



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Danijela D. Tasić

**KLINIČKI MODALITETI KARDIORENALNOG SINDROMA
I ZNAČAJ POJEDINIH BIOMARKERA
U NJIHOVOJ PROCENI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor
Prof. dr Sonja Radenković

Niš, 2015.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Danijela D. Tasić

**CLINICAL MODALITIES OF THE CARDIORENAL
SYNDROME AND THE SIGNIFICANCE OF CERTAIN
BIOMARKERS IN ITS ESTIMATION**

DOCTORAL DISSERTATION

Mentor
Prof. Sonja Radenković, Ph.D.

Niš, 2015

I Autor	
Ime i prezime:	Danijela Tasić
Datum i mesto rođenja:	15.08.1966. Niš
Sadašnje zaposlenje:	Klinika za nefrologiju, KC Niš
II Doktorska disertacija	Klinički modaliteti kardioresalnog sindroma i značaj pojedinih biomarkera u njihovoj proceni
Naslov	
Broj stranica:	144
Broj šema / slika:	3 / 4
Broj tabela:	49
Broj grafikona:	1
Broj bibliografskih podataka:	403
Ustanova i mesto gde je rad izrađen	Klinika za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, Klinika za kardiologiju KC Niš Biohemijska laboratorija KC Niš Institut za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu
Naučna oblast:	UNO Patofiziologija
Mentor:	Prof. dr Sonja Radenković
III Ocena i odbrana	
Datum prijave teme:	22.11.2012.
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije:	04-KM-42/07 07.03.2013.
Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata:	1. Prof. dr Marina Deljanin Ilić predsednik 2. Prof. dr Sonja Radenković mentor 3. Prof. dr Gordana Kocić član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:	1. Prof. dr Marina Deljanin Ilić predsednik 2. Prof. dr Sonja Radenković mentor 3. Prof. dr Gordana Kocić član 4. Prof dr Lazar Todorović član 5. Prof dr Mileta Poskurica član
Datum odbrane doktorske disertacije:	

Naučni doprinos disertacije:

1. Tasic D, Radenkovic S, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Ignjatovic A. Microinflammation Factors in the Common Diseases of the Heart and Kidneys. Disease Markers. 2015. Article ID 470589, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/470589>.

Draga prof. dr Radenković,

Želim da Vam se od sveg srca zahvalim kao osnivaču i predsedniku Udruženja za kardionefrologiju Srbije i svom mentoru i najstrožem učitelju, na ukazanoj podršci i poverenju tokom svih godina zajedničkog rada.

Takođe sam Vam neizmerno zahvalna na iskazanoj pomoći i pruženoj šansi da zajedno izvedemo ovačko vredno istraživanje posvećeno razumevanju kompleksne povezanosti u oštećenjima srca i bubrega.

Vaše usmeravanje i neprocenjiva podrška, doslednost i posvećenost u istraživačkom radu doprineli su da se ova disertacija kvalitetno i uspešno okonča.

Još jednom naglašavam da bez Vašeg izuzetnog ličnog napora i entuzijazma ova disertacija ne bi bila uspešno završena.

Sa najdubljim poštovanjem,

Danijela Tasić

- ☞ *Zahvaljujem se prof. dr Gordani Kocić prodekanici, prof. dr Tatjani Cvetković, dr Branki Đorđević, dr Mileni Despotović sa Instituta za biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i dr med. sci Tanji Ristić iz Biohemijske laboratorije KC Niš na pomoći oko laboratorijskog dela izrade disertacije.*
- ☞ *Veliku zahvalnost dugujem ass. dr Dijani Stojanović na sugestijama tokom iščitavanja i uobličavanja disertacije. Takođe se posebno zahvaljujem doc. dr Maji Milojković i prof. dr Vladmili Bojanić sa Instituta za patofiziologiju i prof. dr Stevi Najmanu sa Instituta za Medicinsku genetiku sa kojima sam uspešno sarađivala i mnogo pre izrade disertacije.*
- ☞ *Veoma sam zahvalna ass. dr Aleksandri Ignjatović i Milu Randeloviću na pomoći oko statističke obrade i prevazilaženju tehničkih zagonetki bez kojih pravog rešenja ne bi bilo.*
- ☞ *Zahvalna sam prof. dr Mileti Poskurici sa Fakulteta Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, prof. dr Marini Deljanin Ilić i prof. dr Lazaru Todorović sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu na sarađnji i učešću u oceni ove disertacije.*
- ☞ *Sestrama i tehničarima Klinike za nefrologiju KC Niš i Biohemijske laboratorije Klinike za nefrologiju KC Niš dugujem zahvalnost na svesrdnoj predusretljivosti i pomoći.*
- ☞ *Posebno se zahvaljujem svojoj ćerki Katarini, ocu i majci koji su me voleli, razumeli, hrabрили i podržavali kada sam to najmanje zasluživala.*
- ☞ *Izuzetno i neizmerno sam zahvalna svom prvom učitelju i majci prof Dragici Erić Živković koja me je strpljenjem i ljubavlju roditelja i iskustvom i mudrošću profesora čak i u poslednjim trenutcima svog života učila da istrajem i u najtežim situacijama i da nadvisim svoje učitelje.*

U Nišu, 2015 godine

Autor

☞ Rad posvećujem mojoj voljenoj majci...

Svet je onoliko zanimljiv koliko smo mi radoznali.

Wiljem Šekspir

KLINIČKI MODALITETI KARDIORENALNOG SINDROMA I ZNAČAJ POJEDINIH BIOMARKERA U NJIHOVOJ PROCENI

Kratak sadržaj

Uvod: Kardiorenalni sindrom je patofiziološko stanje gde akutna ili hronična disfunkcija jednog organa dovodi do akutnog ili hroničnog oštećenja drugog organa.

Cilj rada: Uporediti koncentracije i aktivnost ispitivanih biomarkera strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca i bubrega, markere inflamacije i oksidativnog stresa u odnosu na tipove kardiorenalnog sindroma i ustanoviti njihov značaj u pojedinim kliničkim modalitetima kardiorenalnog sindroma.

