

# Mineralna gustoća kosti i trabekularna struktura kosti u bolesnika na hemodijalizi

---

**Sršen, Miro**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:978954>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Miro Sršen**

**MINERALNA GUSTOĆA KOSTI I TRABEKULARNA STRUKTURA KOSTI U**  
**BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Miro Sršen**

**MINERALNA GUSTOĆA KOSTI I TRABEKULARNA STRUKTURA KOSTI U**  
**BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2020.**

## **SADRŽAJ**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.UVOD</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1.1 Kronična bubrežna bolest.....   | 2         |
| 1.1.1 Etiologija i klasifikacija.....   | 3         |
| 1.1.2 Patofiziologija kronične bubrežne bolesti .....                                     | 4         |
| 1.2 Hemodijaliza.....   | 5         |
| 1.3 Koštani metabolizam u kroničnoj bubrežnoj bolesti .....                               | 7         |
| 1.3.1 Bolesti ubrzane pregradnje kostiju.....   | 8         |
| 1.3.2 Bolesti usporene pregradnje kostiju .....   | 10        |
| 1.4 Denzitometrija .....  | 11        |
| 1.4.1 Analiza trabekularne strukture kosti .....  | 13        |
| 1.4.2 Mineralna gustoća kosti i TBS u kroničnih bubrežnih bolesnika .....                 | 14        |
| <b>2.CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>3.ISPITANICI I METODE</b> .....  | <b>18</b> |
| 3.1 Opis istraživanja .....   | 19        |
| 3.2 Statistička obrada podataka.....  | 20        |
| <b>4.REZULTATI</b> .....  | <b>21</b> |
| 4.1 Opće karakteristike ispitanika .....  | 22        |
| 4.2 Nalaz denzitometrije .....  | 24        |
| 4.3 Usporedba nalaza denzitometrije ovisno o duljini trajanja kronične bubrežne bolesti . | 25        |
| 4.4 Usporedba nalaza denzitometrije ovisno o duljini trajanja hemodijalize .....          | 26        |
| <b>5.RASPRAVA</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>6.ZAKLJUČCI</b> .....  | <b>32</b> |
| <b>7.POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....  | <b>34</b> |
| <b>8.SAŽETAK</b> .....  | <b>44</b> |
| <b>9.SUMMARY</b> .....  | <b>46</b> |
| <b>10.ŽIVOTOPIS</b> .....   | <b>48</b> |

## **Zahvale**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na pomoći, strpljenju i stručnom vođenju tijekom izrade diplomskog rada.*

*Hvala i dr. med. Maji Mizdrak na velikoj pomoći pri prikupljanju podataka, statističkoj obradi podataka i izradi diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i potpori za cijelo vrijeme akademskog obrazovanja.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) ili kronično bubrežno zatajenje je klinički sindrom obilježen progresivnim i trajnim poremećajem strukture bubrega i/ili bubrežne funkcije (ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije) (1). Za postavljanje dijagnoze KBB-a mora biti zadovoljen jedan od sljedećih kriterija u trajanju duljem od 3 mjeseca: smanjena stopa glomerularne filtracije ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) i/ili prisutnost jednog ili više ostalih pokazatelja bubrežnog oštećenja (1,2):

- albuminurija ( $AER \geq 30 \text{ mg/24 h}$ , ili omjer albumina i kreatinina u porciji urina -  $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$  ili  $\geq 3 \text{ mg/mmol}$ ),
- abnormalnosti u sedimentu urina,
- abnormalnosti elektrolita ili druge abnormalnosti uzrokovane tubularnim oštećenjem,
- histološki potvrđene abnormalnosti,
- strukturne abnormalnosti potvrđene radiološkim pretragama,
- prisutnost bubrežnog transplantanta.

KBB se klasificira prema ostatnoj glomerularnoj funkciji u pet stupnjeva (3):

- Stadij 1 ( $GFR 90-120 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ),
- Stadij 2 ( $GFR 60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ),
- Stadij 3a ( $GFR 45-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ),
- Stadij 3b ( $GFR 30-44 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ),
- Stadij 4 ( $GFR 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ),
- Stadij 5 ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ).

Na temelju stupnja albuminurije, koja je jedan od ranih i važnih pokazatelja oštećenja bubrežne funkcije, KBB se razvrstava u tri razreda: razred A1 ( $ACR < 30 \text{ mg/g}$  ili  $< 3 \text{ mg/mmol}$ ), razred A2 ( $ACR 30-300 \text{ mg/g}$  ili  $3-30 \text{ mg/mmol}$ ) i razred A3 ( $ACR > 300 \text{ mg/g}$  ili  $> 30 \text{ mg/mmol}$ ) (4).

KBB je najčešće asimptomatska ili s nespecifičnim simptomima do krajnjih stadija bolesti. Pravovremeno otkrivanje bubrežne bolesti preduvjet je za odgovarajuće liječenje, sprječavanje napredovanja bolesti i prevenciju komplikacija. KBB koja se pravodobno ne prepozna i ne liječi dovodi do završnog stadija, no velik ga postotak bolesnika ne doživi zbog komplikacija (2,3,4).

Brojne su komplikacije KBB-a (5). Značajna je interakcija bolesti srca i bubrega u kardiorrenalnom sindromu koji ima različite manifestacije (6). Kao posljedica upale dolazi do napredovanja ateroskleroze te je rizik za kardiovaskularne bolesti i smrtnost u drugom stadiju povećan dvostruko, u trećem stadiju trostruko, a u završnom stadiju čak 30 puta u odnosu na opću populaciju (7,8). Osim navedenih kardiovaskularnih komplikacija, tijekom KBB-a prate i anemija, mineralno-koštani poremećaji, dislipidemija, gastrointestinalni poremećaji i pothranjenost, imunološki poremećaji i infekcije, te neurološki poremećaji i drugi (5).

### **1.1.1. Epidemiologija i etiologija**

KBB jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Znatno poboljšanje tehnologije i zdravstvenog napretka omogućava liječenje različitim metodama nadomještanja bubrežne funkcije, ali je sve veći mortalitet prvenstveno od kardiovaskularnih komplikacija (9). Prema zadnjim podacima iz 2016. godine procjenjuje se da je prevalencija KBB-a u svijetu oko 11-13%, a procjenjuje se i da je deveti uzrok smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (10).

Najčešći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja je šećerna bolest, zatim slijede kronični glomerulonefritis i hipertenzija, a u pet najčešćih uzroka još spadaju i autosomno dominantna policistična bubrežna bolest te tubulointersticijski nefritis (13). Neki od čimbenika rizika uz šećernu bolest i hipertenziju, za pojavnost KBB su mala porođajna masa, pretilost u djetinjstvu, autoimuna bolest, starija životna dob, obiteljska anamneza bubrežne bolesti, proteinurija, abnormalan sediment urina i anatomske malformacije mokraćnog sustava (5).

Incidencija KBZ-a je u porastu u posljednjem desetljeću. Procjenjuje se da pogađa čak dvije trećine bolesnika sa šećernom bolesti i da je potrebno oko petnaestak godina za razvoj dijabetičke bolesti bubrega (14,15).

Srčano-žilne bolesti su odgovorne za 40–60% smrtnosti u završnom stadiju KBB-a prema podacima nacionalnih registara. Značaj srčano-žilnih bolesti raste posljednjih godina s pojavom sve većeg broja bolesnika starije životne dobi u kojih su šećerna bolest i žilne bolesti dovele do završnog stadija KBB-a (11,12).

Provođenje probira na postojanje čimbenika rizika za razvoj KBB-a, odnosno na postojanje određenog stupnja KBB-a u ovoj populaciji omogućilo bi pravovremeno prepoznavanje, a primjenom odgovarajućih mjera i usporenje napredovanja bubrežne bolesti



prema završnom stadiju čime bi se u konačnici mogla značajno odgoditi ili u potpunosti izbjeći potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije, tj. liječenjem dijalizom (16).

### **1.1.2. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti**

Danas sve više prepoznat postaje utjecaj imunološkog sustava i upale u patofiziologiji KBB-a, a imunološki putevi koji dovode do zatajenja bubrega su raznoliki (17). Nekontrolirana upala dovodi do oštećenja glomerula, tubula i intersticija, a upalni medijatori djeluju na promjenu bubrežne hemodinamike, homeostazu vode i soli, te kontrolu krvnog tlaka (18). Hipoksija tkiva i ishemija, egzogeni toksini (lijekovi), endogeni agensi (glukoza, paraproteini) i genski deficiti također mogu uzrokovati oštećenje bubrežnog tkiva (17).

U početku KBB-a zdravi nefroni povećavaju svoju aktivnost i mogu nadomjestiti oštećeno bubrežno tkivo (funkcionalna adaptacija) (19). Kompenzacijska hiperfiltracija i hipertrofija povećavaju tlak i protok na razini pojedinačnog nefrona i uzrokuju promjenu glomerularne arhitekture, poremećenu funkciju podocita i filtracijske membrane što dovodi do glomerularne skleroze, propadanja preostalih nefrona i naposljetku do uremije (5,19).

Završni stadij KBB-a, uz nedostatnost svih bubrežnih funkcija, obilježava i razvoj uremijskog sindroma (20). Uremijski spojevi koji se nagomilavaju u krvi za vrijeme bubrežne disfunkcije imaju utjecaj na većinu organa u tijelu. Bolesnici s uremijom obično se žale na mučninu, povraćanje, umor, anoreksiju, gubitak težine, grčeve mišića, svrbež i promjene mentalnog statusa, a svi ovi simptomi se mogu objasniti poremećajima metabolizma povezanima s ovim stanjem (22).

Normocitno normokromna anemija jedna od najčešćih komplikacija koja prati KBZ, a procjenjuje se da čak polovica bolesnika s KBZ kao komplikaciju bolesti razvija anemiju (20). Primarni uzrok je nedovoljna proizvodnja eritropoetina, hormona kojeg stvaraju peritubularne stanice u bubrezima kao odgovor na hipoksiju (22). Uz to, uremični toksini povećavaju proizvodnja niza čimbenika koji uzrokuju smanjenje adhezije i agregacije trombocita i posljedično poremećaj zgrušavanja krvi kod ovih bolesnika (23,24).

