

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Ita Jelić Pranjić

UTJECAJ NADOMJESNOG BUBREŽNOG LIJEČENJA
KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI NA FUNKCIJU ŠTITNJAČE

Doktorski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Ita Jelić Pranjić

UTJECAJ NADOMJESNOG BUBREŽNOG LIJEČENJA
KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI NA FUNKCIJU ŠTITNJAČE

Doktorski rad

Rijeka, 2024.

Mentorica: Lidija Orlić

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Ita Jelić Pranjić

THE INFLUENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY ON
THYROID FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC
KIDNEY DISEASE

PhD thesis

Rijeka, 2024.

Mentorica rada: izv.prof.dr.sc. Lidija Orlić, dr.med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)
2. _____ (titula, ime i prezime)
3. _____ (titula, ime i prezime)
4. _____ (titula, ime i prezime)
5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Odnos između funkcije štitnjače i bubrežne funkcije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Ovo prospektivno istraživanje provedeno u jednom centru imalo je za cilj ispitati funkciju štitnjače kod predijaliznih bolesnika u četvrtom i petom stupnju KBB-a, bolesnika koji se liječe peritonejskom dijalizom (PD), hemodijalizom (HD) te kod primatelja bubrežnog presatka. Također je praćena smrtnost po skupinama, broj hospitalizacija te mogući utjecaj funkcije štitnjače na bubrežnu funkciju i kliničke ishode bolesnika. Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinike za internu medicinu, Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Ispitanici i metode: Istraživanje je uključilo 108 bolesnika: 24 s KBB-om četvrtog stupnja (G4), 19 s KBB-om petog stupnja koji još nisu bili na dijalizi (G5ND), 18 liječenih PD-om, 24 liječena HD-om i 23 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega (T). Razdoblje praćenja trajalo je 24 mjeseca tijekom kojih je funkcija štitnjače ispitivana određivanjem TSH, T3, fT3, T4, fT4 te protutijela na štitnjaču (antiTPO, antiTg, TSI). Analizirali smo korelaciju između razina hormona štitnjače i bubrežne funkcije kao i ostatne 24h dnevne diureze te funkcije bubrežnog presatka u različitim skupinama bolesnika.

Rezultati: Kod bolesnika s KBB-om četvrtog (G4) i petog (G5ND) stupnja razine TSH ostale su unutar referentnih vrijednosti nakon 24 mjeseca, iako su uočene promjene u razinama T3 i fT4. Značajna negativna korelacija između fT4 i razina kreatinina uočena je kod bolesnika s petim (G5ND) stupnjem KBB-a. Kod bolesnika liječenih PD-om, povišene razine TSH normalizirale su se tijekom vremena praćenja, a razine T4 i fT3 bile su značajno više u usporedbi s bolesnicima liječenih HD-om. Također, zabilježena je pozitivna povezanost između razine T4 i 24-satne diureze nakon 12 mjeseci kod PD bolesnika. Kod primatelja bubrežnog presatka, razine T3 i T4 su porasle nakon transplantacije, uz značajnu pozitivnu korelaciju između TSH i eGFR nakon šest mjeseci.

Zaključak: Navedeni rezultati govore u prilog povezanosti funkcije štitnjače i ostatne diureze kao i funkcije bubrežnog presatka te naglašavaju važnost razumijevanja složenog međudjelovanja između funkcije štitnjače, bubrežne funkcije i modaliteta nadomjesnog bubrežnog liječenja.

Ključne riječi: bubrežna bolest; dijaliza; testovi funkcije štitnjače; transplantacija bubrega

SUMMARY

Objectives: The interplay between thyroid and kidney function in patients with chronic kidney disease (CKD) is not yet fully understood. This single-center prospective study aimed to examine thyroid function in pre-dialysis patients in stages 4 and 5 of CKD, those treated with peritoneal dialysis (PD), hemodialysis (HD), and kidney transplant recipients (KTRs). Additionally, we monitored mortality by group, the number of hospitalizations, and the potential influence of thyroid function on kidney function and the clinical outcomes of patients. The research was conducted at the Department of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka.

Patients and Methods: The study included 108 patients: 24 with CKD stage 4 (G4), 19 with CKD stage 5 not yet on dialysis (G5ND), 18 PD patients, 24 HD patients, and 23 KTRs. The follow-up period was 24 months, during which thyroid function was assessed by measuring TSH, T3, fT3, T4, fT4, and thyroid antibodies (antiTPO, antiTg, TSI). The study analyzed the correlation between thyroid hormone levels and kidney function, as well as residual kidney or kidney graft function across different patient groups.

Results: In CKD stage 4 and 5ND patients, TSH levels remained within the reference intervals after 24 months, although changes in T3 and fT4 levels were observed. Notably, CKD stage 5ND patients showed a significant negative correlation between fT4 and creatinine levels. In PD patients, elevated TSH levels normalized over time, and T4 and fT3 levels were significantly higher compared to HD patients. Additionally, a positive association was observed between T4 levels and 24-hour diuresis after 12 months in PD patients. KTRs showed increased levels of T3 and T4 post-transplantation, with a significant correlation between TSH and eGFR at six months.

Conclusion: Our results indicate a connection between thyroid function, residual diuresis, and kidney graft function, highlighting the importance of understanding the complex interactions between thyroid function, kidney function, and modalities of renal replacement therapy.

Key words: dialysis; kidney disease; kidney transplantation; thyroid function test

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	1
1.2. Čimbenici rizika smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti	2
1.3. Funkcija štitnjače.....	2
1.3.1. Sinteza i metabolizam hormona štitnjače	2
1.3.2. Bolesti štitnjače	3
1.3.2.1. Hipertireoza	4
1.3.2.2. Hipotireoza	4
1.4. Procjena bubrežne funkcije kod bolesnika s bolesti štitnjače	5
1.5. Funkcija štitnjače kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.....	6
1.5.1. Patofiziologija poremećaja funkcije štitnjače u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti	7
1.6. Poremećaj funkcije štitnjače i transplantacija bubrega	8
1.7. Poremećaj funkcije štitnjače i peritonejska dijaliza	9
1.8. Poremećaj funkcije štitnjače i hemodijaliza.....	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	10
3. ISPITANICI I METODE	11
3.1. Ispitanici	11
3.2. Metode	11
3.3. Statistička obrada podataka	12
4. REZULTATI	14
4.1. Demograski podaci bolesnika	14
4.2. Prva skupina (kronična bubrežna bolest četvrtog stupnja) i druga skupina (kronična bubrežna bolest petog stupnja, bez liječenja dijalizom).....	16
4.3. Treća skupina (peritonejska dijaliza) i četvrta skupina (hemodijaliza).....	30
4.4. Peta skupina (bolesnici nakon transplantacije bubrega)	41

4.5. Usporedba hormona štitnjače za svih pet skupina bolesnika kroz period praćenja	46
4.6. Regresijski model predviđanja ishoda bolesnika	48
4.7. Preživljenje bolesnika	51
5. RASPRAVA	53
6. ZAKLJUČAK	63
7. LITERATURA	65

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Kronična bubrežna bolest

Učestalost kronične bubrežne bolesti (KBB) je 10-15% svjetske populacije i predstavlja značajan javnozdravstveni izazov. Broj bolesnika s KBB-om je u daljnjem porastu u svim dobnim skupinama tijekom posljednjih desetljeća, što se pripisuje starenju populacije te porastu prevalencije šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i pretilosti [1]. Prema KDIGO (eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) smjernicama iz 2024. godine svjetska prevalencija svih stupnjeva KBB-a je 2017. godine u svim dobnim skupinama iznosila 697,5 milijuna bolesnika, a 2021. više od 850 milijuna bolesnika. Navedena prevalencija značajno je veća od drugih kroničnih nezaraznih bolesti poput šećerne bolesti (422 milijuna) ili malignih bolesti (42 milijuna).

KBB se definira kao poremećaj u strukturi ili funkciji bubrega prisutan najmanje tri mjeseca s posljedicama za zdravlje bolesnika. Klasifikacija KBB-a temelji se na uzroku (osnovna bubrežna bolest), kategoriji GFR-a (eng. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) G1–G5, (eng. *grade*) i kategoriji albuminurije A1–A3 [2]. Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima s KBB-om te su odgovorni za gotovo polovicu svih smrti [3]. Primarni pristup usporavanju progresije KBB-a i rizika razvoja KVB-a je utjecaj na dodatne promjenjive čimbenike rizika ovih bolesnika. Posljednje vrijeme svjedočimo revoluciji u liječenju KBB-a pojavom novih terapijskih skupina lijekova koji omogućuju odgađanje napredovanja KBB-a kod bolesnika G1-G4 stupnja. Nekoliko velikih ispitivanja jasno je pokazalo učinkovitost inhibitora suprijenosnika natrij glukoze 2 (eng. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*, SGLT2i), koji značajno smanjuju rizik od pogoršanja KBB-a, razvoja akutnog bubrežnog oštećenja i hospitalizacija zbog zatajenja srca, a također umjereno smanjuju rizik od kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda kod osoba s KBB-om i bez njega. Ovi pozitivni učinci čine se neovisnima o prisustvu šećerne bolesti, uzroku bubrežne bolesti ili vrijednosti GFR-a [4,5]. Velika placebo kontrolirana ispitivanja također su pokazala pozitivan učinak nesteroidnog antagonista mineralnokortikoidnih receptora finerenona na usporenje progresije KBB-a kod dijabetičke bolesti bubrega te na smanjenje kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta [6–9].

Obzirom na prevalenciju KBB-a u svijetu, procijenjuje se kako u Hrvatskoj od KBB-a boluje oko 300 000 bolesnika. Prema najnovijem dostupnom izvješću Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije (HRNBF) za 2020. godinu od 43 Centra koji su dostavili podatke, 2308 bolesnika su se liječili jednom od dijalitičkih metoda: 1646 hemodijalizom (HD),

246 hemodijafiltracijom (HDF) i 136 peritonejskom dijalizom (PD). Te godine liječenje jednom od dijalitičkih metoda je započelo 376 bolesnika, a preminulo je 407 bolesnika. Najčešći uzrok smrti su bile infekcije (31%) i KVB (30%). Podatak o transplantiranim bolesnicima za 2020. godinu nije bio dostupan, a godinu ranije, 2019.-te godine, transplantacija bubrega je bila učinjena kod 135 bolesnika [10].

1.2. Čimbenici rizika smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

U usporedbi s općom populacijom, bolesnici s KBB-omi imaju viši rizik smrtnosti, osobito smrtnosti od KVB [11]. U bolesnika koji boluju od KBB G1-G3 takozvani tradicionalni čimbenici rizika poput dobi, načina života, dislipidemije, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i hipertrofije lijevog ventrikula, imaju isti učinak kao i u općoj populaciji. Kako nedostaju znanstveni dokazi smanjenja rizika povećane smrtnosti djelovanjem na promjenjive čimbenike kardiovaskularnog rizika u bolesnika s uznapređovalom KBB (G4 i G5), istraživanja su usmjerena na ostale čimbenike rizika koji dopridonose KVB. Neki od njih su kronična upala, endotelna disfunkcija, proteinsko energetska pothranjenost (eng. *protein-energy wasting*, PEW), oksidativni stres ali i poremećaji funkcije štitnjače poput sindroma niskog trijodtironina (eng. *low T3*) [12]. Štoviše, tradicionalni čimbenici rizika za KVB i smrtnost u općoj populaciji, poput tjelesne težine, serumskog kolesterola i povišenog krvnog tlaka, u dijaliznoj populaciji bolesnika često su povezani s boljim ishodima. Uočeno je kako su veća mišićna masa i masno tkivo u tih bolesnika povezani s boljim preživljenjem dok su slabija osteomuskularna građa i gubitak na tjelesnoj težini povezani s lošijim preživljenjem. Profil navedenih rizičnih čimbenika smrtnosti u bolesnika s KBB se razlikuje od profila takvih čimbenika u općoj populaciji zbog čega se ova povezanost naziva “obrnutom epidemiologijom” [13].

1.3. Funkcija štitnjače

1.3.1. Sinteza i metabolizam hormona štitnjače

Tireotropin (TSH) kojega proizvodi hipofiza potiče stvaranje hormona štitnjače. Oslobađanje TSH je regulirano tireotropin-oslobađajućim hormonom (eng. *tireothropin releasing factor*, TRH) koji se stvara u hipotalamusu. Tiroksin (T4) se stvara isključivo u štitnjači dok 80% T3 nastaje deiodinacijom T4 u T3 pomoću enzima tip 1 i 2 5'deiodinaze u perifernim tkivima. Posljedično, proizvodnja TRH i TSH je potom pod kontrolom negativne povratne sprege cirkulirajućeg T4 koji se također pretvara u T3 i u hipotalamusu i u hipofizi pomoću 2 5'deiodinaze [14]. Bubrež sadrži izoformu 1 ovog enzima. Hormoni štitnjače ispoljavaju svoj

učinak primarno kroz vezanje na nuklearne receptore, koji zatim utječu na transkripciju gena no također mogu imati negenomske učinke vezanjem na dijelove membrane i u citoplazmi [15].

1.3.2. Bolesti štitnjače

Bolesti štitnjače obuhvaćaju različita stanja koja utječu na funkciju, veličinu ili strukturu štitnjače, uključujući prvenstveno hipertireozu, hipotireozu, čvorove na štitnjači, autoimune bolesti štitnjače i karcinom štitnjače. Procjenjuje se kako oko 200 milijuna ljudi diljem svijeta ima neki od oblika bolesti štitnjače. Prema dostupnim istraživanjima, prevalencija hipertireoze u područjima s dovoljnim unosom joda kreće se od 0,2% do 1,3%, dok se prevalencija hipotireoze kreće od 1% do 2% [16]. Prevalencija poremećaja funkcije štitnjače u Europi je 3,82% od kojih je 85,2% supkliničkih poremećaja [17]. Autoimuna bolest štitnjače (eng. *autoimmune thyroid disease*, AITD) je najčešći uzrok i hipertireoze i hipotireoze te uključuje stanja poput Hashimotovog tireoiditisa (HT), Gravesove bolesti (GB) i autoimunog atrofičnog tireoiditisa [18]. U kliničkoj praksi najčešće su prisutni HT i GB.

Prethodna istraživanja su dokazala povezanost između poremećaja štitnjače i brojnih kroničnih bolesti, uključujući šećernu bolest, KVB, depresiju, bolesti usne šupljine i maligne bolesti. I hipertireoza i hipotireoza povezane su sa sniženom kvalitetom života, povećanom smrtnošću i razvojem KVB [19].

AITD je karakterizirana sustavnim imunološkim poremećajem te se često manifestira uz oštećenja drugih organa, a oštećenje bubrega može nastati kao posljedica odlaganja cirkulirajućih imunokompleksa u glomerule [20]. AITD udružena s bubrežnom bolešću naziva se AITD-povezanim nefropatijom. Neki bolesnici s bolestima štitnjače mogu imati perzistentnu proteinuriju dulje vrijeme nakon postavljanja dijagnoze bolesti. Klinička dijagnoza oštećenja bubrega povezanog s AITD-om je relativno česta [21]. Patohistološki nalazi biopsije bubrega kod ovih bolesnika najčešće odgovaraju membranskoj nefropatiji, bolesti minimalnih promjena, membranoproliferativnom glomerulonefritisu (GN) ili IgA nefropatiji [15]. Bolesti glomerula također su opisane i nakon terapije hipertireoze: GN s polumjesecima i s pozitivnim anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitijelima (ANCA) nakon terapije propiltiouracilom [22] i membranska nefropatija nakon liječenja radioaktivnim jodom [23].

Bolesnici koji imaju jedan od oblika poremećaja u funkciji štitnjače imaju 1,64 puta veći rizik od pogoršanja bubrežne funkcije u usporedbi s onima kod kojih je funkcija štitnjače uredna [24].

1.3.2.1. Hipertireoza

Hipertireoza se definira sniženim vrijednostima TSH i povišenim vrijednostima T3 i/ili slobodnog tiroksina (fT4, eng. *free* T4). Subklinička hipertireoza, definirana kao snižene koncentracije TSH uz uredne vrijednosti T3 i fT4, pogađa otprilike 0,7% do 1,4% ljudi diljem svijeta. Najčešći uzrok hipertireoze je Gravesova bolest, s globalnom prevalencijom od 2% u žena i 0,5% u muškaraca. Drugi uzroci hipertireoze i tireotoksikoze uključuju toksične čvorove i tireotoksičnu fazu tireoiditisa [25].

Primarni učinak hipertireoze na kardiovaskularni sustav je povećan minutni volumen srca uz porast srčane frekvencije koja rezultira povećanim protokom krvi kroz bubrege. Posljedična glomerularna hiperfiltracija može dovesti do razvoja ili pogoršanja već postojeće KBB [26]. Štoviše, povećana simpatička aktivnost povezana s hipertireozom može dovesti do vazokonstrikcije bubrežnih krvnih žila, čime se dodatno pogoršava bubrežna funkcija [27]. Hipertireoza također povećava izlučivanje natrija bubrežnim tubulima uz narušenu homeostazu vode i elektrolita [28]. Hipertireoza je povezana s poliurijom, koja je posljedica izravne regulacije akvaporina 1 i 2 zajedno s povećanim krvnim tlakom, minutnim volumenom srca i bubrežnim protokom krvi. Unos hrane i vode također je povećan, kao i stopa katabolizma. Svi ovi čimbenici mogu povećati distalnu isporuku natrija, unatoč pojačanoj aktivnosti kotransportera $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, drugih otopljenih tvari i vode, što rezultira povećanjem diureze [29].

1.3.2.2. Hipotireoza

Hipotireoza definirana je povišenim vrijednostima TSH u kombinaciji sa sniženom vrijednosti fT4. Supkliničku hipotireozu karakteriziraju povišene vrijednosti TSH uz vrijednosti fT4 unutar referentnih. Stečena primarna hipotireoza je najčešća, a može biti uzrokovana teškim nedostatkom joda, ali je češće uzrokovana AITD-om [30].

Hipotireoza utječe na strukturu i veličinu bubrega tijekom razvoja i u odrasloj dobi. Primjerice, kod štakora je dokazano kako hipotireoza dovodi do smanjenog omjera veličine bubrega u odnosu na tjelesnu težinu, smanjene tubularne mase i volumena glomerularne bazalne membrane (GBM). Hipotireoza je povezana sa strukturalnim promjenama u GBM poput njezine smanjene površine, zadebljanja, ekspanzije mezangijskog matriksa i propusnosti glomerularnih kapilara. Smanjeni bubrežni protok krvi, kao posljedica hipotireoze, uzrokovan je smanjenim srčanim udarnim volumenom, intrarenalnim hemodinamskim promjenama, smanjenom aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), poremećajem u ekspresiji

kloridnih kanala s povećanom koncentracijom klora unutar distalnog tubula, vazokonstrikcije aferentne arteriole i snižene eGFR [14].

Hiponatrijemija zbog poremećenog izlučivanja vode česta je komplikacija kliničke hipotireoze. Istraživanja na životinjskim modelima s hipotireozom dokazala su smanjenu sposobnost postizanja maksimalnog razrjeđivanja urina zbog neosmotskog otpuštanja arginin vazopresina, kao i smanjenu sposobnost koncentracije urina, povećano izlučivanje natrija urinom, povećano frakcijsko izlučivanje natrija i smanjenu toleranciju na restrikciju natrija [15].

1.4. Procjena bubrežne funkcije kod bolesnika s bolesti štitnjače

Mnogi objavljeni prikazi slučajeva te serije slučajeva ukazuju na više razine kreatinina kod bolesnika s hipotireozom [31,32]. Važnost razumijevanja utjecaja poremećaja funkcije štitnjače na bubrežnu funkciju istaknuta je u istraživanjima koja pokazuju kako je supklinička i klinička hipotireoza česta u bolesnika s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [33,34]. Povišenje razine kreatinina u serumu može se dogoditi unutar samo dva tjedna od pojave značajne hipotireoze. Te se razine tipično brzo normaliziraju s nadomjeskom hormona štitnjače nakon kratkih razdoblja hipotireoze [35] no sporiji i nepotpuni oporavak primijećen je kod bolesnika s produljenim razdobljima teške hipotireoze. Slično tome, više istraživanja pokazalo je snižene vrijednosti kreatinina u serumu u uvjetima hipertireoze, koji je na sličan način reverzibilan nakon liječenja [32]. Cistatin C je inhibitor cistein proteinaze koji konstantnom brzinom proizvodi većina stanica s jezgrom, slobodno se filtrira u glomerulu, a zatim ga ponovno apsorbiraju i metaboliziraju proksimalne tubularne epitelne stanice. Donekle iznenađujuće, istraživanja na ljudima i životinjskim modelima pokazuju kako je cistatin C obično povišen u bolesnika s hipertireozom, a snižen u bolesnika s hipotireozom [36]. Ovaj obrazac je dokazan u širokom rasponu bolesti štitnjače [37] i pretpostavlja se kako je posljedica izravnog učinka hormona štitnjače na proizvodnju cistatina C, iako točan mehanizam nije poznat [15]. Promjene u funkciji štitnjače značajno utječu na razine cistatina C, stoga je kod procjene bubrežne funkcije određivanjem cistatina C važno provjeriti funkciju štitnjače [38]. Provedena je i meta-analiza koja je uključivala 11 članaka (1 265 bolesnika i 894 ispitanika iz kontrolne skupine) analize razina cistatina C kod bolesnika s hipertireozom i hipotireozom. Obzirom na prisutno značajno povišenje razine cistatina C kod bolesnika s hipertireozom i sniženje kod bolesnika s hipotireozom te promjene razine cistatina C nakon početka liječenja bolesti štitnjače, autori su predložili korištenje cistatina C kao markera same funkcije štitnjače [39].

1.5. Funkcija štitnjače kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Poremećaji funkcije štitnjače često su prisutni kod bolesnika s KBB-om. Promjene funkcije štitnjače češće su utvrđene kod bolesnika kod kojih je stopa eGFR-a ispod 50% [40]. Ove promjene u razinama hormona štitnjače kod bolesnika s KBB-om nemaju potpuno jasnog osnovnog poremećaja u osovini hipotalamus–hipofiza–štitnjača no povećavaju rizik od smrti u ovoj populaciji i izravno pogoršavaju bubrežnu i srčanu funkciju [41,42]. Hipotireoza i hipertireoza povećavajući rizik KVB bolesnika s KBB-om [43]. Zbog preklapajućih simptoma, u kliničkoj se praksi ponekad može propustiti postavljanje dijagnoze poremećaja funkcije štitnjače, osobito hipotireoze, u ovoj skupini bolesnika ukoliko se redovito ne procjenjuje funkcija štitnjače.

