.** Obrnuta povezanost ITM i preživljenja u bolesnika s uznapredovanom KBB u usporedbi s općom populacijom. Preuzeto i prilagođeno prema: Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, i sur. The obesity paradox in kidney disease: How to reconcile it with obesity management. *Kidney Int Rep.* 2017;2:271–81 (59).





**Slika 5.** Pretilost je čimbenik rizika za KBB, ali štiti od smrti povezane s kroničnom bubrežnom bolesti. ESRD (eng. *End-Stage Renal Disease*). Preuzeto i prilagođeno prema: Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, i sur. The obesity paradox in kidney disease: How to reconcile it with obesity management. *Kidney Int Rep.* 2017;2:271–81 (59).

### 1.2.5 Endokrinološke komplikacije

Seksualna disfunkcija čest je nalaz i kod muškaraca i žena s KBB, te uključuje erektilnu disfunkciju kod muškaraca, menstrualne abnormalnosti u žena te smanjen libido i plodnost u oba spola. Te su abnormalnosti prvenstveno organske prirode i povezane su s uremijom, kao i s drugim komorbiditetima koji se često javljaju u bolesnika s KBB (60, 61). Načini na koje kronično zatajenje bubrega utječe na funkciju endokrinih organa uključuju poremećeno lučenje hormona koji nastaju u bubregu, promijenjen metabolizam perifernih hormona, poremećeno vezivanje na proteine nosača, nakupljanje inhibitora hormona, kao i abnormalni odgovor ciljnog organa (62). Osim SHPT, disfunkcije štitnjače i poremećenog rasta, endokrini poremećaji koji najčešće pogađaju ovu skupinu bolesnika uključuju: abnormalno funkcioniranje hipotalamus-hipofizno-nadbubrežne i hipotalamus-hipofizno-gonadne osovine, gubitak koštane mase i ginekomastiju (62).

### **1.2.6. Plućne komplikacije**

Preopterećenost tekućinom česta je komplikacija u bolesnika s KBB što se povezuje s rizikom za nastanak plućnog edema (63). Nekoliko studija u bolesnika s zatajenjem bubrega dokumentiralo je visoku prevalenciju asimptomatske kongestije pluća umjerenog do teškog stupnja (63).

### **1.2.7. Komplikacije osjetila i kože**

Uremijski pruritus ili svrbež povezan s KBB ostaje čest i kompromitirajući simptom u bolesnika s uznapredovanom ili završnom bolešću bubrega, snažno smanjujući kvalitetu života bolesnika (64). Svrbež povezan s KBB je definiran kao svrbež izravno povezan s bubrežnom bolešću, bez drugog komorbidnog stanja koje bi objasnilo svrbež (65). Prevalencija pruritusa je približno 20% u KBB i 40% u završnoj fazi KBB te postoji jasna povezanost s lošijim medicinskim i psihosocijalnim ishodom (65). Bolesnici s KBB skloni su razvoju senzorneuralnog gubitka sluha, tinitusa, ponavljajućih epistaksa, oportunističkih infekcija, promjenama okusa i mirisa, fonatornim i vestibularnim disfunkcijama, dubokim infekcijama vrata, abnormalnostima mukoze, hiperplaziji gingive, halitoze te kserostomije (66).

### **1.2.8. Hematološke komplikacije**

Anemija je česta komplikacija u kasnijim fazama KBB, patogeneza nastanka je složena, ali središnju ulogu ima relativni deficit eritropoetina dok je nedostatak željeza drugi važan čimbenik u anemiji KBB (67). Anemija je povezana s povećanim rizikom od napredovanja KBB, kardiovaskularnih događaja i smrtnosti (68). Tromboze i epizoda krvarenja su češće u bolesnika s uznapredovanom KBB, a patogeni mehanizmi tromboze u ovih bolesnika uključuju aktivaciju trombocita, povećano stvaranje konjugata trombocita i leukocita i mikročestica izvedenih iz trombocita, kao i učinke uremičnih toksina na trombocite (69). S druge strane, hiporeaktivnost trombocita posredovana uremijskim toksinima i anemijom doprinosi povećanom riziku od krvarenja u uznapredovanoj KBB (69). Bolest bubrega poznati je čimbenik rizika za lošije ishode ozbiljnih infekcija, s druge strane infekcija je drugi najčešći uzrok smrti u bolesnika s KBB (70). KVB i infekcije izravno su ili neizravno povezane s promijenjenim imunološkim odgovorom, a zajedno uzrokuju do 70% svih smrtnih slučajeva među bolesnicima s KBB (71). Poremećaj imunološkog sustava u KBB predisponira

povećanom riziku od infekcija, karcinoma povezanih s virusom i smanjenim odgovorom na cjepivo (71). S druge strane, u ovoj skupini bolesnika može se pojaviti i abnormalna, pretjerana reakcija imunološkog sustava koja dovodi do povećane proizvodnje proupalnih citokina što u kombinaciji sa smanjenim klirensom proupalnih citokina pospješuje upalu i njene posljedice (npr. aterosklerotične KVB) (71).

### **1.3. SRČANO-ŽILNE KOMPLIKACIJE**

#### **1.3.1. Arterijska hipertenzija**

AH i KBB usko su povezana patofiziološka stanja; dugotrajna AH može dovesti progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije, ali i obrnuto, pad funkcije bubrega može dovesti do pogoršanja kontrole krvnog tlaka (72). Prevalencija AH se kreće od 60% do 90% ovisno o stadiju KBB i uzroku KBB (72). Patofiziologija AH u KBB je složena i posljedica je više čimbenika, uključujući smanjenu masu nefrona, povećano zadržavanje natrija i ekspanziju ekstracelularnog volumena, pretjeranu aktivnost simpatičkog živčanog sustava, aktivaciju hormona uključujući RAAS i endotelnu disfunkciju (72). Nekontrolirana AH može dovesti do značajnog kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnost te ubrzati napredovanje KBB u završnu fazu (56). Ciljne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT)  $\leq 120$  mmHg preporuka su KDIGO smjernica iz 2021. godine za liječenje AH u KBB (73).

RAH je definirana kao krvni tlak koji je iznad ciljne vrijednosti unatoč istovremenoj primjeni pune doze triju antihipertenziva među kojima barem jedanog diuretika. Za bolesnike s KBB i pridruženom ŠB granična vrijednost arterijskog tlaka je 130/80mmHg. Dijagnoza RAH također se postavlja i kod bolesnika koji imaju reguliran krvni tlak, niži od 140/90 mmHg, ali koriste četiri ili više antihipertenzivna lijeka. Sve lijekove treba davati u maksimalnim ili maksimalno podnošljivim dozama i odgovarajućom učestalosti doziranja (74). U usporedbi s općom populacijom, učestalost RAH je 2 do 3 puta veća među bolesnicima s KBB. Bolesnici s RAH imaju veći rizik od razvoja infarkta miokarda, moždanog udara, bolesti perifernih arterija, zatajenja srca i smrtnosti od svih uzroka u usporedbi s bolesnicima bez RAH (74, 75).

### 1.3.2. Oksidativni stres

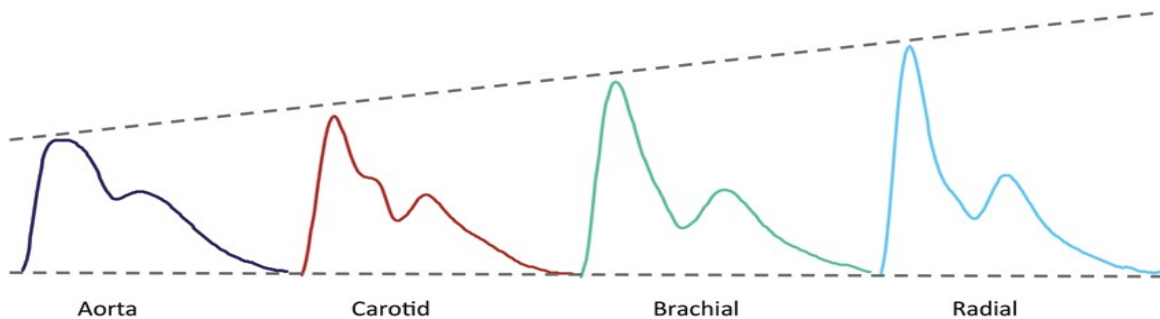
OS, stanje neravnoteže između stvaranja kisikovih (slobodnih) radikala i nedovoljne razgradnje istih antioksidativnim sustavima, zabilježen je u bolesnika s KBB (76). Bubrež je metabolički vrlo aktivan organ bogat reakcijama oksidacije što ga čini osjetljivim na oštećenja uzrokovana OS, a nekoliko studija je pokazalo da OS može ubrzati napredovanje bubrežne bolesti (76). Također, u bolesnika u uznapredovalim stadijima KBB, povećan OS povezan je s komplikacijama kao što su AH, ateroskleroza, upala i anemija (76). Endotel je bitna komponenta u regulaciji i održavanju normalne funkcije bubrega te je poznato da je vaskularni endotel posebno osjetljiv na OS, a smatra se da vaskularni OS igra ključnu ulogu u napredovanju KBB (77, 78).

Krajnji produkti glikacije, AGEs (eng. *Advanced glycation end-products*) u tijelu se mogu formirati endogeno ili se mogu unijeti iz okoline. Endogena tvorba djelomično je rezultat neenzimske reakcije između reducirajućih šećera i slobodnih amino skupina lipida i proteina što je francuski kemičar Maillard okarakterizirao kao reakciju posmeđivanja (79). U KBB AGEs se nakupljaju zbog povećane proizvodnje i smanjenog izlučivanja. Neravnoteža između oksidacijskih/antioksidacijskih kapaciteta smatra se glavnim faktorom AGEs akumulacije te napredovanja i komplikacija KBB (80). Nakupljanjem AGEs ubrzava se ateroskleroza te je uočena povezanost između povišenih serumskih vrijednosti AGEs i kardiovaskularnog morbiditeta u KBB što je dokazano mjerenjem povećanja mase lijevog ventrikula (LV) kao surogatnog markera. Endotelna disfunkcija je važan čimbenik u napredovanju dijabetičke bolesti bubrega, a nakupljanje AGEs pridonosi početnoj ozljedi endotela uz ključnu ulogu u kasnijim fazama (79). Serumске koncentracije AGEs povećavaju se kod KBB zbog povećanja oksidativnog i karbonilnog stresa (81). Poznato je da AGEs dodatno potiču stvaranje slobodnih kisikovih radikala i oštećuju antioksidativni sustav, s druge strane stvaranje nekih AGEs je inducirano samo po sebi u oksidativnim uvjetima (82).

### 1.3.3. Centralni arterijski tlak

Srce, bubrezi i glavne arterije koje opskrbljuju mozak izloženi su centralnom arterijskom tlaku (CAT), a ne perifernom arterijskom tlaku (PAT). Stoga postoji jaka osnova za vjerovanje da bi kardiovaskularni događaji u konačnici mogli biti povezani sa CAT, a ne PAT (42, 43). Dijastolički i srednji arterijski tlak relativno su konstantni dok sistolički tlak može biti i do 40 mmHg viši u brahijalnoj arteriji (PSAT,) nego u aorti (CSAT) (83). Fenomen

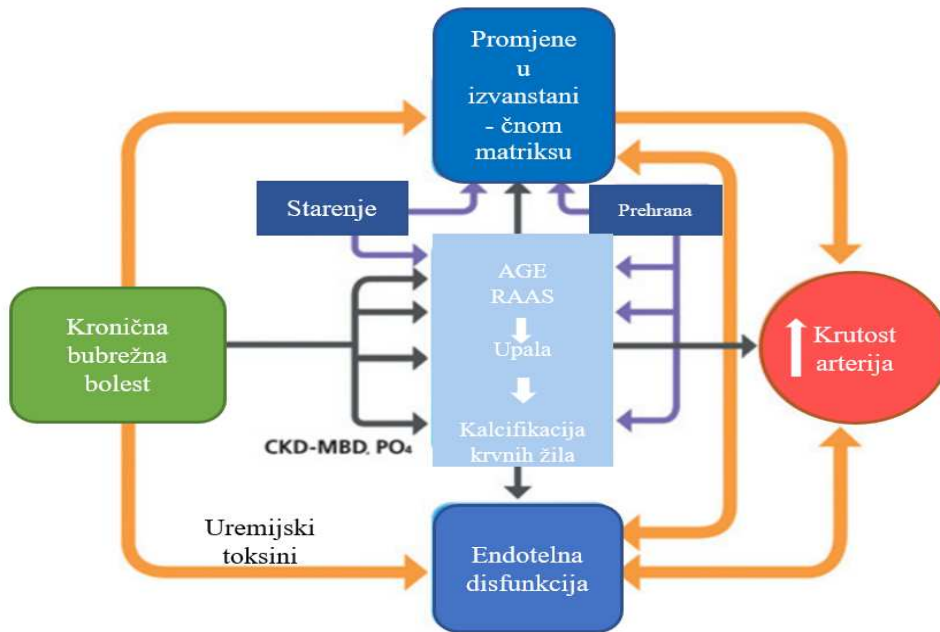
povećanja sistoličkog tlaka nastaje uglavnom zbog povećanja arterijske krutosti kako se odmiče od srca. Kako val tlaka putuje od visoko elastičnih središnjih arterija do čvršće brahijalne arterije, gornji dio vala postaje uži, sistolički vrh postaje izraženiji, a sistolički tlak raste (Slika 6) (83).



**Slika 6.** Pojačanje valnog oblika tlaka koji se kreće od aorte do radialne arterije. Preuzeto i prilagođeno prema: McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35:1719–25 (83).