Važan metabolički poremećaj povezan sa KBB-om je acidoza (21). Bubrezi imaju središnju ulogu u održavanju acido-bazne ravnoteže ekskrecijom kiselina, reapsorpcijom filtriranih bikarbonatnih iona u proksimalnim tubulima i sintezom dovoljno novih baza za neutralizaciju kiselina (24). Acidoza je uključena u patogenezu koštane bolesti povezane s

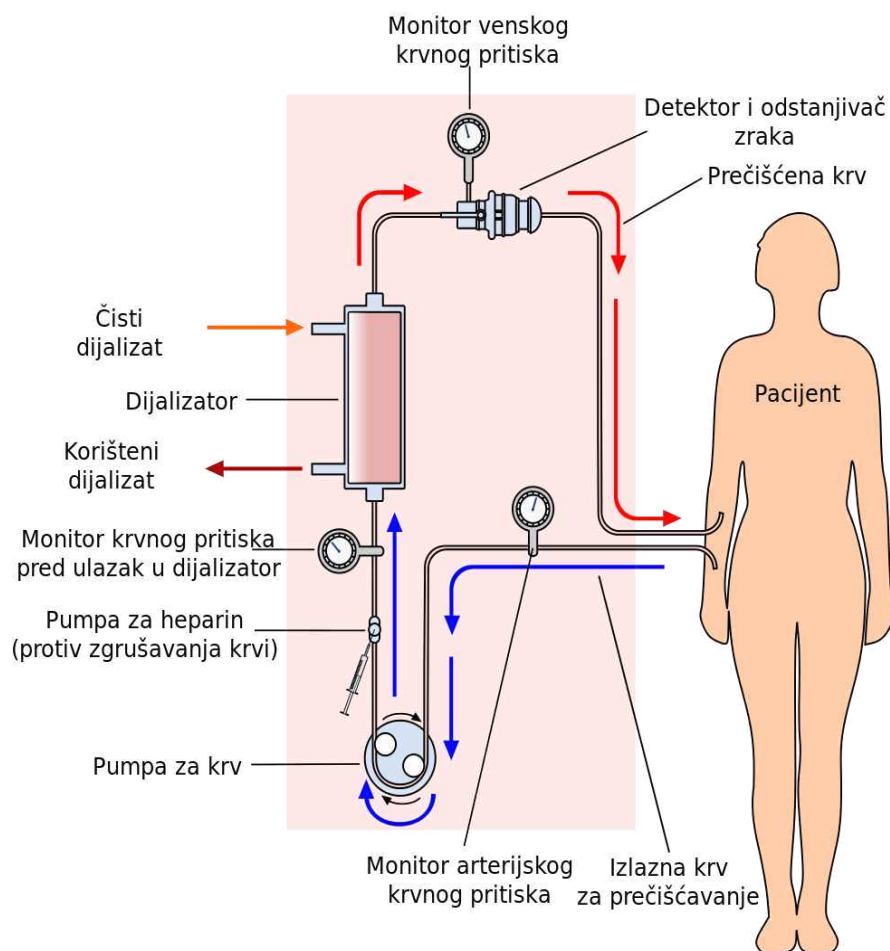
KBB-om, pogoršanje sekundarnog hiperparatiroidizma, katabolizam proteina, kroničnu upalu, rezistenciju na inzulin i hormon rasta i oslabljenu kontraktilnost miokarda (25).

U KBB-u dolazi i do poremećaja u metabolizmu vitamina D i kalcija, što u konačnici dovodi do bubrežne bolesti kostiju tzv. bubrežne osteodistrofije (22). Smanjena apsorpcija kalcija iz crijeva, prekomjerna proizvodnja paratiroidnog hormona (PTH), poremećen metabolizam vitamina D, zadržavanje fosfora i kronična metabolička acidoza ključni su faktori u patogenezi ovog poremećaja (19).

Neurološki simptomi i znakovi uremije mogu se prezentirati blagim poremećajima spavanja i gubitka koncentracije pa do težih poremećaja svijesti u krajnjem stadiju bolesti (19).

## **1.2. Hemodijaliza**

Hemodijaliza je metoda nadomještanja bubrežne funkcije koja se temelji na razlikama u sastavu tekućina s obje strane polupropusne membrane. Osnovni mehanizmi prijenosa tvari kroz polupropusnu membranu su difuzija, ultrafiltracija i konvekcija (25,26). Procesom difuzije dolazi do prelaska molekula iz područja više koncentracije otopljene tvari u područje niže koncentracije otopljene tvari kroz polupropusnu membranu, pri čemu dvije otopine teže izjednačavanju koncentracija otopljene tvari (27). Pored difuzije, otopine mogu prolaziti kroz pore na membrani zbog razlika u hidrostatskom ili osmotskom tlaku između krvnog odjeljka i odjeljka za dijalizat (transmembranski tlak) postupkom nazvanim ultrafiltracija. Ultrafiltracija je proces koji se temelji na postavljanju da su molekule vode male molekule koje prolaze kroz sve vrste polupropusnih membrana (25,28). Promjenom hidrostatskog tlaka u krvnom prostoru, odnosno u prostoru s dijalizatom može se mijenjati količina vode koja se odstranjuje iz krvi bolesnika. Veličina ultrafiltracije ovisi o razlici tlakova s obje strane polupropusne membrane, transmembranskom tlaku i o koeficijentu ultrafiltracije membrane dijalizatora (količina tekućine izražena u mililitrima koja u satu prođe kroz membranu po mmHg razlike u tlakovima s obje strane membrane) (28,29). Uklanjanje malih do srednje velikih molekula iz krvi može se pospješiti procesom konvekcije osobito pri filtriranju velikih količina tekućine kroz vrlo propustljive membrane s velikim porama (30). Sustav za hemodijalizu prikazan je na Slici 1.



**Slika 1.** Sustav za hemodijalizu (Preuzeto i prilagođeno prema: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. NIDDK. 2008. [17.01.2008.].

Dostupno na: <https://bs.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Hemodialysis-bs.svg>

U stabilnih bolesnika s KBZ-om hemodijaliza se primjenjuje najčešće tri puta tjedno u trajanju od četiri sata (31). Za hemodijalizu je potrebno imati pristup krvi, a arteriovenska fistula i arteriovenski graft su dvije najčešće korištene vrste trajnog vaskularnog pristupa (32). Arteriovenska fistula je kirurški stvorena anastomoza između arterije i susjedne vene i olakšava postavljanje velikih igala (33). Iako arteriovenske fistule imaju manji morbiditet i dulju prohodnost, još uvijek postoje mnogi bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem kojima je potreban arteriovenski graft za pristup hemodijalizi zbog manjeg promjera krvnih žila ili komplikacija s fistulom (33,34). On se konstruira umetanjem grafta, najčešće protetskog, između arterije i vene, a glavna prednost mu je što ne zahtjeva sazrijevanje kao fistula i može se koristiti za hemodijalizu 24 sata nakon stvaranja (35). Za pacijente na hemodijalizi čiji je

venski pristup ograničen, centralni venski kateter (CVK) je ključan za provođenje terapije (99). Uporaba katetera na hemodijalizi umjesto arteriovenske fistule ili grafta praćena je brojnim komplikacijama, te je potrebno pažljivo rukovanje kako bi se spriječio razvoj infekcije (98).

Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika (36). Vrijednost GFR-a kod koje dolazi do pojave kliničkih simptoma je individualna. U pravilu su simptomi manje izraženi kada bubrežna bolest napreduje sporije, tijekom više godina. Većina bolesnika ostaje asimptomatična sve dok GFR ne padne ispod 20 ml/min. Stariji bolesnici i bolesnici sa šećernom bolešću razvijaju simptome i pri višim vrijednostima GFR (5,20). Rano upućivanje, barem više od šest mjeseci prije početka nadomjesnog liječenja, omogućava: sporije napredovanje bubrežne bolesti, bolju kontrolu krvnog tlaka i metabolizma lipida, smanjivanje kardiovaskularnog rizika, pravodobno liječenje anemije, prevenciju koštane bolesti prikladnom kontrolom razine kalcija, fosfata i PTH-a, dobru edukaciju bolesnika i pravilan izbor metode nadomjesnog liječenja primjenom organiziranog programa predijalizne edukacije, pravovremeni pristup krvotoku i mogućnost pravodobnog započinjanja nadomjesnog liječenja te bolju kvalitetu života bolesnika (37,38).

### **1.3. Koštani metabolizam u kroničnoj bubrežnoj bolesti**

S opadanjem bubrežne funkcije dolazi do progresivnog pogoršanja homeostaze kalcija i fosfora u serumu i tkivima i promjene razine hormona u cirkulaciji, uključujući PTH, 25-hidroksivitamin D, 1,25-dihidroksivitamin D i druge metabolite vitamina D, čimbenik rasta fibroblasta-23 (engl. *fibroblast growth factor* -FGF), te hormon rasta. Do ovih poremećaja dolazi vrlo rano, već kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min (66,67). Renalna osteodistofija predstavlja složeni poremećaj metabolizma kosti koji se razvija u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem te bolesnika na dugotrajnoj dijalizi (68). Važno je napomenuti da je klasični naziv renalna osteodistrofija zamijenjen s nazivom kronična bubrežna bolest – mineralni i koštani poremećaj (engl. *Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder* - CKD-MBD), a karakteriziraju ga tri komponente:

- poremećaj jednoga ili više laboratorijskih parametara uključujući kalcij, fosfor, PTH, vitamin D
- promjene u pregradnji kostiju, mineralizaciji, volumenu i rastu
- patološke kalcifikacije (najčešće krvnih žila) (69).