Velika populacijska istraživanja otkrivaju kako se poremećaj funkcije štitnjače može manifestirati u svim stadijima KBB-a [33,42,44–47]. Nekoliko opservacijskih istraživanja pokazalo je povezanost između prevalencije hipotireoze i pogoršanja bubrežne funkcije. Primjerice, u istraživanju koje je uključivalo 14623 bolesnika, značajna prevalencija hipotireoze primijećena je kod 23% bolesnika s eGFR-om 30–44 (stupanj 3b KBB) i 23% bolesnika s eGFR-om <30 mL/min/1,73 m² (stupanj 4 i 5 KBB) [34]. Dodatno, u istraživanju koje je obuhvatilo 461607 američkih veterana u 3–5 stupnju KBB-a, svako dodatno smanjenje eGFR-a za 10 mL/min/1,73 m² koreliralo je s 18% većim rizikom od razvoja hipotireoze, neovisno o sociodemografskim osobitostima i komorbiditetima [33]. Iako su ranija istraživanja zaključivala kako poremećaj hormona štitnjače može predstavljati fiziološku adaptaciju kod bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a [48], suvremena istraživanja bolesnika liječenih HD-om i PD-om dokazuju kako je hipotireoza, definirana razinom TSH u serumu nakon početka dijalize, povezana s većim rizikom od smrti, čak i unutar raspona supkliničke hipotireoze [49–51]. Neki autori su opisali smanjenje smrtnosti kod bolesnika liječenih dijalizom koji su imali hipotireozu [31]. Također, nekoliko istraživanja nije pronašlo značajnu povezanost između hipotireoze i smrtnosti ovih bolesnika [52,53].

Među različitim uzrocima sniženih razina hormona štitnjače opaženim kod bolesnika s KBB-om najčešće su prisutni supklinička i klinička hipotireoza, niska razina T₄ te niska razina cirkulirajućeg T₃, poznata kao sindrom niskog T₃ (eng. *low T3 syndrome*) [12]. Promijenjene razine hormona štitnjače koje nisu posljedica bolesti same štitnjače kod bolesnika s akutnim (gladovanje, sepsa, veliki operativni zahvat) ili kroničnim bolestima (KBB, bolesti jetre, srčano zatajivanje, kronične upalne bolesti) u literaturi nazivaju netireoidna bolest štitnjače (eng. *non-thyroidal illness syndrome*) [54].

Hormoni štitnjače se u krvi vežu za globulin vezan za tiroksin (eng. *thyroid binding globulin*, TBG), albumin i transtiretin. Stoga, proteinurija koja prelazi nefrotski raspon ($> 3,5$ g/dan) povezana je s gubitkom TBG-a, T4 ili oba, rezultirajući (supkliničkom) hipotireozom, posebno primjetnom kod djece [55]. Većina ovih bolesnika ostaje eutireoidna posljedično povećanom izlučivanju TSH i sinteze hormona štitnjače. Bolesnici s nefrotskim sindromom koji primaju terapiju egzogenim hormonima štitnjače možda će trebati povećati dozu levotiroksina kako bi održali eutireoidno stanje [31].

Do danas postoji ograničeno razumijevanje veze između protutijela štitnjače i funkcije bubrega kod bolesnika s KBB-om. Iako su neka istraživanja sugerirala povećani rizik od ishemijske bolesti srca kod bolesnika s AITD-om, ne čini se kako prisutnost protutijela štitnjače korelira s rizikom od KVB kod osoba sa supkliničkom hipotireozom [56,57].

1.5.1. Patofiziologija poremećaja funkcije štitnjače u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću

Plazmatska koncentracija TSH obično ostaje unutar normalnih granica kod bolesnika s KBB-om. Međutim, odgovor TSH-a na egzogeni TRH često je smanjen i odgođen te zahtijeva produljeno vrijeme za povratak na početne razine. Ova odgođena reakcija može se pripisati smanjenoj bubrežnoj funkciji, obzirom kako se TSH i TRH normalno izlučuju bubrezima. Ipak, smanjeni hormonalni odgovor također sugerira ipak moguću disfunkciju na razini hipotalamus-hipofiza, potencijalno induciranu uremijskim toksinima. Sekrecija TSH-a prilagođava se kao odgovor na promijenjive razine cirkulirajućih hormona štitnjače. Primjena egzogenog T3 smanjuje razine TSH-a i može potpuno suzbiti sekretorni odgovor na egzogeni TRH. Važno je napomenuti kako se izlučivanje TSH odgovarajuće povećava nakon ablacije štitnjače, što ima klinički značaj, posebice kada se kod bolesnika u završnom stupnju KBB-a razvije hipotireoza [58].

Najčešći poremećaj funkcije štitnjače primijećen kod bolesnika s KBB-om je smanjenje razine T3 - izraženije ukupnog T3 nego slobodnog T3 (fT3, eng. *free T3*) [59]. Ovaj sindrom niskog T3 u KBB-u posljedica je različitih čimbenika: kronične metaboličke acidoze i proteinsko-energetske pothranjenosti koje utječu na deiodinaciju i vezanje proteina za T3 te smanjuju pretvorbu T4 u T3 kao i njegovo vezanje za proteine. Dodatno, poremećeno bubrežno izlučivanje joda povećava razine joda u serumu, rezultirajući produljenim Wolff-Chaikoff efektom [44]. Heparin i furosemid, između ostalih lijekova, inhibiraju vezanje T4 na proteine plazme i mogu prolazno povišiti razine fT4 [60].

Niske razine T3 kod bolesnika s KBB-om povezane su s povećanim razinama čimbenika upale, malnutricijom, povećanom disfunkcijom endotela, narušenom funkcijom srca, smanjenim stopama preživljenja i povećanom ukupnom smrtnošću, kao i kardiovaskularnom smrtnošću u pojedinim istraživanjima [42]. Iako su razine T4 općenito niže kod mnogih bolesnika s KBB-om, razine slobodnog fT4 mogu varirati od niske do normalne posljedično slabijem vezanju T4 za proteine plazme koje je prisutno kod bolesnika s KBB-om. Ti mehanizmi vjerojatno odražavaju fiziološku prilagodbu tijela na KBB, s ciljem smanjenja katabolizma i opterećenja dušičnim otpadom. Važno je napomenuti kako ne postoji povećana incidencija AITD kod bolesnika s KBB-om. Zapravo, kod bolesnika s KBB-om rijetko su prisutna protutijela na tireoglobulin kao i tireoidna mikrosomalna protutijela. Međutim, AITD može koegzistirati s drugim autoimunim bolestima povezanim s KBB-om, poput lupusnog nefritisa i šećerne bolesti tip I [61].

1.6. Poremećaj funkcije štitnjače i transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a. Unatoč normalizaciji eGFR-a nakon transplantacije, funkcionalni poremećaji štitnjače i dalje su prevalentniji u ovoj skupini bolesnika u usporedbi s općom populacijom te su povezani s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodima. Sindrom trajno niskog T3 može biti prisutan i nakon transplantacije bubrega, a niska razina T3 prije transplantacije povezana je s lošijim preživljavanjem presatka [62]. Rani pad razina TSH, fT3 i fT4 [63] (iako fT4 ostaje nepromijenjen prema nekim autorima [64]) koji je primijećen u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju vjerojatno se javlja zbog kirurškog stresa, visoke doze intravenskog metilprednizolona ili visokih endogenih razina katekolamina. Oporavak hormona štitnjače vidljiv je nakon trećeg tjedna poslijetransplantacijskog razdoblja [63], iako su TSH i fT3 još uvijek bili niži u usporedbi s kontrolnom skupinom iz opće populacije šest mjeseci nakon transplantacije prema nekim istraživanjima [64]. Imunosupresivna terapija ima ovdje značajnu ulogu [62]. Bolesnici u završnom stupnju KBB-a s dijagnozom HT-a koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega suočeni su sa značajno većim rizikom od neuspjeha transplantacije u usporedbi s bolesnicima bez dijagnoze HT-a [65]. Do danas nema mnogo prospektivnih istraživanja koja istražuju funkciju štitnjače nakon transplantacije bubrega i njezin učinak na funkciju presatka.

1.7. Poremećaj funkcije štitnjače i peritonejska dijaliza

Bolesnici koji se liječe PD-om obično imaju niske razine T3 zbog poremećene izvantireoidne pretvorbe T4 u T3 ili kao posljedicu peritonejskog gubitka TBG-a [48,66,67]. Uz navedeno ovi bolesnici imaju povećan rizik razvoja funkcionalnih poremećaja štitnjače putem dodatnih jedinstvenih puteva [68]. Obzirom na to kako je većina hormona štitnjače u obliku T3 i T4 vezana za proteinske nosače poput TBG-a, transtiretina i serumskog albumina, bolesnici koji se liječe PD-om se mogu suočiti s povećanim gubitkom hormona vezanih za proteine putem samih postupaka PD-a i gubitka proteina dijalizatom [67,69,70]. Male kohortne studije provedene među bolesnicima koji se liječe PD-om su pokazale kako približno 15-25% te 4% ovih bolesnika može imati hipotireozu, odnosno hipertireozu [40]. U istraživanju provedenom na 2 715 bolesnika liječenih HD-om i PD-om iz dva centra za tercijarnu skrb u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), hipotireoza utvrđena na početku istraživanja bila je povezana s 35% većim rizikom od smrtnosti [71]. Istraživanje također provedeno u SAD-u dokazalo je kako je hipertireoza povezana s većim rizikom smrtnosti kod bolesnika koji se liječe PD-om [50].

1.8. Poremećaj funkcije štitnjače i hemodijaliza

Bolesnici koji se liječe HD-om također mogu imati niže razine T3 i fT3 kao posljedicu metaboličke acidoze, povišenih čimbenika upale, oštećenja endotela te vremena provedenog na HD-u [72]. Prevalencija hipotireoze kod bolesnika liječenih HD-om je prema ranijim istraživanjima od 18,6-21,8% u usporedbi s kontrolnim skupinama gdje je bila 7,14%-8,1% [73,74]. Povećan rizik za razvoj hipotireoze imale su bolesnice u usporedbi s bolesnicima te oni s povećanim indeksom tjelesne mase (ITM) [75]. Dokazana je različita povezanost promijenjene funkcije štitnjače s preživljenjem bolesnika ovisno o statusu uhranjenosti. Bolesnici koji su imali povećani rizik smrti su također imali viši ITM. Pretpostavlja se kako je razlog smanjenih nepovoljnih učinaka hipotireoze u pothranjenih bolesnika posljedica činjenice kako je snižena razina hormona štitnjače fiziološki odgovor s ciljem smanjenja katabolizma [14]. Sva ova istraživanja su opservacijska te i u ovoj skupini nedostaju prospektivni podaci.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

KBB predstavlja veliki izazov za liječenje i skrb, nosi visok rizik pogoršanja bubrežne bolesti, razvoja KVB-a te smrtnosti. Unatoč napretku u terapijskim opcijama, još uvijek nemamo dovoljno učinkovitih strategija za značajno usporavanje progresije uznapredovale KBB te smanjenja razvoja KVB-a i smrtnosti, osobito u završnom stupnju bolesti. Interakcija između bubrega i štitnjače nije dovoljno razjašnjena, a prepoznavanje dodatnih čimbenika rizika moglo bi poboljšati skrb za bolesnike s KBB.

U dostupnoj literaturi, u dosadašnjim istraživanjima nedostaju prospektivni podaci kao i usporedbe između skupina bolesnika koji boluju od KBB, a liječeni su različitim modalitetima nadomjesnog bubrežnog liječenja. Kako bismo pridonijeli boljem razumijevanju, proveli smo istraživanje s ciljem otkrivanja kako različiti modaliteti liječenja KBB-a utječu na funkciju štitnjače te kako poremećaji štitnjače utječu na bubrežnu funkciju, preživljenje i hospitalizacije kod pet različitih skupina bolesnika koji boluju od KBB-a.

Glavni cilj ovog istraživanja je bio ispitati utjecaj liječenja KBB-a i nadomjesnog bubrežnog liječenja na funkciju štitnjače koji polazi od hipoteze kako različiti modaliteti nadomjesnog bubrežnog liječenja mogu različito utjecati na funkciju štitnjače. Sekundarni cilj je ispitati utjecaj hormona štitnjače na bubrežnu funkciju i potrebu za početkom nadomjesnog bubrežnog liječenja u bolesnika koji se još ne liječe dijalitičkim metodama te preživljenje i broj hospitalizacija uz međusobnu usporedbu kliničkih ishoda po skupinama.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo prospektivno istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinike za internu medicinu, Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Ispitanici su bili bolesnici koji se redovito kontroliraju i liječe na Zavodu. U istraživanje je uključeno 108 bolesnika podijeljenih u pet skupina: Prva skupina: 24 bolesnika s KBB-om 4. stupnja (G4), druga skupina: 19 bolesnika s KBB-om 5. stupnja koji se još ne liječe dijalitičkim metodama (G5ND), treća skupina: 18 bolesnika liječenih PD-om, četvrta skupina: 24 bolesnika koji se liječe HD-om i peta skupina: 23 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega (T). Prve dvije skupine bolesnika se redovito kontroliraju putem Ambulante za kroničnu bubrežnu bolest na Zavodu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, bolesnici iz treće skupine se redovito kontroliraju u Ambulanti za peritonejsku dijalizu, oni iz četvrte skupine se liječe redovitom hemodijalizom na Odjelu za hemodijalizu dok se bolesnici iz pete skupine nakon učinjene transplantacije bubrega kontroliraju u Ambulanti za transplantaciju.

Isključni kriteriji su bili dob < 18 godina, prethodni poremećaji funkcije štitnjače, maligne bolesti te akutne sistemske ili zarazne bolesti.

3.2. Metode

Kod redovitih kontroliranja laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca dodatno su se uz rutinske laboratorijske nalaze bolesnika učinili laboratorijski testovi kojima se provjeravala kompletna procjena funkcije štitnjače. Određene su serumske razine T3 (trijodtironina), T4 (tiroksina), fT3 (slobodnog (eng. *free*) trijodtironina), fT4 (slobodnog (eng. *free*) tiroksina) i TSH (tireostimulirajućeg hormona) (Atellica Solution (Siemens, Erlangen, Njemačka)) kao i mjerenje antitijela: TSI (tireostimulirajući imunoglobulin, Immulite 2000XPi (Siemens, Erlangen, Germany)), anti TPO (antitijela protiv tireoidne peroksidaze, Atellica Solution (Siemens, Erlangen, Germany)) i antiTg (antitijela protiv tireoglobulina, Atellica Solution (Siemens, Erlangen, Germany)).

U laboratorijskim nalazima standardnim laboratorijskim metodama praćena je bubrežna funkcija određivanjem ureje, kreatinina (Roche diagnostics, Mannheim, Germany) i izračunavanjem eGFR-a pomoću CKD-EPI jednadžbe te hemoglobin (Beckman Coulter DxH800 (Beckman Coulter, Brea, SAD)), C reaktivni protein (CRP), glukoza, kalcij, fosfor, albumini, ukupni kolesterol, trigliceridi (Roche Cobas 6000 c501 (Roche diagnostics, Mannheim, Germany)), LDL (eng. *low-density lipoprotein* izračunat pomoću Friedwaldove

jednadžbe), HDL (eng. *high-density lipoprotein*, Beckman Coulter AU480 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)), albuminurija i proteinurija (Roche Cobas 6000 c501 (Roche diagnostics, Mannheim, Germany)) i PTH (paratireoidni hormin, Roche Cobas 6000 e601 (Roche diagnostics, Mannheim, Germany)).

Izmjereni su tjelesna težina i visina te je izračunat ITM. Uzeti su anamnestički podaci o medikamentoznoj terapiji te je praćen broj, uzrok i trajanje hospitalizacija te preživljenje bolesnika.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a provedeno je prema Helsinškoj deklaraciji Svjetske zdravstvene organizacije. Bolesnici su dali pisani informirani pristanak. Istraživanjem je bilo osigurano poštivanje bioetičkih standarda, odnosno četiriju temeljnih bioetičkih principa (osobni integritet-autonomnost, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost), kao i onih iz njih izvedenih (privatnost i povjerenje), a u skladu s Nurnberškim kodeksom, najnovijom revizijom Helsinške deklaracije te ostalim mjerodavnim dokumentima. Medicinski podaci su prikupljeni u skladu s bioetičkim standardima te je bila osigurana privatnost (medicinska tajna) bolesnika uključenih u istraživanje uz zaštitu tajnosti podataka.

3.3. Statistička obrada podataka

Statistička analiza provedena je korištenjem MedCalc® Statistical Software verzije 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2023.). Temeljem podataka ranije objavljenog istraživanja utvrđen je broj ispitanika potreban za ovo istraživanje. Prema načinjenoj analizi u istraživanje je trebalo uključiti najmanje 29 budućih da se zaključivalo uz pogrešku prvog reda od 5% ($p < 0,05$) za postizanje snage istraživanja od 90% ($\beta = 0,1$). Razina statističke značajnosti je bila $P < 0,05$. Histogrami te Kolmogorov-Smirnovljev test su korišteni za ispitivanje normalnosti razdiobe kvantitativnih podataka. Varijable koje slijede normalnu razdiobu su prikazane aritmetičkom sredinom ($\bar{X}$) i standardnom devijacijom (SD), a variјable koje ne slijede normalnu razdiobu medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR) ili medijanom i 95 % intervalom pouzdanosti (95% CI). Dob je, neovisno o raspodjeli, prikazana medijanom i rasponom (minimum-maksimum). Kategoričke variјable su prikazane cijelim brojem i udjelom (postotkom). Za testiranje statistički značajne razlike između dvije skupine kvantitativnih variјabli s normalnom raspodjelom korišten je studentov t-test (zavisni ili nezavisni), dok je značajnost razlike između dvije skupine variјabli čija raspodjela odstupa od normalne, odnosno ako je broj ispitanika u skupini manji od 30, ispitana neparametrijskim

Mann-Whitney testom za nezavisne uzorke, a Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke. Statistički značajna razlika između više od dvije skupine kvantitativnih varijabli ispitana je korištenjem parametrijskog ANOVA testa ili neparametrijskog Kruskal-Wallis testa za nezavisne uzorke, odnosno parametrijskog ANOVA testa ili neparametrijskog Friedmanovog testa za zavisne uzorke. Kada je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike između ispitivanih skupina, učinjeno je post hoc testiranje Student-Newman-Keulsovim testom, kojim je ispitano postojanje statistički značajnih razlika između pojedinačnih parova skupina. Za ispitivanje statistički značajne razlike između skupina kategoričkih varijabli korištenje hi-kvadrat test. Za utvrđivanje povezanosti (korelacije) varijabli korištena je korelacijska analiza (Spearmanov koeficijent korelacije). Statistički značajna povezanost (uz $P < 0,05$) tumačena je sukladno Coltonovu kriteriju (r od 0 do 0,25 ili od 0 do - 0,25 nepostojanje povezanosti; r od 0,26 do 0,50 ili -0,26 do -0,50 slaba povezanost; r od 0,51 do 0,75 ili -0,51 do -0,75 umjerena do dobra povezanost; r od 0,76 do 1 ili -0,76 do -1 vrlo dobra do izvrsna povezanost). Učinjena je i multivarijantna analiza uz kategoričke varijable: arterijska hipertenzija, kronično zatajivanje srca, ishemijska bolest srca i šećerna bolest.

4. REZULTATI

U istraživanju su uspoređeni demografski podaci svih pet skupina kao i vrijednosti laboratorijskih parametara te hormona štitnjače kroz period praćenja uz preživljenje bolesnika. U daljnjoj analizi su međusobno uspoređeni predijalizni bolesnici (prva (G4) i druga (G5ND) skupina), bolesnici liječeni dijalitičkim metodama (treća (PD) i četvrta (HD) skupina) te zasebno bolesnici kod kojih je učinjena transplantacija bubrega (peta (T) skupina).

4.1. Demografski podaci bolesnika

Demografski podaci za svih pet skupina prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Usporedba demografskih podataka svih skupina

	Prva skupina (G4) (N=24)	Druga skupina (G5ND) (N=19)	Treća skupina (PD) (N=18)	Četvrta skupina (HD) (N=24)	Peta skupina (T) (N=22)	P
Dob (godine)	71 (35-86)*	66 (46-83)*	67 (43-85)*	69 (16-86)*	53 (26-75)*	<0,001
Spol (muškarci/žene)	15/9**	12/7**	17/1**	19/6**	17/5 **	0,14
Tjelesna masa (kg)	77,8 (73,2-92,5)***	82,2 (74,6-93,9)***	83,4 (74-90)***	69 (63,5-92,6)***	79 (69-90)***	0,54
Tjelesna visina (cm)	174 (168-178,8)***	175,5 (171-183)***	176 (172-180)***	175 (150-191)***	176 (171,5-182)***	0,60
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	27,8 (24-30,6)***	26,5 (24,0-29,7)***	27,1 (24,5-29,6)***	24,4(22,7-28,7)***	25,2 (21,8-28,8)***	0,49
OBB						
Nefroangioskleroza	20%	15 %	0%	8,3%	19%	0,65

	Prva skupina (G4) (N=24)	Druga skupina (G5ND) (N=19)	Treća skupina (PD) (N=18)	Četvrta skupina (HD) (N=24)	Peta skupina (T) (N=22)	P
Dijabetička bolest bubrega	20%	15 %	25%	33 %	0%	0,11
Policistoza	13 %	38 %	0%	0%	10 %	0,09
IgA nefropatija	7%	0%	0%	0%	24%	0,06
Opstruktivna nefropatija	7%	0%	13%	8%	5%	0,8
Kronični GN (bez biopsije)	13,3 %	30,8%	50%	0%	14%	0,05
Ostalo	19,7%	1,2%	12%	50,7%	28%	
Komorbiditeti						
HLK	8,3%	21%	11,1%	8,3%	22,7%	0,47
Šećerna bolest	33,3%	21%	44,4%	29,1%	13,6%	0,24
Arterijska hipertenzija	100%	84,2%	88,8%	87,5%	95,4%	0,32
HLP	79,1%	42,1%	61,1%	37,5%	36,3%	0,01
IBS	45,8%	26%	38,8%	37,5%	9%	0,08
Pretilost	12,5%	10,5%	5,5%	0%	13,6%	0,43
KZS	8,3%	5%	33,3%	20,8%	4,5%	0,04

* medijan i raspon; ** relativni udio; *** medijan i interkvartilni raspon

G4 – četvrti stupanj, G5ND – peti stupanj još neliječen dijalizom, PD – peritonejska dijaliza, HD – hemodijaliza, T – transplantirani bolesnici, OBB – osnovna bubrežna bolest, GN – Glomerulonefritis, HLK – hipertrofija lijeve klijetke, HLP – hiperlipoproteinemija, IBS – ishemijska bolest srca, KZS – kronično zatajivanje srca

Utvrđena je statistički značajna razlika u medijanu dobi između bolesnika pete (T) skupine u kojoj su bolesnici bili značajno mlađi u odnosu na bolesnike iz ostalih skupina. Bolesnici u drugoj (G5ND) i trećoj (PD) skupini imali su značajniji udio kroničnog GN koji nije dokazan biopsijom u odnosu na bolesnike iz drugih skupina.

Kod analize komorbiditeta značajniji udio hiperlipoproteinemije imali su bolesnici iz prve (G4) skupine u usporedbi s bolesnicima ostalih skupina, a dijalizni bolesnici (treća (PD) i četvrta (HD) skupina) značajno viši udio kroničnog srčanog zatajivanja u odnosu na bolesnike ostalih skupina.