### 1.3.3.1. Krutost krvnih žila

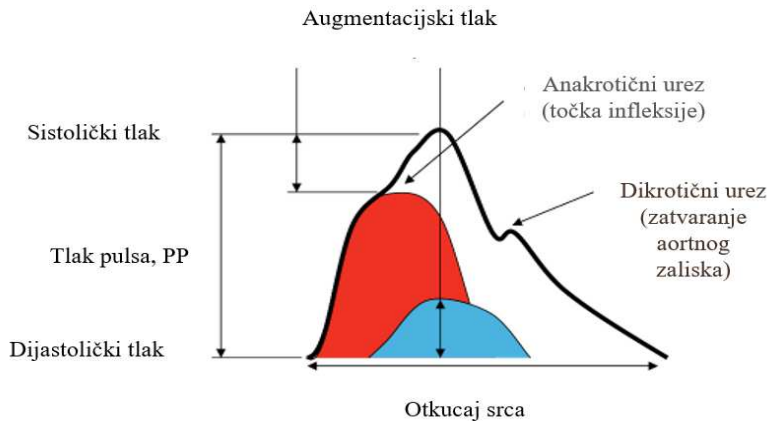
Potencijalni mehanizmi odgovorni za nastanak povećane krutosti krvnih žila u bolesnika s KBB prikazani su na Slici 7. Promjene u ekstracelularnom matriksu i endotelna disfunkcija rezultat su stvaranja AGEs, aktivacija RAAS, kronične upale i vaskularne kalcifikacije tj. glavnih obilježja KBB. Vaskularna kalcifikacija usko je povezana s CKD-MBD i povišenom razinom serumskog fosfata (87).



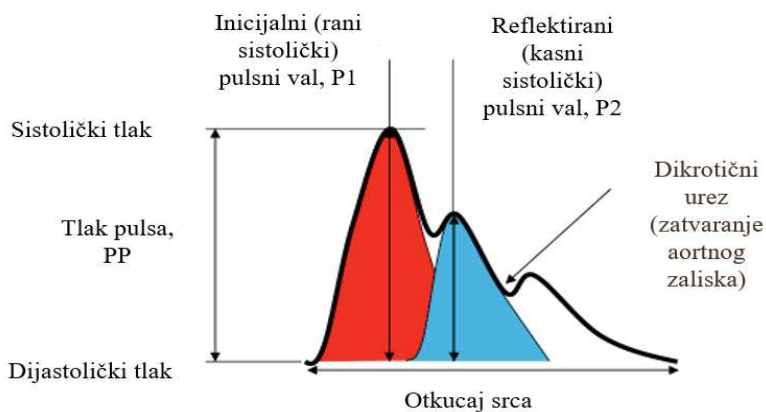
**Slika 7.** Potencijalni mehanizmi povećane krutosti krvnih žila u bolesnika s KBB. Preuzeto i prilagođeno prema: Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Republished paper: Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. Postgrad Med J. 2010;86:560–6 (87).

Gubitak elastičnosti i povećana krutost arterija rezultira povećanom brzinom pulsni valova jer oni brže putuju u krućim arterijama. Brža refleksija sistolićkog vala formiranog od perifernih arterija do srca uzrokuje povećanje središnjeg aortnog tlaka (CAT). Postoje mnoge invazivne i neinvazivne metode mjerenja krutosti arterija. Neinvazivne metode su mjerenje brzine pulsni vala (PWv) i indeksa augmentacije (AIx) (86). Procjena AIx neizravna je mjera arterijske krutosti te se izračunava kao augmentacijski tlak podijeljen s tlakom pulsa  $\times 100$  izražen u postocima (86). PWv je mjera krutosti arterija ili brzine kojom se valovi tlaka kreću kroz krvnu žilu. Tijekom sistole, kontrakcija lijeve klijetke i izbacivanje krvi u ascendentnu aortu akutno širi stjenku aorte i stvara val tlaka koji se kreće duž arterijskog stabla. Povećanjem dobi ili zbog promjena na arterijskoj stijenci, žile postaju čvršće i brzina kojom se tlačni val kreće kroz sustav se povećava. Osim toga, prisutni su i reflektirani valovi tlaka koji se vraćaju natrag prema srcu na kraju sistole. Kad se valovi tlaka kreću brže kroz arterije, reflektirani valovi će se također brže kretati natrag. Zbog povećanog naknadnog opterećenja ventrikula potreban je veći sistolićki tlak za prevladavanje istog. PWv mjeri rad arterija i ustanovljen je kao vrlo pouzdan prognostički parametar za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u populaciji bolesnika sa završnom stadijem KBB, ŠB i AH (84).

AIx je mjera refleksije vala i krutosti arterija i izračunat je kao omjer iz valnog oblika krvnog tlaka. Određuje se kao omjer centralnog augmentacijskog tlaka (cAP) (centralni tlak uvećan za reflektirani pulsni tlak - prikazan plavom bojom na Slici 8A) i centralnog pulsno­g tlaka (cPP);  $cAIx = cAP / cPP$ . Kad su arterije krute i na mjestima bifurkacije arterija formira se jači reflektirani val koji se vraća u srce i povećava opterećenje pod kojem srce mora pumpati (85).



**Slika 8A.** Analiza valnog oblika arterijskog pulsa. Preuzeto i prilagođeno prema: Augmentation index - [Internet]. Medi-Stats. Dostupno na: <https://www.medi-stats.com/augmentation-index> (85).



**Slika 8B.** Analiza valnog oblika arterijskog pulsa. Preuzeto i prilagođeno prema: Augmentation index - [Internet]. Medi-Stats. Dostupno na: <https://www.medi-stats.com/augmentation-index> (85).

#### **1.3.4. Kardiovaskularni rizik i nutritivni status u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću**

Bolesnici u početnim stadijima KBB imaju veći rizik za pojavu KVB čemu u prilog govori da dvadesetogodišnji bolesnik na dijaliznom liječenju ima jednak kardiovaskularni rizik kao i osamdesetogodišnjak iz opće populacije (88, 89). Kako bi se poboljšala prognoza bolesnika s KBB, važno je identificirati čimbenike rizika za KVB koji se mogu mijenjati i liječiti ih (89). KVB glavni su uzrok smrti u bolesnika s KBB. Najnoviji podaci sugeriraju kako je KBB neovisni faktor rizika za KVB; nakupljeni uremični toksini, kronična upala i OS djeluju kao KBB-specifične promjene koje povećavaju kardiovaskularni rizik (91). Brojni čimbenici rizika potiču ateroskleroza izazivajući endotelnu disfunkciju i njezin napredak do oštećenja vaskularne strukture, a kod bolesnika koji boluju od KBB dolazi do zahvaćenosti srednje ovojnice krvnih žila prvenstveno kroz vaskularnu kalcifikaciju (91). Najčešće KVB koje pogađaju ovu populaciju su koronarna bolest srca, hipertrofija lijevoga ventrikula (HLV), srčano zatajenje, valvularne srčane greške, perikarditis, aritmije i periferna vaskularna bolest (88, 95).

Endotelna disfunkcija se smatra jednim od prvih mehanizama koji sudjeluju u razvoju ateroskleroze (92). U KBB, endotelna disfunkcija je definirana povećanim razinama von Willebrandovog faktora, smanjenim razinama dušikovog oksida (NO) i prekomjernom ekspresijom upalnih citokina i C-reaktivnog proteina (CRP) (93). Kombinacija poremećene funkcije endotela, upale niskog stupnja i dislipidemije mogu utjecati na ubrzanu aterogenezu i progresiju KBB (94).

Koronarna bolest srca, srčano zatajenje i HLV su dva do pet puta češći u bolesnika s KBB u usporedbi s općom populacijom (88). U patogenezi nastanka KVB-a znatan utjecaj imaju tradicionalni čimbenici rizika kao i u općoj populaciji te utjecaj tzv. netradicionalnih čimbenika rizika koji su vezani uz KBB (Tablica 1) (88, 95).



**Tablica 1.** Čimbenici rizika u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću za pojavu kardiovaskularnih bolesti. Prilagođeno prema (88, 90, 95).

<b>TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA</b>	<b>ČIMBENICI RIZIKA POVEZANI S KBB</b>
Životna dob	Albuminurija
Muški spol	Poremećaj lipida
Hipertenzija	Anemija
Povišene vrijednosti LDL-kolesterola	Poremećaji u mineralnom metabolizmu
Snižene vrijednosti HDL-kolesterola	Hiperhidracija
Šećerna bolest	Poremećaj elektrolita
Pušenje	Oksidativni stres i upala
Fizička neaktivnost	Pothranjenost
Menopauza	Trombogeni čimbenici
Debljina	Poremećaj spavanja
Pozitivna obiteljska anamneza na KVB	Poremećaji u sintezi NO-a i utjecaj na Endotel
Hipertrofija lijevoga ventrikula	Hiperhomocisteinemija

MIA sindrom označava tri dominantna klinička entiteta koja se javljaju u bolesnika s završnim stadijem KBB – pothranjenost, upala i ateroskleroza – koegzistiraju i međusobno djeluju (96, 97). Istraživanja su pokazala da glavnu ulogu u patogenezi MIA sindroma imaju upalni citokini. Glavni upalni citokini su faktor nekroze tumora, interleukin-1 i interleukin-6 (97).

Pothranjenost može pogoršati ishod bolesnika pogoršavajući postojeću upalu i zatajenje srca, ubrzavajući aterosklerozu i povećavajući osjetljivost na infekcije. Ateroskleroza je sama po sebi glavni čimbenik rizika za smrtnost od KVB-a (98).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **Cilj istraživanja**

Cilj istraživanja je ispitati razinu OS i krutost krvnih žila te njihovu međusobnu povezanost u bolesnika s KBB te istražiti razlike između žena i muškaraca u svim ispitivanim parametrima.

Istraživanje je provedeno na zavodu za nefrologiju pri klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

## **Hipoteze**

1. Postoji povezanost između parametara krutosti krvnih žila i razine OS u bolesnika s KBB.
2. Postoji povezanost između centralnog sistoličkog arterijskog tlaka (CSAT) i centralnog dijastoličkog arterijskog tlaka (CDAT) s razinom OS u bolesnika s KBB.
3. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i krutosti krvnih žila u bolesnika s KBB.
4. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i OS u bolesnika s KBB.
5. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i parametara centralnog arterijskog tlaka (CSAT i CDAT) u bolesnika s KBB.
6. Muškarci s KBB imaju statistički značajno više vrijednosti PWV-a od žena s KBB.
7. Muškarci s KBB imaju statistički značajno više vrijednosti AGEs od žene s KBB.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Presječeno istraživanje u trajanju od 6 mjeseci provedeno je među bolesnicima s KBB na zavodu za nefrologiju pri klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 96 bolesnika s KBB, od kojih je 57 (59%) muškaraca i 39 (41%) žena. Medijan dobi svih bolesnika je 64 godine (interkvartilnog raspona od 51 do 72 godine) u rasponu od 20 do 84 godina.

Ispitanici su bili upoznati s metodama koje će se koristiti prilikom pregleda u zasebnoj ambulanti, povjerljivosti nalaza koji će se koristiti samo u svrhu ovog istraživanja te su dobrovoljno pristali na sudjelovanje.

Glavni ispitivani parametri za svakog ispitanika s KBB bili su: opseg nadlaktice (cm), opseg struka (cm), opseg bokova (cm), dob i spol ispitanika, tjelesna tjelesna masa (kg), tjelesna visina (cm), etiologija bubrežne bolesti, postojanje AH, ŠB, KVB, cerebrovaskularnim (CVB), duljina liječenja istih te terapija koju koriste.

U ovom istraživanju glavne mjere ishoda bili su parametri: AGE vrijednost (arb. unit.), vrijednosti CSAT (mmHg) i CDAT (mmHg), periferni sistolički arterijski tlak (PSAT) (mmHg), periferni dijastolički arterijski tlak (PDAT) (mmHg), centralni i periferni tlak pulasa (PP, *engl. Pulse Pressure*) (mmHg), periferni srednji arterijski tlak (MAP, *engl. Mean Arterial Pressure*) (mmHg), PWv, AIX, omjer struk/visina (WHtR, *engl. waist-to-height ratio*), omjer struk/bokovi (WHR, *engl. waist-to-hip ratio*), ITM (kg/m<sup>2</sup>) te eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Analiza sastava tijela: količina masnog tkiva (kg), (%), nemasna masna masa (kg), metabolička dob (godine), mišićna masa (kg), skeletna mišićna masa (kg), (%) te fazni kut (°). Laboratorijski podaci: serumske vrijednosti uree (mmol/L), kalcija (mmol/L), kalija (mmol/L), fosfata (mmol/L), natrija (mmol/L), glukoze (mmol/L), triglicerida (mmol/L), LDL (*engl. low-density lipoprotein*) kolesterola (mmol/L), HDL (*engl. high-density lipoprotein*) kolesterola (mmol/L), CRP (C-reaktivni protein) (mg/L), albumina (g/L), hemoglobina (g/L), eritrocita ([1e12]/L) i MCV-a (fL), kreatinina (μmmol/L), urata (μmmol/L), TSH (*eng. thyroid stimulating hormone*) (mU/L), PTH (*eng. parathyroid hormone*) (pmol/L) i albuminurija (mg/dU).