Metode rada: Istraživanjem je obuhvaćeno 114 ispitanika starijih od 18 godina, oba pola, podeljenih na kliničku i kontrolnu grupu. Kontrolnu grupu činilo je 35 zdravih osoba, muškog i ženskog pola, koji su bili sličnih starosnih i polnih karakteristika kao i klinička grupa. Kod njih je na osnovu kliničko-anamnestičkih, laboratorijskih i funkcionalnih ispitivanja isključeno postojanje bilo kakvog patološkog procesa, pre uključenja u studiju. Studija je dizajnirana kao uporedna studija preseka. Kliničku grupu činilo je 79 ispitanika. Klinička grupa je bila podeljena u pet podgrupa, na osnovu važeće klasifikacije, prema tipovima kardiorenalnog sindroma.

Rezultati: Poređenjem osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara između podtipova kardiorenalnog sindroma uočene su značajne razlike u vrednostima TIBC, ureje, urinarnih albuminsko-kreatininskog odnosa, vrednosti natrijuma, kreatinin kinaze i triglicerida. Značajne razlike postojale su u koncentracijama AOPP, PAI-1, cTnhsT, pri čemu su koncentracije senzitivnog troponina i PAI-1 bile najviše kod pacijenata u prvoj podgrupi a koncentracije AOPP u drugoj podgrupi. Poređenjem ispitivanih biomarkera među bolesnicima sa akutnim u odnosu na hronični kardiorenalni sindrom uočene su razlike samo u koncentracijama CRP-a. Kao nezavistan faktor za nastanak kardiorenalnog sindroma tip 1 izdvojili su se cTnhsT i aktivnosti XOD i XD. Za razvoj kardiorenalnog sindroma tip 2 kao nezavisni faktor rizika izdvojili su se starost pacijenata, prisustvo visokog krvnog pritiska, koncentracije AOPP i MDA. Od ispitivanih biomarkera kao faktor rizika za nastanak kardiorenalnog sindroma tip 4 izdvojila se koncentracija PAI-1. Za nastanak kardiorenalnog sindroma tip 5 izdvojili su se prisustvo šećerne bolesti, urinarni albuminsko-kreatininski odnos i koncentracija cistatina C.

Zaključak: Ispitivanim biomarkerima moguće je utvrditi postojanje udružene bolesti srca i bubrega. Oni su korisni u razlikovanju različitih tipova kardioresalnog sindroma u kliničkoj praksi kao i u utvrđivanju faktora rizika za nastanak kardioresalnog sindroma.

Ključne reči: kardioresalni sindrom, inflamacija, oksidativni stres, biomakeri

Naučna oblast: Klinička medicina

Uža naučna oblast: Nefrologija

UDK:

CLINICAL MODALITIES OF THE CARDIORENAL SYNDROME AND THE SIGNIFICANCE OF CERTAIN BIOMARKERS IN ITS ESTIMATION

Summary

Introduction: The cardio renal syndrome is a pathophysiological condition in which acute or chronic disfunction of an organ leads to acute or chronic damage of other organs.

Objective: To compare the concentration and activity of the studied biomarkers of structural and functional damage to the heart and kidney, markers of inflammation and oxidative stress related to types of cardio renal syndrome and to determine their significance in certain clinical modalities of cardio renal syndrome.

Methods: The study included 114 subjects older than 18 years, both sexes, divided into clinical and control group. The control group was consisted of 35 healthy subjects, male and female, who were of similar age and sex characteristics as the clinical group. With them on the basis of clinical and medical history, laboratory tests of functional excluded the existence of pathological process, prior to inclusion in the study. The study was designed as a comparative cross sectional study. The clinical group involved 79 subjects. The clinical group was divided into five subgroups, based on the current classification, into types of cardio renal syndrome.

Results: By comparing basic hematological and biochemical parameters between subtypes of cardio renal syndrome were observed significant differences in the values of TIBC, urea, urinary albumin-creatin relationships, values of sodium, creatinine kinase and triglyceride levels. Significant differences were found in concentration of AOPP, PAI-1, cTnhsT, where in the concentration of troponin-responsive PAI-1 were the highest in patients in the first subgroup and the concentration of the AOPP I the second subgroup. A comparison of the investigated biomarkers among patients with acute in relation to chronic cardio renal syndrome, differences were found only at concentrations of CRP. As an independent factor for the occurrence of cardio renal syndrome type 1 were found to be cTnhsT and XOD activity and XD. For the development of cardio renal syndrome type 2 as an independent risk factor were found to be patient age, presence of high blood pressure, concentration of AOPP and MDA. From tested biomarkers as risk factor for cardio renal syndrome type 4 was allocated the concentration of PAI-1. For the formation of cardio renal syndrome type 5 were found to be the presence of diabetes, urinary albumin-creatinine ratio and concentration of cystatin C.

Conclusion: The tested biomarkers are possible to determine the existence of a combined heart and kidney diseases. They are useful in distinguishing different types of cardio renal syndrome in clinical practice as well as in determining risk factors for the beginning of cardio renal syndrome.

Key words: cardiorenal syndrome, inflammation, oxidative stress, biomarkers

The scientific field: Clinical Medicine

Special topics: Nephrology

UDC:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED LITERATURE.....	3
2.1. Definicija i klasifikacija kardioresnalnih sindroma	3
2.2. Epidemiološki aspekti kardioresnalnog sindroma	4
2.2.1. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresnalnog sindroma tip 1	7
2.2.2. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresnalnog sindroma tip 2	12
2.2.3. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresnalnog sindroma tip 3	15
2.2.4. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresnalnog sindroma tip 4	19
2.2.5. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi sekundarnog tipa kardioresnalnog sindroma	24
2.2.5.1. Akutni kardioresnalni sindrom tip 5 u sepsi.....	24
2.2.5.2. Hronični kardioresnalni sindrom tip 5 u šećernoj bolesti	26
2.3. Biomarkeri u dijagnostici kardioresnalnog sindroma	27
2.3.1. Biomarkeri u bolestima srca	28
2.3.1.1. Natriuretski peptidi	28
2.3.1.2. Troponini	29
2.3.1.3. Markeri inflamacije	30
2.3.1.3.1. C-reaktivni protein	30
2.4. Gen regulatorni proteini	31
2.4.1. Interleukin-8.....	31
2.4.2. Inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1).....	32
2.5. Određivanje parametara oksidativnog stresa.....	33
2.5.1. Produkti oksidativne modifikacije proteina (AOPP)	33
2.5.2. Ksantin oksidoreduktaza (XOD)	34
2.5.3. Malonildialdehid	35
2.5.4. Biomarkeri akutnog i hroničnog oštećenja bubrega	36
2.5.4.1. Biomarkeri procene funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega.....	36
2.5.4.1.1. Kreatinin	36
2.5.4.1.2. Cistatin C	36
2.5.4.1.3. Albuminurija	38
2.5.4.1.4. Urinarni albuminsko-kreatininski odnos.....	38
2.6. Određivanje jačine glomerulske filtracije	39