4.2. Prva skupina (kronična bubrežna bolest četvrtog stupnja) i druga skupina (kronična bubrežna bolest petog stupnja, bez liječenja dijalizom)

Prva skupina je uključivala 24 bolesnika s KBB-om 4. stupnja (G4), a druga skupina 19 bolesnika s KBB-om 5. stupnja koji se još ne liječe dijalizom (G5ND). Obzirom kako obje skupine uključuju bolesnike s uznapredovalim KBB-om laboratorijske nalaze kao i analizu hormona štitnjače smo prikazali za svaku skupinu zasebno te smo ih međusobno usporedili. Laboratorijski su nalazi za prvu (G4) skupinu prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca za prvu (G4) skupinu bolesnika

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
Hemoglobin (g/L)	125 (112-140)	115 (107-136)	121 (108-131)	115 (105-135)	0,13	0,62	<0,001
CRP (mg/L)	3,5 (2,0-5,1)	2,6 (1,7-4,5)	2,4 (1,5-4,5)	2,3 (1,1-8,4)	0,24	0,12	0,52

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
Kreatinin (umol/L)	238 (205-278)	265 (225-313)	265 (220-361)	283 (254-468)	0,006	0,06	0,002
eGFR (ml/min/1,73 m2)	21,5 (19-25)	18,5 (15-22)	19 (12,8-22,5)	17 (8,8-21,3)	0,03	0,01	<0,001
Kalcij (mmol/L)	2,4 (2,3-2,4)	2,3 (2,2-2,4)	2,4 (2,3-2,5)	2,4 (2,3-2,5)	0,26	0,08	0,01
Fosfati (mmmol/L)	1,1 (1-1,3)	1,2 (1,1-1,5)	NP	1,2 (1,1-1,6)	0,01	NP	0,14
PTH (pmol/L)	12,5 (8,3-17,6)	13,8 (9,9-17,0)	13,7 (9,9-19,7)	13,3 (9,8-20,4)	0,68	0,34	0,17
Kolesterol (mmol/L)	4 (3,5 -4,6)	3,8 (3,6-4,7)	3,8 (3,5-5,5)	4,1 (3,6- 5,3)	0,63	0,09	0,15
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,3- 1,9)	1,6 (1,0-2,0)	1,7 (1,1-2,4)	1,8 (0,9- 2,6)	0,39	0,47	0,84
HDL (mmol/L)	1,2 (1-1,5)	1,3 (1-1,5)	1,0 (1-1,5)	NP	0,65	0,18	NP
Albumin (g/L)	44,2 (42,7- 45,9)	43,5 (41,7- 45,1)	43,7 (41-45,6)	43,9 (40,9- 46,1)	0,85	0,17	0,93

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (Friedmanov

test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable)

CRP C reaktivni protein, eGFR stopa procijenjene glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*), PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

Rezultati su pokazali kako je eGFR kod bolesnika iz prve (G4) skupine bio značajno niži u svakom razdoblju praćenja u odnosu na prethodni put, s koncentracijom kreatinina značajno višom šest i 24 mjeseca nakon početka istraživanja što ukazuje smanjenje bubrežne funkcije tijekom razdoblja praćenja.

Utvrđena je i statistički niža koncentracija hemoglobina u odnosu na početne koncentracije uz terapiju eritropoetinom koju je na početku istraživanja zahtijevalo 4% bolesnika. Medijan koncentracije kalcija bio je niži nakon šest i 12 mjeseci (no ne statistički značajno) te se statistički značajno povećao nakon 24 mjeseca, dok je koncentracija fosfata značajno porasla nakon šest mjeseci. Većina bolesnika (75%) primalo je terapiju analogima vitamina D.

Tablica 3 prikazuje nalaz hormona štitnjače i nivo protutijela u prvoj (G4) skupini bolesnika.

Tablica 3. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u prvoj (G4) skupini bolesnika

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
TSH (mIU/L)	2,44 (1,4-3,12)	2,61 (1,27-3,52)	1,96 (1,43-2,93)	1,68 (1,26-2,29)	0,15	0,15	0,02
katTSH [#] (1/2/3, %)	83,3/8,3/8,3	100/0/0	93,3/0/6,7	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001
T4 (nmol/L)	100,05 (81,1-106)	99,7 (88,5-119,9)	108,2 (91,3-112,6)	116,8 (87,6-129,7)	0,52	0,94	0,7

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
katT4 [#] (1/2/3, %)	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0	1,0	1,0	1,0
T3 (nmol/L)	1,37 (1,19- 1,47)	1,44 (1,0- 1,69)	1,53 (1,33-1,8)	1,72 (1,26- 1,93)	0,02	0,01	0,08
katT3 [#] (1/2/3, %)	100/0/0	94,7/5,3/0	100/0/0	100/0/0	0,02	0,06	0,02
fT4 (pmol/L)	15,27 (13,95- 17,61)	15,74 (14,35- 17,36)	15,47 (14,18- 16,94)	15,59 (14,41- 16,82)	0,49	0,98	0,49
katfT4 [#] (1/2/3, %)	95,8/0/4,2	100/0/0	86,7/6,7/6,7	88,9/0/11, 1	0,04	<0,001	<0,001
fT3 (pmol/L)	4,65 (4,04- 4,88)	4,52 (4,15- 4,81)	4,68 (3,98- 5,01)	4,92 (4,42- 5,19)	0,78	0,84	0,37
KatfT3 [#] (1/2/3, %)	100/0/0	94,7/5,3/0	90/10/0	100/0/0	0,01	0,001	<0,001
katTSI [#] (neg/poz %)	95,5 /4,5	100/0	88,9/11,1	100/0	0,03	0,004	<0,001
katantiTg [#] (1/2/3, %)	26,7/53,3/20	15,8/68,4/ 15,8	83,3/0/6,7	75/25/0	0,08	<0,001	<0,001
katantiTPO [#] (1/2/3, %)	79,9/17,4/8, 7	78,9/10,5/ 10,5	55,6/22,2/22,2	100/0/0	0,50	0,003	<0,001

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja, šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #)

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

katTSI: kategorije tireostimulirajućeg imunoglobulina: neg – negativan; poz - pozitivan

katantiTg: kategorije antitireoglobulinskih protutijela: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

katantiTPO: kategorije protutijela na tiroidnu peroksidazu: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom, osim # koji su prikazani postocima

Koncentracija TSH se statistički značajno smanjila nakon 24 mjeseca, iako je u svim mjernim točkama medijan koncentracije TSH bila unutar referentnih intervala. Koncentracija T3 se značajno povećala šest i 12 mjeseci nakon uključivanja u usporedbi s početnom koncentracijom. Analizirali smo vrijednosti hormona štitnjače ovisno o tome jesu li ispod, unutar ili iznad referentnog intervala te rezultate prikazati kroz kategorije. Promatrajući kategorije TSH i hormona štitnjače, statistički značajna razlika zabilježena je za TSH - na početku istraživanja dio bolesnika je imao koncentracije TSH iznad i ispod referentnih intervala, a nakon 24 mjeseca kod svih bolesnika je koncentracija TSH bila unutar referentnih intervala. Na početku istraživanja svi bolesnici su imali koncentracije T3 i fT3 unutar referentnih intervala. Nakon šest mjeseci dio bolesnika je imao koncentraciju T3 i fT3 ispod referentnih intervala kao i nižu koncentraciju fT3 nakon 12 mjeseci.

Laboratorijski nalazi bolesnika iz druge (G5ND) skupine prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini bolesnika

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
Hemoglobin (g/L)	117 (107-120)	113,5 (109-117)	111 (98-119)	111 (105-113)	0,28	0,02	0,26

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	12 (10- 13,8)	10,5 (8- 12)	10 (9-12,5)	11 (10- 12)	0,07	0,03	054
CRP (mg/L)	2,5 (1,2- 3,5)	2,4 (1,4- 3,2)	3,7 (2,3- 16,5)	5,7 (1,6- 73)	0,50	0,54	0,58
Kreatinin (umol/L)	372 (328- 465)	454 (348- 537)	435 (343- 501)	407 (327- 453)	0,01	0,38	0,53
Kalcij (mmol/L)	2,4 (2,3- 2,5)	2,4 (2,3- 2,6)	2,4 (2,3-2,5)	2,3 (2,3- 2,4)	0,81	0,84	0,61
Fosfor (mmmol/L)	1,4 (1,2- 1,6)	1,4 (1,3- 1,7)	NP	NP	0,83	NP	NP
PTH (pmol/L)	20,5 (12,6- 24,3)	16,7 (13,1- 23)	22,6 (13,6- 28)	21,4 (19,4- 22,6)	0,37	0,73	0,61
Kolesterol (mmol/L)	4,4 (4,3- 5,1)	4,4 (3,8- 5,9)	4,2 (3,7-5,1)	4,2 (3,3- 4,5)	0,74	0,27	0,37
Trigliceridi (mmol/L)	1,8 (1-2,3)	1,7 (1,4- 2,7)	1,5 (1,1-2,3)	1,35 (1,1- 1,9)	0,33	<0,001	0,37
HDL kolesterol (mmol/L)	1,3 (1-1,5)	1,2 (1-1,4)	1,4 (1,1-1,5)	1,1 (1- 1,5)	0,17	0,44	0,50
Albumin (g/L)	44,2 (42,6- 46,7)	43,4 (42- 45,4)	44,3 (39,2- 45,1)	42,2 (41,5- 46,5)	0,04	0,24	0,70

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable)

CRP C reaktivni protein, eGFR stopa procijenjene glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*), PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

U drugoj (G5ND) skupini bolesnika koncentracija kreatinina se značajno povećala nakon šest mjeseci i ostala takva nakon 12 mjeseci, a eGFR se statistički značajno smanjio nakon 12 mjeseci. Koncentracija hemoglobina značajno se smanjila nakon 12 mjeseci uz potrebu za primjenom eritropoetina kod 26% bolesnika.

Koncentracija triglicerida bila je statistički značajno niža nakon 12 mjeseci u odnosu na ranije koncentracije. Nakon šest mjeseci zabilježena je statistički značajno niža koncentracija albumina u odnosu na početnu koncentraciju. Navedeno može govoriti u prilog razvoja proteinsko energetske pothranjenosti u ovoj skupini bolesnika koji se približavaju početku nadomjesnog bubrežnog liječenja. Svega 9% bolesnika u ovoj skupini nije primalo analog vitamina D ili kalcijmimetik u terapiji. Nalazi hormona štitnjače i nivoa protutijela za drugu (G5ND) skupinu su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini bolesnika

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
TSH (mIU/L)	2,57 (1,88-3,22)	2,46 (1,56-3,47)	2,01 (1,69-3,23)	3,19 (2,82-4,12)	0,3	0,03	0,37
katTSH [#] (1/2/3 %)	89,5/0/10,5	93,7/6,2/0	83,3/16,7/0	100/0/0	0,002	<0,001	<0,001
T4 (nmol/L)	88,2 (79,5-105,98)	92,6 (84,39-112,75)	90,4 (83,93-119,58)	100,75 (86,5-142,5)	0,56	1,00	1,00

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
katT4 [#] (1/2/3 %)	94,7/5,3/0	100/0/0	100/0/0	66,7/0/33,3	0,02	0,006	<0,001
T3 (nmol/L)	1,34 (1,18-1,51)	1,37 (1,23-1,48)	1,48 (1,29-1,54)	1,5 (1,33-1,65)	0,48	0,88	0,7
katT3 [#] (1/2/3 %)	94,7/5,3/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0	0,02	0,006	0,002
fT4 (pmol/L)	13,86 (13,26-17,61)	13,91 (13,14-15,37)	15,82 (14,19-17,77)	15 (13,69-19,47)	0,6	<0,001	0,63
katfT4 [#] (1/2/3 %)	100/0/0	100/0/0	100/0/0	83,3/16,7/0	1,0	1,0	<0,001
fT3 (pmol/L)	4,13 (3,83-4,78)	4,38 (4,18-4,74)	4,57 (3,76-4,9)	4,74 (4,22-5,2)	0,12	0,60	0,75
katfT3 [#] (1/2/3 %)	100/0/0	93,3/6,7/0	100/0/0	100/0/0	0,007	<0,001	<0,001
katTSI [#] (neg/poz %)	100/0	100/0	100/0	100/0	1,0	1,0	1,0
katantiTg [#] (1/2/3%)	55,6/44,4/0	30,8/69,2/0	20/80/0	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001
katantiTPO (1/2/3%)	73,7/26,3/0	73,3/26,7/0	80/20/0	10/0/0	0,87	0,46	<0,001

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable[#]); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja, šest i 12 mjeseci (Friedmanov test

za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #)

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

katTSI: kategorije tireostimulirajućeg imunoglobulina: neg – negativan; poz - pozitivan

katantiTg: kategorije antitireoglobulinskih protutijela: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

katantiTPO: kategorije protutijela na tiroidnu peroksidazu: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom, osim # koji su prikazani postocima

Kod bolesnika u drugoj (G5ND) skupini koncentracija fT4 se značajno povećala nakon 12 mjeseci. Pri analizi kategorija TSH i hormona štitnjače utvrđena je statistički značajna razlika: na početku istraživanja dio bolesnika je imao koncentracije TSH iznad referentnih intervala, a nakon 24 mjeseca koncentracije TSH svih bolesnika su bile unutar referentnih intervala. U početku su bolesnici imali koncentracije T3 unutar i ispod referentnih intervala, no tijekom razdoblja praćenja svi su bolesnici imali koncentracije T3 unutar referentnih intervala. Nakon šest mjeseci zabilježene su koncentracije fT3 niže od donje granice referentnog intervala, dok su na početku sve koncentracije fT3 bile unutar referentnih intervala. Koncentracije fT4 bile su unutar referentnog intervala osim nakon 24 mjeseca gdje je kod nekih bolesnika vrijednost fT4 bila snižena. Što se tiče koncentracija T4 nakon 24 mjeseca, trećina bolesnika imala je koncentracije iznad gornje granice referentnog intervala.

Kod analize protutijela uočeno je kako je na početku istraživanja dio bolesnika imao prisutna protutijela, no na kraju perioda praćenja ta su protutijela postala nemjerljiva u svih bolesnika iz prve (G4) i druge (G5ND) skupine.

Tablica 6. Usporedba laboratorijskih parametara i hormona štitnjače između prve (G4) i druge (G5ND) skupine

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
Hemoglobin (g/L)	0,04	0,38	0,09	0,43

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
CRP (mg/L)	0,13	0,46	0,18	0,53
Kreatinin (umol/L)	<0,0001	<0,0001	0,002	0,18
eGFR (ml/min/1,73m ²)	<0,0001	<0,0001	0,001	0,17
Kalcij (mmol/L)	0,26	0,01	0,90	1,00
Fosfati (mmol/L)	0,003	0,009	NP	NP
PTH (pmol/L)	0,02	0,23	0,05	0,25
Kolesterol (mmol/L)	0,10	0,21	0,87	0,68
Trigliceridi (mmol/L)	0,70	0,34	0,92	0,59
HDL (mmol/L)	0,89	0,67	0,66	0,6
Albumin (g/L)	0,57	0,88	0,63	0,4
TSH (mIU/L)	0,49	0,95	0,91	0,87
T3 (nmol/L)	0,66	0,27	0,23	0,19
T4 (nmol/L)	0,37	0,27	0,52	0,96
fT3 (pmol/L)	0,31	0,90	0,31	0,72
fT4 (pmol/L)	0,14	0,02	0,91	0,86

CRP C reaktivni protein, eGFR stopa procijenjene glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*), PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

U tablici 6 prikazana je usporedba laboratorijskih nalaza kao i hormona štitnjače između prve (G4) i druge (G5ND) skupine bolesnika. Bolesnici prve (G4) skupine su imali statistički značajno viši eGFR u usporedbi s drugom (G5ND) skupinom osim nakon 24 mjeseca gdje je eGFR također bio viši no ne statistički značajno.

Nivo kalcija je bio unutar referentnih intervala u prvoj (G4) skupini te je nakon šest mjeseci bio statistički značajno niži u usporedbi s drugom (G5ND) skupinom. Nivo fosfata je bio značajno viši u drugoj (G5ND) skupini na početku istraživanja i nakon šest mjeseci dok je PTH u ovoj skupini bio statistički značajno viši na početku istraživanja i nakon 12 mjeseci u usporedbi s prvom (G4) skupinom.

Bolesnici u prvoj (G4) skupini su imali značajno više koncentracije fT4 nakon šest mjeseci u usporedbi s bolesnicima iz druge (G5ND) skupine.

U svrhu ispitivanja povezanosti inicijalnih koncentracija TSH i hormona štitnjače te bubrežne funkcije kroz period praćenja, ispitana je korelacija između inicijalnih vrijednosti TSH, T4, T3, fT4 i fT3 te koncentracije kreatinina i eGFR u početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost inicijalne vrijednosti TSH i hormona štitnjače te bubrežne funkcije kroz period praćenja za prvu (G4) i drugu (G5ND) skupinu

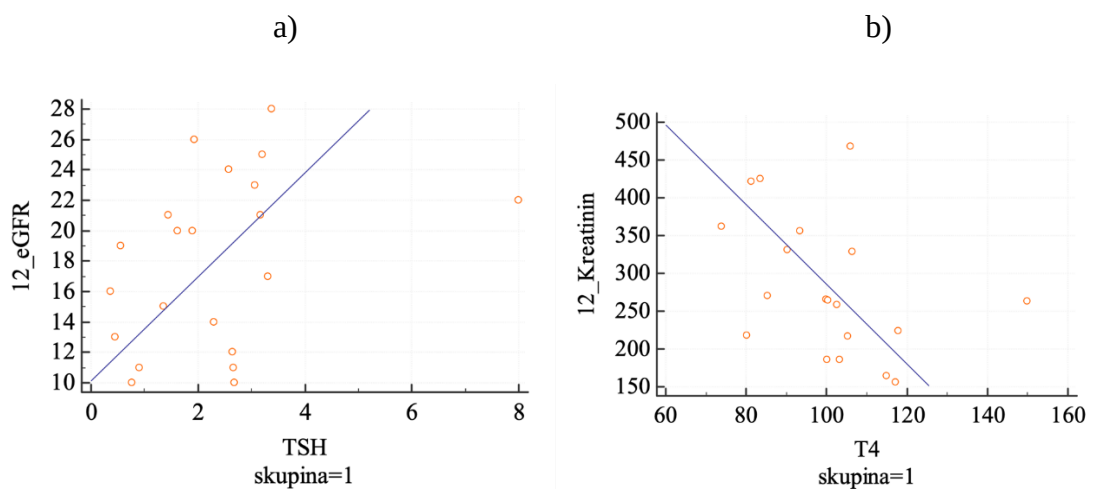
	TSH	T4	fT4
	r (95% CI)	r (95% CI)	r (95% CI)
eGFR (početak istraživanja)	**0,72 (0,39-0,88)	/	/
eGFR (6 mjeseci)	**0,55 (0,12-0,81)	/	/
eGFR (12 mjeseci)	*0,44 (0,004-0,73) ** 0,66 (0,17-0,89)	/	/
eGFR (24 mjeseca)	**0,93 (0,47-0,99)	/	/

	TSH	T4	ft4
	r (95% CI)	r (95% CI)	r (95% CI)
Kreatinin (početak istraživanja)	** -0,56 (-0,81-(-0,15))	/	/
Kreatinin (6 mjeseci)	** -0,57 (-0,82-(-0,15))	/	/
Kreatinin (12 mjeseci)	/	* -0,49 (-0,77-(-0,04))	/
Kreatinin (24 mjeseca)	/	** -0,83 (-0,98-(-0,05))	** -0,89 (-0,99- (0,26))

r - Spearmanov koeficijent korelacije; * - povezanost za ispitanike u skupini 1; ** - povezanost za ispitanike u skupini 2

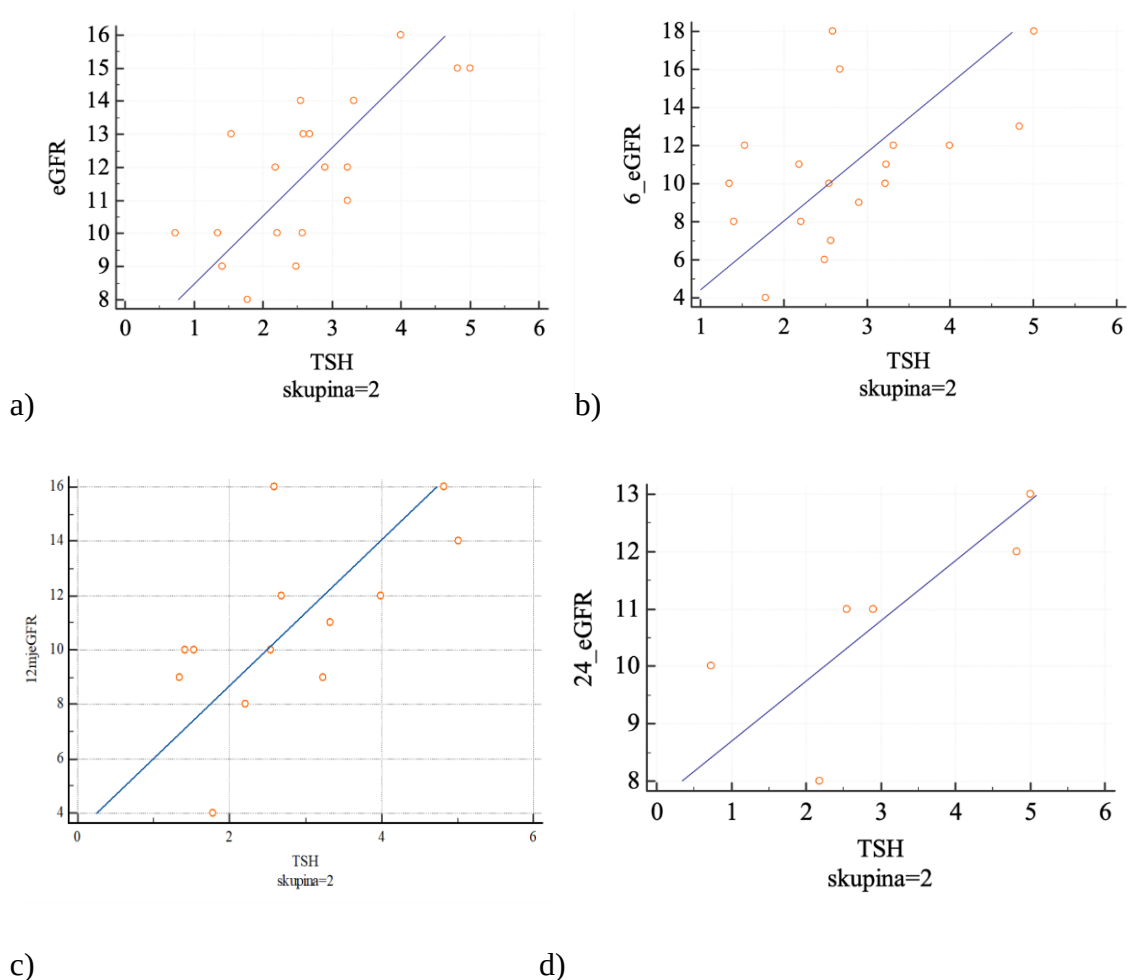
U Tablici 7 prikazan je Spearmanov koeficijent korelacije za utvrđene statistički značajne povezanosti.