### 3.3. Postupci

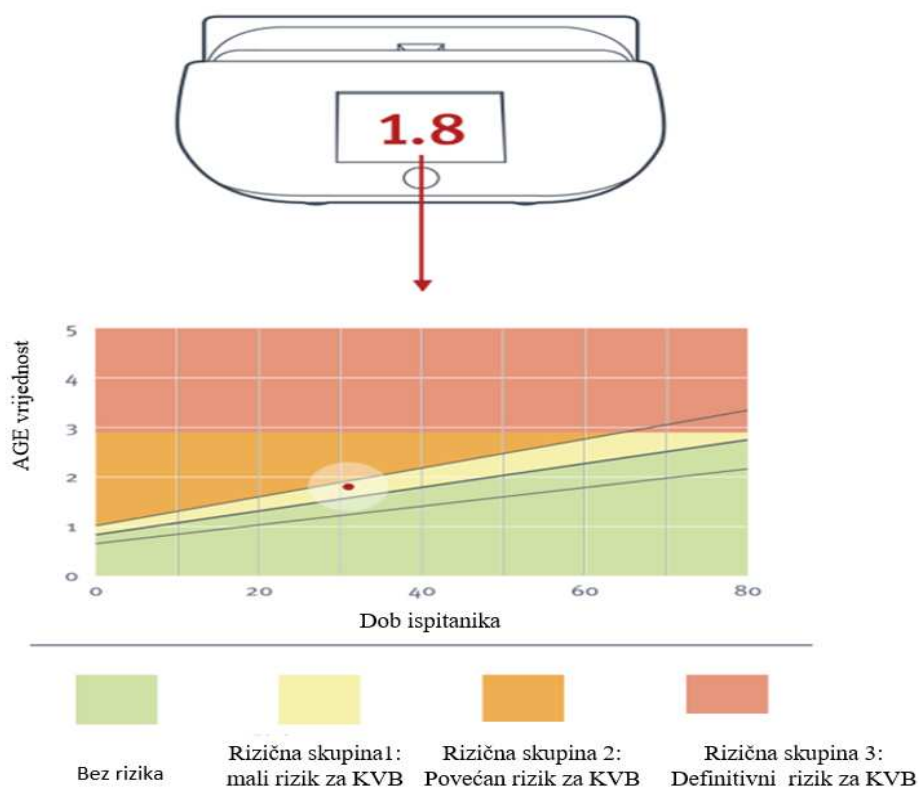
Podatci o etiologiji bubrežne bolesti, postojanju AH, KVB, CVB kao i duljini liječenja istih te prepisana terapija prikupljeni su anamnestički te nadopunjeni uvidom u dostupnu povijest bolesti.

Antropometrijski parametri izmjereni su svakom ispitaniku uključenom u ovo istraživanje. Obujma nadlaktice i struka mjereno je pomoću savitljive mjerne trake. Obujam nadlaktice mjereno je na opuštenoj ruci 1 cm poviše sredinena nadlaktice, a obujam struka u stojećem položaju na najužem dijelu trupa iznad pupka. Sve vrijednosti dobivene mjerenjem izražene su u centimetrima bez decimala.

Vrijednost krajnjih produkata glikacije (AGEs) u koži bolesnika mjerena je jednostavnom i neinvazivnom metodom uz pomoć uređaja AGE Reader (Slika 9 A,B). AGE Reader je uređaj koji koristi ultraljubičasto svjetlo za pobuđivanje svojstva autofluorescencije koju posjeduju AGEs u koži. Mjerenje AGEs omogućuje trenutno predviđanje kardiovaskularnog rizika te se za 12 sekundi dobiju rezultati. Korisnost autofluorescencije kože (SAF) potvrđena je kod zdravih ispitanika i pacijenata s uremijom te se pokazalo se da SAF predviđa napredovanje mikrovaskularne bolesti, kardiovaskularnih događaja i lošiji klinički ishodi u bolesnika s ŠB i KBB, uključujući i one liječene dijalizom (99-105).



**Slika 9A.** Mjerenje je rađeno uz pomoć uređaja AGE Reader, (DiagnOptics, Groningen, Nizozemska).



**Slika 9B.** Prikaz dobivenih rezultata. KVB – kardiovaskularna bolest. Zeleno područje označava da nema povećane količine AGEs kao ni kardiovaskularnog rizika. Dobiveni rezultat u žutom, narančastom ili crvenom području, ukazuje na povećanu količinu AGEs u tkivu i povećan rizik za kardiovaskularni događaj. Preuzeto i prilagođeno prema: AGE Reader App - diagnostics technologies BV - PDF catalogs [Internet]. Medicaexpo.com. Dostupno na: <https://pdf.medicaexpo.com/pdf/diagnostics-technologies-bv/age-reader-app/107231-233098.html>

Nadalje, svim ispitanicima određeni su laboratorijski parametri te izračunati ITM ( $\text{kg/m}^2$ ), WHR, WHtR te eGFR, ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ ) koristeći formulu CKD-EPI (engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

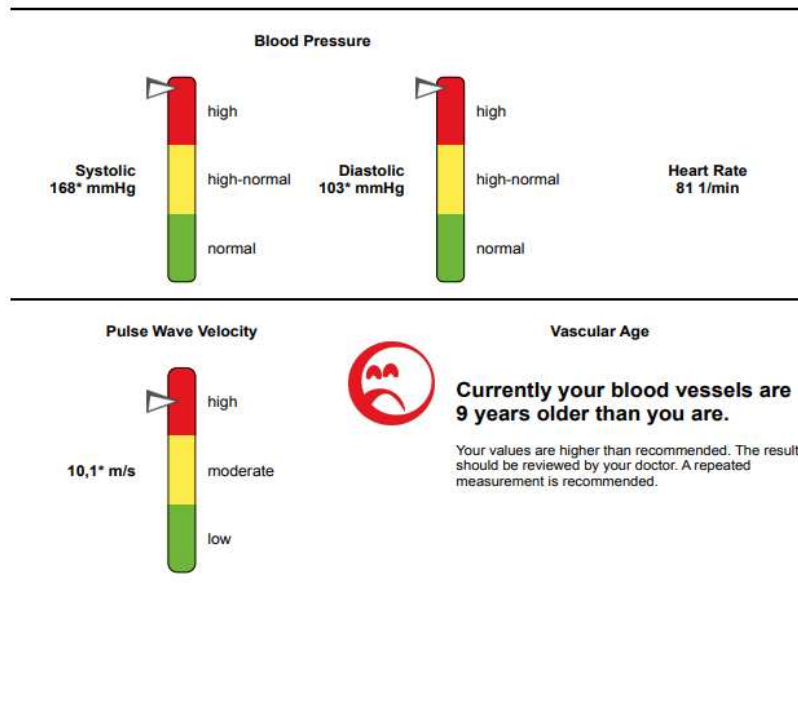
Vrijednosti arterijskih tlakova izmjerene su na neinvazivan način pomoću „Agedio B900“ uređaja (Slika 10 A i B) koji mjeri periferni arterijski tlak i centralni arterijski tlak, hemodinamske parametre te procjenjuje krutost krvnih žila. Uređaje je povezan s tabletom na kojem se dobije nalaz prilagođen za bolesnika i za liječnika.



Slika 10A. Prikaz Agedio B900 uređaja.

**Vascular Age measurement**

First Name \_\_\_\_\_  
 Surname \_\_\_\_\_  
 Gender male  
 Date 31. ožujka 2021. u 10:44



This service is no replacement for consulting your medical doctor and it is no diagnosis. The results can vary depending on your blood pressure and other health determinants. Your pharmacist is happy to inform you about measures to reduce your vascular age and to prevent diseases.

PRX-GA\_01\_V4\_Device: AP0156; K0201\_3.1

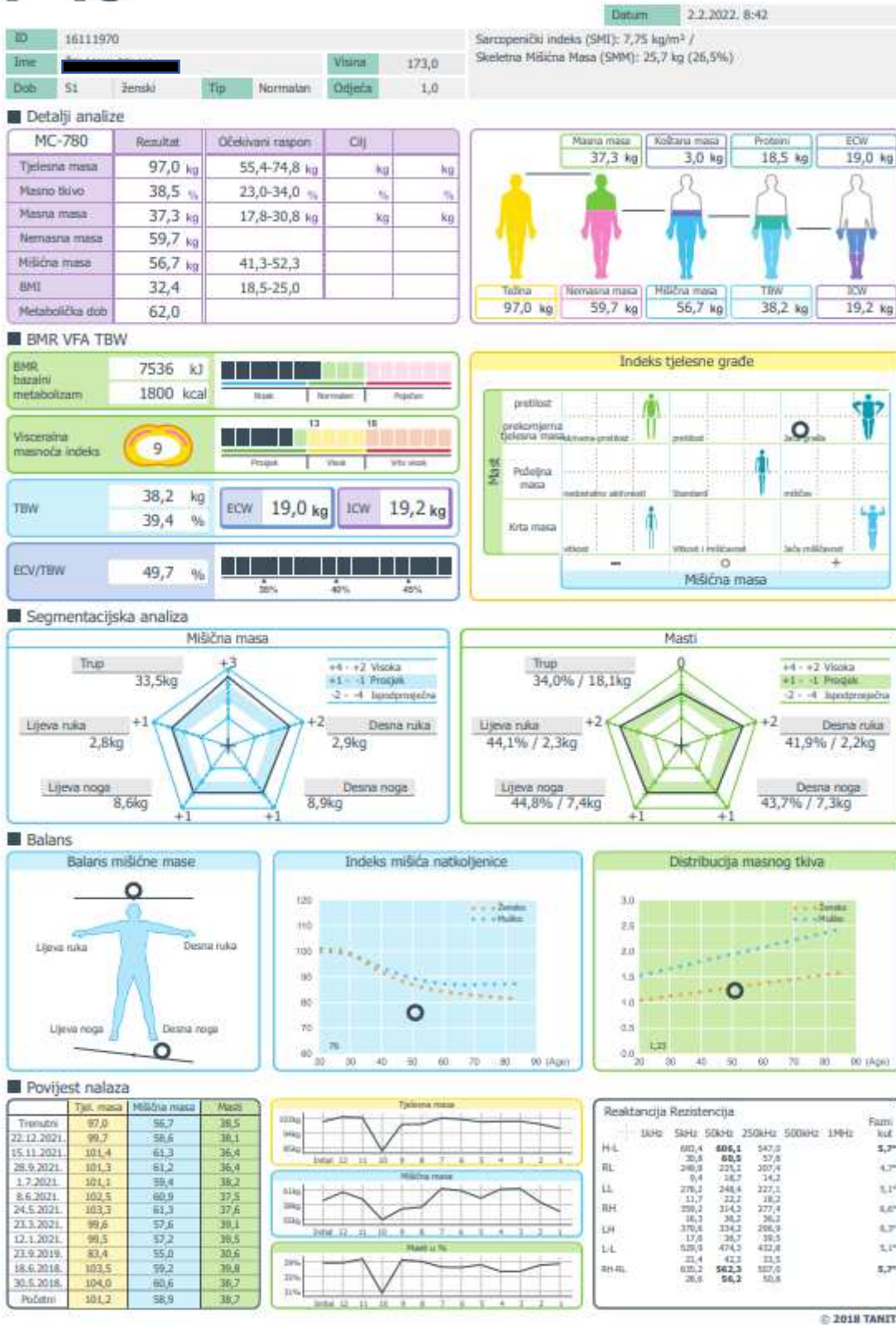
Slika 10 B. Primjer nalaza za bolesnika kojeg dobije nakon provedenog mjerenja.



Analiza sastava tijela dobivena je pomoću uređaja „Tanita MC780 Multi Frequency segmentnog analizatora sastava“ (Slika 11). Rezultati ispitivanih parametara vidljivi su na Slici 12.



**Slika 11.** Prikaz pravilnog izvođenja mjerenja.



**Slika 12.** Rezultati dobiveni korištenjem segmentnog analizatora sastava tijela „Tanita MC-780“.

### 3.4. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se osobni podaci i prava ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12) i Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08). Istraživanje je u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Nadalje, istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split rješenjem br. 2181-147-01/72, Klasa: 500-03/19-01/72.

### 3.5. Statistička analiza

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike među kategoričkim varijablama testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom.

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona zbog raspodjela koje ne slijede normalnu. Sredine numeričkih varijabli od interesa su ocijenjene 95% rasponom pouzdanosti (95% CI). Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann-Whitneyev U test (uz Hodges-Lehmann razliku medijana). Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) ocijenili smo povezanost varijabli, a parcijalnom korelacijom smo testirati povezanost uz korekciju prema spolu i dobi. Multivarijatnom linearnom regresijom (*stepwise* metoda) ispitali smo koji su prediktori značajni u predikciji AGEs i PWV (korigirano za dob i spol) (106). Sve P vrijednosti su obostrane. Razina statističke značajnosti podataka određena je nana Alpha = 0,05. Za statističku analizu podataka korišten je s program MedCalc® *Statistical Software version 20.026* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) i SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## **4. REZULTATI**

Ispitivanje je provedeno na 96 bolesnika s KBB, od kojih je 57 muškaraca i 39 žena s medijanom dobi svih bolesnika 64 godine. Opisni parametri za sve ispitanike su prikazani u Tablici 2. Statistički značajna spolna razlika utvrđena je za tjelesnu visinu ( $P < 0,001$ ), tjelesnu masu ( $P < 0,001$ ), opseg nadlaktice ( $P = 0,010$ ) i opseg struka ( $P = 0,010$ ) u korist muškaraca. Nadalje, za parametar WHR nađena je statistički značajno viša vrijednost u muškaraca ( $P < 0,001$ ) u odnosu na žene dok statistički značajna razlika između dva spola u WHtR nije zabilježena. Rezultati prikazuju da nema statistički značajne razlike u opsegu bokova kao i ITM s obzirom na spol.