Ovo stanje je često praćeno bolovima u kostima, brojnim frakturama i kalcifikacijama izvan kosti. Važno je naglasiti da ove promjene metabolizma dovode do porasta kardiovaskularnih kalcifikacija te posljedićnog porasta morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika (70).

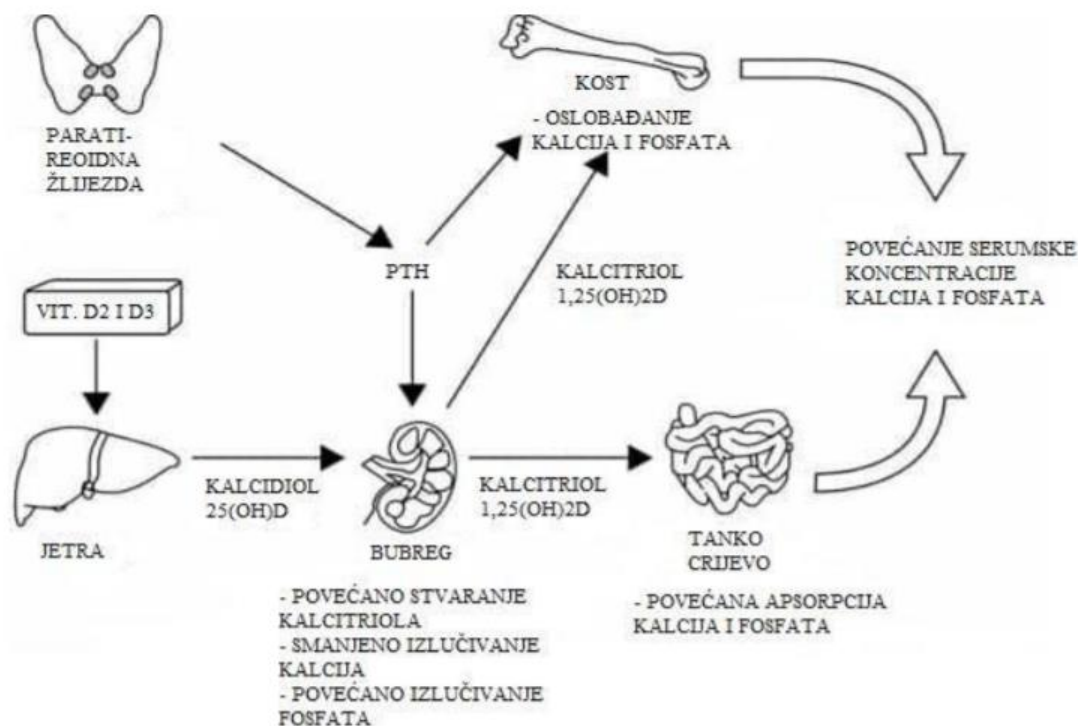
Renalna osteodistrofija je kombinacija tri podgrupe poremećaja i to hiperparatiroidizma, osteomalacije i osteoporoze (72). Za konaćnu dijagnozu i potvrdu renalne osteodistrofije potrebno je ućiniti biopsiju kosti, što se često ne radi jer je to invazivna i skupa pretraga. Histološki, renalna osteodistrofija klasificira se na osnovi stupnja pregradnje, mineraliziranosti kosti te volumena kosti (71,72). Na osnovi povišene ili snižene razine PTH moćemo je podijeliti u dvije skupine:

- poremećaji karakterizirani ubrzanom koštanom pregradnjom: osteitis fibrosa i miješana osteodistrofija
- poremećaji karakterizirani niskim stupnjem koštane pregradnje: osteomalacija i adinamićna koštana bolest (71).

### **1.3.1. Bolesti ubrzane pregradnje kostiju**

Padom glomerularne filtracije na 20% normalne ili manje ( $GFR < 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) dolazi do bubrežnog zastoja fosfata i posljedićne hiperfosfatemije (73). Hiperfosfatemija u bolesnika s KBB-om dovodi do metastatskih kalcifikacija, metabolićke koštane bolesti i razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma, a također je povezana i s povećanom prevalencijom kardiovaskularnih bolesti i stope smrtnosti (70).

U poćetku KBB-a pad glomerularne filtracije nadoknađuje se ranim povišenjem koncentracije FGF-23 koji smanjuje reapsorpciju fosfata u proksimalnim tubulima, te uz to inhibira aktivnost 1-alfa hidroksilaze. Ovaj enzim je odgovoran za stvaranje kalcitriola, a inhibicija njegove aktivnosti smanjuje djelovanje Na/Pi kotransportera u crijevima i posljedićno apsorpciju fosfata. Uz to rano se povisuje i razina PTH koja potiće izlućivanje fosfata u bubrežima (74). Na Slici 2. prikazano je djelovanje PTH i kalcitriola ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) u odrćavanju homeostaze kalcija i fosfata.



**Slika 2.** Mehanizam djelovanja PTH (Preuzeto i prilagođeno prema: Katalenić M. Fosfati i polifosfati - emulgatorske soli. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2007;3(9):1845-82. Dostupno na: <https://basicmedicalkey.com/disorders-of-calcium-metabolism>)

Povišena razina fosfata u krvi inducira hipokalcijemiju vezanjem biorasploživog kalcija kao  $\text{CaHPO}_4$  uzrokujući metastatske kalcifikacije, čime dodatno povisuje proizvodnju PTH. Snižena razina kalцитriola u KBB-u direktno povisuje PTH i uzrokuje hipokalcijemiju jer smanjuje crijevnu apsorpciju  $\text{Ca}^{2+}$  (75). Kronična stimulacija paratiroidnih žlijezda pokreće difuznu poliklonalnu hiperplaziju, a kako se kronična stimulacija nastavlja, unutar difuzno povećane žlijezde se počinju razvijati i monoklonski čvorići (66).

Uz fosfor razni drugi uremijski toksini, odnosno spojevi koji se nakupljaju u uremijskom sindromu, ometaju metabolizam vitamina D i njegovo djelovanje. Pokazalo se da indoksil sulfat sudjeluje u patogenezi skeletne otpornosti na djelovanje PTH uz izravne inhibitorne učinke na remodelaciju kostiju (77).

Sve ovo dovodi do toga da je razina PTH 20-40 puta veća u odnosu na referentne vrijednosti, zbog čega su koštane promjene jače izražene nego u primarnom hiperparatiroidizmu. Povećan broj osteoklasta i osteoblasta, te ubrzano odlaganje osteoida

dovode do nastajanja grubo tkane kosti (engl. *wove bone*), a umnažanjem fibroblasta dolazi do fibroze koštane srži (67).

### **1.3.2. Bolesti usporene pregradnje kostiju**

Adinamična bolest kostiju, izraz uveden početkom 1980.-ih, karakterizira propadanje kostiju bez nakupljanja osteoida. Brzina sinteze osteoida od strane osteoblasta, i naknadna mineralizacija su subnormalni, za razliku od osteomalacije gdje nedostatak mineralizacije premašuje nedostatke u stvaranju kosti, pa imamo višak osteoida. Za razliku od fibroznog osteitisa, u adinamičnoj bolesti kostiju ima malo ili uopće nema osteoblasta, a peritrabekularna fibroza i fibroza koštane srži je minimalna (78).

Adinamična bolest kostiju raste u prevalenciji u odnosu na druge oblike bubrežne osteodistrofije, a razvija se u situacijama sa smanjenom osteoanaboličkom regulacijom. To je posljedica ili pretjerane supresije PTH ili multifaktorijalne skeletne rezistencije na PTH u uremiji (79).

Retrospektivna studija provedena na hemodijaliziranim bolesnicima pokazala je da pacijenti s KBB-om i razinama PTH manjim od 195 pg/ml imaju 22% povećan rizik za nastanak frakture (80). Ova bolest usporene pregradnje kostiju je uočena u 50% pacijenata na peritonelanoj dijalizi, te 19% pacijenata na hemodijalizi. Zbog toga KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) smjernice iz 2009. predlažu da se razina PTH za bolesnike u završnom stadiju KBB-a drži dva do devet puta iznad gornje granice normale (81).

Upotreba vezača fosfata na bazi kalcija i aktivnih analoga vitamina D, peritonealna dijaliza, visoka razina kalcija u dijalizatu, upotreba bifosfonata, dijabetes, hipogonadizam, starija životna dob i pothranjenost neki su od čimbenika rizika za adinamičnu bolest kostiju. Od gore navedenih faktora rizika, povećana globalna prevalencija dijabetesa i KBB-a, te agresivno liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma pridonijeli su velikom porastu ove bolesti (82).

Osamdesetih godina prošlog stoljeća glavni uzrok bolesti usporene pregradnje kostiju bilo je toksično nakupljanje aluminija. Toksičnost aluminija se počela opažati u hemodijaliziranih pacijenata zbog izlaganja aluminiju u dijaliznoj tekućini i u bolesnika koji su koristili aluminij hidroksid kao vezač fosfata (83). Glavni uzrok osteomalacije je upravo nakupljanje aluminija, ali kronična izloženost niskoj dozi aluminija s istodobnim visokim

dozama vitamina D prije će dovesti do adinamične bolesti kostiju nego osteomalacije (82,84). Uklanjanjem aluminijskih iona iz vode za dijalizu, te sve širom dostupnosti vezača fosfata bez aluminijskih iona, ova bolest se danas jako rijetko viđa (84,85).

Osteomalacija nastaje jer su učinci sekundarnog hiperparatiroidizma na kosti poništeni brojnim metaboličkim nepravilnostima, što na kraju rezultira neispravnom mineralizacijom kosti i nakupljanjem osteoida. Patogeneza osteomalacije u kroničnom bubrežnom zatajenju je multifaktorijalna, a kao mogući uzroci navode se manjak vitamina D, metabolička acidoza, hipofosfatemija te elementi u tagovima koji se mogu naći u tekućini za dijalizu kao što su stroncij i fluor (86,87).