U prvoj (G4) skupini utvrđena je slaba pozitivna povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR-a 12 mjeseci nakon uključivanja u ispitivanje te slaba negativna povezanost inicijalne koncentracije T4 i koncentracije kreatinina 12 mjeseci nakon uključivanja u ispitivanje (Slika 1).



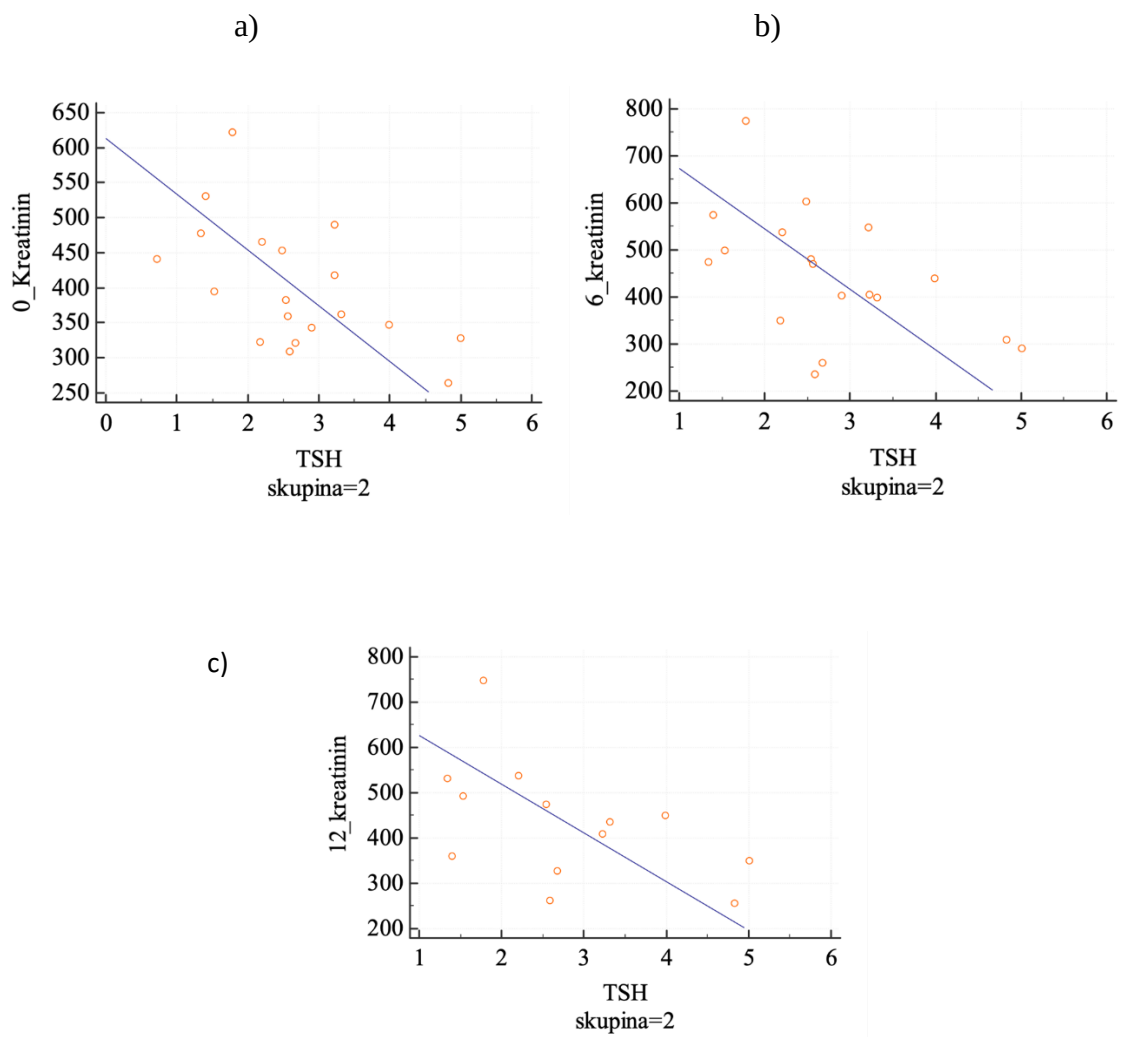
Slika 1. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR (1a) te inicijalne koncentracije T4 i kreatinina (1b) nakon 12 mjeseci praćenja u prvoj (G4) skupini

U drugoj (G5ND) skupini utvrđena je dobra pozitivna povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR u svim vremenima određivanja (Slika 2).



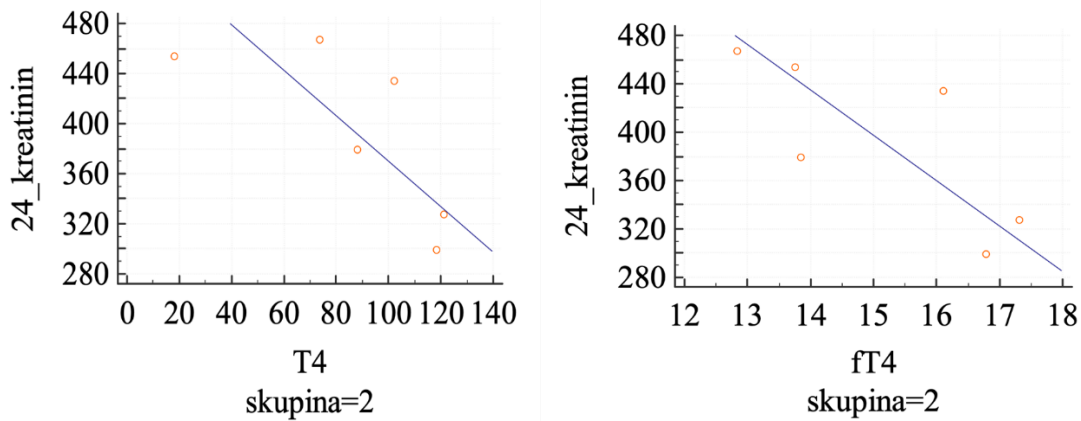
Slika 2. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR kod uključivanja (2a), nakon šest mjeseci (2b), nakon 12 mjeseci (2c) i nakon 24 mjeseca (2d) u drugoj (G5ND) skupini

U drugoj (G5ND) skupini utvrđena je i dobra negativna povezanost inicijalne koncentracije TSH i koncentracije kreatinina na početku istraživanja, nakon šest i 12 mjeseci (Slika 3).



Slika 3. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i kreatinina kod uključivanja (3a), nakon šest mjeseci (3b) i nakon 12 mjeseci (3c) u drugoj (G5ND) skupini

Također je utvrđena i vrlo dobra negativna povezanost koncentracije T4 i fT4 s koncentracijom kreatinina u drugoj (G5ND) skupini nakon 24 mjeseca (Slika 4 a) i b)).



Slika 4. Povezanost inicijalne koncentracije T4 i kreatinina (a) i fT4 i kreatinina (b) nakon 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini

U periodu praćenja preminulo je šest bolesnika iz prve (G4) skupine te dva bolesnika iz druge (G5ND) skupine. Usporedba krivulja preživljenja napravljena je Logrankovim testom te je utvrđeno kako nema statistički značajne razlike u očekivanom preživljenju prema skupinama ($P=0,543$).

Tijekom perioda praćenja, 29,2% bolesnika iz prve (G4) skupine je započelo s nadomjesnim bubrežnim liječenjem. Svi ovi bolesnici započeli su s HD-om, a njihove početne koncentracije TSH su bile unutar referentnog intervala. U drugoj (G5ND) skupini nadomjesno bubrežno liječenje započeto je kod 61,1% bolesnika: 38,9% je počelo s HD-om, dok se 22,2% odlučilo za PD. Kao i u prvoj (G4) skupini početne koncentracije TSH ovih bolesnika su bile unutar referentnih intervala. Ispitana je povezanost broja hospitalizacija nakon 24 mjeseca i inicijalne koncentracije TSH i hormona štitnjače za obje skupine ispitanika. Utvrđena je vrlo dobra negativna povezanost inicijalne koncentracije TSH i broja hospitalizacija nakon 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini ($r = -0,85$ ($-0,98 - (-0,27)$)).

Dodatno smo analizirali mogući utjecaj inicijalnih vrijednosti hormona štitnjače na preživljenje u obje skupine no nismo utvrdili postojanje korelacije.

4.3. Treća skupina (peritonejska dijaliza) i četvrta skupina (hemodijaliza)

Treća (PD) skupina uključivala je 18 bolesnika koji se liječe PD-om te se redovito kontroliraju u Ambulanti za peritonejsku dijalizu, a četvrta (HD) skupina 24 bolesnika koji se liječe redovitom HD na Odjelu za hemodijalizu. Obzirom kako obje skupine uključuju bolesnike koji se liječe različitim dijalitičkim metodama laboratorijske nalaze kao i nalaze hormona štitnjače i protutijela smo prikazali za svaku skupinu zasebno te smo ih međusobno usporedili. Laboratorijski nalazi bolesnika iz treće (PD) skupine su prikazani u Tablici 8.

Tablica 8. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u trećoj (PD) skupini bolesnika.

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3*** *
Hemoglobin (g/L)	118 (109-128)	114 (104-125)	116 (105-132)	121 (101-135)	0,32	0,91	0,88
CRP (mg/L)	2,4 (1,9-7,2)	3,4 (1,5-6,7)	2,9 (1,6-8,4)	2,8 (1,5-8,3)	0,60	0,91	0,68
Kalcij (mmol/L)	2,3 (2,1-2,5)	2,3 (2,1-2,4)	2,3 (2,2-2,4)	2,12 (2-2,3)	0,18	0,98	0,85
Fosfor (mmol/L)	1,4 (1-1,6)	1,4 (1,1-2)	NP	NP	0,37	NP	NP
PTH (pmol/L)	19,8 (14,8-27)	21,7 (15,3-31,2)	25,7 (8-39,0)	21,6 (16,6-28,1)	0,37	0,29	0,94
Kolesterol (mmol/L)	4,3 (3,8-4,9)	5 (4,3-5,4)	4,3 (4,2-5,6)	4,8 (4-5,2)	0,04	0,12	0,35
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,1-2,4)	2 (1,7-2,8)	2,2 (1,9-2,6)	2,1 (1,5-3,1)	0,05	0,46	0,95
HDL (mmol/L)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1-1,6)	1,2 (1-1,4)	1,2 (1-1,4)	0,92	0,88	0,60
Albumin (g/L)	41,7 (39,2-43,0)	41,6 (38,6-43,8)	39,2 (36,1-41,2)	40,2 (34,9-42,4)	0,14	0,35	0,72

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable)

CRP C reaktivni protein, PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

Kod ispitanika iz treće (PD) skupine zabilježena je statistički značajna razlika samo u koncentraciji kolesterola koja je značajno porasla šest mjeseci nakon uključenja u ispitivanje, a nakon 12 mjeseci koncentracija je bila nešto niža, međutim i dalje viša od početnih koncentracija kolesterola. 94% bolesnika je u terapiji imalo analog vitamina D, a 21% eritropoetin. Hormoni štitnjače i nivo protutijela u trećoj (PD) skupini prikazani su u tablici 9.

Tablica 9. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u trećoj (PD) skupini

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
TSH (mIU/L)	2,05 (1,28- 2,49)	2,33 (1,24- 3,03)	2,30 (1,23- 3,45)	2,66 (1,68- 3,78)	0,83	0,76	0,76
katTSH [#] (1/2/3%)	88,9/0/11,1	94,4/5,6 /0	90/10/0	100/0/0	0,002	<0,001	<0,001
T3 (nmol/L)	1,32 (1,16- 1,60)	1,41 (1,3- 1,58)	1,4 (0,98- 1,64)	1,48(1,37- 1,57)	0,70	0,60	0,62
katT3 [#] (1/2/3%)	88,9/11,1/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001

Vrijeme (mjeseci)							
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
T4 (nmol/L)	99,9 (78,7-116,2)	88,8 (74-101,2)	100,1 (66-121,5)	109,8 (102-147,1)	0,07	0,88	0,06
katT4 [#] (1/2/3%)	94,4/0/5,6	100/0/0	75/12,5/12,5	75/0/25	0,01	<0,001	<0,001
fT3 (pmol/L)	4,58 (3,9-4,99)	4,6 (4,2-4,88)	4,41 (3,69-4,63)	4,53 (3,96-4,76)	0,67	0,37	0,25
KatfT3 [#] (1/2/3%)	100/0/0	93,3/6,7 /0	75/25/0	87,5/12,5/0	0,007	<0,001	<0,001
fT4 (pmol/L)	15,59 (13,21-17,06)	16,04 (13,48 - 16,18)	16,26 (13,48 - 17,81)	15,96 (12,99-18,25)	0,83	0,85	0,74
katfT4 [#] (1/2/3%)	94,4/5,6/0	100/0/0	80/20/0	87,5/12,5/0	0,01	<0,001	<0,001
katantiTg (1/2/3%)	25/68,7/6,2	43,7/56,2/0	85,7/0/14,3	100/0/0	0,002	<0,001	<0,001
katantiTPO (1/2/3%)	66,7/27,8/5,6	75/25/0	85,7/14,3/0	87,5/12,5/0	0,04	<0,001	<0,001
katTSI (neg/poz %)	94,1/5,9	87,5/12,5	85,7/14,3	100/0	0,1	0,15	<0,001

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#]); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja, šest i 12 mjeseci (Friedmanov test

za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te šesr, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable #)

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

katTSI: kategorije tireostimulirajućeg imunoglobulina: neg – negativan; poz - pozitivan

katantiTg: kategorije antitireoglobulinskih protutijela: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

katantiTPO: kategorije protutijela na tiroidnu peroksidazu: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom, osim # koji su prikazani postocima

Pri analizi TSH i kategorija T3, fT3, T4 i fT4 utvrđena je statistički značajna razlika. Na početku istraživanja neki su bolesnici iz treće (PD) skupine imali koncentracije TSH iznad, a nakon 24 mjeseca svi su bolesnici imali koncentracije TSH unutar referentnih vrijednosti. U početku su bolesnici imali koncentracije T3 unutar i ispod referentnih vrijednosti, dok su u daljnjem periodu praćenja svi bolesnici iz treće (PD) skupine imali koncentracije T3 unutar referentnih vrijednosti. Na početku istraživanja kod svih je bolesnika koncentracija fT3 bila unutar referentnih vrijednosti, a tijekom razdoblja praćenja zabilježene su i niže koncentracije fT3. Na početku ispitivanja te nakon 12 i 24 mjeseca bolesnici su imali koncentracije fT4 unutar i ispod referentnih vrijednosti dok je koncentracija fT4 svih bolesnika bila unutar referentnih vrijednosti nakon šest mjeseci. Slično, nakon šest mjeseci, svi bolesnici su imali koncentracije T4 unutar referentnih vrijednosti dok je u drugim točkama mjerenja kod dijela bolesnika koncentracija bila ispod referentnih vrijednosti. Ističemo kako niti jedan bolesnik nije imao vrijednosti hormona štitnjače iznad referentnih tijekom cijelog razdoblja praćenja (Tablica 9).

Kod bolesnika iz treće (PD) skupine na početku istraživanja dio bolesnika je imao više vrijednosti TSH i niže vrijednosti T3. Međutim, u daljnjem periodu praćenja i unatoč dužem trajanju dijalize, vrijednosti TSH i T3 su kasnije bile unutar referentnih vrijednosti. Naši rezultati mogu ukazivati na mogućnost kako PD pozitivno utječe na promjene razina TSH i T3, pri čemu se vrijednosti TSH i T3 s vremenom normaliziraju. Koncentracije fT3, T4 i fT4 bile su unutar ili ispod referentnih vrijednosti tijekom cijelog perioda praćenja, u skladu s do sada dostupnom literaturom.

Laboratorijski nalazi bolesnika iz četvrte (HD) skupine su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u četvrtoj (HD) skupini

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3** *
Hemog-lobin (g/L)	104 (99-114)	101 (89-114)	104 (101-107)	111 (107-117)	0,68	0,95	0,13
CRP (mg/L)	3,3 (1,6-7,4)	3,2 (1,3-8,8)	3,5 (1,8-7,3)	11,4 (5,4-30,3)	0,82	0,75	0,20
Kalcij (mmol/L)	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,3)	2,3 (2,3-2,4)	0,07	0,67	0,94
Fosfor (mmmol/L)	1,4 (1,-1,6)	1,4 (1,1-2)	NP	NP	0,57	NP	NP
PTH (pmol/L)	22,1 (14-29,8)	24,3 (15,7-35,19)	16 (11,9-30,1)	24,8 (19,2-29,2)	0,03	0,05	0,16
Kolesterol (mmol/L)	4,2 (3,2 – 4,7)	4,6 (3,7-5,1)	4,2 (3,3-4,9)	NP	0,68	0,52	NP
Trigliceridi (mmol/L)	2,1 (1,6-2,7)	2,1 (1,5-2,7)	1,9 (1,4-3,3)	NP	0,43	0,74	NP
HDL (mmol/L)	1,3 (1,2-1,5)	1,1 (0,9-1,2)	NP	NP	0,05	NP	NP
Albumin (g/L)	40,6 (39,7-44)	41,5 (38,5-43,7)	41,2 (36,7-42,3)	40,8 (38,8-42,5)	0,81	0,52	0,49

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (Friedmanov

test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable)

CRP C reaktivni protein, PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

U ovoj skupini 87,5% bolesnika u terapiji je imalo analog vitamina D ili kalcijmimetik, a 83,3% eritropoetin. Zabilježena je statistički značajno viša koncentracija PTH šest mjeseci nakon uključivanja u istraživanje. Nakon 12 mjeseci zabilježen je pad koncentracija PTH, međutim razlika nije statistički značajna. Nalaz hormona štitnjače i nivoa protutijela u četvrtoj (HD) skupini prikazan je u tablici 11.

Tablica 11. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u četvrtoj (HD) skupini

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
TSH	1,71 (0,79–2,03)	1,17 (0,72–2,20)	1,13 (0,82–2,10)	0,89 (0,76–1,84)	0,86	0,64	0,35
katTSH [#] (1/2/3%)	87,5/12,5/0	81,3/12,5/6,2	92,9/7,1/0	84,6/15,4/0	0,04	0,005	0,05
T4	76,1 (71,20–90,73)	87,2 (79,9–105,55)	76,75 (63,4–90,2)	82,1 (77,6–81,58)	0,08	0,27	0,86
katT4 [#] (1/2/3%)	94,1/5,9/0	100/0/0	92,9/7,1/0	92,3/7,7/0	0,01	0,03	0,02
T3	1,25 (1,06–1,45)	1,21 (1,05 – 1,45)	1,22 (0,99 – 1,36)	1,42 (1,18–1,73)	0,83	0,85	0,86

Vrijeme (mjeseci)							
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
katT3 [#] (1/2/3%)	94,1/5,9/0	87,5/12,5/0	100/0/0	100/0/0	0,1	<0,001	<0,001
ft4	14,27 (13,61- 14,95)	14,91 (13,56- 16,36)	12,63 (10,99 - 13,06)	13,59 (13,25- 14,45)	0,26	0,006	0,13
katft4 [#] (1/2/3%)	95,8/4,2/0	93,7/6,2/0	71,4/28,6/0	100/0/0	0,05	<0,001	<0,001
ft3	3,79 (3,50- 4,43)	4,08 (3,48- 4,42)	3,78 (3,1- 4,04)	3,93 (3,1- 4,79)	0,74	0,42	0,63
katft3 [#] (1/2/3%)	100/0/0	75/25/0	57,1/42,9/0	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001
katTSI (neg/poz %)	95,5 /4,5	100/0	NP	84,6/15,4	0,03	NP	0,001
katantiTg (1/2/3%)	68,4/31,6/0	87,5/12,5/0	92,9/7,1/0	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001
katantiTP O (1/2/3%)	84/16/0	43,7/56,2/0	21,4/78,6/0	100/0/0	<0,001	<0,001	<0,001

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#]); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja, šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#]); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#])

katTSH; katT4, katft4, katT3, katft3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

katTSI: kategorije tireostimulirajućeg imunoglobulina: neg – negativan; poz - pozitivan

katantiTg: kategorije antitireoglobulinskih protutijela: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

katantiTPO: kategorije protutijela na tiroidnu peroksidazu: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom, osim [#] koji su prikazani postocima

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

Kod bolesnika iz četvrte (HD) skupine zabilježena je statistički značajno niža koncentracija fT4 nakon 12 mjeseci. Analizirajući kategorije TSH zabilježena je statistički značajna razlika nakon šest i 12 mjeseci. U svim točkama mjerenja bolesnici iz ove skupine su imali koncentracije TSH unutar ili ispod referentnih vrijednosti osim nakon šest mjeseci gdje je 6,3% bolesnika imalo TSH iznad referentnih vrijednosti. Kod kategorije T3 na početku te nakon šest mjeseci bolesnici su imali koncentracije unutar i ispod referentnih vrijednosti dok je nakon 12 i 24 mjeseca koncentracija T3 svih bolesnika bila unutar referentnih vrijednosti. Vrijednosti fT3 su na početku i nakon 24 mjeseca kod svih bolesnika bile unutar referentnih, dok je nakon 12 mjeseci gotovo polovica bolesnika imala koncentracije fT3 ispod referentnih intervala. Svi bolesnici su imali vrijednosti fT4 unutar referentnih nakon 24 mjeseca, dok su u svim ostalim vremenskim periodima zabilježene vrijednosti unutar i ispod referentnih vrijednosti. Vrijednosti T4 su nakon šest mjeseci kod svih bolesnika bile unutar referentnih, dok je u ostalim točkama mjerenja dio bolesnika imao vrijednosti ispod donje granice. U Tablici 12 prikazane su usporedbe laboratorijskih parametara i hormona štitnjače između treće (PD) i četvrte (HD) skupine.