**Tablica 2.** Razlike u dobi i ispitivanim antropometrijskim parametrima između muškaraca i žena.

	Medijan (interkvartilni raspon)			Razlika 95% CI	P*
	Svi (N=96)	Muškarci (N=57)	Žene (N=39)		
<b>Dob</b> (godine)	64 (51,25 - 72)	64 (52,5 - 72)	64 (51 - 71)	-1 (-7 do 5)	0,840
<b>Tjelesna visina</b> (cm)	173 (166 - 181)	178 (173 - 184)	165 (160 - 170)	-13 (-17 do -10)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tjelesna masa</b> (kg)	77,2 (64,4 - 93,5)	83,4 (70,3 - 97,9)	66,5 (58,3 - 78,7)	-14,2 (-21,2 do -6,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Indeks tjelesne mase</b> (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (22,2 - 29,8)	25,95 (23,1 - 29,8)	23,7 (21,4 - 30,1)	-0,85 (-3,1 do 1,4)	0,450
<b>Opseg nadlaktice</b> (cm)	30 (27 - 33)	32 (28 - 34)	29 (26 - 31)	-2 (-4 do 0)	<b>0,010</b>
<b>Opseg struka</b> (cm)	96 (88,5 - 105)	99 (90,8 - 107,3)	90 (80 - 100)	-8 (-14 do -2)	<b>0,010</b>
<b>Opseg bokova</b> (cm)	105 (100 - 110)	105,5 (99,8 - 110,3)	104 (100 - 110)	-1 (-5 do 3)	0,520
<b>WHR</b>	0,91 (0,86 - 0,96)	0,93 (0,9 - 1)	0,88 (0,8 - 0,9)	-0,07 (-0,1 do -0,04)	<b>&lt;0,001</b>
<b>WHtR</b>	0,55 (0,52 - 0,61)	0,54 (0,5 - 0,6)	0,55 (0,5 - 0,6)	0 (-0,04 do 0,03)	0,990

N – broj ispitanika, CI – raspon pouzdanosti (eng. *Confidence interval*); \*Mann Whitney U test; WHR – omjer struk/bokovi (engl. *waist-hip ratio*); WHtR – omjer struk/visina (engl. *waist to height ratio*)

U ovom istraživanju 69 pacijenata s KBB (73%) je imalo pridruženu AH. Analizirajući razlike između dvije skupine po spolu, između muškaraca i žena nije opažena statistički značajna razlika u učestalosti, dobi prilikom dijagnoze i duljini liječenja AH u populaciji bolesnika s KBB (Tablica 3). Rezultati pokazuju kako 30 (31%) bolesnika s KBB ima pridruženu ŠB, a medijan duljine liječenja ŠB je 13 godina (interkvartilni raspon od 4 - 22). Nadalje, 31 (33%) je u anamnezi imao podatak o KVB; 18 muškaraca (32%) i 13 žena (33%). Kardiovaskularni incidenti zabilježeni kod promatrane skupine bolesnika su bili: infarkt miokarda (13%), fibrilacija atrijska (16%), srčano zatajenje (6%), kardiomiopatija (25,8%) i dr.

**Tablica 3.** Razlike u učestalosti, dobi prilikom dijagnoze te ukupnoj duljini liječenja promatranih pridruženih bolesti. između muškaraca i žena.

	Svi (N=96)	Muškarci (N=57)	Žene (N=39)	Razlika 95% CI	P
<b>Arterijska hipertenzija</b> [n (%)]	69 (73)	44 (80)	25 (64)		0,090*
<b>Dob prilikom dijagnoze AH</b> (godine) [Medijan (IQR)]	47 (40 – 54)	48 (42 – 54)	44 (39 – 55)	-3 (-11 do 10)	0,530‡
<b>Ukupna duljina liječenja AH</b> (godine) [Medijan (IQR)]	15 (5 – 22)	15 (10 – 21)	13 (2 – 26)	-1 (-10 do 10)	0,800‡
<b>Dijabetes</b> [n (%)]	30 (31)	19 (33)	11 (28)		0,590*
<b>Ukupna duljina liječenja DM</b> (godine) [Medijan (IQR)]	13 (4 – 22)	6 (2 – 20)	15 (10 – 30)	9 (-4 do 15)	0,090‡
<b>KVB</b> [n (%)]	31 (33)	18 (32)	13 (33)		0,900*
<b>KVB incidenti</b> [n (%)]					
<b>Infarkt miokarda</b>	4 (13)	2 (11)	2 (15)		0,820†

<b>Fibrilacija atrijsa</b>	5 (16)	3 (17)	2 (15)	
<b>Srčano zatajenje</b>	2 (6)	0	2 (15)	
<b>Ostalo</b>	9 (29)	6 (33,3)	3 (23,1)	
<b>Kardiomiopatija</b>	8 (25,8)	5 (27,8)	3 (23,1)	
<b>FA + kardiomiopatija</b>	1 (3)	1 (6)	0	
<b>Cerebrovaskularna bolest [n (%)]</b>	3 (3)	1 (2)	2 (5)	0,560 <sup>†</sup>
<b>CV incidenti [n (%)]</b>				
<b>CVI</b>	2 / 3	0 / 1	2 / 2	0,330 <sup>†</sup>

N – broj ispitanika, CI – raspon pouzdanosti (engl. *Confidence interval*); \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test; <sup>‡</sup>Mann Whitney U test; IQR – interkvartilni raspon (engl. interquartile range); KVB – kardiovaskularna bolest; CV – cerebrovaskularno; CVI – cerebrovaskularni inzult

Promatrani laboratorijski parametri prikazani su u Tablici 4. Rezultati usporedbe ispitivanih parametara ovisno o spolu pokazali su kako je kod žena vrijednost HDL-a statistički značajno veća nego kod muškaraca ( $P < 0,001$ ), bez značajnijih statističkih razlika između dvije promatrane skupine u ostalim parametrima (Tablica 4). Vrijednosti eGFR, izračunate koristeći CKD-EPI formulu, kod svih pacijenata iznosi 18 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (8,1-49,3).

**Tablica 4.** Razlike u promatranim laboratorijskim parametrima između spolova.

	Medijan (interkvartilni raspon)			Razlika (95% CI)	P*
	Svi (N=96)	Muškarci(N=57)	Žene (N=39)		
<b>HDL</b> (mmol/L)	1,2 (1 - 1,6)	1,1 (0,9 - 1,3)	1,5 (1,2 - 1,9)	0,4 (0,2 do 0,6)	<0,001
<b>Natrij</b> (mmol/L)	140 (137 - 141)	140 (137 - 141)	139 (137 - 142)	0 (-2 do 1)	0,630
<b>CRP</b> (mg/L)	3,75 (1,3 - 8,75)	4,05 (1,6 - 10,3)	2,3 (1,1 - 7,3)	-1,2 (-3 do 0,1)	0,080
<b>Eritrociti</b> (broj/L)	4,12 (3,66 - 4,58)	4,19 (3,7 - 4,7)	4,01 (3,6 - 4,5)	-0,18 (-0,51 do 0,08)	0,180
<b>Hemoglobin</b> (g/L)	119 (107 - 135)	123 (108 - 139,8)	118 (102 - 128)	-9 (-18 do 0)	0,050
<b>MCV</b> (fL)	88,5 (85,3 - 93,4)	88,3 (85,5 - 93,5)	88,5 (85 - 93,3)	0 (-2,3 do 2,7)	0,990
<b>Ureja</b> (mmol/L)	16,7 (9,4 - 26,4)	17,65 (9,3 - 26,8)	16,3 (10,4 - 26,4)	-0,7 (-5,2 do 3,6)	0,730
<b>Kreatinin</b> (μmol/L)	260 (119 - 488,25)	290 (120,5 - 563)	222 (111 - 366)	-47 (-149 do 19)	0,130
<b>GUP</b> (mmol/L)	5,5 (4,88 - 6,95)	5,5 (5 - 6,8)	5,5 (4,7 - 7,3)	-0,1 (-0,6 do 0,5)	0,830
<b>Albumini</b> (g/L)	40,8 (37,45 - 43,95)	41,25 (38,5 - 44,1)	39,4 (35,5 - 42,8)	-2 (-4,4 do 0,5)	0,110
<b>Kolesterol</b> (mmol/L)	4,5 (3,4 - 5,33)	4,2 (3,3 - 5,1)	4,7 (3,9 - 5,5)	0,6 (0 do 1,3)	0,060
<b>LDL</b> (mmol/L)	2,4 (1,6 - 3,05)	2,3 (1,6 - 3)	2,55 (2 - 3,4)	0,3 (-0,2 do 0,8)	0,330
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	1,6 (1,2 - 2,2)	1,5 (1,1 - 2,3)	1,6 (1,3 - 2,1)	0 (-0,3 do 0,4)	0,820
<b>Kalij</b> (mmol/L)	4,5 (4,1 - 4,8)	4,5 (4,1 - 4,8)	4,5 (4,1 - 5)	0 (-0,2 do 0,3)	0,920
<b>Kalcij</b> (mmol/L)	2,3 (2,2 - 2,4)	2,28 (2,2 - 2,4)	2,31 (2,2 - 2,4)	0,02 (-0,06 do 0,07)	0,700
<b>Fosfor</b> (mmol/L)	1,2 (1,1 - 1,6)	1,18 (1,1 - 1,5)	1,3 (1,1 - 1,7)	0,095 (-0,05 do 0,25)	0,210



<b>Urati</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	373,5 (317,5 - 449,8)	371,5 (318 - 451,3)	383 (308,8- 450,3)	-4 (-49 do 36)	0,830
<b>PTH</b> (pmol/L)	12,4 (6,8 - 28,8)	13,5 (6,8 - 28,2)	12,2 (6,4 - 31,4)	-0,56 (-8,5 do 7,3)	0,760
<b>TSH</b> (mU/L)	2,1 (1,3 - 3,4)	1,98 (0,8 - 3,8)	2,27 (1,7 - 3,2)	0,38 (-0,9 do 1,32)	0,430
<b>Glomerularna filtracija</b> (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	18 (8,1 - 49,3)	17,75 (7,63 - 49,90)	21,0 (10,1 - 49)	0,6 (-6,8 do 7,5)	0,830
<b>Albuminurija</b> (mg/dU)	530 (120 - 1997,5)	607,5 (120 - 2713,5)	357,5 (125 - 1376,5)	-121 (-765 do 118)	0,330

N – broj ispitanika, CI – raspon pouzdanosti (engl. Confidence interval); \*Mann Whitney U test; HDL (engl. *high-density lipoprotein*); CRP - C reaktivni protein; MCV (engl. *Mean corpuscular volume*); GUP – glukoza u plazmi; LDL (engl. *low-density lipoprotein*); PTH – paratiroidni hormon; TSH (engl. *thyroid stimulating hormone*)

Parametri koji opisuju krutost krvnih žila statistički su značajno veći kod žena; augmentacijski tlak ( $P=0,01$ ) i augmentacijski indeks ( $P=0,002$ ). Među ostalim parametrima kao i vrijednosti AGEs nije pronađena statistički značajnija razlika između spolova. Medijan sistoličkog perifernog arterijskog tlaka iznosi 141,5 mmHg, a medijan dijastoličkog perifernog arterijskog tlaka iznosi 88 mmHg za ukupnu promatranu populaciju bolesnika s KBB, bez značajnih razlika s obzirom na spol. Medijan CSAT iznosi 125 mmHg, a CDAT 89 mmHg za ukupnu populaciju bolesnika s KBB. Medijan CSAT kod muškaraca iznosi 130 mmHg, a kod žena 123 mmHg. CDAT kod muškaraca s medijanom od 89 mmHg također nije statistički značajno veći od žena kod kojih je medijan 85,5 mmHg.

**Tablica 5.** Razlike u vrijednostima centralnog arterijskog tlaka te parametrima krutosti krvnih žila između muškaraca i žena.

	Medijan (interkvartilni raspon)			Razlika (95% CI)	P*
	Svi (N=96)	Muškarci (N=57)	Žene (N=39)		
<b>Sistolički periferi AT</b> (mmHg)	141,5 (128 - 160)	144 (129 - 159)	138,5 (123,8 - 161,5)	-3 (-12 do 7)	0,540
<b>Dijastolički periferi AT</b> (mmHg)	88 (78 - 96,8)	88 (80 - 98)	86,5 (76,8 - 94)	-4 (-10 do 1)	0,120
<b>Periferi MAP</b> (mmHg)	113,5 (101,8 - 125)	116 (105 - 125)	107 (99,5 - 124)	-4 (-12 do 3)	0,230
<b>Periferi PP</b> (mmHg)	56 (44 - 67)	54 (44 - 63,5)	58 (44 - 69,5)	3 (-3 do 11)	0,310
<b>Sistolički centralni AT</b> (mmHg)	125 (117 - 145)	130 (120 - 145,5)	123 (114 - 144,3)	-5 (-14 do 3)	0,190
<b>Dijastolički centralni AT</b> (mmHg)	89 (80 - 99)	89 (81 - 100)	85,5 (76,8 - 97,5)	-4 (-10 do 2)	0,190
<b>Centralni PP</b> (mmHg)	38 (32 - 46)	38 (32,5 - 46)	37 (32 - 48,3)	0 (-5 do 5)	0,960
<b>HR</b> (s <sup>-1</sup> )	75 (70 - 86,3)	75 (70 - 86)	78 (70,5 - 91,5)	2 (-5 do 8)	0,530
<b>Augmentacijski indeks</b> (%)	25,5 (15,5 - 37)	22 (10 - 32,5)	31 (23,5 - 41)	9 (4 do 16)	<b>0,002</b>
<b>Brzina pulsog vala</b> (m/s)	9,9 (7,5 - 11,3)	9,75 (7,5 - 11,2)	9,9 (7,5 - 11,3)	0,05 (-0,9 do 1,3)	0,910
<b>AGEs</b> (arb. unit)	3,3 (2,7 - 4,2)	3,3 (2,7 - 4,3)	3,3 (2,6 - 4,0)	-0,1 (-0,6 do 0,3)	0,640

N – broj ispitanika, CI – raspon pouzdanosti (engl. *Confidence interval*); \*Mann Whitney U test; AT – arterijski tlak; MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); PP – tlak pulsa (engl. *pulse pressure*); HR (engl. *heart rate*); AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. *advanced glycation endproducts*)

Povezanost između pokazatelja OS (AGE-a), krutosti krvnih žila (PWv-a, CSAT i CDAT) s deskriptivnim podacima bolesnika s KBB prikazani su u Tablici 6. Rezultati ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju između dobi bolesnika i vrijednosti AGE ( $r=0,479$ ,  $P<0,001$ ) te negativnu statistički značajnu korelaciju između opsega nadlaktice bolesnika i AGE vrijednosti ( $r=-0,313$ ,  $P<0,001$ ). Nadalje, dobivene su statistički značajne pozitivne korelacije između PWv vrijednosti s dobi bolesnika ( $r=0,905$ ,  $P<0,001$ ), WHR

( $r=0,253$ ,  $P=0,020$ ) te WHtR ( $r=0,274$ ,  $P=0,010$ ). Statistički značajna negativna korelacija dobivena je između parametara tjelesne visine i PWv vrijednosti ( $r=-0,238$ ,  $P=0,030$ ).

