

## **Povezanost koncentracije mokraćne kiseline sa tradicionalnim i ne-tradicionalnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi – retrospektivna analiza**

**Ana Radović<sup>1</sup>, \*Neda Milinković<sup>2</sup>, Milan Stošović<sup>3</sup>,  
Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>1,2</sup>**

1 Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Višegradska 26,  
11000 Beograd, Srbija

2 Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

3 Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Neda Milinković, Tel. +381644223685,  
e-mail: nedan@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Literaturni podaci ukazuju da povećana koncentracija mokraćne kiseline (MK) predstavlja značajan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Cilj ove studije bio je da se retrospektivnom analizom ispita povezanost MK sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi. Za 110 bolesnika analizirane su vrednosti osnovnih parametara funkcije bubrega, metabolizma kostiju i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u periodu od 2010. do 2017. godine. Rezultati ukazuju na značajno povećanje koncentracije uree ( $P=0,004$ ), kreatinina ( $P=0,028$ ) i neorganskog fosfata ( $P<0,001$ ), kao i značajne razlike u zavisnosti od pola ( $P=0,013$ ) u kategorijama rizika definisanim na osnovu granične koncentracije MK (cut off  $<350 \mu\text{mol/L}$ ). Nakon kontrolisanja efekta većine parametara, statistički značajne vrednosti koeficijenata korelacije dobijene su za MK i ureu ( $r=0,361$ ;  $P=0,0013$ ), kreatinin ( $r=0,388$ ;  $P=0,0005$ ) i neorganski fosfat ( $r=0,366$ ;  $P=0,0011$ ). Značajni regresioni koeficijenti su dobijeni za MK i muški pol ( $\beta=-0,227$ ,  $P=0,004$ ), godine starosti ( $\beta=-0,298$ ,  $P<0,001$ ), ureu ( $\beta=0,271$ ,  $P=0,005$ ) i neorganski fosfat ( $\beta=0,232$ ,  $P=0,009$ ). Prediktivna vrednost nezavisnih parametara u odnosu na MK je potvrđena za muški pol (OR=3,595; 95% CI: 1,421-9,094;  $P=0,007$ ) i neorganski fosfat (OR=14,842; 95% CI: 2,518-87,472,  $P=0,003$ ). Cox-ovom regresijom proporcionalnih nepoželjnih ishoda dobijen je najznačajniji udruženi efekat indeksa telesne mase i adekvatnosti dijalize na koncentraciju MK u odnosu na dužinu trajanja hemodijalize ( $P<0,0001$ ). Rezultati ove dugoročne studije ukazuju da se MK ne može smatrati nezavisnim faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti, ali da je kod bolesnika na HD, potrebno strateški kontrolisati nivo MK u cilju smanjenja posledičnih komplikacija, morbiditeta i mortaliteta.

**Ključne reči:** mokraćna kiselina, hemodijaliza, kardiovaskularni rizik, studija praćenja

---

## 1. Uvod

Mokraćna kiselina (MK) predstavlja krajnji proizvod metabolizma purina, koji u organizmu čoveka reguliše enzim ksantin-oksidoreduktaza koji prevodi hipoksantin u ksantin i ksantin u MK (1). U fiziološkim koncentracijama MK je prisutna u osnovnom molekulskom obliku, a kada je njena koncentracija u krvi povećana, spontano formira kristale mononatrijumurata. Uzimajući u obzir da se oko 70% ukupne količine MK izlučuje bubregom, kod 50% bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, zbog smanjenog klirensa, nagomilavaju se značajne količine MK (2). Dosadašnji literaturni podaci ukazuju na kontroverznu ulogu MK (3-5). Prema podacima dobijenim iz eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, pretpostavlja se da mokraćna kiselina ima dvostruku, prooksidantnu i antioksidantnu ulogu. U istraživanjima sprovedenim u kulturi ćelija i na animalnim modelima sa eksperimentalno izazvanom hiperurikemijom, pokazano je da je štetno prooksidantno delovanje MK vezano za njene intracelularne efekte. Takođe je pokazano da primena inhibitora transportera organskog anjona koji posreduje u blokadi ulaska MK u ćelije, deluje protektivno i ublažava oksidativni stres (5).

S druge strane, poznato je da MK nosi više od polovine antioksidativnog kapaciteta krvne plazme (6). Prisustvo MK u organizmu je esencijalno u održavanju vaskularnog integriteta i homeostaze u organizmu. Međutim, MK ispoljava svoj antioksidativni efekat samo u hidrofilnoj sredini, što znači da je njen antioksidativni kapacitet vezan isključivo za ekstracelularni prostor. Ova dvostruka uloga MK kao antioksidansa i prooksidansa u zavisnosti od specifičnih faktora i njihove interakcije, delimično objašnjava kontroverze o ulozi MK, ali u potpunosti ne objašnjava taj paradoks (7).