Tablica 12. Usporedba laboratorijskih parametara i hormona štitnjače između treće (PD) i četvrte (HD) skupine

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
Hemoglobin (g/L)	0,01	0,04	0,02	0,4
CRP (mg/L)	0,71	0,1	0,93	0,17
Kalcij (mmol/L)	0,97	0,81	0,61	0,07
Fosfor (mmol/L)	0,62	0,96	NP	NP

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
PTH (pmol/L)	0,76	0,58	0,52	0,55
Kolesterol (mmol/L)	0,28	0,2	0,22	NP
Trigliceridi (mmol/L)	0,09	0,85	0,63	NP
HDL (mmol/L)	0,31	0,4	NP	NP
Albumin (g/L)	0,95	0,51	0,23	0,65
TSH (mIU/L)	0,04	0,06	0,19	0,006
katTSH [#] (1/2/3 %)	<0,001	0,009	0,45	<0,001
T4 (nmol/L)	0,009	0,61	0,24	0,001
katT4 [#] (1/2/3%)	0,003	1,000	0,003	<0,001
T3 (nmol/L)	0,41	0,14	0,31	0,59
katT3 [#] (1/2/3%)	0,21	<0,001	1,000	1,000
fT4 (pmol/L)	0,09	0,05	0,01	0,19
katfT4 [#] (1/2/3%)	0,52	0,01	0,14	<0,001
fT3 (pmol/L)	0,02	0,01	0,04	0,50
KatfT3 [#] (1/2/3%)	1,000	<0,001	0,007	<0,001

CRP C reaktivni protein, PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

NP – nije primjenjivo zbog malog broja podataka

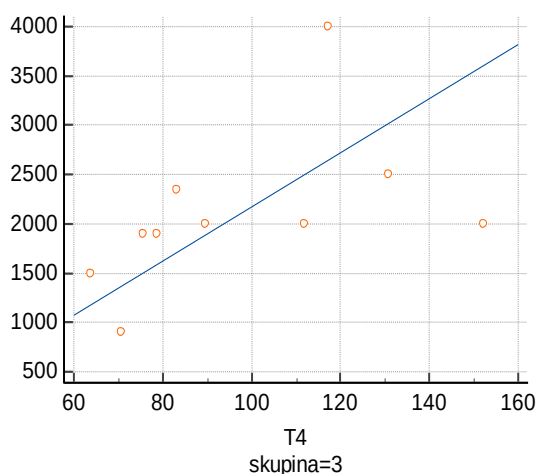
Bolesnici iz treće (PD) skupine su imali značajno više koncentracije hemoglobina u odnosu na ispitanike iz četvrte (HD) skupine na početku istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci. U trećoj

(PD) skupini su utvrđene i statistički značajno više koncentracije TSH na početku istraživanja i nakon 24 mjeseca. Ovi bolesnici su imali i statistički značajno više vrijednosti T4 na početku istraživanja te nakon 24 mjeseca kao i više koncentracije fT4 nakon 12 mjeseci. Vrijednosti fT3 također su bile značajno više kod bolesnika iz treće (PD) skupine na početku istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci.

Zabilježene su statistički značajne razlike za kategorije TSH na početku istraživanja, nakon šest i 24 mjeseca ukazujući kako je više bolesnika iz treće (PD) skupine imalo TSH unutar referentnih vrijednosti u usporedbi s bolesnicima iz četvrte (HD) skupine. Statistički značajna razlika je također utvrđena za kategorije T4 na početku istraživanja, nakon 12 i 24 mjeseca, za kategorije T3 na početku istraživanja i nakon šest mjeseci, za kategorije fT4 nakon šest i 24 mjeseca te za kategorije fT3 nakon šest, 12 i 24 mjeseca.

Proveli smo analizu povezanosti hormona štitnjače s ostatnom 24h diurezom bolesnika u trećoj (PD) skupini te smo pronašli vrlo dobru pozitivnu korelaciju između vrijednosti T4 i 24h ostatne diureze nakon 12 mjeseci (0,80 (0,34-0,95)) (Slika 5).

Slika 5. Korelacija vrijednosti T4 s ostatnom 24h diurezom nakon 12 mjeseci u trećoj (PD) skupini



Medijan 24h diureze bolesnika iz treće (PD) skupine je na početku istraživanja bio 2 000 (1 128-2 308) ml, nakon šest mjeseci 1 950 (1 500-4 000) ml, nakon 12 mjeseci 2 000 (1 900-2 350) ml i nakon 24 mjeseca 1 750 (1 350-2 175) ml. U četvrtoj (HD) skupini medijan 24h diureze je na početku istraživanja bio 550 (200-1 231) ml, nakon šest mjeseci 500 (200-1 000) ml, nakon 12 mjeseci 50 (0-600) ml i nakon 24 mjeseca 0 (0-300) ml. Očekivano, bolesnici iz

treće (PD) skupine su imali statistički značajno veću 24h diurezu od bolesnika iz četvrte (HD) skupine kroz cijeli period praćenja.

Dodatno smo analizirali mogući utjecaj inicijalnih vrijednosti hormona štitnjače na preživljenje i broj hospitalizacija u obje skupine no nismo utvrdili postojanje korelacije.

4.4. Peta skupina (bolesnici nakon transplantacije bubrega)

Peta (T) skupina je uključila 23 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega između siječnja 2021. godine i prosinca 2022. godine. Bolesnici su primali standardni imunosupresivni protokol održavanja: glukokortikoide, inhibitore kalcijneurina i mikofenolat mofetil. U indukcijskoj terapiji primijenjena su protutijela protiv interleukin-2 receptora ili antitimocitni globulin, ovisno o bolesnikovim individualnim osobitostima.

Prosječna dob darivatelja je bila 51 (26-65) godina, 58% su bili muškarci, a 42% žene. Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između darivatelja i primatelja ($P=0,583$). Laboratorijski nalazi za petu (T) skupinu prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u petoj (T) skupini

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
Takrolimus koncentracija ($\mu\text{G/l}$)	6,5 (5,0-7,8)	4,3 (3,0-6,0)	3,5 (2,9-4,3)	3,5 (3,0-4,0)	0,01	<0,001	<0,001
Hemoglobin (g/L)	106 (92,5-116,8)	132 (117,3-140,5)	139 (120-144,0)	132,5 (118-150)	<0,001	<0,001	<0,001
CRP (mg/L)	2,1 (1,0-5,3)	2,0 (0,9-4,2)	1,2 (0,7-3,1)	1,2 (0,6-2,6)	0,68	0,86	0,13
Glukoza (mmol/L)	4,9 (4,5-5,9)	5,6 (4,7-7,0)	5,4 (4,9-6,5)	5,3 (4,9-6,4)	0,09	0,26	0,34

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
Urea (mmol/L)	9,4 (7,5-12,3)	9,6 (7,2-11,0)	9,4 (7,0-11,3)	11,0 (7,3-15,7)	0,68	0,96	0,24
Kreatinin (μmol/L)	119 (92,3-145,3)	136 (98-161,5)	140 (105-166)	137,5 (120-160)	0,06	0,51	0,95
eGFR (ml/min/1,73m ²)	60 (42,3-69,5)	49,5 (42-67)	46 (36-62,5)	51,5 (43-62)	0,09	0,5	0,74
Kalcij (mmol/L)	2,4 (2,2-2,5)	2,5 (2,4-2,6)	2,6 (2,5-2,7)	2,5 (2,4-2,5)	<0,001	<0,001	0,002
Fosfor (mmol/L)	0,8 (0,6-1,5)	0,8 (0,7-1,1)	0,9 (0,8-1)	0,9 (0,8-1,1)	0,84	0,51	0,46
PTH (pmol/L)	21,3 (14,4-30)	13,7 (11,1-16,3)	10 (9,1-12,7)	14,5 (13,6-16,5)	0,13	0,03	0,16
Kolesterol (mmol/L)	4,9 (4,4 - 5,5)	5,3 (4,7-5,6)	5,1 (4,4-5,6)	5,1 (4,7-5,3)	0,19	0,9	0,60
Trigliceridi (mmol/L)	2 (1,2-3,4)	1,7 (1,4-2,2)	1,9 (1,3-2,6)	1,8 (1,5-2,5)	0,38	0,5	0,79
LDL kolesterol (mmol/L)	2,5 (2,2-3,0)	2,9 (2,3-3,2)	2,7 (2,4-3,1)	2,6 (1,3-3,1)	0,65	0,52	0,52
HDL kolesterol (mmol/L)	1,2 (1,1-1,6)	1,4 (1,2-1,5)	1,4 (1,1-1,6)	1,4 (1,2-2,2)	0,82	0,85	0,65
Albumin (g/L)	38,6 (35,3-40,8)	45,4 (43,0-47,3)	46,2 (44,8-47,7)	47,1 (43,5-48,4)	<0,001	<0,001	0,05
Proteini u mokraći (mg/L)	204,5 (147-266)	114 (72,8-189,5)	93,5 (65-184)	62,5 (42-129)	0,11	0,02	0,02

Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable)

CRP C reaktivni protein, PTH paratireoidni hormon, HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*), LDL lipoprotein male gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

Bolesnici su imali statistički značajno više vrijednosti hemoglobina nakon šest, 12 i 24 mjeseca u usporedbi s početkom istraživanja. Ispitivanjem je također utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji takrolimusa za bolesnike između početka istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca.

Koncentracija kalcija statistički je značajno porasla šest mjeseci nakon transplantacije i takva je ostala 24 mjeseca nakon transplantacije, dok se koncentracija PTH statistički značajno snizila 12 mjeseci nakon transplantacije.

Koncentracija albumina statistički je značajno porasla šest mjeseci nakon transplantacije, a proteinurija je bila statistički značajno niža 12 i 24 mjeseca nakon transplantacije.

Tablica 15. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u petoj (T) skupini

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
TSH (mIU/L)	1,19 (0,88- 2,21)	1,51 (1,06- 2,40)	1,90 (0,98- 2,31)	1,7 (1,13- 1,95)	0,48	0,65	0,02
katTSH [#] (1/2/3 %)	86/14/0	90/5/5	80/13/7	89/11/0	0,38	0,7	0,84
T4 (nmol/L)	101,4 (91,1- 105,9)	113 (98,4- 124,5)	128,01 (88,4- 138,6)	119,1 (100,2- 134,7)	0,17	<0,001	<0,001
katT4 [#] (1/2/3 %)	92/8/0	94/6/0	86/7/7	89/11/0	0,81	0,70	0,81

	Vrijeme (mjeseci)						
	0	6	12	24	P1*	P2**	P3***
ft4 (pmol/L)	15,6 (14-16,9)	15,8 (13,9-17,6)	15,3 (14-19,6)	15,8 (15,3-16,6)	0,63	0,93	0,90
katfT4 [#] (1/2/3 %)	100/0/0	95/5/0	87/13/0	89/11/0	0,32	0,25	0,41
T3 (nmol/L)	1,5 (1,4-1,7)	1,6 (1,4-1,9)	1,8 (1,5-2,1)	1,6 (1,5-1,9)	0,17	0,07	0,002
katT3 [#] (1/2/3 %)	100/0/0	94/6/0	94/6/0	100/0/0	0,4	0,65	0,70
ft3 (pmol/L)	4,6 (4,4-5,0)	5,1 (4,6-5,4)	5,4 (4,6-5,8)	4,7 (4,4-5,5)	0,004	0,09	0,52
katfT3 [#] (1/2/3 %)	100/0/0	88/6/6	93/7/0	93/7/0	0,37	0,56	0,69
Anti Tg (nemjerljiv/neg %) [#]	86/14	94/6	94/6	100/0	0,006	0,07	0,01
TSI (neg/poz%) [#]	92/8	100/0	100/0	100/0	0,004	<0,001	<0,001
katantiTPO (1/2/3%)	46/54/0	18/82/0	20/80/0	33/67/0	0,4	0,10	0,18

P1* - razina značajnosti između početka istraživanja i nakon šest mjeseci (Wilcoxonov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#]); P2** - razina značajnosti između početka istraživanja, šest i 12 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#]); P3*** - razina značajnosti između početka istraživanja te šest, 12 i 24 mjeseci (Friedmanov test za kvantitativne varijable i hi-kvadrat za kvalitativne varijable [#])

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala

katTSI: kategorije tireostimulirajućeg imunoglobulina: neg – negativan; poz - pozitivan

katantiTg: kategorije antitireoglobulinskih protutijela: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

katantiTPO: kategorije protutijela na tiroidnu peroksidazu: 1-niže od granice detekcije; 2-unutar referentnih intervala; 3-iznad referentnog intervala

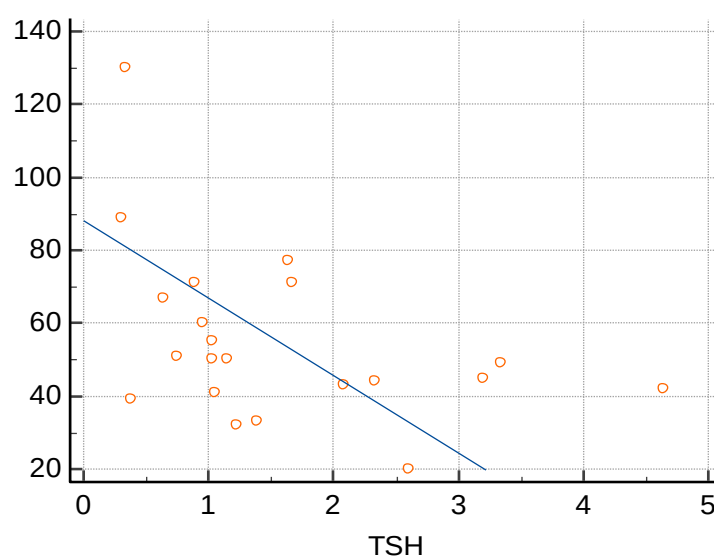
Sve varijable prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom, osim # koji su prikazani postocima

TSH je statistički značajno porastao kod bolesnika iz pete (T) skupine nakon 24 mjeseca, iako je u svim točkama mjerenja koncentracija TSH bila unutar referentnih vrijednosti. Koncentracija T4 i T3 također je značajno porasla 12 mjeseci nakon transplantacije, dok je koncentracija fT3 značajno porasla šest mjeseci nakon transplantacije. Nije bilo statistički značajne razlike po kategorijama hormona štitnjače tijekom perioda praćenja.

Na početku istraživanja, odmah nakon transplantacije 50% bolesnika imalo je nemjerljivo niska antiTPO protutijela, a 86 % nemjerljivo niska antiTg protutijela. Šest mjeseci nakon transplantacije značajno je niži udio bolesnika s nemjerljivo niskim antiTPO protutijelima, a udio ponovo raste nakon 12 i 24 mjeseca, međutim i dalje je značajno niži u odnosu na početak istraživanja. S druge strane udio bolesnika s nemjerljivo niskim antiTg protutijelima raste tijekom praćenja, a 24 mjeseca nakon transplantacije svi bolesnici imali su nemjerljivo niska antiTg protutijela. Također 8% bolesnika imalo je pozitivna TSI neposredno nakon transplantacije, a šest mjeseci nakon transplantacije svi bolesnici imali su negativan TSI (Tablica 15).

U svrhu ispitivanja povezanosti inicijalne vrijednosti TSH i funkcije transplantata kroz period praćenja, ispitana je korelacija između inicijalne vrijednosti TSH te koncentracije kreatinina i eGFR nakon šest, 12 i 24 mjeseca.

S obzirom kako je utvrđena statistički značajna povezanost između inicijalnog TSH i vrijednosti eGFR šest mjeseci nakon transplantacije ($P=0,02$) izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije koji iznosi - 0,49 i ukazuje na slabu povezanost dva navedena parametra (Slika 6).



Slika 6. Korelacija inicijalne vrijednosti TSH i eGFR-a šest mjeseci nakon transplantacije bubrega

Dodatno smo analizirali mogući utjecaj inicijalnih vrijednosti hormona štitnjače na preživljenje u ovoj skupini bolesnika no nismo utvrdili postojanje korelacije.

4.5. Usporedba hormona štitnjače za svih pet skupina bolesnika kroz period praćenja

Kako bi ispitali utjecaj liječenja KBB-a i nadomjesnog bubrežnog liječenja na funkciju štitnjače koji polazi od hipoteze kako različiti modaliteti nadomjesnog bubrežnog liječenja mogu različito utjecati na funkciju štitnjače međusobno smo usporedili vrijednosti hormona štitnjače u svih pet skupina kroz period praćenja. Rezultati su prikazani u Tablici 16.

Tablica 16. Razlika u medijanima koncentracija hormona štitnjače između svih pet skupina neposredno nakon uključanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseci

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
TSH (mIU/L)	0,002	0,05	0,48	0,001
katTSH [#] (1/2/3%)	0,30	0,25	0,81	0,14
T4 (nmol/L)	0,003	0,16	0,010	0,001
katT4 [#] (1/2/3 %)	0,58	0,44	0,78	0,27
T3 (nmol/L)	0,08	0,16	0,002	0,48
katT3 [#] (1/2/3 %)	0,46	0,44	0,65	0,22
fT4 (pmol/L)	0,11	0,02	0,001	0,16
katfT4 [#] (1/2/3 %)	0,6	0,55	0,53	0,51

	P vrijednost, vrijeme (mjeseci)			
	0	6	12	24
fT3 (pmol/L)	0,003	0,02	<0,001	0,04
KatfT3 [#] (1/2/3 %)	0,53	0,3	0,08	0,57

katTSH; katT4, katfT4, katT3, katfT3 – kategorije TSH i hormona štitnjače: 1 – unutar referentnih intervala, 2 – niže od donje granice referentnog intervala, 3 – više od gornje granice referentnog intervala *Korišten je neparametrijski Kruskal-Wallis test

Rezultati post-hoc analize (Conover) su pokazali kako su bolesnici u prvoj (G4) i drugoj (G5ND) skupini na početku istraživanja imali značajno višu vrijednost TSH od bolesnika iz četvrte (HD) i pete (T) skupine te bolesnici iz treće (PD) skupine u odnosu na bolesnike iz četvrte skupine (HD).

Kod analize vrijednosti TSH, statistička značajnost je bila prisutna nakon šest mjeseci gdje su bolesnici u četvrtoj (HD) skupini imali značajno niži TSH u odnosu na prvu (G4), drugu (G5ND) i treću (PD) skupinu te nakon 24 mjeseca gdje su bolesnici iz druge (G5ND) skupine imali značajno viši TSH u usporedbi s prvom (G4), četvrtom (HD) i petom (T) skupinom, a bolesnici iz treće (PD) skupine značajno viši TSH u usporedbi s bolesnicima iz četvrte (HD) i pete (T) skupine. T3 je nakon 12 mjeseci bio značajno viši kod bolesnika iz prve (G4) skupine u usporedbi s bolesnicima iz četvrte (HD) skupine te kod pete (T) skupine u usporedbi s trećom (PD) i četvrtom (HD) skupinom. Kod analize T4 statistička značajnost je utvrđena u inicijalnim medijanima koncentracija te nakon 12 i 24 mjeseca kod bolesnika iz četvrte (HD) skupine gdje je T4 bio značano niži u odnosu na sve ostale skupine.

Na početku istraživanja fT3 je bio statistički značajno niži kod bolesnika iz četvrte (HD) skupine u usporedbi s prvom (G4), trećom (PD) i petom (T) te dodatno kod bolesnika iz druge (G5ND) skupine u usporedbi s bolesnicima iz pete (T) skupine. Nakon šest mjeseci fT3 je također bio značajno niži kod bolesnika iz četvrte (HD) skupine u usporedbi s prvom (G4), trećom (PD) i petom (T) dok je nakon 12 mjeseci bio značajno niži u četvrtoj (HD) skupini u usporedbi sa svim ostalim skupinama. Nakon 12 mjeseci utvrđena je statistički značajna razlika i kod vrijednosti fT3 u petoj (T) skupini gdje je bio statistički značajno viši u usporedbi s ostalim skupinama. Nakon 24 mjeseca fT3 je bio ponovno značajno viši kod bolesnika u petoj (T) skupini u usporedbi s dijaliznim bolesnicima (treća (PD) i četvrta (HD) skupina).

Statistička značajnost je bila prisutna i kod usporedbe vrijednosti fT4 koji je nakon šest mjeseci bio značajno niži u četvrtoj (HD) skupini u usporedbi s prvom (G4), trećom (PD) i petom (T) skupinom te značajno viši u prvoj (G4) skupini u usporedbi s drugom (G5ND) i četvrtom (HD) skupinom. Nakon 12 mjeseci fT4 je također bio značajno niži u četvrtoj (HD) skupini u usporedbi sa svim ostalim skupinama.

4.6. Regresijski model za predviđanje ishoda bolesnika

Na temelju rezultata istraživanja napravili smo regresijski model pomoću kojega bi mogli predvidjeti ishod bolesnika. Analizirani su preživljenje, broj i trajanje hospitalizacija tijekom 24 mjeseca u svakoj vremenskoj točki praćenja.

Nepoželjni ishodi uključivali su smrtni ishod kod preživljenja, više od jedne hospitalizacije za broj hospitalizacija i trajanje hospitalizacije dulje od izračunatog medijana za ispitivane skupine u ispitivanoj točki određivanja.

U ispitivanje su kao nezavisne varijable uključeni: inicijalni TSH, T3, fT3, T4 i fT4 te kategoričke varijable: arterijska hipertenzija, kronično zatajivanje srca, ishemijska bolest srca i šećerna bolest.

Dodatno su za prvu (G4), drugu (G5ND) i petu (T) skupinu uključene promjene vrijednosti kreatinina i stope eGFR-a kao procjene bubrežne funkcije te ostatna 24h diureza za treću (PD) i četvrtu (HD) skupinu.

S obzirom na mali broj ispitanika regresijskim modelom ispitane su zajedno prva (G4) i druga (G5ND) skupina, zatim treća (PD) i četvrta (HD) skupina te posebno peta (T) skupina.

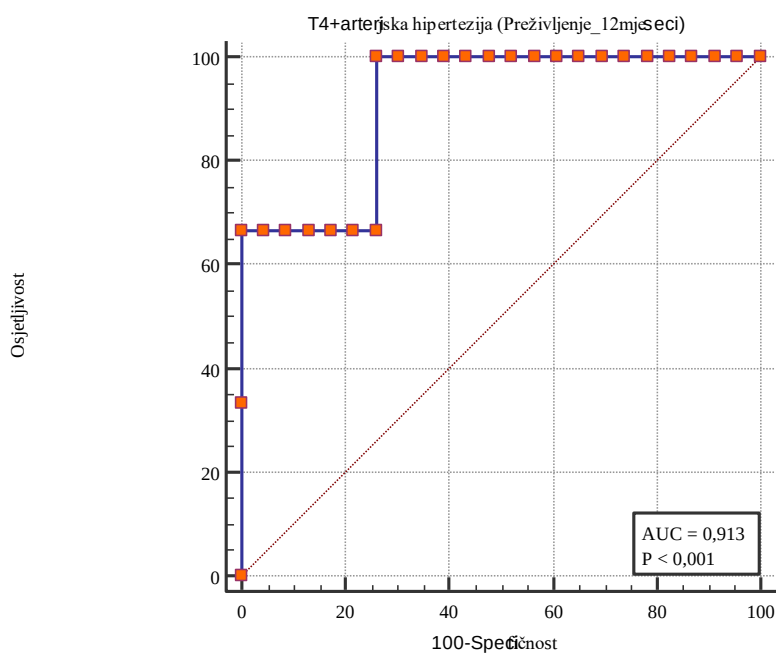
Nakon provedene univarijatne regresijske analize identificirani su sljedeći parametri kao značajni ($p < 0,1$) u izradi regresijskog modela za preživljenje bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine nakon 12 mjeseci:

- 1) Inicijalna koncentracija T4;
- 2) Arterijska hipertenzija: ispitanici su podijeljeni u dvije skupine – oni koji su pri uključivanju u ispitivanje imali arterijsku hipertenziju i oni koji nisu imali.