Promjene u terapiji KBB-a i sve veći broj dijaliziranih pacijenata doveli su do toga da se u posljednje vrijeme povećala prevalencija bolesti s usporenom koštanom pregradnjom u odnosu na prethodno prevladavanje hiperparatiroidne koštane bolesti (67). Ove promjene utječu na kvalitetu i snagu kostiju, te povećavaju rizik od frakture u odnosu na opću populaciju (72). Pacijenti s KBB-om koji se liječe hemodijalizom imaju dužu hospitalizaciju nakon prijeloma sa stopom smrtnosti između 16% i 60% (88,89).

#### **1.4. Denzitometrija**

Denzitometrija je zlatni standard pomoću kojeg se mjeri mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density* – BMD). Svjetska zdravstvena organizacija preporuča da se za procjenu BMD-a koristi dvoenergetska apsorpcijometrija X zraka (engl. *dual-emission X-ray absorptiometry*; DXA) (39). DXA mjeri sadržaj minerala u gramima i površinu kosti u  $\text{cm}^2$ , a rezultat se izražava kao BMD u  $\text{g}/\text{cm}^2$  (40). Rezultati mjerenja se prikazuju kao T-vrijednost (engl. *T-score*) i Z vrijednosti (engl. *Z-score*). Obje vrijednosti izražavaju se u standardnim devijacijama (SD) koje predstavljaju odstupanje od referentne vrijednosti. T-vrijednost označava razliku između mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne gustoće kosti mlade, zdrave populacije (41). Z vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene mineralne gustoće kosti od srednje vrijednosti koštane gustoće populacije iste dobi (42).

Prema preporukama ISCD-a (engl. *The International Society For Clinical Densitometry*) lumbalna kralježnica i proksimalni dio femura mjesta su na kojima se izvodi mjerenje. Za mjerenje BMD-a koriste se tijela kralježaka od L1 do L4, a ukoliko se ne mogu koristiti četiri kralješka, koriste se tri ili dva, dok se dijagnoza nikad ne donosi na osnovu



mjerenja samo jednog kralješka. Kralješci se isključuju ukoliko su vidno anatomske deformirani ili se T vrijednost dva susjedna kralješka razlikuje za više od 1,0. Mjerenje se može vršiti na bilo kojem kuku, a za interpretaciju rezultata se koristi vrijednost vrata bedrene kosti ili ukupna bedrena kost, ovisno koja je vrijednost niža (43). Ako je potrebno, mjerenje se još može vršiti i na distalnoj trećini palčane kosti nedominantne ruke (44).

Glavni cilj denzitometrije je dijagnosticirati osteoporozu i procijeniti rizik od prijeloma (40). Osteoporoza je bolest kostiju koju karakterizira smanjenje koštane mase, poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva i povećan rizik prijeloma (45). Prema istraživanju provedenom 2010. godine u 27 europskih zemalja od osteoporoze boluje 22 milijuna žena i 5,6 milijuna muškaraca, a starenjem populacije taj broj će se povećavati. Brojni su čimbenici rizika, a najbitniji su ženski spol, starija životna dob, prijašnji prijelomi i prijelom u obiteljskoj anamnezi, pušenje, rana menopauza, nizak indeks tjelesne mase (ITM manji od  $19 \text{ kg/m}^2$ ), kortikosteroidi, manjak vitamina D, sjedilački način života i ostale bolesti kao što su reumatoidni artritis, dijabetes i hiperparatiroidizam (46).

Svjetska zdravstvena organizacija je 1992. uvela klasifikaciju mineralne gustoće kosti prema rezultatima T-vrijednosti. Rezultati T –vrijednosti koji su u rasponu između +1 i -1 SD označavaju normalnu mineralnu koštanu gustoću, rezultati T-vrijednosti između -1 i -2,5 SD označavaju osteopeniju, a T-vrijednosti manje od -2,5 SD osteoporozu (47). Z vrijednost prikazuje odstupanje BMD-a bolesnika od osoba iste dobi i spola izraženu u standardnim devijacijama (42). Osobe koje imaju Z-vrijednosti manje od -2 SD trebalo bi detaljno obraditi u smislu sekundarne osteoporoze (48).

Bitno je naglasiti da 50% pacijenata s prijelomom ima T vrijednost veću od -2,5 SD, pa zbog toga za procjenu rizika od prijeloma treba uključiti faktore nezavisne od nalaza BMD-a među koje spadaju povećana životna dob i prethodna fraktura u anamnezi. Dob nakon 65. godine postaje važniji rizični čimbenik za nastanak prijeloma od BMD-a, a prema rezultatima kliničkih studija rizik je 9,5 puta veći u pacijenata koji su imali prethodni osteoporotični prijelom (49,50).

Svjetska zdravstvena organizacija je 2008. godine razvila Instrument procjene rizika za prijelom poznat pod nazivom FRAX (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) kojim se može predvidjeti 10-godišnji rizik za prijelom na osnovu BMD-a vrata bedrene kosti i najčešćih rizičnih čimbenika (51). Primjenom FRAX-a može se predvidjeti 10-godišnji rizik od tzv.

velikih osteoporotičnih prijeloma u bolesnika (kralježnice, podlaktice, kuka ili proksimalnog dijela nadlaktice) ili zasebno prijeloma kuka (52).

#### 1.4.1 Analiza trabekularne strukture kosti

Nedavna klinička ispitivanja pokazuju da BMD samo djelomično objašnjava čvrstoću kosti (60-70%) i ima ograničenja u procjeni rizika od prijeloma i praćenja odgovora na terapiju (53). BMD je samo jedna od značajki čvrstoće kosti, te ne daje informacije o kvaliteti kosti, još jednom ključnom parametru za čiji je opis važna procjena njene mikroarhitekture (trabekularna debljina, razdvojenost, kortikalna poroza) (54).

Program za analizu trabekularne strukture kosti je analitička metoda temeljena na DXA prikazima, koja mjeri varijabilnost sive zone u pikselima na DXA prikazu lumbalne kralježnice. Program daje vrijednost indeksa trabekularne kosti (engl. *Trabecular bone score* – TBS), informacije nezavisne o koštanoj gustoći koje omogućuju detaljni prikaz mikroarhitekture kosti, te daju podatke važne za procjenu rizika od prijeloma (55,56). Gusta trabekularna struktura stvara sliku koja sadrži veliki broj varijacija vrijednosti piksela male amplitude, suprotno tome, 2D projekcija porozne trabekularne strukture stvara sliku s malim brojem varijacija vrijednosti piksela velike amplitude (57).

Radna skupina korisnika TBS-a iz različitih zemalja utvrdila je granične vrijednosti u žena u postmenopauzi, dok normalan raspon TBS-a u muškaraca još nije predložen (59,60).

TBS vrijednosti iznad 1,350 označavaju očuvanu mikroarhitekturu kosti, djelomično narušenom mikroarhitekturom kosti se smatraju TBS vrijednosti između 1,200 i 1,350, a TBS vrijednosti niže od 1,200 definiraju narušenu mikroarhitekturu kosti (58). Rezultat TBS-a dat je za svaki kralježak posebno i za ukupni lumbalni dio kralježnice. Primjena TBS-a u ispitanika s tjelesnim indeksom mase ispod  $15 \text{ kg/m}^2$  i iznad  $35 \text{ kg/m}^2$  nije potvrđena (60).

Starenjem dolazi do narušavanja trabekularne strukture kosti, što je vidljivo iz Tajlandske studije provedene na 341 ženom i 507 muškaraca. Dokazano je da se u dobi od 30 do 80 godina TBS vrijednost u žena snizi za 19,8% (0,40% godišnje), a u muškaraca za 10,1% (0,20% godišnje) (101).

Nekoliko presječnih istraživanja pokazalo je povezanost TBS-a s osteoporotskim prijelomima neovisno o vrijednosti BMD-a u žena u postmenopauzi i starijih muškaraca, ali

ipak TBS i BMD u kombinaciji puno bolje predviđaju prijelom nego svaka vrijednost posebno (58).

Promjena TBS-a kao odgovor na terapiju osteoporoze puno je manjeg inteziteta od promjene BMD-a. Uz to porast mu je veći kod liječenja anaboličkim lijekovima (teriparatid), nego kod terapije antiresorptivnim lijekovima te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se odredila uloga TBS-a u praćenju terapije (61,62).

TBS bi mogao imati važnu ulogu u procjeni rizika prijeloma u pacijenata s različitim sekundarnim uzrocima osteoporoze, posebno u onim slučajevima gdje rizik od prijeloma nije povezan s BMD-om, primjerice dugotrajna primjena kortikosteroida (63,64).

Retrospektivna kohortna studija u kanadskoj pokrajini Manitobi provedena na 29407 žena, uključujući 2356 koje su imale dijabetes, pokazala je da je rizik od teškog osteoporotičnog prijeloma bio 49% veći u žena s dijabetesom nego u onih bez dijabetesa. Dok BMD nije predvidio prijelom u skupini s dijabetesom, TBS je bio neovisan prediktor prijeloma u onih s dijabetesom (HR 1,27, 95%CI 1,10-1,46), kao i u onih bez njega (HR 1,31, 95%CI 1,24-1,38) (65).

#### **1.4.2 Mineralna gustoća kosti i trabekularna struktura kosti u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolešću**

Kao i kod svih metaboličkih bolesti kostiju, tako se i u renalnoj osteodistrofiji povećava rizik od prijeloma. Kombinacija više promjena u metabolizmu minerala i kostiju u pacijenata na hemodijalizi, uz brojne druge čimbenike, čine bubrežnu bolest kostiju najslabijim i najmanje prediktivnim oblikom metaboličke koštane bolesti (90).

U istraživanju provedenom na 1172 pacijenta (81,3% žene, 79,9% bijelci, 8,1% dijabetičari) od 2008. do 2017. godine prikupljeni su rezultati denzitometrije, te klinički, demografski i biokemijski podatci u bolesnika s KBB-om. Studija je istaknula da je nizak BMD u bolesnika s KBB-om povezan s dobi i hiperparatiroidizmom, a pogađa prvenstveno kuk (91).