U poslednjih nekoliko decenija, rezultati velikih prospektivnih studija su promovisali ulogu MK kao nezavisnog faktora rizika u nastanku kardiovaskularnih (KV) i bubrežnih bolesti (8-11). Akcenat svih ovih studija je bio na ispitivanju nezavisne udruženosti hiperurikemije i KV poremećaja, kao i ispitivanju njene potencijalne uzročno-posledične uloge. Intenzivno ispitivanje povezanosti hiperurikemije i rizika za KV bolesti u nastanku vaskularnih, srčanih i bubrežnih oštećenja, daje kontroverzne rezultate. Rezultati studija pokazuju da je u opštoj populaciji, gde postoji relativno nizak rizik za KV bolesti, mokraćna kiselina relativno slab prediktor za nastanak KV bolesti. Potpuno suprotno, kod osoba sa visokim rizikom za KV bolesti, kao što su bolesnici u krajnjem stadijumu bolesti bubrega koji su na terapiji hemodijalizom (HD), MK je označena kao značajan, nezavistan faktor rizika za KV bolesti (10). Ovakvi podaci ukazuju na različit efekat hiperurikemije u različitim okolnostima (11). Mada je povišena koncentracija MK u značajnoj korelaciji sa razvojem ateroskleroze, hipertenzije, metaboličkog sindroma i gojaznosti, nije u potpunosti razjašnjen precizan mehanizam kojim MK ostvaruje svoje efekte kao

potencijalni faktor rizika za KV bolesti. Sve ovo ograničava primenu lekova kao što su antihipertenzivi, statini i alopurinol kod bolesnika na HD (12).

Cilj ove studije bila je retrospektivna analiza povezanosti koncentracije MK u serumu bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizom sa tradicionalnim i ne-tradicionalnim faktorima rizika za KV bolesti.

## **2. Materijal i metode**

### **2.1. Analizirana populacija**

Ispitivanjem je obuhvaćeno 110 bolesnika (63 muškarca i 47 žena) sa krajnjim stadijumom bolesti bubrega (KSBB), koji se nalaze na programu hronične HD na Odeljenju hemodijalize Klinike za nefrologiju Kliničkog centra Srbije. Iz ispitivanja su izuzeti bolesnici koji se leče u ovoj ustanovi, ali se dijaliziraju u kućnim uslovima. Prosečna starost je bila 53 godine i svi bolesnici su bili stariji od 18 godina. Bolesnici su se dijalizirali tri puta nedeljno (svaki put 4 do 5 sati). Prosečno trajanje hronične HD je bilo 75 meseci. Svi ispitivani bolesnici se od 2011. godine dijaliziraju na visoko-fluksnim hemodijalizatorima koji daju najbolje performanse u ovoj vrsti supstitucione terapije.

Uzrok KSBB kod bolesnika na HD bio je: hronični glomerulonefritis kod 21% bolesnika (N=23), hipertenzivna nefroskleroza kod 26% bolesnika (N=28), dijabetesna nefropatija kod 12% bolesnika (N=13), policistična bolest bubrega kod 11% bolesnika (N=12), a kod 5% ispitivanih bolesnika (N=5) etiologija hronične bolesti bubrega je povezana sa bubrežnom kalkulozom. Ostali uzroci su bili manje zastupljeni ili nisu postojali jasni podaci o njima. Terapija alopurinolom je primenjivana kod 7% simptomatskih bolesnika (N=8) sa dijagnozom gihtnog (urikemijskog) artritisa. Na terapiji antihipertenzivima bilo je 61% bolesnika (N=67). Terapija statinima je primenjena kod 7% bolesnika (N=8) sa dijabetesom. Bolesnici su bili na kontrolisanom dijetetskom režimu ishrane zbog korekcije prisutne hiperkalijemije, tako da je indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI) kod 63% bolesnika (N=60) bio ispod klinički značajnih kritičnih granica.

Klinički podaci su dobijeni iz baze podataka Odeljenja za hemodijalizu, a biohemijski i demografski parametri su dobijeni iz baze podataka laboratorijskog informacionog sistema (LabOnLine Ver 2 Rel. 2.03, Omnilab, Milan, Italy) Službe za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku, Centra za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Izdvojeni su podaci za period od oktobra 2010. do oktobra 2017. godine.

### **2.2. Laboratorijske metode**

Uzorci krvi su dobijeni venepunkcijom u periodu između 7 i 9 časova ujutru, nakon noćnog gladovanja, pre terapije hemodijalizom. Uzorci venske krvi ispitanika su sakupljeni u standardizovanim vakuum epruvetama (Beckton & Dickinson Vacutainer®

Blood Collection Tubes) na Odeljenu hemodijalize. Nakon venepunkcije, krv je donošena u laboratoriju i nakon vremena potrebnog za koagulaciju (oko 45 minuta), centrifugirana 15 minuta na 3 000 obrtaja/minuti na sobnoj temperaturi da bi se izdvojio serum, nakon čega su biohemijski parametri odmah analizirani.

Ispitivani biohemijski parametri: MK, urea, kreatinin, kalcijum i neorganski fosfat, određivani su na biohemijskom analizatoru Advia® 1800 (Siemens, USA). Koncentracije ispitivanih biohemijskih parametara su određivane rutinskim spektrofotometrijskim metodama, upotrebom komercijalnih reagenasa firme Siemens Healthcare GmbH, Germany. Preciznost metoda za odabrane biohemijske parametre je procenjena na osnovu rezultata određivanja komercijalnih kontrolnih uzoraka, a svi parametri su određivani metodama koje su verifikovane u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije, koji je akreditovao svoje metode određivanja prema standardima ISO 9001, ISO IEC 17025, ISO 15189. U ovom radu smo dodatno analizirali BMI, koji je izračunavan kao količnik težine (kg) i kvadrata visine (m<sup>2</sup>) ispitanika.