Ove su varijable uključene u multivarijatnu regresijsku analizu te je izrađena ROC analiza čiji su rezultati navedeni u tablici 17 te prikazani na slici 7.

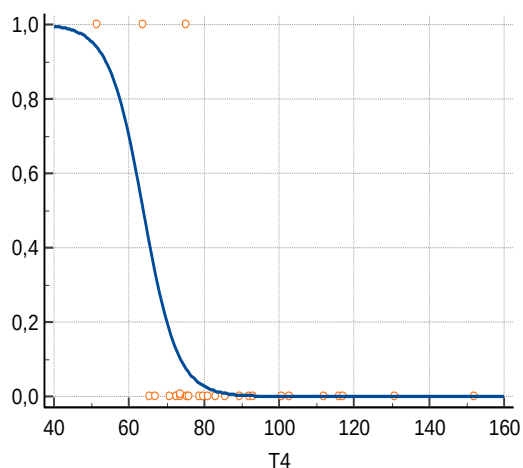
Tablica 17. Regresijski model za predviđanje preživljenja bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine nakon 12 mjeseci

Parametar	Univarijatna regresijska analiza		Multivarijatna regresijska analiza
	OR (95% CI)	P	P
T4	0,80 (0,62- 1,03)	0,09	<0,001
Arterijska hipertenzija	0	<0,001	<0,001

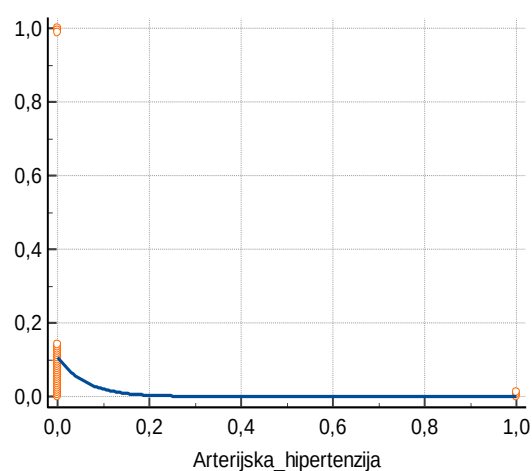


Slika 7. ROC krivulja za predviđanje preživljenja bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine nakon 12 mjeseci

Rezultati su pokazali kako dijalizni bolesnici (treća (PD) i četvrta (HD) skupina) koji imaju viši T4 i arterijsku hipertenziju imaju izglednije 12-omjesečno preživljenje. (slika 8).



a)



b)

Slika 8. a) Grafički prikaz logističke regresije za T4 (bolesnici kod kojih je zabilježen niži T4 imaju veću vjerojatnost za negativan ishod odnosno smrt u periodu 12 mjeseci); b) Grafički prikaz logističke regresije za arterijsku hipertenziju (bolesnici koji nemaju arterijsku hipertenziju imaju veću vjerojatnost za negativan ishod odnosno smrt u periodu 12 mjeseci).

Regresijskom analizom dodatno smo ispitali imaju li utjecaj koncentracije CRP i T3/fT3 na preživljenje bolesnika. Nakon provedene univarijatne regresijske analize identificirani su sljedeći parametri kao značajni ($p < 0,1$) u izradi regresijskog modela za preživljenje svih pet skupina nakon šest mjeseci praćenja:

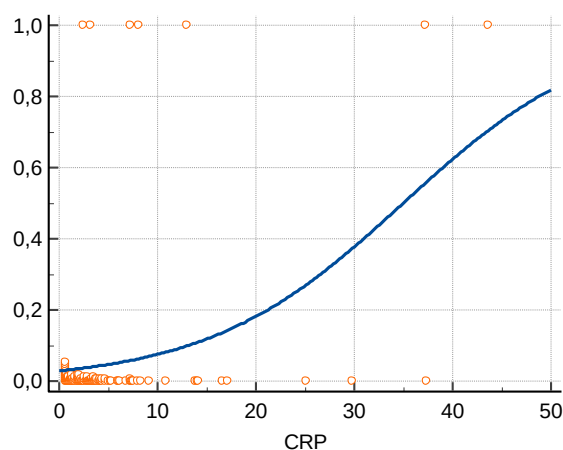
- 1) Inicijalna koncentracija T3;
- 2) Inicijalna koncentracija CRP.

Ove su varijable uključene u multivarijatnu regresijsku analizu i izrađena je ROC analiza, rezultati su prikazani u Tablici 18.

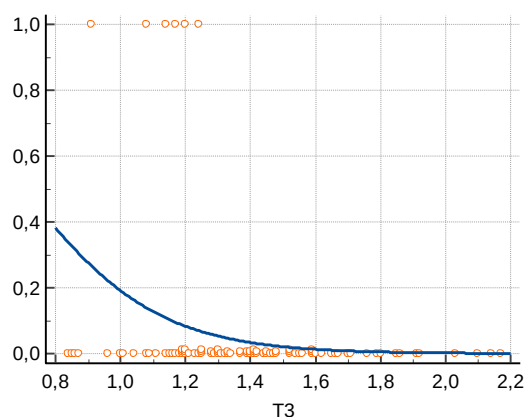
Tablica 18. Regresijski model za predviđanje preživljenja ispitanika nakon šest mjeseci

Parametar	Univarijatna regresijska analiza		Multivarijatna regresijska analiza
	OR (95% CI)	P	P
T3	0,0162 (0,0001-0,9994)	0,10	0,05
CRP	1,0960 (2,2436)	0,08	0,08

Rezultati su pokazali kako u svih pet skupina bolesnici koji imaju višu inicijalnu koncentraciju CRP-a i niži T3 imaju manju vjerojatnost preživljenja šest mjeseci te su prikazani na slikama 9 i 10.



Slika 9. Grafički prikaz logističke regresije za CRP, vjerojatnost preživljenja bolesnika šest mjeseci s obzirom na inicijalnu koncentraciju



Slika 10. Grafički prikaz logističke regresije za T3, vjerojatnost preživljenja bolesnika šest mjeseci s obzirom na inicijalnu koncentraciju T3

4.7. Preživljenje bolesnika

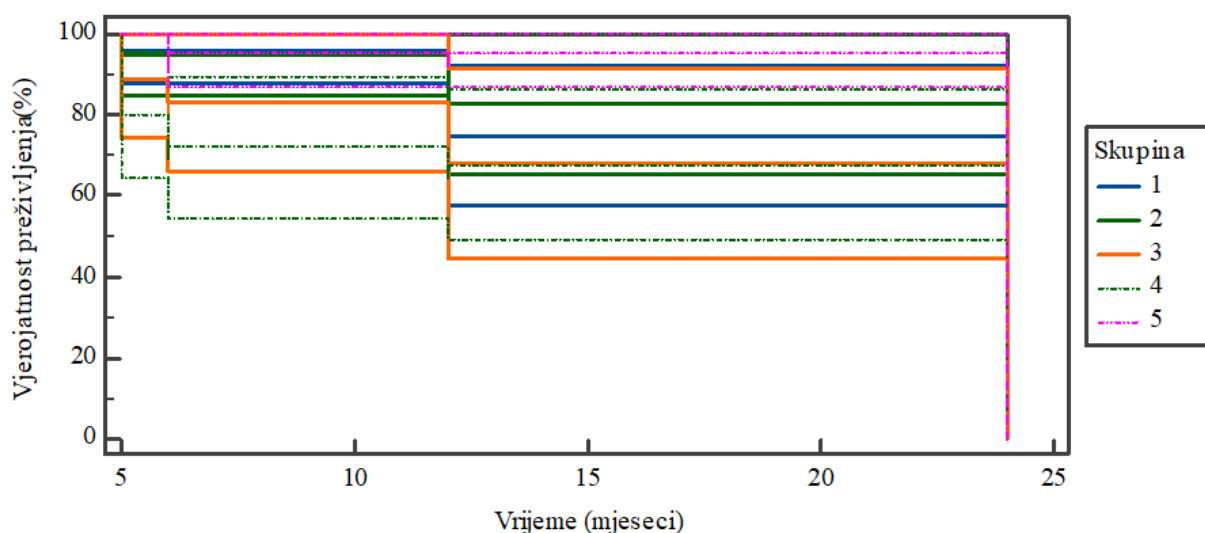
Tijekom perioda praćenja u prvoj (G4) skupini je preminulo šest bolesnika, u drugoj (G5ND) dva bolesnika, u trećoj (PD) pet bolesnika, u četvrtoj (HD) osam bolesnika i u petoj (T) skupini jedan bolesnik. Nakon 24 mjeseca najveći udio preminulih bolesnika je bio u trećoj (PD) skupini ($P = 0,03$).

Prosječno vrijeme preživljenja po skupinama je navedeno u Tablici 19.

Tablica 19. Prosječno vrijeme preživljenja po skupinama

Skupina	Vrijeme preživljenja/mjeseci; srednja vrijednost (95% CI)	P
1	20,71 (18,32 - 23,1)	
2	21,63 (19,04 - 24,22)	
3	19,07 (15,08- 23,06)	
4	18,25 (14,86 - 21,65)	
5	23,18 (19,18-21,78)	
Ukupno	20,5 (19,2-21,8)	0,18

Nije bilo razlike u medijanu preživljenja među skupinama bolesnika. Usporedba krivulja preživljenja (Kaplan-Meier analiza) je prikazana u slici 8.



Slika 8. Usporedba krivulja preživljenja za svaku skupinu tijekom perioda praćenja

5. RASPRAVA

Ovo je prvo prospektivno istraživanje u svijetu koje je pratilo i usporedilo funkciju štitnjače kod bolesnika s KBB-om u predijaliznoj fazi bolesti, onih liječenih PD-om i HD-om te bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega. Naše istraživanje je pokazalo kako je poremećaj funkcije štitnjače prisutan u svih pet skupina bolesnika.

Kod analize predijaliznih bolesnika (prva (G4) i druga (G5ND) skupina), rezultati su pokazali kako su kod pojedinih bolesnika bile prisutne i povišene kao i snižene vrijednosti TSH ali su potvrdili kako vrijednost TSH najčešće ostaje unutar referentnih intervala. Lo i suradnici su 2005. godine proveli istraživanje među 14 623 odrasle osobe kojima su ispitali bubrežnu funkciju određivanjem vrijednosti kreatinina te funkciju štitnjače određivanjem TSH. Primijetili su kako je prevalencija hipotireoze bila veća što je eGFR bio niži te je hipotireozu imalo 5,4% ispitanika s $eGFR \geq 90$, 10,9% s $eGFR 60-89$, 20,4% s $eGFR 45-59$, 23,0% s $eGFR 30-44$ i 23,1% s $eGFR < 30$ ml/min/1,73m² ($P < 0,001$ za trend). Prema navedenim rezultatima zaključili su kako je snižena stopa eGFR-a povezana s povećanim rizikom hipotireoze [76]. U velikom nacionalnom istraživanju među američkim veteranima sa završnim stupnjem KBB-a primijećeno je kako je kod 11% bolesnika vrijednosti TSH bila iznad referentnih intervala ($TSH > 5$ mIU/L) godinu dana prije započinjanja nadomjesnog bubrežnog liječenja. Nakon provedene analize koja je uzela u obzir i socioekonomski status te komorbiditete, upravo je vrijednost $TSH > 5$ mIU/L bila povezana s povećanim rizikom smrti nakon jedne, dvije i pet godina od početka dijaliznog liječenja u usporedbi s bolesnicima čiji je TSH bio 0,5–5 mIU/L. Isto je bilo neovisno o dobi, spolu, rasi, narodnosti, komorbiditetima (kronično zatanjivanje srca, KVB, ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija) te uzimanju terapije egzogenim hormonima štitnjače [77]. Retrospektivno istraživanje provedeno od strane Chuanga i suradnika koje je uključilo 23 786 bolesnika starijih od 65 godina s KBB-om od kojih je 5,3% bilo u četvrtom, a 1,8% u petom stupnju bolesti pokazalo je značajnu povezanost smrtnosti svih uzroka s vrijednostima TSH između 5,2-10 mIU/L i $TSH > 10$ mIU/L [78].

U našem istraživanju nismo pronašli povezanost inicijalne vrijednosti TSH i povećanog rizika smrtnosti neovisno o skupini odnosno stupnju bolesti ili modalitetu nadomjesnog bubrežnog liječenja.

Najčešća patološka promjena hormona štitnjače, nizak nivo T3, nije značajno bio prisutan kod bolesnika u prvoj (G4) i drugoj (G5ND) skupini. Naprotiv, koncentracija T3 se značajno povećala nakon šest i 12 mjeseci u prvoj (G4) skupini u usporedbi s početnom koncentracijom

dok su, osim na početku istraživanja, u svim ostalim periodima bolesnici iz druge (G5ND) skupine imali koncentracije T3 unutar referentnih intervala. Bolesnici iz prve (G4) skupine su imali nižu koncentraciju fT3 nakon 12 mjeseci u usporedbi s početkom istraživanja, a bolesnici iz druge (G5ND) skupine nakon šest mjeseci.

Većina podataka o funkciji štitnjače u predijaliznih bolesnika, osobito analiza T3, fT3 te T4 i fT4, dostupna u ranijoj literaturi rezultat je retrospektivnih ili presječnih istraživanja. Presječno istraživanje provedeno od strane Ranajita i suradnika [79] utvrdilo je sniženu vrijednost T3 ali i pozitivnu povezanost fT3 s eGFR ($r=0,46$, $P=0,0002$). Pan i suradnici otkrili su kako su fT3 i T3 bili viših vrijednosti kod bolesnika s KBB G5 kod kojih su vrijednosti eGFR-a bile više ($P<0,01$) uz pozitivnu povezanost T3 i fT3 s eGFR-om [80].

Smatra se kako najznačajniju ulogu ima upravo T3, biološki ključan hormon štitnjače u ciljnim organima poput srca. Srce je posebno osjetljivo na negativne učinke sniženih vrijednosti T3 obzirom kako srčani miociti ne mogu lokalno proizvesti T3 iz njegovog prekursora T4. Niže razine T3 povezane su s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodima, poput oslabljene sistoličke i dijastoličke funkcije, povećanog sustavnog vaskularnog otpora i razvoja arterijske hipertenzije. Štoviše, niže razine fT3, fT4 i TSH koreliraju s višim stupnjem kalcifikacije koronarnih arterija u bolesnika s bubrežnom bolešću [81,82]. Uznapredovala KBB može dodatno predisponirati sklonost bolesnika kardiovaskularnim poremećajima vezanim uz promjene funkcije štitnjače obzirom na smanjenu sposobnost ekskrecije natrija i vode te povećanu simpatičku aktivnost [83]. Hipotireoza je, osim s promjenama bubrežne funkcije, povezana i s hematološkim promjenama, promjenama u mineralnom metabolizmu te sklonosti upali kao netradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika ovih bolesnika [84].

Kod analize povezanosti hormona štitnjače i bubrežne funkcije bolesnika u prvoj (G4) i drugoj (G5ND) skupini naši su rezultati pokazali slabu pozitivnu povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR-a nakon 12 mjeseci te slabu negativnu povezanost inicijalne koncentracije T4 i koncentracije kreatinina nakon 12 mjeseci kod bolesnika iz prve (G4) skupine. U drugoj (G5ND) skupini utvrđena je dobra pozitivna povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR u svim vremenima određivanja te vrlo dobra negativna povezanost koncentracije T4 i fT4 i koncentracije kreatinina nakon 24 mjeseca.

Rezultati multivarijabilnog presječnog američkog istraživanja kojim je ispitivan odnos između funkcije štitnjače i bubrega, kao i druga presječna populacijska istraživanja prvenstveno provedena u Europi, ukazali su na negativnu korelaciju između razina TSH i eGFR [24,45].

Zhang i suradnici su proveli prospektivno istraživanje na 104 633 muškaraca i žena u Južnoj Koreji koji nisu imali KBB niti patološke nalaze hormona štitnjače kao niti raniju anamnezu bolesti štitnjače. Nakon perioda praćenja od tri godine i šest mjeseci 1 032 ispitanika su razvila KBB. Primijećena je pozitivna povezanost između visoko normalnih vrijednosti TSH i rizika razvoja KBB [85]. Shultheiss i suradnici u istraživanju provedenom na 5 217 bolesnika u trećem stadiju KBB-a nisu pak našli povezanost TSH s eGFR-om niti s preživljenjem bolesnika. Četvrtina bolesnika je imala hipotireozu, a ~10% hipertireozu. Presječno su dokazali kako su više vrijednosti fT3 same ili u kombinaciji s nižim vrijednostima fT4 bile povezane s višim eGFR-om, dok je snižena vrijednost fT3 bila povezana s nižim eGFR-om. Prospektivno, viši fT3 je smanjio rizik za smrt svih uzroka i kompozitni bubrežni ishod (razvoj završnog stadija KBB-a, akutnog bubrežnog oštećenja ili smrti zbog bubrežnog uzroka) [86].

U ranijim se istraživanjima ispitivalo može li primjena egzogene nadomjesne terapije hormonima štitnjače pozitivno utjecati na bubrežnu funkciju kod bolesnika sa supkliničkom hipotireozom. U istraživanju koje je uključivalo 37 hipotireoidnih i 14 hipertireoidnih bolesnika, den Hollander i suradnici su usporedili vrijednosti kreatinina i eGFR-a prije započinjanja nadomjesne terapije hormonima štitnjače s vrijednostima nakon postizanja eutireoze te su pokazali kako se bubrežna funkcija popravila kod bolesnika koji su ranije imali hipotireozu. Uz navedeno, bubrežna se funkcija smanjila kod bolesnika kod kojih je liječena hipertireoza [87,88]. Liječenje nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače doprinjelo je očuvanju bubrežne funkcije i usporenju pada eGFR-a kod bolesnika s KBB-om i supkliničkom hipotireozom [89,90].

Naše istraživanje je pokazalo pozitivnu korelaciju između TSH i eGFR, koja je izraženija u bolesnika u petom stupnju bolesti, što se razlikuje od rezultata dosadašnjih istraživanja.

Prospektivno istraživanje Huanga i suradnika uključilo je 2 103 ispitanika s prosječnim eGFR-om 92,4 ml/min/1,73m² te ih pratilo kroz četiri godine. Rezultati su pokazali kako su inicijalno povišene razine fT4 bile povezane s povećanim rizikom razvoja KBB-a ili naglog pada eGFR-a, a vrijednost fT4 je bila pozitivno povezana s većim rizikom komplikacija i pogoršanja KBB-a što je djelomično u suprotnosti s našim rezultatima koji su pokazali slabu negativnu povezanost inicijalne koncentracije T4 i koncentracije kreatinina nakon 12 mjeseci u prvoj (G4) skupini te vrlo dobru negativnu povezanost koncentracije T4 i fT4 s koncentracijom kreatinina nakon 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini bolesnika. Huang i suradnici nisu pronašli povezanost vrijednosti TSH i fT3 s nastankom KBB-a ili naglim padom eGFR-a [91].

Do danas nema dovoljno prospektivnih istraživanja koja ispituju korelaciju sveobuhvatnog panela funkcije štitnjače i uznapredovale kronične bubrežne bolesti (G4 i G5ND), posebno T3 ili T4, koji su nedovoljno zastupljeni i u mnogim opsežnim populacijskim kohortnim studijama. Razine T3 procijenjene su u populacijskoj studiji HUNT, no samo kod bolesnika sa sniženim razinama TSH [92]. Song i suradnici su proveli istraživanje koje je uključilo 2 284 bolesnika s KBB-om od kojih je 11,3% imalo snižene vrijednosti T3. Bolesnici kod kojih je $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, imali su manju incidenciju sniženih vrijednosti T3 u usporedbi s bolesnicima kod kojih je $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Dodatno je primijećen trend porasta bolesnika sa sniženim vrijednostima T3 kako je rastao stupanj KBB-a. Udio bolesnika sa sniženim T3 je kod bolesnika u prvom stupnju bio 8,2%, u drugom stupnju 10,9%, u trećem stupnju 20,8%, u četvrtom stupnju 60,6% te u petom stupnju 78,6%. Također je pronađena pozitivna povezanost između vrijednosti T3 i $eGFR$ -a [93]. U rezultatima ranije spomenutog istraživanja Zhanga i suradnika pronađena je povezanost vrijednosti $fT3 < 3 \text{ pg/ml}$ s rizikom razvoja KBB-a no nije primijećena povezanosti vrijednosti $fT4$ i kasnijeg razvoja KBB-a kroz period praćenja [85].

Koliko je nama poznato, naše istraživanje predstavlja jedno od prvih prospektivnih istraživanja koje ispituje povezanost T4 i $fT4$ s bubrežnom funkcijom u ovim skupinama bolesnika. Rezultati su pokazali značajnije sniženje $fT4$ u drugoj (G5ND) skupini bolesnika u usporedbi s bolesnicima iz prve (G4) skupine.

Supklinička i izražena hipotireoza povezuju se s promjenama u razinama lipida, disfunkcijom endotela i razvojem ateroskleroze, poznatim nepovoljnim čimbenicima razvoja KV bolesti koji je već dodatno povišen kod bolesnika koji imaju KBB [24]. Svi bolesnici koji su tijekom perioda praćenja imali pogoršanje bolesti te kod kojih je započeto nadomjesno bubrežno liječenje (PD-om ili HD-om) su na početku istraživanja imali vrijednosti TSH unutar referentnih. U našem istraživanju ispitana je i povezanost broja hospitalizacija i inicijalne koncentracije TSH te hormona štitnjače za prvu (G4) i drugu (G5ND) skupinu te je utvrđena vrlo dobra negativna povezanost inicijalne koncentracije TSH i broja hospitalizacija nakon 24 mjeseca u drugoj skupini (G5ND). Najčešći uzrok hospitalizacija u ovoj skupini je bio pogoršanje KBB-a. U regresijskom modelu, obzirom na broj ispitanika, objedinjene su prva (G4) i druga (G5ND) skupina te se ovim modelom TSH nije istaknuo kao značajan čimbenik nepovoljnih ishoda bolesnika. Ukupan broj bolesnika je mogući razlog kako u regresijskom modelu povezanost inicijalne koncentracije TSH i broja hospitalizacija nije potvrđena kada su se skupno analizirale prva (G4) i druga (G5ND) skupina.

Bolesnici u drugoj (G5ND) skupini su na početku istraživanja te nakon 24 mjeseca također imali značajno više vrijednosti TSH u usporedbi bolesnicima liječenim HD i transplantiranim bolesnicima. Ovi bolesnici su imali i statistički značajno niži fT3 u usporedbi s transplantiranim bolesnicima.

Uspješna predijalizna skrb bolesnika vjerojatno povoljno utječe i na funkciju štitnjače. Unatoč pogoršanju bubrežne funkcije i potrebi za započinjanjem nadomjesnog bubrežnog liječenja kod dijela bolesnika vrijednosti TSH su nakon 24 mjeseca bile unutar referentnih što je, uz pozitivan trend porasta vrijednosti T3, prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, povoljan prediktor preživljena ovih bolesnika.

