



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**др Милица Петровић**

**Анализа фактора ризика за развој атеросклерозе код болесника који  
болују од хроничне болести бубрега**

докторска дисертација

**Крагујевац, 2016**



# Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Хронична болест бубрега - фактор ризика од развоја кардиоваскуларних болести.....	4
1.2. Традиционални фактори ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних болести .....	4
1.2.1. Хипертензија.....	4
1.2.2. Шећерна болест .....	5
1.2.3. Хиперлипидемија .....	8
1.2.4. Хиперурикемија .....	9
1.2.5. Гојазност .....	10
1.2.6. Пушење цигарета .....	12
1.3. Нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника са хроничном болести бубрега .....	12
1.3.1. Анемија .....	13
1.3.2. Кардио-ренални анемија синдром: етиопатогенеза, клинички значај и лечење .....	15
1.3.3. Оксидативни стрес .....	16
1.3.4. Хиперхомоцистеинемија .....	17
1.3.5. Асиметрични диметиларгинин .....	18
1.3.6. Микроинфламација .....	19
1.3.7. Секундарни хиперпаратиреоидизам: етиопатогенеза.....	20
1.4. Дебљина интима-медија комплекса (ИМК) на каротидним артеријама и доплерсонографија у дијагностици атеросклерозе .....	26
1.5. Кардиоваскуларне болести у хроничној болести бубрега.....	27
1.5.1. Дијастолна дисфункција леве коморе у хроничној болести бубрега .....	28
1.5.2. Тестови за процену функције леве коморе миокарда .....	30
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	32
2.1. ХИПОТЕЗЕ.....	32
2.2. ЦИЉЕВИ .....	33
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....	34
3.1. Подаци о испитаницима .....	34
3.2. Биохемијске анализе.....	36
3.2.1. Крвна слика.....	36
3.2.2. Биохемијски параметри крви. ....	37
3.2.3. Фактори упале .....	39

3.2.4. Проинфламаторни цитокини и хомоцистеин .....	40
3.2.5. Фактор оксидативног стреса .....	41
3.2.6. Тестови за проверу функције леве коморе миокарда .....	41
3.2.7. Анализе урина .....	42
3.3. Кардиоваскуларни параметри .....	42
3.3.1. Хипертензија.....	42
3.3.2. Доплер крвних судова каротидних артерија.....	43
3.3.3. Ехокардиографски преглед .....	44
3.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА .....	45
4. РЕЗУЛТАТИ.....	47
4.1. Опште карактеристике испитиваних група и резултати тестирања - базалне вредности..	47
4.2. Дескриптивни подаци и клиничке карактеристике испитаника у зависности од стадијума хроничне болести бубрега.....	49
4.3. Биохуморални параметри крви и урина код болесника са ХББ.....	54
4.4. Доплерсонографски параметри атеросклерозе на каротидним артеријама (ИМК и плак) и фактори прогресије у ХББ.....	63
4.5. Повезаност плака са стадијумом ХББ и најчешћих фактора ризика за прогресију ХББ.....	77
4.6. Ехокардиографски параметри леве коморе и фактори прогресије у ХББ .....	80
4.7. Утицај интима-медија комплекса на функцију и морфологију леве коморе срца код болесника који болују од хроничне болести бубрега .....	87
5. ДИСКУСИЈА.....	90
5.1. Биохуморални параметри крви и урина код болесника са ХББ.....	96
5.2. Доплерсонографски параметри атеросклерозе на каротидним артеријама (ИМК, плак) и фактори прогресије у ХББ.....	99
5.3. Повезаност плака са стадијумом ХББ и најчешћих фактора ризика прогресије ХББ .....	104
5.4. Ехокардиографски параметри леве коморе и фактори прогресије у ХББ .....	105
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	109
7. ЛИТЕРАТУРА.....	112

## 1. УВОД

Хронична болест бубрега је велики здравствени проблем у целом свету. Она се дефинише као оштећење грађе и /или функције бубрега, које траје најмање три месеца ( $\geq 3$  месеца) (1, 2). На хроничну болест бубрега указује јачина гломерулске филтрације  $JGF < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  у периоду дужем од три месеца (1, 2). То је стање које карактерише неповратно оштећење ткива бубрега, које постепено доводи до поремећаја његових екскреторних, метаболичких и ендокриних функција (1). Хронична болест бубрега је прогресивна, а са опадањем функције бубрега јављају се бројне компликације, од којих највећи значај имају кардиоваскуларне болести (1). Да би се спречио настанак хроничне болести бубрега, веома је важно да се правовремено открију фактори ризика за њен развој, прогресију и настанак компликација (1).

Значајни показатељи оштећења бубрега су микроалбуминурија, протеинурија и патолошки седимент мокраће (1, 2). Микроалбуминурија се дефинише као количина албумина у мокраћи од 30-300  $mg/24h$ . Излучивање албумина мокраћом у количини  $> 30 \text{ mg/24h}$  је повезано са повећаним ризиком од прогресије и развоја компликација хроничне болести бубрега (токсично дејство лекова, повећан ризик од кардиоваскуларних болести, инфекције, когнитивни поремећај, метаболичке и ендокрине компликације) (2). Протеинурија се дефинише као излучивање протеина мокраћом у количини  $\geq 300 \text{ mg/24h}$  (1, 2). Значајна протеинурија се дефинише као излучивање протеина мокраћом у количини  $> 1,0 \text{ g/24h}$  (1, 2). Протеинурија нефротског ранга се дефинише као степен излучивања протеина мокраћом  $\geq 3500 \text{ mg/24h}$  (1, 2).

Хроничне болести бубрега су на основу  $JGF \text{ ml/min/1,73m}^2$  подељене у пет стадијума (Табела 1).

**Табела 1. Класификација хроничне болести бубрега**

Стадијум	Опис	$JGF \text{ ml/min/1,73m}^2$
1.	Оштећење бубрега са нормалном или $\uparrow JGF$	$\geq 90$
2.	Оштећење бубрега са благим смањењем $JGF$	60 - 89
3.	Оштећење бубрега са умереним смањењем $JGF$	30-59
4.	Тешко смањење $JGF$	15 - 29
5.	Терминална слабост бубрега	< 15 (или дијализа)

$JGF$  - јачина гломерулске филтрације.

У циљу раног откривања хроничне болести бубрега неопходно је познавање фактора за повећан ризик од развоја хроничне болести бубрега. Повећан ризик од развоја хроничне болести бубрега имају особе са артеријском хипертензијом, дијабетес мелитусом, системским болестима, кардиоваскуларним болестима, старије од 60 година, анамнезом о претходним болестима бубрега и мокраћних путева, позитивном породичном анамнезом о болестима бубрега, изложене одређеним лековима и радио контрастним средствима (3, 4).

За рано откривање болести бубрега неопходно је користити благовремено следеће методе: мерење артеријског крвног притиска, одређивање албуминурије и протеинурије, преглед седимента мокраће, одређивање клиренса ендогеног креатинина и преглед бубрега и мокраћних путева ултразвуком и другим методама визуализације (3, 4). Од највећег значаја за рано откривање хроничне болести бубрега јесте одређивање микроалбуминурије и концентрација креатинина у серуму. Бубрежна функција ( $JGF$ ) се израчунава уз помоћ одговарајућих формула, на основу концентрације креатинина у серуму. У оквиру скрининга користе се формуле за израчунавање клиренса креатинина. Најчешће се користи формула *Cockcroft* и *Gault*-а. Последњих година користи се *MDRD* формула (*Modification of Diet in Renal Disease*) (2):

***Cockcroft - Gault* једначина:**

$$JGF \text{ (ml/min)} = \{ [(140 - \text{старост}) \times \text{телесна маса} \times 1,228] / SCr \} \times 0,85 \text{ за жене.}$$

Клиренс креатинина израчунат према формули ***Cockcroft-Gault*-а** треба кориговати према површини тела ( $1,73/m^2$ ).

**Скраћена MDRD једначина:**

$$JGF \text{ ml/min/1,73 m}^2 = 186 \times (SCr/88,4)^{-1,154} \times (\text{старост})^{-0,03} \times 0,742 \text{ за жене.}$$

*SCr* = концентрација серумског креатинина у серуму у  $\mu\text{mol/l}$ . Старост се изражава у годинама, а телесна маса у *kg*.

Хронична болест бубрега има тенденцију погоршања током времена, а њени главни исходи су: прогресивни губитак функције бубрега и развој завршног стадијума хроничне болести бубрега, развој компликација хроничне болести бубрега, од којих највећи значај имају кардиоваскуларне болести (2).

Прогресија хроничне болести бубрега се дефинише као смањење  $JGF \geq 25\%$  у односу на почетну вредност за сваки стадијум хроничне болести бубрега. Брза прогресија се дефинише као смањење  $JGF$  за  $\geq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  годишње ( $\geq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  за шест месеци уколико је почетни ниво  $JGF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (2).

Степен прогресије хроничне болести бубрега зависи од примарне болести бубрега и од присутних фактора ризика за опадање јачине гломерулске филтрације (хипертензија, протеинурија, хиперлипидемија). Са смањењем броја функционалних нефрона долази до компензаторне хипертрофије и хиперфилтрације преосталих нефрона, а то доприноси развоју протеинурије, која даље доводи до оштећења тубула, запаљења и ожиљавања интерстицијума бубрега, нефросклерозе и даљег пропадања нефрона (2).

Хроничну болест бубрега прате бројне компликације, а најзначајније су: артеријска хипертензија, анемија, малнутриција, поремећај минерала и коштаног ткива, неуропатија, смањен квалитет живота и кардиоваскуларне компликације (1).

Лечење хроничне болести бубрега зависи од стадијума хроничне болести бубрега. Примарна превенција за развој хроничне болести бубрега код болесника са повећаним ризиком укључује стратегију за оптималну контролу фактора ризика. Секундарна превенција код болесника код којих се дијагностикује хронична болест бубрега има за циљ да спречи прогресију и развој компликација хроничне болести бубрега. Секундарна превенција укључује оптималну контролу фактора ризика за прогресију хроничне болести бубрега, од којих највећи значај имају оптимална контрола крвног притиска, протеинурије (блокада *RAAS*-а) и метаболичких параметара (глукоза, мокраћна киселина, метаболичка ацидоза, дислипидемија) (1).

Код болесника са четвртим стадијумом хроничне болести бубрега ( $JGF = 15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), у складу са медицинским индикацијама врши се припрема болесника за лечење методама за замену функције бубрега, а код болесника са завршним

стадијумом хроничне болести бубрега започиње лечење методама за замену функције бубрега (индивидуализација и оптимизација изабраног метода лечења за замену функције бубрега (1).

## **1.1. Хронична болест бубрега - фактор ризика од развоја кардиоваскуларних болести**

Хронична болест бубрега представља важан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести: ангина пекторис, инфаркт миокарда, срчана слабост, мождани удар, болест периферних артерија.

Ризик од развоја кардиоваскуларних болести код болесника који болују од хроничне болести бубрега је у позитивној корелацији са стадијумом хроничне болести бубрега. Са опадањем јачине гломерулске филтрације повећава се ризик од развоја кардиоваскуларних болести (5-6).

Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника са хроничном болести бубрега се могу поделити у две групе: традиционални и нетрадиционални. У традиционалне факторе ризика од кардиоваскуларних болести код болесника са хроничном болести бубрега се убрајају: артеријска хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, гојазност, пушење цигарета, смањена физичка активност. Смањење функције бубрега карактерише појава и нових нетрадиционалних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести: анемија, оксидативни стрес, хиперхомоцистеинемија, повећан ниво асиметричног диметиларгинина у серуму, микроинфламација, хиперфосфатемија (секундарни хиперпаратиреоидизам) (5-6).

## **1.2. Традиционални фактори ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних болести**

### **1.2.1. Хипертензија**

Хипертензија је значајан фактор ризика за развој и прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних болести (7). У хроничној болести бубрега најзначајнији фактори за развој артеријске хипертензије су: оштећење екскреције натријума, активација ренин-ангиотензин-алдостерон система, активација



симпатичког нервног система, смањено стварање *NO*, повећано ослобађање ендотелина и вазоконстрикторних простагландина (7).

У хроничној болести бубрега хипертензија доводи до повећања хидростатског притиска у гломерулима преосталих нефрона (оштећена ауторегулација аферентних артериола) што за последицу има развој гломерулске хипертензије и појачано истискање и накупљање протеина плазме у мезангијуму и лумену проксималних тубула. Активација мезангијумских ћелија за последицу има ожиљавање гломерула, а повећана и продужена реапсорпција протеина у епителним ћелијама проксималних тубула доводи до стварања и ослобађања вазоактивних, прозапаљенских и проожиљних медијатора (ожиљавање тубулоинтерстицијума) (8).

Лечење артеријске хипертензије се спроводи нефармаколошком и фармаколошком терапијом. Нефармаколошка терапија хипертензије укључује: престанак пушења, појачану физичку активност (шетња у трајању од 30 минута, пет пута недељно), смањење телесне масе ( $BMI = 20-25 \text{ kg/m}^2$ ), рестрикција уноса натријума [ $< 90 \text{ mmol/24h}$  ( $< 2,0 \text{ g/24h}$ ), што одговара уносу  $NaCl < 5 \text{ g/24h}$ ], ограничење уноса алкохола (не више од два стандардна пића за мушкарце, односно не више од једног стандардног пића дневно за жене) (9, 10). У оквиру фармаколошке терапије, као лекови прве линије користе се блокатори конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) или блокатори рецептора за ангиотензин 2 (*ARB*), а циљни артеријски крвни притисак треба да је  $< 130/80 \text{ mmHg}$ . Контраиндикације за примену *ACEi/ARB* су трудноћа, билатерална стеноза реналних артерија и хиперкалиемија (9, 10).

### 1.2.2. Шећерна болест

Шећерна болест је један од најчешћих узрока завршног стадијума хроничне болести бубрега. Хронична болест бубрега (дијабетесна нефропатија) је микроваскуларна компликација шећерне болести (11, 12). Хроничну болест бубрега у склопу шећерне болести карактерише перзистентна албуминурија  $> 200 \mu\text{g/min}$  у најмање два од три узастопна узорка мокраће, присуство дијабетесне ретинопатије, у одсуству клиничких и лабораторијских података о другим болестима бубрега (13, 14).

Јавља се код 30-40 % болесника који болују од шећерне болести тип I, и код 25-50 % болесника који болују од шећерне болести тип 2 (11, 12). Природни ток дијабетесне нефропатије карактерише се повећањем артеријског крвног притиска, опадањем гломерулске филтрације приближно 12 *ml/min*/ годишње и високим ризиком за развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (13).

Код болесника који болују од шећерне болести повећана концентрација глукозе у крви доводи до оштећења гломерула и тубулоинтерстицијума. Повећана концентрација глукозе стимулише повећану транскрипцију информационе *RNA* за трансформишући фактор раста бета 1 (*TGF-β1*) у мезангијумским ћелијама, као и повећано стварање и ослобађање протеина ванћелијског матрикса (колаген тип 4, фибронектин, ламинин и др.). То за последицу има развој гломерулосклерозе и напредовање дијабетесне нефропатије (14). Завршни производи гликације протеина стимулишу епителне ћелије проксималних тубула да појачано стварају и ослобађају *TGFβ1*, који има важну улогу и у процесу ожиљавања тубулоинтерстицијума (15). На основу морфолошких и функционалних испитивања развоја дијабетесне нефропатије, разликује се пет стадијума: стадијум хемодинамских промена (хиперфилтрација гломерула), стадијум структурних промена (хипертрофија гломерула), стадијум инципијентне дијабетесне нефропатије (микроалбуминурија, задебљала базална мембрана гломерула, увећан мезангијум, хијалиноза артериола), стадијум клинички манифестне дијабетесне нефропатије (протеинурија, нефротски синдром, смањење јачине гломерулске филтрације, нодуларна гломерулосклероза - Kimmelstiel-Wilson-ова гломерулосклероза, одвајање стопаластих продужетака подоцита од базалне мембране гломерула, атрофија тубула, ожиљавање тубулоинтерстицијума) и завршни стадијум бубрежног оштећења (гломерулосклероза, ожиљавање тубулоинтерстицијума) (16-20).

Шећерна болест је фактор ризика за развој атеросклерозе. Атеросклероза коронарних, церебралних и периферних артерија одговорна је за приближно 80% морталитета и 75% хоспитализација болесника који болују од шећерне болести и дијабетесне нефропатије (21).

Контрола гликемије, крвног притиска, протеинурије и нивоа липида су од великог значаја у спречавању опадања јачине гломерулске филтрације. Због тога је неопходно направити стратегију за рано дијагностиковање и спречавање дијабетесне нефропатије (22).

Код болесника који болују од шећерне болести тип 1 и тип 2, строга гликорегулација остварена применом интензивиранине инсулинске терапије (*IIT-PEN*, инсулинска пумпа) спречава развој и успорава напредовање почетне дијабетесне нефропатије. Препоручена вредност гликолизираног хемоглобина код болесника са дијабетесном нефропатијом треба да износи  $HbA1 < 7\%$  (22, 23).

Најзначајнију улогу у успоравању прогресије хроничне болести бубрега има блокада ренин-ангиотензин система блокаторима ренина, конвертазе ангиотензина 1 и/или блокаторима рецептора за ангиотензин 2 и оптимална контрола артеријског крвног притиска (23-25).

Циљни крвни притисак код болесника са некомплицованом хипертензијом треба да буде  $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ , код болесника са дијабетесом и болестима бубрега  $\leq 130/85 \text{ mmHg}$  и  $\leq 125/75 \text{ mmHg}$  код болесника са протеинуријом  $> 1,0 \text{ g/24h}$  (26, 27).

Хипопротеинска исхрана код болесника са дијабетесном нефропатијом смањује пропустљивост базалне мебрране гломерула утиче на интрагломерулски притисак и смањује хиперфилтрацију и протеинурију. Код болесника у стадијуму почетне дијабетесне нефропатије (микроалбуминурија) дијететски унос протеина треба да износи  $0,8 \text{ g/kg/дан}$  (28-30). Низак дијететски унос протеина доводи до значајног смањења протеинурије и успоравања прогресије хроничне болести бубрега (29). Дневни унос калорија треба да буде од  $30-35 \text{ kcal/kg/дан}$ . Неопходно је пратити параметре нутритивног статуса. Уколико дође до развоја малнутриције неопходно је повећати дневни унос калорија и унос протеина (30).

Хиперлипипропротеинемија је независан фактор ризика за прогресију дијабетесне нефропатије. Болесници који болују од дијабетесне нефропатије и имају повећану концентрацију укупног холестерола (укупни холестерол  $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ ) и *LDL* холестерола испољавају убрзани губитак бубрежне функције (31, 32).

Ниво *LDL* холестерола код болесника са дијабетесном нефропатијом треба да износи  $< 3,4 \text{ mmol/l}$ , ниво *HDL* холестерола  $> 1,3 \text{ mmol/l}$  ( идеално  $> 1,5 \text{ mmol/l}$ ), ниво укупног холестерола  $< 5,2 \text{ mmol/l}$ , а триглицеридиа  $< 1,7 \text{ mmol/l}$  (31). Код болесника са високим ризиком (дијабетес мелитус, хронична болест бубрега) или код болесника са коронарном болешћу срца, према ETF (European Task Force) циљни ниво *LDL* холестерола треба да буде  $\leq 3 \text{ mmol/l}$ , а према NCEP (National Cholesterol Education Program) *smernicama*  $\leq 2,6 \text{ mmol/l}$  (32-35).

### 1.2.3. Хиперлипидемија

У хроничној болести бубрега поремећај метаболизма липида настаје када се јачина гломерулске филтрације смањи испод  $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , примарно због смањене активности ензима кључних у метаболизму липида [липопротеинска липаза (*LPL*), хепатична липаза триглицерида (*HLL*), лецитин холестерол ацилтрансфераза (*LCAT*)] (36). Активност ензима се смањује због дејства уремијских токсина, секундарног хиперпаратиреоидизма, смањене осетљивости на инсулин и повећане концентрације аполипопротеина С-3 (36-38).

Прве промене у метаболизму липида настају када се јачина гломерулске филтрације смањи испод  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , огледају се у смањењу односа апо А-И/ апо С-3, апо С-2/апо С-3 и апо Е/апо С-3, а главне карактеристике тог поремећаја су: повећана концентрација триглицерида VLDL липопротеина, IDL липопротеина и липопротеина (а), укупни холестерол и LDL холестерол показују тенденцију ка нормалним вредностима, док је концентрација HDL холестерола смањена (37, 38).

У патолошким условима, због повећане пропустљивости базалне мембране гломерула, долази до накупљања липопротеина у мезангијуму. То изазива оштећење ћелија мезангијума, њихову пролиферацију, повећано стварање и депоновање протеина ванћелијског матрикса и развој гломерулосклерозе (31,39,40). На површини мезангијумских ћелија доказано је присуство специфичног рецептора за LDL липопротеине. Везивањем за специфични рецептор, LDL липопротеини стимулишу транскрипцију гена и c-fos c-jun, што за последицу има пролиферацију мезангијумских ћелија (31,39,40). Такође, LDL липопротеини подстичу мезангијумске ћелије да појачано стварају протеине ванћелијског матрикса, моноцитни хемотаксични протеин (*MCP-1*), тромбоцитни фактор раста (*PDGF*) и ендотелин-1 (*ET-1*) (31,39,40). Ослобођени медијатори делују хемотактично на моноците, стимулишу стварање и депоновање протеина ванћелијског матрикса и развој гломерулосклерозе (31,39,40). Оксидовани LDL липопротеини (*oxLDL*) стимулишу ослобађање ренина из јукстагломерулских ћелија, а повећано стварање и ослобађање ангиотензина 2 доприноси даљем напредовању хроничне болести бубрега (41-44).

У патолошким условима, због повећане пропустљивости базалне мембране гломерула, долази до повећане филтрације HDL и LDL липопротеина и до њиховог

накупљања у лумену проксималних тубула. Епителне ћелије проксималних тубула појачано реасорбују филтроване липопротеине, а то за последицу има њихову активацију, појачано стварање и ослобађање ендотелина-1. Ендотелин-1 испољава хемотактично дејство на моноците/макрофаге, изазива вазоконстрикцију перитубулских капилара, исхемију и појачано стварање слободних радикала кисеоника, који процесом липидне пероксидације доприносе ожиљавању тубулоинтерстицијума (40, 44, 45).

Поремећај метаболизма липида код болесника са хроничним болестима бубрега доводи до прогресије хроничне болести бубрега и развоја атеросклеротских кардиоваскуларних компликација (46, 47).

У лечењу хиперлипидемије примена препарата статина у хроничној болести бубрега стадијума 1 и 2 је безбедна. Код болесника код којих је стадијум хроничне болести бубрега 3,4 или 5 приликом прописивања препарата статина у обзир треба узети и њихове фармаколошке карактеристике (48). Дозу фибрата, који се углавном метаболишу у бубрегу треба смањити у зависности од јачине гломерулске филтрације. Према препорукама *NKF (National Kidney Foundation)* код болесника са *JGF* од 60 - 90  $ml/min/1,73m^2$ , доза фенофибрата се редукује за 50%, код болесника са *JGF* од 15-59  $ml/min/1,73m^2$  за 75%, а код болесника са *JGF* < 15  $ml/min/1,73m^2$  и болесника на хемодијализи није индикована употреба фенофибрата (48).

Терапијска стратегија за лечење поремећаја метаболизма липида у хроничној болести бубрега треба да омогући остваривање циљних вредности *LDL* и *nonHDL* холестерола [*LDL* < 2,6  $mmol/l$  (*LDL* < 100  $mg/dl$ ), *nonHDL* холестерола [*non HDL* < 3,36  $mmol/l$  (< 130  $mg/dl$ ) (49, 50). Код болесника са хроничном болести бубрега (стадијум 1, 2 и 3) код којих је доказана коронарна артеријска болест, циљни ниво укупног холестерола треба да буде  $\leq 4,0$   $mmol/l$ , а *LDL* холестерола  $\leq 2,0$   $mmol/l$ . Адекватна контрола поремећаја метаболизма липида спречава прогресију хроничне болести бубрега и развој атеросклеротских кардиоваскуларних компликација (49-51).

#### 1.2.4. Хиперурикемија

Повећана концентрација мокраћне киселине у серуму (хиперурикемија: концентрација мокраћне киселине у серуму > 7,0  $mg/dl$  код мушкараца и > 6,0  $mg/dl$

код жена) је фактор ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних болести (52). Испитивања показују да код 25% болесника који болују од гихта долази до развоја протеинурије, код 50% болесника се развија хронична болест бубрега, а код 10-25% болесника долази и до завршног стадијума хроничне болести бубрега (52).

Повећана концентрације мокраћне киселине у серуму утиче на оштећење бубрега. Мокраћна киселина, у виду кристала (мононатријум урат) депонује се у дисталним деловима сабирних каналића и интерстицијуму медуле, а све то прати и реакција запаљења. (53, 54). То оштећење је описано као хронична уратна нефропатија - *CUN* (Chronic Uric Nephropathy) или *CUAN* (Chronic Uric Acid Nephropathy) (52, 55). Повећана концентрација мокраћне киселине доводи до оштећења функције ендотела (смањено стварање *NO*), до активације локалног *RASA*-а у бубрегу, повећаног оксидативног стреса, аферентне артериолопатије (пролиферација глатких мишићних ћелија зида аферентне артериоле, појачано ослобађање *MCP-1* (*monocyte chemoattractant protein-1*) и инфилтрација зида артериола макрофагима) (прегломерулска артеријска болест) (52, 55). Задебљање зида аферентних артериола подстиче развој прегломерулске васкулопатије, која доводи до исхемије у постгломерулској циркулацији и подстиче оштећење бубрега (52, 55). Мокраћна киселина у повећаној концентрацији доводи и до развоја кардиоваскуларних болести (поремећај функције ендотела, стимулација оксидативног стреса, вазоконстрикција, инфламација, оштећена ауторегулација церебралних артерија) (56).

Лечење хиперурикемије се састоји у примени алопуринола и рекомбинантне уратне оксидазе. Испитивања су показала да примена алопуринола смањује концентрацију мокраћне киселине у серуму и успорава прогресију хроничне болести бубрега (52, 53, 55).

### 1.2.5. Гојазност

Према подацима Светске здравствене организације-*WHO* (*World Health Organisation*) гојазност се дефинише као индекс телесне масе -  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (1). У свету, преваленција гојазних особа (индекс телесне масе -  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) се

драматично повећава, а све је већи број и гојазних особа, са индексом телесне масе  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (54).

Гојазност представља фактор ризика за развој и прогресију хроничне болести бубрега и кардиоваскуларних обољења (54).

Гојазност може да доведе до оштећења бубрега директним и индиректним дејствима (57-59). У директна дејства спадају хемодинамске промене у гломерулима (гломерулска хиперфилтрација) смањен број нефрона, дејство адипокина (лептин, резистин), повећана активност ренин-ангиотензин-алдостерон ситета (*RAAS*), а у индиректна дејства спадају: хипертензија, хиперлипидемија, метаболички синдром, хиперурикемија, дијабетес мелитус и *sleep apnea* (57-59). Код гојазних особа, тачан механизам настанка гломерулске хиперфилтрације, није најјаснији: повећана активност симпатичког нервног система, системска артеријска хипертензија, вазодилатација аферентних артериола (интрегломерулска хипертензија) повећана активација ренин- ангиотензин-алдостерон система (поремећај равнотеже између ангиотензина 2 и осовине ангиотензин (54-60), вазоконстрикција еферентних артериола, исхемија и оштећење тубулоинтерстицијума, појачана секреција фактора који подстичу ангиогенезу (*VEGF- vascularendotelial growt factor*), повећана секреција лептина и резистина, смањена концентрација адипокина у серуму, смањен број нефрона (57-59).

Основни приступ лечењу гојазности се састоји у смањењу телесне масе болесника (рестрикција уноса хране, хируршка интервенција - *gastric bypass*) и блокади ренин ангиотензин-алдостерон система. Код гојазних особа је неопходна и оптимална контрола крвног притиска, мокраћне киселине, гликемије и липида у серуму (60) .

Гојазне особе са протеинуријом нефротског ранга које нису адекватно одговориле на претходно примењену терапију и које имају опадање функције бубрега, треба размотрити лечење у складу са алгоритмом лечења болесника са примарном фокалном сегментном гломерулосклерозом (60). Редукција телесне масе и блокада *RAAS*-а значајно смањују излучивање протеина мокраћом код гојазних болесника (60).

### 1.2.6. Пушење цигарета

Пушење цигарета се убраја у групу традиционалних фактора ризика за развој кардиоваскуларних обољења код болесника са хроничном болести бубрега (61).

Механизми оштећења бубрега изазвани пушењем цигарета могу бити хемодинамски и нехомодинамски. У нехомодинамске механизме оштећења бубрега се убрајају: поремећај функције ендотелних ћелија, активација фактора раста (ангиотензин 2, ендотелин-1, трансформишући фактор раста бета  $TGF\beta_1$ ), токсично дејство на епителне ћелије бубрежних тубула, повећана агрегација тромбоцита, оштећен метаболизам липопротеина и гликозаминогликана и инсулинска резистенција (62, 63).

Испитивања показују да никотин стимулише пролиферацију мезангијумских ћелија и стварање фибронектина, а то има значајну улогу у прогресији хроничне болести бубрега. Експериментална испитивања показују да никоин у мезангијумским ћелијама стимулише стварање и ослобађање  $TGF\beta_1$ , који има главну улогу у ожиљавању бубрега и 8-epi-PGEF2 $\alpha$ , показатеља липидне пероксидације (62, 63). У хемодинамске механизме спадају: појачана активност симпатичког нервног система, која за последицу има појачано ослобађање катехоламина из периферних нервних звршетака и медуле надбубрега. Повећава се концентрација катехоламина у серуму, појачано се ослобађа ренин, појачано се ствара и ослобађа ангиотензин 2, а све то за последицу има развој системске и гломерулске хипертензије, развој микроалбуминурије и прогресију хроничне болести бубрега (62, 63).

Престанак пушења смањује излучивање албумина мокраћом, спречава прогресију хроничне болести бубрега и спречава развој кардиоваскуларних болести у овој популацији болесника.

### 1.3. Нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника са хроничном болести бубрега

Нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника са хроничном болести бубрега су повезани са опадањем функције бубрега. Могу бити метаболички: микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, повећана концентрација асиметричног диметиларгинина, оксидативни стрес,



малнутриција и секундарни хиперпаратиреоидизам) и хемодинамски (анемија, ретенција натријума и воде) (2, 5, 6).

### 1.3.1. Анемија

Анемија је значајан фактор ризика који доприноси развоју и напредовању хроничне слабости бубрега и фактор је ризика за настанак кардиоваскуларних обољења (64-66).

Анемија је веома честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега, а јавља се код болесника са хроничним болестима бубрега, када је клиренс ендогеног креатинина испод  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Код болесника са клиренсом ендогеног креатинина већим од  $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , анемије је заступљена са 25%. Са напредовањем стадијума хроничне болести бубрега расте број болесника са анемијом. У четвртом стадијуму хроничне болести бубрега анемија је присутна код 87%, а у преко 90% код болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега и оних који отпочињу лечење редовним понављаним хемодијализама (67, 68).

Главни узрок анемије код болесника са хроничним болестима бубрега јесте недостатак еритропоетина. Еритропетин (Еро) је гликопротеин молекулске масе 34 kDa, који је неопходан за пролиферацију ћелија прекурсорна еритроцитне лозе (69).