Krvni pritisak je meren pre sesije dijalize. Sistolni i dijastolni krvni pritisak su mereni korišćenjem klasičnog aparata - sa pumpicom i stetoskopom (13). Srednji arterijski pritisak (*Mean arterial blood pressure*, MAP) je preračunat kao zbir dijastolnog i 1/3 pulsog pritiska, koji predstavlja razliku sistolnog i dijastolnog pritiska.

Kao jedan od faktora koji je značajan u ispitivanju uticaja koncentracije MK kao faktora rizika za KV kod analiziranih bolesnika, dodatno je ispitivana dužina dijaliznog staža (u mesecima), kao i efikasnost HD izražene kao Kt/V (klirens uree po jedinici vremena u odnosu na dijaliziranu količinu tečnosti).

### **2.3. Statistička analiza**

Od statističkih testova koristili smo Kolmogorov-Smirov test za proveru raspodele podataka i Shapiro-Wilk test za grupe sa brojem podataka manjim od 50. Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ( $\bar{X}$ ), standardna devijacija (SD) i koeficijent varijacije (Kv) za parametre kod kojih raspodela nije statistički značajno odstupala od normalne. Za parametre kod kojih nije dobijena normalna raspodela, podaci su prikazani kao medijana (Me) i interkvartilni opseg prvog i trećeg kvartila skupa podataka (Q1-Q3). Za sve podatke definisan je interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) od 95%. Slaganje između grupa podataka analizirano je neparametarskim Chi-kvadrat testom i parametarskim ANOVA testom, a korelacije su predstavljene Spearman-ovim koeficijentom korelacije. U cilju identifikacije nezavisnih faktora koji utiču na koncentraciju MK u serumu, urađena je postepena binarna linearna regresiona analiza. Za ispitivanje efekata nekoliko promenljivih na koncentraciju MK, u vremenu, koristili smo Cox-ovu regresiju proporcionalnih nepoželjnih ishoda. Kao minimalni uslov za postojanje statističke značajnosti posmatrana je verovatnoća  $P < 0,05$ . Za statističku

analizu i grafički prikaz korišćeni su kompjuterski statistički programi MedCalc® Ver. 12.1.3 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium) i SPSS for Windows 11.5 (Chicago, IL, USA).

### 3. Rezultati

Sumarni prikaz karakteristika ispitivane populacije prikazan je u Tabeli I.

**Tabela I** Sumarni prikaz karakteristika ispitivane populacije (N=110)

**Table I** Summary of the study population's characteristics (N=110)

Promenljiva	$\bar{X} \pm SD$ / geometrijska sredina (95% CI)
Pol (muškarci/žene)	63/47
Starost (godine) *	53 (49-58)
Praćenje (godine) *	6 (5-6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) **	24,1±4,32
Hemodijaliza (meseci) *	75 (61-91)
Kt/V *	1,5 (1,3-1,8)
MAP (mmHg) *	88,3±14,75
MK (μmol/L) **	354±54,0
Urea (mmol/L) *	20,9 (20,1-21,8)
Kreatinin (μmol/L) **	830±199,4
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) *	6 (5-6)
Ukupan kalcijum (mmol/L) **	2,26±0,170
Neorganski fosfat (mmol/L) **	1,60±0,363

Kontinualne promenljive su prikazane kao \*srednja vrednost  $\pm$  1 SD i \*\*geometrijska sredina (95% CI), a kategoričke promenljive su prikazane kao apsolutne frekvence

BMI, indeks telesne mase; eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije prema MDRD formuli; Kt/V, klirens uree u jedinici vremena po količini dijalizirane tečnosti; MAP, srednji arterijski pritisak; MK, mokraćna kiselina;

Primenom Kolmogorov-Smirnov testa utvrđeno je da raspodela nije normalna (ne-Gausova raspodela) za sledeće parametre: dužina praćenja bolesnika, godine starosti, dužina trajanja HD u mesecima, urea, procenjena brzina glomerularne filtracije

prema MDRD formuli (eGFR). Ovi parametri su logaritamski transformisani u kasnijim analizama. Svi ostali ispitivani parametri imaju normalnu raspodelu.

Ispitivana grupa od 110 bolesnika na programu hronične HD, podeljena je u dve kategorije na osnovu serumske koncentracije MK, a kao cut-off vrednost je uzeta koncentracija od 350  $\mu\text{mol/L}$ , koja predstavlja vrednost medijane u ispitivanoj grupi. U ispitivanoj populaciji, 55 osoba imalo je MK  $<350 \mu\text{mol/L}$  i u toj grupi je bilo 25 muškaraca i 30 žena. Vrednosti MK  $>350 \mu\text{mol/L}$  nađene su kod 55 bolesnika, 38 muškaraca i 17 žena. Karakteristike ispitivane grupe učesnika u okviru dve kategorije MK prikazane su u Tabeli II. Analiza razlike između ispitivanih parametara za različite kategorije koncentracije MK urađena je za kontinualne promenljive analizom varijanse (ANOVA) za jedan kriterijum klasifikacije, a za kategoričke parametre Chi-kvadrat testom. Rezultati ANOVA testa su pokazali da postoji značajna razlika koncentracije uree ( $P=0,004$ ), kreatinina ( $P=0,028$ ) i neorganskog fosfata ( $P<0,001$ ), dok je Chi-kvadrat test pokazao značajne razlike u zastupljenosti različitih polova ( $P=0,013$ ) u kategorijama rizika definisanim na osnovu koncentracije MK (Tabela II).