Naši rezultati naglašavaju važnost dobre predijalizne skrbi bolesnika s uznapredovalim KBB-om. Ambulanta za KBB omogućuje optimalnu kontrolu dodatnih čimbenika rizika, uključujući hormone štitnjače, postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka i glikemije te liječenje komplikacija KBB-a čime se omogućuje usporavanje progresije KBB-a, smanjenje incidencije KVB-a kao i pravovremena prijetransplantacijska obrada.

Usporedba preživljenja bolesnika ovisno o vrsti dijalitičke metode (PD ili HD) do sada je bila predmet proučavanja brojnih istraživanja. Obje metode imaju svoje prednosti i nedostatke, a optimalni izbor ovisi o individualnim bolesnikovim osobitostima. Kontinuirana priroda PD-a nudi prednost boljeg očuvanja ostatne bubrežne funkcije i postupnog uklanjanja uremijskih toksina. Međutim, još uvijek u potpunosti nisu razjašnjeni svi čimbenici koji utječu na potencijalne razlike u preživljavanju ovih bolesnika. Do sada nisu provedena prospektivna istraživanja koja su uspoređivala poremećaje funkcije štitnjače između ove dvije skupine bolesnika unatoč poznatoj češćoj prevalenciji poremećaja štitnjače kod dijaliznih bolesnika.

Rezultati istraživanja Meuwesea i suradnika koje je uključivalo 84 švedskih bolesnika liječenih PD-om pokazali su značajnu povezanost sniženih vrijednosti fT3 s krutošću arterija i koncentracijom kalcija u koronarnim arterijama (eng. *coronary artery calcium*, CAC zbroj). U periodu praćenja čiji je medijan bio 32 mjeseca, preminulo je 24 bolesnika. Smrtnost je bila značajno viša ukoliko je vrijednost fT3 bila niža te CAC zbroj viši. Zaključci studije nude kao objašnjenje povećane smrtnosti bolesnika s promjenama u funkciji štitnjače upravo moguću ubranu kalcifikaciju krvnih žila [94].

Pozitivna povezanost sniženih vrijednosti fT3 i smrtnosti potvrđena je i u istraživanju Enia i suradnika koje je pokazalo kako je rizik smrti 3,2 puta veći po smanjenju od 1 pg/L vrijednosti fT3 dokazanom na 41 bolesniku liječenom PD-om. Ovo istraživanje je naglasilo i značajnu

inverznu povezanost vrijednosti fT3 i parametara upale poput IL-6 i CRP-a kod PD bolesnika. Poremećaj funkcije štitnjače u vidu snižene vrijednosti fT3 može biti dio patofiziološkog puta koji povezuje kronično upalno stanje s preživljenjem PD bolesnika [95]. Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako u svih pet skupina bolesnici koji imaju višu inicijalnu koncentraciju CRP-a i niži T3 imaju manju vjerojatnost preživljenja šest mjeseci.

Iako naše istraživanje nije pronašlo korelaciju između hormona štitnjače i preživljenja ili hospitalizacija kod bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine, važno je napomenuti kako je viši udio bolesnika u trećoj (PD) skupini imao vrijednosti T3 unutar referentnih tijekom razdoblja praćenja te značajno više vrijednosti fT3 na početku istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci (P 0,01, 0,01 i 0,03), što ukazuje na potencijalno povoljniji profil funkcije štitnjače kod bolesnika liječenih PD-om.

Sindrom niskog T3, u istraživanju provedenom na 210 bolesnika liječenih HD-om, osobito ako je bio prisutan tijekom svih 38 mjeseci perioda praćenja, bio je povezan s većim rizikom smrtnosti svih uzroka ali i kardiovaskularne smrtnosti, s omjerima rizika od 2,7 odnosno 4,0 [96]. Nizak T4, ali ne i TSH, također je bio povezan sa smrtnošću svih uzroka i kardiovaskularnom smrtnošću no ne i nakon prilagodbe rezultata za T3.

U istraživanju Zoccalija i suradnika koje je uključivalo 200 bolesnika liječenih HD-om preminulo je 102 bolesnika tijekom perioda praćenja od 42 mjeseca unutar kojih 68 (66%) uslijed KVB. Preminuli su bolesnici imali značajno nižu vrijednost fT3 (P<0,001) od preživjelih. Nije pronađena povezanost vrijednosti fT4 ili TSH s povećanom smrtnošću [97].

Do sada najveće istraživanje provedeno u svijetu koje je ispitalo povezanost vrijednosti TSH i smrtnosti HD bolesnika provedeno je u SAD-u te je uključilo 8 840 bolesnika: 1 928 (22%) ih je imalo hipotireozu i 6 912 (78%) je bilo eutireoidno. Dokazali su kako su početne ali i kasnije više vrijednosti TSH bile povezane s višom smrtnošću. U usporedbi s nižim normalnim vrijednostima one visoko-normalne, supklinička hipotireoza i hipotireoza su bile povezane s postupno višim rizikom smrti. Dodatna analiza ovih bolesnika je pokazala kako je smrtnost povezana s hipotireozom bila dodatno veća kod bolesnika s višim indeksom tjelesne mase [49].

Ranija istraživanja su se bavila i povezanošću kvalitete života i funkcije štitnjače kod bolesnika liječenih HD-om. Rhee i suradnici su prikazali kako su više vrijednosti TSH kod HD bolesnika povezane sa sniženom kvalitetom života vezanom za zdravlje (eng. *health-related quality of life*, HRQoL) u domenama koje se odnose na energiju/umor, tjelesno funkcioniranje i bol [98].

Klinička istraživanja naglašavaju ostatnu bubrežnu funkciju, uključujući 24h ostatnu dnevnu diurezu, važnim prognostičkim čimbenikom smanjene smrtnosti i poboljšanja kvalitete života bolesnika liječenih i PD-om i HD-om. Pozitivni učinci održane ostatne bubrežne funkcije pripisuju se dodatnom odstranjenju volumena, klirensu otopljenih tvari uključujući i molekula srednje molekularne mase te smanjenju sistemske upale [99–101].

U prikazu slučaja iz 2020. godine autori su dokazali kako je hipotireoza izazvana terapijom amiodaronom dovela do značajnog gubitka ostatne dnevne diureze bolesnika liječenog PD-om koja se oporavila nakon ukidanja amiodarona i uvođenja supstitucijske terapije levotiroksinom [102].

Iako nisu u potpunosti razjašnjeni točni mehanizmi dodatnih pozitivnih učinaka ostatne bubrežne funkcije, povezanost između poremećaja funkcije štitnjače i ostatne bubrežne funkcije nije dovoljno istražena. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na trend povećanja vrijednosti T4 tijekom razdoblja praćenja u trećoj (PD) skupini, pri čemu su razine T4 pokazale pozitivnu povezanost s 24-satnom diurezom nakon 12 mjeseci. Bolesnici iz treće (PD) skupine su imali značajno više koncentracije T4 na početku istraživanja i nakon 24 mjeseca kao i više koncentracije fT4 nakon 12 mjeseci u usporedbi s bolesnicima iz četvrte (HD) skupine. Zaključno, rezultati ovog istraživanja su pokazali kako su PD bolesnici (treća skupina) imali statistički više vrijednosti hormona štitnjače u određenim vremenskim razdobljima tijekom trajanja istraživanja te je veći udio ovih bolesnika imao vrijednosti TSH unutar referentnih u usporedbi s HD bolesnicima (četvrta skupina).

Ovim istraživanjem pokazali smo kako se vrijednost hormona štitnjače razlikuje ovisno o stupnju KBB-a odnosno o modalitetu nadomjesnog bubrežnog liječenja kroz period od 24 mjeseca. TSH, u dosadašnjim istraživanjima najčešće ispitivan parametar kao pokazatelj funkcije štitnjače, bio je statistički značajno niži kod bolesnika liječenih HD-om u usporedbi s predijaliznim bolesnicima i onim liječenima PD-om nakon šest mjeseci. Po završetku perioda praćenja ponovno su HD bolesnici imali najniži TSH no i niži T4 u usporedbi sa svim ostalim skupinama bolesnika za koji je naše istraživanje pokazalo kako pozitivno korelira s ostatnom 24h dnevnom diurezom kod PD bolesnika. HD bolesnici su također nakon 12 mjeseci imali i značajno niži T3 u usporedbi s predijaliznim i transplantiranim bolesnicima te niži fT3 gotovo u svim točkama praćenja u usporedbi s drugim skupinama. U ovoj skupini, također su zabilježene i statistički značajno niže vrijednosti fT4 u usporedbi s drugim skupinama nakon šest i 12 mjeseci. Prema rezultatima dijela dosadašnjih istraživanja ovi bolesnici su, obzirom na niže razine T3 i fT3 dodatno izloženi nepovoljnim kardiovaskularnim ishodima, a niže

razine fT3 i TSH dodatno koreliraju s višim stupnjem kalcifikacije koronarnih arterija [81,82]. S druge strane, više ostalih istraživanja, uključujući najveće istraživanje provedeno u svijetu koje je ispitalo povezanost vrijednosti TSH i smrtnosti HD dokazalo je kako su početne ali i kasnije više vrijednosti TSH bile povezane s višom smrtnošću [49].

Bolesnici liječeni PD-om su na kraju istraživanja imali značajno viši TSH u usporedbi s transplantiranim bolesnicima kao i bolesnicima liječenim HD-om. Više vrijednosti TSH, prema ranijim istraživanjima, nose veći rizik KVB-a i smrtnosti u ovoj skupini gdje je i zabilježen najviši udio smrtnih slučajeva. Naše istraživanje je donijelo i rezultate koji do sada nedostaju u svjetskoj literaturi kod PD bolesnika, a koji govore u prilog statistički značajno viših vrijednosti T4 na početku istraživanja i nakon 24 mjeseca, fT4 nakon 12 mjeseci te fT3 na početku istraživanja te nakon šest i 12 mjeseci u usporedbi s HD bolesnicima. Dokazali smo pozitivnu povezanost T4 s ostatnom 24h dnevnom diurezom.

Regresijskim modelom predviđanja preživljenja obje skupine dijaliznih bolesnika pokazalo se kako su bolesnici koji su imali arterijsku hipertenziju i više vrijednosti T4 imali veću vjerovatnost 12-omjesečnog preživljenja. Ovaj rezultat potvrđuje ranije podatke kako su tradicionalni čimbenici rizika za KVB i smrtnost u općoj populaciji, poput tjelesne težine, serumskog kolesterola i povišenog krvnog tlaka, u dijaliznoj populaciji bolesnika često povezani s boljim ishodima [103]. Moguće je kako u tom, još uvijek nepotpuno razjašnjenom odnosu, ulogu igra i poremećaj funkcije štitnjače odnosno, prema našim rezultatima, vrijednosti T4.

Pretragom dosadašnje literature nije pronađeno niti jedno istraživanje koje je ispitalo povezanost funkcije štitnjače s ostatnom bubrežnom funkcijom bolesnika liječenih nekom od dijalitičkih metoda.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju kako su najčešći poremećaji funkcije štitnjače prisutni kod bolesnika koji se liječe dijalitičkim metodama, moguće manje izraženi kod bolesnika koji se liječe PD-om u usporedbi s onima na HD-u. Obzirom na navedeno, duže očuvanje ostatne bubrežne funkcije kod bolesnika koji se liječe PD-om može, između ostalog, biti posljedično povoljnijem profilu funkcije štitnjače odnosno višim vrijednostima T3, fT3, T4 i fT4 u usporedbi s bolesnicima liječenim HD-om.

Kod transplantiranih bolesnika iz pete skupine, rezultati istraživanja su pokazali statistički značajan porast u vrijednosti fT3 šest mjeseci nakon transplantacije. Prema literaturi, značajno smanjenje vrijednosti fT3 i fT4 koje je primjećeno nakon transplantacije kod bolesnika s

odgođenom funkcijom presatka u usporedbi s bolesnicima kod kojih je uspostavljena uredna funkcija presatka smatra se posljedicom, a ne uzrokom odgođene funkcije presatka. Ovaj fenomen se uklapa u koncept sindroma netireoidne bolesti (eng. *euthyroid sick syndrome*), posljedično primjeni visokih doza metilprednizolona, izraženoj ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi, upali te prolongaciji uremijskog stanja [72]. Retrospektivno istraživanje provedeno od strane Schrairera i suradnika provedeno na 398 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega u Austriji nije dokazalo povezanost između vrijednosti TSH i eGFR-a nakon 12 i 24 mjeseca poslije transplantacije. Međutim, otkrili su značajnu povezanost između Δ TSH i Δ eGFR između 12-og i 24-og mjeseca. Za svaki porast TSH za 1 μ IU/mL, eGFR se snizio za 1,41 mL/min/1,73m² što je odgovaralo padu od 2,2% unutar 12 mjeseci. Nije pronađena povezanost između T3, fT4 i T4 s eGFR-om niti u pojedinačnim vremenskim točkama (12 i 24 mjeseca) nakon transplantacije niti kada su izračunate njihove razlike između ove dvije vremenske točke (Δ eGFR, Δ T3, Δ fT4, Δ T4) [104]. Rezultati prospektivnog istraživanja koje je uključivalo 40 transplantiranih bolesnika provedeno u Bosni i Hercegovini govore u prilog veće učestalosti poremećaja funkcije štitnjače kod ovih bolesnika u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Primijećena je veća učestalost sniženih vrijednosti T3, T4 kao i supkliničke hipotireoze. Incidencija supkliničke hipotireoze bila je češća kod transplantiranih bolesnika koji su prije transplantacije bili liječeni dijalizom dulje od 72 mjeseca [105].

Rotondi i suradnici su pokazali kako su primatelji bubrežnog presatka kod kojih je prijetransplantacijski fT3 bio niži od 3,1 pmol/L imali manje stope petogodišnjeg preživljenja presatka [106] ukazujući kako bi se ova vrijednost mogla potencijalno koristiti kao prognostički čimbenik za rizik gubitka presatka [107]. Incidencija hipertireoze nakon transplantacije bubrega iznimno je rijetka što se smatra posljedicom uzimanja imunosupresivne terapije [108]. Rezultati prikazani u ovom doktorskom radu sugeriraju potencijalni utjecaj imunosupresivne terapije na nivo protutijela što može objasniti smanjenu incidenciju AITD nakon transplantacije bubrega. Na funkciju bubrežnog presatka utječu brojni čimbenici, uključujući i funkciju štitnjače na koju također utječe i imunosupresivna terapija. Prikazani rezultati pete skupine bolesnika predstavljaju prvo prospektivno istraživanje funkcije štitnjače nakon transplantacije bubrega u Hrvatskoj te jedno od rijetkih u svjetskoj literaturi. Utvrđen je statistički značajan porast vrijednosti fT3 i T4 što je, prema ranijoj literaturi, povoljan prognostički čimbenik za preživljenje bubrežnog presatka.

Očekivano, transplantirani bolesnici su imali niže vrijednosti TSH od predijaliznih bolesnika na početku ali i nakon 24 mjeseca kada su vrijednosti bile niže i od PD bolesnika. Vrijednosti

T3 i fT3 ali i fT4 su također bile više u ovoj skupini bolesnika, što prema rezultatima ranijih istraživanja dodatno doprinosi smanjenom riziku KVB i smrtnosti bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega u usporedbi s ostalim skupinama bolesnika.

6. ZAKLJUČAK

KBB, osobito u uznapredovalim stupnjevima, nosi sa sobom značajan rizik razvoja poremećaja funkcije štitnjače. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na dvosmjernu povezanost između poremećaja funkcije štitnjače i bubrega bolesnika s KBB-om, pri čemu poremećaj funkcije jednog organa može značajno utjecati na funkciju drugog. Iako patofiziološki mehanizmi ove povezanosti zahtijevaju daljnja istraživanja, dokazi sve više potvrđuju kako poremećaji funkcije štitnjače u bolesnika s KBB-om mogu imati nepovoljan utjecaj na pogoršanje bubrežne bolesti, razvoj KVB, kvalitetu života i preživljenje bolesnika.

Svakako značajan doprinos razumijevanju ovog kompleksnog međuodnosa pružaju i rezultati našeg istraživanja koje je prvo prospektivno istraživanje čiji cilj je bio ispitati funkciju štitnjače kod bolesnika s KBB-om u predijaliznoj fazi, onih liječenih PD-om i HD-om te transplantiranih bolesnika.

1. Rezultati su pokazali kako poremećaji funkcije štitnjače, uključujući promjene u TSH, T3, fT3, T4 i fT4, postoje u svih pet ispitivanih skupina. Istraživanje nije pronašlo povezanost između povišenih razina TSH i povećanog rizika smrtnosti, za razliku od prethodnih. Kod predijaliznih bolesnika, TSH je u većini slučajeva ostao unutar referentnih vrijednosti, dok su niže razine T3, povezane s lošijim kardiovaskularnim ishodima, bile rijetke. Analiza hormona T3 i T4 pokazala je kako koncentracije T3 imaju pozitivan trend, što je povoljan prediktor preživljenja bolesnika.
2. U dijaliznim skupinama, povoljniji profil hormona štitnjače imali su bolesnici liječeni PD-om u usporedbi s onima liječenim HD-om.
3. Uzevši u obzir analizu hormona štitnjače, i ovim istraživanjem je potvrđeno kako transplantacija bubrega nosi bolje ishode u usporedbi s ostalim metodama nadomjesnog bubrežnog liječenja.
4. Ovi rezultati sugeriraju kako odgovarajuća predijalizna skrb može biti ključna ne samo za usporavanje progresije bubrežne bolesti, već i za održavanje normalne funkcije štitnjače.
5. Važno je redovito praćenje funkcije štitnjače kod bubrežnih bolesnika, osobito onih liječenih dijalitičkim metodama ili nakon transplantacije. Poremećaji štitnjače mogu utjecati na metabolički status, kardiovaskularno zdravlje i opću kvalitetu života ovih bolesnika, zbog čega bi procjena funkcije štitnjače trebala biti neizostavni dio cjelokupne skrbi.

Za potpunije razumijevanje ove kompleksne povezanosti potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika s duljim trajanjem praćenja kako bi se dodatno razjasnio zamršen međuodnos između različitih modaliteta dijaliznog liječenja, ostatne bubrežne funkcije i funkcije štitnjače te optimizirala skrb za bolesnike s KBB-om i poboljšala njihova dugoročna prognoza i kvaliteta života.

7. LITERATURA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, Plos one. Public Library of Science; 2016.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105:117-314.
3. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015 Jun 1;5(1):2–7.
4. Staplin N, Roddick AJ, Emberson J i sur. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EClinicalMedicine.* 2021 Nov 1;41.
5. Baigent C, Emberson JR, Haynes R i sur. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788–801.
6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD i sur. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
7. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R i sur. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2021 Dec 9;385(24):2252–63.
8. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B i sur. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The Fidelity pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 7;43(6):474-484.
9. Agarwal R, Joseph A, Anker SD i sur. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the Fidelio-DKD Trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2022 Jan 1;33(1):225–37.

10. Registar nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, [Internet]. Cited: 2024 October 10. Available from: www.hdndt.org/registar-nadomjestanja.
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC i sur. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):1050–65.
12. Stenvinkel P, Carrero JJAA, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Mar;3(2):505–21.
13. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J i sur. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management. *Kidney Int Rep*. 2017 Mar;2(2):271–81.
14. Rhee CM. Abnormalities of Thyroid Function in Chronic Dialysis Patients. In: *Handbook of Dialysis Therapy*. Elsevier; 2023. p. 466–80.
15. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. Vol. 23, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2012. p. 22–6.
16. Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018. *Endocrine Practice*. 2023 Nov;29(11):875–80.
17. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):923–31.
18. Saevarsdóttir S, Olafsdóttir TA, Ivarsdóttir EV i sur. FLT3 stop mutation increases FLT3 ligand level and risk of autoimmune thyroid disease. *Nature*. 2020 Aug 27;584(7822):619–23.
19. Paschou SA, Bletsas E, Stampouloglou PK i sur. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*. 2022 Mar 15;75(3):672–83.
20. Liu W, Gao C, Dai H i sur. Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. Vol. 10, *Frontiers in immunology*. NLM (Medline); 2019. p. 1809.

21. Zhao L, Liu Y, Su H, Shi X. Relationship between autoimmune thyroid disease and nephropathy A clinicopathological study. *Medicine (United States)*. 2021;100(23).
22. Yu F, Chen M, Gao Y i sur. Clinical and Pathological Features of Renal Involvement in Propylthiouracil-Associated ANCA-Positive Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 May;49(5):607–14.
23. Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA. Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999 Feb;33(2):369–73.
24. Schultheiss UT, Daya N, Grams ME i sur. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 Nov 1;32(11):1874–81.
25. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism. *JAMA*. 2023 Oct 17;330(15):1472.
26. Toda A, Hara S, Kato M, Tsuji H, Arase Y. Association of Thyrotropin Concentration with Chronic Kidney Disease in a Japanese General Population Cohort. *Nephron*. 2019;142(2):91–7.
27. Endo K, Tanaka M, Sato T i sur. A high level of thyroid-stimulating hormone is a risk factor for the development of chronic kidney disease in men: a 10-year cohort study. *Hypertension Research*. 2023 Oct 16;
28. Agahi S, Amouzegar A, Honarvar M, Azizi F, Mehran L. Interrelationship between thyroid hormones and reduced renal function, a review article. *Thyroid Res*. 2024 Dec 1;17(1).
29. Wang W, Li C, Summer SN, Falk S, Schrier RW. Polyuria of thyrotoxicosis: Downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion. *Kidney Int*. 2007 Nov;72(9):1088–94.
30. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. Vol. 8, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2022.
31. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):503–15.

32. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Apr 24;62(4):423–7.
33. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Sep;3(5):1296–300.
34. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(3):1047–52.
35. Kreisman SH, Hennessey J V. Consistent Reversible Elevations of Serum Creatinine Levels in Severe Hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):79.
36. Zwimpfer C. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism. *Swiss Med Wkly*. 2009 Jun 13;
37. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clinica Chimica Acta*. 2003 Dec;338(1–2):87–90.
38. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1944–7.
39. Xin C, Xie J, Fan H, Sun X, Shi B. Association Between Serum Cystatin C and Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 19;12.
40. Ng YY, Wu SC, Lin H Da i sur. Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population. *Peritoneal Dialysis International*. 2012 Jan;32(1):86–93.
41. Iervasi G. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1526.
42. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J i sur. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2007 Dec;262(6):690–701.
43. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan 4;14(1):39–55.