Nadalje, druga studija istraživala je čimbenike koji utječu na BMD u bolesnika na hemodijalizi, te dokazala je da su povišenje PTH i niska razina vitamina D najvažniji rizični faktori povezani sa smanjenjem BMD-a, pa iz tog razloga nadoknadu vitamina D ne bi trebalo zanemariti u sprječavanju i liječenju ovog stanja (92).

Međutim, korisnost denzitometrije i mjerenja BMD-a kao alata za procjenu rizika prijeloma u bolesnika s KBB-om, a naročito u onih na hemodijalizi, ostaje kontroverzno. Većina poprečnih studija na ovu temu pokazuje nedosljednost u rezultatima, pa iako je nizak BMD jedan od važnijih čimbenika za nastanak frakture, KDIGO grupa je tek 2017. godine u svoje smjernice uključila probir pacijenata na osteoporozu i predviđanje rizika od prijeloma DXA metodom u bolesnika s KBB-om (76,91).

Naylor i suradnici u kanadskoj studiji (*The Canadian Multicenter Osteoporosis Study*) ispitivali su povezanost TBS-a s rizikom od frakture u kroničnih bubrežnih bolesnika i gledali razlikuje li se ta povezanost od osoba s normalnom funkcijom bubrega. Odrasli (>40 godina) sa smanjenom funkcijom bubrega imali su značajno niži TBS od onih s normalnom bubrežnom funkcijom i imali su značajno veći petogodišnji rizik nastanka prijeloma. Na osnovu ovih rezultata zaključuje se da TBS, kao i u općoj populaciji, može biti koristan parametar za predviđanje rizika od prijeloma u pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajenjem (94).

Nadalje, u istraživanju koje je mjerilo TBS u 98 bolesnika na kroničnoj hemodijalizi i 98 ispitanika sa sličnim BMD-om i normalnom funkcijom bubrega, TBS je bio značajno niži u bolesnika na hemodijalizi. Ovo pogoršanje mikroarhitekture kosti, neovisno o BMD-u, djelomično objašnjava povećani rizik od frakture u bolesnika na hemodijalizi (95).

TBS se pokazuje kao važan parametar u kliničkoj praksi kao pokazatelj koštane mikroarhitekture i rizika za nastanak prijeloma u bolesnika sa KBB-om. Međutim, dokazi su u određenoj mjeri ograničeni, i potrebne su dodatne studije kako bi korisnost ove metode bila još veća (96).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

Cilj ovog istraživanja jest ispitati mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti u bolesnika na hemodijalizi.

Hipoteza istraživanja je da bolesnici s dužim trajanjem kronične bubrežne bolesti i hemodijalize imaju lošiju mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Opis istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog bolničkog centra Split. Odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i provedeno je u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Ispitanici su upućeni na Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra u Splitu u sklopu dijagnostičke obrade u razdoblju od 21. siječnja 2019. godine do 15. veljače 2020. godine. Mjerenje BMD-a izvedeno je na lumbalnom dijelu kralježnice (L1-L4) i proksimalnom dijelu bedrene kosti pomoću DXA uređaja A single QDR 4500 C Bone Densitometer (Hologic, Marlborough, USA). Rezultati su izraženi kao BMD (g/cm<sup>2</sup>) i T vrijednost (razlika između mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne gustoće kosti mlade, zdrave populacije), izračunati na temelju normalnih referentnih vrijednosti za hrvatsko stanovništvo. Izvršeno je pozicioniranje, skeniranje i prikupljanje podataka za pacijente prema standardnom priručniku koji je isporučio proizvođač. Sva DXA ispitivanja napravio je isti medicinski tehničar. Za procjenu TBS-a korištena je softverska aplikacija TBS iNsite (verzija 3.0.2.0, Medimaps Group SA, Ženeva, Švicarska). TBS je izračunat kao srednja vrijednost pojedinih mjerenja za kralješke L1-L4, a izračunat je u isto vrijeme kad i BMD.

Uzorkovanje krvi ispitanika obavljeno je natašte. Laboratorijska obrada provedena je 13. ožujka 2020. godine u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Splitu u sklopu standardne nefrološke skrbi bolesnika. Analizirane su vrijednosti hemoglobina, glukoze, ukupnog kalcija, fosfora, PTH, CRP-a, alkalne fosfataze, kreatinina, ureje i urata.

Podatci o trajanju bolesti, hemodijalizi, ostalim dijagnozama i terapiji ispitanika prikupljeni su iz medicinske dokumentacije ispitanika u razdoblju od 21. siječnja 2019. godine do 15. veljače 2020. godine.

U ovo retrospektivno presječno istraživanje uključena su 32 bolesnika sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja koji se liječe hemodijalizom. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno tome jesu li bolovali od KBB-a duže ili kraće od 10 godina. Podijeljeni su i po duljini trajanja terapije hemodijalizom na one s terapijom dužom i kraćom od 5 godina.



### **3.2. Statistička obrada podataka**

U statističkoj analizi korišten je računalni program IBM SPSS (inačica 20.0 za Windows, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD), a podatci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ili kao cijeli broj i postotak. Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. T vrijednost lumbalnog dijela kralježnice, T vrijednost vrata bedrene kosti i T vrijednost ukupnog kuka, kao i TBS vrijednost su prikazani kao medijan (Q1 – Q3, min – maks) i uspoređivani između istraživanih skupina Mann-Whitnejevom testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Svi ispitanici koji su bili uključeni u ovo istraživanje su muškog spola (N=32). Srednja vrijednost životne dobi ispitanika je  $66,3 \pm 16,3$  godina. Najmlađi ispitanik je imao 28 godina, a najstariji 84 godine. Srednja vrijednost tjelesne visine iznosila je  $178,3 \pm 0,8$  cm, a tjelesne mase  $79,4 \pm 12,3$  kg.

Svi ispitanici su liječeni hemodijalizom, a srednja vrijednost trajanja hemodijalize iznosila je  $3,6 \pm 3$  godine (min – maks: 0,3 – 10,4). Najveći broj ispitanika je kao vrstu vaskularnog pristupa koristio centralni venski kateter (N=20; 62,5%), dok su ostali imali AV fistulu (N=12; 37,5%).

Raspodjela komorbiditeta u ispitanika je bila slijedeća: sekundarna anemija (N=30; 93,75%), arterijska hipertenzija (N=28; 87,5%), sekundarni hiperparatireoidizam (N=20; 62,5%) i šećerna bolest (N=8; 25%). Većina osoba sa šećernom bolesti je bolovala od šećerne bolesti tipa 2 (N=6; 75%), dok je manji dio bolovao od šećerne bolesti tipa 1 (N=2; 25%). Osnovna obilježja ispitanika su prikazana u Tablici 1.

**Tablica 1.** Osnovna obilježja ispitanika

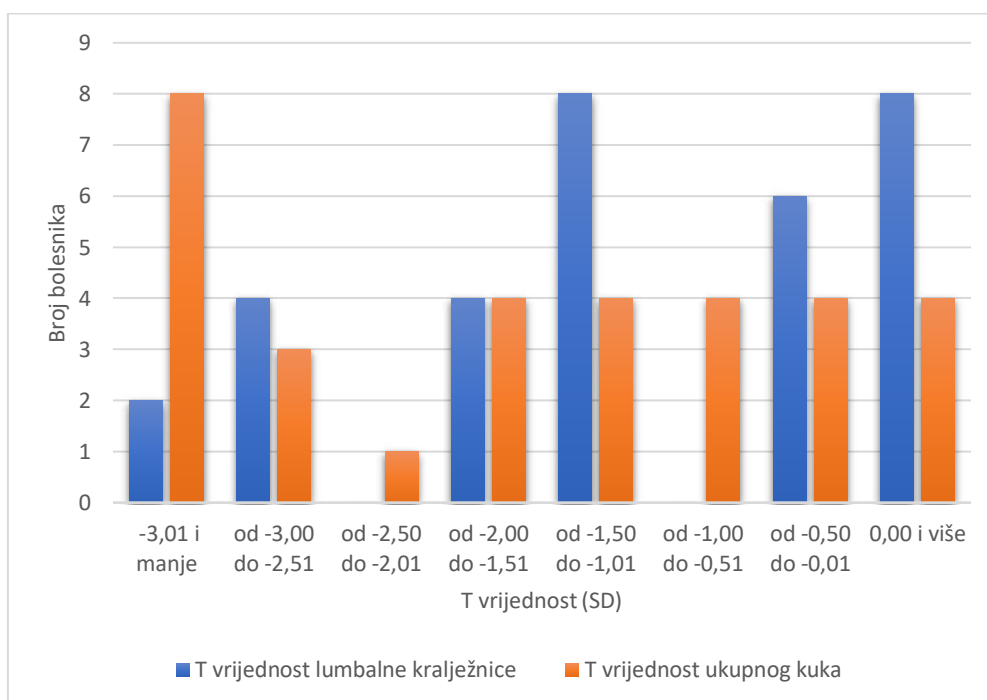
| Parametar                   | Ispitanici (N=32) |
|-----------------------------|-------------------|
| Dob (god)                   | 66,3±16,3         |
| Trajanje hemodijalize (god) | 3,6±3             |
| Visina (cm)                 | 178,3±0,8         |
| Masa (kg)                   | 79,4±12,3         |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )    | 25,1±4,4          |
| IDWG (kg)                   | 2,37±1,02         |
| Diureza (mL)                | 757,1±901,04      |
| Glukoza natašte (mmol/L)    | 6,65±2,2          |
| Ukupni kalcij (mmol/L)      | 2,17±0,17         |
| Kalij (mmol/L)              | 4,88±0,85         |
| Fosfor (mmol/L)             | 1,67±0,53         |
| Hemoglobin (g/L)            | 106,13±13,09      |
| PTH (g/L)                   | 33,97±26,37       |
| Albumini (g/L)              | 36,08±3,7         |
| Alkalna fosfataza (g/L)     | 107±50,64         |
| Kreatinin (μmol/L)          | 882±215,55        |
| Urea (μmol/L)               | 21,93±6,7         |
| Urati (μmol/L)              | 325,2±58,25       |
| CRP (mg/L)                  | 12,63±14,58       |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