Анемија је независан фактор ризика за прогресију хроничне болести бубрега и кардиоваскуларних компликација. Анемија, преко хипоксије и оксидативног стреса, доприноси прогресији хроничне болести бубрега. Хипоксија и оксидативни стрес стимулишу фибробласте интерстицијума бубрега да појачано стварају протеине ванћелијског матрикса. Повећано стварање и накупљање протеина ванћелијског матрикса у интерстицијуму бубрега, имају за последицу ожиљавање тубулоинтерстицијума. Хипоксија такође умањује стварање металопротеиназа, ензима који разграђују протеине ванћелијског матрикса и повећава испољавање блокатора металопротеиназа, *TIMP-1*. Све то има за последицу ожиљавање тубулоинтерстицијума, прогресивни губитак интерстицијумских капилара, уметање ванћелијског матрикса између перитубулских капилара и тубула, доводи до исхемијског оштећења ћелија тубула, разарања тубула, смањење броја нефрона и прогресивног опадања јачине гломерулске филтрације (70, 71).

Анемија (неадекватна оксигенација ткива) доводи до активације хемодинамских и не-хомидинамских адаптационих механизма. Не-хемодинамска адаптација укључује повећано ендогено стварање еритропетина и повећање концентрације 2,3-дифосфолицерата у еритроцитима. Хемодинамски адаптациони механизми се укључују када је концентрација хемоглобина -  $Hb < 100 \text{ g/l}$ , а њихова активација има за последицу оптерећење леве коморе волуменом (повећан дијастолни стрес зида леве коморе) доводи до постављања нових саркомера у низу и повећања унутрашњег дијаметра леве коморе. Процес дилатације леве коморе повећава систолни стрес зида леве коморе, а повећан систолни стрес подстиче паралелно постављање нових саркомера, при чему долази до задебљања зида леве коморе и развоја ексцентричне хипертрофије леве коморе. Код оптерећења леве коморе волуменом, задебљање зида и хипертрофија леве коморе настају секундарно и имају за последицу смањење тензије зида леве коморе у систоли (72).

Корекција анемије у преддијализном периоду спречава преобликовање леве коморе. У клиничкој студији CREATE (*Cardiovascular Risk reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta*) доказано је да рана корекција анемије спречава хипертрофију леве коморе и кардиоваскуларни морбидитет (69).

Повољан ефекат корекције анемије применом еритропоетина и постизање циљног хемоглобина  $\geq 110 \text{ g/l}$ , праћена је регресијом хипертрофије леве коморе у току шест месеци од започињања терапије еритропоетином (69).

Скрининг за дијагностиковање анемије код болесника са хроничним болестима бубрега треба отпочети када клиренс ендогеног креатинина падне испод  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (73, 74).

Према *NKF-DOQI (National Kidney Foundation)* смерницама еритропоетин треба применити код болесника са хроничном слабошћу бубрега код којих је ниво хематокрита  $Hct < 30\%$  (ниво хемоглобин -  $Hb < 100 \text{ g/l}$ ), а циљни ниво  $Hct$  треба да износи 33-36% ( $Hb = 110-120 \text{ g/l}$ ) (74). Према *EBPG (European Best Practice Guideline)* смерницама, код болесника са хроничним болестима бубрега, са применом еритропоетина треба започети када концентрација  $Hb$  падне испод  $110 \text{ g/l}$  (74). Пре примене еритропоетина неопходно је урадити мониторинг гвожђа у организму. Тај мониторинг укључује одређивање концентрације феритина у серуму (показатељ попуњености депоа гвожђа), засићење трансферина гвожђем -  $TSAT$  (количина гвожђа која циркулише у плазми (индиректни показатељ инкорпорације  $\text{Fe}^{2+}$  у црвене крвне ћелије) (75). Болесницима код којих се дијагностикује анемија треба

надокнадити гвожђе, тако да ниво феритина у серуму буде изнад  $100 \mu\text{g/l}$ , а zasiћење трансферина гвожђем - TSAT изнад 20% (75).

### 1.3.2. Кардио-ренални анемија синдром: етиопатогенеза, клинички значај и лечење

Кардио-ренални анемија синдром (CRAS) је клинички синдром, који се састоји из три клиничка стања (анемија, хронична застојна срчана слабост, хронична болест бубрега), где свако клиничко стање може да доведе до развоја и напредовања друга два (76, 77).

Анемија је независан фактор ризика за напредовање хроничне срчане слабости и хроничне болести бубрега, а резултати мета-анализе клиничких студија показују да је анемија и независан фактор ризика за неповољан исход болесника који болују од хроничне срчане слабости (78). Рано откривање анемије и правовремена примена одговарајућег лечења успоравају напредовање срчане и бубрежне слабости, смањују стопу морбидитета и морталитета и поправљају квалитет живота болесника са кардио-реналним синдромом (76-78).

Резултати клиничких испитивања показују да је поремећај функције бубрега снажнији предвиђач неповољног исхода болесника који болују од срчане слабости, у односу на ејекциону фракцију или *NYHA* функционалну класу (79).

Узроци за настанак анемије код болесника који болују од хроничне срчане слабости се могу поделити у три групе: недостатак гвожђа, смањено стварање еритропоетина, резистенција на дејство еритропоетина (78-82). Недостатак гвожђа је присутан код 20% болесника који болују од хроничне срчане слабости, а главни узроци за његов настанак су: смањена реапсорпција гвожђа због отока слузнице гастроинтестиналног тракта, повећан губитак гвожђа због окултног крварења (последича узимања антиагрегационе и антиокагулантне терапије), смањено ослобађање гвожђа из депоа у организму због микроинфламације (медијатори запаљења) и повећаног стварања хепцидина у јетри (78-82).

Стварање ендогеног еритропоетина (гликопротеин молекулске масе  $34 \text{ kDa}$ ) је смањено због хроничне болести бубрега ( $JGF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) али и због дејства медијатора запаљења (интерлеукин-6 и фактор некрозе тумора алфа-TNF $\alpha$ ) (78-82). Смањено дејство еритропоетина на еритроцитну лозу у костној сржи (пролиферација и диференцијација ћелија прекурсора еритроцитне лозе) у хроничној слабости срца,

настаје због хроничне микроинфламације (дејство медијатора запаљења) и употребе појединих лекова (блокатори конвертазе ангиотензина 1, блокатори рецептора за ангиотензин 2) (78). У додатне факторе за развој анемије у хроничној слабости срца спадају хемодилуција због вишка течности, смањена апсорпција фолне киселине и витамина В12 (78). Анемија оптерећује леву комору волуменом (повећан дијастолни стрес зида леве коморе) и временом доводи до развоја и прогресије срчане слабости (80, 81).

### 1.3.3. Оксидативни стрес

Оксидативни стрес фактор ризика је за прогресију хроничне болести бубрега и развој атеросклерозе. Оксидативни стрес се дефинише као оштећење ткива настало због поремећаја равнотеже између про- и антиоксидативних система (83-85).

Старија животна доб, дијабетес мелитус, хронични инфламаторни статус, уремијски миље, и смањене активности анти оксидативних механизма утичу на повећан оксидативни стрес (83-85).

Мононуклерни (моноцити, макрофаги) и полиморфонуклеарни (неутрофили) фагоцити су главно место стварања слободних радикала кисеоника, процесима који су посредовани системом *NDPH* оксидаза, који молекуларни кисеоник претварају у супероксидни анјон ( $O_2^-$ ). Супероксидни анјон реагује са оксидом (*NO*) при чему настају високо токсични продукти азота, пероксинитрит (*ONOO^-*) азотни стрес (86-88). Хидрокси радикали одговорни су за бројна токсична дејства укључујући разградњу липида ћелијских мембрана, агрегацију протеина и оштећење *DNK* (83-85).

Настанак и развој атеросклерозе зависи од равнотеже између проинфламаторних, антиинфламаторних и антиоксидативних механизма заштите. Слободни радикали играју важну улогу у патологији васкуларних обољења, тако што доводе до оксидације *LDL*-а и до стварања плакова (*Galle* и сарадници, 2006. година). Оксидација *LDL*-а доводи до поремећаја функције ендотела, а то за последицу има развој вазоконстрикције (86).

Азотни оксид се непрекидно ствара у ендотелним ћелијама и има заштитно дејство на кардиоваскуларни систем (блокира пролиферацију васкуларних глатко-мишићних ћелија, агрегабилност тромбоцита и адхезију моноцита за ендотелијум).

Оксидативни стрес блокира активност *DDAH*, услед чега се смањује разградња асиметричног диметиларгинина, а његово накупљање у ендотелним ћелијама блокира синтазу оксида, чиме започиње процес атеросклерозе (87, 88).

#### 1.3.4. Хиперхомоцистеинемија

Хомоцистеин је фактор ризика прогресије хроничне болести бубрега и настанка кардиоваскуларних обољења. Настаје метаболизмом есенцијалне аминокиселине метионина. Даље се може метаболисати на два начина: процесом реметилације и процесом трансулфурације (89, 90).

Нормална концентрација укупног хомоцистеина (*tHcy*) у плазми износи  $< 15 \mu\text{mol/l}$ . Код болесника са хроничном слабошћу бубрега концентрација хомоцистеина у плазми се повећава када јачина гломерулске филтрације падне испод  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (91, 92). Хиперхомоцистеинемија је присутна у свим стадијумима бубрежне слабости, а у одмаклом стадијуму може бити 3 до 4 пута већа од горње границе нормалне вредности (93). Концентрација хомоцистеина  $> 15 \mu\text{mol/l}$  се означава као хиперхомоцистеинемија, која је даље класификована као блага ( $16\text{-}24 \mu\text{mol/l}$ ), умерена ( $25\text{-}100 \mu\text{mol/l}$ ), и изражена ( $> 100 \mu\text{mol/l}$ ) (94). После 40-те године живота концентрација хомоцистеина у плазми се повећава за око  $0,5 - 1 \mu\text{mol/l}$  за сваку деценију код оба пола (95, 96).

Повећана концентрација хомоцистеина блокира активност ензима диметил-диамино -хидролазе (ДДХА) у ендотелним ћелијама крвних судова, који разграђује асиметрични диметиларгинин-АДМА (*asymmetric dimethylarginin*) до Л-цитрулина и диметиламина. Асиметрични диметиларгинин је најзначајнији ендогени блокатор синтазе азотног оксида-*NO*, а смањено стварање азотног оксида има кључну улогу у започињању процеса атеросклерозе (97).

Концентрација *tHcy*  $> 15 \mu\text{mol/l}$  прихваћена је као независни фактор ризика за кардиоваскуларна обољења (98, 99).

У лечењу хиперхомоцистеинемије, код болесника са хроничном болести бубрега, треба применити фолну киселину у дози од  $5\text{-}15 \text{ mg}$ /дневно, витамин Б12  $1000 \mu\text{g}$ /дневно и витамин Б6  $50 \text{ mg}$ /дневно (100).

Код болесника са нормалним концентрацијама витамина Б6 и Б12, високе дозе фолата (5-15 mg/дневно) смањују концентрацију укупног хомоцистеина у плазми за 25-30%, у периоду од једног до два месеца од започињања терапије (100).

### 1.3.5. Асиметрични диметиларгинин

Асиметрични диметиларгинин (*ADMA*) настаје разградњом метилираних протеина (101). Метилација остатака аргинина различитих протеина врши се помоћу ензима, *protein arginin metiltransferaze 1-PRMT 1* (*protein arginine N-methyltransferases-1*) а као извор метил група служи *S*-аденозил-*L*-метионин-*SAM* (*S-adenosil-L-methionin*) (101). Хидролизом метилираних протеина ослобађа се *ADMA*. Код болесника који болују од хроничне болести бубрега повећана концентрација *ADMA* највећим делом настаје због смањене активности ензима *DDAH*, а мањим делом због смањеног излучивања мокраћом (смањена *JGF*). Оксидативни стрес, микроинфламација, хиперхолестеролемија и хиперхомоцистеинемија значајно смањују активност овог ензима и условљавају повећање *ADMA* (101).

Асиметрични диметиларгинин (*ADMA*) је главни ендогени блокатор синтезе азотног оксида (*NOS*). То за последицу има смањено стварање азотног оксида (*NO*), који има важну улогу у очувању функције ендотелних ћелија (активност ЕРС ћелија-*endothelial progenitor cells*), а доводи и до вазодилатације интратеналних крвних судова и повећава јачину гломерулске филтрације (102). У патогенетске механизме којима *ADMA* доводи до прогресије хроничне болести бубрега спадају: повећан оксидативни стрес ( $\uparrow O_2$ ), подстицање фиброзе гломерула, смањење густине перитубулских капила (хронична хипоксија има значајну улогу у ожиљавању тубулоинтерстицијума), повећано испољавање *mRNA* за колаген тип 1 и за *TGF- $\beta$ <sub>1</sub>*, гломерулосклероза, повећање излучивања протеина мокраћом (оштећење филтрационе препреке зависне од наелектрисања, повећана концентрација ендотелина-1, активација ренин-ангиотензин система (усходна регулација конвертазе ангиотензина 1) (102-104). Лечење се састоји у примени блокатора конвертазе ангиотензина 1 и одстрањивању узрока који стимулишу активност *PRMT* и узрока који блокирају активност *DDAH* (оптимална контрола гликемије, хиперлипидемије, оксидативног стреса и хиперхомоцистеинемије. Антиоксидативна стратегија лечења се састоји у примени витамина *C*, витамина *E*, селена, *N*-

ацетилцистеина и *L*-аргинина. За лечење хиперхомоцистеинемије примењује се фолна киселина, витамин *B*<sub>6</sub> и витамин *B*<sub>12</sub> (103, 104).

### 1.3.6. Микроинфламација

Микроинфламација указује на повећан ризик од развоја атеросклеротских кардиоваскуларних компликација. На присуство микроинфламације указује концентрација *CRP*-а  $> 10 \text{ mg/l}$ , а која нормално у серуму износи  $\leq 5 \text{ mg/l}$  (105, 106). Микроинфламација има значајну улогу у процесу атеросклерозе, развоју и руптури атеросклеротског плака, а њено рано откривање и правовремена примена одговарајућег лечења значајно смањују развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (105-109).

Процес атеросклерозе пролази кроз више стадијума: повећана пропустљивост ендотела, испољавање адхезионих молекула на површини ендотелних ћелија, адхезија и миграција моноцита, стварање пенастих ћелија ("*foam cell*"), миграција глатких мишићних ћелија, стварање плака, руптура плака и стварање тромба. Микроинфламација узрокује накупљање неутрофила и моноцита у атеросклеротском плаку, а ослобађање цитокина и металопротеиназа може да доведе до руптуре капе атеросклеротског плака и развоја акутног коронарног догађаја. Ц-реактивни протеин је присутан у зиду артеријског крвног суда у раној фази атеросклерозе, активнише комплемент класичним путем, везује се за атерогене липопротеине и подстиче агрегацију *LDL* липопротеинских честица, доводи до активирања моноцита и стимулише стварање тромба (110). Ц-реактивни протеин има значајну улогу у повећању плака, доприноси дестабилизацији и руптури плака и развоју акутног коронарног синдрома (111, 112). Описана је повезаност између концентрације Ц-реактивни протеина, васкуларне инфламације и атеросклерозе у хроничној бубрежној слабости (112, 113-115). Проинфламаторни цитокини, *IL-1*, *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  имају кључну улогу у појави инфламације у зиду крвног суда и у формирању вулнерабилног плака. Стенвикел и сарадници описали су значајно повећање дебљине интима-медије каротидних артерија код болесника са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (предиајализни стадијум) са повећаном концентрацијом Ц-реактивни протеина у серуму, у поређењу са болесницима код којих је концентрација *CRP*-а износила мање од  $10 \text{ mg/l}$ . *C*-реактивни протеин (*CRP*) је

реактант акутне фазе и маркер системске инфламације у општој популацији и код болесника са хроничном болести бубрега (116-119).

Болесници код којих је концентрација Ц-реактивни протеина у серуму  $> 11,5 \text{ mg/l}$  имају високо статистички значајно мањи степен преживљавања у односу на болеснике који се лече хемодијализом и имају концентрацију Ц-реактивни протеина  $< 2,6 \text{ mg/l}$  (120).

Спречавање стварања атеросклеротског плака укључује мерење проинфламаторних фактора ризика као што су *oxLDL*, проинфламаторни цитокини и медијатори (*IL-1*, *IL-6*, *TNF*-алфа) (114).

### 1.3.7. Секундарни хиперпаратиреоидизам: етиопатогенеза

Болесници који болују од хроничне болести бубрега изложени су бројним традиционалним (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, гојазност, пушење цигарета физичка неактивност) и нетрадиционалним (анемија, микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, оксидативни стрес, недостатак витамина D, секундарни хиперпаратиреоидизам) факторима ризика, који убрзавају опадање функције бубрега и доприносе развоју кардиоваскуларних болести (77, 121-127).

Витамин D има значајну улогу у одржавању здравља коштаног система, а најновија испитивања показују да је витамин D у физиолошким условима значајан за оптималну функцију више система органа, укључујући и кариоваскуларни систем (128, 129). Тежак недостатак витамина D се дефинише као концентрација *25(OH)D* у серуму мања од  $10 \text{ ng/ml}$ , недостатак као концентрација од  $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ , а вредности од  $21\text{-}29 \text{ ng/ml}$  указују на инсуфицијенцију витамина D. Оптимална концентрација *25(OH)D* у серуму износи најмање  $30 \text{ ng/ml}$  ( $75 \text{ nmol/l}$ ), веће вредности указују на суфицит ( $> 30 \text{ ng/ml}$ ) док вредности веће од  $150 \text{ ng/ml}$  указују на токсичност витамина D (128, 129).

У физиолошким условима нормална концентрација паратхормона у серуму износи  $10\text{-}65 \text{ pg/ml}$ , а код болесника са петим стадијумом хроничне болести бубрега од  $150\text{-}300 \text{ pg/ml}$  (130). Паратхормон има важну улогу у одржавању нормалне концентрације калцијума у серуму. Хиперкалцемија, хиперфосфатемија и недостатак калцитриола стимулишу стварање и ослобађање *iPTH* у паратиреоидним жлездама, а



његова најзначајнија дејства су: стимулише активност остеокласта (повећано ослобађање калцијума из коштаног ткива), повећава екскрецију фосфата у бубрегу и стимулише активност 1  $\alpha$ -хидроксилазе (повећано стварање калцитриола) (130).

Поремећаји метаболизма минерала у хроничној болести бубрега укључују промене у концентрацији калцијума, фосфата, витамина *D* и паратхормона у серуму.

У хроничној болести бубрега (стадијум 2 и 3), у стадијуму "нормалне концентрације калцијума и фосфата у серуму", укључују се механизми адаптације: повећан ниво *FGF-23* и паратхормона у серуму. Ови хормони повећавају фракциону екскрецију фосфата на нивоу бубрега, а паратхормон ослобађа калцијум из коштаног ткива и на тај начин одржавају концентрацију калцијума и фосфата у серуму у нормалном распону (130-132, 133). У стадијуму 3 ( $JGF=59-30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) постепено се исцрпљују механизми адаптације, концентрација калцијума се постепено смањује и приближава доњој нормалној граници, а концентрација фосфата постепено расте и приближава се горњој нормалној граници. Када *JGF* падне испод  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  исцрпљују се механизми адаптације услед чега долази до смањења концентрације калцијума (хипокалцемија) и повећања концентрације фосфата у серуму (хиперфосфатемија) (130-133).

У одмаклој хроничној болести бубрега, иако је повећана концентрација *FGF 23* у серуму, његово дејство на екскрецију фосфата је смањено због смањеног испољавања корецептора *Klotho*. Због смањене активности 1  $\alpha$  –хидроксилазе смањено је стварање калцитриола, због чега се продубљује хипокалцемија и хиперфосфатемија, повећава секреција паратхормона и развија секундарни хиперпаратиреоидизам (128-130, 132, 134, 135).

Смањена концентрација калцијума и калцитриола у серуму имају за последицу смањење броја рецептора осетљивих на калцијум (*Ca SR*) и рецептора за витамин *D* (*VDR*) на површини ћелија паратиреиоиде, што доприноси отежаној оптималној контроли секундарног хиперпаратиреоидизма (130-132, 133).

Губитак способности бубрега да ствара активни метаболит витамина *D* и излучује фосфат из организма, значајно доприноси развоју и напредовању кардиореналног синдрома тип 4 (130, 134, 136, 137).

Услед недостатка витамина *D* долази до повећаног ослобађања ренина, активације ренин-ангиотензин-алдостеерон система, смањеног стварања и ослобађања нефрина у подоцитима, који има значајну улогу у грађи опне филтрационих пукотина у подоцитима, а све то за последицу има развој

протеинурије и напредовање хроничне болести бубрега (136). Због активације ренин-ангиотензин-алдостерон система повећава се артеријски крвни притисак, оптерећује се лева комора притиском и развија хипертрофија леве коморе, а услед смањења функције миокарда развија се и срчана слабост. У хроничној слабости срца повећана је концентрација прозапаљенских цитокина (интерлеукин-1, интерлеукин-6, фактор некрозе тумора-*TNF-α*, а они блокирају претварање *25(OH) D<sub>3</sub>* у *1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>* и стварање калцитриола (138). Ризик од срчане слабости је два пута већи код болесника код којих је ниво *25(OH)D<sub>3</sub>* мањи од *37,5 nmol/l* у односу на болеснике код којих је ниво *25(OH)D<sub>3</sub>* *75 nmol/l* (139). Недостатак витамина *D* има значајну улогу у развоју атеросклерозе. Повећана је активност Т-помоћничких-1 лимфоцита, повећано се стварају прозапаљенски цитокини (интерлеукин-1, интерлеукин-6, фактор некрозе тумора-*TNF-α*). Ови цитокини доводе до прегруписавања моноцита, активације макрофага, повећања оксидативног стреса (*oxLDL*) и појачане активности металопротеиназа матрикса, услед чега долази до нестабилности и руптуре атеросклеротског плака (137). Резултати до сада учињених клиничких испитивања показују да оптимални ниво *25(OH) D<sub>3</sub>*, треба да износи најмање *30 ng/l (75 nmol/l)* ( $nmol/l = ng/l \times 2,5$ ) (139).

Поремећај метаболизма калцијума и фосфата има значајну улогу у развоју васкуларних калцификација. Процес калцификације је прогресиван и динамичан процес, који се састоји из пасивног и активног дела. Пасивни процес се састоји у таложењу кристала калцијума и фосфата на месту оштећења зида артерија, а активни процес укључује преобликовање глатких мишићних ћелија зида артерија (индукција остеогенезе) (140-142).

Разликујемо четири типа калцификација (калцификација интима и медије зида артерија, калцификујућа уремијска артериолопатија (калцифилакса) и калцификација срчаних валвула), а главне клиничке последице калцификација су: повећана крутост артерија, хипертрофија и поремећај функције леве коморе, поремећај срчаног ритма и убрзана стеноза срчаних валвула (143-145).

За откривање и процену тежине васкуларних калцификација, користе се директна и индиректна мерења. У директна мерења калцификација у артеријским крвним судовима спадају: радиографски преглед (*plain X-ray*) абдомена и екстремитета, васкуларни колор доплер ултрасонографија и ехокардиографија и ехокардиографија за откривање васкуларних калцификација у каротидним и феморалним артеријама, абдоминалној аорти и срчаним валвулама (146-149).

За индиректну процену крутости периферних артерија користи се мерење пулсног притиска и брзине пулсног таласа аорте (146-149). Радиографски преглед се због ниске цене и ниског зрачења користи приликом прегледа, широко користи за откривање васкуларних калцификација код болесника са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (146-149).

Преваленција васкуларних калцификација се повећава са напредовањем хроничне болести бубрега, од 40 % код болесника у стадијуму 3 до 80-90% код болесника са стадијумом 5 хроничне болести бубрега (146-149). Калцификације абдоминалне аорте указују на повећан ризик од кардиоваскуларног догађаја и неповољног исхода болесника који се лече хемодијализом (предиктор општег и кардиоваскуларног морталитета болесника који се лече понављаним хемодијализама) (146-149).

Васкуларна ултрасонографија омогућава откривање калцификација у површинским артеријама (каротидне и феморалне артерије) а мерење дебљине интима-медија на каротидним артеријама - *CIMT* (*carotid intima-media thickness*) се користи за откривање атеросклерозе (146-149). Ехокардиографија је златан стандард за неинвазивну процену структуре и функције срчаних комора и срчаних валвула. Овај преглед омогућава и процену тежине валвуларних калцификација које могу бити благе, умерене и тешке. Код болесника који се лече хемодијализом најчешће су захваћене митрална и аортна валвула. Митрална калцификација је доказана код 10-40% а калцификација аортне валвуле код 25-55% болесника који се лече хемодијализом (146-151).

Хипертрофија леве коморе се процењује ехокардиографским прегледом или срчаном компјутеризованом томографијом. Она индиректно указује на повећану крутост периферних артерија (повећање периферне васкуларне резистенције) (152, 153).

Технике компјутеризоване томографије (електронска бим компјутеризована томографија (*EBCT*) и мултислајз томографија (*MCT*) представљају златни стандард за процену садржаја калцијума у коронарним артеријама, као и за процену калцификација аорте (торакална и абдоминална аорта) и срчаних валвула (146-149). Код болесника на хемодијализи преваленција калцификација коронарних артерија је висока и износи 80-90%, а скор  $CCS \geq 400$  повезан је са повећаним ризиком од настанка кардиоваскуларног догађаја (149-152). Излагање радијацији при МСТ је 30

до 50 пута веће у односу на  $X$  зрачење (x-ray) и 3 до 4 пута веће у односу на *EBCT* преглед (154).

Према *KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)*, као скрининг за откривање и процену тежине васкуларних и валвуларних калцификација треба користити ехокардиографију и латерални радиолошки преглед лумбалног дела кичменог стуба (радиографски преглед абдоминалне аорте) (146-149).

Скрининг за откривање, процену тежине и прогресије васкуларних и валвуларних калцификација, код болесника који болују од одмаклог стадијума хроничне болести бубрега треба примењивати једном годишње (148). Недостатак витамина  $D$  има значајну улогу у развоју секундарног хиперпаратиреоидизма, прогресији хроничне болести бубрега и развоју кардиоваскуларних болести. Код болесника који болују од хроничне болести бубрега (стадијум 3 и 4) уколико је концентрација  $25(OH)D_3$  мања од  $30\text{ ng/ml}$  примњује се лечење препаратима витамина  $D_3$  (холекалциферол). Лечење дефицита  $25(OH)D_3 < 20\text{ ng/ml}$  започиње *per os* применом витамина  $D_3$  у дози од  $50.000\text{ IU}$  недељно у току 8-12 недеља, а затим једном месечно у току 3-6 месеци, уз одговарајући мониторинг болесника ( $1\text{ IU}=0,025\text{ }\mu\text{g}$  витамина  $D_3$ ) (155, 156).

Уколико је концентрација  $25(OH)D_3$  већа од  $30\text{ ng/ml}$ , а повећана је концентрација паратхормона примењују се активни метаболити витамина  $D$ : калцитриол, паракалцитол и максакалцитол.

Калцитриол је лек прве линије у лечењу поремећаја метаболизма калцијума и фосфата и секундарног хиперпаратиреоидизма. Иницијална доза калцитриола износи  $0,25\text{ }\mu\text{g}$  дневно или сваки други дан, а дозу треба повећавати за  $0,25\text{ }\mu\text{g}$  у интервалима од 4-8 недеља (156).

Доксеркалциферол је  $1\alpha(OH)D_2$  и захтева активацију под дејством  $25$ -хидроксилазе у јетри. Иницијална доза паракалцитола износи  $1-2\text{ }\mu\text{g}$  сваке 2-4 недеље (156). Не примењују се код болесника код којих постоји поремећај функције јетре (139, 156).

У потенцијална кадриопротективна дејства агониста рецептора за витамин  $D$  спадају: смањена активација ренин-ангиотензин-алдостерон система, спречавање развоја калцификација артерија, смањена инфламација и процес развоја атеросклерозе.

Паракалцитол смањује албуминурију код болесника који болују од шећерне болести тип 2 и имају хроничну болест бубрега у стадијуму 2-4 (134). Примена

калцитриола или других метаболита витамина D у терапији секундарног хиперпаратиреоидизма, може погоршати хиперкалцемију и хиперфосфатемију и повећати ризик од мекоткивних, васкуларних и валвуларних калцификација (156).

У лечењу хиперфосфатемије рестрикција уноса фосфата је први корак (минимални унос протеина треба да буде 1,2 g/kg /дан, што одговара уносу фосфата од 800-1000 mg/дан (157). Примењују се везачи фосфора, а основни механизам њиховог дејства је стварање нерастворљивих једињења у дигестивном тракту и елиминација фосфата столицом (156-158). Везаче фосфата који садрже калцијум не треба примењивати код болесника код којих се дијагностикују васкуларне калцификације, адинамична болест костију и/или имају смањену концентрацију паратхормона у серуму, као и код болесника који имају перзистентну или рекурентну хиперкалцемију, а лече се хемодијализом (156-158).

Код болесника код којих је истовремено присутна хиперкалцемија и хиперфосфатемија користе се везачи фосфора који не садрже калцијум (севеламер хидрохлорид, севеламер карбонат и лантанум карбонат).

Калцимитетици су нови агенси који се користе у лечењу секундарног хиперпаратиреоидизма. Најзначајније нежељено дејство лечења цинакалцетом је хипокалцемија и због тога га не треба примењивати код болесника који имају концентрацију калцијума мању од 2,1 mmol/l (< 8,4 mg/dl) (156).

Хируршка интервенција се разматра код оних болесника где није остварена контрола секундарног хиперпаратиреоидизма медикаментима  $D_3$  (140), код којих је концентрација паратхормона у серуму стално већа од 1000 pg/ml и повезана са хиперкалцемијом (131).

Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма треба да омогући постизање жељених циљних вредности параметара калцијума, фосфата и паратхормона, тако да концентрација калцијума у серуму буде од 2,1-2,37 mmol/l, производ солубилитета < 4,5 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> и концентрација паратхормона у серуму од 150-300 pg/ml (према KDIGO препорукама циљна концентрација паратхормона у серуму треба да буде од 150-500 pg/ml) (159, 160).

Секундарни хиперпаратиреоидизам је прогресивна болест са озбиљним компликацијама, као што су: болест коштаног система, калцифилакса, васкуларна и валвуларна калцификација, поремећај срчаног ритма и изненадна срчана смрт (146).

Рано издвајање болесника са повећаним ризиком за развој секундарног хиперпаратиреоидизма и правовремена примена одговарајућег лечења спречавају

прогресију хроничне болести бубрега, развој кардиоваскуларних болести, смањују стопу, кардиоваскуларног морбидитета и морталитета и поправљају квалитет живота ових болесника (161).

#### **1.4. Дебљина интима-медија комплекса (ИМК) на каротидним артеријама и доплерсонографија у дијагностици атеросклерозе**

У циљу боље превенције кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код бубрежних болесника неопходно је коришћење неинвазивних дијагностичких метода којима се утврђују атеросклеротске лезије и пре појаве клиничких симптома, као и утврђивање фактора ризика за њихов настанак (162).

Рани осетљиви показатељ субклиичке атеросклерозе је пораст дебљине интима-медија комплекса (*ИМК*) (163). Дебљина интима-медија комплекса се може измерити ултрасоногарфским прегледом артеријских крвних судова. Дебљина интима-медија комплекса се дефинише као растојање између најјаснијег еха добијеног са граничне линије лумен-интима и еха са граничне линије медиа адвентиција (164). Обухвата ендотел, везивно ткиво и глатке мишиће који представљају места накупљања липида и формирања плакова.