Također, dobivena je statistički značajna pozitivna korelacija CSAT s ITM ( $r=0,236$ ,  $P=0,040$ ), WHR ( $r=0,244$ ,  $P=0,040$ ) te WHtR ( $r=0,246$ ,  $P=0,040$ ).

**Tablica 6.** Povezanost između parametara krutosti žila i antropometrijskih parametara među svim ispitanicima s KBB (N=96).

	Koeficijent korelacije (P vrijednost)			
	AGEs	PWv	CSAT	CDAT
<b>Dob (godine)</b>	<b>0,479 (&lt;0,001)</b>	<b>0,905 (&lt;0,001)</b>	0,191 (0,100)	0,125 (0,290)
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	-0,116 (0,280)	<b>-0,238 (0,030)</b>	-0,022 (0,850)	-0,034 (0,780)
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	-0,211 (0,050)	-0,112 (0,310)	0,183 (0,120)	0,069 (0,560)
<b>Indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,156 (0,140)	-0,005 (0,970)	<b>0,236 (0,040)</b>	0,081 (0,490)
<b>ON (cm)</b>	<b>-0,313 (&lt;0,001)</b>	-0,082 (0,470)	0,212 (0,080)	0,046 (0,700)
<b>OS (cm)</b>	0,011 (0,920)	0,085 (0,450)	0,206 (0,080)	0,057 (0,630)
<b>OB (cm)</b>	-0,163 (0,140)	-0,061 (0,590)	0,081 (0,500)	-0,040 (0,740)
<b>WHR</b>	0,177 (0,110)	<b>0,253 (0,020)</b>	<b>0,244 (0,040)</b>	0,179 (0,130)
<b>WHtR</b>	0,136 (0,220)	<b>0,274 (0,010)</b>	<b>0,246 (0,040)</b>	0,089 (0,460)

ON – opseg nadlaktice; OS – opseg struka; OB- opseg bokova; WHtR – omjer struk/visina (engl. waist to height ratio); WHR – omjer struk/bokovi (engl. waist-hip ratio)

Korelacije AGE-a, PWv-a, CSAT i CDAT s biokemijskim pokazateljima prikazuje Tablica 7. Statistički značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednosti AGE-a pokazuje MCV ( $r=0,341$ ,  $P<0,001$ ), ureja ( $r=0,427$ ,  $P<0,001$ ), kreatinin ( $r=0,447$ ,  $P<0,001$ ) i razine glukoze u plazmi ( $r=0,244$ ,  $P=0,020$ ). Negativne statistički značajne korelacije s AGE vrijednosti dobivene su kod broja eritrocita ( $r=-0,345$ ,  $P<0,001$ ), količine hemoglobina ( $r=-0,261$ ,  $P=0,010$ ) i vrijednosti eGFR izračunate koristeći CKD-EPI formulu ( $r=-0,493$ ,  $P<0,001$ ). PWv pokazuje pozitivnu statistički značajnu korelaciju s parametrima: CRP ( $r=0,256$ ,  $P=0,020$ ),

MCV ( $r=0,329$ ,  $P<0,001$ ), ureja ( $r= 0,340$ ,  $P<0,001$ ), kreatinin ( $r=0,306$ ,  $P<0,001$ ), razina glukoze u plazmi ( $r=0,472$ ,  $P<0,001$ ). Jednako kao i kod povezanosti AGE-a s biokemijskim parametrima, negativne statistički značajne korelacije s PWv-om pokazuju broj eritrocita ( $r=-0,409$ ,  $P<0,001$ ), količina hemoglobina ( $r=-0,294$ ,  $P=0,010$ ) i vrijednost eGFR izračunata koristeći CKD-EPI formulu ( $r=-0,38$ ,  $P<0,001$ ). Također, razina triglicerida suprotstavlja se vrijednosti PWv-a te rezultati pokazuju statistički značajnu negativnu korelaciju ( $r=-0,282$ ,  $P=0,020$ ).

**Tablica 7.** Povezanost između pokazatelja oksidativnog stresa i parametara krutosti žila s biokemijskim parametrima u bolesnika s KBB.

	Koeficijent korelacije (P vrijednost)			
	AGEs (arb. unit)	PWv (m/s)	CSAT (mmHg)	CDAT (mmHg)
<b>Albumini</b> (g/L)	-0,032 (0,770)	-0,197 (0,080)	-0,027 (0,820)	-0,090 (0,460)
<b>Natrij</b> (mmol/L)	-0,008 (0,940)	-0,006 (0,960)	0,028 (0,810)	0,075 (0,530)
<b>CRP</b> (mg/L)	0,111 (0,300)	<b>0,256 (0,020)</b>	0,176 (0,140)	0,222 (0,060)
<b>Eritrociti</b> (n/L)	<b>-0,345 (&lt;0,001)</b>	<b>-0,409 (&lt;0,001)</b>	-0,117 (0,330)	-0,029 (0,810)
<b>Hemoglobin</b> (g/L)	<b>-0,261 (0,010)</b>	<b>-0,294 (0,010)</b>	-0,071 (0,550)	-0,008 (0,940)
<b>MCV</b> (fL)	<b>0,341 (&lt;0,001)</b>	<b>0,329 (&lt;0,001)</b>	-0,037 (0,760)	-0,043 (0,720)
<b>Ureja</b> (mmol/L)	<b>0,427 (&lt;0,001)</b>	<b>0,340 (&lt;0,001)</b>	0,060 (0,610)	-0,074 (0,530)
<b>Kreatinin</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	<b>0,447 (&lt;0,001)</b>	<b>0,306 (&lt;0,001)</b>	0,098 (0,400)	-0,005 (0,970)
<b>GUP</b>	<b>0,244 (0,020)</b>	<b>0,472 (&lt;0,001)</b>	0,233 (0,050)	0,077 (0,510)
<b>HDL</b> (mmol/L)	0,051 (0,670)	0,072 (0,560)	-0,005 (0,970)	0,035 (0,790)
<b>LDL</b> (mmol/L)	-0,227 (0,060)	-0,140 (0,260)	0,050 (0,700)	0,020 (0,880)
<b>Kolesterol</b> (mmol/L)	-0,160 (0,180)	-0,196 (0,110)	0,005 (0,970)	0,011 (0,930)
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	-0,073 (0,540)	<b>-0,282 (0,020)</b>	-0,077 (0,550)	0,050 (0,700)
<b>Kalij</b> (mmol/L)	-0,028 (0,800)	0,139 (0,210)	0,091 (0,440)	0,146 (0,210)
<b>Kalcij</b> (mmol/L)	0,006 (0,950)	-0,154 (0,160)	0,048 (0,680)	-0,098 (0,400)
<b>Fosfor</b> (mmol/L)	0,174 (0,120)	-0,038 (0,740)	-0,161 (0,180)	-0,227 (0,060)
<b>Urati</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,110 (0,310)	0,019 (0,860)	0,061 (0,610)	0,051 (0,670)

<b>PTH (pmol/L)</b>	0,040 (0,810)	0,064 (0,710)	-0,077 (0,690)	0,109 (0,570)
<b>TSH (mU/L)</b>	-0,106 (0,550)	-0,071 (0,690)	0,344 (0,060)	0,284 (0,130)
<b>Glomerularna filtracija (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>-0,493 (&lt;0,001)</b>	<b>-0,38 (&lt;0,001)</b>	-0,101 (0,390)	0,002 (0,990)
<b>Albuminurija mg/dU</b>	0,058 (0,660)	0,024 (0,860)	0,182 (0,220)	0,229 (0,120)

HDL (engl. high-density lipoprotein); CRP - C reaktivni protein; MCV (engl. mean corpuscular volume); GUP – glukoza u plazmi; LDL (engl. low-density lipoprotein); PTH – paratiroidni hormon; TSH (engl. thyroid stimulating hormone), AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. advanced glycation endproducts); PWv – brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*); CSAT – centralni sistolički arterijski tlak; CDAT – centralni dijastolički arterijski tlak

Analizirajući povezanost parametara sastava tijela i AGE vrijednosti (Tablica 8), rezultati pokazuju kako je statistički značajna negativna povezanost AGE vrijednosti s nemasnom tjelesnom masom ( $r=-0,235$ ,  $P=0,030$ ), mišićnom masom ( $r=-0,236$ ,  $P=0,003$ ) i skeletnom mišićnom masom ( $r=-0,272$ ,  $P=0,010$ ). Statistički značajna pozitivna povezanost s AGE vrijednosti uočena je jedino kod metaboličke dobi ( $r=0,343$ ,  $P<0,001$ ). Također, uočena je statistički značajna negativna povezanost PWv-a sa skeletnom mišićnom masom ( $r=-0,31$ ,  $P=0,010$ ) i faznim kutom ( $r=-0,395$ ,  $P<0,001$ ). S druge strane, statistički značajna pozitivna povezanost s PWv-om nađena je kod količine visceralnog masnog tkiva ( $r=0,336$ ,  $P<0,001$ ) i metaboličke dobi ( $r=0,703$ ,  $P<0,001$ ). Vrijednosti CSAT i CDAT nisu pokazali značajniju statističku povezanost s parametara sastava tijela, osim visceralnog masnog tkiva koje je statistički značajno pozitivno povezano s CSAT ( $r=0,278$ ,  $P=0,02$ ).

Nadalje, PWv vrijednost pozitivno korelira s parametrima perifernog tlaka; PSAT ( $r=0,526$ ,  $P<0,001$ ), periferni MAP ( $r=0,423$ ,  $P<0,001$ ) i periferni PP ( $r=0,574$ ,  $P<0,001$ ) (Tablica 9). Kod parametara centralnog tlaka zabilježena je pozitivna, statistički značajna korelacija između PWv-a i CPP ( $r=0,353$ ,  $P<0,001$ ) te negativna korelacija s HR ( $r=-0,268$ ,  $P=0,01$ ). Promatrajući hemodinamske parametre rezultati ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju PWv-a i perifernog otpora ( $r=0,353$ ,  $P<0,01$ ). Parametar koji opisuje krutost žila, Alx, pokazuje statistički značajnu pozitivnu povezanost s PWv-om te koeficijent korelacije s PWv-om iznosi 0,290 ( $P=0,010$ ). Dokazana je pozitivna statistički značajna povezanost PWv i AGE vrijednosti ( $r=0,522$ ,  $P<0,001$ ).

CSAT pozitivno korelira s parametrima perifernog tlaka; PSAT ( $r=0,908$ ,  $P<0,001$ ), PDAT ( $r=0,802$ ,  $P<0,001$ ), periferni MAP ( $r=0,920$ ,  $P<0,001$ ) i periferni PP ( $r=0,657$ ,

P<0,001). Pozitivna statistički značajna korelacija uočena je i kod centralnog PP (r=0,708, P<0,001).

CDAT, jednako kao i CSAT, pozitivno korelira s parametrima perifernog tlaka; PSAT (r=0,794, P<0,001), PDAT (r=0,988, P<0,001), periferni MAP (r=0,922, P<0,001) i periferni PP (r=0,334, P<0,001).

**Tablica 8.** Povezanost pokazatelja oksidativnog stresa i krutosti krvnih žila sa sastavom tijela među svim bolesnicima s KBB.