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	41
3.1. Ciljevi istraživanja.....	41
3.2. Hipoteze istraživanja	42
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	43
4.1 Ispitanici	43
4.2 Metode ispitivanja	44
4.2.1. Klinički i funkcionalni parametri	44
4.2.2. Laboratorijske analize	46
4.2.2.1. Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina	46
4.2.2.2. Određivanje koncentracija BNP-a, troponina I, hs troponina T i CK MB	47
4.2.2.3. Određivanje koncentracija AOPP, MDA, XOD, XO, XD, PAI-1, IL-8 i cistatina C	47
4.3. Statistička obrada podataka	48
5. REZULTATI.....	49
5.1. Korelaciona analiza ispitivanih hematološko-biohemijskih parametara, biomarkera i funkcionalnih testova	58
5.1.1. Korelaciona analiza parametara anemijskog sindroma i funkcionalnog statusa kardiovaskularnog i renalnog sistema.....	58
5.1.2. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera u odnosu na različite tipove kardiorenalnog sindroma	63
5.2. Određivanje faktora rizika kod ispitanika sa različitim tipovima i oblicima kardiorenalnog sindroma u univarijantnom i multivarijantnom modelu.....	69
6. DISKUSIJA	80
6.1. Osnovne funkcionalne i strukturne promene na srcu i bubrezima u kardiorenalnom sindromu.....	83
6.2. Biomarkeri ishemijskog i strukturnog oštećenja srca i bubrega	87
6.3. Osnovni biohemijski parametri i kardiorenalni sindrom.....	93
6.4. Parametri oksidativnog stresa i kardiorenalni sindrom	99
6.5. Markeri mikroinflamacije i kardiorenalni sindrom	103
6.6. Faktori trombogeneze i kardiorenalni sindrom	106
7. ZAKLJUČAK	108
8. LITERATURA.....	112

LISTA SKRAĆENICA

JGF	– Jačina glomerulske filtracije
AOB	– Akutno oštećenje bubrega
NO	– Azot oksid
RAS	– Sistem renin angiotenzin
SNS	– Simpatički nervni sistem
CRP	– C reaktivni protein
EF	– Ejekciona frakcija
CVP	– Centralni venski pritisak
RAA	– Renin angiotenzin aldosteron
IL-1	– Interleukin 1
IL-8	– Interleukin 8
IL-18	– Interleukin 18
TNF	– Tumor nekroza faktor
ICAM-1	– Intracelularni adhezioni molekul-1
mRNA	– Mesendžer ribonukleinska kiselina
TLR-s	– eng. Toll-Like receptor
ROS	– eng. Reactive oxygen species
NF-kapa B	– eng. Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell
NADPH	– Nikotin amid dinukleotid fosfat
SNS	– Simpatički nervni sistem
Lp(a)	– Lipoprotein a
PAI-1	– Inhibitor aktivacije plazminogena-1
ADMA	– Asimetrični dimetil arginin
KDIGO	– eng. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
DM	– Diabetes melitus
CHS	– eng. The Cardiovascular Health Study
HOT	– eng. The Hypertension Optimal Treatment
ARIC	– eng. The Framingham and Framingham Offspring studies and the Atherosclerosis Risk in Communities
HOPE	– eng. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

TGF- β	– Transformišući faktor rasta beta
VEGF	– Vaskularni endotelijalni faktor rasta
AKS	– Akutni koronarni sindrom
BNP	– B tip natriuretskog peptida
NT pro-BNP	– N terminalni pro-BNP
c GMP	– Ciklični guanozin monofosfat
PDE	– Fosfodiesteraza
PRIDE	– eng. Investigation of Dyspnea in The Emergency Department
c TnT	– Srčani troponin T
cTnI	– Srčani troponin I
HBB	– Hronična bolest bubrega
pCyC	– Plazmatski cistatin C
MDRD	– eng. The Modification of Diet in Renal Disease
L-FABP	– eng. Fatty acid-binding protein
NGAL	– eng. Neutrophil gelatinase associated lipocalin
NAG	– eng. N acetil beta D glucosaminidase
KIM1	– eng. Kidney injury molecule-1
NKDEP	– eng. National Kidney Disease Education Program
MCQ	– The Mayo Clinic Quadratic formula
EPI formula	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ITM	– Indeks telesne mase
HYHA	– eng. New York Heart Association
AOPP	– eng. Advanced Oxidation Protein Product
XO/XOD	– Ksantin oksidaza/dehidrogenaza
NAD	– Nikotinamid adenin dinukleotid
NADH	– Nikotinamid adenin dinukleotid dehidrogenaza
MDA	– Malonilaldehid
TT	– Telesna težina
TV	– Telesna visina
EKG	– Elektrokardiogram
EDD	– Endijastolni dijametar leve komore
ESD	– Endsistolni dijametar leve komore

IVS	– Debljina interventrikularnog septuma
DZZ	– Debljina zadnjeg zida tokom dijastole
LVM	– Masa leve komore
iLVM	– Indeks mase leve komore
RDZ	– Debljina zida leve komore
TBA	– Tiobarbiturna kiselina

1. UVOD

Kardiorenalni sindrom, kao pojam, podrazumeva stanje obostranog oštećenja srca i bubrega, u kome primarno oštećenje jednog organa dovodi do funkcionalnih i strukturnih promena u drugom organu.

Prvi podaci o vezi između bolesti srca i bubrega potiču iz četrnaestog veka, kada je Gentile di Foligno opisao da se kod bolesti srca menja boja i izlučivanje urina i da postoji veza između ubrzanja pulsa i eliminacije urina. Tri veka kasnije, Viljem Harvi publikovao je rad u kome je tvrdio da bubreg i srce imaju zajedničku ulogu u regulaciji krvnog pritiska (1). Ričard Brajt je 1833. uočio povezanost između pojave albuminurije i hipertrofije leve komore. U svom sledećem radu, objavljenom tri godine kasnije, Brajt je naveo da bi oštećenje bubrega moglo biti uzrokovano visokim vrednostima krvnog pritiska (2). Pretpostavlja se da je prva monografija posvećena povezanosti funkcije srca i bubrega objavljena 1856. godine od njegovih sledbenika, Ludviga Traubea i Fridriha Freriha (3). Frederik Akbar Mahomed je 1879. godine prvi opisao začarani krug između pojave hipertenzije i oštećenja bubrega (4).