Овако дефинисан *ИМК*, измерен на каротидним артеријама се сматра показатељем генерализоване атеросклерозе (165). Ултразвучно мерење дебљине интима-медија комплекса и откривање присуства плакова на каротидним артеријама је показатељ коронарне атеросклерозе. Доплер сонографија је ефикасна, сигурна, неинвазивна метода у визуелизацији хемодинамског протока, откривању плакова на каротидним артеријама, а користи се и за брзо, неинвазивно откривање и контролу прогресије субклиничке форме атеросклерозе (166, 167).

Бројна испитивања су утврдила повезаност дебљине *ИМК*, на каротидним артеријама са степеном генерализоване атеросклерозе (168).

Такође се наводи и повезаност дебљине *ИМК*, на каротидним артеријама са стадијумом хроничне болести бубрега. Тачни патофизиолошки механизми настанка атеросклерозе код болесника у хроничној болести бубрега још увек нису у потпуности утврђени (169). Поред традиционалних фактора ризика описаних у (Framingham Heart study), студији наводе се и други фактори који су повезани са уремијом: попут хиперфосфатемије, хиперпаратиреоидизма и повећане

концентрације проинфламаторних цитокина који играју улогу у развоју болести у овој популацији (169, 170).

Студијским праћењем пацијената са хроничном болести бубрега, који нису били укључени на дијализу, нађене су више вредности *ИМК*, у каснијим фазама хроничне болести бубрега. На дебљину интима медије утиче уремија, артеријска хипертензија, шећерна болест, дислипидемија, поремећај метаболизма костију и минерала, инфламација, оксидативни стрес што изазива или погоршава атеросклеротски процес у овој популацији (171). Поред наведених фактора на дебљину *ИМК*, је утицао и пол (мушки) и животна доб пацијента (169). Повезаност између губитка функције бубрега и повећане дебљине интима медије *ИМК*, су описале и друге студије (172-176).

*Szeto* и сарадници (180) су навели да је *ИМК* снажан предиктор кардиоваскуларних догађаја у пацијената са хроничном болешћу бубрега у фази 3 и 4 (177). Такође, наводи се рана распрострањеност васкуларних калцификација, које се налазе у свим фазама болести бубрега (178, 179). Коронарна калцификација је повезана са значајним повећањем ризика од кардиоваскуларних догађаја у овој популацији (180, 181).

## 1.5. Кардиоваскуларне болести у хроничној болести бубрега

Најчешће кардиоваскуларне болести код болесника који болују од хроничне болести бубрега су: хипертрофија леве коморе, срчана слабост, коронарна артеријска болест, болест периферних артерија, срчане аритмије и изненадна срчана смрт (182-187).

Хипертрофија леве коморе настаје због оптерећења леве коморе притиском и/или волуменом. Притисак оптерећује леву комору због високог крвног притиска, повећања крутости периферних артерија (артериосклероза) и стечене аортне стенозе (калцификација аортне валвуле), а то за последицу има развој концентричне хипертрофије леве коморе. Анемија, повећање запремине ванћелијске течности (вишак течности) и повећан проток крви кроз васкуларни приступ (хронична болест бубрега стадијум 5) оптерећују леву комору волуменом и доводе до развоја ексцентричне хипертрофије леве коморе (182-184). Хипертрофија леве коморе је

фактор ризика за неповољан исход болесника који болују од хроничне болести бубрега (3).

Хронична болест бубрега ( $JGF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) је назависан фактор ризика за развој коронарне артеријске болести (188, 189). Са опадањем функције бубрега повећава се инциденција и тежина опструктивне коронарне артеријске болести. У популацији болесника који болују од хроничне болести бубрега коронарна артеријска болест је вишесудовна, атеросклеротски плакови су калцификовани, лако пуцају и доводе до новог кардиоваскуларног догађаја и неповољног исхода болесника. Нови, нетрадиционални фактори ризика (повезани са опадањем функције бубрега) имају значајну улогу у процесу убрзане атеросклерозе (микроинфламација, оксидативни стрес, поремећај метаболизма калцијума и фосфата). Акутни коронарни синдром код болесника који болују од хроничне болести бубрега се испољава атипичним симптомима, који отежавају постављање дијагнозе и неповољно утичу на исход болести (187, 188).

Срчана слабост је комплексан клинички синдром, који настаје као последица поремећаја грађе и функције срца (190). Испитивања показују да више од 40% болесника који болују од срчане слабости има и хроничну болест бубрега (190). Поремећај систолне функције настаје због смањене контрактилности, па комора не може нормално да се контрахује и да избаци довољну количину крви. Поремећај систолне функције постоји ако је на ехокардиографском прегледу фракционо скраћење леве коморе ( $FSLK < 25 \%$ ) а ејекциона фракција леве коморе ( $EFLK < 50 \%$ ) (190, 191). Дијастолна срчана слабост је клинички синдром у коме постоје симптоми и знаци срчане слабости уз очувану ејекциону фракцију леве коморе ( $EFLK > 50 \%$ ) и оштећену дијастолну функцију леве коморе (190, 191).

### **1.5.1. Дијастолна дисфункција леве коморе у хроничној болести бубрега**

Дијастолна срчана слабост је клинички синдром у коме постоје симптоми и знаци срчане слабости уз очувану ејекциону фракцију леве коморе (192-194).

Поремећај дијастолне функције се дефинише као неспособност леве коморе да прими одговарајућу количину крви без компензаторног пораста притиска у левој преткомори (192-194).



Разликују се три стадијума поремећаја дијастолне функције: у стадијуму I који карактерише поремећај релаксације леве коморе, смањено је пуњење леве коморе у раној дијастоли, док су волумен и комплијанса леве коморе нормални, као и притисак у левој комори и левој преткомори (195, 196).

У стадијуму II или стадијуму псеудонормализације, због пораста притиска у левој преткомори крива трансмитралног протока има нормалан изглед (195, 196).

У стадијуму III који представља завршни стадијум поремећаја дијастолне функције, пуњење леве коморе у дијастоли је озбиљно поремећено због смањења њене комплијансе, и то је такозвани рестриктивни тип поремећаја (195, 196).

Ехокардиографија је неинвазивна метода за процену срчане функције, која се због безбедности чешће користи, и поред знања да је златни стандард за процену дијастолне функције леве коморе катетеризација срца (*PCW - pulmonary capillary wedge pressure*) (197).

У клиничкој пракси процена дијастолне функције се врши ехокардиографским прегледом, одређивањем брзина ране (E) и позне (A) компоненте протока крви кроз митрално ушће и њиховог релативног односа (E/A). Процена поремећаја дијастолне функције се може вршити и коришћењем ткивног доплера-*DTI (Doppler Tissue Imaging)* којим се одређује пик ткивне брзине митралног анулуса (*mitral annulus peak tissue velocities*) за време ране дијастоле (e') и атријалне контракције (a'). Нормалне вредности за рану дијастолу су различите за млађе и старије особе. Поремећену дијастолну функцију леве коморе карактерише пик ткивне брзине митралног анулуса у раној дијастоли  $< 8 \text{ cm/s}$  и брзина дијастолног протока ( $V_p < 45 \text{ cm/s}$ ) (197-199).

Хипертрофија леве коморе је главни фактор ризика за развој поремећаја дијастолне функције код болесника са хроничном болести бубрега.

Главни фактори за развој хипертрофије леве коморе су: повишен артеријски крви притисак, артериосклероза (уремijski миље, поремећај метаболизма липида, оксидативни стрес, повећана концентрација асиметричног диметиларгинина, микроинфламација, хиперхомоцистеинија, секундарни хиперпаратиреоидизам), стечена аортна стеноза, анемија, повећан волумен ванћелијске течности и повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу-код болесника на хемодијализи. (198,199)

Ехокардиографија омогућава дијагностиковање хипертрофије леве коморе.

Хипертрофија леве коморе постоји ако је индекс масе леве коморе (LVMI већи од  $131 \text{ g/m}^2$  код мушкараца и већи од  $100 \text{ g/m}^2$  код жена (200-203).

Лечење дијастолне срчане слабости је базирано на патофизиологији поремећаја дијастолне функције леве коморе. Оштећена релаксација и повећана крутост леве коморе механизми су који доводе до поремећаја дијастолне функције и последичног развоја дијастолне срчане слабости (197).

Примарни план лечења подразумева примену лекова којима се остварује оптимална контрола фактора ризика (инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, бета блокатори, блокатори рецептора за ангиотензин 2, активни метаболити витамина D, калцимитетици, еритропоетин), повећава променљивост фреквенције срчаног рада (бета блокатори, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима), стабилизују атеросклеротски плакови (анитагрегациони лекови, статини) и инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, еритропоетин (204-209). Секундарни план укључује ревакуларизацију коронарних артерија и уградњу имплантираног кардиовертер дефибрилатора (*ICD*) (210,211).

Откривање болесника са повећаним ризиком за развој дијастолне срчане слабости омогућава правовремену примену одговарајућег лечења и постизање циљних вредности фактора ризика. Све то доприноси смањењу стопе кардиоваскуларног морбидитета и морталитета и побољшава квалитет живота болесника са хроничном болести бубрега (199, 203, 197).

### **1.5.2. Тестови за процену функције леве коморе миокарда**

За дијагностиковање срчане слабости одређују се натриуретски пептид (*BNP* и *NTproBNP*). Код болесника који болују од хроничне болести бубрега, концентрација (*BNP* и *NTproBNP*) у серуму може бити повећана и у одсуству клинички испољене срчане слабости, као последица смањене функције бубрега (смањен бубрежни клиренс натриуретских пептида) фиброзе миокарда и хипертрофије леве коморе (212,213).

Код болесника код којих је клиренс ендогеног креатинина  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  вредности *BNP* веће од  $100 \text{ pg/ml}$  и *NTproBNP*-а веће од  $300 \text{ pg/ml}$  указују на срчану слабост. Уколико је клиренс ендогеног креатинина  $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , на срчану слабост указују вредности *BNP* веће од  $200 \text{ pg/ml}$  и вредности *NTproBNP*-а веће од  $1200 \text{ pg/ml}$  (212,213). Код болесника са петим стадијумом хроничне болести бубрега,

који се лече хемодијализом, на срчану слабост указује вредност *NTproBNP*-а веће од 7200 *pg/ml* (212,213).

Познавање механизма прогресије хроничне слабости бубрега и правовремена примена одговарајуће терапије имају за циљ да спрече опадање JGF, и да доведу до ремисије и регресије бубрежне болести (214). Лечење болесника са хроничним болестима бубрега треба да укључи специфичну терапију базирану на прецизној дијагнози болести, процену и праћење коморбидних фактора, успоравање губитка функције бубрега, превенцију и лечење компликација смањене функције бубрега, и терапију за замену функције бубрега. (215-217).

Клиничка стратегија за спречавање или успоравање прогресије хроничне слабости бубрега има за циљ да обезбеди постизање жељених вредности кључних параметара, као што су: средњи артеријски крвни притисак од 92 *mmHg* (~125/75 *mmHg*), степен излучивања протеина мокраћом < 0,3 *g/24h*, концентрација *LDL* холестерола у серуму  $\leq 2,6$  *mmol/l*, концентрација гликолизованог хемоглобина < 7,0%, концентрација *Hb*=110-120 *g/l*, и хематокрит - *Hct* 33-36 % (66, 218-220). Рано дијагностиковање хроничне болести бубрега и примена одговарајуће терапије имају за циљ смањење инциденције, морбидитета, морталитета и трошкова лечења болесника који болују од хроничне прогресивне болести бубрега (215,217).

## **2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

### **2.1. ХИПОТЕЗЕ**

**На основу података наведених у уводу, постављене су следеће радне хипотезе:**

1. Степен бубрежне функције утиче на концентрацију биомаркера ендотелне дисфункције у серуму.
2. Између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције у серуму и дебљине интима-медија на каротидним артеријама постоји јака позитивна повезаност.
3. Степен бубрежне функције утиче на дебљину интима-медија на каротидним артеријама.
4. Између ехокардиографских параметара систолне и дијастолне функције и концентрације биомаркера ендотелне дисфункције у серуму постоји значајна повезаност .
5. Између дебљине интима-медија на каротидним артеријама и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне дисфункције срца постоји значајна повезаност.

## 2.2. ЦИЉЕВИ

**Ради провере радне хипотезе поставили смо следеће циљеве истраживања:**

1. Анализирати пацијенте према полу, годинама живота, индексу телесне масе (*BMI* индексу), навикама у пушењу и бубрежној функцији.
2. Испитати степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и степена бубрежне функције.
3. Испитати степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и дебљине интима-медија на каротидним артеријама.
4. Испитати степен повезаности између дебљине интима-медија на каротидним артеријама и степена бубрежне функције.
5. Испитати степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне функције срца.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1. Подаци о испитаницима

Након одобрења Етичког комитета установе, у проспективну студију пресека је укључено 100 одраслих болесника са хроничном болести бубрега који су испитивани у периоду од 01.06.2014. године до 31.03.2015.године. Сви болесници су прегледани амбулантно.

Функција бубрега је процењивана на основу клиренса креатинина, који је одређен *CKD-EPI формулом* ( $GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993$  ж. доб  $\times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражен у  $ml/min/1,73 m^2$ ). У зависности од степена функције бубрега болесници су подељени у пет група:

- GFR (1): GFR 90-120  $ml/min/1,73 m^2$ ,
- GFR (2): GFR 60- 89  $ml/min/1,73 m^2$ ,
- GFR (3): GFR 30-59  $ml/min/1,73 m^2$ ,
- GFR (4):GFR 15-29  $ml/min/1,73 m^2$ и
- GFR (5):  $GFR \leq 15 ml/min/1,73 m^2$ .

У свакој групи је било по 20 болесника.

**Током испитивања свим испитаницима је одређено следеће:**

Основне карактеристике болесника: пол, животна доб, телесна маса, телесна висина,(*BMI*). Индекс телесне масе (енглеска скраћеница, *BMI-body mass index* ) је одређен према формули: телесна тежина/(телесна висина)<sup>2</sup> и изражено у  $kg/m^2$ .

Болесници према вредности *BMI*- су подељени у четири групе:

1. потхрањени ( $BMI < 18,5$ ),
2. нормално ухрањени ( $BMI = 18,5-24,9$ ),
3. умерено гојазни ( $BMI = 25-29,9$ )
4. гојазни ( $BMI \geq 30$ ).

- Према годинама животне доби, поделили смо их у четири старосне категорије:
  1. 18 - 40 година
  2. 41-50 година
  3. 51-60 година
  4. 61-70 година
- Према пушачком статусу болеснике смо поделили у три групе:
  1. пушачи-активни пушачи
  2. бивши пушачи
  3. непушачи
- Најчешћи узроци обољења бубрега били су: хронични гломерулонефритис, калкулоза бубрега, артеријска хипертензија, цисте бубрега, шећерна болест, адултна полицистична болест бубрега, тубулоинтерстицијски нефритис и изолована еритроцитија .
- Присуство/одсуство симптома и знакова хроничне бубрежне слабости: анемија бубрежног порекла, секундарни хиперпаратиреоидизам, хиперхомоцистеинемија.
- Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, калијум, калцијум, липидограм, протеинурија.
- Клиренс креатинина је одређен применом *CKD-EPI* формуле
- Концентрација цитокина *IL1*, *IL 6*, *TNF- $\alpha$*
- Концентрација хомоцистеина
- Концентрација витамина Д и интактног паратхормона у серуму
- Ехокардиографски преглед: *EF* % срца, дијастолну функцију срца: *E/A*, *DT<sub>E</sub>*,
- Величина атероматозног плака и одсуство/присуство задебљања интима медије у зиду каротидних артерија утврђен је доплерсонографским прегледом врата.

Укључујући критеријуми за испитивање су били:

- да имају хроничну болест бубрега
- да у анамнези нису имали церебралну нити кардиолошку компликацију
- да нису започели активно лечење хроничне болести бубрега

- да су животне доби од 18 до 70 година
- потписан формулар информисаног пристанка.

Искључујући критеријуми за испитивање су били:

У анамнези податак :

- да су прележали инфаркт миокарда
- да имају малигни поремећај срчаног рада
- да имају уграђен - расе *maskeris*,
- доказану кардиоваскуларну болест  
(са уграђеним *by passom*, стентом, *anginu pectoris*),
- цереброваскуларни инсулт,
- малигна обољења
- акутну инфекцију,
- аутоимуно-системско обољење,
- да користе имуносупривну терапију
- да су имали оперативни захват унутар месец дана и
- било које хронично обољење које би могло утицати на резултате.

## 3.2. Биохемијске анализе

### 3.2.1. Крвна слика

Хематолошке и биохемијске анализе крви, урина и одређивање протеинурије у урину, урађени су у Институту за биохемију ВМА.

#### Крвна слика

Параметри крвне слике су анализирани из вакутајнера са љубичастом бојом чепа (пуна крв), који као антикоагуланс садрже К2ЕДТА (1.8 mg К2ЕДТА по ml крви).

Крвна слика је одређена методом проточне цитометрије (Flow cytometry), за ћелијске елементе, на апарату: Advia 120, произвођача, *Simens*, а хемоглобин је одређен фотометријски.



**Еритроцити (Er).** Референтна вредност:  $3,8-5,8 \cdot 10^{12} /L$ , **Хемоглобин (Hgb).** Референтна вредност  $115-165 \text{ g/L}$ , **Хематокрит (HCT).** Референтна вредност:  $0,37-0,47 \text{ L/L}$ , **МСV**  $76-96,0 \text{ fl}$ , **Леукоцити (Le).** Референтна вредност:  $4-11,00 \cdot 10^9$ , **Тромбоцити (Tr).** Референтна вредност:  $177-366 \cdot 10^9$  - (жене). **Еритроцити (Er).** Референтна вредност:  $4,5-6,5 \cdot 10^{12}/l$ , **Хемоглобин (Hgb).** Референтна вредност:  $130-180 \text{ g/L}$ , **Хематокрит (HCT).** Референтна вредност:  $0,40-0,54 \text{ L/L}$ , **МСV.** Референтна вредност:  $76-96,0 \text{ fl}$ , **Леукоцити (Le).** Референтна вредност:  $4-11,00 \cdot 10^9/l$ . **Тромбоцити (Tr).** Референтна вредност:  $187-406 \cdot 10^9/l$ -(мушкарци). Под анемијским синдромом се подразумевала свака вредност **Hgb**  $< 115 \text{ g/l}$  за жене и свака вредност **Hgb**  $< 130 \text{ g/l}$  за мушкарце.

Одређени су свим болесницима параметри статуса гвожђа: **Феритин:** је одређиван методом-Ласерска нефелометрија на апарату: *Dade Behring nephelometer BN II*. Референтне вредности:  $20-280 \mu\text{g/l}$ . **Fe-гвожђе** на апарату: *Simens ADVIA 1800*. Принцип: спектрофотометрија (*Endpoint, ferozin*). Референтна вредност **Fe**: мушкарци:  $11-31 \mu\text{mol/l}$ . Жене:  $9-31 \mu\text{mol/l}$ . **TIBC-на апарату:** *Simens, Advia 1800*. Принцип: спектрофотометрија (*endpoint chromazurol B*). Референтна вредност: мушкарци:  $45-80 \mu\text{mol/l}$ . Жене:  $45-80 \mu\text{mol/l}$ . **sTrFe(%)**-сатурација трансферина са Fe% је одређивана формулом:  $Fe/TIBC \cdot 100$ . Референтна вредност од  $20-50\%$ . Под сидеропенијском анемијом се подразумевала вредност **Fe**  $< 11 \mu\text{mol/l}$  код мушкараца, а за жене **Fe**  $< 9 \mu\text{mol/l}$ . Поремећеном sTrFe(%) - сатурација трансферина са Fe% смо сматрали вредности које су биле ван референтних вредности:  $< 20$  и  $> 50\%$ .

### 3.2.2. Биохемијски параметри крви.

**Уреа:** Одређена је квантитативно, спектрофотометријском УВ методом са уреазом и глутамат-дехидрогеназом, на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтна вредност:  $2,5-7,5 \text{ mmol/l}$ .

**Креатинин:** Вредности креатинина у серуму испитаника (болесника) су одређиване модификованом *Jaffe*, спектрофотометријском методом, на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су различите у зависности од пола и износе за мушкарце:  $62-115 \mu\text{mol/l}$ , а за жене:  $44-88 \mu\text{mol/l}$ .

**Мокраћна киселина (*acidum uricum*):** Вредности мокраћне киселине су одређиване спектрофотометријском методом, уз коришћење ензима уриказе, на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су различите у зависности од пола и износе за мушкарце: 220-547  $\mu\text{mol/l}$ , а за жене: 184-464  $\mu\text{mol/l}$ .

**Албумин:** Анализа албумина у серуму је извођена спектрофотометријском методом са *bromcresol green-BCG*, на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су 32-50  $\text{g/l}$ .

**Укупни протеини:** Вредности укупних протеина су одређиване спектрофотометријском методом (Endpoint), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су 60-83  $\text{g/l}$ .

**Калијум ( $\text{K}^+$ ):** Анализа калијума је рађена методом индиректне потенциометрије (Jon selektivna elektroda), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности 3,5 - 5,1  $\text{mmol/l}$ .

**Натријум ( $\text{Na}^+$ ):** Вредности натријума су одређиване методом индиректне потенциометрије (Jon selektivna elektroda), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности 136-148  $\text{mmol/l}$ .

**Глукоза:** Вредности глукозе су одређиване методом спектрофотометрије (Endpoint, *heksokinaza*), на апарату *Advia 1800*. Референтне вредности 4,1-5,9  $\text{mmol/l}$ .

**HbA1c:** Вредности гликолизираног хемоглобина (*HbA1c*) су одређиване методом спектрофотометрије, на апарату *Advia 1800*. Референтне вредности (*HbA1c*) су изражене у (%;  $\text{mmol/mmol}$ ); 4,5-6,20%, 24-43  $\text{mmol/mmol}$ .

**Холестерол:** Вредности холестерола су одређене спектрофотометријском методом (Endpoint), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су подељене на: пожељно < 5,2  $\text{mmol/l}$ , гранично ризично 5,2-6,2  $\text{mmol/l}$ , ризично  $\geq$  6,2  $\text{mmol/l}$ .

**HDL-холестерол:** Вредности холестерола су одређене спектрофотометријском методом (Endpoint), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су подељене на: пожељно >1,3  $\text{mmol/l}$ , гранично ризично 1,0-1,3  $\text{mmol/l}$ , ризично < 1,0  $\text{mmol/l}$ .

**LDL-формула:** Вредности су LDL-холестерола су добијене рачунски: коришћењем *Friedwald*-ове формуле: LDL укупни холестерол-HDL холестерол - (триглицериди/2,2). Референтне вредности су подељене на: пожељно < 3,5  $\text{mmol/l}$ , гранично ризично 3,5 – 4,1  $\text{mmol/l}$ , ризично  $\geq$  4,1  $\text{mmol/l}$ .

**Триглицериди:** Вредности триглицерида су одређене спектрофотометријском методом (*Endpoint*), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су подељене на: пожељно  $< 1.7 \text{ mmol/l}$ , гранично ризично  $1,7-2,29 \text{ mmol/l}$ , ризично  $\geq 2,3 \text{ mmol/l}$ .

**Калцијум:** Одређивање концентрације калцијума је рађено спектрофотометријском методом (*Endpoint*), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности серумског калцијума су  $2,15-2,60 \text{ mmol/l}$ . Под хиперкалцијемијом смо подразумевали сваку вредност коригованог калцијума која је била виша од горње референтне вредности.

**Фосфор:** Одређивање концентрације фосфора је рађено спектрофотометријском методом (*Endpoint*, милибдат), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су од  $0,78-1,65 \text{ mmol/l}$ . Хиперфосфатемија дефинише као концентрација фосфата у серуму већа од  $1,65 \text{ mmol/l}$ , а производ солубилитета је повишен ако је  $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-} > 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ .

**Алкална фосфатаза:** Вредности алкалне фосфатазе смо одређивали спектрофотометријском методом (диетиламин-ДЕА), на апарату *Simens ADVIA 1800*. Референтне вредности су биле различите према полу: за мушкарце:  $90-360 \text{ U/l}$ , а за жене:  $70-290 \text{ U/l}$ .

**Витамин D:** Вредности витамина *D* су одређиване по принципу: *Chemiluminiscent microarticle immunoeassay-CMIA*, на апарату *Architect I 2000 SR(ABBOTT)*. Референтне вредности су  $23,75-138,75 \text{ nmol/l}$ .

**Интактни паратхормон (PTH):** Концентрацију интактног паратхормона-PTH смо одређивали методом: *Direct chemoluminometric immnoassay-OCLIA*, на апарату *Simens Advia entaur XP*. Референтне вредности су  $1,48-7,63 \text{ pmol/l}$ .

### 3.2.3. Фактори упале

**Седиментација еритроцита (SE):** За одређивање вредности SE кориштена је *Wetergren* метода, на апарату *Sedimatic 100*. Референтне вредности су: за жене  $< 25 \text{ mm/h}$ , за мушкарце  $< 15 \text{ mm/h}$ .

**Фибриноген:** За одређивање вредности фибриногена је кориштена, *Clauss metoda (Clauss)*, на апарату *BCS XP (Simens)*. Референтне вредности су:  $2,1-4,0 \text{ g/l}$ .

**Ц-реактивни протеин (CRP):** Концентрацију CRP-а смо одређивали методом: *particle enhanceo turbidimetric imunoassay (PETIA)*, на апарату *Simens Dimension RxLMAX*. Референтне вредности су: 0-3 mg/l.

### 3.2.4. Проинфламаторни цитокини и хомоцистеин

У Одељењу за имунологију Института за експерименталну медицину ВМА одређени су проинфламаторни цитокини, *IL-1* и *TNF- $\alpha$* . Узорци периферне крви су центрифугирани на 1000 x g, на 15 минута. Серум је издвојен у епрувете од 1,5 ml по *Eppendorfu* и замрзнут на -40 °C до анализе. Анализа је вршена методом са комерцијалним китовима "Human *IL-1 $\alpha$*  (*Interleukin 1 Alpha*) *ELISA Kit*"; *Catalog No: E-EL-H0088 96T*. Резултати реакције су читани на *ELISA* читачу *Biotek Sinergs* на 450 nm. Минимална детектабилна доза за *IL-1 $\alpha$*  је 2,344 pg/ml. (Осетљивост овог теста, или најнижи детектабилни лимит (*LDL*) је дефинисан као најнижа концентрација протеина која се може разликовати од нуле). Опсег препознавања је у распону 3,906-250 pg/ml.

Минимална детектабилна доза за *TNF- $\alpha$*  је 4,69 pg/ml. (Осетљивост овог теста, или најнижи детектабилни лимит (*LDL*) је дефинисан као најнижа концентрација протеина која се може разликовати од нуле). Опсег препознавања је у распону 7,81-500 pg/ml.

**Интерлеукин (IL-6):** Вредности (концентрација) *IL-6* је одређена у Институту за медицинску биохемију ВМА, из серума пуне крви, методом хемилуминисценције, на апарату *IMMULITE 2000*, Реф. вредности: 0-5,9 pg/ml.

**Хомоцистеин:** Вредности хомоцистеина су одређиване из серума (епрувета са узорком је чувана на леду до обраде), методом ласерска нефолеметрија, на апарату: *Dade Behring Nephelometer BN II*. Реф. вредности: 4,995-15,0  $\mu$ mol/l. Вредности хомоцистеина више од 15,0  $\mu$ mol/l смо назвали хиперхомоцистеинемија коју смо поделили на: благу 16-24  $\mu$ mol/l, умерену 25-100 и изражену, више од 100  $\mu$ mol/l.

### 3.2.5. Фактор оксидативног стреса.

**Малонилдиалдехид (MDA):** Концентрација (MDA) је одређена као тиобарбитурна киселина-реагујуће супстанце (TBARS) спектрофотометријским тестом који се заснива на апсорционом максимуму комплекса малонилдиалдехида и осталих TBARS са тиобарбитурном киселином на 492-650 nm. За израчунавање концентрације MDA коришћена је стандардна крива која је конструисана употребом стандардне концентрације од 1-10  $\mu\text{mol/L}$ . Резултати реакције су читани на ELISA читачу Biotek Sinergs на 492-650 nm. Референтне вредности  $1,45 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$  Girotti,  $2,94 \pm 0,30 \mu\text{mol/l}$  Ruminoto.

### 3.2.6. Тестови за проверу функције леве коморе миокарда

Концентрације B-тип натриуретског пептида (BNP) је одређивана методом СМИА (директна хемилуминисценција), на апарату SIMENS/ADVIA Centaur XP: а концентрације N-терминалног прохормон можданог натриуретског пептида (NTproBNP) су одређиване помоћу електрохемилуминисценције имуноесеја на апарату Roche Cobas e 601: метод "ECLIA". Референтне вредности BNP, NT-proBNP су зависне од пола (мушкарац, жена и њихове старости), а приказани су у Табели 2.

**Табела 2. Референтне вредности за BNP и NTproBNP**

Године живота	BNP (pg/ml)		NTproBNP (pmol/l)	
	Мушкарци	Жене	Мушкарци	Жене
< 45	0 - 73	0 - 89	0 - 10.12	0 - 15.34
45 - 54	0 - 40	0 - 111	0 - 14.28	0 - 29.38
55 - 64	0 - 80	0 - 155	0 - 24.78	0 - 33.87
65 - 74	0 - 150	0 - 159	0 - 44.37	0 - 35.52

(BNP); B-тип натриуретског пептида, (NTproBNP); N-терминални прохормон можданог натриуретског пептида

### 3.2.7. Анализе урина

**Урин:** Прегледом урина је рађена хемијска анализа (РН, специфична тежина, протеини, хемоглобин, леукоцити, глукоза, аскорбинска киселина, кетони, уробилиноген, билирубин, нитрити), а у седименту урина: еритроцити, леукоцити, кристали, калцијум оксалат дихидро, трипл фосфат, кристали мокраћне киселине, хијалини цилиндри, гранулирани цилиндри.

**Микроалбуминурија:** Микроалбуминурија је одређивана методом *Laserska nefelometrija*, на апарату: *Dade behring nephelometer*. Референтна вредност: 0-30 mg/l.

**Протеинурија по – Biuretu:** Протеинурија-протеини у 24h урину, по *Biuretu* је одређивана из 24-сатног урина, по методи *спектрофотометрија (pyrogallol red*, на апарату *Simens Advia 1800* и апарат: *Simens dimension RxLmax*). Референтна вредност: 0-150 mg/l.

Протеинурију смо поделили на основу концентрације протеина у 24-часовном урину у три групе:

1. Нормална протеинурија, протеини < 150 mg/24h урину,
2. Протеинурија ненефротског ранга, протеини 150 mg/24h - 3,5 g/24h урину и
3. Нефротски синдром, протеини > 3,5 g/24h урину.

## 3.3. Кардиоваскуларни параметри

### 3.3.1. Хипертензија

На основу историје података о најчешће измереним вредностима крвног притиска, постојању артеријске и дужине њеног трајања болеснике смо поделили у три групе.

Група I: нормотензивни болесници - који су имали нормалне вредности крвног притиска и нису користили терапију антихипертензивима.

Група II: болесници са артеријском хипертензијом чија еволуција је од 0-10 година.

Група III: са еволуцијом артеријске хипертензије дуже од 10 година.