	<b>Koeficijent korelacije (P vrijednost)</b>			
	<b>AGEs</b> (arb.unit)	<b>PWV</b> (m/s)	<b>CSAT</b> (mmHg)	<b>CDAT</b> (mmHg)
<b>MT (kg)</b>	-0,201 (0,070)	-0,113 (0,320)	0,131 (0,280)	0,002 (0,990)
<b>MT(%)</b>	-0,116 (0,290)	-0,031 (0,780)	0,067 (0,580)	-0,050 (0,680)
<b>Nemasna masna masa (kg)</b>	<b>-0,235 (0,030)</b>	-0,219 (0,050)	0,145 (0,230)	0,102 (0,400)
<b>Visceralno MT (level)</b>	0,102 (0,350)	<b>0,336 (&lt;0,001)</b>	<b>0,278 (0,020)</b>	0,161 (0,190)
<b>Metabolička dob (godine)</b>	<b>0,343 (&lt;0,001)</b>	<b>0,703 (&lt;0,001)</b>	0,175 (0,150)	0,014 (0,910)
<b>MM (kg)</b>	<b>-0,236 (0,030)</b>	-0,219 (0,050)	0,145 (0,230)	0,101 (0,410)
<b>Skeletna MM (kg)</b>	<b>-0,272 (0,010)</b>	<b>-0,31 (0,010)</b>	0,177 (0,140)	0,148 (0,220)
<b>Skeletna MM (%)</b>	-0,033 (0,77)	-0,191 (0,09)	-0,044(0,720)	0,066 (0,590)
<b>Fazni kut</b>	-0,16 (0,140)	<b>-0,395 (&lt;0,001)</b>	-0,108 (0,37)	-0,213 (0,08)

AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. advanced glycation endproducts); PWv – brzina pulsog vala (engl. pulse wave velocity); CSAT – centralni sistolički arterijski tlak; CDAT – centralni dijastolički arterijski tlak; MT– masno tkivo; MM – mišićna masa

**Tablica 9.** Povezanost vrijednosti bez korekcije za dob i spol.

	<b>Koeficijent korelacije (P vrijednost)</b>			
	<b>AGEs</b> (arb.unit)	<b>PWV</b> (m/s)	<b>CSAT</b> (mmHg)	<b>CDAT</b> (mmHg)
<b>PSAT (mmHg)</b>	0,018 (0,870)	<b>0,526 (&lt;0,001)</b>	<b>0,908 (&lt;0,001)</b>	<b>0,794 (&lt;0,001)</b>
<b>PDAT (mmHg)</b>	-0,18 (0,110)	0,219 (0,050)	<b>0,802 (&lt;0,001)</b>	<b>0,988 (&lt;0,001)</b>
<b>Peiferni MAP</b> (mmHg)	-0,070 (0,540)	<b>0,423 (&lt;0,001)</b>	<b>0,920 (&lt;0,001)</b>	<b>0,922 (&lt;0,001)</b>
<b>Periferni PP</b> (mmHg)	0,176 (0,130)	<b>0,574 (&lt;0,001)</b>	<b>0,657 (&lt;0,001)</b>	<b>0,334 (&lt;0,001)</b>
<b>Centralni PP</b> (mmHg)	0,045 (0,710)	<b>0,325 (&lt;0,001)</b>	<b>0,708 (&lt;0,001)</b>	0,186 (0,110)
<b>HR</b> (s <sup>-1</sup> )	-0,056 (0,630)	<b>-0,268 (0,010)</b>	-0,105 (0,370)	-0,088 (0,450)
<b>Augmentacijski indeks</b> (mmHg)	0,192 (0,090)	<b>0,290 (0,010)</b>	0,228 (0,050)	0,134 (0,250)
<b>AGEs (arb.unit)</b>	-	<b>0,522 (&lt;0,001)</b>	-0,046 (0,700)	-0,145 (0,230)

AT – arterijski tlak; MAP – srednji arterijski tlak (engl. mean arterial pressure); PP – tlak pulsa (engl. pulse pressure); HR (engl. heart rate); AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. advanced glycation endproducts); PWV – brzina pulsog vala (engl. pulse wave velocity); CSAT – centralni sistolički arterijski tlak; CDAT – centralni dijastolički arterijski tlak

## **5. RASPRAVA**



Istraživanje je za cilj imalo ispitati razinu OS i krutost krvnih žila te njihovu međusobnu povezanost u populaciji bolesnika s KBB. Rezultati potvrđuju pozitivnu statistički značajnu povezanost između navedenih parametara gdje je PWv surogatni marker krutosti krvnih žila, a AGE marker OS. Autofluorescencija kože, SAF (eng. *skin autofluorescence*) kao mjera akumulacije AGEs, pokazala je značajnu povezanost s krutošću krvnih žila u ranijim studijama (107-111, 159). Ueno H. i sur. dokazali su da u zdravih ispitanika povezanost između krutosti arterija i SAF nestaje nakon prilagodbe dobi što upućuje na obostranu interakciju između dobi i nakupljanja AGEs u regulaciji krutosti arterija. Kod ispitanika s ESRD, SAF je bila povezana s PWv-om čak i nakon korekcije s obzirom na dob što implicira postojanje dodatnih mehanizma za nakupljanje AGEs u ESRD; pojačano stvaranje AGEs i smanjen bubrežni klirens prekursora AGEs (111, 112, 113). AGEs povećavaju vaskularnu krutost inducirajući poprečno povezivanje kolagena u stijenci žile (160, 161). Povezanost između AGE-a i krutosti arterija pronađena je u zdravih odraslih osoba, u bolesnika s AH i bolesnika liječenih HD (162,163).

Rezultati povezanosti AGE vrijednosti i dobi u ovom istraživanju u skladu su s ostalim istraživanjima u kojima je AGE vrijednost u pozitivnoj korelaciji s dobi (114, 115). Uzročno-posljedični odnos između AGE vrijednosti i procesa starenja je proturiječan, neki autori zagovaraju da proces starenja ubrzava nakupljanje AGEs (116-119), dok drugi autori sugeriraju da stvaranje AGE igra ključnu ulogu u prirodnom tijeku procesa starenja (120, 121). Nadalje, AGE je u negativnoj korelaciji s opsegom nadlaktice, antropometrijskim parametrom koji je u negativnoj korelaciji sa sarkopenijom (122). Promatrajući laboratorijske parametre, dobivena je statistički značajna negativna povezanost AGEs s brojem eritrocita i količinom hemoglobina. Hemoglobin veže slobodne kisikove radikale, a anemija je stoga rezultat povećanog OS kao i smanjenog antioksidativnog učinka što u konačnici rezultira smanjenom isporukom kisika u tkiva. Membranski proteini cirkulirajućih eritrocita podložni su AGE modifikacijama što rezultira smanjenom deformacijom eritrocita. (132-134). AGEs na površini eritrocita povećavaju afinitet vezivanja eritrocita na stijenke krvnih žila kroz interakcije s receptorom za AGE (RAGE) na površini endotela (123). Chieh-Yu Shen i sur. proveli su istraživanje u kojem su zabilježili visoke serumske razine AGEs u bolesnika s anemijom i ŠB te su primjetili da promijenjena deformacija eritrocita uzrokovana AGEs i AGE-RAGE interakcijama može potencijalno skratiti životni vijek eritrocita i doprinijeti razvoju anemije (124). Veliko epidemiološko praćenje bolesnika u predijaliznoj fazi (PRESAM, eng. *Pre-dialysis survey on anaemia management*), pokazalo je da čak 68 % od preko 4000 uključenih bolesnika kod prvog dolaska u centar za dijalizu ima vrijednosti hemoglobina  $\leq 110$  g/l (125) te je dokazana direktna

povezanost stupnja anemije (koncentracije hemoglobina) i stadija zatajenja bubrežne funkcije (126). Čimbenik rizika koji dovodi do razvoja komplikacija povezanih s kardiovaskularnim incidentima kod bolesnika s KBB je anemija (127). Pozitivna statistički značajna povezanost između razine glukoze u plazmi i AGE vrijedosti u bolesnika s KBB dobivena ovim istraživanjem u skladu je s dostupnim podacima iz literature. AGEs su opisani u hiperglikemijskim stanjima poput ŠB; međutim, nastanak AGEs je povezan i s povišenim OS na što nailazimo u KBB (131). Hiperglikemija uzrokuje ozljedu stanica jer potiče stvaranje AGEs koji doprinose komplikacijama ŠB povećanjem OS (128-130). McIntyre N. i sur. istraživali SAF i povezanost s bubrežnim i kardiovaskularnim čimbenicima rizika u stadiju 3 KBB te su multivarijabilnom linearnom regresijskom analizom dokazali da su hemoglobin, ŠB, dob i eGFR najznačajnije neovisne determinante višeg SAF-a (103). Rezultati dobiveni u ovom istraživanju u skladu su s rezultatima ranijih studija koje pokazuju da s padom eGFR SAF raste; uglavnom zbog smanjenog bubrežnog klirensa AGEs (100, 135-138). Sličnu problematiku istraživali su Tanakaet K. i sur. te dokazali da je SAF povezana s funkcijom bubrega i KVB u bolesnika s KBB. Nadalje, eGFR se istaknuo kao jedan od najjačih prediktora SAF, a povećavanje SAF povezano je s napredovanjem KBB (139). S druge strane, poznato je da se eGFR mora smanjiti za 50 % prije nego što koncentracija uree ili kreatinina u plazmi poraste iznad gornje granice odgovarajućeg referentnog raspona (140) te su oni u negativnoj korelaciji s AGE vrijednošću.

Krutost krvnih žila prvenstveno je određena starenjem (raste s dobi) te srednjim vrijednostima arterijskog tlaka. Čimbenici koji također mogu imati utjecaja na krutost krvnih žila su tjelesna masnoća i/ili centralna distribucije masti, poremećen metabolizam glukoze i inzulinska rezistencija (141-145). Nadalje, pregledana literatura u skladu je s dobivenim rezultatima gdje smo dobili pozitivnu korelaciju između PWv-a kao markera krutosti krvnih žila s dobi, WHR i WHtR. Razina CRP-a je u pozitivnoj korelaciji i s PWV-om i s AIX-om (146), a provedena multivarijantna regresijska analiza Matsuda N. i sur. potvrđuje kako su dob i serumski CRP neovisni rizični faktori za povećan PWv (147). U nedostatku dostupnih informacija za skupinu bolesnika s KBB, utjecaj anemije na PWv za skupinu bolesnika liječenih HD donosi studija Schwarz C.P. i sur. koja potvrđuje značajnu pozitivnu povezanost PWv-a s dobi, dok je povezanost s hemoglobinom bila značajna, ali negativna (148). Možemo povući paralelu s našim istraživanjem gdje dobiveni rezultati ukazuju na značajnu negativnu povezanost PWv-a kao pokazatelja krutosti krvnih žila s brojem eritrocita i razinom hemoglobina. Provedena studija o povezanosti između smanjene eGFR i krutosti arterija autora

Kawamoto R i sur. pokazala je da smanjena eGFR ima nezavisnu, obrnutu povezanost s krutošću arterija, što se odražava kroz povećanje PWv-a. Rast PWv linearno je pratio pad bubrežne funkcije u bolesnika s blagom do umjerenom KBB (149). Rezultati našeg istraživanja također potvrđuju prethodno dobivene rezultate tj. pozitivnu korelaciju PWv-a s ureom i kreatininom i negativnu korelaciju s eGFR. Sukladno pretpostavkama i dobivenim rezultatima, razina glukoze u plazmi je u pozitivnoj korelaciji s PWv-om što je u skladu s ranijim rezultatima koji su potvrdili kako je ŠB tip 2 jedan od čimbenika koji povećava krutost arterija (150). Smatra se da je visceralno masno tkivo aktivno uključena u nekoliko metaboličkih procesa, uključujući homeostazu glukoze i lipida kako su istražili Tchernof i sur. (151). Nadalje, visceralno masno tkivo igra važnu ulogu u nastanku ŠB tipa 2 (152), ali je također povezano s hiperglikemijom i nastankom ŠB nakon TX (153). Uloga nakupljanja visceralnog masnog tkiva istražena je od strane Orr J. S. i sur, a dobiveni rezultati ukazuju kako ITM ima inverzni odnos s PWv-om (154). To je iznenađujuće jer je krutost arterija prethodno bila povezana s pretilošću, posebno abdominalnog tipa, a povećani WHR bio je povezan s višim PWv u univarijantnoj analizi (155). Pad ITM s godinama, vjerojatno odražava gubitak mišićne mase, a mjere pretilosti koje uključuju središnju distribuciju masti uže su povezane s važnim čimbenicima rizika u bolesnika s KBB nego s ITM (156). Fazni kut je tangus vrijednost reaktancije i električnog otpora. Fazni kut ovisi o integritetu stanične membrane i o masi stanica tijela te postoji korelacija između vrijednosti faznog kuta i tjelesne mase. Niži fazni kut u skladu je s niskom reaktancijom (smrti stanice ili slomu selektivne propusnosti stanične membrane). Postoji značajna razlika u faznom kutu kod zdravog i bolesnog stanja. Fazni kut se povećava s poboljšanjem kliničkog statusa (157). Sukladno navedenom, rezultati ovog istraživanja potvrđuju da niži fazni kut korelira s većim PWv-om. U rezultatima je također dobivena pozitivna korelacija faznog kuta s PSAT, MAP, PPP, CPP i A1x. Rezultati istraživanja Mastanvallia B. i sur. pokazuju da je PWV pozitivno korelirao sa sistoličkim i dijastoličkim vrijednostima arterijskog tlaka, srednjim arterijskim tlakom aorte, kreatininom i mokraćnom kiselinom u serumu te negativno s eGFR (158). Krutost arterija povećavala se s progresijom stadija KBB, i bila je viša u skupini bolesnika s nedijabetičkom KBB nego u općoj populaciji. Krutost arterija postupno napreduje od stadija 2 do 5 KBB, a zatim naglo, u bolesnika na dijaliznom liječenju (158).

Studija koja je proučavala centralni krvni tlak i kardiovaskularne ishode u skupini bolesnika s KBB ukazuje da su povišena vrijednosti centralnog i perifernog krvnog tlaka povezane s povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih ishoda (165). Također se

pokazalo da je korelacija između PAT i CAT značajna, ali da nema razlike u predviđanju ishoda kardiovaskularnih bolesti i /ili smrtnosti u bolesnika s KBB između navedena dva parametra (165). Međutim, u bolesnika s povišenim vrijednostima PAT, mjerenje CAT omogućava odvajanje pacijenata u skupine s niskim (nizak centralni tlak) i visokim rizikom (visoki centralni tlak), što sugerira da se mjerenje CAT usmjerava na pacijente s povišenim PSAT (165). Vrijednosti centralnog tlaka pulsa (CPP) koreliraju pozitivno s perifernim tlakom pulsa (PP), dobi, ženskim spolom i postojanjem šećerne bolesti (168). Nadalje, razne studije dokazale su povezanost između AIX, također markera krutosti krvnih žila i kardiovaskularnog rizika, a u bolesnika s ESRD pokazalo se da je AIX neovisan prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti (169). Dodatno, sustavni pregled i meta-analiza provedena od strane Vlachopoulos C. i sur. pokazala je da povećanje AIX od svega 10%, neovisno o vrijednostima PAT, korelira s povećanim relativnim rizikom od smrti i neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s KBB (170). U studiji provedenoj na bolesnicima s ESRD, CAT i povezani parametri bili su snažnije prediktivni za kardiovaskularne događaje u usporedbi s PAT (166, 167). U ovom istraživanju CSAT pozitivno korelira s ITM, WHR, WHtR i visceralnim masnim tkivom. Međutim, rezultati ranijeg istraživanja pokazuju kako u osoba bez KBB krvni tlak općenito raste s povećanjem mjera pretilosti dok višak tjelesne masti ima naizgled zaštitni ili neutralan učinak na krvni tlak kod osoba s KBB (164). Albuminurija je prepoznata kao marker vaskularne disfunkcije i povećanog rizika od KVB u bolesnika s AH i KBB sa ili bez ŠB (171) te je krutost krvnih žila povezana s albuminurijom i padom eGFR (172).