Značajne vrednosti Spearmanovih koeficijenata korelacije nađeni su između koncentracije MK i muškog pola ( $r=-0,233$ ;  $P=0,014$ ), godina starosti ( $r=-0,331$ ;  $P<0,001$ ), Kt/V ( $r=-0,198$ ,  $P<0,01$ ), uree ( $r=0,355$ ;  $P<0,001$ ), kreatinina ( $r=0,272$ ;  $P=0,004$ ) i neorganskog fosfata ( $r=0,441$ ;  $P<0,001$ ). Statistički značajna korelacija je nađena između pojave akutnog koronarnog sindroma i starosti bolesnika ( $r=0,238$ ;  $P=0,012$ ), kreatinina ( $r=-0,222$ ;  $P=0,020$ ), eGFR ( $r=0,192$ ;  $P=0,044$ ) i statina ( $r=0,268$ ;  $P=0,005$ ). Rezultati Spearmanove korelacione analize su pokazali statistički značajnu korelaciju između sekundarnog dijabetesa i statina ( $r=0,191$ ;  $P=0,045$ ). Međutim, posle kontrolisanja uticaja za godine starosti, pol, BMI, eGFR, trajanje HD u mesecima, trajanje sesije HD u satima, terapiju antihipertenzivima, alopurinolom i statinima, statistički značajne vrednosti koeficijenata korelacije su ostale između koncentracije MK i uree ( $r=0,361$ ;  $P=0,0013$ ), kreatinina ( $r=0,388$ ;  $P=0,0005$ ) i neorganskog fosfata ( $r=0,366$ ;  $P=0,0011$ ).

**Tabela II** Karakteristike ispitivanih pacijenata prema kategorijama rizika na osnovu koncentracije mokraćne kiseline

**Table II** Characteristics of the analyzed patients according to the risk categories regarding the uric acid concentrations

	Mokraćna kiselina		p <sup>a</sup>
	<350 µmol/L N=55	>350 µmol/L N=55	
Praćenje (godine) <sup>c, b</sup>	5,3 (4,6-6,1)	5,6 (5,0-6,4)	0,523
Starost (godine) <sup>c, b</sup>	53,9 (45,7-63,5)	52,2 (50,4-57,3)	0,716
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	24,2 ± 4,88	24,0 ± 3,79	0,841
Hemodijaliza (meseci) <sup>c, b</sup>	77,8 (59,2-102,4)	71,5 (52,4-97,4)	0,679
Kt/V <sup>d</sup>	1,58 ± 0,31	1,52 ± 0,32	0,345
MAP (mmHg) <sup>d</sup>	87,4 ± 13,2	87,9 ± 13,1	0,946
Urea (mmol/L) <sup>c, b</sup>	19,7 (18,6-20,8)	22,2 (20,9-23,6)	0,004
Kreatinin (µmol/L) <sup>d</sup>	788 ± 159,8	872 ± 226,3	0,028
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>c, b</sup>	6 (5-6)	6 (5-6)	0,864
Ukupan kalcijum (mmol/L) <sup>d</sup>	2,27 ± 0,156	2,25 ± 0,184	0,526
Neorganski fosfat (mmol/L) <sup>d</sup>	1,45 ± 0,310	1,75 ± 0,353	< 0,001
Hipertenzija (ne/da)	25/30	27/28	0,704
DM (ne/da)	53/2	49/6	0,144
AKS (ne/da)	45/10	48/7	0,431
HM (ne/da)	46/9	44/11	0,623
Antihipertenzivi (ne/da)	23/32	20/35	0,559
Alopurinol (ne/da)	52/3	50/5	0,465
Statini (ne/da)	53/2	49/6	0,144
Pol (muški/ženski)	25/30	38/17	0,013
Osnovne bubrežne bolesti:			
1. Hipertenzivna nefroskleroza	13	15	
2. Dijabetesna nefropatija	7	6	
3. Hronični GN	11	12	0,787
4. Policistična bolest bubrega	5	7	
5. Bubrežna kalkuloza	4	1	

<sup>a</sup>ANOVA za jedan kriterijum klasifikacije između dve grupe definisane na osnovu nivoa mokraćne kiseline za kontinualne promenljive i Chi-kvadrat test za proporcije (procenete)

<sup>b</sup>Statistički testovi sa logaritamski transformisanim vrednostima

<sup>c</sup>Geometrijska sredina i 95% interval pouzdanosti (CI)

<sup>d</sup>Aritmetička sredina ± Sd

BMI, indeks telesne mase; eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije prema MDRD formuli; GN, glomerulonefritis; Kt/V, klirens uree po jedinici vremena u odnosu na dijaliziranu količinu tečnosti; MAP, srednji arterijski pritisak; MK, mokraćna kiselina; DM, dijabetes mellitus; AKS, akutni koronarni sindrom; HM, hronična miokardiopatija; HD, hemodijaliza.