Kratice: ITM – indeks tjelesne mase, IDWG – prosječno dobivanje na težini između dijaliza, CRP – C-reaktivni protein

## 4.2. Nalaz denzitometrije

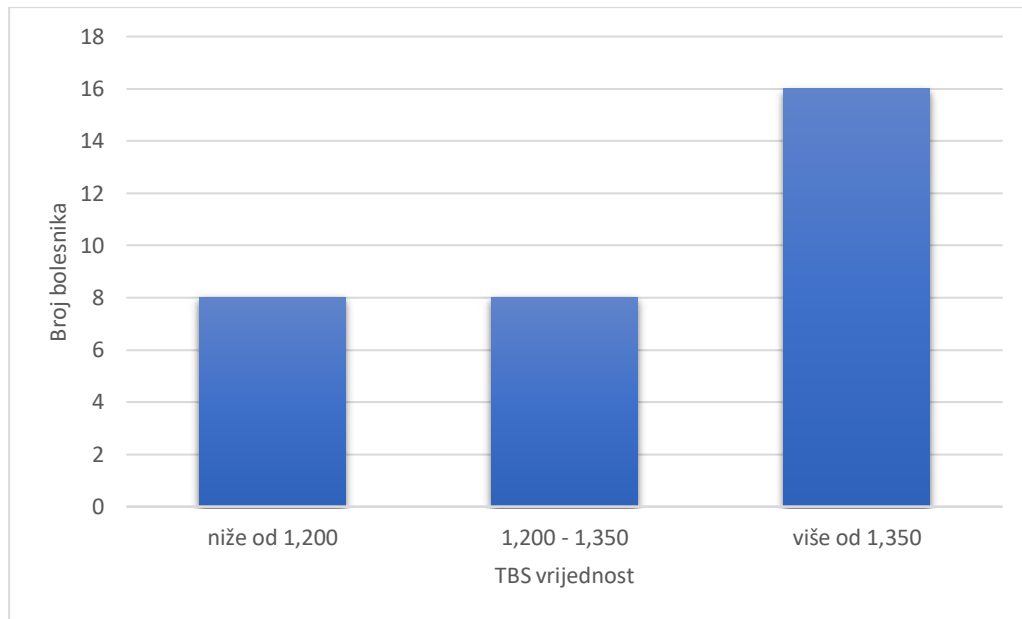
Dio ispitanika je imalo osteoporozu s T vrijednosti nižom od -2,5 SD na lumbalnom dijelu kralježnice i na kuku (N=6; 18,75%), dok je dio imao T vrijednost nižu od -2,5 SD na kuku, ali ne i na lumbalnom dijelu kralježnice (N=7; 21,87%). Osteopeniju su imali bolesnici čija se T vrijednost nalazila između -2,5 SD i -1 SD (N=7; 21,87%), a ispitanici s T vrijednosti iznad -1 SD su imali normalan nalaz (N=12; 37,5%). Medijan T vrijednosti lumbalne kralježnice u ispitanika iznosi -1,3 SD (-3,5 – 2,5), ukupnog kuka -1,6 SD (-3,4 – 1,7), a vrata femura -2,3 SD (-3,3 – 1). Slika 4. prikazuje raspodjelu T vrijednosti među ispitanicima.



**Slika 4.** Raspodjela T vrijednosti lumbalne kralježnice i T vrijednosti ukupnog kuka u ispitanika

Vrijednost TBS-a iznad 1,350 koji predstavlja očuvanu mikroarhitekturu kosti imala je polovica naših ispitanika (N=16; 50%). Dio ispitanika je imao TBS vrijednost između 1,200 i 1,350, što označava djelomično narušenu mikroarhitekturu kosti (N=8; 25%), dok ostali su

imali vrijednost TBS manju od 1,200 što predstavlja narušenu mikroarhitekturu kosti (N=8; 25%). Medijan TBS vrijednosti u ispitanika iznosio je 1,297 (0,814 – 1,473). Raspodjela TBS-a među ispitanicima prikazana je na Slici 5.



**Slika 5.** Raspodjela vrijednosti trabekularne strukture kost u ispitanika

Kratice: TBS- vrijednost indeksa trabekularne strukture kosti

#### **4.3. Usporedba nalaza denzitometrije ovisno o duljini trajanja kronične bubrežne bolesti**

Ispitanike smo podijelili u dvije skupine ovisno o duljini trajanja kronične bubrežne bolesti. Prvu skupinu su činili ispitanici koji boluju manje od deset godina (N=19), a drugu oni koji boluju duže od deset godina (N=13).

U skupini ispitanika koji boluju duže od deset godina utvrđena je statistički značajno niža T vrijednost lumbalne kralježnice (P=0,049), T vrijednost ukupnog kuka (P=0,008) i T vrijednost vrata femura (P=0,008) u odnosu na skupinu ispitanika koji boluju kraće od deset godina (Tablica 2).

Statistički značajna razlika između skupina ovisno o duljini kronične bubrežne bolesti ustanovljena je u TBS-u. Značajno lošiju trabekularnu strukturu kosti procijenjenu sa TBS-om imala je skupina ispitanika koji boluju duže od deset godina ( $P=0,004$ ).

**Tablica 2.** T vrijednosti ovisno o duljini trajanja kronične bubrežne bolesti

| Parametri                              | Ispitanici koji boluju manje od 10 godina (N=19) | Ispitanici koji boluju više od 10 godina (N=13) | P*    |
|--|--|---|-------|
| T vrijednost lumbalna kralježnica (SD) | -0,2<br>-0,9 – 1,8<br>-1,5 – 2,5                 | -1,3<br>-2,8 – -1<br>-3,5 – -0,6                | 0,049 |
| T vrijednost ukupni kuk (SD)           | -0,6<br>-1 – 1,3<br>-1,5 – 2                     | -1,8<br>-2,7 – 0<br>-3,3 – 0,5                  | 0,008 |
| T vrijednost vrat femura (SD)          | -0,9<br>-2,0 – -0,1<br>-2,7 – 0,2                | -2,2<br>-2,9 – 0,5<br>-3,3 – 1                  | 0,006 |
| TBS                                    | 1,321<br>1,050–1,362<br>0,814 – 1,473            | 1,294<br>1,310 – 1,421<br>1,257 – 1,473         | 0,040 |

Podaci su prikazani kao medijan vrijednosti (Q1–Q3; min–maks)

Kratice: SD – standardna devijacija, TBS – vrijednost indeksa trabekularne kosti

\* Mann Whitney test

#### 4.4. Usporedba nalaza denzitometrije ovisno o duljini trajanja hemodijalize

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o duljini liječenja hemodijalizom. Prvu skupinu čine bolesnici koji se liječe hemodijalizom kraće od 5 godina (N=21), dok su u drugoj skupini ispitanici na hemodijalizi duže od 5 godina (N=11).

U skupini ispitanika koji se liječe hemodijalizom dulje od 5 godina utvrđena je statistički značajno niža T vrijednost lumbalne kralježnice ( $P=0,010$ ), T vrijednost ukupnog kuka ( $P=0,045$ ), T vrijednost vrata femura ( $P=0,020$ ) u odnosu na skupinu ispitanika koji se liječe hemodijalizom kraće od pet godina. Statistički značajnije lošiju trabekularnu strukturu kosti procijenjenu s TBS-om imala je skupina ispitanika koji se liječe hemodijalizom dulje od 5 godina ( $P=0,040$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Nalazi denzitometrije ovisno o duljini liječenja hemodijalizom

| Parametri                                    | Ispitanici na hemodijalizi<br>kraće od 5 godina (N=21) | Ispitanici na hemodijalizi<br>duže od 5 godina (N=11) | P*    |
|--|--|---|-------|
| T vrijednost<br>lumbalna<br>kralježnica (SD) | -0,2<br>-1 – 1,3<br>-2,0 – 2,5                         | -2,0<br>-2 – 0,7<br>-3,5 – 1,2                        | 0,010 |
| T vrijednost<br>ukupni kuk (SD)              | -0,6<br>-1,7 – 1<br>-2,7 – 2,0                         | -2,2<br>-2,8 – -0,2<br>-3,3 – 0,4                     | 0,045 |
| T vrijednost vrat<br>femura (SD)             | -0,8<br>-1,8 – -1,3<br>2,9 – -1                        | -2,6<br>-2,9 – -1,5<br>-3,3 – -0,2                    | 0,020 |
| TBS vrijednost                               | 1,382<br>1,000–1,400<br>0,814 – 1,473                  | 1,240<br>1,111–1,327<br>1,012 – 1,473                 | 0,040 |

Podaci su prikazani kao medijan vrijednosti (Q1–Q3; min–maks)

Kratice: SD – standardna devijacija

\* Mann Whitney test



## **5. RASPRAVA**

Glavni nalaz našeg istraživanja je da bolesnici s duljim trajanjem KBB-a i hemodijalize imaju značajno lošiju mineralnu gustoću kosti uz poremećaj mikroarhitekture kosti uočen padom TBS vrijednosti.

Opće karakteristike ispitanika u našem istraživanju govore u prilog podacima iz literature koji navode da je KBB bolest starije populacije, praćena brojnim komplikacijama i komorbiditetima među kojima se kao najvažniji ističu arterijska hipertenzija, anemija, šećerna bolest, te sekundarni hiperparatiroidizam (17,13). Prevalencija arterijske hipertenzije u našoj studiji je bila 87,5%, a šećerne bolesti 25%. Bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom imaju različite poremećaje u metabolizmu i razini kalcija, fosfora, PTH, te vitamina D (66). Sekundarni hiperparatiroidizam dijagnosticiran je kod 62,5% ispitanika, a povišena razina PTH igra ključnu ulogu u patofiziologiji metaboličkog poremećaja kostiju u KBB-u (70).