Према измереним вредностима систолног крвног притиска, током два или више мерења, а по препорукама Националног водича за артеријску хипертензију из 2012. године, болеснике смо поделили у пет група (219):

- Група I: 140-159 *mmHg*,
- група II: 160-179 *mmHg*,
- група III: више од 180 *mmHg*,
- група IV: изолована артеријска хипертензија  $\geq 140$  *mmHg*
- група V: 120-140 *mmHg*,

Према измереним вредностима дијастолног крвног притиска болеснике смо поделили на четири групе:

- група I: 90-99 *mmHg*,
- група II: 100-109 *mmHg*,
- група III: више од 110 *mmHg*,
- група IV: мање од 90 *mmHg*.

Нормалан артеријски крвни притисак : систолни  $< 120$  *mmHg* и дијастолни  $< 80$  *mmHg*. Артеријска хипертензија: **стадијум 1:** систолни 140–159 *mmHg* или дијастолни 90-99 *mmHg*, **стадијум 2:** систолни  $\geq 160$  *mmHg* или дијастолни  $\geq 100$  *mmHg*. **Изолована систолна хипертензија** је стање у којем је систолни крвни притисак  $\geq 140$  *mmHg*, а дијастолни  $\leq 90$  *mmHg*, док је **изолована дијастолна хипертензија** стање у којем је систолни крвни притисак  $\leq 140$  *mmHg*, а дијастолни  $\geq 90$  *mmHg*. Вредности артеријског крвног притиска од 120-139 *mmHg* а дијастолни од 80-89 *mmHg* су представљале регулисан артеријски крвни притисак.

### 3.3.2. Доплер крвних судова каротидних артерија

Доплер крвних судова каротидних артерија је вршила једна особа у Клиници за неурологију, ВМА на апарату *TUS A 500, Toshiba* Јапан фабрички број *T1D123 3605*, Тип модел *TUS-A 500* сондом јачине од 7,5 - 11 *MHz*.

Доплер-сонографским прегледом је процењена дебљина интима-медија комплекса на каротидним артеријама и присуство плака.

Дебљина интима-медија је дефинисана као растојање између главне ивице која спаја површине лумена артерије и интима до главне ивице која спаја површине медије и адвентиције. Дебљина интима-медија одређиван је у нивоу бифуркације

заједничке каротидне артерије, до 4 *cm* проксимално од булбуса. Фокусиран је задњи зид артерије. Израчуната је средња вредност три мерења. Нормална вредност је дефинисана као просечна вредност интима медије 0.70 *mm*.

Према дебљини интима-медија комплекса (ИМК) на каротидним артеријама болесници су подељени у 4 групе:

1. ИМК: < 0,70 *mm*
2. ИМК: 0,70-0,80 *mm*
3. ИМК: 0,80-0,90 *mm*
4. ИМК: > 0,90 *mm*.

Дебљина интима медије ће се корелирати са општим факторима (пол, године, етиологија хроничне бубрежне слабости, степен бубрежне слабости, дужина трајања бубрежне слабости у месецима), пушењем (број година пушења и број цигарета), артеријском хипертензијом (сistolни, дијастолни и средњи крвни притисак), факторима упале, *CRP*, липидним параметрима (укупни холестерол, триглицериди, *HDL*, *LDL*, *HDL* холестерол), параметрима који указују на метаболизам калцијума и фосфора (*Ca*, *P*, алкална фосфатаза, паратхормон), биомаркерима ендотелне дисфункције (*IL1*, *IL6*, *TNF- $\alpha$*  и хомоцистеин).

### 3.3.3. Ехокардиографски преглед

Ехокардиографски преглед је урађен свим болесницима на апарату *Simens* 141148, тип *Acuson Sc 2000*, кориштена је матрична *4D* сонда за *3D Live* снимање срца, одређена је: *EF* % срца, дијастолна функција срца: *E/A*, *DT<sub>E</sub>*. Добијене вредности смо корелирати са општим факторима, факторима ризика, биомаркерима срчане слабости и степеном бубрежне слабости. Доплер ехокардиографским мерењем *E/A* пулсним доплером на нивоу митралног анулуса, као и параметрима ткивног Доплера (*TDI*) процењена је дијастолна функција срца. Дијастолна дисфункција леве коморе је изражена количником  $E/A \geq 1,5$ .

На основу препорука Европског удружења кардиолога дијастолна функција је подељена на пет стадијума (218):

- Први степен дијастолне функције леве коморе је нормалан (*DD-N*), али са великим распонем вредности односа *E/A* (0,75-1,5) и времена децелерације Е-таласа  $DTE 130 \pm 240$  *ms*.



- Дијастолна дисфункција првог степена (*DD-I*) - оштећена релаксација, је блага дијастолна дисфункција. Доплерехокардиографски се региструје продужено време изоволумне релаксације (*IVRT*), смањена брзина и продужено време децелерације ( $DTE > 240 \text{ ms}$ ), а  $E/A < 1,0$ .

- Дијастолна дисфункција другог степена (*DD-II*)-псеудонормалан, је умерена дијастолна дисфункција има облик доплеровог спектра трансмитралног утока означен као "нормализован" или "псеудонормализован", да би означио да и поред нормалног односа брзина *E* и *A*-таласа, постоји поремећај дијастолне дисфункције леве коморе. Нормализовани облик означава вредности  $E/A$  од 0,75-1,5 и  $DTE$  од 140-220 *ms*.

- Дијастолна дисфункција трећег степена (*DD-III*) је "реверзибилан рестрикцијски облик", тешка реверзибилна дијастолна дисфункција.

- Дијастолна дисфункција четвртог степена (*DD-IV*) је "постојан рестрикцијски облик-фиксан", тешка иреверзибилна дијастолна дисфункција. Овај степен карактерише нормално или скраћено време изоволумне релаксације леве коморе (*IVRT*), већа брзина и скраћено време децелерације таласа раног утока, и мања брзина током систоле атрија, што резултира вредностима,  $E \geq 1,2 \text{ m/s}$ ,  $E/A > 1,5$  често  $> 2,0 \text{ m/s}$ ,  $DTE < 140 \text{ ms}$  често мање  $< 120 \text{ ms}$ .

### 3.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Од параметара дескриптне статистике коришћене су средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (СД). Провера нормалности дистрибуције података извршена је применом Kolmogorov-Smirnov теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између више група проверена је применом анализа варијансе за независне групе (*post hoc* Такијев тест) или применом Kruskal-Wallis теста (*post hoc* Mann-Whitney тест).

Поређења између две групе извршена су употребом т-теста за независна обележја или алтернативно применом Mann-Whitney теста.

Бројни испитивани параметри су приказани у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврђивана је применом Хи квадрат теста.

Међусобна повезаност одговарајућих параметара (природа и јачина повезаности) утврђена је применом Spearmanове корелационе анализе.

За процену утицаја бројних предиктора (демографских, клиничких, биохемијских) на развој атеросклерозе коришћена је униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу од  $p < 0,05$ .

Финална процена дијагностичке вредности биомаркера ендотелне дисфункције изведена је одређивањем сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности ових биомаркера на стандардан, уобичајен начин.

Комплетна статистичка анализа података изведена је помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Опште карактеристике испитиваних група и резултати тестирања - базалне вредности

У проспективној студији је анализирано укупно 100 болесника, након добијања њихове писане сагласности за испитивање које је одобрено од стране Етичког одбора Војномедицинске академије на седници одржаној 13.03.2014. год (акт Начелника ВМА, Пов.бр.: 3000-1 од 19.03.2014.године). Просечна старост болесника износила је  $56,75 \pm 10,60$  година, (распон година од 25 до 70 година). Мушкарци су били заступљенији и чинили су 61%, а жена је било 39%. Средња вредност индекса телесне масе - *BMI* је износила  $27,25 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ . Заступљеност пушача и непушача је била приближно једнака: пушача 49% (активних 20%, бивших пушача 29%), а непушача је било 51% (Табела 3). У зависности од степена јачине гломерулске филтрације болесници су подељени у пет група. Прва група болесника (*GFR 1*) је била контролна. Свака група имала је по 20 болесника. У табели 3 су приказане основне карактеристике болесника у зависности од степена јачине гломерулске филтрације (Табела 3).

Табела 3. Основне карактеристике болесника према јачини гломеруларне филтрације

Параметри	Стадијум хроничне болести бубрега					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
Године, $X \pm SD$	56,1 ± 9,3	61,8 ± 8,2*	53,9 ± 11,6	61,1 ± 9,7	50,8 ± 10,6	56,7 ± 10,6
ВМИ, $X \pm SD$	26,3 ± 2,9	27,9 ± 3,4	28,7 ± 3,8	25,9 ± 4,1	27,5 ± 4,0	27,2 ± 4,0
Пол (%)						
мушкарци	13 (65)	11 (55)	13 (65)	14 (70)	10 (50)	61,0
жене	7 (35)	9 (45)	7 (35)	6.(30)	10 (50)	39,0
Пушење (%)						
Непушачи	10 (50)	10 (50)	10 (50)	8 (40)	13 (65)	51,0
Пушачи	10 (50)	10 (50)	10 (50)	12.(60)	7 (35)	49,0
бивши	4 (40)	7 (70)	7 (70)	6(50)	5 (71)	29,0
активни	6 (60)	3 (30)	3 (30)	6(50)	2 (29)	20,0
<i>GFR</i> , $X \pm SD$	97,0 ± 4,8	78,3 ± 9,3	44,6 ± 10,5	23,7 ± 4,2	9,1 ± 3,3	50,5 ± 33,7

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне слабости бубрега (1-5). \*  $p < 0,05$  у односу на *GFR 1* групу (контролна група).

Статистички значајна разлика је регистрована, када су у питању године старости, између групе *GFR2* (61,8 ± 8,2\*) и групе *GFR1*(56,1 ± 9,3). Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике за индекс телесне масе, пол и статус пушења цигарета (Табела 3).

#### 4.2. Дескриптивни подаци и клиничке карактеристике испитаника у зависности од стадијума хроничне болести бубрега

Табела 4. Заступљеност старосних категорија у односу на стадијуме ХББ

Старосне категорије (године)	N (%) болесника					Укупно
	GFR1	GFR2	GFR3	GFR4	GFR5	
≤ 40	3 (15)	1 (5)	4 (20)	0 (0)	2 (10)	10
41-50	1 (5)	1 (5)	2 (10)	4 (20)	7 (35)*	15
51-60	9 (45)	4 (20)	5 (25)	3 (15)	6 (30)	27
61-70	7 (35)	14 (70)	9 (45)	13 (65)	5 (25)	48
Укупно	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	100

GFR (1-5) ml/min/1,73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \* p < 0,05 у односу на групу GFR1.

Статистичка анализа је утврдила значајно већи број болесника који припадају старосној категорији 41-50 година у групи GFR5, у односу на групу GFR1.

Табела 5. Дистрибуција болесника у зависности од BMI и стадијума ХББ

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	(%) болесника					Укупно
	GFR1	GFR2	GFR3	GFR4	GFR5	
≤ 18,5	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
18,5 - 24,9	3 (15)	2 (10)	1 (5,0)	8 (40)	6 (30)	20 (20)
25 - 29,9	14 (70)	13 (65)	13 (65)	10 (50)	8 (40)	58 (58)
> 30	2 (10)	5 (25)	6 (30)	2 (10)	6 (30)	21 (21)
Укупно	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	100

BMI - body mass index, GFR (1-5) ml/min/1,73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5).

У односу на категорије BMI, није утврђена статистички значајна разлика између GFR група. Статистичком анализом болесника према полу и пушачком статусу, у односу на стадијуме ХББ није постојала статистичка значајна разлика (Табела 6).

**Табела 6. Заступљеност (%) основног обољења бубрега према стадијуму ХББ**

Основни узроци хроничне болести бубрега	N	Пацијенти, %				
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>
Хронични гломерулонефритис	20	5	15	25	30	25
Нефролитијаза	19	45	20	20	10	0
Артеријска хипертензија	18	0	10	30	30	20
Шећерна болест	13	10	15	10	5	25
Цистична болест бубрега	13	30	30	5	0	0
Адултна полицистична болест бубрега	12	5	5	10	15	25
Тубулоинтерстицијски нефритис	3	0	0	0	10	5
Изолована еритроцитурија	2	5	5	0	0	0
Укупно	100	100	100	100	100	100

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5).

Учесталост болесника према основном узроку обољења бубрега због ког су се јављали на преглед нефролога била је: хронични гломерулонефритис (20%), калкулоза бубрега (19%), артеријска хипертензија (18%), цисте бубрега (13%), шећерна болест (13%), адултна полицистична болест бубрега (12%), тубулоинтерстицијски нефритис (3%) и изолована еритроцитурија (2%). Најчешћи узроци завршног стадијума хроничне болести бубрега били су: хронични гломерулонефритис, шећерна болест и полицистична болест бубрега (са по 25%), артеријска хипертензија (20%) и тубулоинтерстицијски нефритис (5%).

**Табела 7. Дистрибуција полова у односу на трајање главног узрока ХББ**

Полна структура	Трајање ХББ (интервали у годинама), број болесника (%)			
	0-5	6-10	11-20	> 20
Мушкарци	18 (58)	22 (61)	9 (64)	12 (63)
Жене	13 (42)	14 (39)	5 (36)	7 (37)
Укупно	31 (100)	36 (100)	14 (100)	19 (100)

Применом  $\chi^2$  теста није доказана статистички значајна разлика у полној дистрибуцији у односу на дужину трајања главног узрока ХББ. У свим интервалним групама доминирају болесници мушког пола.

**Табела 8. Полна дистрибуција [Н (%)] у односу на дужину трајања артеријске хипертензије**

Полна структура	Артеријска хипертензија, дужина трајања у годинама		
	< 10 година	≥ 10 година	Укупно
Мушкарци	30 (54)	26 (70)	56
Жене	26 (46)	11 (30)	37
Укупно	56 (100)	37 (100)	93

У односу на дужину трајања артеријске хипертензије, није показана статистички значајна разлика између полова ( $\chi^2 = 1,94$ ;  $p = 0,16$ ). У групи болесника са трајањем хипертензије ≥ 10 година доминирају особе мушког пола.

**Табела 9. Полна дистрибуција болесника у односу на вредности систолног и дијастолног крвног притиска (Национални водич за артеријску хипертензију, 2012. година)**

Групе	Систолни крвни притисак (mmHg), број болесника (%)				
	< 120	120 – 139	140–159	≥ 160	≥ 140
Мушкарци	5 (71,4)	26 (63,4)*	24 (61,5)	6 (46,1)	0
Жене	2 (28,6)	15 (36,6)	15 (38,5)	7 (53,9)	0
Укупно	7 (100)	41 (100)	39 (100)	13 (100)	0
Групе	Дијастолни крвни притисак (mmHg), број болесника (%)				
	< 80	< 90	90 - 99	> 100	
Мушкарци	5 (71,4)	39 (64)**	11 (58)	6 (46,1)	
Жене	2 (28,6)	22 (36)	8 (42)	7 (53,9)	
Укупно	7 (100)	61 (100)	19 (100)	13 (100)	

У односу на групу жена, утврђен је статистички значајно већи број мушкараца са регулисаним систолним и дијастолним крвним притиском. Исти тренд (гранична статистичка значајност између полова;  $p = 0,07$ ) регистрован је у случају систолног крвног притиска када је реч о категорији артеријска хипертензија: стадијум 1.

**Табела 10. Вредности систолног крвног притиска код болесника са различитим стадијумима ХББ**

Систолни крвни притисак ( <i>mmHg</i> )	Број болесника (%)					
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	Укупно
< 120	3 (42,8)	3 (42,8)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	7 (100)
120 - 139	10 (25)	8 (20)	10 (25)	5 (12,5)	8 (19,5)	41(100)
140 - 159	7 (18)	7 (18)	8 (20,0)	10 (25,6)	7 (18)	39 (100)
≥ 160	0 (0)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (30,8)	5 (38,4)*	13 (100)
≥ 140	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Укупно</b>	20	20	20	20	20	100

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \* $p < 0,05$  у односу на групу *GFR1*. **1. Нормалан артеријски крвни притисак** : систолни < 120 *mmHg* и дијастолни < 80 *mmHg*. **2. Вредности артеријског крвног притиска од 120-139 *mmHg* а дијастолни од 80-89 *mmHg* су представљале регулисан артеријски крвни притисак.** **3. Артеријска хипертензија: стадијум 1:** систолни 140-159 *mmHg* или дијастолни 90-99 *mmHg*, **4. стадијум 2:** систолни ≥ 160 *mmHg* или дијастолни ≥ 100 *mmHg*. **5. Изолована систолна хипертензија** је стање у којем је систолни крвни притисак ≥ 140 *mmHg*, а дијастолни ≤ 90 *mmHg*, док је **изолована дијастолна хипертензија** стање у којем је систолни крвни притисак ≤ 140 *mmHg*, а дијастолни ≥ 90 *mmHg*.

У болесника са систолним крвним притиском ≥ 160 *mmHg*, утврђен је статистички значајно већи број особа који припадају стадијуму *GFR5* (у односу на стадијум *GFR1*). Због релативно малог броја болесника у категорији систолни крвни притисак < 120 *mmHg*, упркос значајне разлике између почетног и завршног стадијума *GFR*, није утврђена статистички значајна разлика.



**Табела 11. Вредности дијастолног крвног притиска у болесника са различитим стадијумима ХББ**

Дијастолни крвни притисак (mmHg)	Број болесника (%)					
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	Укупно
< 80	3 (42,8)	3 (42,8)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	7 (100)
< 90	10 (16,4)	13 (21,3)	14 (23,0)	11 (18,0)	13 (21,3)	61 (100)
90 - 99	7 (36,8)	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (21,1)	2 (10,5)	19 (100)
> 100	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)	5 (38,4)*	13 (100)
<b>Укупно</b>	20	20	20	20	20	100

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \* $p < 0,05$  у односу на групу *GFR1*. **1.Нормалан артеријски крвни притисак** : систолни < 120 mmHg и дијастолни < 80 mmHg. **2.** Вредности артеријског крвног притиска од 120-139 mmHg а дијастолни од 80-89 mmHg су представљале **регулисан артеријски крвни притисак**. **3.** Артеријска хипертензија: **стадијум 1**: систолни 140–159 mmHg или дијастолни 90-99 mmHg, **4. стадијум 2**: систолни  $\geq 160$  mmHg или дијастолни  $\geq 100$  mmHg. **5.Иzolована систолна хипертензија** је стање у којем је систолни крвни притисак  $\geq 140$  mmHg, а дијастолни  $\leq 90$  mmHg, док је **изолована дијастолна хипертензија** стање у којем је систолни крвни притисак  $\leq 140$  mmHg, а дијастолни  $\geq 90$  mmHg.

Статистичком анализом је утврђено да се у групи *GFR5* налази значајно већи број болесника са дијастолним притиском већим од 100 mmHg, у односу на групу болесника са стадијумом *GFR1*.

### 4.3. Биохуморални параметри крви и урина код болесника са ХББ

Табела 12. Средње вредности параметара упале у односу на стадијуме ХББ

Параметри		Стадијум хроничне болести бубрега					Укупно
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<i>CRP (mg/l)</i>	X	2,11	3,06	5,06***	9,40*	10,86***	6,10
	SD	1,19	1,85	4,04	23,27	22,24	14,66
<i>SE (mm/h)</i>	X	18,25	28,58	40,47***	44,31***	74,79***	41,07
	SD	9,90	18,93	24,22	23,40	39,55	31,06
<i>Fib (g/l)</i>	X	3,50	3,91	4,09	4,57**	5,31***	4,27
	SD	0,93	0,96	1,05	1,05	1,58	1,27
<i>Le (x 10<sup>9</sup>/l)</i>	X	6,40	6,01	6,73	6,51	7,06	6,54
	SD	1,44	1,57	1,64	1,18	2,99	1,87

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5) *CRP* - C реактивни протеин, *SE* - седиментација еритроцита, *Fib* - фибриноген, *Le* - леукоцити.), \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу.

Испитивањем статистичке значајности разлике параметара запаљења у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистичка значајност између стадијума *GFR1* и *GFR3-GFR5* за *CRP* и *SE*, а за фибриноген између стадијума *GFR1* и *GFR4-GFR5* (Табела 12).

**Табела 13. Просечне вредности биомаркера ендотелне дисфункције у болесника са различитим стадијумима ХББ**

Параметри		Стадијум хроничне болести бубрега					
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	Укупно
<i>MDA</i> ( <i>nmol/ml</i> )	<i>X</i>	3,60	3,80	4,03	5,34***	5,85***	4,52
	<i>SD</i>	0,57	0,71	0,77	1,89	2,20	1,64
<i>TNF-α</i> ( <i>pg/ml</i> )	<i>X</i>	25,89	26,65	42,92***	43,65**	74,12***	42,64
	<i>SD</i>	24,72	20,60	16,44	45,08	92,82	51,02
<i>IL1</i> ( <i>pg/ml</i> )	<i>X</i>	11,25	15,39***	22,82***	30,98***	41,51***	24,39
	<i>SD</i>	5,33	8,73	19,57	34,07	26,05	23,80
<i>IL6</i> ( <i>pg/ml</i> )	<i>X</i>	2,93	5,51	6,51*	7,47**	12,10***	6,90
	<i>SD</i>	2,15	8,91	11,70	10,06	10,04	9,50
<i>Hcy</i> ( <i>μmol/l</i> )	<i>X</i>	10,76	12,95	17,62***	17,44***	20,40***	15,83
	<i>SD</i>	3,13	3,18	3,86	5,10	5,82	5,51

*GFR* (1-5) *ml/min/1,73m<sup>2</sup>*: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). *MDA* - малонилдиалдехид, *TNF-α* - тумор некрозис фактор алфа, *IL1*- интерлеукин 1, *IL6* - интерлеукин 6, *Hcy*- хомоцистеин. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу

За све испитиване параметре инфламације (*MDA*, *TNF-α*, *IL1*, *IL6* и *Hcy*), у зависности од стадијума ХББ, утврђена је статистички високозначајна разлика између стадијума *GFR1* и *GFR5* (\*\*\*)  $p < 0,001$ ). Најосјетљивији параметар инфламације је био *IL1*, за кога је регистрована статистички високозначајна разлика између стадијума *GFR1* и стадијума *GFR2-GFR5* (Табела 13).

**Табела 14. Степен повезаности концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и степена бубрежне функције**

Параметри		Биомаркери ендотелне дисфункције					
		CRP	IL-1	IL-6	TNF-α	Hcy.	MDA
<b>GFR</b>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,011	-0,283	-0,170	-0,167	-0,158	-0,122
	Значајност	0,911	0,004	0,091	0,096	0,116	0,228

*GFR* ( *ml/min/1.73m<sup>2</sup>* ) гломерулска филтрација, *CRP*-С реактивни протеин, *IL1*-интерлеукин 1, *IL6*-интерлеукин 6, *TNF*-тумор некрозис фактор алфа, *Hcy*- хомоцистеин, *MDA*-малонилдиалдехид

Утврђена је статистички значајна негативна корелација концентрација IL-1 вредности ГФР (повећане вредности ГФР праћене су сниженим вредностима IL-1).

Сличан тренд (али без статистички значајне повезаности) регистрован је и у случају IL-6 и TNF- $\alpha$  (Табела 14).

**Табела 15. Средње вредности параметара анемије у зависности од стадијума ХББ**

Параметри		Стадијум хроничне болести бубрега				
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>
<i>Er</i> ( $\times 10^{12}$ g/l)	<i>X</i>	4,85	4,79	4,61	4,44*	3,65***
	<i>SD</i>	0,39	0,44	0,55	0,64	0,65
<i>Hgb</i> (g/l)	<i>X</i>	140,45	134,95	128,33**	127,40*	101,40***
	<i>SD</i>	10,11	9,32	17,39	20,55	20,01
<i>Hct</i> (l/l)	<i>X</i>	0,42	0,41	0,40	0,39	0,32***
	<i>SD</i>	0,03	0,03	0,04	0,06	0,05
<i>Fe</i> ( $\mu$ mol/l)	<i>X</i>	18,80	14,65*	16,25	13,70**	11,40***
	<i>SD</i>	5,68	4,91	6,24	5,76	6,20
<i>Feritin</i> ( $\mu$ g/l)	<i>X</i>	107,30	111,11	101,96	109,43	210,47
	<i>SD</i>	68,04	77,83	75,63	91,86	234,07
<i>sTrFe</i> (%)	<i>X</i>	32,37	25,37	33,46	26,92	24,20
	<i>SD</i>	10,03	8,52	19,75	11,48	14,79

*GFR* (1-5) ml/min/1,73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5), *Er* (еритроцити) *Hgb*, (хемоглобин), *Hct* (хематокрит), *Fe* (гвожђе), *sTrFe* (%) (сатурација трансферина са гвожђем).  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу.

Статистичком анализом, утврђена је високо статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) параметара анемије (*Er*, *Hgb*, *Fe*, *Hct*) у зависности од стадијума ХББ (између стадијума *GFR1* и *GFR5*) Најосјетљивији параметар анемије је био *Hgb*, чије су снижене вредности регистроване у стадијуму *GFR3-GFR5* (Табела 15).

**Табела 16. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара анемије у односу на стадијуме ХББ**

Параметри	Број (%) болесника ван референтног опсега					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<i>Er</i>	4 (20,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	30
<i>Hgb</i>	0 (0,0)	2 (10,0)	9 (45,0)**	9 (45,0)**	18 (90,0)***	38
<i>Hct</i>	3 (15,0)	8 (40,0)	5 (25,0)	9 (45,0)	11 (55,0)*	36
<i>Fe</i>	0 (0,0)	3 (15,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	9 (45,0)**	20
<i>Feritin</i>	0 (0,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	3 (15,0)	8 (40,0)**	16
<i>sTrFe</i>	4 (20,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	7 (35,0)	11 (55,0)*	33

*GFR* (1-5)  $ml/min/1,73m^2$ : гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5), *Er* (еритроцити), *Hgb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *Fe*-гвожђе, *sTrFe*(%) - сатурација трансферина са гвожђем. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу.

Статистичком анализом дистрибуције болесника са патолошким вредностима параметара анемије према стадијуму ХББ уочена је значајна статистичка разлика између *GFR1* и *GFR5* за све испитиване параметре [(*Hgb* *GFR3* - *GFR5* (\*\*\*)  $p < 0,001$ ), у *GFR5*: *Hct* и *sTrFe*(%) (\*  $p < 0,05$ ), *Fe* и феритин (\*\*  $p < 0,01$ )]. Испитивањем ових параметара је потврђено да је најосјетљивији параметар анемије *Hgb*, чије су снижене вредности регистроване од *GFR3* - *GFR5* (Табела 16).

**Табела 17. Просечне вредности параметара липидног статуса у односу на стадијуме ХББ**

Параметри (mmol/l)		Стадијум хроничне болести бубрега				
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>
<b>Холестерол</b>	<i>X</i>	5,41	5,33	5,52	5,09	4,75
	<i>SD</i>	1,22	0,88	1,13	1,00	1,33
<b>Триглицериди</b>	<i>X</i>	1,57	1,96	2,21	1,50	1,81
	<i>SD</i>	0,58	1,30	1,18	0,66	0,61
<b><i>HDL</i> холестерол</b>	<i>X</i>	1,48	1,41	1,31	1,32	1,16**
	<i>SD</i>	0,37	0,33	0,36	0,27	0,34
<b><i>LDL</i> холестерол</b>	<i>X</i>	3,21	3,21	3,11	3,10	2,76
	<i>SD</i>	1,02	0,94	0,61	0,91	1,13

*GFR* (1-5) ml/min/1,73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5), \*\*  $p < 0,01$  у односу на *GFR1* групу.

Болесници са петим стадијумом хроничне болести бубрега имају статистички значајно (\*\*  $p < 0,01$ ) мању концентрацију *HDL* холестерол у серуму, у односу на *GFR1* групу (Табела 17).

**Табела 18. Средње вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма у односу на стадијуме ХББ**

Параметри		Стадијуми хроничне болести бубрега				
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>
<i>ALP</i> (U/l)	X	150,25	162,95	150,05	164,85	177,70
	SD	32,78	54,18	33,71	66,39	83,65
<i>Ca</i> (mmol/L)	X	2,38	2,37	2,37	2,28**	2,14***
	SD	0,07	0,10	0,13	0,13	0,28
<i>P</i> (mmol/l)	X	0,98	1,03	1,06	1,13*	1,65***
	SD	0,14	0,11	0,18	0,21	0,41
<i>Vit. D</i> (nmol/l)	X	62,56	63,49	53,26	50,70*	36,82***
	SD	17,35	27,60	24,45	16,15	24,81
<i>PTH</i> (pmol/l)	X	5,29	5,86	10,22*	17,85***	53,48***
	SD	2,58	2,42	8,78	16,16	42,36
$(Ca^{2+} \times P0_4^{3-})$ <i>mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup></i>	X	2,33	2,44	2,52	2,59	3,42***
	SD	0,35	0,31	0,42	0,47	0,88

*GFR* (1-5) ml/min/1.73m<sup>2</sup> гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). *Ca*<sup>2+</sup> - калцијум, *P0*<sup>43-</sup> - фосфор, *ALP* - алкална фосфатаза, *Vit D* - витамин *D*, *PTH* - паратиреоидни хормон, \* *p* < 0,05; \*\* *p* < 0,01; \*\*\* *p* < 0,001 у односу на *GFR 1* групу.

Испитивањем вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма (*Ca*, *P*, *Vit. D*, *ALP* и *PTH*) у односу на стадијум ХББ, утврђена је статистички високозначајна разлика (\*\*\*) *p* < 0,001) између стадијума *GFR1* и *GFR5* за следеће параметре: *Ca*, *P*, *Vit. D* и *PTH*. Најосјетљивији параметар секундарног хиперпаратиреоидизма је био *PTH* за који је регистрована статистички значајна разлика почев од *GFR3* (\*\**p* < 0,01), а високозначајна статистичка разлика у *GFR4* и *GFR5* (\*\*\*) *p* < 0,001). Испитивањем хиперфосфатемије, производа солубилитета ( $Ca^{2+} \times P0_4^{3-} > 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ) регистрована је статистичка разлика између стадијума *GFR1* и *GFR5* (\*\*\*) *p* < 0,001). Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у концентрацији алкалне фосфатазе у серуму (Табела 18).

**Табела 19. Дистрибуција болесника са повишеним вредностима *BNP* и *NTproBNP* у односу на стадијуме ХББ**

Параметри	Број (%) болесника са повишеним вредностима <sup>1</sup>					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<i>BNP</i> (pg/ml)	1 (5)	5 (25)	9 (45)*	11 (55)**	13 (65)***	39
<i>NTproBNP</i> (pmol/l)	1 (5)	3 (15)	7 (35)*	12 (60)***	17 (85)***	40
Укупно	20	20	20	20	20	100

*GFR* (1-5) ml/min/1.73m<sup>2</sup> гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5).

<sup>1</sup> Проенти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој *GFR* групи. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу. *B*-тип натриуретски пептид (*BNP*) и *N*-терминални прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*)

Статистичком анализом биомаркера срчане функције *B*-тип натриуретског пептида (*BNP*) и *N*-терминалног прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*), у односу на стадијуме ХББ, регистрован је значајно већи број болесника са повишеним вредностима ових биомаркера у односу на групу *GFR1*, почев од групе *GFR3* где је постојала статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ), а високо статистички значајна разлика у групама *GFR4* и *GFR5* (Табела 19).

**Табела 20. Степен повезаности концентрације *BNP* и *NTproBNP* и степена бубрежне функције у ХББ**

Параметри		<i>BNP</i>	<i>NTproBNP</i>
<b>GFR</b>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,483	-0,723
	Значајност	0,001	0,001

*GFR* ( ml/min/1.73m<sup>2</sup> ) гломерулска филтрација, *BNP*-*B*-тип натриуретског пептида, *NTproBNP* -*N*-терминални прохормон можданог натриуретског пептида.