Na XVIII-om kongresu Kardiološkog društva Italije, 1956. godine, posebnu pažnju je privukao rad o promenama na srcu u akutnom glomerulonefritisu i tada je u praksu uveden termin „*cardiopathia renale*“. U kasnijim radovima, umesto pomenutog termina, srećemo naziv uremična kardiomiopatija. Verovatno, najraniji zapisi vezani za elektrokardiografske promene u akutnom oštećenju srca zbog akutne bubrežne slabosti, datiraju iz 1961. godine (5).

Interesovanje za istraživanje učestalosti kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa primarnim bolestima bubrega posebno je raslo sa razvojem tehnika lečenja hemodijalizom i uvođenjem novih metoda vizuelizacije organa u medicini osamdesetih godina prošlog veka.

Prvi evropski skup posvećen razmatranju problema udruženih bolesti srca i bubrega, pod imenom Kardionefrologija, održan je 1987. godine. To je i godina početka intenzivnih istraživanja uzroka i posledica međuzavisnosti funkcionalnih i strukturalnih oštećenja ova dva organa, a glavni zagovornik ideje o značaju i neophodnosti postojanja kardionefrologije bio je profesor Mario Timio. Ovakvi skupovi označili su početak direktne saradnje između kardiologa i nefrologa (6).

Danas, predklinička i klinička ispitivanja naglašavaju potrebu za dokazivanjem i boljim razumevanjem veze između srca i bubrega, u fiziološkim i patološkim uslovima, sa ciljem prevencije i adekvatnog lečenja, koje bi usporilo ili sprečilo potencijalno oštećenje ovih organa (7, 8).

I pored velikog broja publikovanih radova, još uvek ima puno nedoumica oko razumevanja kompleksnih fizioloških, biohemijskih i humoralnih poremećaja, koji su glavni patogenetski mehanizmi u nastanku i evoluciji kardioresnalnih oštećenja (9). Odatle proizilazi aktuelni problem lekara kliničara kako dijagnostikovati i razlikovati različite modalitete funkcionalnih i strukturnih promena ovih organa. Uvođenje biomarkera je jedan od načina koji bi bili od koristi u utvrđivanju, ne samo postojanja i stepena oštećenja organa, već i u prognozi ovog stanja (10).

Idealan biomarker treba da bude senzitivan na rano oštećenje organa i specifičan za određeni stepen oštećenja i određeni organ, a njegovo merenje i interpretacija rezultata da budu tehnički lako izvodljivi (11). Otvoreno je pitanje koji od postojećih, ali i dostupnih biomarkera, pružaju najpreciznije podatke o različitim modalitetima kardioresnalnih sindroma. Samo dobro sagledavanje mogućih varijeteta kliničke prezentacije kardioresnalnog sindroma omogućava bolje razumevanje ovog problema, njegovu ranu identifikaciju i sprovođenje adekvatnih terapijskih procedura.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Definicija i klasifikacija kardioresnalnih sindroma

Do sada je predloženo više različitih definicija kardioresnalnog sindroma, ali je veliki broj njih neadekvatan zbog nedostatka jasnih činjenica vezanih za korišćene dijagnostičke kriterijume i njihov značaj za prevenciju i lečenje.

Najjednostavnije tumačenje ovog sindroma daje samo podatak da se radi o udruženoj bolesti srca i bubrega i ono ne pruža saznanja o prirodi ove udruženosti. Detaljnija definicija kaže da kardioresnalni sindrom predstavlja klinički entitet koji nastaje kao posledica kombinovanih oštećenja srca i bubrega, odnosno radi se o kliničkom i patofiziološkom entitetu koji podrazumeva udružena oštećenja srca i bubrega. U suštini, kardioresnalni sindrom je patofiziološko stanje, gde akutna ili hronična disfunkcija jednog organa dovodi do akutnog ili hroničnog oštećenja drugog organa. Pojedini autori opisuju ga kao kompleksan međudnos između srčane i renalne disfunkcije, što podrazumeva postojanje dinamičke interakcije srca i bubrega, koja je mnogo složenija, nego što bi bilo prosto shvatanje odnosa pumpe i filtera (11).

Bolest srca je često udružena sa pogoršanjem funkcije bubrega i obrnuto, zbog oštećenja zajedničkih hemodinamskih i neurohumoralnih mehanizama. Ti mehanizmi podrazumevaju u prvom redu aktivaciju renin angiotenzin aldosteron sistema (RAA) i vazopresina, kao i stimulaciju oksidativne i simpatičke aktivnosti. Zato su se prva shvatanja prirode kardioresnalnog sindroma zasnivala na saznanju da je primarni razlog za njegov nastanak izmenjena perfuzija bubrega zbog malog udarnog volumena srca. Mali udarni volumen srca može biti vezan za samu srčanu bolest ili je neželjeni efekat terapije. Odatle potiče i jedna od najstarijih analiza koja kaže da “kardioresnalni sindrom nastaje kao posledica lečenja srčane insuficijencije i da je terapijski efekat uzrok mogućeg pogoršanja funkcije bubrega”. Svakako da istovremeno bidirekionalno postojanje bolesti srca i bubrega „*organ crosstalk*“ dovodi do značajnog porasta morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji.

Od strane radne grupe Inicijative za akutnu dijalizu *Acute Dialysis Quality Initiative-ADQI* predložena je i za sada prihvaćena definicija i klasifikacija kardioresnalnog sindroma (12) koja ovaj sindrom definiše kao kompleksnu vaskularnu bolest u kojoj akutno ili hronično oštećenje jednog organa može da dovede do narušavanja funkcije drugog organa. Prema prirodi veze i načinu nastanka, izdvojeno je pet tipova kardioresnalnog sindroma:

- Kardiorenalni sindrom tip 1 ili akutni kardiorenalni sindrom označava da akutna bolest srca ili akutno oštećenje srca zbog promena u funkciji srca dovodi do funkcionalnih i strukturnih promena u bubregu.
- Kardiorenalni sindrom tip 2 ili hronični kardiorenalni sindrom podrazumeva da hronični poremećaj funkcije srca dovodi do hroničnog oštećenja bubrega.
- Kardiorenalni sindrom tip 3 ili akutni renokardijalni sindrom znači da će akutno pogoršanje funkcije bubrega dovesti do oštećenja ili disfunkcije srca.
- Kardiorenalni sindrom tip 4 ili hronični renokardijalni sindrom obuhvata hronične poremećaje u funkciji bubrega koji dovode do oboljenja srca.
- Kardiorenalni sindrom tip 5 ili sekundarni kardiorenalni sindrom odnosi se na sistemska stanja ili bolesti mogu da uzrokuju sinhronu akutnu ili hroničnu disfunkciju srca i bubrega (13, 14, 15).