44. Bando Y, Ushiogi Y, Okafuji K, Toya D, Tanaka N, Miura S. Non-Autoimmune Primary Hypothyroidism in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Renal Dysfunction. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2003 Jan 8;110(08):408–15.
45. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E i sur. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Feb 1;30(2):282–7.
46. Targher G, Chonchol M, Zoppini G i sur. Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Clin Chem Lab Med*. 2009 Jan 1;47(11).
47. Meuwese CL, Gussekloo J, De Craen AJM, Dekker FW, Den Elzen WPJ. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(8):2689–96.
48. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Oct;38(4):S80–4.
49. Rhee CM, Kim S, Gillen DL i sur. Association of thyroid functional disease with mortality in a national cohort of incident hemodialysis patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Apr 1;100(4):1386–95.
50. Rhee CM, Ravel VA, Streja E i sur. Thyroid functional disease and mortality in a national peritoneal dialysis cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Nov 1;101(11):4054–61.
51. Rhee CM, You AS, Nguyen D V i sur. Thyroid status and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 May 1;102(5):1568–77.
52. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *Journal of Clinical Investigation*. 1977;60(3):522–34.
53. Santos GM, Brasiliense Pantoja CJA, da Costa e Silva A i sur. Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nucl Recept*. 2005 Apr 4;3.

54. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug 15;44(8):1597–607.
55. Reinhardt W, Mülling N, Behrendt S i sur. Association between albuminuria and thyroid function in patients with chronic kidney disease. *Endocrine*. 2021 Aug 1;73(2):367–73.
56. Chen WH, Chen YK, Lin CL, Yeh JH, Kao CH. Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and lthyroxine treatment: A nationwide cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Jan 1;100(1):109–14.
57. Wells BJ, Hueston WJ. Are thyroid peroxidase antibodies associated with cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 May 31;62(5):580–4.
58. Palmer BF. <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-function-in-chronic-kidney-disease> [Internet]. Cited 2024 June 16. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-function-in-chronic-kidney-disease>
59. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 May;19(5):1190–7.
60. Hershman JM, Jones CM, Bailey AL. Reciprocal Changes in Serum Thyrotropin and Free Thyroxine Produced by Heparin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972 Mar;34(3):574–9.
61. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):204.
62. Bilha SC, Hogas S, Hogas M i sur. Thyroid, Gonadal and Adrenal Dysfunction in Kidney Transplant Recipients: A Review for the Clinician. Vol. 13, *Biomolecules*. MDPI; 2023.
63. Hekmat R, Javadi Z, Javan ML i sur. Thyroid Hormone Changes in Early Kidney Transplantation and Its Correlation with Delayed graft Function [Internet]. Vol. 7, *Kidney Transplantation 30 Urology Journal*. 2010. Cited 2024 July 18. Available from: www.uj.unrc.ir.
64. Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Odroważ-Sypniewska G, Jendryczka E, Manitius J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2003 Sep;35(6):2224–6.

65. Sigman B, Linder DF, Waller JL i sur. Hashimoto's thyroiditis and renal transplant rejection. *J Endocrinol Invest*. 2023 Apr 4;46(10):2125–32.
66. Kerr DJ, Singh VK, Tsakiris D, McConnell KN, Junor BJR, Alexander WD. Serum and Peritoneal Dialysate Thyroid Hormone Levels in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron*. 1986;43(3):164–8.
67. Robey C, Shreedhar K, Batuman V. Effects of Chronic Peritoneal Dialysis on Thyroid Function Tests. *American Journal of Kidney Diseases*. 1989 Feb;13(2):99–103.
68. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid* 10th ed, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia;; 2013. p. 93–103.
69. Soldin OP. Measuring serum thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, thyroid-directed antibodies, and transport proteins. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 279–97.
70. Lin YS, Tarng DC. Abnormal thyroid function in peritoneal dialysis patients: Lots of smoke but no fire. Vol. 75, *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012. p. 47–8.
71. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Apr 5;8(4):593–601.
72. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Thyroid Function, Endothelium, and Inflammation in Hemodialyzed Patients: Possible Relations? *Journal of Renal Nutrition*. 2007 Jan;17(1):30–7.
73. Da Costa ABBA, Pellizzari C, Carvalho GA i sur. High prevalence of subclinical hypothyroidism and nodular thyroid disease in patients on hemodialysis. *Hemodialysis International*. 2016 Jan 5;20(1):31–7.
74. Pakfetrat M, Dabbaghmanesh MH, Karimi Z, Rasekhi A, Malekmakan L, Hossein Nikoo M. Prevalence of hypothyroidism and thyroid nodule in chronic hemodialysis Iranian patients. *Hemodialysis International*. 2017 Jan 30;21(1):84–9.
75. Cotoi L, Borcan F, Sporea I i sur. Thyroid pathology in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Diagnostics*. 2020 Apr 1;10(4).

76. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1047–52.
77. You AS, Sim JJ, Kovesdy CP i sur. Association of thyroid status prior to transition to end-stage renal disease with early dialysis mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Dec 1;34(12):2095–104.
78. Chuang MH, Liao KM, Hung YM, Chou YC, Chou P. Association of TSH elevation with all-cause mortality in elderly patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017 Jan 1;12(1).
79. Ranajit Bari, Subhajit Paul, Kuntolika Mani, Partha Sarathi Karmakar. Status of thyroid hormones and its relation with eGFR in non-hemodialyzed advanced chronic kidney disease – A hospital-based cross-sectional study. *Asian J Med Sci.* 2023 Jul 1;14(7):81–6.
80. Pan B, Du X, Zhang H, Hua X, Wan X, Cao C. Relationships of Chronic Kidney Disease and Thyroid Dysfunction in Non-Dialysis Patients: A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res.* 2019 May 1;44(2):170–8.
81. Rhee CM. Low-T3 syndrome in peritoneal dialysis: Metabolic adaptation, marker of illness, or mortality mediator? Vol. 10, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2015. p. 917–9.
82. Shantha GPS, Kumar AA, Bhise V, Khanna R, Sivagnanam K, Subramanian KK. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with End-Stage Renal Disease and the Role of Serum Albumin: A Cross-Sectional Study from South India. *Cardiorenal Med.* 2011;1(4):255–60.
83. Vonend O, Rump LC, Ritz E. Non-coronary heart disease in dialysis patients: Sympathetic Overactivity—The Cinderella of Cardiovascular Risk Factors in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2008 Jul 24;21(4):326–30.
84. Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP i sur. Thyroid functional disease: An under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015 May 1;30(5):724–37.

85. Zhang Y, Chang Y, Ryu S i sur. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study. *Int J Epidemiol*. 2014 Oct 1;43(5):1624–32.
86. Schultheiss UT, Steinbrenner I, Nauck M i sur. Thyroid function, renal events and mortality in chronic kidney disease patients: The German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J*. 2021 Mar 1;14(3):959–68.
87. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Apr 24;62(4):423–7.
88. Sönmez E, Bulur O, Ertugrul DT, Sahin K, Beyan E, Dal K. Hyperthyroidism influences renal function. *Endocrine*. 2019 Jul 23;65(1):144–8.
89. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ i sur. Preservation of Renal Function by Thyroid Hormone Replacement Therapy in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug 1;97(8):2732–40.
90. Shin DH, Lee MJ, Lee HS i sur. Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates the Decline of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2013 Jun;23(6):654–61.
91. Huang X, Ding L, Peng K i sur. Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: A prospective investigation. *J Transl Med*. 2016 Dec 3;14(1).
92. Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the Hunt study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb;164(2):316.
93. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 May;24(5):1534–8.
94. Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodríguez I i sur. Nonthyroidal illness: A risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis? *J Intern Med*. 2013 Dec;274(6):584–93.

95. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S i sur. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Feb;22(2):538–44.
96. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B i sur. Baseline Levels and Trimestral Variation of Triiodothyronine and Thyroxine and Their Association with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Jan;7(1):131–8.
97. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2006 Aug 21;70(3):523–8.
98. Rhee CM, Chen Y, You AS i sur. Thyroid Status, Quality of Life, and Mental Health in Patients on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Aug;12(8):1274–83.
99. Ramo' R, Paniagua R, Amato D i sur. Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial [Internet]. 2002. Cited 2024 August 16. Available from: <http://journals.lww.com/jasn>.
100. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (Necosad)-2. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Jun;41(6):1293–302.
101. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative Contribution of Residual Renal Function and Peritoneal Clearance to Adequacy of Dialysis: A Reanalysis of the CANUSA Study 2001. [Internet]. Cited 2024 June 18. Available from: <http://journals.lww.com/jasn>.
102. Soares E, Valério P, Abrantes C, Furtado T, Assunção J, Vaz AG. An unexpected cause of residual renal function loss. *Peritoneal Dialysis International*. 2020 Jul 1;40(4):422–4.
103. Molnar MZ, Lukowsky LR, Streja E i sur. Blood pressure and survival in long-term hemodialysis patients with and without polycystic kidney disease. *J Hypertens*. 2010 Dec;28(12):2475–84.

104. Schairer B, Jungreithmayr V, Schuster M i sur. Effect of Thyroid Hormones on Kidney Function in Patients after Kidney Transplantation. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
105. Halilcevic A, Hodzic E, Mesic E, Trnacevic S. Incidence of Subclinical Hypothyroidism in Renal Transplant Patients. *Materia Socio Medica*. 2015;27(2):108.
106. Hekmat R, Javadi Z, Javan ML i sur. Thyroid Hormone Changes in Early Kidney Transplantation and Its Correlation with Delayed graft Function [Internet]. Vol. 7, Kidney Transplantation 30 *Urology Journal*. 2010. Cited 2024 August 21. Available from:: www.uj.unrc.ir.
107. Rotondi M, Netti GS, Rosati A i sur. Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Feb 30;68(2):220–5.
108. Karakan S, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Pretransplantation Serum FT3 Concentration in Kidney Recipients is Useful to Identify Higher Risk of Graft Failure. *Transplant Proc*. 2011 Mar;43(2):448–50.

Ilustracije

Popis slika:

1. Slika 1. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR (1a) te inicijalne koncentracije T4 i kreatinina (1b) nakon 12 mjeseci praćenja u prvoj (G4) skupini
2. Slika 2. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i eGFR kod uključivanja (2a), nakon šest mjeseci (2b), nakon 12 mjeseci (2c) i nakon 24 mjeseca (2d) u drugoj (G5ND) skupini
3. Slika 3. Povezanost inicijalne koncentracije TSH i kreatinina kod uključivanja (3a), nakon šest mjeseci (3b) i nakon 12 mjeseci (3c) u drugoj (G5ND) skupini
4. Slika 4. Povezanost inicijalne koncentracije T4 i kreatinina (a) i fT4 i kreatinina (b) nakon 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini
5. Slika 5. Korelacija vrijednosti T4 s ostatnom 24h diurezom nakon 12 mjeseci u trećoj (PD) skupini
6. Slika 6. Korelacija inicijalne vrijednosti TSH i eGFR-a šest mjeseci nakon transplantacije bubrega
7. Slika 7. ROC krivulja za predviđanje preživljenja bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine nakon 12 mjeseci
8. Slika 8. a) Grafički prikaz logističke regresije za T4; b) Grafički prikaz logističke regresije za arterijsku hipertenziju
9. Slika 9. Grafički prikaz logističke regresije za CRP, vjerojatnost preživljenja bolesnika šest mjeseci s obzirom na inicijalnu koncentraciju
10. Slika 10. Grafički prikaz logističke regresije za T3, vjerojatnost preživljenja bolesnika šest mjeseci s obzirom na inicijalnu koncentraciju T3
11. Slika 11. Usporedba krivulja preživljenja za svaku skupinu tijekom perioda praćenja

Popis tablica:

1. Tablica 1. Usporedba demografskih podataka svih skupina
2. Tablica 2. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca za prvu (G4) skupinu bolesnika
3. Tablica 3. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u prvoj (G4) skupini bolesnika
4. Tablica 4. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini bolesnika
5. Tablica 5. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u drugoj (G5ND) skupini bolesnika
6. Tablica 6. Usporedba laboratorijskih parametara i hormona štitnjače između prve (G4) i druge (G5ND) skupine
7. Tablica 7. Povezanost inicijalne vrijednosti TSH i hormona štitnjače te bubrežne funkcije kroz period praćenja za prvu (G4) i drugu (G5ND) skupinu
8. Tablica 8. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u trećoj (PD) skupini bolesnika
9. Tablica 9. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u trećoj (PD) skupini
10. Tablica 10. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u četvrtoj (HD) skupini
11. Tablica 11. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u četvrtoj (HD) skupini
12. Tablica 12. Usporedba laboratorijskih parametara i hormona štitnjače između treće (PD) i četvrte (HD) skupine
13. Tablica 13. Prikaz laboratorijskih nalaza na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u petoj (T) skupini
14. Tablica 14. Hormoni štitnjače i nivo protutijela na početku istraživanja te nakon šest, 12 i 24 mjeseca u petoj (T) skupini
15. Tablica 15. Razlika u medijanima koncentracija hormona štitnjače između svih pet skupina neposredno nakon uključenja te nakon šest, 12 i 24 mjeseci
16. Tablica 16. Regresijski model za predviđanje preživljenja bolesnika iz treće (PD) i četvrte (HD) skupine nakon 12 mjeseci

17. Tablica 17. Regresijski model za predviđanje preživljenja ispitanika nakon šest mjeseci

18. Tablica 18. Prosječno vrijeme preživljenja po skupinama

Popis pokrata:

A albuminurija

AITD autoimuna bolest štitnjače (eng. *autoimmune thyroid disease*)

ANCA anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela

anti TPO antitijela protiv tireoidne peroksidaze

antiTg antitijela protiv tireoglobulina

CAC zbroj (eng. *coronary artery calcium*)

CI interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

CRP C reaktivni protein

eGFR stopa procijenjene glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*)

fT3 slobodni trijodtironin (eng. *free*)

fT4 slobodni tiroksin (eng. *free*)

G stupanj kronične bubrežne bolesti

G4 kronična bubrežna bolest četvrtog stupnja

G5ND kronična bubrežna bolest petog stupnja bez dijaliznog liječenja

GB Gravesova bolest

GBM glomerularna bazalna membrana

GN glomerulonefritis

HD hemodijaliza

HDL lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

HLK hipertrofija lijeve klijetke

HLP hiperlipoproteinemija

HRNBF Hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije

HRQoL kvaliteta života vezana za zdravlje (eng. *health-related quality of life*)

HT Hashimotov tireoiditis

IBS ishemijska bolest srca

IQR interkvartilni raspon

ITM indeks tjelesne mase

Kat kategorija

KBB kronična bubrežna bolest

KDIGO eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KVB kardiovaskularne bolesti

KZS kronično zatajivanje srca

LDL lipoprotein male gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

OBB osnovna bubrežna bolest

PD peritonejska dijaliza

PEW proteinsko energetska pothranjenost (eng. *protein-energy wasting*)

PTH paratireoidni hormon

RAAS renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SAD Sjedinjene Američke Države

SD standardna devijacija

SGLT2i inhibitori suprijenosnika natrij glukoze 2 (eng. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*)

T transplantacija

T3 trijodtironin

T4 tiroksin

TBG globulin vezan za tiroksin (eng. *thyroid binding globulin*)

TRH tireotropin-oslobađajući hormon (eng. *tireothropin releasing factor*)

TSH tireotropin

TSI tireostimulirajući imunoglobulin

ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE

Ime i prezime: Ita Jelić Pranjić

Adresa: Murini 7B, 51000 Rijeka, Hrvatska

Mobitel: +385 99 213 7077

E-mail: ita.jelic@gmail.com, ita.jelic.pranjic@uniri.hr

Datum rođenja: 01.05.1983.

RADNO ISKUSTVO

Od: 01.10. 2019. –

Poslodavac: Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: Asistent

Od: 15.07.2019. –

Poslodavac: Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: specijalist nefrolog

Od: 03.10.2011. – 14.07.2019.

Poslodavac: Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: Specijalizant nefrologije

Od: 01.02.2010. – 02.10.2011.

Poslodavac: Centar za hitnu medicinu, Istarski domovi zdravlja, Edoard Pascali 3, 52470 Umag, Hrvatska i Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Krešimirova 52, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: Liječnik u timu hitne medicinske pomoći

OBRAZOVANJE

Od: 2017.-2024.

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska

Studij: Poslijediplomski specijalistički studij Nefrologija

Titula: sveučilišni specijalist (univ.spec.med.)

Od: 2012. –

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, Rijeka, Hrvatska

Studij: Biomedicina

Titula: Student poslijediplomskog doktorskog studija

Od: 2002. – 2008.

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, Rijeka, Hrvatska

Studij: Medicina

Titula: Doktor medicine

VJEŠTINE

Materinji jezik: Hrvatski jezik

Ostali jezici: Engleski jezik

Čitanje: Odlično

Pisanje: Odlično

Govor: Odlično

ČLANSTVO U STRUČNIM/ZNANSTVENIM DRUŠTVIMA:

1. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, član Upravnog odbora
2. Hrvatsko društvo za bubreg, član
3. Hrvatsko društvo za hipertenziju, član
4. Hrvatsko društvo za debljinu, član

5. European Renal Association, član

TEHNIČKE SPOSOBNOSTI

Aktivno korištenje računala, rad u Excelu i Windows okruženju

VOZAČKA DOZVOLA

B kategorija

ZNANSTVENA AKTIVNOST

1. Znanstveni radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u SCIE i CC bibliografskim bazama podataka (8)

1.1. Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:305-310. (Current Contents)

1.2. Lukenda V, Mikolasevic I, Racki S, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Transient elastography: a new noninvasive diagnostic tool for assessment of chronic allograft nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1435-1440. (Current Contents)

1.3. Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Anic K, Jelic I, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:355-362. (Current Contents)

1.4. Mikolasevic I, Stimac D, Racki S, Zaputovic L, Devcic B, Jelic I, Lukenda V, Radic M, Orlic L. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome. *Hemodial Int.* 2015;19:472-481.(Current Contents)

1.5. Orlic L, Mikolasevic I, Jakopcic I, Grskovic T, Jelic Pranjic I, Racki S, Stimac D. Body mass index; short and long-term impact on kidney transplantation. *Int J Clin Pract,* 2015;69: 1357-65. (Current Contents)

1.6. Vuković Brinar I, Laganović M, Zagorec N, Šimunov B, Radić J, Gulin T, Altabas K, Bubić I, Šimundić T, Ivandić E, Jelić Pranjic I, Horvatić I. Real world data of dapagliflozin effect on proteinuria in primary glomerulopathies in Croatia, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement, May 2024. (Current Contents)

1.7. Jelić Pranjić I, Orlić L, Srdoč Nemarnik L, Vrdoljak Margeta T, Šimić J, Bubić I. Thyroid Function Trends in Dialysis: Unveiling Peritoneal and Hemodialysis Disparities. *Semin Dial.* 2024 Nov-Oct;37(6):438-444.

1.8. Jelić Pranjić I, Orlić L, Carević A, Vrdoljak Margeta T, Šimić J, Bubić I. Exploring Thyroid Function after Kidney Transplantation: The Complex Interplay Unacknowledged in Post-Transplant Care. *J. Clin. Med.* 2024. 13, 3559.

2. Radovi objavljeni u časopisima indeksiranom u ostalim relevantnim bazama podataka (Scopus, Medline, EMBASE itd.) (13)

2.1. Jelić I, Lovčić V, Kurtović I, Josipović M, Havranek Ž, Kostić L, Rački S. Istraživanje OPATIJA: promatranje hemodijaliziranih bolesnika i titriranje doze lijeka CERA na koji su bolesnici prebačeni s drugih lijekova koji stimuliraju eritropoezu. *Acta med Croatica.* 2012; 66:157-164.

2.2. Vuksanović-Mikuličić S, Mikolašević I, Jelić I, Bubić I, Sladoje-Martinović B, Rački S. Kliničko značenje liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta med Croatica.* 2012;66:193-202.

2.3. Mikolašević I, Jelić I, Sladoje Martinović B, Orlić L, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S, Mijić M, Rački S. Metaboličke komplikacije u primatelja bubrežnog presatka. *Acta med Croatica.* 2012;66:235-241.

2.4. Devčić B, Jelić I, Rački S. Management of hemodialysis patients using simple informatics program. *Acta med Croatica.* 2014;68:43-48

2.5. Vujičić B, Jelić I, Mikolašević I, Petrić D, Babić V, Rundić A, Poje B, Vidrih S, Devčić B, Rački S. Strukturirana predijalizna edukacija u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):49-54.

2.6. Mikolašević I, Orlić L, Jelić I, Colić M, Murgić E, Anić K, Gudelj M, Devčić B, Bazdulj E, Rubčić I, Rački S. Diferencijalna dijagnoza peritonitisa u bolesnika na peritonejskoj dijalizi - prikaz slučaja. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2): 168-171.

2.7. Orlić L, Sladoje Martinović B, Mikolašević I, Pavletić Peršić M, Bubić I, Jelić I, Rački S. Acute antibody-mediated rejection of the kidney transplant - experience of a single center in Croatia. *Med Glas (Zenica).* 2014;11:138-144.

2.8. Orlić L, Mikolašević I, Pavletić-Peršić M, Jelić I, Rački S. Kidney complications due to hematopoietic stem cell transplantation - a disorder of an increasing incidence?. BJ 2014;12;88-94.

2.9. Jelić Pranjić I, Orlić L, Bubić I, Pavletić Peršić M, Mikolašević I, Sladoje Martinović B, Vuksanović Mikuličić S, Rački S. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a case report. Bantao J. Opatija 2015.

2.10. Mikolašević I, Milić S, Mijandrušić-Sinčić B, Lukenda Žanko V, Jelić Pranjić I, Mavrinac V, Krznarić-Zrnić I, Rački S, Štimac D, Orlić L. Inflammatory bowel disease and kidney – is there a connection? Acta med Croatica. 2016;70 (Supl.):19-25.

2.11. Jelić Pranjić I, Srdoč L, Rubinić I, Bubić I, Devčić B, Rački S. Kronična bubrežna bolest nakon akutnog bubrežnog oštećenja, Acta med. Croatica 2019. vol 73(3), 285-288.

2.12. Jelić Pranjić I, Vrdoljak Margeta T, Orlić L, Sladoje Martinović B, Župan Ž, Rački S. Priprema primatelja i darivatelja za presađivanje bubrega. Med. Flum, 56 (2020), 4; 381-396.

2.13. Orlić L, Jelić Pranjić I. Transplantacija bubrega u starijih. Med. Flum, 56 (2020), 4; 504-512.

3. Poglavlja u knjizi

3.1. Bubić I, Pavletić-Peršić M, Vujičić B, Mikolašević I, Orlić L, Jelić Pranjić I, Markić D, Španjol J, Rački S. Nadomještanje bubrežne funkcije – pogled u budućnost. Transplantacija bubrega u Rijeci. Rijeka. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, 2016. Str. 125-136.

3.2. Rački S, Jelić Pranjić I, Pavletić Peršić M. Kontrastna nefropatija. Kes P i suradnici, Akutno oštećenje bubrega. Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2019. Str. 218-224.

3.3. Rački S, Jelić Pranjić I, Devčić B. Krvožilni pristup za hemodijalizu u bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega. Kes P i suradnici, Akutno oštećenje bubrega. Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2019. Str. 818-835.

3.4. Rački S, Jelić Pranjić I. Etička načela nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega. Kes P i suradnici, Akutno oštećenje bubrega. Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2019. Str. 1063-1072.