U cilju identifikacije nezavisnih determinanti koncentracije MK u serumu, urađena je postepena binarna linearna regresiona analiza. Rezultati analize su prikazani u Tabeli III. Korišćena je postepena metoda da bi se izbegli problemi sa multikolinearnošću, s obzirom da postoji snažna korelacija između pojedinih parametara. Koeficijent determinacije,  $R^2$ , koji govori o procentu varijacija zavisne promenljive i koji je objašnjen regresionim modelom, iznosio je 0,478. Korigovani  $R^2$ , koji predstavlja koeficijent determinacije usklađen sa brojem nezavisnih promenljivih uključenih u model, iznosio je 0,448. Samo za parametre: muški pol ( $\beta=-0,227$ ,  $P=0,004$ ), godine starosti ( $\beta=-0,298$ ,  $P<0,001$ ), urea ( $\beta=0,271$ ,  $P=0,005$ ) i neorganski fosfat ( $\beta=0,232$ ,  $P=0,009$ ), dobijene su statistički značajne vrednosti regresionog koeficijenta ( $\beta$ ). Znači da posmatrane promenljive značajno doprinose, odnosno određuju vrednost zavisne promenljive, u ovom slučaju MK. Od ispitivanih parametara, nezavisna korelacija sa koncentracijom MK u serumu ostaje za muški pol, godine starosti, ureu i neorganski fosfat (Tabela III).

**Tabela III** Postepena binarna regresiona analiza nezavisne povezanosti mokraćne kiseline sa ispitivanim parametrima

**Table III** Gradual binary regression analysis of the independent association of uric acid with the analyzed parameters

	Mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	$R^2 = 0,478$	
	korigovan $R^2 = 0,448$	
	$\beta$	$P^*$
Pol (muški)	-0,227	0,004*
Starost (godine)	-0,298	< 0,001*
Urea (mmol/L)	0,271	0,005*
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,004	0,966
Ukupni kalcijum (mmol/L)	-0,094	0,282
Neorganski fosfat (mmol/L)	0,232	0,009*

\* $P < 0,05$  – statistički značajan prediktor

<sup>a</sup>Statistički testovi sa log-10 transformisanim vrednostima

$R^2$  - koeficijent determinacije koji ukazuje na procenat varijacija zavisne promenljive

**korigovani  $R^2$**  – koeficijent determinacije usklađen sa brojem nezavisnih promenljivih uključenih u model

$\beta$  - regresioni koeficijent



U ciju utvrđivanja jačine i prediktivnog potencijala parametara koji su ostali u nezavisnoj korelaciji sa koncentracijom MK u serumu (muški pol, godine starosti, urea, neorganski fosfat), urađena je binarna logistička regresiona analiza prediktivnog potencijala pomenutih parametara u pogledu koncentracije MK. U Tabeli IV prikazan je Odds ratio (OR) koji predstavlja odnos šansi za prisustvo viših koncentracija nezavisnih prediktora u grupi sa visokom serumskom koncentracijom MK (>350  $\mu\text{mol/L}$ ) u poređenju sa grupom sa nižom serumskom koncentracijom MK (<350  $\mu\text{mol/L}$ ). Prediktivna vrednost dobijenog modela je potvrđena logističkom regresijom za muški pol ( $P=0,007$ ) i neorganski fosfat ( $P=0,003$ ) koji su zadržali statističku značajnost.

**Tabela IV** Binarna logistička regresiona analiza prediktivnog potencijala izdvojenih parametara prema koncentraciji mokraćne kiseline

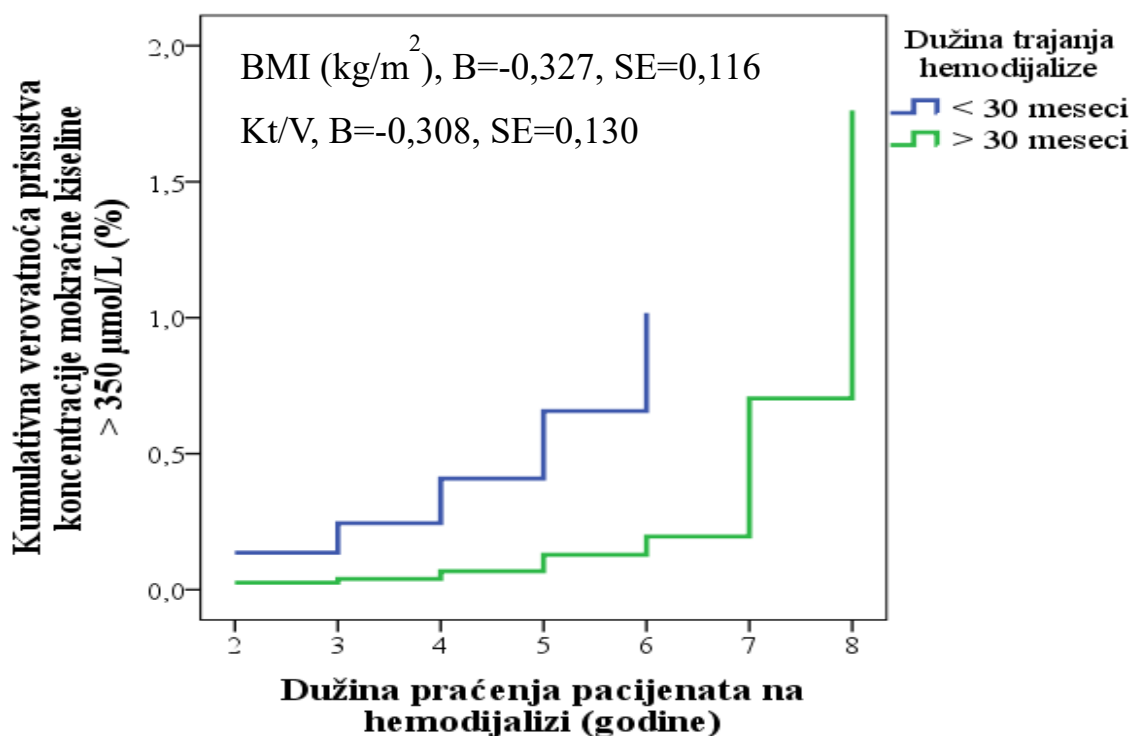
**Table IV** Binary logistic regression analysis of the predictive potential of the selected parameters according to the uric acid concentration

	Mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	OR (95% CI)	P*
Pol (muški)	3,595 (1,421-9,094)	0,007*
Starost (godine)	0,983 (0,951-1,016)	0,315
Urea (mmol/L)	1,075 (0,954-1,211)	0,234
Neorganski fosfat (mmol/L)	14,842 (2,518-87,472)	0,003*

\* $P < 0,05$  – statistički značajna vrednost OR

OR (95% CI) odds ratio, 95% interval pouzdanosti

Cox-ovom regresijom proporcionalnih nepoželjnih ishoda ispitivali smo efekat svih analiziranih promenljivih u periodu praćenja bolesnika na HD na koncentracije MK <350  $\mu\text{mol/L}$  i >350  $\mu\text{mol/L}$ , koristeći Wald-ov test provere značajnosti koeficijenata prediktivnih parametara.



of 8 years; effect of body mass index (BMI) and hemodialysis adequacy (Kt/V) on uric acid concentration in relation to the duration of hemodialysis

Najznačajnija razlika u koncentraciji MK, u periodu od osam godina praćenja, nađena je u odnosu na dužinu trajanja HD u mesecima (cut of 30 meseci) (Slika 1). Ispitivan je i udruženi efekat ostalih određivanih parametara, tj. u kojoj meri oni dovode do promene koncentracije MK sa dužinom trajanja dijalize, i najznačajniji uticaj dobijen je za kombinaciju parametara BMI i Kt/V prema izračunatim statističkim podacima redom:  $HR=0,721$ , 95% CI: 0,574-0,906,  $P=0,005$ ;  $HR=0,735$ , 95% CI: 0,570-0,948,  $P=0,018$ , gde je HR nepoželjni ishod, tj. koncentracija MK  $>350 \mu\text{mol/L}$  (*hazard ratio*, HR).

#### 4. Diskusija

U naučnoj literaturi postoji veliki broj epidemioloških studija koje su ispitivale dijagnostičke karakteristike MK kao faktora rizika za KV bolesti kod bolesnika na HD (14). Međutim, ne postoji jasno slaganje u objavljenim rezultatima.

Prema rezultatima naše studije, MK se ne bi mogla razmatrati kao nezavistan faktor rizika za nastanak i razvoj KV komplikacija kod bolesnika na HD, jer nije pronađena statistički značajna korelacija između koncentracije MK i pojave analiziranih KV komplikacija koje su široko rasprostranjene u analiziranoj populaciji: nefroangioskleroza (58 bolesnika), akutni koronarni sindrom (17 bolesnika) i hronična ishemijska miokardiopatija (20 bolesnika). Mada ispitivani bolesnici na HD imaju

očekivano visoke vrednosti MK u krvi, teško je utvrditi da li su te vrednosti samo posledica gubitka funkcije bubrega koja je supstituisana programom HD, ili imaju i ulogu u nastanku hronične bubrežne insuficijencije i razvoju KV bolesti s obzirom na dominantan klirens MK na nivou bubrega. Procena KV rizika kod bolesnika na HD je otežana zbog neuspeha opšte prihvaćenih faktora rizika da u potpunosti obuhvate povišen rizik od KV bolesti (povratni epidemiološki efekat) i prisustva komplikacija koji su specifično povezani sa bubrežnom insuficijencijom. Prema preporuci Grupe za skrining srčanog udara, prevenciju i edukaciju (*Screening for Heart Attack Prevention and Education*, SHAPE), neophodna je implementacija novih dijagnostičkih postupaka koji podrazumevaju primenu neinvazivnih „imidžing“ tehnika i određivanje specifičnih biomarkera koji treba da poboljšaju procenu KV rizika u ovoj populaciji, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika (15).