2.2. Epidemiološki aspekti kardiorenalnog sindroma

Detaljni epidemiološki podaci o postojanju akutne insuficijencije bubrega u primarnoj srčanoj slabosti dati su u Nacionalnom registru za akutno popuštanje srca ADHERE „*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*“, zatim u OPTIMIZE-HF studiji „*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized patients with Heart Failure*“ i u EURO HF „*EuroHeart Failure*“ studiji (16, 17, 18).

Prema ovim podacima, učestalost bubrežne disfunkcije u akutnoj srčanoj slabosti je visoka i kreće se od 20% do čak 67%, ako se za procenu funkcionalne glomerulske rezerve koriste vrednosti klirensa kreatinina manje od 60ml/min/1,73m². Incidencija akutne bubrežne slabosti kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom ili teškom akutnom srčanom insuficijencijom u kliničkim studijama se razlikuje i kreće se u intervalu od 9-19%, odnosno 24-45%. Najveća incidencija oštećenja bubrega postoji kod starih, zatim u ženskoj populaciji i kod onih koji imaju dijastolnu disfunkciju srca, odnosno vrednosti sistolnog krvnog pritiska više od 160 mm/Hg. U visoko rizičnu grupu spadaju i osobe sa anamnezom o postojanju šećerne bolesti (19).

Prediktori pogoršanja funkcije bubrega, kod pacijenata koji su na bolničkom lečenju zbog akutnog popuštanja srca su: stariji od 75 godina, predhodna bubrežna bolest sa azotemijom, kao i srčana frekvencija viša od 100/minuti. Prevalencija hospitalizovanih bolesnika sa pogoršanjem funkcije bubrega koja uzima u obzir navedene prediktore je manja u odnosu na

već navedenu i kreće se od 11% do 25% (20). Pojedini autori su dokumentovali da se tip 1 kardioresalnog sindroma sreće se kod 25%-33% bolesnika primljenih na bolničko lečenje sa kliničkim znacima akutnog popuštanja srca (21, 22).

ESCAPE studija „*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*“ je dokazala kompleksan odnos između popuštanja funkcije srca i oštećenja bubrega. Osim hemodinamskog poremećaja, nezavisni faktori pogoršanja funkcije bubrega bili su: hipertenzija, šećerna bolest i upotreba tijazidnih diuretika. U ovoj studiji je nađeno da pogoršanje funkcije bubrega nije prediktor loše prognoze kod ovih pacijenata, već je to stanje njihove bubrežne funkcije pre popuštanja srca. U zaključcima studije posebno je naglašeno da serumske vrednosti kreatinina i jačina glomerulske filtracije (JGF) nisu najtačniji markeri akutnih promena funkcije bubrega (23).

Danas se smatra da evolucija kardiovaskularnih oštećenja i progresija hronične bolesti bubrega mogu da se uspore, odnosno da se preveniraju njihove komplikacije. Zato je važna procena modifikujućih faktora kardiovaskularnog rizika i funkcionalne glomerulske rezerve. U HORN „*Noord-Holland*“ studiji je dokazano da za svakih 5ml/min smanjenja procenjene jačine glomerulske filtracije raste kardiovaskularni mortalitet za 11% (24).

Kod pacijenata koji su podvrgnuti invazivnim dijagnostičkim i kardiohirurškim procedurama, u APPROACH studiji, „*Animal and Plant Protein and Cardiovascular Health*“ dokazan relativni rizik je bio 17% pri redukovanju JGF za 10ml/min (25, 26). U populacionoj studiji kod pacijenata sa primarnim kardiovaskularnim oboljenjem smanjena funkcionalna rezerva je nezavistan i značajan faktor rizika za mortalitet i novi kardiovaskularni morbiditet (27).

Pacijenti u stadijumu 3b hronične bubrežne insuficijencije imaju za 60% veći rizik za neželjeni kardiovaskularni događaj od onih u stadijumu 3a. Progresija bubrežne slabosti iz stadijuma 3 u terminalnu ili završnu fazu bubrežne insuficijencije ima kumulativnu petogodišnju incidenciju od 1,3 do 2%, dok desetogodišnja iznosi 4%. Procenat progresije bubrežne slabosti je jednak za oba pola i za sve starosne grupe, ali je brža evolucija bolesti ipak prisutna u mlađoj uzrastnoj grupi, od 40 do 49 godina, koja je bila u 3b stadijumu hronične bubrežne insuficijencije (28, 29, 30, 31, 32). Ipak, najveći broj autora smatra da je starost nezavistan faktor rizika za opadanje funkcionalne glomerulske rezerve. Smrtnost je takođe značajno veća u stadijumu 3b u poređenju sa stadijumom 3a bubrežne slabosti i kreće se do 51% (33).

Potvrđena je udruženost bubrežne bolesti sa visokim kardiovaskularnim mortalitetom i to posebno kod starih osoba sa srednje teškim ili izraženim smanjenjem glomerulske funkcionalne rezerve (34). Smatra se da na porast rizika za kardiovaskularni mortalitet utiče veliki broj fakto-

ra kao što su šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, endotelna disfunkcija, inflamacija i povećana prokoagulantna aktivnost (35).

U prospektivnoj kohortnoj studiji CRIC, „*The Chronic Renal Insufficiency Cohort*“ pokazani je da kod uznapredovale bubrežne slabosti, značajno opada vrednost ejekcione frakcije srca (EF), dok indeks mase leve komore može biti dugo stabilan. Kao prediktor opadanja EF izdvojio se niži sistolni pritisak. Istovremeno postojanje nižeg i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska je pak prediktor lošeg preživljavanja pacijenata u terminalnoj bubrežnoj slabosti lečenih hemodijalizom (36).