U posljednje vrijeme sve se veća pažnja posvećuje pothranjenosti i njenom utjecaju na mortalitet i morbiditet u pacijenata na hemodijalizi (102). U našoj studiji srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 25,1 kg/m<sup>2</sup>, što prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije spada na granicu normalne i prekomjerne tjelesne mase. Iako je povećana tjelesna masa rizični čimbenik za brojne kronične bolesti, ona ima pozitivan utjecaj na kosti. Smatra se da mehaničko opterećenje uzrokovano povećanom tjelesnom masom pozitivno utječe na izgradnju kosti. Osobe koje imaju indeks tjelesne mase niži od 19 kg/m<sup>2</sup> imaju najviši rizik za razvoj osteoporoze, a rizik je dva puta manji u osoba s indeksom između 19 kg/m<sup>2</sup> i 25 kg/m<sup>2</sup>. Najmanji rizik imaju osobe s indeksom tjelesne mase iznad 25 kg/m<sup>2</sup> što u našem istraživanju ima 50% bolesnika (103). Studija provedena na 3969 starijih muškaraca navodi da je gubitak tjelesne mase snažno povezan s istodobnim smanjenjem BMD-a, ali i s porastom TBS vrijednosti (101).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji osteoporoza se dijagnosticira kada je T vrijednost niža od -2,5 SD (47). Šest naših bolesnika 18,75% imalo je T vrijednost nižu od -2,5 SD na kuku i lumbalnom dijelu kralježnice, dok je njih sedmero imalo vrijednost nižu samo na kuku. Za manji gubitak koštane gustoće, T vrijednost od -1 do -2,5 SD, svrstava se u osteopeniju. Osteopenija je dijagnosticirana u sedam naših bolesnika, dok je T vrijednost veću od -1 SD, normalan nalaz BMD-a, imalo 12 bolesnika. Ostale studije navode da u bolesnika s KBB-om dolazi do pada mineralne gustoće kosti, što pokazuju i rezultati naše studije u kojoj je većina bolesnika imala osteoporozu ili osteopeniju (91,92). Važna razlika između naše i ostalih studija je ta da su u naše istraživanje bili uključeni samo muškarci, dok su ostala

istraživanja obuhvaćala i žene. Dosadašnja istraživanja su kod KBB-a zabilježile niže vrijednosti BMD-a u području kuka, u odnosu na lumbalni dio kralježnice, a rezultati ove studije također bilježe niže vrijednosti BMD-a u području kuka (91).

U procjeni čvrstoće kosti i rizika za nastanak prijeloma, uz mineralnu gustoću kosti važan parametar je i vrijednost TBS- a koja nam daje podatke o trabekularnoj strukturi kosti i njenoj mikroarhitekturi (55). Bitno je naglasiti da su granične vrijednosti za TBS utvrđene samo u žena u postmenopauzi, ali ne i kod muškaraca, što je ograničavajući čimbenik naše studije (59,60). Vrijednost TBS-a iznad 1,350 imalo je 50% naših bolesnika, a TBS vrijednost nižu od 1,200 imalo je 25% bolesnika.

U našoj studiji uspoređivali smo nalaz denzitometrije s obzirom na duljinu trajanja KBB. Pronađena je statistički značajna razlika između skupina u T vrijednosti lumbalne kralježnice, ukupnog kuka i vrata femura i u vrijednosti TBS-a. Bolesnici koji boluju dulje od deset godina imali su značajno nižu T vrijednost lumbalne kralježnice, ukupnog kuka i vrata femura, a također su imali i nižu TBS vrijednost.

Ispitanici su podijeljeni i s obzirom na duljinu trajanja hemodijalize u dvije skupine. Bolesnici koji su bili na terapiji hemodijalizom dulje od pet godina imali su značajno nižu T vrijednost lumbalne kralježnice, ukupnog kuka i vrata femura, kao i TBS vrijednost.

Za razliku od našeg istraživanja koje je provedeno na bolesnicima koji su na terapiji hemodijalizom, studija provedena na predijaliziranim pacijentima također pokazuje pad BMD-a već u ranoj fazi KBB-a, a prevalencija osteoporoze i rizik od prijeloma su se povećavali kako je bolest napredovala.

Dosadašnja istraživanja navode da je koštana mikroarhitektura narušena u bolesnika na hemodijalizi bez obzira na metaboličke promjene koje su manifestacija mineralnog i koštanog poremećaja u KBB-u. TBS vrijednost bila je značajno niža neovisno o dobi, BMD-u, trajanju dijalize i serumskim razinama alkalne fosfataze i PTH (99).

Može se zaključiti da većina kroničnih bubrežnih bolesnika ima poremećaj mineralne gustoće kosti. Nadalje se dokazalo da kako bolest dulje traje, dolazi do pada BMD-a, pretežito na kuku. TBS vrijednost se također snižavala s duljinom trajanja bolesti i hemodijalize.

Jedna od bitnijih nedostataka ovog istraživanja je nedovoljno velik uzorak. Iako je ovo istraživanje provedeno na malom broju ispitanika, upućuje na potrebu procjene mineralne

gustoće kosti kod svih bolesnika sa KBB da bi se omogućila pravodobna i individualizirana terapija.

Nadalje dio ispitanika u ovoj studiji imao je šećernu bolest, a dio ne, što može utjecati na rezultate našeg istraživanja. Studije pokazuju da bolesnici sa šećernom bolešću imaju nižu vrijednost BMD-a, kao i TBS vrijednost u usporedbi s općom populacijom (104,105). Sekundarni hiperparatireoidizam kojeg je imao dio naših ispitanika također može značajno utjecati na rezultate ove studije.

Bitno je naglasiti da naše istraživanje nije imalo kontrolnu skupinu koja bi bila usklađena po antropometrijskim značajkama i dobi s ispitnom skupinom.

Određivanje trabekularne strukture kosti pomoću TBS vrijednosti još je uvijek nova metoda. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi korisnost ove metode bila još i veća. Dodatnim studijama povećao bi se broj dokaza o primjeni TBS vrijednosti u procjeni rizika od prijeloma, posebice u bolesnika s KBB.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Bolesnici s duljim trajanjem kronične bubrežne bolesti i hemodijalize imaju značajno lošiju mineralnu gustoću kosti.
2. Bolesnici s duljim trajanjem kronične bubrežne bolesti i hemodijalize imaju značajno lošiju trabekularnu strukturu kosti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

- 1) Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-304.
- 2) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
- 3) Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F. Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):246-53.
- 4) Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res*. 2016;7:21-32.
- 5) Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney disease. U: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, suradnici. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012. str. 2308-22.
- 6) Rangaswami J, Bhalla V, Blair, Chang TI, Costa S, Lentine KL, i sur. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):840-78.
- 7) Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*. 2016;8(2):56-61.
- 8) Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol*. 2014;3(3):99-104.
- 9) Bonner A, Gillespie K, Campbell KL, Coronas-Watkins K, Hayes B, Harvie B, i sur. Evaluating the prevalence and opportunity for technology use in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):28.
- 10) Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, i sur. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
- 11) Parikh NI, Hwang S, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease: Overall Burden and Rates of Treatment and Control. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1884-91.
- 12) Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol*. 2014;3(4):156-68.
- 13) Sharma M, Doley P, Das HJ. Etiological profile of chronic kidney disease: A single-center retrospective hospital-based study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(2):409-13.



- 14) Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, Adamidi S, Adamidis S, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Minerva Med.* 2018;109(3):218-28.
- 15) Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:7.
- 16) Sinasac L. The community health promotion plan: a CKD prevention and management strategy. *CANNT J.* 2012;22(3):25-8.
- 17) Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC.* 2009;20(1):2-11.
- 18) Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr Physiol.* 2013;3(2):957-76.
- 19) Perlman RL, Heung M, Joachim H. Renal disease. U: McPhee, Stephen J, suradnici. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine.* New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2000. str. 468-80.
- 20) Lisowska-Myjak B. Uremic Toxins and Their Effects on Multiple Organ Systems. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:303-11.
- 21) Brown D, Melamed ML. New Frontiers in Treating Uremic Metabolic Acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):4-5.
- 22) Knochel JP. Pathogenesis of the uremic syndrome. *Postgrad Med.* 1978;64(5):88-94.
- 23) Cho J, Jun KW, Kim MH, Hwang JK, Moon IS, Kim JI. Coagulation profile in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation: A retrospective cohort study. *Clin Transplant.* 2017;31(9):10-1.
- 24) Hörl WH. Thrombozytopathie und Blutungskomplikationen bei Urämie [Thrombocytopathy and blood complications in uremia]. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(5-6):134-50.
- 25) Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010;3(1):8-16.
- 26) Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der Ley AV, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(12):1959-65.
- 27) Santoro A, Guadagni G. Dialysis membrane: from convection to adsorption. *NDT Plus.* 2010;3(1):36-9.

- 28) Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl.* 2002;(80):115-20.
- 29) Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:47-59.
- 30) Blankestijn PJ, Grooteman MP, Nube MJ, Bots ML. Clinical evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):53-8.
- 31) Czyżewski Ł, Wyzgał J, Sierdziński J, Czyżewska E, Smereka J, Szarpak Ł. Comparison of 3 Times a Week 4- and 5-Hour In-Center Hemodialysis Sessions with Use of Continuous Non-Invasive Hemodynamic Monitoring. *Ann Transplant.* 2017;22:346-53.
- 32) Woo K, Lok CE. New Insights into Dialysis Vascular Access: What Is the Optimal Vascular Access Type and Timing of Access Creation in CKD and Dialysis Patients?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1487-94.
- 33) Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med.* 1966;275(20):1089-92.
- 34) Hung YN, Ko PJ, Ng YY, Wu SC. The longevity of arteriovenous graft for hemodialysis patients--externally supported or nonsupported. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(6):1029-35.
- 35) Al Shakarchi J, Houston G, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: a systematic review. *J Vasc Access.* 2015;16(6):493-97.
- 36) Lin ZH, Zuo L. When to initiate renal replacement therapy: The trend of dialysis initiation. *World J Nephrol.* 2015;4(5):521-7.
- 37) Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1319-28.
- 38) Rivara MB, Mehrotra R. Timing of Dialysis Initiation: What Has Changed Since IDEAL?. *Semin Nephrol.* 2017;37(2):181-93.
- 39) El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM.* 2008;101(8):605-17.
- 40) Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1481-92.
- 41) Binkley N, Adler R, Bilezikian JP. Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(4):403-9.