U većini do sada objavljenih studija pokazana je povezanost hiperurikemije sa muškim polom, starosnom dobi, nivoom bubrežne funkcije, arterijskom tenzijom i metaboličkim poremećajima (abdominalnom gojaznošću, rezistencijom na insulin, DM tip-2) (9-11). Akcenat svih ovih studija je bio na ispitivanju nezavisne povezanosti hiperurikemije i KV poremećaja, kao i ispitivanje njene potencijalne uzročno-posledične uloge u nastanku ovih bolesti. Postoje podaci koji pokazuju da sniženje koncentracije MK u krvi primenom farmakološke terapije, može imati pozitivne efekte u regulaciji krvnog pritiska, što ide u prilog potencijalne uloge hiperurikemije u nastanku KV morbiditeta (14). Međutim, nakon predstavljanja rezultata Framingham Heart studije iz 2003. godine, Američko udruženje za KV bolesti (*American Heart Association*, AHA) objavilo je da MK ne predstavlja nezavisni faktor rizika za koronarne sindrome jer nije nezavisna od hipertenzije (16). Rezultati naše studije su u slaganju sa ovom konstatacijom. Ispitivanjem analiziranih podataka nije pronađena statistički značajna korelacija između koncentracije MK i pojave KV komplikacija. Međutim, dobijeni su statistički značajni udruženi efekti BMI i Kt/V sa dužinom trajanja sesije HD na koncentracije MK, u periodu praćenja ispitivanih bolesnika. Nivoi BMI i Kt/V ispod graničnih vrednosti imaju „zaštitni“ efekat na koncentraciju MK, tj. kontrolisane vrednosti ovih ispitivanih prediktora smanjuju za oko 30% nepoželjan ishod povećanih koncentracija MK (Slika 1). Suprotno, Nemati i sar. sugerišu da je efikasnost kontrolisanja koncentracije MK nezavisna od povećane adekvatnosti ili trajanja dijalize, tj. da je neophodno promeniti ishranu, stil života i primeniti odgovarajuću terapiju za korigovanje hiperurikemije (17).

S druge strane, u našoj studiji statistički značajna regresija dobijena je između koncentracije MK i parametara muški pol, godine starosti, urea i neorganski fosfat. Ovi parametri imaju snažan prediktivan potencijal za koncentraciju MK. Studija Tao i sar. ukazuje da je hiperurikemija specifično udružena sa KV faktorima rizika kod žena (18). Stubnova i sar. sugerišu da terapijski cilj delovanja na hiperurikemiju treba da bude selektivan u odnosu na pol bolesnika (19). Jedan broj studija ukazuje na bolji stepen preživljavanja kod žena, usled protektivnog delovanja, ali ne treba zanemariti potpuno

oslabljenu funkciju bubrega kod bolesnika na HD. Takođe, prisustvo menopauze kod žena se povezuje sa postmenopauzalnim porastom MK koje nastaje usled izmenjenog efekta estrogena na reapsorpciju MK na nivou bubrežnih tubula. Buduće studije bi trebalo da razjasne mehanizam zbog kojeg postoji razlika u efektu MK kao KV faktora rizika u odnosu na pol i u odnosu na specifično stanje bolesnika.

Uzimajući u obzir specifičnosti ispitivane populacije u ovoj studiji, kod koje se programom hemodijalize održava ravnoteža između kalcijuma i neorganskog fosfata, i pored statistički značajnog prediktivnog potencijala neorganskog fosfata za visoke nivoe MK, dobijeni 95% CI je bio neočekivano širok. Literaturni podaci najčešće navode kao uzrok jako širokog 95% CI za OR, mali broj podataka u analiziranoj grupi, kao i udruženost sa visokom OR vrednosti u logističkoj regresiji (20, 21). Visoka OR vrednost dobijena u našoj studiji, može ukazati na širok 95% CI za analizirane koncentracije neorganskog fosfata. Takođe, uzrok može biti preklapanje vrednosti neorganskog fosfata između grupa koje su podeljene na osnovu koncentracije mokraćne kiseline. Međutim, statistički značajan ( $P = 0,003$ ) rezultat širokog 95% CI za OR u našoj studiji bi mogao da ukaže na nedovoljnu pouzdanost u pogledu efekta koncentracije neorganskog fosfata na vrednosti MK veće od  $350 \mu\text{mol/L}$ , odnosno da se ipak sa sigurnošću ne bi moglo tvrditi da li je efekat koncentracije neorganskog fosfata na povećanje koncentracije  $\text{MK} > 350 \mu\text{mol/L}$  mali ili veliki, s obzirom da je dobijena statistička, ali nije potvrđena i klinička značajnost.

Ograničenje ove studije leži u činjenici da su nakon podele bolesnika na osnovu koncentracije MK, grupe sadržale relativno mali broj ispitanika. Takođe, u dizajnu studije se nije pretpostavio efekat ograničenog broja uzoraka analizirane specifične populacije, na statistički dobijene prediktivne vrednosti ispitivanih parametara. Ova studija je bila retrospektivna studija sa ograničenim brojem analiziranih parametara, s obzirom da su u statističku obradu uzeti samo parametri koji su određivani za svakog bolesnika, tako da nisu obrađeni svi opšti i specifični faktori rizika. Zbog toga su izostavljeni podaci o parametrima lipidnog statusa, inflamacije, albuminu i iPTH. Dodatno, period praćenja bolesnika je bio ograničen na sedam godina, tako da su potrebne buduće dugoročne studije koje bi pratile veći broj parametara, kako bi se konačno mogao izvesti zaključak o povezanosti koncentracije MK sa rizikom za KV bolesti bolesnika na hemodijalizi.