Prema istraživanju Instituta za nacionalno zdravlje Amerike NHANES „*The National health and Nutrition Examination Surveys*“ postoji značajna razlika u rastu prevalencije hronične insuficijencije bubrega svih stadijuma u poslednje dve decenije. U periodu od 1988–1994. godine iznosila je 10%, a između 1994–2002. porasla je na 13,1%, dok poslednjih godina iznosi 20,3%. U istom vremenu posmatranja incidencija terminalne bubrežne insuficijencije se povećala za 42%. Procenjeno je da će do 2015 godine biti prijavljeno 136 000 novih slučajeva u završnom stadijumom hronične bubrežne bolesti na godišnjem nivou, a sa prevalencijom od 712 000 bolesnika. Učestalost hronične insuficijencije bubrega u severnoj Italiji ispitivana u INCIPE studiji iznosila je 13,2% „*Initiative on Nephropathy of relevance to public health, which is Chronic, possibly in its Initial stages, and carries a Potential risk of major clinical End-points*“. Poređenjem ovih rezultata sa podacima iz registra NHANES, pokazano je da je stopa pojave hronične bubrežne slabosti značajno niža kod stanovnika severne Italije, što autori objašnjavaju prisustvom, odnosno odsustvom faktora rizika između ispitivanih populacija (37).

Do 2030. godine učestalost pacijenata sa srčanom insuficijencijom u Americi povećaće se za 25% uprkos adekvatnoj terapiji prema važećim preporukama, dok bi mortalitet unutar pet godina iznosio oko 50%. Istovremeno, jednogodišnji mortalitet u The New York Heart Association Functional Classification (NYHA) funkcionalnoj klasi III i IV bi bio 35-40% (38).

Većina pacijenata obolelih od srčane insuficijencije ima jedan ili više komorbiditeta kao što su: hipertenzija, koronarna bolest, šećerna bolest, hronična bubrežna slabost (39). Poznato je i da se učestalost srčane insuficijencije povećava sa starenjem i zato je danas ona označena kao gerijatrijski sindrom. Srčana insuficijencija predstavlja starenje kardiovaskularnog sistema, u čijem nastanku učestvuju kompleksni patofiziološki mehanizmi. ADHERE studija, odnosno „Nacionalni registar za akutnu insuficijenciju srca“ je pokazala da su starost i hronična bubrežna insuficijencija značajni faktori rizika za nastanak srčane slabosti (40).

Studija koja je proučavala rizik od ateroskleroze, ARIC „*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*“ i kardiovaskularno zdravlje CHS „*The Cardiovascular Health Study*“ pokazala je da kod bolesnika sa kardioresnalnim sindromom tip 2, nakon praćenja od 9,3 godine, 34% obolelih je smanjilo funkcionalnu glomerulsku rezervu za 15 ml/min (41).

Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom u bolničkim uslovima, prevalencija šećerne bolesti iznosila je 40%, dok je incidencija novootkrivenih pacijenata sa ovom bolešću, u populaciji sa srčanom insuficijencijom iznosila 28,8%. Udruženost srčane insuficijencije i šećerne bolesti značajna je kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom III/IV. Nekoliko studija, SOLVD „*Studies of Left Ventricular Dysfunction*“, BEST „*Beta Blocker Evaluation in Survival Trial*“ i DIG „*Digoxin associated with significant decrease in hospitalisations in patients with systolic heart failure*“ pokazale su da je prisustvo šećerne bolesti nezavistan prediktor mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ishemijske etiologije (42, 43, 44). U BEST studiji šećerna bolest je bila nezavistan prediktor za hospitalizaciju zbog nastanka srčane slabosti. Slične rezultate objavile su i studije: RESOLVD „*Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*“ i MERIT-HF „*The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*“. Analiza ATLAS studije „*The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*“ je pokazala da pacijenti sa šećernom bolešću imaju 3 hospitalizacije u prosečnom trajanju od 21,4 dan unutar 3,8 godina (45, 46, 47,48).

Prema literaturnim podacima, u sepsi, kao prototipu akutne forme kardioresalnog sindroma tip 5, 11 do 64% obolelih mogu da razviju akutnu bubrežnu slabost. Ovi pacijenti imaju za 46 do 58% veći morbiditet i mortalitet u poređenju sa obolelima samo od sepse ili samo od akutne bubrežne insuficijencije (49).

2.2.1. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresalnog sindroma tip 1

Kardioresalni sindrom tip 1 karakteriše akutno nastala slabost srca, koja dovodi do akutnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega. Nastaje naglo, ima buran tok i najčešći je kod pacijenata na bolničkom lečenju.

Uzroci nastanka akutne insuficijencije srca su mnogobrojni i mogu biti hemodinamske i nehemodinamske prirode. Akutno pogoršanje funkcije srca, najčešće, nastaje u kardiogenom šoku, stanjima hipotenzije, akutnom koronarnom sindromu, hipertenzivnoj krizi sa edemom pluća, oštećenju sistolne funkcije leve komore, insuficijenciji desnog srca, akutizaciji hronične insuficijencije srca, kod invazivnih kardioloških dijagnostičkih procedura ili kardiohirurških

intervencija. Uzroci akutnih kardioresrenalnih oštećenja, ređe, mogu biti porast intraabdominalnog pritiska, kao i upotreba pojedinih lekova.