Утврђена је статистички значајна негативна корелација концентрација *BNP* и *NTproBNP* и вредности *GFR* (повећане вредности *GFR* праћене су сниженим вредностима *BNP* и *NTproBNP*) (Табела 20).



**Табела 21. Просечне вредности протеинурије и микроалбуминурије у односу на стадијуме ХББ**

Параметри		Стадијум хроничне болести бубрега				
		<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>
Протеинурија (g/24h)	<i>X</i>	0,61	0,62	1,62	0,97	1,78*
	<i>SD</i>	0,94	0,70	4,17	1,23	2,33
Микроалбуминурија (mg/l)	<i>X</i>	444,61	318,03	303,36	581,76	481,09
	<i>SD</i>	837,80	562,91	540,25	818,31	795,51

*GFR* (1-5) ml/min/1.73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \*  $p < 0,05$  у односу на *GFR1* групу.

Испитивањем статистичке значајне разлике вредности протеинурије, у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) између стадијума *GFR1* и *GFR5*. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима микроалбуминурије, у односу на стадијум ХББ (Табела 21).

**Табела 22. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије у односу на стадијум ХББ**

Параметри	Број (%) болесника са патолошким вредностима <sup>1</sup>					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
Микроалбуминурија	7 (35)	10 (50)	13 (65)	19 (95)***	19 (95)***	68
Укупно	20	20	20	20	20	100

*GFR* (1-5) ml/min/1.73m<sup>2</sup> гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5).

<sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој *GFR* групи. \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на *GFR1* групу.

Међутим, статистичком анализом дистрибуције болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије у односу на стадијум ХББ, утврђена је статистичка значајна разлика између стадијума *GFR1* и *GFR4* -*GFR5* (Табела 22).

**Табела 23. Дистрибуција болесника према типу протеинурије у односу на стадијуме ХББ**

Протеинурија (g/24h)	Број (%) болесника					Укупно (%)
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
< 0,15 <sup>1</sup>	11 (37,9)	10 (34,5)	6 (20,7)	2 (6,9)	0 (0,0)***	29 (100,0)
0,15 - 3,5 <sup>2</sup>	9 (13,8)	10 (15,4)	14 (21,5)	16 (24,6)	16 (24,6)	65 (100,0)
> 3,5 <sup>3</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100,0)
<b>Укупно</b>	20	20	20	20	20	100

*GFR* (1-5) ml/min/1.73m<sup>2</sup>: гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \*\*\**p* < 0,001 у односу на групу *GFR 1*. <sup>1</sup> нормална протеинурија, <sup>2</sup> протеинурија субнефротског ранга, <sup>3</sup> протеинурија нефротског ранга

Статистичком анализом типова протеинурије у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистички високозначајна разлика ( $p < 0,001$ ) у типу нормалне протеинурије, између стадијума *GFR1* и *GFR5*. Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у вредностима протеинурије субнефротског и нефротског ранга (Табела 23).

#### 4.4. Доплерсонографски параметри атеросклерозе на каротидним артеријама (ИМК и плак) и фактори прогресије у ХББ

**Табела 24. Клиничко-епидемиолошке карактеристике болесника са ХББ у односу на степен задебљања ИМК**

Параметар	Број (%) болесника			
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
Непушачи	11 (55)	15 (68)	9 (41)	16 (44)
Пушачи	9 (45)	7 (32)	13 (59)	20 (56)
- бивши	6	5	5	13
- активни	3	2	8	7
Значајност	$p = 0,252$			
Трајање основ. обољ. (год.).				
0 - 5	8 (40)	6 (27)	7 (32)	10 (28)
6 - 10	7 (35)	10 (45)	6 (27)	13 (36)
11 - 20	3 (15)	2 (9)	3 (14)	6 (17)
> 20	2 (10)	4 (18)	6 (27)	7 (19)
Значајност	$p = 0,912$			
Укупно	20	22	22	36

<sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи. (ИМК 1 - ИМК 4), степен задебљања интима медија комплекса на каротидним артеријама. ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у статусу пушења цигарета и дужини трајања основног обољења (Табела 24).

**Табела 25. Дистрибуција болесника са различитим групама ИМК у односу на стадијуме ХББ**

ИМК	Број (%) болесника					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<b>ИМК1</b>	11 (55,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	0 (0,0)***	20 (100)
<b>ИМК2</b>	4 (18,2)	8 (36,4)	4 (18,2)	3 (13,6)	3 (13,6)	22 (100)
<b>ИМК3</b>	4 (18,2)	4 (18,2)	4 (18,2)	6 (27,3)	4 (18,2)	22 (100)
<b>ИМК4</b>	1 (2,8)	4 (11,1)	8 (22,2)	10 (27,8)	13 (36,1)***	36 (100)
Укупно	20	20	20	20	20	100

ИМК (1-4): дебљина интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *GFR* (1-5) ml/min/1,73m<sup>2</sup>, гломерулска филтрација, стадијуми ХББ (1-5). \*\*\*p < 0,001 у односу на групу *GFR 1*.

Статистичком анализом дистрибуције болесника са различитим групама ИМК у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистички високосначајна разлика ( $p < 0,001$ ) између стадијума *GFR1* и *GFR5* за ИМК1 и ИМК4 (Табела 25).

**Табела 26. Просечне вредности година старости према групама ИМК**

Године старости	ИМК групе			
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
<i>X</i>	55,40	57,45	56,32	57,33
<i>SD</i>	10,41	12,15	10,39	10,20
<b>Укупно</b>	<i>X</i> = 56,75; <i>SD</i> = 10,60			

ИМК - дебљина интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1- представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у годинама старости. Просечна вредност година старости је била у распону од 55,40 до 57,45 година (Табела 26).

Табела 27. Заступљеност старосних категорија у односу на групе ИМК

Старосне категорије (године)	N(%) болесника				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
≤ 40	3 (15)	4 (18)	2 (9)	1 (3)	10
41-50	3 (15)	1 (5)	3 (14)	8 (22)	15
51-60	6 (30)	5 (23)	7 (32)	9 (25)	27
61-70	8 (40)	12 (54)*	10 (45)*	18 (50)***	48
<b>Укупно</b>	20 (100)	22 (100)	22 (100)	36 (100)	100

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на групу болесника ≤ 40 год., ИМК - интима медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистички значајно већи број болесника животне доби 61-70. година је заступљен у групама ИМК2-ИМК4 (45-54%), у односу на групу ИМК1 (40%). У свим групама ИМК најзаступљенији су болесници животне доби 61-70 година (Табела 27).

Табела 28. Просечне вредности BMI у односу на групе ИМК

BMI kg/m <sup>2</sup>	ИМК групе			
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
<i>X</i>	27,39	27,23	27,55	27,01
<i>SD</i>	2,94	4,13	4,54	4,26
<b>Укупно</b>	$X = 27,25; SD = 4,02$			

BMI - индекс телесне масе, ИМК - интима медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике ( $p > 0.05$ ) у вредностима индекс ателесне масе (Табела 28).

Табела 29. Заступљеност категорија *BMI* у односу на групу ИМК

<i>BMI</i> ( $kg/m^2$ )	N (%) болесника				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
$\leq 18,5$	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1
18,5 - 24,9	2 (10)	5 (23)	5 (23)	8 (22)	20
25 - 29,9	14 (70)	12 (54)	12 (54)	20 (56)	58
> 30	4 (20)	5 (23)	5 (23)	7 (19)	21
<b>Укупно</b>	20 (100)	22 (100)	22 (100)	36 (100)	100

*BMI* - body mass index, ИМК - интима медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Не постоји статистички значајна разлика учесталости болесника са различитим категоријама индекса телесне масе у односу на категорије интима-медија комплекс. У свим категоријама ИМК најзаступљенији су болесници чији је *BMI* у распону од 25 - 29,9  $kg/m^2$  (Табела 29).

Табела 30. Утицај параметара запаљења на дебљину интима-медија комплекса

ИМК групе		<i>CRP</i> (mg/l)	<i>SE</i> (mm/1h)	<i>Fib</i> (g/l)	<i>Le</i> ( $\times 10^9/l$ )
ИМК1	<i>X</i>	2,78	25,20	3,78	6,65
	<i>SD</i>	1,86	20,48	0,99	1,55
ИМК2	<i>X</i>	4,40	37,59	4,08	6,46
	<i>SD</i>	3,89	26,87	1,10	1,35
ИМК3	<i>X</i>	7,61	47,27*	4,73	6,96
	<i>SD</i>	18,89	35,41	1,59	2,33
ИМК4	<i>X</i>	8,28	45,69*	4,38	6,53
	<i>SD</i>	19,14	33,40	1,10	1,90
Укупно	<i>X</i>	6,18	40,16	4,27	6,63
	<i>SD</i>	14,63	31,03	1,23	1,82

ИМК-интима медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *CRP* - C реактивни протеин, *SE* - седиментација еритроцита, *Fib* - фибриноген, *Le* - леукоцити, \*  $p < 0,05$  у односу на ИМК 1 групу.

Болесници групе ИМК3 и ИМК4 имају статистички значајно ( $p < 0,05$ ) већу вредност седиментације еритроцита у односу на групу ИМК1 (Табела 30).

Табела 31. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара упале у односу на групе ИМК

ИМК групе	Број (%) болесника ван референтног опсега				Укупно
	<i>SE</i>	<i>Fibrinogen</i>	<i>CRP</i>	<i>IL6</i>	
ИМК1	10 (15)	6 (12)	5 (14)	2 (7)	23
ИМК2	14 (21)	10 (20)	2 (6)	3 (11)	29
ИМК3	18 (27)	13 (27)	6 (17)	4 (15)	41
ИМК4	25 (37)**	20 (41)**	23 (64)***	18 (67)***	86
Укупно	67 (100,0)	49 (100,0)	36 (100,0)	27 (100,0)	

ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *SE* (седиментација еритроцита), *CRP* - С-реактивни протеин, *IL6* - интерлеукин-6. \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Постоји високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већа учесталост болесника са патолошким вредностима параметара запаљења групе ИМК4, у односу на учесталост болесника преостале три групе (ИМК1-ИМК3) (Табела 31).

Табела 32. Утицај инфламације на дебљину интима-медија комплекса

ИМК групе		<i>MDA</i> (nmol/ml)	<i>TNF-α</i> (pg/ml)	<i>IL1</i> (pg/ml)	<i>IL6</i> (pg/ml)	<i>Hcy</i> (μmol/l)
ИМК1	<i>X</i>	3,93	23,39	14,75	3,29	12,08
	<i>SD</i>	0,75	18,22	19,61	2,36	4,14
ИМК2	<i>X</i>	3,75	28,93	15,29*	3,44	16,86*
	<i>SD</i>	0,71	19,76	8,43	1,47	6,52
ИМК3	<i>X</i>	5,06	47,38*	21,11***	6,77	16,02*
	<i>SD</i>	2,14	43,26	14,63	10,19	5,31
ИМК4	<i>X</i>	5,00*	58,83***	37,31***	11,11***	17,18***
	<i>SD</i>	1,81	72,19	30,64	12,48	4,86
Укупно	<i>X</i>	4,52	42,64	24,39	6,90	15,83
	<i>SD</i>	1,64	51,02	23,80	9,50	5,51

*MDA* - малонилдиалдеhid, *TNF-α*: тумор некрозис фактор алфа, *IL1* - интерлеукин 1, *IL6* - интерлеукин 6, *Hcy* - хомоцистеин. Статистичка значајност \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу (ИМК - интима-медија комплекс). ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистичком анализом параметара инфламације (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*), у зависности од групе ИМК, утврђена је статистичка значајност за све параметре у групи ИМК4, за *MDA*  $p < 0,05$ , а за *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*  $p < 0,001$ . Најосетљивији маркери су *IL1* и *Hcy*, будући да су статистички значајно веће вредности ових параметара регистроване већ у групи ИМК2 (Табела 32).

**Табела 33. Степен повезаности концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и дебљине интима-медија комплекса у ХББ**

Параметри		Биомаркери ендотелне дисфункције					
		CRP	IL-1	IL-6	TNF- $\alpha$	Hcy	MDA
ИМК	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	0,219	0,439	0,415	0,356	0,301	0,317
	Значајност	0,029	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001

ИМК - интим-медија комплекс, *CRP* - C-реактивни протеин, *IL1* - интерлеукин 1, *IL6* - интерлеукин 6, *TNF- $\alpha$* : тумор некротис фактор алфа, *Hcy* - хомоцистеин, *MDA* – малонилдиалдехид.

Статистички значајна позитивна корелација утврђена је између свих биомаркера ендотелне дисфункције и дебљине интима-медије на каротидним артеријама (Табела 33).



Табела 34. Утицај анемије на задебљање интима-медија комплекса у ХББ

Категорије		<i>Er</i> ( $\times 10^{12}$ g/L)	<i>Hgb</i> (g/L)	<i>Hct</i> (L/L)	<i>Fe</i> ( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>Feritin</i> ( $\mu\text{g/L}$ )	<i>sTrFe</i> (%)
ИМК1	<i>X</i>	4,30	123,45	0,38	13,15	153,32	24,63
	<i>SD</i>	0,79	21,85	0,06	4,60	215,57	8,79
ИМК2	<i>X</i>	4,41	123,52	0,38	14,36	108,25	25,83
	<i>SD</i>	0,45	17,10	0,04	6,40	105,09	12,21
ИМК3	<i>X</i>	4,77	135,68	0,42	17,18	126,29	32,66
	<i>SD</i>	0,62	16,96	0,05	5,82	86,98	12,98
ИМК4	<i>X</i>	4,41	124,42	0,38	14,97	127,21	29,64
	<i>SD</i>	0,75	23,50	0,06	6,83	104,22	16,69
Укупно	<i>X</i>	4,47	126,51	0,39	14,96	128,06	28,46
	<i>SD</i>	0,69	20,83	0,05	6,18	130,09	13,77

ИМК - интим-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *Er* - еритроцити, *Hgb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *Fe* - гвожђе, *sTrFe* - сатурација трансферина гвожђем.

Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у параметрима анемије (Табела 34).

Табела 35. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара анемије у односу на групе ИМК у ХББ

Параметри	Број (%) болесника ван референтног опсега				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
<i>Hgb</i>	2 (5)	8 (21)	8 (21)	20 (53)***	38 (100)
<i>Fe</i>	2 (10)	0 (0)	8 (40)	10 (50)*	20 (100)
<i>Feritin</i>	2 (12)	2 (12)	6 (35)	7 (41)	17 (100)
<i>sTrFe</i>	4 (12)	3 (9)	10 (30)	16 (49)**	33 (100)

ИМК -интимо медијални комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 = 0,90 mm). ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *Er* - еритроцити, *Hgb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *Fe* - гвожђе, *sTrFe* - сатурација трансферина гвожђем. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу.

Испитивањем значајности разлике дистрибуције болесника са патолошким вредностима параметара анемије (*Hgb*, *Fe*, феритин, *sTrFe*) у односу на групе ИМК, између групе ИМК1 и ИМК4, утврђена је статистичка значајност за *Hgb* ( $p < 0,001$ ), *sTrFe* ( $p < 0,01$ ) и *Fe* ( $p < 0,05$ ) (Табела 35).

**Табела 36. Просечне вредности параметара липидног статуса у односу на групе ИМК код болесника са ХББ**

Категорије		Холестерол ( <i>mmol/l</i> )	Триглицериди ( <i>mmol/l</i> )	<i>HDL</i> холестерол ( <i>mmol/l</i> )	<i>LDL</i> формула ( <i>mmol/l</i> )
ИМК1	<i>X</i>	5,42	1,70	1,38	3,26
	<i>SD</i>	1,28	0,61	0,37	1,00
ИМК2	<i>X</i>	5,02	1,85	1,43	2,70
	<i>SD</i>	0,86	0,94	0,35	0,53
ИМК3	<i>X</i>	5,43	2,09	1,28	3,22
	<i>SD</i>	1,21	1,32	0,38	0,97
ИМК4	<i>X</i>	5,10	1,67	1,28	3,13
	<i>SD</i>	1,16	0,79	0,30	1,04
Укупно	<i>X</i>	5,22	1,81	1,34	3,08
	<i>SD</i>	1,13	0,94	0,35	0,93

ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика ( $p > 0,05$ ) у вредностима параметара липидног статуса (Табела 36).

**Табела 37. Дистрибуција параметара липидног статуса у односу на групу ИМК код болесника са ХББ**

Параметри	Број (%) болесника ван референтног опсега <sup>1</sup>				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
Холестерол	6 (30)	10 (45)	12 (54)	20 (56)***	48
Триглицериди	7 (35)	13 (59)	13 (59)	14 (39)	47
<i>HDL</i> холестерол	11 (55)	10 (45)	8 (36)	16 (44)	45
<i>LDL</i> формула	4 (20)	5 (23)	7 (32)	11 (31)	27

<sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи ( $N1=20$ ;  $N2=22$ ;  $N3=22$ ;  $N4=36$ ). \*  $p < 0,001$  у односу на ИМК 1 групу. ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 = 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистичка анализа је показала значајно већи број болесника са повишеним вредностима холестерола у групи ИМК4 у односу на групу ИМК1 ( $p < 0,001$ ) (Табела 37).

**Табела 38. Просечне вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма у односу на групу ИМК у ХББ**

Параметри		ИМК групе			
		ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
<i>ALP (U/l)</i>	X	159,55	157,72	152,09	169,69
	SD	51,59	62,32	53,32	60,60
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	X	2,39	2,36	2,29**	2,24*
	SD	0,09	0,10	0,13	0,25
$PO_4^{3-}$ (mmol/l)	X	0,99	1,09	1,17*	1,32**
	SD	0,12	0,20	0,33	0,42
<i>Vit. D (nmol/l)</i>	X	63,01	61,72	54,07	42,47**
	SD	16,11	30,44	20,64	21,75
<i>PTH (pmol/l)</i>	X	5,38	17,49	9,94**	31,75***
	SD	2,94	23,50	6,51	37,51

*ALP* - алкална фосфатаза,  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфор, *Vit D* - витамин *D*, *PTH* - паратиреоидни хормон, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК 1 групу. ИМК -интима-медија комплекс, ИМК1  $< 0,70$  mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4  $> 0,90$  mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистичком анализом вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма ( $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ , *Vit.D*, *ALP* и *PTH*) у зависности од групе ИМК, утврђена је статистички значајна разлика између групе ИМК1 и ИМК3-ИМК4 за  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$  и *PTH*, а за *Vit.D* у групи ИМК4. Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у вредностима алкалне фосфатазе у серуму (Табела 38).

**Табела 39. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара секундарног хиперпаратиреозидизма у односу на групу ИМК у ХББ**

ИМК групе	Број (%) болесника ван референтног опсега				
	$Ca^{2+}$ (mmol/l)	$PO_4^{3-}$ (mmol/l)	<i>ALP</i> (U/l)	<i>Vit D</i> (nmol/l)	<i>PTH</i> (pmol/l)
ИМК1	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (50,0)	14 (17,3)	5 (8,6)
ИМК2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	18 (22,2)	11 (19,0)
ИМК3	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	16 (19,8)	13 (22,4)
ИМК4	8 (80,0) ***	7 (70,0) *	0 (0,0)	33 (40,7)	29 (50,0) ***
Укупно	10 (100,0)	10 (100,0)	2 (100,0)	81 (100,0)	58 (100,0)

$Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфор, *ALP* - алкална фосфатаза, *VitD* - витамин *D*, *PTH* - паратиреоидни хормон, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу,<sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број патолошких налаза сваког параметра. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\* ИМК - интима-медија комплекс.  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу болесника. ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у вредностима алкалне фосфатазе и витамина *D* у серуму. Статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) постоји између групе ИМК1 и групе ИМК4 за вредности фосфата у серуму, док је разлика између ове две групе високо статистички значајна ( $p < 0,001$ ) за вредности калцијума и паратхормона (Табела 39).

**Табела 40. Дистрибуција биомаркера срчане функције *BNP* и *NTproBNP* у односу на групу ИМК у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника са патолошким вредностима <sup>1</sup>				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
<i>BNP</i> (pg/ml)	3 (15)	7 (31,8)	8 (36,4)	21 (58,3)**	39
<i>NTproBNP</i> (pmol/l)	2 (10)	8 (36,4)	8 (36,4)	22 (61,1)***	40
Укупно	20	22	22	36	100

<sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи. ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. *BNP*-*B*-тип натриуретски пептид, *N*-терминални прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу, ИМК - интима-медија комплекс.

Између групе ИМК1 и групе ИМК4 постоји статистички значајна разлика у вредностима биомаркера срчане функције [ $BNP$  ( $p < 0,01$ ) и  $NTproBNP$  ( $p < 0,001$ )] (Табела 40).

**Табела 41. Степен повезаности концентрације  $BNP$  и  $NTproBNP$  и дебљине интима-медија комплекса у ХББ**

Параметри		BNP	NTproBNP
ИМК	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	0,070	0,202
	Значајност	0,494	0,045

ИМК - интим-медија комплекс,  $BNP$  - B-тип натриуретски пептид,  $NTproBNP$ - N-терминални прохормон можданог натриуретског пептида.

Статистички значајна позитивна корелација утврђена је између регистрованих концентрација  $NTproBNP$  и дебљине интима-медије на каротидним артеријама (Табела 41).

**Табела 42. Утицај протеинурије и микроалбуминурије на дебљину интима-медија комплекса у ХББ**

Параметри		ИМК категорије			
		ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
Протеинурија (g/24h)	<i>X</i>	0,88	0,83	0,76	1,65
	<i>SD</i>	1,04	1,13	1,08	3,49
Микроалбуминурија (mg/l)	<i>X</i>	473,86	498,50	281,09	442,56
	<i>SD</i>	771,99	709,44	479,64	811,92

ИМК-интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитваних група не постоји статистички значајна разлика у вредностима протеинурије и микроалбуминурије ( $p > 0,05$ ) (Табела 42).

**Табела 43. Дистрибуција болесника према типу протеинурије у односу на групу ИМК у ХББ**

Протеинурија (g/24h)	Број (%) болесника				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
< 0,15 <sup>1</sup>	12 (41,4)	8 (27,6)	3 (10,3)*	6 (20,7)	29 (100)
0,15-3,5 <sup>2</sup>	8 (12,3)	13 (20,0)	18 (27,7)	26 (40,0)***	65 (100)
> 3,5 <sup>3</sup>	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)	6 (100)
<b>Укупно</b>	20	22	22	36	100

1-нормална протеинурија, 2-протеинурија субнефротског ранга, 3-нефротска протеинурија. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК 1 групу. ИМК -интимо медијални комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1-представља нормалну дебљину ИМК.

Болесници из групе ИМК4 имају високо статистички значајно ( $p < 0.01$ ) већу учесталост протеинурије ненефротског ранга, у односу на болеснике из групе ИМК1 (Табела 43).

**Табела 44. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије у односу на групу ИМК у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника са патолошким вредностима <sup>1</sup>				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
Микроалбуминурија	10 (50)	13 (59)	17 (77)	28 (78)	68
<b>Укупно</b>	20	22	22	36	100

<sup>1</sup>проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи ИМК - интимо медијални комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 = 0,70-0,80 mm, ИМК3 = 0,80-0,90 mm, ИМК4 > 0,90 mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у учесталости болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије (Табела 44).

Статистичком анализом, логистички регресионом методом, утицаја епидемиолошких и демографских података (пол, старосне категорије, пушење, трајање основног узрока обољења бубрега) на дебљину интима–медије на каротидним артеријама, нисмо уочили значајну повезаност.

**Табела 45. Значајни независни предиктори за развој задебљања ИМК  
(униваријантна логистичка регресија)**

Параметри	Wald test	Значајност	Релативни ризик	95% гр. поверења	
				Доња	Горња
<b>Hgb</b>	6,57	0,01	7,364	1,601	33,865
<b>PTH</b>	9,74	0,002	5,889	1,935	17,926
<b>Hct</b>	5,91	0,015	6,652	1,445	30,618
<b>Hcy</b>	8,80	0,003	6,000	1,837	19,594

Hgb-хемоглобин, PTH-паратиреоидни хормон, Hct-хематокрит, Hcy.-хомоцистеин.

Статистичком анализом повезаности параметара инфламације (SE, CRP, фибриноген, цитокини, хомоцистеин) и дебљине интима-медије на каротидним артеријама, логистички регресионом методом добили смо једино значајност за хомоцистеин: релативни ризик (Odds Ratio)-6 пута је већа шанса да болесници у ХББ са патолошким вредностима хомоцистеина имају задебљалу интима-медија комплекс на каротидним артеријама (ИМК) у односу на групу болесника са нормалним вредностима хомоцистеина (Табела 45).

Одређивањем параметара оксидативног стреса-малонилдиалдехида, нисмо уочили значајан утицај на дебљину интима –медија комплекса на каротидним артеријама (Табела45).

Испитивањем утицаја параметара анемије, на дебљину интима–медија комплекса на каротидним артеријама статистичком анализом, логистички регресионом методом добили смо следеће резултате: релативни ризик показује да је 7,364 пута већа шанса да особе са патолошким вредностима хемоглобина имају задебљалу ИМК, а код болесника са патолошким вредностима хематокрита 6,65пута. Остали параметри: гвожђе, феритин, сатурација SatFe% нису имали значајног утицаја на дебљину интима-медије на каротидним артеријама (Табела45).

Испитивљњем утицаја параметара секундарног хиперпаратиреодизма (калцијум, фосфор, алкална фосфатаза, vit.D и PTH) на ИМК логистичком регресионом методом добили смо да је једино био значајан паратиреоидни хормон: релативни ризик показује да је 5,889 пута већа шанса да болесници у ХББ са

патолошким вредностима РТН имају задебљалу ИМК у односу на групу болесника са нормалним вредностима РТН (Табела 45).

Испитивањем значајности независних предиктора за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама, методом униваријантна логистичка регресија добили смо да су значајни независни предиктори за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама: хемоглобин, хематокрит, хомоцистеин и РТН (Табела 45).

**Табела 46. Значај независних предиктори за развој задебљања ИМК  
(мултифакторска логистичка регресија)**

Параметри	Wald test	Значајност	Релативни ризик	95% гр. поверења	
				Доња	Горња
<b>Hgb</b>	2,00	0,156	3,378	0,628	18,180
<b>РТН</b>	2,26	0,132	2,596	0,750	8,983
<b>Hct</b>	2,73	0,098	3,926	0,776	19,865
<b>Hcy</b>	2,14	0,143	2,665	0,717	9,906

Hgb-хемоглобин, РТН-паратиреоидни хормон, Hct-хематокрит, Hcy.-хомоцистеин.

Када се независни значајни предиктори за развој задебљања ИМК удруже, упркос повећаног релативног ризика, не доводе до међусобног потенцирања па се стога не могу регистровати ни статистички значајни ефекти.



#### 4.5. Повезаност плака са стадијумом ХББ и најчешћих фактора ризика за прогресију ХББ

Табела 47. Демографске и клиничко-епидемиолошке карактеристике болесника у односу на присуство плака

Параметри	Број (%) болесника	
	Без плака	Плак
<b>Пол</b>		
женски	22 (35)	17 (46)
мушки	41 (65)	20 (54)
<b>Укупно</b>	63 (100,0)	37 (100,0)
<b>Значајност</b>	$p = 0,275$	
<b>Непушачи</b>	31 (49)	20 (54)
<b>Пушачи</b>	32 (51)	17 (46)
бивши	19	10
активни	13	7
<b>Значајност</b>	$p = 0,896$	
<b>Трајање основног обољења (године)</b>		
0 - 5	20 (32)	11 (30)
6 - 10	26 (41)	10 (26)
11 - 20	6 (10)	8 (22)
> 20	11 (17)	8 (22)
<b>Значајност</b>	$p = 0,262$	
<b>Год. старости, <math>X \pm SD</math></b>	57,90 $\pm$ 9,84	54,78 $\pm$ 11,66
<b>Значајност</b>	$p = 0,156$	

Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у демографским и клиничко-епидемиолошким параметрима (Табела 47).

**Табела 48. Дистрибуција болесника са регистрованим плаком у односу на стадијум ХББ**

Параметар	Број (%) болесника са плаком					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
Плак	5 (9,3)	9 (16,7)	9 (16,7)	14 (25,9)*	17 (31,5)**	54 (100,0)

*GFR* (1-5)  $ml/min/1.73m^2$  гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  у односу на *GFR1* групу.

Болесници са четвртим стадијумом хроничне болести бубрега (група *GFR4*) имају статистички значајно ( $p < 0,05$ ) већу учесталост плакова, а болесници групе *GFR5* имају високо статистички значајно ( $p < 0,01$ ) већу учесталост у односу на контролну групу (*GFR1*) (Табела 48).

**Табела 49. Дистрибуција болесника са регистрованим плаком у односу на ИМК у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника са плаком				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
Плак	0 (0,0)	9 (16,7)**	9 (16,7)**	36 (66,7)***	54 (100,0)

ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1  $< 0,70 mm$ , ИМК2 =  $0,70-0,80 mm$ , ИМК3 =  $0,80-0,90 mm$ , ИМК4  $> 0,90 mm$ . ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК. \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  у односу на ИМК1 групу.

Болесници са већом дебљином интима-медија комплекса (групе ИМК2, ИМК3, ИМК4) имају статистички значајно већу учесталост плакова у односу на контролну групу ИМК1 (Табела 49).

**Табела 50. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара упале у односу на појаву плака на каротидним артеријама у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника ван референтног опсега			
	<i>SE</i>	<i>Fibrinogen</i>	<i>CRP</i>	<i>Hcy</i>
Без плака ( $N = 46$ )	29 (63,0)	21 (46,0)	6 (13,0)	19 (41,3)
Плак ( $N = 54$ )	38 (70,4)	28 (52,0)	30 (56,0)	33 (61,0)
Значајност	$p = 0,573$	$p = 0,676$	$p = 0,0001$ ***	$p < 0,076$

\*\*\*  $p < 0,001$  у односу на групу болесника који нису имали плак. *SE*-седиментација еритроцита, *CRP*-С реактивни протеин, *Hcy* - хомоцистеин.

Болесници са повишеним вредностима *CRP*-а имају високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ) већу учесталост атеросклеротских плакова (Табела 50).

**Табела 51 Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара запаљења у односу на појаву плака на каротидним артеријама у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника ван референтног опсега			
	<i>MDA</i>	<i>TNF<math>\alpha</math></i>	<i>IL1</i>	<i>IL6</i>
Без плака ( $N = 46$ )	44 (96,0)	46 (100,0)	46 (100,0)	10 (21,7)
Плак ( $N = 54$ )	49 (90,7)	54 (100,0)	54 (100,0)	17 (31,5)
Значајност <sup>1</sup>	$p = 0,571$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 0,386$

<sup>1</sup>Поређење у односу на болеснике који нису имали плак. *MDA* - малонилдиалдеhid, *TNF- $\alpha$*  - тумор некрозис алфа, *IL1* - интерлеукин-1, *IL6* - интерлеукин 6.

Није утврђена статистички значајна разлика броја болесника са патолошким вредностима испитиваних параметара (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1* и *IL6*) између група болесника које су имале плак и оне код којих плак није регистриован. То је, једним делом, пре свега последица високог процента патолошких вредности испитиваних параметара у групи која није имала плак (Табела 51).