#### **4.1. Zaključak**

Na osnovu prikazanih rezultata naše studije, može se zaključiti da MK nema ulogu nezavisnog faktora rizika za KV komplikacije kod bolesnika na HD. Ova retrospektivna studija praćenja ukazuje da na koncentracije MK značajno utiču indeks telesne mase i adekvatnost dijalize, udruženo sa dužinom trajanja programa HD. Takođe, muški pol i neorganski fosfat bolesnika na HD imaju snažan prediktivan potencijal za koncentraciju MK. Ovo navodi na zaključak da je pri ispitivanju nivoa MK, neophodno uzeti u obzir uticaj pola, starosti, trajanja dijalize i drugih KV faktora

rizika u cilju smanjenja KV komplikacija kod ove specifične populacije bolesnika. Buduće studije bi trebalo da istražuju efekat specifičnih lekova na nivoe MK kod bolesnika na programu HD, u smislu terapijske selektivnosti u odnosu na pol, starost bolesnika, dužinu dijaliznog staža i adekvatnosti dijalize, a sve u cilju prevencije KV komplikacija i adekvatnog individualnog lečenja bolesnika sa terminalnom slabosti bubrega.

## 5. Zahvalnica

Ova studija je finansijski podržana sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat broj 175036).

## 6. Literatura

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14.
2. Toida T, Sato Y, Komatsu H, Kitamura K, Fujimoto S. Pre- and postdialysis uric acid difference and risk of long-term all-cause and cardiovascular mortalities in Japanese hemodialysis patients; Miyazaki dialysis cohort study. *Blood Purif* 2019;47(suppl 2):1-6.
3. Bobulescu IA, Moe OW: Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19: 358-71.
4. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS: Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 362-70.
5. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:409-14.
6. Maria Lorenza Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Painsi A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *European Cardiology Review* 2016;11:54-9.
7. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids* 2008;27:608-19.
8. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum acid uric and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;13:7-13.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000;36:1072-8.
10. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and Eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J* 2011;32:218-25.
11. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65:1041-9.

12. Munar M, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:1487-96.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111: 697-716.
14. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20:18.
15. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Shah PK, SHAPE Task Force: The First SHAPE(Screening for Heart Attack Prevention and Education) Guideline. *Crit Pathw Cardiol* 2006;5:187.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050.
17. Nemati E, Khosravi A, Einollahi B, Meshkati M, Taghipour M, Abbaszadeh S. The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. *J Renal Inj Prev*. 2017; 6: 142-7.
18. Tao M, Pi X, Ma X, Shi Y, Zhang Y, Gu H, Chi Y, Zhuang S, Liu N. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multicentre and cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e025453.
19. Stubnova V, Os I, Hoiegggen A, Solbu MD, Grundtvig M, Westheim AS, Atar D, Waldum-Grevbo B. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:4.
20. Devika S, Jeyaseelan L, Sebastian G. Analysis of sparse data in logistic regression in medical research: A newer approach. *J Postgrad Med*. 2016;62(1):26-31.
21. Sze Hyeu T, Say Beng T. The Correct Interpretation of Confidence Intervals. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2010;19(3):276-278.
22. Hur I, Choi SJ, Kalantar-Zadeh K. Serum uric acid and mortality risk among maintenance hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36:302-4.

# The relationship between uric acid concentration and cardiovascular risk: retrospective analysis of patients on hemodialysis

Ana Radović<sup>1</sup>, \*Neda Milinković<sup>2</sup>, Milan Stošović<sup>3</sup>,  
Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Višegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia.

<sup>2</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, 11221 Belgrade, Serbia.

<sup>3</sup> Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia.

\* Corresponding author: Neda Milinković, Tel. +381644223685,  
e-mail: nedan@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

Literature data indicate that increased uric acid (UA) levels are an important risk factor for cardiovascular disease. The aim of this study was to examine the association of UA with cardiovascular risk factors in patients with hemodialysis using retrospective analysis. In 110 patients, we studied the values of basic renal function parameters, bone metabolism and cardiovascular risk factors in the period from 2010 to 2017. The results indicate a significant increase in urea ( $P=0.004$ ), creatinine ( $P=0.028$ ) and inorganic phosphate ( $P=0.001$ ), as well as significant differences in gender ( $P=0.013$ ), in risk categories defined on the basis of the UA decision limit (cut off  $<350 \mu\text{mol/L}$ ). After controlling the effects of most parameters, statistically significant correlation coefficients were obtained for UA and urea ( $r=0.361$ ;  $P=0.0013$ ), creatinine ( $r=0.388$ ;  $P=0.0005$ ) and inorganic phosphate ( $r=0.366$ ;  $P=0.0011$ ). Significant regression coefficients were obtained for UA and male gender ( $\beta=-0.227$ ,  $P=0.004$ ), age ( $\beta=-0.298$ ,  $P<0.001$ ), urea ( $\beta=0.271$ ,  $P=0.005$ ) and inorganic phosphate ( $\beta=0.232$ ,  $P=0.009$ ). The predictive value of independent parameters in relation to UA was confirmed for male gender (OR=3.595; 95% CI: 1.421-9.094;  $P=0.007$ ) and inorganic phosphate (OR=14.842; 2.518-87.472,  $P=0.003$ ). By Cox regression analysis of proportional hazard ratio, we obtained the most significant combined effect of the body mass index, dialysis and diastolic pressure on UA concentration in relation to the duration of hemodialysis ( $P < 0.0001$ ). The results of this long-term study suggest that UA can not be considered an independent cardiovascular risk factor, but that HD patients need to strategically control the level of MK in order to reduce the resulting complications, morbidity and mortality.

**Key words:** uric acid, hemodialysis, cardiovascular risk, monitoring study

---