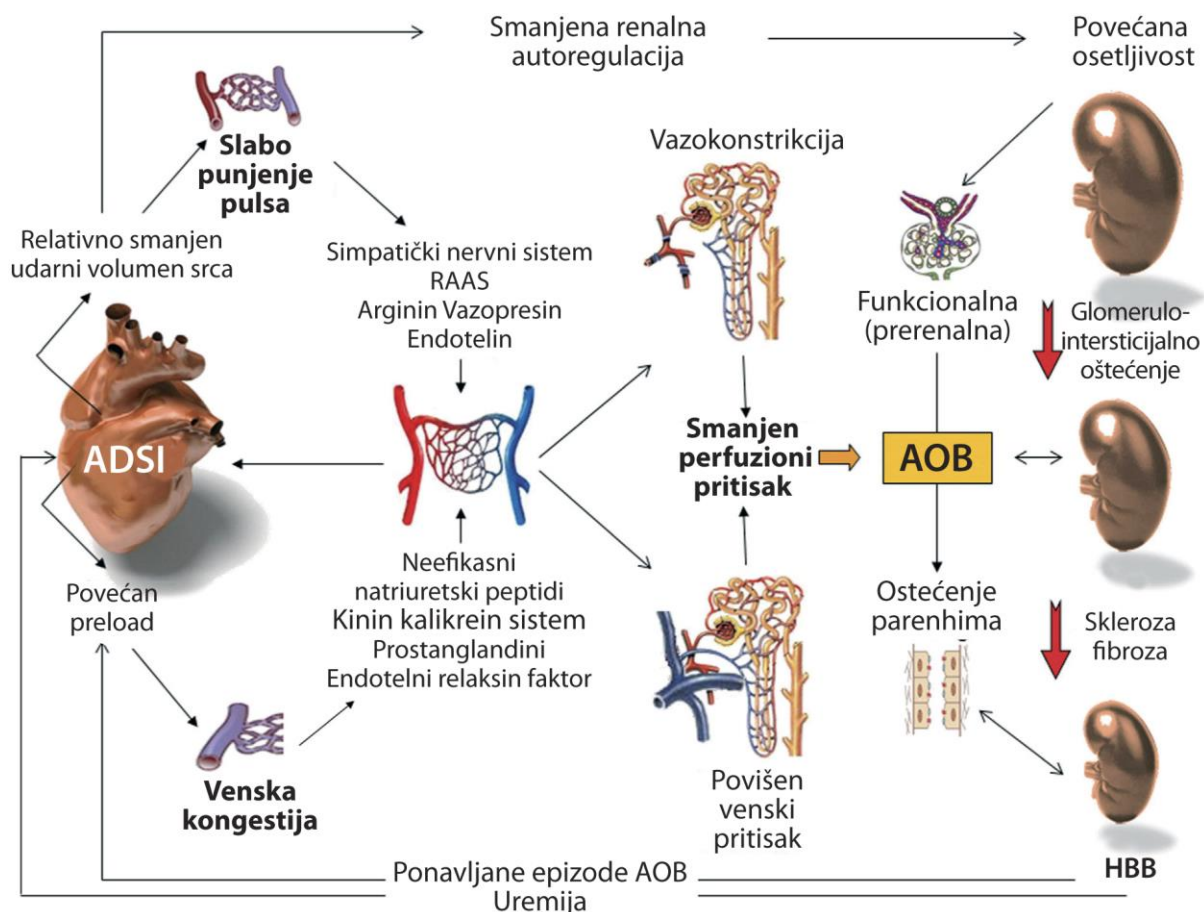
U akutnoj dekompenzovanoj srčanoj insuficijenciji (ADSI), incidencija kardiogenog šoka je visoka i kreće se do 70%, a u 40% slučajeva razvija se i akutno oštećenje bubrega (AOB) težeg stepena (50).

U patogenezi akutnih kardioresrenalnih oštećenja, glavnu ulogu igra narušena ejekciona funkcija sa smanjenjem udarnog i minutnog volumena srca. Mali udarni volumen, kao hemodinamski faktor, glavni je razlog neadekvatne perfuzije bubrega, što za posledicu ima pad glomerulske filtracije i smanjenje funkcionalne glomerulske rezerve.

Hipoperfuzija bubrega i pasivna venska kongestija dovode do aktiviranja aferentnog simpatičkog puta, što rezultuje oslobađanjem kateholamina i vazokonstrikcijom renalne krvne mreže, sa daljim smanjenjem protoka krvi kroz bubrežni arterijski krug, pogoršanjem hipoperfuzije i nastanka ishemičnih promena u bubrežima. Ishemija bubrega je osnovni stimulans u aktivaciji renin angiotenzin aldosteronskog sistema (RAAS). Aktivirani angiotenzin II potencira povećanje sistemskog vaskularnog otpora i povećava tonus vena, dovodeći do venske kongestije. Glavni znak pogoršanja srčane slabosti je bubrežna retencija vode i soli, kao posledica autonomne disfunkcije i povišene simpatičke aktivnosti u bubrežima (51, 52). Angiotenzin II, osim uloge u stimulaciji simpatičke aktivnosti, značajno utiče na povećanje reapsorpcije natrijuma. Mehanizmi kojima dovodi do retencije natrijuma su direktni, aktiviranjem receptora na epitelima ćelijama proksimalnih tubula, a indirektni, vazokonstrikcijom eferentne arteriole glomerula. Makula denza i jukstaglomerularni aparat, edem intersticijuma i venska kongestija u bubrežima doprinose aktivaciji RAAS i utiču na smanjenje eliminacije natrijuma.

Održavanju visokog nivoa aldosterona u cirkulaciji doprinosi njegov smanjen klirens zbog oštećene funkcije bubrega. Svaki od pomenutih profila, u osnovi ima izmenjenu tubuloglomerulsku autoregulaciju, u uslovima smanjenog perfuzionog pritiska bubrega (slika 1).

Pored hipernatrijemije i stanja sa teškom hiponatrijemijom, takođe, igraju ulogu u nastanku akutnih kardioresrenalnih oštećenja. Hiponatrijemija je posledica retencije čiste vode i kasno prezentovan znak preterane stimulacije arginin vazopresina. Kopeptin, C-terminalni deo prekursora arginin vazopresina, stabilan je i osetljiv surogat marker njegovog otpuštanja. Određivanje nivoa kopeptina je „slika u ogledalu“ produkcije arginin vazopresina i marker je akutnih oboljenja srca. Kao odgovor na različite stresogene osmotske ili neosmotske stimuluse, u akutnom kardioresrenalnom sindromu, dolazi do povećane produkcije i ostalih hormona hipotalamo-hipofizne osovine.



Slika 1. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi u kardioresnalnom sindromu tip 1

Preuzeto iz: Ronco C, Cicoira M, Mc Cullough PA. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031-1042. (53)

U uslovima akutnog popuštanja srca, zbog naglog porasta krvnog pritiska i nastanka hipertenzivne krize, stimulacija neurohumoralne aktivnosti i posledična retencija natrijuma i vode su osnovni patofiziološki mehanizmi oštećenja bubrega (51, 52). Retencija natrijuma dovodi do porasta krvnog pritiska, a ima direktno trofično dejstvo na kardiomiocite i tubulske ćelije bubrega, preko mehanizama apoptoze i fibroze. Aldosteron i angiotenzin II utiču na kontinuiranu aktivaciju makrofaga u srcu i bubrezima, oslobađanje galektina-3 i aktiviranje procesa fibroze (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Galektin-3 je glikoprotein koji je eksprimiran na organelama i površini kardiomiocita i ekstracelularnom matriksu i ima ulogu regulatora fibroze miokarda. Kao parakrini signal, on pomaže proliferaciju fibroblasta i nagomilavanje prokolagena. Neki autori smatraju da bi određivanje njegove koncentracije mogao biti prediktor za razvoj kardioresnalnog sindroma, s obzirom da nivo galektina-3 u serumu pozitivno koreliše sa razvojem fibroze kod ovih pacijenata. Akutno oštećenje oba organa aktivira signalne proteine pericita, makrofaga, mastocita i fibroblasta, dovodeći do sinteze kolagena, što je ire-

verzibilni proces (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Eksperimentalna ispitivanja pokazala su, pak, da je miokardna fibroza direktni efekat dejstva kateholamina.