**Табела 52. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара липидног статуса у односу на појаву плака на каротидним артеријама у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника ван референтног опсега			
	Холестерол	<i>LDL</i> холестерол	<i>HDL</i> холестерол	Триглицериди
Без плака ( $N = 46$ )	20 (43,5)	11 (23,9)	20 (43,4)	23 (50,0)
Плак ( $N = 54$ )	28 (52,0)	16 (29,6)	25 (46,3)	24 (44,4)
Значајност <sup>1</sup>	$p = 0,526$	$p = 0,678$	$p = 0,936$	$p = 0,724$

<sup>1</sup>Поређење у односу на болеснике који нису имали плак.

Није утврђена статистички значајна разлика учесталости болесника са повишеним (патолошким) вредностима параметара липидног статуса између 2 групе (пацијената без плака и оних са плаком) (Табела 52).

**Табела 53. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима параметара секундарног хиперпаратиреоидизма у односу на појаву плака у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника ван референтног опсега				
	$Ca^{2+}$	$PO_4^{3-}$	<i>ALP</i>	<i>Vit D</i>	<i>PTH</i>
Без плака ( <i>N</i> = 46)	2 (4,3)	2 (4,3)	2 (4,3)	35 (76,1)	26 (56,5)
Плак ( <i>N</i> = 54)	8 (14,8)	8 (14,8)	0 (0,0)	46 (85,2)	32 (59,3)
Значајност <sup>1</sup>	<i>p</i> = 0,160	<i>p</i> = 0,160	<i>p</i> = 0,406	<i>p</i> = 0,368	<i>p</i> = 0,942

<sup>1</sup>Поређење у односу на болеснике који нису имали плак.  $Ca^{2+}$  - калцијум,  $PO_4^{3-}$  - фосфор, *ALP* - алкална фосфатаза, *Vit D* - витамин *D*, *PTH* - паратиреоидни хормон.

Статистичком анализом утицаја патолошких вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма на појаву атеросклеротског плака није утврђена статистички значајна разлика (*p* > 0,05) учесталости болесника са патолошким вредностима испитиваних параметара између групе болесника са и без плакова (Табела 53).

#### 4.6. Ехокардиографски параметри леве коморе и фактори прогресије у ХББ

**Табела 54. Дистрибуција болесника са систолном и дијастолном дисфункцијом леве коморе у односу на стадијуме ХББ**

Параметри	Број (%) болесника са поремећеном функцијом леве коморе <sup>1</sup>					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<i>DDLK</i>	12 (60)	18 (90)	18 (90)	18 (90)	19 (95)*	85
<i>SDLK</i>	1 (5)	3 (15)	3 (15)	4 (20)	3 (15)	14
Укупно	20	20	20	20	20	

*GFR* (1-5) *ml/min/1.73m<sup>2</sup>* гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). <sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој *GFR* групи (*N*=20), \* *p* < 0,05 у односу на *GFR1* групу. *SDLK* - систолна дисфункција леве коморе: *EF* < 60%, *DDLK* - дијастолна функција леве коморе: *E/A* ≥ 1,5.

Болесници са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (*GFR5*) имају статистички значајно (*p* < 0,05) већу учесталост поремећаја дијастолне функције леве коморе, у односу на *GFR1* групу (Табела 54).

**Табела 55. Дистрибуција болесника у зависности од степена дијастолне функције леве коморе срца и стадијума ХББ**

Параметри	Број (%) болесника са различитим степенима дијастолне функције леве коморе <sup>1</sup>					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<i>DDLK - N</i>	8 (40)	3 (15)	2 (10)	2 (10)	1 (5)*	16
<i>DDLK - I</i>	4 (20)	3 (15)	3 (15)	6 (30)	8 (40)	24
<i>DDLK - II</i>	8 (40)	14 (70)	13 (65)	11 (55)	9 (45)	55
<i>DDLK - III</i>	0 (0)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	5
<i>DDLK - IV</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
<b>Укупно</b>	20	20	20	20	20	100

\*  $p < 0,05$  у односу на *GFR1* групу. *GFR* (1-5)  $ml/min/1.73m^2$  - гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). <sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој *GFR* групи ( $N=20$ ), *DDLK-N* (нормална дијастолна дисфункција леве коморе:  $E/A = 0,75-1,5$ ,  $DTE = 130 \pm 240 ms$ ). Дијастолна дисфункција првог степена - *DDLK-I*:  $DTE > 240 ms$ ,  $E/A < 1,0$ . Дијастолна дисфункција другог степена - *DDLK-II*: псеудонормализација:  $E/A = 0,75-1,5$  и  $DTE = 140-220 ms$ . Дијастолна дисфункција трећег степена - *DDLK-III*: "реверзибилан рестрикцијски облик", тешка реверзибилна дијастолна дисфункција. Дијастолна дисфункција четвртог степена - *DDLK-IV*: "постојан рестрикцијски облик-фиксан":  $E \geq 1,2 m/s$ ,  $E/A > 1,5$  (често  $> 2,0$ ),  $DTE < 140 ms$  (често мање  $< 120 ms$ ).

Статистичка анализа је показала скоро потпуно одсуство нормалне дијастолне функције леве коморе код болесника групе *GFR5* ( $p < 0,05$  у односу на *GFR1* групу). Умерена дијастолна дисфункција леве коморе (*DD-II*) присутна је у високом проценту код болесника у стадијуму *GFR1* (Табела 55).

**Табела 56. Дистрибуција болесника у зависности од морфологије леве коморе срца (ехокардиографска процена) и стадијума ХББ**

Карактеристике леве коморе	Број (%) болесника					Укупно
	<i>GFR1</i>	<i>GFR2</i>	<i>GFR3</i>	<i>GFR4</i>	<i>GFR5</i>	
<b>Нормална</b>	16 (80)	14 (70)	13 (65)	16 (80)	13 (65)	72
<b>Увећана</b>	4 (20)	5 (25)	6 (30)	4 (20)	7 (35)	26
<b>Ремоделована</b>	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2
<b>Укупно</b>	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	100

*GFR* (1-5)  $ml/min/1.73m^2$  гломерулска филтрација, стадијуми хроничне болести бубрега (1-5). <sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој *GFR* групи, нормална лева *EDD* = 3,5-6.0 *cm*, *ESD* = 2.1-4.0 *cm*, коморски септум 0,6-1,1 *cm*, задњи зид 0,6-1,1 *cm*. Увећана лева комора: *EDD* > 6.0 *cm*, *ESD* > 4.0 *cm*, задњи зид и септум > 1,1 *cm*.

Није утврђена статистички значајна разлика између ехокардиографских параметара за морфологију леве коморе и стадијума хроничне болести бубрега. Највећи број испитиваних болесника имао је нормалну морфологију леве коморе (72 болесника) (Табела 56).

**Табела 57. Утицај параметара запаљења на морфологију и функцију леве коморе срца код болесника који болују од хроничне болести бубрега [нормална (0) и патолошки измењена функција леве коморе (1) (HLK, SDLK и DDLK)]**

Параметри	HLK		SDLK		DDLK	
	0 (n=72)	1 (n=28)	0 (n=86)	1 (n=14)	0 (n=16)	1 (n=84)
<b>SE</b>	47 (65)	20 (71)	55 (64)	12 (86)	10 (62)	57 (68)
	$p = 0,726$		$p = 0,194$		$p = 0,898$	
<b>CRP</b>	23 (32)	13 (46)	27 (31)	9 (64)	4 (25)	32 (38)
	$p = 0,261$		<b><math>p = 0,038</math></b>		$p = 0,474$	
<b>Fibrinogen</b>	33 (46)	16 (57)	39 (45)	10 (71)	6 (37)	43 (51)
	$p = 0,428$		$p = 0,128$		$p = 0,465$	
<b>Le</b>	3 (4)	1 (4)	3 (3)	1 (7)	0 (0)	4 (5)
	$p = 1,00$		$p = 1,00$		$p = 0,845$	

SE - седиментација еритроцита, CRP - C-реактивни протеин, Le - леукоцити, LK - лева комора, LK (0) - нормална дебљина леве коморе, LK (1) - повећана дебљина зида леве коморе, SDLK - систолна дисфункција леве коморе:  $EF < 60\%$ , DDLK - дијастолна функција леве коморе:  $E/A \geq 1,5$ .

Болесници са поремећајем систолне функције леве коморе срца ( $EFLK < 60\%$ ) имају статистички значајно веће вредности CRP-а у серуму, у односу на болеснике са очуваном систолном функцијом леве коморере ( $EFLK > 60\%$ ) (Табела 55).

**Табела 58. Дистрибуција болесника са патолошким вредностима фактора запаљења код болесника са нормалном (0) и патолошки измењеном функцијом леве коморе (1) (HLK, EFLK и DDLK)**

Параметри	HLK		EFLK		DDLK	
	0 (n=72)	1 (n=28)	0 (n=86)	1 (n=14)	0 (n=16)	1 (n=84)
MDA	70 (97)	23 (82)	81 (94)	12 (86)	15 (94)	78 (93)
	$p = 0,027$		$p = 0,557$		$p = 1,00$	
TNF- $\alpha$	72 (100)	28 (100)	86 (100)	14 (100)	16 (100)	84 (100)
	-		-		-	
IL1	72 (100)	28 (100)	86 (100)	14 (100)	16 (100)	84 (100)
	-		-		-	
IL6	20 (28)	7 (25)	21 (24)	6 (43)	2 (12)	25 (30)
	$p = 0,976$		$p = 0,264$		$p = 0,263$	
Hcy	38 (53)	14 (50)	44 (51)	8 (57)	4 (25)	48 (57)
	$p = 0,979$		$p = 0,899$		$p = 0,037$	

MDA - малонилдиалдехид, TNF- $\alpha$  - тумор некрозис фактор алфа, IL1-интерлеукин-1, IL6 - интерлеукин 6, Hcy - хомоцистеин. HLK - хипертрофија леве коморе, SDLV- систолна дисфункција леве коморе:  $EF < 60\%$ , DDLK- дијастолна функција леве коморе:  $E/A \geq 1,5$ .

Од свих испитиваних параметара утврђен је статистички значајно већи број болесника са повишеним вредностима MDA у групи са нормалном функцијом леве срчане коморе и статистички значајно већи број болесника са дијастолном дисфункцијом леве коморе код којих су регитроване повишене вредности хомоцистеина (у односу на групу са очуваном дијастолном функцијом леве коморе) (Табела 58).



**Табела 59. Степен повезаности концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и ехокардиографских параметара у ХББ**

Параметри		Биомаркери ендотелне дисфункције					
		CRP	IL-1	IL-6	TNF- $\alpha$	Hcy	MDA
<i>EFLK</i>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,129	-0,044	-0,237	-0,195	-0,019	-0,107
	Значајност	0,200	0,660	0,017	0,052	0,853	0,288
<i>DDLK</i>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,130	-0,071	0,089	0,073	-0,079	-0,200
	Значајност	0,197	0,482	0,377	0,470	0,435	0,046

CRP-С-реактивни протеин, *IL1*-интерлеукин-1, IL6 - интерлеукин 6, *TNF- $\alpha$*  - тумор некрозис фактор алфа, *Hcy* – хомоцистеин *MDA* - малонилдиалдеhid, *EFLK* - систолна функција леве коморе, *DDLK*- дијастолна функција леве коморе.

Регистрована је статистички значајна негативна корелација између EF и IL-6 као и између EA и MDA (обе на нивоу значајности  $p < 0,05$ ) (Табела 59).

**Табела 60. Дистрибуција болесника са нормалним (0) и патолошким (1) вредностима BNP и NTproBNP у односу на систолну и дијастолну дисфункцију леве коморе**

Параметри	Број (%) болесника			
	<i>BNP(0)</i>	<i>BNP(1)</i>	<i>NTproBNP(0)</i>	<i>NTproBNP(1)</i>
<i>DDLK (N = 85)</i>	48 (56)	37 (43)	49 (58)	36 (42)
<i>SDLK (N = 14)</i>	6 (43)	8 (57)	5 (36)	9 (64)

*SDLK* - систолна дисфункција леве коморе:  $EF < 60\%$ , *DDLK*- дијастолна функција леве коморе:  $E/A \geq 1,5$ . B-тип натриуретски пептид (*BNP*) и N-терминални прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*).

Није утврђена статистички значајна разлика између систолне и дијастолне дисфункције леве коморе у односу на присуство повишених вредности *BNP*-а и *NTproBNP*-а у крви (Табела 60).

**Табела 61. Степен повезаности концентрације BNP и NTproBNP и ехокардиографских параметара у ХББ**

Параметри		BNP	NTproBNP
<i>EFLK</i>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,256	-0,333
	Значајност	0,011	0,001
<i>DDLK</i>	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	0,163	0,163
	Значајност	0,106	0,108

*BNP* - B-тип натриуретски пептид, *NTproBNP*- N-терминални прохормон можданог натриуретског пептида, *EFLK* - систолна функција леве коморе, *DDLK*- дијастолна функција леве коморе.

Утврђена је статистички значајна негативна корелација концентрација BNP и NT-pro-BNP и вредности EF (повећане вредности EF праћене су сниженим вредностима BNP и NT-pro-BNP) (Табела 61).

**Табела 62. Дистрибуција болесника са нормалним (0) и патолошким (1) вредностима BNP и NTproBNP у односу на морфологију леве коморе (ехокардиографска процена)**

Карактеристике леве коморе	Број (%) болесника			
	<i>BNP</i> (0)	<i>BNP</i> (1)	<i>NTproBNP</i> (0)	<i>NTproBNP</i> (1)
Нормална ( <i>N</i> = 72)	46 (64)	26 (36)	43 (60)	29 (40)
Увећана ( <i>N</i> = 26)	14 (54)	12 (46)	16 (61)	10 (38)
Ремоделована ( <i>N</i> = 2)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
<b>Укупно</b>	60	40	59	41

B-тип натриуретски пептид (*BNP*) и N-терминални прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*)

Није утврђена статистички значајна разлика између морфологије леве коморе (ехокардиографска процена) и учесталости болесника са повишеним вредностима биомаркера срчане функције *BNP*-а и *NTproBNP*-а (Табела 62).

#### 4.7. Утицај интима-медија комплекса на функцију и морфологију леве коморе срца код болесника који болују од хроничне болести бубрега

**Табела 63. Утицај интима-медија комплекса на систолну и дијастолну дисфункцију леве коморе срца код болесника који болују од ХББ**

Параметри	Број (%) болесника са поремећајем функција <sup>1</sup>			
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4
<b>DDLK (N = 85)</b>	14 (70)	20 (91)	18 (82)	33 (92)
<b>SDLK (N = 14)</b>	2 (10)	2 (10)	3 (14)	7 (19)
<b>Укупно</b>	20	22	22	36

SDLK - систолна дисфункција леве коморе:  $EF < 60\%$ , DDLK - дијастолна функција леве коморе:  $E/A \geq 1,5$ , <sup>1</sup> проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи ( $N1=20$ ,  $N2=22$ ,  $N3=22$ ,  $N4=36$ ), ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1  $< 0,70$  mm, ИМК2 =  $0,70-0,80$  mm, ИМК3 =  $0,80-0,90$  mm, ИМК4  $> 0,90$  mm. ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистичком анализом није утврђена статистички значајна разлика између учесталости болесника са дијастолном дисфункцијом у односу на групе ИМК. Уочава се значајан број болесника (70%) са дијастолном дисфункцијом леве коморе (DDLK) већ у групи ИМК1 (са нормалном дебљином ИМК) (Табела 63).

**Табела 64. Степен повезаности дебљине интима-медија на каротидним артеријама и ехокардиографских параметара у ХББ**

Параметри		EFLK	DDLK
ИМК	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,101	-0,037
	Значајност	0,318	0,716

ИМК - интима-медија комплекс, , EFLK - систолна функција леве коморе, DDLK - дијастолна функција леве коморе.

Применом Сперманове корелационе анализе није утврђена статистички значајна повезаност дебљине интима-медија и ехокардиографских параметара (EFLK и DDLK) (Табела 64).

**Табела 65. Утицај интима-медија комплекса на морфологију леве коморе срца (ехокардиографска процена) код болесника који болују од ХББ**

Карактеристике леве коморе	Број (%) болесника				Укупно
	ИМК1	ИМК2	ИМК3	ИМК4	
Нормална	15 (75)	18 (82)	15 (68)	24 (67)	72
Увећана	4 (20)	4 (18)	6 (27)	12 (33)	26
Ремоделована	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	2
Укупно	20 (100)	22 (100)	22 (100)	36 (100)	100

Проценти прерачунати у односу на укупан број болесника у свакој ИМК групи, ИМК - интима-медија комплекс, ИМК1 < 0,70 mm, ИМК2 (0,70-0,80 mm), ИМК3 (0,80-0,90 mm) (ИМК4 > 0,90 mm). ИМК1 - представља нормалну дебљину ИМК.

Статистичком анализом није утврђена статистички значајна разлика учесталости болесника са поремећеним зидом леве коморе код болесника различитим степеном задебљања ИМК на каротидним артеријама (Табела 65).

**Табела 66. Повезаност плака и дисфункције леве коморе у ХББ**

Параметар	Број (%) болесника са патолошким налазом	
	<i>DDLK</i>	<i>SDLK</i>
Без плака ( <i>N</i> = 46)	36 (78,3)	5 (10,9)
Плак ( <i>N</i> = 54)	48 (88,9)	9 (16,7)
Значајност <sup>1</sup>	<i>p</i> = 0,242	<i>p</i> = 0,587

*SDLK* - систолна дисфункција леве коморе: *EF* < 60% , *DDLK* - дијастолна функција леве коморе: *E/A* ≥ 1,5.

Није утврђена статистички значајна разлика између систолне и дијастолне дисфункцијом леве коморе у односу на присуство плака на каротидним артеријама (Табела 66).

**Табела 67. Степен повезаности дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама и степена бубрежне функције**

Параметри		GFR
ИМК	Коефицијент корелације ( $\rho$ )	-0,266
	Значајност	0,008

ИМК - интима-медија комплекс,  $GFR (ml/min/1.73m)^2$  гломерулска филтрација

Утврђена је статистички значајна негативна корелација између параметара ИМК и GFR (више категорије ИМК праћене су сниженим вредностима GFR) (Табела 67).

**Табела 68. Процена дијагностичке вредности биомаркера ендотелне дисфункције у ХББ**

Параметри	Биомаркери ендотелне дисфункције					
	CRP	IL-1	IL-6	TNF- $\alpha$	Hcy	MDA
Сензитивност	38,7	100,0	31,2	100,0	60,0	93,7
Специфичност	75,0	0,0	90,0	0,0	80,0	10,0
ППВ	86,1	80,0	92,6	80,0	92,3	80,6
НПВ	23,4	0,0	24,6	0,0	33,3	28,5

CRP – С –реактивни протеин,  $TNF-\alpha$  - тумор некрозис фактор алфа,  $IL-1$  - интерлеукин-1,  $IL-6$  - интерлеукин 6,  $Hcy$  – хомоцистеин  $MDA$  - малонилдиалдехид,. ППВ-позитивна предиктивна вредност, НПВ-негативна предиктивна вредност

Због велике учесталости патолошких вредности биомаркера ендотелне дисфункције и у болесника без атеросклеротичних промена, ППВ вредности (потврда обољења) је у коректном опсегу (80-92,6%) али је могућност откривања болесника без атеросклеротичних промена битно умањена (НПВ се креће у опсегу од 0 до 33,3%). Стога се чини да су додатне клиничке процедуре неопходне за постављање коначне дијагнозе (Табела 68).

## 5. ДИСКУСИЈА

Хронична болест бубрега (ХББ) представља веома озбиљно стање чија је инциденца у порасту у целом свету, а карактерише је неповратно оштећење бубрега, које постепено доводи до поремећаја његових екскреторних, метаболичких и ендокриних функција (1). Хронична болест бубрега је прогресивна, а са опадањем функције бубрега јављају се бројне компликације, од којих највећи значај имају кардиоваскуларне болести (1). *Bright R.* је први, 1836. године указао на повезаност ХББ и кардиоваскуларних болести (220), а *Gansevoort RT.* и сарадници (221) су навели да оштећење бубрежне функције може да повећа два до четири пута ризик од кардиоваскуларних обољења (222). Болесници са ХББ и кардиоваскуларним болестима имају већу стопу смртности (58-71%), у поређењу са болесницима са кардиоваскуларним болестима и нормалном функцијом бубрега (22-27,5%) (223).

Атеросклероза је честа асимптоматска компликација хроничне болести бубрега и предиктор је тешких кардиоваскуларних догађаја. Линдер и сарадници су 1974. год. први описали присуство убрзане атеросклерозе и кардиоваскуларних компликација код болесника који болују од хроничне болести бубрега (224). Новије студије показују да се кардиоваскуларне компликације јављају у раном стадијуму хроничне болести бубрега, много пре започињања лечења хемодијализом и водећи су узрок смрти болесника који болују од хроничне болести бубрега стадијума 3-5. (225). Резултати нових истраживања показују да васкуларна инфламација има значајну улогу за развој атеросклеротских кардиоваскуларних догађаја код болесника који болују од хроничне болести бубрега (стварање, прогресија и руптура атеросклеротског плака (226).

У нашој студији је анализирано укупно 100 болесника, чија је просечна старост износила  $56,75 \pm 10,60$  година, (распон година од 25 до 70 година). У групи болесника са ХББ мушкарци су били заступљенији и чинили су 61%, а жена је било 39%. Средња вредност индекса телесне масе - *BMI* је износила  $27,25 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ . Заступљеност пушача и непушача је била приближно једнака. Степен ХББ је одређен на основу просечних вредности *GFR ml/min/1,73m<sup>2</sup>*, а болесници су били подељени у пет група *GFR* (1-5). У свакој групи је било по 20 болесника. Прва група болесника

(*GFR1*) је била контролна. Запазили смо статистички значајну разлику, када су у питању године старости, између групе *GFR2* ( $61,8 \pm 8,2$ ) и групе *GFR1* ( $56,1 \pm 9,3$ ). Између група старосних категорија у ХББ статистичка анализа је утврдила значајно већи број болесника који припадају старосној категорији 41-50 година у групи *GFR5*, у односу на групу *GFR1* ( $p < 0,05$ ).

У односу на стадијуме ХББ, није било статистички значајних разлика између почетног и крајњег стадијума (*GFR1* и *GFR5*) за *BMI* индекс, пол и пушачки статус.

Учесталост болесника према основном узроку обољења бубрега због ког су се јављали на преглед нефролога била је: хронични гломерулонефритис (20%), калкулоза бубрега (19%), артеријска хипертензија 18%, цисте бубрега 13%, шећерна болест 13%, адултна полицистична болест бубрега 12%, тубулоинтерстицијски нефритис 3% и изолована еритроцитурија 2%. Најчешћи узроци завршног стадијума хроничне болести бубрега били су: хронични гломерулонефритис, шећерна болест и полицистична болест бубрега (са по 25%), артеријска хипертензија (20%) и тубулоинтерстицијски нефритис (5%).

Према дужини трајања главног узрока ХББ дистрибуција болесника је била следећа: 31% (0-5), 36% у групи (6-10), 14% (11-20) и 19% (> 20 година). Анализирањем значајности полне дистрибуције у односу на дужину трајања главног узрока ХББ, применом  $\chi^2$  теста није доказана статистички значајна разлика. У свим интервалним групама у односу на трајање главног узрока ХББ су доминирали болесници мушког пола.

Артеријска хипертензија повећава инциденцу кардиоваскуларних болести код болесника са ХББ, више него код болесника са нормалном бубрежном функцијом (7). Испитивањем појаве артеријске хипертензије код наших болесника утврдили смо да их је 93% имало регистровану артеријску хипертензију, а само 7% је имало нормалне вредности крвног притиска. Анализирањем болесника са артеријском хипертензијом у односу на дужину трајања, није показана статистички значајна разлика између полова ( $\chi^2 = 1,94$ ;  $p = 0,16$ ). У групи болесника са трајањем хипертензије  $\geq 10$  година доминирале су особе мушког пола. У односу на групу жена, утврђен је статистички значајно већи број мушкараца са регулисаним систолним и дијастолним крвним притиском. Исти тренд (гранична статистичка значајност између полова;  $p = 0,07$ ) регистрован је у случају систолног крвног притиска када је реч о категорији артеријска хипертензија - стадијум I: систолни 140-159 *mmHg* или дијастолни 90 - 99 *mmHg*. У болесника са систолним крвним

притиском  $\geq 160 \text{ mmHg}$ , утврђен је статистички значајно већи број особа који припадају завршном стадијуму ХББ,  $GFR5$  (у односу на почетни стадијум ХББ  $GFR1$ ). Због релативно малог броја болесника у категорији систолни крвни притисак  $< 120 \text{ mmHg}$ , упркос значајности разлике између почетног и завршног стадијума  $GFR$ , није утврђена статистички значајна разлика. Такође, статистичком анализом је утврђено да се у групи  $GFR5$  налази значајно већи број болесника [ $(p < 0,05)$ , 5 (38,4%)] са дијастолним притиском већим од  $100 \text{ mmHg}$  у односу на групу болесника са стадијумом  $GFR1$ .

Поређењем болесника са артеријском хипертензијом у ХББ између стадијума  $GFR1$  и  $GFR5$  уочили смо да су у завршном стадијуму ХББ ( $GFR5$ ) сви болесници имали артеријску хипертензију, да су доминирали болесници са систолним крвним притиском  $\geq 160 \text{ mmHg}$  и дијастолним притиском већим од  $100 \text{ mmHg}$ , што је и очекивано ако се зна да у ХББ учествују бројни фактори за њен развој: оштећење екскреције натријума, активација ренин-ангиотензин-алдостерон система, активација симпатичког нервног система, смањено стварање  $NO$ , повећано ослобађање ендотелина и вазоконстрикторних простагландина (7).

**Шећерна болест** је била присутна код 31 (31%) болесника, тип 2 је био заступљенији (29/31) 93,5%, тип 1 (2/31) 6,5%, а у односу на стадијум ХББ заступљеност је била следећа:  $GFR1$  (3/20) 15%,  $GFR2$  (8/20) 40%,  $GFR3$  (8/20) 40%,  $GFR4$  (6/2) 30% и  $GFR5$  (6/20) 30%. Мушкараца је било више (18/31) 58%, а жена мање (13/31) 42%. У односу на категорију  $BMI$  болесници са шећерном болести су углавном припадали групи умерено гојазни (20/31) 64,5%, гојазни (8/31) 25,8% и нормално ухрањени (3/31) 9,7%. Екстремно гојазних и неухрањених није било. Према пушачком статусу: непушача је било (14/31) 45,1%, бивших пушача (12/31) 38,7% и активних пушача (5/31) 16,1%. На основу података добијених од болесника шећерна болест је трајала у 1. групи мање од 10 година (54,8%) и 2. групи више од 10 година (45,2 %). У време испитивања болесници са шећерном болести су били лечени оралним хипогликемицима (15/31) 48,4%, инсулинском терапијом, (4/31) 12,9%, комбинованом терапијом (инсулин и орални хипогликемици) (4/31) 9,7% болесника, а само дијабетесном дијетом је третирано (3/31) 9,7%. Комбинованом терапијом су третирани болесници који су били у фази превођења са оралних хипогликемика на инсулинску терапију, јер су имали смањен клиренс ендогеног креатина ( $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). На основу добијених вредности тромесечног профила гликолизираниог хемоглобина  $HbA_{1c}$  закључили смо да 58% болесника није имало



добро регулисану шећерну болест ( $HbA_{1c}$  је био у референтном опсегу код 42%, а 58% ван референтног опсега). Сви болесници са шећерном болести имали су и артеријску хипертензију (100%), хиперлиппротеинемију (18/31) 58%, микроалбуминурију (22/31) 71%, протеинурију субнефротског ранга, (19/31) 61,3% и нефротског ранга (4/31) 12,9%. На основу ових резултата можемо закључити да су наши болесници са ХББ у преддијализном стадијуму имали висок ризик за развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (13). Нормалне вредности протеинурије по Биурету је имало (8/31) 25,8% болесника.

**Хиперлиппротеинемија** је била присутна код 66% болесника, у свим стадијумима ХББ, чешће код мушкараца (42/66) 63,6%, мање код жена (24/66) 36,4%. Терапију статинима је користило (32/66) 48,5% болесника, највише у стадијуму  $GFR_2$  (100%) и  $GFR_3$  (55,5%) ХББ. Испитивањем утицаја ХББ на липидни статус није утврђена статистичка значајност (детаљнији резултати су приказани у биохуморалним резултатима крви).

**Хиперурикемију** је имало 13% болесника (2% мушкараца и 13% жена). Међутим, уричну дијатезу је имало знатно више болесника (49%), али су у терапији користили Алопуринол (227,228) Према полу урична дијатеза је била више заступљена код мушкараца (29/49) 59,2%, а жена (20/49) 49,8%. Запазили смо да је урична дијатеза је била присутна у свим стадијумима ХББ, а чешће код болесника чији је клиренс ендогеног креатинина био мањи од  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (стадијум  $GFR_3$ , 4 и 5). Поређењем просечних вредности мокраћне киселине према стадијуму ХББ уочена је статистички значајна разлика у  $GFR_3$  ( $p < 0,05$ ) и високо значајна разлика у  $GFR_4$  и 5 ( $p < 0,001$ ) у односу на  $GFR_1$  групу. Код болесника са уричном дијатезом према стадијуму ХББ, нашли смо да су у великом проценту имали и патолошке вредности протеинурије, почев од  $GFR_2$  -  $GFR_5$  (62,5% - 100%) и микроалбуминурије од  $GFR_3$ - $GFR_5$  (75% - 100%). У завршном стадијуму ХББ повишене вредности мокраћне киселине и протеинурије су биле присутне код 30% болесника, што је слично резултатима *Kang M.* и сарадника, који су показали да код 25% болесника који болују од гихта долази до развоја протеинурије (52).

Испитивањем **гојазности** на основу  $BMI$ , уочили смо да су наши болесници припадали групама: умерено гојазни 58% и гојазни 21%, нормалне ухрањености 20% и 1% неухрањен. Болесници са повишеним вредностима  $BMI$  чешће имају артеријску хипертензију, хиперлиппротеинемију и шећерну болест.

**Пушење цигарета** се убраја у групу традиционалних фактора ризика за развој кардиоваскуларних обољења код болесника са хроничним болестима бубрега (61). Статистичком анализом, група непушача којих је било 51% и пушача (бивших и активних пушача којих је било 49 %) није потврђена статистичка значајна разлика.

**Хиперхомоцистеинемија** је нетрадиционални фактор ризика прогресије ХББ и повећаног кардиоваскуларног ризика. Њена заступљеност је у позитивној корелацији са степеном ХББ, па је у одмаклом стадијуму присутна у више од 80% код болесника који се лече редовним хемодијализама (89). McCullli је 1969 године први указао на повезаност повишених вредности хомоцистеина и атеросклерозе и значај хомоцистеина као фактор кардиоваскуларног ризика (187,230).

У нашој студији, хиперхомоцистеинемија која је запажена код 52% болесника, била је код (45) 86,5% блага, код (7) 13,5 % умерена, док изражену хиперхомоцистеинемију није имао ни један болесник. На основу досадашњих испитивања, болесници са благом хиперхомоцистеинемијом имају повећан ризик од кардиоваскуларних компликација за 50% и ризик од смрти због коронарне артеријске болести срца за 42 %, у односу на контролну групу (без повишеног хомоцистеина) (89, 90, 187).