Limitacije ovog istraživanja su presječan ustroj istraživanja u kojem ne možemo govoriti o uzročno-posljedičnoj povezanosti između promatranih parametara te nepostojanje kontrolne skupine.

## **6. ZAKLJUČCI**

U skladu s iznesenim hipotezama, analiziranim i dobivenim rezultatima u ovom istraživanju su dobiveni sljedeći zaključci:

1. Postoji povezanost između parametara krutosti krvnih žila i razine OS u bolesnika s KBB. Nađena je statistički značajna pozitivna povezanost između parametara krutosti krvnih žila (PWv) i razine oksidativnog stresa (AGE vrijednost).
2. Postoji povezanost između parametara centralnog arterijskog tlaka (CSAT i CDAT) i OS u bolesnika s KBB. Nije pronađena statistički značajna povezanost između parametara centralnog arterijskog tlaka (CSAT i CDAT) i razine oksidativnog stresa (AGE vrijednost).
3. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i krutosti krvnih žila u bolesnika s KBB. Statistički značajna pozitivna povezanost dokazana je između PWv vrijednosti s količinom visceralnog masnog tkiva te metaboličkom dobi. Nadalje, nađena je statistički značajna negativna povezanost između PWv vrijednosti sa skeletnom mišićnom masom i faznim kutom.
4. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i razine OS u bolesnika s KBB. Nađena je statistički značajna pozitivna povezanost između razine OS (AGE vrijednost) i metaboličke dobi. Statistički značajna negativna povezanost nađena je između razine OS (AGE vrijednost) i nemasne tjelesne mase, mišićne mase i skeletne mišićne mase.
5. Postoji povezanost između parametara sastava tijela i parametara centralnog arterijskog tlaka (CSAT i CDAT) u bolesnika s KBB. Nije nađena statistički značajna povezanost između parametara centralnog arterijskog tlaka (CSAT i CDAT) i parametara sastava tijela.
6. Muškarci s KBB imaju statistički značajno više vrijednosti PWv-a od žena s KBB. Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima PWv-a između spolova.
7. Muškarci s KBB imaju statistički značajno više vrijednosti AGEs nego žene. Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima AGEs između spolova.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66:s03–9.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389:1238–52.
3. Chronic Kidney Disease: Guidelines. European Renal Best Practice. 2019 [citirano 14.07.2022]. Dostupno na: <https://www.era-online.org/en/erbp/guidance/chronic-kidney-disease/>
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398:957–80.
5. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, i sur. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: A systematic review. *PLoS One.* 2016;11:e0147329.
6. Lv J-C, Zhang L-X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3–15.
7. Wang X, Lewis J, Appel L, Cheek D, Contreras G, Faulkner M, et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2900–9.
8. Kdigo.org. [citirano 14.07.2022]. Dostupno na: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
9. Svjetski dan bubrega – 12. ožujka 2020 [Internet]. Hzz.hr. [citirano 14.07.2022]. Dostupno na: <https://www.hzz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-bubrega-12-ozujka-2020/>
10. Zemaitis MR, Foris LA, Katta S, Bashir K. Uremia. U: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
11. Jameson JL, Fauci SA, Kasper DL i sur, *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. izdanje, SAD: McGraw-Hill Education, 2018
12. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P i sur. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:1918–28.
13. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Khitan ZJ, Raj DSC, i sur. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol.* 2017;7:73–92.
14. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: A Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:728–41.



15. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:201–13.
16. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs* . 2020;80:797–811.
17. Li PK-T, Garcia-Garcia G, Lui S-F, Andreoli S, Fung WW-S, Hradsky A, i sur. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6:136–43.
18. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, i sur. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:441–51.
19. Agarwal R. Epidemiology of interdialytic ambulatory hypertension and the role of volume excess. *Am J Nephrol.* 2011;34:381–90.
20. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–16.
21. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, i sur. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:2096–103.
22. Căldăraru CD, Tarta DI, Gliga ML, Tarta C, Carașca E, Albu S, et al. Research article. Comparative analysis of hepcidin-25 and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease with and without anemia. *Acta Medica Marisiensis.* 2017;63:10–4.
23. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1631–4
24. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:699–710.
25. Begum S, Latunde-Dada GO. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients.* 2019;11:2424.
26. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The influence of inflammation on anemia in CKD patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21:725..
27. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol.* 2006;19 Suppl 9:S70-5.
28. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure: Acidosis, malnutrition, and inflammation. *Semin Dial.* 2004;17:455–65.

29. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on branched-chain amino acids in uremia. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:319–22.
30. Adamczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with CKD: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7:452–67.
31. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:978–93.
32. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2015;1:2.
33. SGLT2 inhibitors [Internet]. National Kidney Foundation. 2022 [citirano 14.07.2022]. Dostupno na: <https://www.kidney.org/atoz/content/sglt2-inhibitors>
34. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2019;131:31–42.
35. Kovesdy CP. Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2012 [citirano 14.07.2022];27:891–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22379183/>
36. Shemin D, Dworkin LD. Sodium balance in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens .* 1997;6:128–32.
37. Soi V, Yee J. Sodium homeostasis in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:325–31.
38. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and hypokalemia in CKD: Prevalence, risk factors, and clinical outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:315–8.
39. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34:333–9.
40. Palmer BF. Potassium binders for hyperkalemia in chronic kidney disease-diet, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy, and hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:339–54.
41. Palmer BF, Clegg DJ. Treatment of abnormalities of potassium homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:319–24.
42. Melamed ML, Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: A review of recent findings. *Kidney Med.* 2021;3:267–77.
43. Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, Rodríguez-Carrio J, Bande-Fernández JJ, Alonso-Montes C, i sur. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: Pathogenesis and management. *Calcif Tissue Int .*2021;108:410–22.

44. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. 2000 [citirano 14. srpnja 2022]; Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905209/>
45. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:952–61.
46. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm*. 2007;13:397–411.
47. Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 10:2–5.
48. Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina Fluminensis*. 2010;46:463–70.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76:S1-130.
50. Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: A systemic review. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
51. Rosner MH, Husain-Syed F, Reis T, Ronco C, Vanholder R. Uremic encephalopathy. *Kidney Int*. 2022;101:227–41.
52. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018;22:150–60.
53. Safarpour Y, Vaziri ND, Jabbari B. Movement disorders in chronic kidney disease - A descriptive review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105408.
54. Sumida K, Yamagata K, Kovesdy CP. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep*. 2020;5:121–34.
55. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73:391–8.
56. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:299–307.
57. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:S66-70.
58. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a

consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84:1096–107.

59. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, i sur. The obesity paradox in kidney disease: How to reconcile it with obesity management. *Kidney Int Rep.* 2017;2:271–81.

60. Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:117–30.

61. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F, i sur. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation.* 2010;56(4):670–85.

62. Krysiak R, Kędzia A, Krupej-Kędzierska J, Kowalska B, Okopień B. Endocrine abnormalities in patients with chronic renal failure - part II. *Pol Merkur Lekarski.* 2015;38(227):293–9.

63. Zoccali C, Mallamaci F, Picano E. Detecting and treating lung congestion with kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:757–65.

64. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney International.* 2015;87(4):685–91.

65. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: New insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1387–402.

66. Krajewska Wojciechowska J, Krajewski W, Zatoński T. Otorhinolaryngological dysfunctions induced by chronic kidney disease in pre- and post-transplant stages. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:1575–91.

67. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:423–35.

68. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: Beyond erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38:52–75.

69. Lutz PDMJ, Jurk PDRNK. Platelets in advanced chronic kidney disease: Two sides of the coin. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:342–56.

70. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders H-J. Secondary immunodeficiency related to kidney disease (SIDKD)-definition, unmet need, and mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:259–78.

71. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:8–15.

72. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:120–31.
73. Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Ix JH, Hou FF, et al. Commentary on the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of Blood Pressure in CKD. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:132.
74. Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T. D., Falkner, B., & Carey, R. M. (2008). Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation*, 117(25).
75. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117:e510-26.
76. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:975–91.
77. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: Untangling Ariadne’s thread. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3711.
78. Zoccali C. The endothelium as a target in renal diseases. *J Nephrol.* 2007;20 Suppl 12:S39-44.
79. Mallipattu SK, Uribarri J. Advanced glycation end product accumulation: a new enemy to target in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:547–54.
80. Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, Messa P, Corsi Romanelli MM. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicines.* 2021;9:405.
81. Busch M, Franke S, Rüster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney: AGEs AND KIDNEY. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:742–55.
82. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5:194–222.
83. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35:1719–25.
84. Pulse Wave Velocity (PWV) [Internet]. *Datasci.com.* [citirano 14. 07. 2022]. Dostupno na: [https://www.datasci.com/solutions/cardiovascular/pulse-wave-velocity-\(pwv\)](https://www.datasci.com/solutions/cardiovascular/pulse-wave-velocity-(pwv))

85. Augmentation index — [Internet]. Medi-Stats. [citirano 14. 07. 2022.]. Dostupno na: <https://www.medi-stats.com/augmentation-index>
86. Sahebkar A, Pećin I, Tedeschi-Reiner E, Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;212:160–8.
87. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Republished paper: Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Postgrad Med J.* 2010;86:560–6.
88. Orlić L, Sladoje Martinović B, Maleta I, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Nadomještanje bubrežne funkcije kroničnom hemodijalizom u kbc -u Rijeka. *Medicina Fluminensis.* 2010;46(4):533–9.
89. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease: Traditional cardiac risk factors. *Semin Dial.* 2003;16:118–27.
90. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and cardiovascular disease: Is there any relationship? *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:55–63.
91. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med.* 2021;99:335–48.
92. Methe H, Weis M. Atherogenesis and inflammation--was Virchow right? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Association.* 2007;22:1823–7.
93. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart.* 2000;83:205–9.
94. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85–97.
95. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia.* 2016;8:56–61.
96. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease: Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *Journal of Renal Care.* 2011;37(1):12–5.
97. Rao P, Reddy GC, Kanagasabapathy AS. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23:209–17.

98. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:28–31.
99. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, i sur. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004;47:1324–30.
100. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, i sur. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3687–93.
101. den Hollander NC, Mulder DJ, Graaff R, Thorpe SR, Baynes JW, Smit GPA, i sur. Advanced glycation end products and the absence of premature atherosclerosis in glycogen storage disease Ia. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:916–23.
102. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, i sur. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2654–9.
103. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2356–63.
104. Jiang J, Chen P, Chen J, Yu X, Xie D, Mei C, i sur. Accumulation of tissue advanced glycation end products correlated with glucose exposure dose and associated with cardiovascular morbidity in patients on peritoneal dialysis. *Atherosclerosis*. 2012;224:187–94.
105. AGE Reader App - diagnoptics technologies BV - PDF catalogs [Internet]. *Medicalexpo.com*. [citirano 14. 07. 2022.]. Dostupno na: <https://pdf.medicalexpo.com/pdf/diagnoptics-technologies-bv/age-reader-app/107231-233098.html>
106. Armitage P, Perry G. *Statistical methods in medical research*. WileyBlackwell. 2001.
107. Liu C-Y, Huang Q-F, Cheng Y-B, Guo Q-H, Chen Q, Li Y, i sur. A comparative study on skin and plasma advanced glycation end products and their associations with arterial stiffness. *Pulse (Basel)*. 2017;4:208–18.
108. Fokkens BT, Smit AJ. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes. *Glycoconj* . 2016;33:527–35.
109. Watfa G, Soulis G, Tartagni E, Kearney-Schwartz A, Borghi C, Salvi P, i sur. Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes Metab*. 2012;38:413–9.

110. Hofmann B, Adam A-C, Jacobs K, Riemer M, Erbs C, Bushnaq H, i sur. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Exp Gerontol.* 2013;48:38–44.
111. Ueno H, Koyama H, Tanaka S, Fukumoto S, Shinohara K, Shoji T, i sur. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* .2008;57:1452–7.
112. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, i sur. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1991 325:836–42.
113. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int.*199955:389–99.
114. Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:11–20.
115. Shen C-Y, Lu C-H, Wu C-H, Li K-J, Kuo Y-M, Hsieh S-C, et al. The development of Maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases. *Molecules.* 2020;25:5591.
116. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:963–75.
117. Kim C-S, Park S, Kim J. The role of glycation in the pathogenesis of aging and its prevention through herbal products and physical exercise. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2017;21:55–61.
118. Münch G, Thome J, Foley P, Schinzel R, Riederer P. Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer’s disease. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;23:134–43.
119. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel’nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:3085756.
120. Perkins RK, Miranda ER, Karstoft K, Beisswenger PJ, Solomon TPJ, Haus JM. Experimental hyperglycemia alters circulating concentrations and renal clearance of oxidative and advanced glycation end products in healthy obese humans. *Nutrients.* 2019;11:532.
121. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging mechanisms of disease. *Nutrients.* 2017;9:385



122. Hu F-J, Liu H, Liu X-L, Jia S-L, Hou L-S, Xia X, et al. Mid-upper arm circumference as an alternative screening instrument to appendicular skeletal muscle mass index for diagnosing sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1095–104.
123. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson GM, Hori O, Zoukourian C, et al. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:7742–6.
124. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac R, Medley T, Kingwell B, Cooper ME, et al. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2004;66:1167–72.
125. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters J-P. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:89–100.
126. Howard AD, Moore J Jr, Welch PG, Gouge SF. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci*. 1989;297:309–13.
127. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112-9.
128. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–20.
129. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med*. 2002;251:87–101.
130. Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs Aging*. 1996;9:69–77.
131. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:354–70.
132. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:17–25.
133. Ando K, Beppu M, Kikugawa K, Nagai R, Horiuchi S. Membrane proteins of human erythrocytes are modified by advanced glycation end products during aging in the circulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;258:123–7.
134. Iwata H, Ukeda H, Maruyama T, Fujino T, Sawamura M. Effect of carbonyl compounds on red blood cells deformability. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321:700–6.

135. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans ROB i sur. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:107–12.
136. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52:789–97.
137. McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, Jefferies HJ, Burton JO, Taal MW i sur. Tissue-advanced glycation end product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:51–5.
138. Gerrits EG, Smit AJ, Bilo HJG. AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:710–3.
139. Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, et al. Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:214–20.
140. Baum N, Dichoso CC, Carlton CE Jr. Blood urea nitrogen and serum creatinine. *Urology*. 1975;5:583–8.
141. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527–39.
142. Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street?: A two-way street? *Hypertension*. 2005;45:349–51.
143. Ferreira I, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG, Seidell JC, Stehouwer CDA. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens*. 2004;22:145–55.
144. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468–73
145. Schouten F, Twisk JW, de Boer MR, Stehouwer CD, Serné EH, Smulders YM. Increases in central fat mass and decreases in peripheral fat mass are associated with accelerated arterial stiffening in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:40–8.
146. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DRW, i sur. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50:581–8.

147. Matsuda N, Takei T, Fujiu A, Ogawa T, Nitta K. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD). *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:57–62.
148. Schwarz CP, Koppelstaetter C, Amann E, Mayer G. Impact of anemia on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32:210–6.
149. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T, i sur. An association between decreased estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness. *Intern Med .* 2008;47:593–8.
150. Chang S, Kim J, Sohn T, Son H, Lee J. Effects of glucose control on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: An observational study. *J Int Med Res.* 2018;46:284–92.
151. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.*2013;93:359–404.
152. Sam S, Haffner S, Davidson MH, D’Agostino RB Sr, Feinstein S, Kondos G, i sur. Relation of abdominal fat depots to systemic markers of inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:932–7
153. von Düring ME, Jenssen T, Bollerslev J, Åsberg A, Godang K, Hartmann A. Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(1).
154. Orr JS, Gentile CL, Davy BM, Davy KP. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation: Role of visceral fat accumulation. *Hypertension .* 2008;51:1519–24.
155. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Risk profile in chronic kidney disease stage 3: older versus younger patients. *Nephron Clin Pract.*2011;119:c269-76.
156. Evans PD, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. *PLoS One.* 2012;7:e34699.
157. Kumar S, Dutt A, Hemraj S, Bhat S, Manipadybhima B. Phase angle measurement in healthy human subjects through bio-impedance analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15:1180–4
158. Mastanvalli B, Kumar KP, Madhav D, Venkata Pakki Reddy PL, Vali SM. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28:61–7.
159. Stróżecki P, Kurowski R, Flisiński M, Stefańska A, Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Advanced glycation end products and arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy

and patients with chronic kidney disease without diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:609–16.

160. Semba RD, Najjar SS, Sun K, Lakatta EG, Ferrucci L. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens.* 2009;22:74–9.

161. McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:242–7.

162. Ueno, H., Koyama, H., Tanaka, S., Fukumoto, S., Shinohara, K., Shoji, T., Emoto, M., Tahara, H., Kakiya, R., Tabata, T., Miyata, T., & Nishizawa, Y. (2008). Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 57, 1452–1457

163. Zhou Y, Yu Z, Jia H, Sun F, Ma L, Guo R, i sur. Association of serum pentosidine with arterial stiffness in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2010;34:193–9.

164. George C, Matsha TE, Davidson FE, Goedecke JH, Erasmus RT, Kengne AP. Chronic kidney disease modifies the relationship between body fat distribution and blood pressure: A cross-sectional analysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:107–18.

165. Rahman M, Hsu JY, Desai N, Hsu C-Y, Anderson AH, Appel LJ, i sur. Central blood pressure and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol .* 2018;13:585–95.

166. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, i sur. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study: The Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007;50:197–203.

167. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h P-M, i sur.. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39:735–8.

168. Townsend RR, Tomiyama H. Arterial stiffness, kidney function, and chronic kidney disease progression. *Pulse (Basel).* 2013;1:123–30.

169. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001;38:434–8.

170. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1865–71.

171. Cotter J, Oliveira P, Cunha P, Polónia J. Risk factors for development of microalbuminuria in diabetic and nondiabetic normoalbuminuric hypertensives with high or very high cardiovascular risk - a twelve-month follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2009;113:c8-15.

172. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:2570–5.

## **8. SAŽETAK**

**Uvod:** Cilj istraživanja bio je ispitati razinu oksidativnog stresa korištenjem „AGE Reader“ uređaja i krutost krvnih žila korištenjem „Agedio B900“, te njihovu međusobnu povezanost u populaciji bolesnika s KBB. Sekundarni cilj bio je istražiti korelacije između AGE, PWv, CSAT, CDAT i svih mjernih parametara za skupinu bolesnika s KBB.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno na 96 bolesnika s KBB, od kojih je 57 (59%) muškaraca i 39 (41%) žena. Medijan dobi svih bolesnika je 64 godine (interkvartilnog raspona od 51 do 72 godine) u rasponu od 20 do 84 godina. Glavni ispitivani parametri za svakog ispitanika s KBB bili su: opseg struka (cm), opseg bokova (cm), opseg nadlaktice (cm), dob i spol ispitanika, tjelesna tjelesna masa (kg) i tjelesna visina (cm). Vrijednosti arterijskih tlakova izmjerene su pomoću „Agedio B900“ uređaja koji mjeri centralni i periferni arterijski tlak, hemodinamske parametre te procjenjuje krutost krvnih žila. Analiza sastava tijela dobivena je pomoću uređaja „Tanita MC780 Multi Frequency segmentnog analizatora sastava“. Vrijednost krajnjih produkata glikacije (AGEs) u koži bolesnika mjerena uz pomoć „AGE Reader“ uređaja.

**Rezultati:** U ovom istraživanju 69 pacijenata s KBB (73%) boluje od AH. Analizirajući razlike između muškaraca i žena nije opažena statistički značajna razlika u učestalosti, dobi prilikom dijagnoze i duljini liječenja AH u populaciji bolesnika s KBB. Među promatrani laboratorijskim parametrima, nađeno je kako je kod žena vrijednost HDL-a statistički značajno veća nego kod muškaraca ( $P < 0,001$ ). Rezultati dobiveni koristeći uređaje „Agedio B900“ i „AGE Reader“ ukazuju da je augmentacijski indeks ( $P = 0,002$ ) statistički značajno veći kod žena. AGE vrijednosti nisu statistički značajno različite između spolova. Zamjećena je pozitivna statistički značajana povezanost između PWv-a i AGE vrijednosti ( $r = 0,522$ ,  $P < 0,001$ ), dok statistički značajna povezanost između CSAT, PSAT i AGE vrijednosti nije pronađena. Značajna pozitivna povezanost s PWv-om uočena je kod količine visceralnog masnog tkiva ( $r = 0,336$ ,  $P < 0,001$ ) i metaboličke dobi ( $r = 0,703$ ,  $P < 0,001$ ). Također, rezultati ovog istraživanja upućuju na negativnu statistički značajnu povezanost između PWv vrijednosti i skeletne mišićne mase ( $r = -0,31$ ,  $P = 0,01$ ) te faznog kuta ( $r = -0,395$ ,  $P < 0,001$ ). Rezultati pokazuju kako je statistički značajna negativna povezanost AGE vrijednosti s nemasnom tjelesnom masaom ( $r = -0,235$ ,  $P = 0,030$ ), mišićnom masom ( $r = -0,236$ ,  $P = 0,003$ ) i skeletnom mišićnom masom ( $r = -0,272$ ,  $P = 0,010$ ). Statistički značajna pozitivna povezanost s AGE-a dobivena je kod metaboličke dobi ( $r = 0,343$ ,  $P < 0,001$ ). Uočena je pozitivna statistički značajna povezanost između CSAT i visceralnog masnog tkiva ( $r = 0,278$ ,  $P = 0,020$ ).

**Zaključak:** Postoji povezanost između PWv vrijednosti, markera krutosti krvnih žila i razine oksidativnog stresa mjerene kroz vrijednost AGE-a kod bolesnika s KBB.



## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** BLOOD VESSEL STIFFNESS AND LEVEL OF GLYCATION END PRODUCTS IN THE SKIN OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Introduction:** The aim of the research was to examine the level of oxidative stress using the "AGE Reader" device and the stiffness of blood vessels using the "Agedio B900", and their correlation in the population of patients with CKD. The secondary objective was to investigate correlations between AGE, PWv, CSAT, CDAT and all measurement parameters for the group of patients with CKD.

**Materials and methods:** The study was conducted on 96 patients with CKD, of which 57 (59%) were men and 39 (41%) were women. The median age of all patients is 64 years (interquartile range from 51 to 72 years), in the range from 20 to 84 years. The main investigated parameters for each subject with CKD were: waist circumference (cm), hip circumference (cm), upper arm circumference (cm), subject's age and sex, body mass (kg) and body height (cm). Arterial pressure values were measured using the "Agedio B900" device, which measures central and peripheral arterial pressure, hemodynamic parameters, and assesses the stiffness of blood vessels. Body composition analysis was obtained using the "Tanita MC780 Multi Frequency segmental composition analyzer" device. The value of glycation end products (AGEs) in the patient's skin measured with the help of the "AGE Reader" device.

**Results:** In this study, 69 patients with CKD (73%) suffered from AH. Analyzing the differences between men and women, no statistically significant difference was observed in the frequency, age at diagnosis and length of treatment of AH in the population of patients with CKD. Among the observed laboratory parameters, it was found that the value of HDL was statistically significantly higher in women than in men ( $P < 0.001$ ). The results obtained using the devices "Agedio B900" and "AGE Reader" indicate that the augmentation index ( $P = 0.002$ ) is statistically significantly higher in women. AGE values are not statistically significantly different between the sexes. A positive statistically significant correlation was observed between PWv and AGE values ( $r = 0.522$ ,  $P < 0.001$ ), while no statistically significant correlation was found between CSAT, PSAT and AGE values. A significant positive association with PWv was obtained for the amount of visceral fat tissue ( $r = 0.336$ ,  $P < 0.001$ ) and metabolic age ( $r = 0.703$ ,  $P < 0.001$ ). Also, the results of this research indicate a negative statistically significant relationship between PWv value and skeletal muscle mass ( $r = -0.31$ ,  $P = 0.010$ ) and phase angle ( $r = -0.395$ ,  $P < 0.001$ ). The results show that there is a statistically significant negative association of AGE values with lean body mass ( $r = -0.235$ ,  $P = 0.030$ ), muscle mass ( $r = -0.236$ ,  $P = 0.003$ ) and skeletal muscle mass ( $r = -0.272$ ,  $P = 0.010$ ). A statistically significant positive

association with AGE was obtained with metabolic age ( $r=0.343$ ,  $P<0.001$ ). A positive statistically significant correlation was observed between CSAT and visceral adipose tissue ( $r=0.278$ ,  $P=0.020$ ).

**Conclusion:** There is an association between PWv value and the level of oxidative stress in patients with CKD.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Mirna Begović

E-adresa: [mirna.begovicsplit@gmail.com](mailto:mirna.begovicsplit@gmail.com)

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 16. svibnja 1996., Split, Republika Hrvatska

## **ŠKOLOVANJE:**

2003.-2011. Osnovna škola Plokite, Split

2011.-2015. V. Gimnazija Vladimir Nazor, Split

2016.-2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Strani jezici: engleski i talijanski

Aktivno korištenje programskog paketa MS Office

Vozačka dozvola B kategorije

## **PUBLIKACIJE:**

1. Kolak E, Radic J, Vučković M, Bučan Nenadić D, **Begović M**, Radić M. Can we improve nutritional status of haemodialysis patients? Abstract book Diatransplant 2021:page 50.
2. **Begović M**, Vučković M, Radić M, Gelemanović A, Raos H, Bučan Nenadić D, Kolak E, Radić J. Nutritional status in dalmatian kidney transplant recipients - differences according to dialysis duration before kidney transplantation. Abstract book Diatransplant 2021:page 73.
3. **Begović M**, Radić M, Kolak E, Vučković, Bučan Nenadić D, Radić J. Differences in body composition and nutritional status of haemodialysis and peritoneal dialysis patients. Abstract book Diatransplant 2021:page 74.
4. Vučković M, Kolak E, Bučan Nenadić D, **Begović M**, Radić M, Radić J. Can we improve nutritional status of peritoneal dialysis patients? Abstract book Diatransplant 2021; page 13
5. Vučković M, Radić M, Gelemanović A, Raos H, Kolak E, Bučan Nenadić D, **Begović M**, Radić J. Nutritional status in dalmatian kidney transplant recipients – differences according to time since kidney transplantation. Abstract book Diatransplant 2021:page 24

## **OSTALO:**

Demonstrator na katedri Medicinska biologija ak.god. 2017./2018.,2019./2020.,2020./2021., 2021./2022.

Demonstrator na katedri Histologija i embriologija ak.god. 2017./2018.

Demonstrator na katedri Osnove medicinske mikrobiologije i parazitologije ak.god. 2019./2020.

Udruga Down sindrom 21 Split, volonter

Hrvatsko društvo za hipertenziju, Lov na Tihog ubojicu Hrvatska liga za hipertenziju; član  
8. hrvatski kongres o nadomještanju bubrežne funkcije, Dia Trasplant 2021.; aktivni sudionik