- 42) Sheu A, Diamond T. Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(2):35-9.
- 43) Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71.
- 44) Pouillès JM, Tremollières FA, Martinez S, Delsol M, Ribot C. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. *Osteoporos Int.* 2001;12(1):71-6.
- 45) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
- 46) Zaman M, Shah A, Singal R, Kirmani A, Bhat AR, Singal RP. Role of Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) Scan in the Diagnosis of Chronic Low Back Pain - a Prospective Randomized Controlled Study in Osteoporotic Patients Hospitalized in a Tertiary Care Institute. *Maedica (Buchar).* 2018;13(2):120-4.
- 47) Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
- 48) McKiernan FE, Berg RL, Linneman JG. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(4):1069-77.
- 49) Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988;81(6):1804-9.
- 50) Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):767-8.
- 51) Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
- 52) Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):360-7.
- 53) Cavalli L, Brandi ML. Targeted approaches in the treatment of osteoporosis: differential mechanism of action of denosumab and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:253-66.

- 54) Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury*. 2016;47(2):11-20.
- 55) Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1489-501.
- 56) Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9.
- 57) Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, i sur. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-30.
- 58) McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, i sur. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-8.
- 59) Warzecha M, Czerwiński E, Amarowicz J, Berwecka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice - Review. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2018;20(5):347-59.
- 60) Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2837-46.
- 61) Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *J Clin Densitom*. 2014;17(1):66-71.
- 62) Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, i sur. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24.
- 63) Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47(2):435-48.
- 64) Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Hans D i sur. In which patients does lumbar spine trabecular bone score (TBS) have the largest effect?. *Bone*. 2018;113:161-8.

- 65) Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602-9.
- 66) Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease *Perm J.* 016;20(3):15-127.
- 67) Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, i sur. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):558-65.
- 68) Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep.* 2014;3:42.
- 69) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, i sur. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.
- 70) Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharm J.* 2016;24(4):494-505.
- 71) El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal Osteodystrophy: Review of the Disease and its Treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17:373-82.
- 72) Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. *JBMR Plus.* 2018;2(6):309-22.
- 73) Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, i sur. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.
- 74) Inoue Y., Segawa H., Kaneko I., Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, i sur. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J.* 2005;390:325-31.
- 75) Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(5):574-81.
- 76) Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(6):712-23.
- 77) Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, i sur. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int.* 2007;71(8):738-43.

- 78) Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;1(3):135-47.
- 79) Sista SK, Arum SM. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;5:32-5.
- 80) Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):287-93.
- 81) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Chapter 4.3. *Kidney Int*. 2009;76(113):90-9.
- 82) Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;1(3):135-47.
- 83) Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annu Rev Med*. 1986;37:79-95.
- 84) Gonzalez EA, Martin KJ. Aluminum and renal osteodystrophy A diminishing clinical problem. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(10):371-5.
- 85) Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):316-19.
- 86) Kanis JA, Hamdy NA, Cundy T. Pathogenesis of osteomalacia in chronic renal failure and its relationship to vitamin D. *Ann Med Interne (Paris)*. 1986;137(3):193-9.
- 87) Couttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I, De Broe ME. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1999;73:70-6
- 88) Arneson TJ, Li S, Liu J, Kilpatrick RD, Newsome BB, St Peter WL. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):747-54.
- 89) Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, Bradbury BD, Wang L, Brookhart MA. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1461-9.
- 90) Arici M, Erturk H, Altun B, Usalan C, Ulosoy S, Erdem Y, i sur. Bone mineral density in haemodialysis patients: A comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1847-51.

- 91) Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moysés RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):1015-23.
- 92) Kaji H, Hattori S, Sekita K, Sugimoto T, Chihara K. Factors affecting bone mineral density in hemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Endocr J.* 2003;50(2):127-33.
- 93) Nickolas TL. BMD and fracture risk in CKD: where should we go from here?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1058-60.
- 94) Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, i sur. Trabecular Bone Score and Incident Fragility Fracture Risk in Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(11):2032-40.
- 95) Dusceac R, Niculescu DA, Dobre R, Dragne MC, Tacu C, Peride I. Chronic hemodialysis is associated with lower trabecular bone score, independent of bone mineral density: a case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):125.
- 96) Shevroja E, Lamy O, Hans D. Review on the Utility of Trabecular Bone Score, a Surrogate of Bone Micro-architecture, in the Chronic Kidney Disease Spectrum and in Kidney Transplant Recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:561.
- 97) Zhang J, Burr RA, Sheth HS, Piraino B. Organism-specific bacteremia by hemodialysis access. *Clin Nephrol.* 2016;86(9):141-6.
- 98) Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, Horita S, Seki G, Moriya K. Bacteremia in hemodialysis patients. *World J Nephrol.* 2016;5(6):489-96.
- 99) Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M. Bone Quality Assessment as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Clin Densitom.* 2017;20(4):490-7.
- 100) Sritara C, Thakkinstian A, Ongphiphadhanakul B, Amnuaywattakorn S, Utamakul C, Akrawichien T, i sur. Age-Adjusted Dual X-ray Absorptiometry-Derived Trabecular Bone Score Curve for the Lumbar Spine in Thai Females and Males. *J Clin Densitom.* 2016;19(4):494-501.
- 101) Schousboe JT, Vo TN, Langsetmo L, Taylor BC, Kats AM, Schwartz AV, i sur. Predictors of change of trabecular bone score (TBS) in older men: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):49-59.
- 102) Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(2):125-37.
- 103) Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:30.

- 104) Aggarwal HK, Jain D, Yadav S, Kaverappa V. Bone mineral density in patients with predialysis chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(8):1105-11.
- 105) Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1969-73.
- 106) Asokan AG, Jaganathan J, Philip R, Soman RR, Sebastian ST, Pullishery F. Evaluation of bone mineral density among type 2 diabetes mellitus patients in South Karnataka. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(1):94-8.



## **8. SAŽETAK**

**Svrha istraživanja:** Svrha ovog istraživanja bila je ispitati mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti u bolesnika na hemodijalizi.

**Ispitanici i metode:** U ovo presječno istraživanje uključena su 32 ispitanika sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja koji se liječe hemodijalizom na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Za prikupljanje podataka o ispitanicima korištena je medicinska dokumentacija iz koje su uzeti podatci o trajanju bolesti, laboratorijski nalazi, nalazi denzitometrije i vrijednosti indeksa trabekularne strukture. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o duljini trajanja kronične bubrežne bolesti i duljini trajanja hemodijalize.

**Rezultati:** Ispitanici sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja na hemodijalizi imaju nisku mineralnu gustoću kosti i poremećenu trabekularnu strukturu kosti. Ispitanici koji su bolovali od kronične bubrežne bolesti dulje od deset godina imali su statistički značajno nižu T vrijednosti lumbalne kralježnice ( $P=0,049$ ), T vrijednosti ukupnog kuka ( $p=0,008$ ), T vrijednosti vrata femura ( $P=0,006$ ) i TBS-a ( $P=0,040$ ) u usporedbi s ispitanicima koji su bolovali kraće od deset godina. S obzirom na duljinu trajanja hemodijalize, ispitanici koji su bili liječeni hemodijalizom dulje od pet godina imali su statistički značajno nižu T vrijednost lumbalne kralježnice ( $P=0,01$ ), T vrijednost ukupnog kuka ( $P=0,045$ ), T vrijednost vrata femura ( $P=0,020$ ) i TBS-a ( $P=0,040$ ) u usporedbi s ispitanicima koji su liječeni hemodijalizom kraće od pet godina.

**Zaključak:** Bolesnici s duljim trajanjem kronične bubrežne bolesti i hemodijalize imaju lošiju mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Bone mineral density and trabecular bone structure in patients on hemodialysis.

**Objectives:** The purpose of this study was to examine bone mineral density and bone trabecular structure in hemodialysis patients.

**Materials and methods:** This cross-sectional study included 32 patients with end-stage chronic renal failure treated with hemodialysis at Department of Nephrology of University Hospital of Split. Medical documentation was used to collect personal data of the participants, duration of the disease, therapy, laboratory findings, densitometry findings and TBS values. Participants were divided into two groups depending on the duration of chronic kidney disease and the duration of hemodialysis.

**Results:** Participants with chronic kidney disease on hemodialysis have low BMD and TBS. Participants with chronic kidney disease for more than ten years had statistically significantly lower lumbar spine T values ( $P=0.049$ ), total hip T values ( $P=0.008$ ), femoral neck T values ( $P=0.006$ ) and Trabecular bone score ( $P=0.040$ ) compared to the participants who had been ill for less than ten years. Considering the duration of hemodialysis, participants who were on hemodialysis for more than five years had a statistically significantly lower T value of the lumbar spine ( $P=0.010$ ), T value of the total hip ( $P=0.045$ ), T value of the femoral neck ( $P=0.020$ ) and TBS ( $P=0.040$ ) compared to the participants on hemodialysis for less than five years.

**Conclusion:** Patients with a longer duration of chronic kidney disease and hemodialysis have lower bone mineral density and trabecular bone score.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODATCI**

Ime i prezime: Miro Sršen

Datum i mjesto rođenja: 06. svibnja 1995. godine, Dubrovnik, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Vuinci 1, Blace, Dubrovačko-Neretvanska županija, Hrvatska

Telefon: +385913006349

E-mail adresa: msrsen95@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2006. Područna Škola Blace

2006. – 2010. Osnovna Škola Opuzen

2010. – 2014. Prirodoslovno-matematička gimnazija Metković

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **OSOBNİ ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

Vozačka dozvola B kategorije

Dobro služenje računalom i MS Office programom