*Paterson* и сар. су у студији, која је обухватала 49 болесника са ХББ у преддијализном стадијуму, нашли хиперхомоцистеинемију код 98% болесника што је значајно више него код нас (231). Поређењем болесника са хиперхомоцистеинемијом према стадијуму ХББ, почев од групе *GFR3*, забележен је повећан број болесника са хиперхомоцистеинемијом старије животне доби. Значајне разлике између група *GFR5* и *GFR1* регистроване су у две категорије старости (41-50 година и 51-60 година), где је постигнута статистичка значајна разлика ( $p < 0,05$ ) у односу на групу *GFR1*. Концентрација укупног хомоцистеина се повећава са годинама живота. После 40-те године живота концентрација хомоцистеина у плазми се повећава за око 0,5-1  $\mu\text{mol/l}$  за сваку деценију код оба пола (90,232-234)

Значајан пораст хиперхомоцистеинемије је уочен у стадијуму *GFR3* и *GFR5* ( $p < 0,001$ ), нешто мање у *GFR4* ( $p < 0,01$ ) у односу на *GFR1*, то јест, потврђена је високо значајна статистичка разлика хиперхомоцистеинемије у групи болесника чији је  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , *GFR3* - *GFR5*, ( $p < 0,001$ ) (91,92). Хиперхомоцистеинемија је била у значајној корелацији са стадијумом ХББ, *GFR1* 5%, а у одмаклом стадијуму *GFR5* 90%, што је слично резултатима студије *Muntner*-а

и сарадника.(235) У њиховој студији заступљеност хиперхомоцистеинемије је износила 95% код болесника чији је  $GFR$  био  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , а код болесника са  $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  5,8%, што је слично нашим резултатима (235,236). У нашој студији максимална концентрација хомоцистеина у серуму је била 2,7 пута већа од нормалне, што је мање у односу на студију (*Bauer* и сарадници), која наводи да је максимална концентрација хомоцистеина била 3-4 пута већа у одмаклом стадијуму, у односу на нормалне вредности (94).

Испитивањем повезаности хиперхомоцистеинемије са стадијумом ХББ и у односу на основну болест бубрега запазили смо да је повезана са степеном бубрежне функције, али не и са основним обољењем бубрега, то је уочено и у другим мета студијама (68, 92). У студији (*Jardine*-а и сар.) испитивана је веза хиперхомоцистеинемије, са раним фазама ХББ и ризика од кардиоваскуларних болести (236) запажен је повећан ризик смртности (16 пута) од кардиоваскуларних обољења код ових болесника (236) И други аутори се слажу са мишљењем да је први узрок високе стопе смртности код болесника са ХББ управо кардиоваскуларна болест, а велики значај има и хиперхомоцистеинемија код болесника са ХББ (187). Мета анализа (*Qin* и сарадници) која је обухватала 8234 болесника са ХББ је показала, да препарати фолне киселине могу бити ефикасни у смањењу хомоцистеина, а самим тим и у превенцији кардиоваскуларних болести (237). Међутим, постоје и студије које нису потврдиле да примена препарата фолне киселине има значајан утицај на смањење хомоцистеина и појаву кардиоваскуларног ризика код болесника са ХББ (*Jardine* и сарадници) (236). Код наших болесника нисмо уочили статистички значајну разлику између концентрације хомоцистеина код болесника који су узимали терапију и оних који нису узимали препарата фолне киселине.

Значај и повезаност нетрадиционалних фактора ризика који доприносе кардиоваскуларним обољењима у ХББ, смо приказали кроз биохуморалне параметре крви, њихову повезаност и утицај на настанак атеросклерозе и срчане дисфункције преко доплерсонографских налаза дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама, ехокардиографских налаза параметара дијастолне и систолне дисфункције леве коморе.

## 5.1. Биохуморални параметри крви и урина код болесника са ХББ

Многи аутори наводе да је системска упала повезана са повећаним ризиком од кардиоваскуларних обољења и смртности код пацијената са ХББ (227).

На присуство *микроинфламације* указује концентрација *CRP*-а  $> 10 \text{ mg/l}$ , а која нормално у серуму износи  $\leq 5 \text{ mg/l}$  (105, 106). Микроинфламација има значајну улогу у процесу атеросклерозе, развоју и руптури атеросклеротског плака, а њено рано откривање и правовремена примена одговарајућег лечења значајно смањују развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (48-52). Stenvikel и сарадници су описали значајно повећање дебљине интима-медија каротидних артерија код предиајлизованих пацијената са повећаним нивоима *CRP*-а, у поређењу са онима чији је *CRP* износио мање од  $10 \text{ mg/l}$ . (238)

Испитивањем статистичке разлике параметара запаљења у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистички високо значајна разлика ( $p < 0,001$ ) између стадијума *GFR1* и *GFR3-GFR5* за *CRP* и *SE*, а за фибриноген између стадијума *GFR1* и *GFR4* ( $p < 0,01$ ), *GFR1* и *GFR5* ( $p < 0,001$ ). Наши резултати за фибриноген су слични резултатима студије *Stack AG.* и сарадника која је рађена на 9184 болесника, старијих од 40 година, чији је  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , у периоду од шест година, закључили су да повишени ниво фибриногена у крви код болесника са умереном ХББ повећава ризик од кардиоваскуларне смртности (239). Сматра се, да фибринген игра важну улогу у упали, атерогенези и тромбогенези (*Gupta J.* и сарадници) и да доприноси расту плака (*Smith EB*) (240-242).

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија. Проинфламаторни цитокини, *IL-1*, *IL-6* и *TNF- $\alpha$* , имају кључну улогу за развој инфламације у зиду артеријског крвног суда и стварање вулнерабилног плака. *TNF- $\alpha$*  је проинфламаторни цитокин важан у иницијацији инфламаторних одговора и јако је повезан са раном атеросклерозом и дебљином интима-медија каротидних артерија. *TNF- $\alpha$*  заједно са *IL-1* подстиче глаткомишићне ћелије у плаку да секретују *IL-6*, који даље учествује у настанку васкуларног оштећења. *IL-6* утиче на убрзани развој атеросклерозе, што повећава ризик од тешких кардиоваскуларних догађаја.(243)

Нашим испитивањем биомаркера ендотелне дисфункције (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*), у зависности од стадијума ХББ, утврђена је статистички високозначајна разлика између стадијума *GFR1* и *GFR5* ( $p < 0,001$ ). Најосјетљивији параметар инфламације је био *IL1*, за кога је регистрована високо значајна статистичка разлика између стадијума *GFR1* и стадијума *GFR2-GFR5*. Статистички значајно су биле веће концентрације *TNF- $\alpha$* , *IL-6* и *Hcy* у групи болесника стадијума ХББ *GFR3-GFR5*.

Наши резултати су показали да са прогресијом ХББ расте концентрација фактора запаљења (*SE*, *CRP*, фибриноген, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6*), што је у складу са резултатима других великих студија (*Gupta J.* и сарадника) (240), која је обухватила 3939 испитаника, у периоду од пет година и студија *Stack AG.* и сарадника (246). Такође, исте резултате смо добили са параметром оксидативног стреса (*MDA*), чија је концентрација значајно била повишена у *GFR4* и *GFR5* групи.

Сумирајући наше резултате, поређењем фактора упале и оксидативног стреса у односу на стадијум ХББ, утврдили смо да су они паралелни, то јест да прате развој ХББ (како напредује ХББ расте и њихова концентрација у крви), што је у складу са наводима у студији *Xu G.* и сарадника, који су закључили да су инфламација и оксидативни стрес међусобно повезани и играју одлучујућу улогу у развоју ХББ (244).

Испитујући степен повезаности концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и степена бубрежне функције утврђена је статистички значајна корелација концентрација *IL1* вредности *GFR* (повећане вредности *GFR* праћене су сниженим вредностима *IL1*). Сличан тренд (али без статистичке значајности) регистрован је и у случају *IL6* и *TNF- $\alpha$* .

Статистичком анализом параметара анемије (*Er*, *Hgb*, *Fe*, *Hct*), у зависности од стадијума ХББ (између стадијума *GFR1* и *GFR5*) утврђена је високо статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ). Најосјетљивији параметар анемије је био *Hgb*, чије су снижене вредности регистроване у стадијуму *GFR3-GFR5*. Сличне резултате смо добили статистичком анализом дистрибуције болесника са патолошким вредностима параметара анемије у односу на стадијуме ХББ, када је уочена значајна статистичка разлика између *GFR1* и *GFR5*, за све испитиване параметре [*(Hgb GFR3-GFR5* ( $p < 0,001$ ), у *GFR5*: *Hct* и *sTrFe(%)* ( $p < 0,05$ ), *Fe<sup>2+</sup>* и феритин ( $p < 0,01$ )] (67,68). Испитивањем ових параметара је потврђено да је најосјетљивији параметар анемије био *Hgb*, чије су снижене вредности регистроване од *GFR3-GFR5*, у завршном

стадијуму *GFR5* 90% (67,68), а недостатак гвожђа је присутан код 20% болесника са ХББ, што је слично резултатима студије *Suega K.* и сарадника, која је навела присуство анемије код преддијализних пацијената у 30,8%, а код дијализних у 96,2%. (78-82, 247).

Хиперлиппротеинемија је била присутна у свим стадијумима ХББ, чешће код мушкараца 42/66 (63,6%), а мање код жена (24/66) 36,4%. Статине у редовној терапији је имало (32/66) 48,5% болесника, највише у групи стадијума ХББ *GFR2* (11/11) 100,0% и *GFR3* (10/18) 55,5%. Поређењем вредности параметара липидног статуса у односу на стадијуме ХББ, уочена је статистички значајна разлика између стадијума ХББ за *HDL* холестерол ( $p < 0,01$ ) у *GFR5*, у односу на *GFR1* групу.

Испитивањем вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма ( $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ , *Vit.D*, *ALP* и *PTH*) у односу на стадијум ХББ, утврђена је високо статистички значајна разлика између стадијума *GFR1* и *GFR5*, ( $p < 0,001$ ) за  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ , *Vit.D*, *ALP* и *PTH*. Најосјетљивији параметар секундарног хиперпаратиреоидизма је *PTH*, за који је регистрована статистички значајна разлика почев од *GFR3* ( $p < 0,01$ ), а високо статистички значајна разлика у *GFR4* и *GFR5* ( $p < 0,001$ ). То јесте, када *JGF* падне испод  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  исцрпљују се механизми адаптације услед чега долази до смањења концентрације калцијума (хипокалцемија) и повећања концентрације фосфата у серуму (хиперфосфатемија) (130-133).

Производ солубилитета калцијум-фосфата је такође повезан са повећаним ризиком од кардиоваскуларног морбидитета и морталитета болесника у ХББ. *Ganesh SK.* и сар. су показали да се за сваки пораст производа калцијум-фосфата у серуму за  $0,8 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ , повећава ризик изненадне смрти од око 7% код болесника који су дуже времена на хемодијализи (246). Статистичком анализом вредности *ALP* и производа солубилитета ( $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ )  $> 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ , у односу на стадијуме ХББ није потврђена статистички значајна разлика. Хиперфосфатемија и производ солубилитета  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-} > 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  су били регистровани само код три болесника.

Статистичком анализом биомаркера срчане функције: *B*-тип натриуретског пептида (*BNP*) и *N*-терминалног прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*), у односу на стадијуме ХББ, регистрован је значајно већи број болесника са повишеним вредностима ових биомаркера у односу на *GFR1* почев од групе *GFR3* где је постојала статистичка разлика ( $p < 0,05$ ), а високо значајна статистичка разлика у *GFR4* и *GFR5* (213-215).

Познато је да са прогресијом ХББ долази до развоја протеинурије, која доводи до оштећења тубула, запаљења и ожиљавања интерстицијума бубрега, нефросклерозе и даљег пропадања нефрона (1). У нашој студији испитивањем статистичке значајне разлике вредности протеинурије у односу на стадијуме ХББ утврђена је статистичка значајност ( $p < 0,05$ ) између стадијума *GFR1* и *GFR5*. У завршном стадијуму ХББ (*GFR5*) патолошке вредности протеинурије су имали сви болесници (20/20) 100%.

Статистичком анализом микроалбуминурије у односу на стадијуме ХББ није потврђена статистичка разлика. Међутим, статистичком анализом дистрибуције болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије, у односу на стадијум ХББ, утврђена је статистичка значајност између стадијума *GFR1* и *GFR4 - GFR5*.

Статистичком анализом типова протеинурије у односу на стадијуме ХББ утврђена је високо значајна статистичка разлика ( $p < 0,001$ ) у типу нормалне протеинурије, између стадијума *GFR1* и *GFR5*. Између испитиваних група болесника нема статистичк значајне разлике у вредностима протеинурије субнефротског и нефротског ранга.

## **5.2. Доплерсонографски параметри атеросклерозе на каротидним артеријама (ИМК, плак) и фактори прогресије у ХББ**

Бројна испитивања су утврдила повезаност дебљине интима-медија комплекса(ИМК) на каротидним артеријама са степеном генерализоване атеросклерозе (168) и повезаност са стадијумом хроничне болести бубрега (172-176). У нашој студији статистичком анализом дистрибуције болесника са различитим групама ИМК у односу на стадијуме ХББ, утврђена је статистички високозначајна разлика ( $p < 0,001$ ) између почетног и завршног стадијума ХББ (*GFR1* и *GFR5*) за групу болесника са нормалном дебљином интима-медија комплекса на каротидним артеријама (ИМК1) и изразито задебљалом интима-медија комплекса на каротидним артеријама (ИМК4). Szeto и сарадници (177) су навели да је повећање дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама снажан предиктор кардиоваскуларних догађаја у болесника са ХББ у фази 3 и 4 (121). Код наших болесника, повећање дебљине интима-медија комплекс на каротидним артеријама је било значајно присутно у *GFR3* 22,2%, *GFR4* 27,8%, а највише у завршном стадијуму ХББ, *GFR5* 36,1%.

Испитивањем заступљености старосних категорија у односу на групе ИМК, статистички значајно већи број болесника животне доби (61-70 година) је заступљен у групама ИМК2-ИМК4 (45% - 54%), у односу на групу ИМК1(40%). У свим групама ИМК најзаступљенији су болесници старије животне доби (61-70 година) (169). Статистичком анализом, логистички регресионом методом, утицаја епидемиолошких и демографских података (пол, старосне категорије, пушење, трајање основног узрока обољења бубрега) на дебљину интима–медије на каротидним артеријама, нисмо уочили значајну повезаност.

*Locatelli F.* и сар. истичу да основу-темељ атеросклерозе код болесника са ХББ чини тријада: повећан оксидативни стрес, запаљење и ендотелна дисфункција (85). Испитивањем утицаја параметара запаљења на дебљину интима-медија комплекса уочили смо да болесници групе ИМК3 и ИМК4 имају статистички значајно ( $p < 0,05$ ) већу вредност седиментације еритроцита у односу на групу ИМК1. У нашој студији дистрибуцијом болесника са патолошким вредностима параметара запаљења (*SE*, *CRP*, *Le* и фибриноген), у односу на групе ИМК, утврђено је да постоји високо статистички значајно ( $p < 0,01$ ) већа учесталост болесника са патолошким вредностима параметара запаљења групе ИМК4, у односу на учесталост болесника преостале три групе (ИМК1-ИМК3).

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија.

Статистичком анализом утицаја параметара инфламације и оксидативног стреса (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*), у зависности од групе ИМК, утврђена је статистичка значајност у групи ИМК4, за *MDA*  $p < 0,05$ , а за *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy* ( $p < 0,001$ ). Најосетљивији маркери су били *IL1* и *Hcy* будући да су статистички значајно веће вредности ових параметара регистроване већ у групи ИМК2. Наша искуства су слична резултатима студије (*Xu G.* и сарадника) који наводе да су фактори запаљења и оксидативни стрес (*CRP* и *MDA*) у интеракцији једни са другима и да играју одлучујућу улогу у развоју атеросклерозе у ХББ. (244).

Биомаркери оксидативног стреса се сматрају одличним показатељима основних патолошких процеса и могу послужити у дијагностици и лечењу ХББ (*Meenakshi S.* и сар.) (248). У складу са резултатима других аутора, ХББ је повезана са повећаним нивоима неколико различитих инфламаторних и про-инфламаторних биомаркера, а најважнија су два *CRP* и *IL-6*, који су снажан показатељ морталитета и



кардиоваскуларног исхода у ХББ (249-251). Најновија испитивања указују да хомоцистеин и *CRP* могу бити корисни маркери за процену настанка кардиоваскуларног ризика у ХББ (*Chuang CH. и сар.*) (93). Болесници са хиперхомоцистеинемijом су чешће имали и повишене вредности фактора запаљења: *SE* 40/52 (77%), *CRP* 27/52 (52%), фибриногена 29/52 (56%) и *IL-6* 16/52 (31%). Најновија студија (*Wu Y. и сар.*) која је обухватала 3629 болесника са ХББ, анализирањем животне доби, традиционалних и нетрадиционалних фактора ризика за настанак кардиоваскуларних обољења закључила је да је повећана дебљина интима-медија комплекса на каротидним артеријама повезана са раним стадијумом ХББ. Рано откривање бубрежне болести је важно да се побољша процена ризика од атеросклеротских болести (252). Код наших болесника са ХББ и хиперхомоцистеинемijом, применом  $\chi^2$  теста утврђена је статистички значајна повезаност хиперхомоцистеинемije и дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама ( $p < 0,01$ ). Болесници са хиперхомоцистеинемijом су припадали групи са значајно задебљалом интима-медија комплексом на каротидним артеријама, групе ИМК 4 у 66,7%.

Применом  $\chi^2$  теста утврђена је статистички високо значајна разлика ( $p < 0,001$ ) дебљине интима-медија комплексом на каротидним артеријама и патолошких вредности фактора запаљења у серуму (*CRP*, *IL6*), односно *SE* и фибриногена ( $p < 0,01$ ). Већи степен задебљања интима-медија комплекса на каротидним артеријама је чешће заступљен код болесника са патолошким вредностима фактора запаљења, (ИМК 4). Наши резултати су слични резултатима студије *Menon и сар.* (118).

У нашој студији статистичком анализом, логистички регресионом методом, повезаности параметара инфламације (*SE*, *CRP*, фибриноген, цитокини, хомоцистеин) и дебљине интима-медије на каротидним артеријама, добили смо једино значајност за хомоцистеин: релативни ризик (*Odds Ratio*)-6 пута је већа шанса да болесници у ХББ са патолошким вредностима хомоцистеина имају задебљалу интима-медија комплекс на каротидним артеријама у односу на групу болесника са нормалним вредностима хомоцистеина. Одређивањем параметара оксидативног стреса—малонилдиалдехида, нисмо уочили значајан утицај на дебљину интима-медија комплекса на каротидним артеријама.

Испитивањем статистички значајне разлике дистрибуције болесника са патолошким вредностима параметара анемије (*Hgb*, *Fe*, феритин и *sTrFe*) у односу

на групе ИМК, између групе ИМК1 и ИМК4, утврђена је статистичка значајност за  $Hgb$  ( $p < 0,01$ ),  $sTrFe$  ( $p < 0,01$ ) и  $Fe$  ( $p < 0,05$ ).

Статистичком анализом, дистрибуције параметара липидног статуса у односу на групе ИМК утврдили смо значајно већи број болесника са повишеним вредностима холестерола у групи ИМК4 у односу на групу ИМК1 ( $p < 0,001$ ) (171). Испитивањем утицаја параметара анемије, на дебљину интима–медија комплекса на каротидним артеријама статистичком анализом, логистички регресионом методом добили смо следеће резултате: релативни ризик показује да је 7,365 пута већа шанса да особе са патолошким вредностима хемоглобина имају и задебљалу интима–медија комплекс на каротидним артеријама, а код патолошких вредности хематокрита 6,65 пута.

Статистичком анализом вредности параметара секундарног хиперпаратиреоидизма ( $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $Vit.D$ ,  $ALP$  и  $PTH$ ) у зависности од групе ИМК, утврђена је статистички значајна разлика између групе ИМК1 и ИМК3-ИМК4, за  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$  и  $PTH$ , а за  $Vit.D$  у групи ИМК4. Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у вредностима алкалне фосфатазе у серуму. Дистрибуцијом болесника са патолошким вредностима параметара секундарног хиперпаратиреоидизма између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у вредностима алкалне фосфатазе и витамина D у серуму. Статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) постоји између групе ИМК1 и ИМК4, за вредности фосфата у серуму, док је разлика између ове две групе високо статистички значајна ( $p < 0,001$ ) за вредности калцијума и паратхормона.

Испитивањем утицаја параметара секундарног хиперпаратиреоидизма (калцијум, фосфор, алкална фосфатаза,  $vit.D$  и  $PTH$ ) на ИМК логистичком регресионом методом добили смо да је једино био значајан паратиреоидни хормон: релативни ризик-5,889 пута је већа шанса да болесници у ХББ са патолошким вредностима  $PTH$  имају задебљалу ИМК у односу на групу болесника са нормалним вредностима  $PTH$ .

Испитивањем значајности независних предиктора за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама, методом униваријантна логистичка регресија добили смо да су значајни независни предиктори за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама: хемоглобин, хематокрит, хомоцистеин и  $PTH$ . Наши резултати су такође потврдили повезаност фактора инфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма

код болесника у ХББ, што је већ наведено у студији (*Framingham Heart study*) (169, 170).

Анализирањем дистрибуције биомаркера срчаног оштећења (*BNP* и *NTproBNP*) у односу на групу ИМК, између групе ИМК1 и ИМК4 утврђена је статистички значајна разлика у вредностима [*BNP* ( $p < 0,01$ ) и *NTproBNP* ( $p < 0,001$ )], што је слично резултатима студије (Satyanand S. и сар.) (251), који су код болесника са ХББ у преддијализном стадијуму 3, 4 и 5 утврдили максималну повезаност повишених концентрација *NTproBNP* са дебљином интима-медија комплекса на каротидним артеријама. (Weber M. и сарадници) (253) су описали удруженост повишених кардиоваскуларних биомаркера са повећаном дебљином интима-медија ИМК на каротидним артеријама код асимптоматских болесника у преддијализном стадијуму ХББ (249). 253 Satyanand S. и сар. су закључили да се ови срчани биомаркери могу користити за процену кардиоваскуларног ризика код преддијализних болесника са ХББ, јер се код њих очекује висок степен срчаног обољења и смртности. За разлику од Weber M. и сарадника, ми смо анализирали болеснике и у првом и другом стадијуму ХББ, то јест у свих пет стадијума *GFR1-GFR5* и закључили да су срчани биомаркери, посебно *NTproBNP* у позитивној корелацији са степеном задебљања ИМК (253).

Испитивањем утицаја протеинурије и микроалбуминурије на дебљину интима-медија комплекса на каротидним артеријама између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика у вредностима протеинурије и микроалбуминурије ( $p > 0,05$ ). Дистрибуцијом према типу протеинурије у односу на групу ИМК уочили смо да болесници из групе ИМК4 имају високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ) већу учесталост протеинурије ненефротског ранга, у односу на олеснике из групе ИМК1. Између испитиваних група не постоји статистички значајна разлика учесталости болесника са патолошким вредностима микроалбуминурије.

*Szeto* и сарадници су утврдили да је повећање дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама снажан предиктор кардиоваскуларних догађаја код болесника са ХББ у фази 3 и 4 (121, 177). У нашој студији, повећање дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама (ИМК) је значајно присутно у групи *GFR3* 22,2%, *GFR4* 27,8%, а највише у *GFR5* 36,1%. Група болесника са задебљаним интима-медија комплекса на каротидним артеријама је значајно била заступљена у *GFR5* ( $p < 0,001$ ). Болесници са узнапредовалом ХББ имају већи степен задебљања интима-медија комплекса на каротидним артеријама, у односу на

контролну групу болесника и групу болесника са блажим облицима хроничне болести бубрега.

Према наводима многих аутора до сада, ХББ је удружена са настанком убрзане атеросклерозе и повећаног ризика од настанка кардиоваскуларних болести и неповољног кардиоваскуларног исхода (254).

### **5.3. Повезаност плака са стадијумом ХББ и најчешћих фактора ризика прогресије ХББ**

Испитивањем демографских и клиничко-епидемиолошких карактеристика болесника у ХББ, између групе болесника која је имала плак и која није имала регистрован плак, није утврђена статистички значајна разлика параметара за пол, пушачки статус, трајање основног узрока обољења бубрега и година старости.

Статистичком анализом дистрибуције болесника са регистрованим плаком у односу на стадијум ХББ, утврдили смо да болесници са четвртим стадијумом хроничне болести бубрега (група *GFR4*) имају статистички значајно ( $p < 0,05$ ) већу учесталост плакова, а болесници групе *GFR5* имају високо статистички значајно ( $p < 0,01$ ) већу учесталост у односу на контролну групу *GFR1*.

Статистичком анализом дистрибуције болесника са регистрованим плаком у односу на ИМК, уочили смо да болесници са већом дебљином интима-медија комплекса (групе ИМК2, ИМК3, ИМК4) имају статистички значајно већу учесталост плакова у односу на контролну групу ИМК1.

Статистичком анализом дистрибуције болесника са патолошким вредностима параметара упале у односу на појаву плака на каротидним артеријама у ХББ, утврдили смо да болесници са повишеним вредностима CRP-а имају статистички значајно ( $p < 0,001$ ) већу учесталост атеросклеротских плакова. Није утврђена статистички значајна разлика броја болесника са патолошким патолошким вредностима испитиваних параметара (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1* и *IL6*) између група болесника које су имале плак и оне код којих плак није регистриован. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости болесника са повишеним вредностима параметара липидног статуса између болесника са плаком и оних без плака.

Статистичком анализом испитивања утицаја параметара секундарног хиперпаратиреоидизма на развој плака није утврђена статистички значајна разлика

између учесталости болесника са патолошким вредностима испитиваних параметара између групе болесника са плаком и оних без плака.

#### **5.4. Ехокардиографски параметри леве коморе и фактори прогресије у ХББ**

Кардиоваскуларне болести заузимају важно место у хроничној болести бубрега. Око 40% болесника има болест кардиоваскуларног система и пре него што дође до завршног стадијума хроничне болести бубрега (254), а најчешћа кардиоваскуларна болест јесте хипертрофија леве коморе (182-187), која представља фактор ризика за неповољан исход ових болесника (182-187). Код наших болесника није утврђена статистички значајна разлика између ехокардиографских параметара за морфологију леве коморе и стадијума хроничне болести бубрега. Највећи број испитиваних болесника имао је нормалну морфологију леве коморе (72% болесника).

Познато је да хипертрофија леве коморе представља главни фактор ризика за развој поремећаја дијастолне функције леве коморе код болесника са ХББ. Дијастолна срчана слабост је клинички синдром у коме постоје симптоми и знаци срчане слабости уз очувану ејекциону фракцију леве коморе (180,255,256). Нашим испитивањем смо уочили да болесници са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (*GFR5*) имају статистички значајно ( $p < 0,05$ ) већу учесталост поремећаја дијастолне функције леве коморе, у односу на *GFR1* групу. Такође, статистичка анализа је показала скоро потпуно одсуство нормалне дијастилне функције леве коморе код болесника групе *GFR5* ( $p < 0,05$  у односу на *GFR1* групу). Умерена дијастолна дисфункција леве коморе (*DD-II*) присутна је у високом проценту код болесника у стадијуму *GFR1*. Сличне резултате наводи и студија (*Beata Franczyk-Skóra* и сар.), која је обухватила 118 болесника са ХББ у стадијумима *GFR1-GFR5*, од којих је 35 болесника било на хемодијализи (257). Поремећаји морфологије и функције леве коморе (хипертрофија леве коморе, систолна и дијастолна дисфункција) су били значајно више присутни у завршном стадијуму ХББ и код болесника на хемодијализи, у односу на болеснике у предијализном стадијуму. (257).

Испитивањем утицаја параметара запаљења (седиментација еритроцита, *C*-рекативни протеин, фибриноген, леукоцити) на морфологију и функцију леве коморе срца, утврдили смо да болесници са поремећајем систолне функције леве коморе

срца (EFLK < 60%), имају статистички значајно веће вредности *CRP*-а у односу на болеснике са очуваном систолном функцијом леве коморе (EFLK > 60 %).

Наши резултати су у складу са резултатима других студија, које су утврдиле да је *CRP* предиктор кардиоваскуларних болести у општој популацији и код болесника са ХББ (118, 258). Средња вредност *CRP* у почетном стадијуму ХББ (*GFR1*) је износила 2,21 mg/l, а у завршном, (*GFR5*) 10,86 mg/l, што је 5,15 пута веће у односу на почетни стадијум (*GFR1*). Такође, наши резултати су слични резултатима студије (*Tbahriti HF* и сарадника) који су нашли повишене вредности *CRP*-а у серуму код болесника на хемодијализи, у односу на почетни стадијум (5,5 пута), а у стадијуму *GFR4*, четири пута више у односу на почетни стадијум (*GFR1*). Код наших болесника концентрација *CRP*-а је била повишена у *GFR3* 2,4 пута, а у *GFR4* 4,47 пута (245, 259, 260).

Испитивањем параметара (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*) утврђен је статистички значајно већи број болесника са повишеним вредностима *MDA* у групи са нормалном функцијом леве срчане коморе и статистички значајно већи број болесника са дијастолном дисфункцијом леве коморе код којих су регистроване повишене вредности хомоцистеина (у односу на групу са очуваном дијастолном функцијом леве коморе). Наши резултати су слични резултатима студије (*Widimsky P.* и сар.) (189).

Испитивањем статистичке значајности између систолне и дијастолне дисфункције леве коморе у односу на присуство повишених вредности *BNP*-а и *NTproBNP*-а, није утврђена статистички значајна разлика ( $p > 0.05$ ). Није постојала статистички значајна разлика између морфологије леве коморе (ехокардиографска процена) и учесталости болесника са повишеним вредностима биомаркера срчане функције *BNP*-а и *NTproBNP*-а. Такође, статистичком анализом није утврђена статистички значајна разлика између учесталости болесника са дијастолном дисфункцијом леве коморе у односу на групе ИМК. Уочен је значајан број болесника (70%) са дијастолном дисфункцијом леве коморе (*DDL*V) већ у групи ИМК1 (са нормалном дебљином ИМК). Наши резултати су слични резултатима студије (*Sathi S* и сарадници), који су такође добили повишене вредности биомаркера срчаног оштећења и задебљалу интима-медија комплекс на каротидним артеријама код асимптоматских преддијализних болесника. (261). Међутим, процена кардиоваскуларног ризика код асимптоматских болесника са ХББ на основу ова два параметра није довољна, и ако постоји повишена концентрација *NTproBNP*-а је као

одговор на изоловану исхемију миокарда чак и у одсуству срчане инсуфицијенције у асимптоматских предиалисних болесника (253). Испитивањем утицаја интима-медија комплекса на морфологију леве коморе срца (ехокардиографска процена) статистичком анализом није утврђена значајна разлика учесталости болесника са поремећеним зидом леве коморе код болесника са различитим степеном задебљања ИМК на каротидним артеријама. Испитивањем повезаности плака и дисфункције леве коморе, такође није утврђена статистички значајна разлика између систолне и дијастолне дисфункције леве коморе у односу на присуство плака на каротидним артеријама. Из литературе, нађени су различити подаци о повезаности дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама и кардиоваскуларних догађаја у болесника са ХББ. Према неким ауторима (Zoungas S и сарадници)(262) није уочена никаква повезаност дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама и кардиоваскуларних догађаја. Szeto и сарадници (177) као што смо већ навели, сматрају да је ИМК-је снажан предиктор кардиоваскуларних догађаја у болесника са хроничном болешћу бубрега, стадијума 3 и 4, али нису потврдили везу између дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама и кардиоваскуларног mortalитета. Према неким студијама, током дужег праћења (48 месеци) уочен је повећан број кардиоваскуларних догађаја (Marcos AG и сарадници) (263), међутим, нашој студији су били испитивани болесници са ХББ, стадијума GFR1- GFR5 који нису започели активно лечење дијализом, који нису у анамнези имали кардиоваскуларни и церебрални инцидент праћени су проспективно у краћем временском периоду и на релативно малом броју болесника.

Укратко:

- У нашој студији је анализирано укупно 100 болесника, са ХББ који нису започели активно лечење (хемодијализа, перитонеумска дијализа, трансплантација бубрега), који у анамнези нису имали кардиоваскуларни инцидент, чија је просечна старост износила  $56,75 \pm 10,60$  година, (распон година од 25 до 70 година), мушкарци су били заступљенији са 61%.
- Традиционални фактори ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних болести код наших болесника су били заступљени: артеријска хипертензија 93%, хиперлипотеинија 66%, шећерна болест 31%, хиперурикемија 13%, према гојазности били су претежно, умерено гојазни 79% а према пушачком статусу заступљеност је била уједначена, више непушача 51% и пушача 49%.

- Нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код наших болесника са хроничном болести бубрега су били присутни: фактор оксидативног стреса [повишене концентрације малонилдиалдехида ( $\uparrow MDA$ )] код 93% болесника, секундарни хиперпаратиреоидизам (повишене вредности паратиреоидног хормона- $\uparrow PTH$ ) 58%, хиперхомоцистеинемија 52%, анемија – [(снижене вредности хемоглобина ( $\downarrow Hgb$ ) 38% и гвожђа ( $\downarrow Fe^{2+}$ ) 20%], микроинфламација [повишене вредности C – реактивног протеина ( $\uparrow CRP$ ) 36 %].
- На основу изнетих резултата могу се извести следећи закључци:



## 6. ЗАКЉУЧЦИ

- Степен бубрежне функције утиче на концентрацију биомаркера запаљења у серуму. Са опадањем функције бубрега повећава се вредност седиментације еритроцита (*SE*), концентрација фибриногена и С-реактивног протеина у серуму, као и концентрација цитокина [фактора туморске некрозе (*TNF $\alpha$* ), интерлеукина-1 (*IL1*) и интерлеукина-6 (*IL6*)].
- Степен функције бубрега утиче на концентрацију биомаркера ендотелне дисфункције у серуму. Са опадањем функције бубрега повећава се концентрација малондиалдехида (*MDA*) и хомоцистеина (*Hcy*) у серуму.
- Између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и степена бубрежне функције утврђена је статистички значајна корелација концентрација *IL1* вредности GFR (повећане вредности GFR праћене су сниженим вредностима *IL1*). Сличан тренд (али без статистичке значајности) регистрован је и у случају *IL6* и *TNF- $\alpha$* .
- Степен функције бубрега утиче на дебљину интима-медија комплекса на каротидним артеријама. Са опадањем функције бубрега повећава се дебљина интима-медија комплекса на каротидним артеријама. Болесници са узнапредовалом ХББ имају већи степен задебљања интима-медија комплекса на каротидним артеријама, у односу на контролну групу болесника и групу болесника са блажим облицима хроничне болести бубрега.
- Већи степен задебљања интима-медија комплекса на каротидним артеријама је чешће заступљен код болесника са патолошким вредностима фактора запаљења. Вредности (*SE*, *CRP*, *IL6* и фибриноген) су значајно биле заступљене у групи болесника са (ИМК 4).
- У болесника са ХББ утврђена је статистички значајна позитивна корелација између биомаркера ендотелне дисфункције (*CRP*, *IL-1*, *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  *Hcy*, *MDA*) и степена задебљања интима-медија комплекса на каротидним артеријама.
- Статистичком анализом параметара инфламације и оксидативног стреса (*MDA*, *TNF- $\alpha$* , *IL1*, *IL6* и *Hcy*), у зависности од групе ИМК, утврђена је статистичка значајност у групи ИМК4. Најосетљивији маркери су били *IL1* и

*Нсу* јер су статистички значајно веће вредности ових параметара регистроване већ у групи ИМК2

- Болесници у ХББ са хиперхомоцистеинемијом имају релативни ризик (Odds Ratio) - 6 пута већу шансу да имају задебљалу интима-медија комплекс на каротидним артеријама у односу на групу болесника са нормалним вредностима хомоцистеина.
- У ХББ 7,365 пута је већа шанса да особе са патолошким вредностима хемоглобина имају и задебљалу интима–медија комплекс на каритидним артеријама, а код патолошких вредности хематокрита 6,65 пута.
- Болесници у ХББ са повишеним вредностима паратиреоидног хормона имају релативни ризик, 5,889 пута већу шансу да имају задебљалу ИМК у односу на групу болесника са нормалним вредностима РТН.
- Степен функције бубрега утиче на појаву плака на каротидним артеријама. Болесници у ХББ, стадијума *GFR4* и *GFR5* имају чешће регистрован плак у односу на друге стадијуме ХББ (*GFR1*- *GFR3*).
- Степен функције бубрега утиче на функцију леве коморе срца. Са опадањем функције бубрега повећава се број болесника са дијастолном дисфункцијом леве коморе, болесници са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (*GFR5*) имају статистички значајно већу учесталост поремећаја дијастолне функције леве коморе, у односу на *GFR1* групу.
- Болесници са поремећајем систолне функције леве коморе срца (EFLK < 60%), имају статистички значајно веће вредности *CRP*-а у односу на болеснике са очуваном систолном функцијом леве коморе (EFLK > 60 %).
- Већи број болесника са дијастолном дисфункцијом леве коморе има регистроване повишене вредности хомоцистеина (у односу на групу са очуваном дијастолном функцијом леве коморе).
- У болесника са ХББ утврђена је статистички значајна негативна корелација између EF и IL-6 као и између систолне функције леве коморе и корелација између биомаркера ендотелне дисфункције и MDA. (*CRP*, IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$  *Нсу*,MDA) на каротидним артеријама
- Степен функције бубрега утиче на концентрацију биомаркера срчаног оштећења у серуму. Са опадањем функције бубрега повећава се концентрација *B*-тип натриуретски пептид (*BNP*) и *N*-терминални прохормон можданог натриуретског пептида (*NTproBNP*).

- Анализирањем дистрибуције биомаркера срчаног оштећења (*BNP* и *NTproBNP*) у односу на групу ИМК, између групе ИМК1 и ИМК4 утврђена је статистички значајна разлика у вредностима
- Између дебљине интима-медија комплекса на каротидним артеријама и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне дисфункције леве коморе није постојала статистички значајна повезаност.
- Испитивањем значајности независних предиктора за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама, методом униваријантна логистичка регресија добили смо да су значајни независни предиктори за развој задебљања ИМК на каротидним артеријама: хемоглобин, хематокрит, хомоцистеин и РТН.
- Због велике учесталости патолошких вредности биомаркера ендотелне дисфункције и у болесника без атеросклеротичних промена, позитивна предиктивна вредност (ППВ) вредности (потврда обољења) је у коректном опсегу (80-92,6%) али је могућност откривања болесника без атеросклеротичних промена битно умањена негативна предиктивна вредност (НПВ) се креће у опсегу од 0 до 33,3%. Стога се чини да су додатне клиничке процедуре неопходне за постављање коначне дијагнозе.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Assiago M, Levey A, Stevens LA. Chronic Kidney Disease classification, risk factors, and natural history. In: El Nahas M, Levin A, eds. *Chronic Kidney Disease*. United Kingdom: Oxford University Press; 2012: 77-96.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1-150.
3. Kavar B, El Nahas M. Recommendation for screening and detection of chronic kidney disease. In: El Nahaas M, Levin A, eds. *Chronic Disease*. United Kingdom: Oxford University Press; 2012: 97-119.
4. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scoot S, Toussaint ND, et al. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(5): 340-50.
5. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; 362 (1): 56-65.
6. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and Treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (12): 1917-28.
7. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *Int J Hypertens* 2011;2011:132405. doi: 10.4061/2011/132405.
8. Dworkin LD, Weir MR. Hypertension in renal parenchymal disease: role in progression. In: El Nahas AM, eds. *Mechanism and Clinical Management of Chronic Renal Failure*. New York: Oxford University Press; 2000: 173-210.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:337-414.
10. Ahmed A, Ibrahi HH, El Nahas M. Management of chronic kidney disease: controlling hypertension and reducing proteinuria. In: El Nahas M, Levin A, eds. *Chronic Kidney Disease*. United Kingdom: Oxford University Press; 2009: 207-30.
11. Beljić T. Faktori koji određuju pojavu albuminurije. U: *Šećerna bolest i bubreg* Würzburger MI, Ed.21-5. Beograd: 1997.

12. Petrović D, Bajović Lj, Jovanović M, Poskurica M. Dijabetesna nefropatija–dijagnostika i lečenje. *Medicus* 2001; 2(1): 10-4.
13. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59(2): 702-9.
14. Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and functional changes in diabetic glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19(5): 305-15.
15. Gilbert ER, Cooper EM. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999; 56(4): 1627-37.
16. Solerte BS, Severginini S, Locatelli M, Cerutti N, Rondanelli M, Netti M, et al. Nephelometry in the clinical assessment of glomerular proteinuria and tubular function in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 48(3): 151-8.
17. Ritz E, Koch M, Fliser D, Schwenger V. How can we improve prognosis in diabetic patients with end-stage renal disease? *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 2): 80-3.
18. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): 104-11.
19. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55(1): 1-28.
20. Defferrari G, Repetto M, Calvi C, Ciabattini M, Rossi C, Robaudo C. Diabetic nephropathy: from micro-to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 8): 11-5.
21. Beckman JA, Libby P, Creager MA. Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Atherosclerotic Vascular Disease. In: Braunwald, Heart Disease Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E, (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:1093-155.
22. Manske CL. Hyperglycemia and intensive Glycemic Control in Diabetic Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 157-71.
23. Declèves AE, Sharma K. New pharmacological treatments for improving renal outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(6): 371-80.
24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.

25. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, Redon J. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 1): 85-9.
26. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Uticaj arterijskog krvnog pritiska na razvoj hronične slabosti bubrega. *Medicus* 2002; 3(1): 13-6.
27. Bajović Lj. Arterijska hipertenzija u diabetes mellitusu. *Medicus* 2000; 1(1): 35-8.
28. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 954-61.
29. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1783-6.
30. Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001; 14(3): 433-9.
31. Oda H, Keane WF. Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int Suppl.* 1997; 62:S36-8.
32. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 92-6.
33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
34. Knopp RH. Drug Treatment of Lipid Disorders. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 498-511.
35. Gaziano JM, Marison JE, Ridker PM. Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p 1093-155.
36. Kasiske BL. Hyperlipidemia in Patients with Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 142-56.
37. Monzani G, Bergesio F, Ciuti R, Rosati A, Frizzi V, Serruto A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic renal failure and dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 14(3): 262-72.

38. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 1-7.
39. Olbricht CJ. Potential Role of Lipids in the Progression of Glomerular Disease. *Kidney Blood Press Res* 1997; 20(3):188-9.
40. Gröne EF, Gröne H-J. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nature Clin Pract Nephrol* 2008; 4(8): 424-5.
41. Stojimirović B, Petrović D. Uticaj proteinurije na oštećenje tubulointercijuma. *Med Pregl* 2003; LVI (7-8): 351-4.
42. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin – angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 99): 57-65.
43. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 288-96.
44. Ferrari P. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 2(1): 81-9.
45. Ong ACM, Jowett TP, Moorhead JF, Owen JS. Human high density lipoproteins stimulate endothelin-1 release by cultured human renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 1994; 46(5): 1315-21.
46. Attman P-O, Alaupovis P, Samuelsson O. Lipoprotein abnormalities as a risk factor for progressive nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): 14-17.
47. Oda H, Keane FW. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): 2-5.
48. Harper CR, Jacobson TA. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(25): 2375-84.
49. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Preg* 2006; 63(6): 585-91.
50. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080-8.
51. Kaysen GA. New Insights into Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease: What Are the Practical Implications? *Blood Purif* 2009; 27(1): 86-91.
52. Kang DH, Chen W. Uric Acid and Chronic Kidney Disease; New Understanding of an Old Problem. *Semin Nephrol* 2011; 31(5): 447-52. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal

- tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(5): F471-80.
53. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(5): F471-80.
  54. Wickman C, Kramer H. Obesity and Kidney Disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol* 2013; 33(1): 14-22.
  55. Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric Acid in Hypertension and Renal Disease: The Chicken or the Egg? *Blood Purif* 2010; 30(4): 288-95.
  56. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D-H, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99(11): 759-66.
  57. Ruster C, Wolf G. The Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013; 33(1): 44-53.
  58. Kanasaki K, Kitada M, Kanasaki M, Koya D. The biological consequence of obesity on the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi: 10.1093/ndt/gft098. Epub 2013 Jun 5.
  59. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi.: 10.1093/ndt/gft258.
  60. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(25): 2398-411.
  61. Worrall SP, Almond MK, Dhillon S. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in haemodialysis patients who smoke. A single dose study. *Nephron Clin Pract* 2004; 97(3): c83-9.
  62. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6): 1663-72.
  63. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 226-36.
  64. Schmitz PG. Progressive renal insufficiency. Office strategies to prevent or slow progression of kidney disease. *Postgrad Med* 2000; 108(1): 145-8, 151-4.
  65. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 2-7.



66. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
67. Gómez JM, Carrera F. What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int Suppl* 2002; 61(80): 39-43.
68. Jungers PY, Robino C, Choukroun G, Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Jungers P. Incidence of anaemia, and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: a prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1621-7.
69. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Novel aspects of erythropoietin response in renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 40-4.
70. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH. Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
71. Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7 Suppl 2): S173-7.
72. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl* 2002; 61(80): 35-8.
73. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): S182-S238.
74. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
75. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 35-9.
76. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16(6): 603-7.
77. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Cardiorenal syndrome - definition, classification and basic principles of therapy. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11(2): 67-71.
78. Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(9): 485-93.

79. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(8): 639-47.
80. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail* 2010; 16(8): 649-58.
81. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 2008; 13(4): 379-86.
82. Timmer SA, De Boer K, Knaapen P, Götte MJ, van Rossum AC. The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? *J Card Fail* 2009; 15(4): 353-61.
83. Descamps-Latscha B, Khoa TN, Witko-Sarsat V, Massy ZA, Drüeke TLB. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal failure. In: Loscalzo J, London GM, eds. *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: Oxford University Press; 2000: 245-71.
84. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14(3): 193-9.
85. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1272-80.
86. Karalliedde J, Viberti G. Proteinuria in diabetes: bystander or pathway to cardiorenal disease? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(12): 2020-7.
87. Zalba G, Fortuño A, Díez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (10): 2686-90.
88. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): S77-80.
89. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 81-91.
90. Culleton BF, Bostom AG. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. Loscalzo J, London GM, (eds). *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: The Oxford University Press; 2000: 211-8.

91. Kielstein JT, Frölich JC, Haller H, Fliser D. ADMA (asymmetric dimethylarginine) an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(9): 1742-5.
92. London GM. Arterial function in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 12-5.
93. Chung CH, Lee YY, Sheu BF, Hsiao CT, Loke SS, Chen CJ. Homocysteine and C-reactive protein as useful surrogate markers for evaluating CKD risk in adults. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37(4-5): 402-13.
94. Bauer AK. Hypercoagulable states. In: Hoffman R, Benz JE Jr, Shattil JS, Furie B, Silberstein EL, McGlave P, Heslop H, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009; 2033.
95. Atamer A, Kocyigit Y, Ecker SA, et al. Effect of oxidative stress on antioxidant enzyme activities, homocysteine and lipoproteins in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21: 924–30.
96. Raju DSSK, Lalitha DL, Kiranmayi P . A Study of Lipid Profile and Lipid Peroxidation in Chronic Kidney Disease with Special Reference to hemodialysis. *J J Clinic Res Bioeth* 2013; 4:143. doi:10.4172/2155-9627.1000143
97. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Vadez C, Moathti N, SafarME, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephrol* 1999; 12(4): 248-55.
98. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer* 1999, 79(11-12): 1917-21.
99. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106(24): 3073–8.
100. Sau T J, Dey S K, Chatterjee A, Kumar A and Biswas U K. Common carotid artery intima-media thickness reflects the cumulative burden of atherosclerosis and predicted well by total cholesterol/HDL-C ratio in Type II Diabetic Patients – A case controlled study based from Kolkata, India. *Asian Journal of Medical Science* 2014; 5(1)9-14.
101. Cooke JP. Asymmetrical Dimethylarginine: The Uber Marker? *Circulation* 2004, 109(15): 1813-8.
102. Zoccali C, Kielstein JT. Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(3): 314-20.

103. Raptis V, Kapoulas S, Grekas D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progresion of renal disease. *Nephrology* 2013; 18(1): 11-21.
104. Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrol* 2010; 23(4): 377-86.
105. Lacson E Jr, Levin NW. C-Reactive Protein and End Stage. *Renal Semin Dial* 2004; 17(6): 438-48.
106. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C–reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 160-4.
107. Galle J, Seibold S, Wanner C. Inflammatio in Uremic Patients: What is the Link? *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(2): 65-75.
108. Zocali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl a): S77-80.
109. Zoccali C. Tradicional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006; 70(1): 26-33.
110. Yeun JY, Levine PA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469-76.
111. Santoro A, Mancini E. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 8): 10-5.
112. Koenig W. C-reaktive protein and cardiovascular risk: na update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 1039-41.
113. Reidker PM. Clinical application of C-reactive protein ffor cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9.
114. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, anderson JL, Cannon Ro 3<sup>rd</sup>, Criqui M, Fagl YY et al. Markers of inflamation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice:A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
115. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in pateints with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998; 137(1): 133-9.

116. Takahashi R, Ito Z, Takahashi H, Kasuga H, Mizuno M, Suzuki Y et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long term mortality. *Am J Nephrol.* 2012;36(2):136-43.
117. Pang X, Liu J, Mao J, Zhang X, Feng L, Han C, Li M et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF- $\kappa$ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 73-81.
118. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(2): 762-72.
119. Garg AX, Blake PG, Clark WF, Clase CM, Haynes RB, Moist LM. Association between renal insufficiency and malnutrition in older adults: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2001; 60 (5): 1867-74.
120. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Takeqami M, Hiqashiyama A, Kokubo Y et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21 (8): 789-98.
121. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Inten Care Med* 2008; 34(5): 957-62.
122. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527-39.
123. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The Cardiorenal Syndrome. *Blood Ourifi* 2009; 27(1): 114-26.
124. Ronco C, McCullough, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-11.
125. McCullough P, Goel S, Bellovich K. Preventing and Managing Cardiorenal Syndromes. *US Nephology* 2010; 5(2): 504-8.
126. McCullough PA, Ahmed A. Cardiorenal syndrome. *World J Cardiol* 2011; 3(1): 1-9.
127. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Miloradović VA, Petrović M, Đurđević P, et al. Kardio-renalni sindrom tip 2: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2012; 46(1): 30-34.
128. Lee JH, O' Keefr JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008 Dec 9;52(24):1949-56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.050.

129. Rojas-Rivera J , De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Eqido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 2850-65. doi:10.1093/ndt/gfq313.
130. Moorthi RN, Moe SM. CKD–mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(6): 1022-36.
131. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913-21.
132. Wolf M. Forging Forward with 10 burning questions on FGF23 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9); 1427-35.
133. Gupta D. Brietzke S, Hayden MR, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Phosphate Metabolism in Cardiorenal Metabolic Disease. *Cardiorenal Med* 2011; 1(4): 261-270.
134. Ronco C, Cozzolino M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. *Heart Fail Rev* . 2012 Mar;17(2):211-20. doi: 10.1007/s10741-011-9232-8.
135. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 2): S107-14.
136. Petchey WG, Johnson DW, Isbel NM. Shining D'light on chronic kidney disease: mechanisms that may underpin the cardiovascular benefit of vitamin D. *Nephrology* 2011; 16(4): 351-67.
137. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9): 1515-22.
138. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure-Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol* 2011 Jan;57(1):8-17. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.09.004. Epub 2010 Oct 27.
139. Witham MD. Vitamin D in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8(2): 123-30.
140. Johnson RC, Lepold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99(10): 1044-59.
141. Mizobuchi M, Towler D, Slatopsky E. Vascular Calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1453-64.

142. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlipper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(9): 509-16.
143. Chue CD, Townsend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96(11): 817-23.
144. Eddington H, Klara PA. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk. *J Ren Car* 2010; 36(Suppl 1): 61-7.
145. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116(1): 85-97.
146. Raggi P, London GM. Non invasive assessment of vascular calcification and arterial stiffness. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J, eds. *The Spectrum of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease*. New York: Oxford University Press; 2010: 217-34.
147. Jiwakanon S, Chiu YW, Mehrotra R. Should Vascular Calcification Be Routinely Measured in Dialysis Patients? *Semin Dial* 2010; 23(3): 263-266.
148. Block GA. Screening dialysis patients for vascular calcification. *Semin Dial* 2010; 23(3): 271-6.
149. Karohl C, D'Marco Gascón, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephro* 2011; 7(10): 567-77.
150. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk factors for aortic valve calcification in patients on regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.
151. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam-faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; LXIII (9-10): 674-80.
152. Rubin MF, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: What's under the hood?. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3): 488-97.
153. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Diagnostics and therapy of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12(1): 37-40.
154. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16(2): 140-7.

155. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3): 512-8.
156. Tomasello S.PharmD,BCPS. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008; 21(1): 19-25.
157. Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrol*. 2013 Jul 18;14:153. doi: 10.1186/1471-2369-14-153
158. Hutchison AJ, Smith CP, Brenchley PE. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(10): 578-89.
159. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201.
160. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188
161. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 23-8.
162. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*1997; 12(12): 2597-602.
163. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;(23 Suppl 1) 109: 33-8.
164. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall:direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6):1399 – 406.
165. O' Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Bruke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial and stroke in older adults.Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 14-22.



166. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; (87): S 24-31.
167. Eduardo MP, Caroline K, Iran C. Association between coronary artery atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. *Arg Bras Cardiol* 2003; 80(6):589-592.
168. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
169. Lemos MM, Watanabe R, Carvalho AB, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, et al. Effect of rosuvastatin and sevelamer on the progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: a pilot study. *Clin Nephrol* 2013; 80: 1-8.
170. Dawber TR. The Framingham study: the epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
171. Marcos AG, Watanabe R, Lemos MM, Canziani MEF. Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 month. *J Bras Nefrol* 2014; 36: 35-41.
172. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 856-62.
173. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012; 82(4): 388-400.
174. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(7): 1014-21.
175. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(6): F1431-6.

176. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(8): 802-7.
177. Szeto CC, Chow KM, Woo KS, Chook P, Ching-Ha Kwan B, Leung CB, et al. Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1966-72.
178. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(6): 1024-30.
179. Garland JS, Holden RM, Groome PA, Lam M, Nolan RL, Morton AR, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 849-58.
180. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(2): 189-94.
181. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2464-71.
182. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108(17): 2154-69.
183. Larsen T, Narala K, MC Cullough PA. Type IV Cardiorenal Syndrome: Myocardial Dysfunction, Fibrosis, and Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clinic Experimental Cardiol* 2012; 3(4): 186-99.
184. Pateinakis P, Papagianni A. Cardirenal Syndrome type IV-Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management. *Int J Nephrol* 2011; ID: 938651. 8 pages.
185. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Diagnostics and therapy of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12(1): 37-40.
186. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 1-8.

187. House AA. Cardio-Renal Syndrome Type 4: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32(1): 40-8.
188. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080-8.
189. Widimsky P, Rychhlik I. Renal disease and acute coronary syndrome. *Heart* 2010; 96(1): 86-92.
190. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: Management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113(24): 2851-60.
191. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure—Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol* 2011; 57(1): 8-17.
192. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the hemodialysis population. *NDT Plus* 2008; 1(4): 199-205.
193. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. [Heart failure in haemodialysis patients: evaluation and treatment]. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
194. Cohen–Solal A. Left ventricular diastolic dysfunction pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 3-5.
195. Hamlin SK, Villars PS, Kanusky JT, Shaw AD. Role of diastole in left ventricular function II: diagnosis and treatment. *Am J Crit Care* 2004; 13(6): 453-66.
196. Petrović D. Srčana slabost kod bolesnika na hemodijalizi. Petrović D, ur. Kragujevac: Medicinski fakultet, Inter Print; 2012. s 271-88.
197. Pecoits–Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012; 25(1): 35-41.
198. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 109-84.
199. Le EH, Zietse R. Evaluation of cardiac function in the dialysis patient—a primer for the non-expert. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1474-81.
200. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu—faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007; LX (3-4): 183-6.
201. Petrović D, Poskurica M, Stojimirović B. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: faktori rizika i lečenje. *Med Istraž* 2011; 45(3): 30-5.

202. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Diagnosis and therapy of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12(1): 37-40.
203. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1079-84.
204. Furgeson SB, Chonchol M. Beta-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(1): 43-8.
205. McQuillan RF, Chan CT. The intuitive case for  $\beta$ -blockers in patients with ESRD. *Semin Dial* 2012; 25(1): 15-21.
206. de Bie MK<sup>1</sup>, van Dam B, Gaasbeek A, van Buren M, van Erven L, Bax JJ, Schalijs MJ, Rabelink TJ, Jukema JW. The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart J* 2009; 30(13): 1559-64.
207. Petrović D, Tirmenštajn Janković B, Živanović M, Nikolić A, Poskurica M, Stojimirović B. Iznenadna srčana smrt kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. *Tim Med Glas* 2010; 35(1-2): 19-26.
208. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 2004; 22(1): 136-42.
209. de Bie MK, Buiten MS, Rabelink TJ, Jukema JW. How to reduce sudden cardiac death in patients with renal failure. *Heart* 2012; 98(4): 335-41.
210. Nevis IF, Mathew A, Novick RJ, et al. Optimal method of coronary revascularisation in patients receiving dialysis: systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 369-78.
211. Ito I, Kono K, Shinbo G, et al. Implantable cardioverter defibrillator in maintenance hemodialysis patients with ventricular tachyarrhythmias: a single-center experience. *Hemodial Int* 2009; 13: 48-54.
212. Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010; 96(14): 1147-53.
213. David S, Kùmpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N – teerminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic renal disease stage 5 on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1370-7.
214. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al. and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 62-74.

215. Silvia Lai, Mira Dimko, Alessandro Galani, Bettina Coppola, Georgie Innico, Nicla Frasseti et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease *Renal Failure*, March 2015, Vol. 37, No. 2: Pages 254-261)
216. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.)
217. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović C. Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008; 54(5-6): 145-52.
218. Collins AJ. Anaemia management prior to dialysis, cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplnt* 2003; 18 (Suppl 2): 2-6.
219. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-591.
220. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Trans.* 1836;1:338–379).
221. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339–52).
222. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P. et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC Nephrol.* 2009;10:30.
223. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M. et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the SUITA study. *Stroke.* 2009;40:2674–79.
224. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974 Mar 28;290(13):697-701.
225. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Mar;77(6):550-6.
226. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010 Feb;74(2):213-20.

227. Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H, Lv YM, Zeng HB. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014;34:476–481.
228. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435–442
229. Sau T J, Dey S K, Chatterjee A, Kumar A and Biswas U K. Common carotid artery intima-media thickness reflects the cumulative burden of atherosclerosis and predicted well by total cholesterol/HDL-C ratio in Type II Diabetic Patients – A case controlled study based from Kolkata, India. *Asian Journal of Medical Science* 2014; 5(1)9-14
230. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:1406–12.
231. Paterson L.J. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Patients with Predialysis Chronic Kidney Disease after Folic Acid Food Fortification of the Canadian Food Supply. Department of Nutritional Sciences University of Toronto. © Copyright by Linda Jane Paterson 2011, 1-145.
232. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, I. Rousso I, Arvanitidou M. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6 – 15 years. *Brit J Nutr* 2006; 96:719-24.
233. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J Jr, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1469-73.
234. Shenov V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Ind J Clin Biochem.* 2014;29(3):339–44. doi: 10.1007/s12291-013-0373-5.
235. Muntner P<sup>1</sup>, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 6;140(1):9-17.
236. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jun.

237. Qin X, Huo Y, Xie D, Hou F, Xu X, Wang X. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2013;32(5):722-7.
238. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19: 1953–1961).
239. Stack AG, Donigievicz U, Abdala A., Veiland, Casserli LF, Kronin CJ at ol. Plasma fibrinogen associates independently with total and cardiovascular mortality among subjects with normal and reduced kidney function in the general population. *QJM*. 2014 Sep;107(9):701-13.
240. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M at ol. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):1938-46
241. Babaei M, Dashti N, Lamei N, Abdi K, Nazari F, Abbasian S. Evaluation of plasma concentrations of homocysteine, IL-6, TNF-alpha, hs-CRP, and total antioxidant capacity in patients with end-stage renal failure. *Acta Med Iran*. 2014;52(12):893-8.
242. Smith EB et al Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. . *Clin Haematol* 1986;15:355-70.
243. Levenson J, Giral P, Razavian M, Gariepy J, Simon .A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Sep;15(9):1263-8.
244. Xu G<sup>1</sup>, Luo K, Liu H, Huang T, Fang X, Tu W. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015 Feb;37(1):45-9.
245. Tbahriti HF, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients. *Biochem Res Int*. 2013;2013:358985. doi: 10.1155/2013/358985. Epub 2013 Dec 12
246. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2131–2138.
247. Suega K, Bakta M, Dharmayudha TG, Lukman JS, Suwitra K. Profile of anemia in chronic renal failure patients: comparison between predialyzed and dialyzed

- patients at the Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Sanglah Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia *Acta Med Indones.* 2005 Oct-Dec;37(4):190-4.
248. Meenakshi Sreeram, Suryakar AN, Kulhalli PM. A Study of Bio-Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Kidney Disease *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 11, Issue 2 (Nov.- Dec. 2013), PP 06-10
249. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–843.
250. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthymen. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1767-72.
251. Satyanand Sathi, Himanshu Mahapatra, Sham Sunder, Rajesh Jayaraman, Neera Sharma, Himanshu Verma et al. Nontraditional Cardiovascular Biomarkers and Estimation of Cardiovascular Risk in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients and Their Correlations With Carotid Intima Media Thickness . *Nephrourol Mon.* 2014 November; 6(6): e22112.
252. Wu Y, Hou J, Li J, Luo Y, Wu S. Correlation between Carotid Intima-Media Thickness and Early-Stage Chronic Kidney Disease: Results from Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Feb;25(2):259-65
253. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843–9.
254. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47(1):186–92.
255. Kim MK, Kim B, Lee JY, et al. Tissue Doppler-derived E/E' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2013;28:35–44.
256. Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *J Cardiol.* 2009;54:199–204
257. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22;10(6)



258. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK (2002) C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 144: 233–238.
259. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES (2007) Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension* 50: 723–728.
260. Sarmad Said and German T. Hernandez\*. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease *J Nephrol*. 2014 Jul; 3(3): 99–104.
261. Sathi S, Mahapatra H, Sunder S, Jayaraman R, Sharma N, Verma H et al. Nontraditional cardiovascular biomarkers and estimation of cardiovascular risk in predialysis chronic kidney disease patients and their correlations with carotid intima media thickness. *Nephrourol Mon.* 2014 Nov 11;6(6):e22112. doi: 10.5812/numonthly.22112. eCollection 2014.
262. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:622-30. PMID: 17900462 DOI:
263. Marcos AG<sup>1</sup>, Watanabe R<sup>1</sup>, Lemos MM<sup>1</sup>, Canziani ME. [Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 months]. *J Bras Nefrol.* 2014 Jan-Mar;36(1):35-41.