Kao osnovni parametar pogoršanja funkcije bubrega navodi se dnevni porast u vrednostima serumskog kreatinina višim od 26,52 $\mu\text{mol/l}$ ili porast kreatinina za više od 25% od bazalnih vrednosti. Svaka dalji porast u vrednostima kreatinina u pozitivnoj je korelaciji sa boravkom u bolnici, dužinom bolničkog lečenja i sa povećanim mortalitetom (68).

Zbog promena na endotelu krvnih sudova, smanjuje se sinteza azot monoksida (NO), kao moćnog vazodilatatora i indukuje produkcija proinflammatoryh i prooksidativnih faktora. Inflammatory proces nastaje zbog poremećene ravnoteže inhibicije i aktivacije zapaljenskog odgovora. Udruženim delovanjem pomenutih činalaca, nastaju progresivna funkcionalna i strukturna oštećenja na srcu i bubrezima, u kojima oksidativni stres ima jednu od važnijih uloga. Mogućnost njegove rane modulacije od velikog je značaja u tretmanu pacijenata sa kardiorrenalnim sindromom tip 1 (69). Aktivacija nikotinamid adenon dinukleotid (NADPH) oksidaze pod uticajem angiotenzina II je ključni događaj u nastanku oksidativnog stresa u kardiorrenalnom sindromu tip 1. To uslovljava povećanu produkciju reaktivnih kiseoničnih radikala (ROS), sa direktnim efektima na strukturna oštećenja srca i bubrega i indirektnom ulogom u stimulaciji procesa inflamacije.

U nastanku akutne zapaljenske reakcije i njenom održavanju učestvuju sledeći elementi: zapaljenske ćelije, proinflammatory citokini, antitela i sistem komplemenata. Sekretacija citokina dešava se pod uticajem ishemije, mehaničkih stimulusa ili izmenjenog urođenog imunog odgovora i funkcije „Toll like“ receptora (70, 71, 72, 73). Povišena koncentracija proinflammatoryh citokina održava se tokom čitave epizode akutnog popuštanja srca. Oni igraju značajnu ulogu u oštećenju zidova krvnih sudova i izlasku i nagomilavanju tečnosti u ekstravaskularnom prostoru. Odgovorni su i za progresiju oštećenja epitelnih ćelija tubula, koja nastaju zbog sinergističkog dejstva ishemije i inflamacije (74, 75, 76, 77). Kliničke studije su pokazale da visok nivo C-reaktivnog proteina (CRP), kao markera inflamacije, postoji kod pacijenata sa akutnim smanjenjem srčane i bubrežne funkcije. Porast koncentracije CRP-a ima prediktivni značaj za nastanak kardiovaskularnih događaja i smatra se jednim od dobrih pokazatelja vazokonstriktornih promena u sistemske vaskularnoj mreži (78). I pored svega navedenog, prema nekim autorima, inflamacija u kardiorrenalnom sindromu tip 1 je „niskog stepena“ (79).

Porast serumskih koncentracija mokraćne kiseline dobija na značaju kao patogenetski faktor u primarnim bolestima srca. Kao oksidativni produkt, ona ima direktno toksično dejstvo na miokard, ali i na tubulointersticijum bubrega (80, 81). Iz tih razloga, mokraćna kiselina

prihvaćena je kao marker ne samo kardijalnih, već i funkcionalnih i strukturnih renalnih oštećenja. Za razliku od mokraćne kiseline, nivo serumske ureje jedan od pokazatelja neurohumoralne aktivacije u srčanoj insuficijenciji, ali nije adekvatan marker određivanja funkcionalne glomerulske rezerve (82, 83).

Anemijski sindrom je često prisutan u kardioresnalnom sindromu tip 1 i u njegovoj patogenezi značajnu ulogu imaju hemodilucija, inflamacija, poremećen transport gvožđa i izmenjen receptorski odgovor na eritropoetin. Smanjen odgovor na eritropoetin kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću, u vezi je sa visokim nivoima hepcidina-25. Hpcidin-25 je glavni regulator intestinalne apsorpcije gvožđa i njegove distribucije (84, 85, 86).

Predispozicija za nastanak kardioresnalnog sindroma tip 1 postoji kod gojaznih, ali i podhranjenih osoba. Dokazano je da se broj i veličina adipocita mogu povećati i do deset puta. Masno tkivo predstavlja najveći endokrini organ u telu i sa sekrecijom velikog broja citokina (adipokina), koji mogu da dovedu do kardioresnalnih oštećenja. Adipokini direktno stimulišu oslobađanje visoko senzitivnog (hs)CRP-a, čije su koncentracije u pozitivnoj korelaciji sa stepenom telesne težine.

Suprotno gojaznosti i metaboličkom sindromu, kardioresnalni sindrom tip 1 se može naći i kod pothranjenih osoba. Malnutricija direktno oštećuje kardiomiocyte, a i u vezi je sa koncentracijom faktora tumorske nekroze (TNF- α) i drugih proinflamatornih citokina. Rezultat ove veze je dalje oštećenje organa i njihova fibroza (53).

Vreme nastanka bubrežnog oštećenja dominantno zavisi od prirode promena na srcu. Ukoliko se radi o hemodinamskim poremećajima, oštećenje bubrega, odnosno kardioresnalni sindrom tip, 1 razvije se ranije, unutar nekoliko dana, a u 70-90% pacijenata do kraja prve nedelje. Kod nehemodinamskih razloga, koji su u vezi sa upotrebom lekova, on se razvija znatno kasnije, čak i do šest meseca od primarnog oštećenja srca (87).

Radiokontrastna sredstva deluju direktno toksično na proksimalne tubule i intersticijum bubrega, a indirektno smanjuju perfuziju, zbog tranzitorne vazokonstrikcije u bubregu. Kontrastom indukovana nefropatija i posledična uremijska intoksikacija mogu da dovedu do povratnog pogoršanja funkcije srca. Pacijenti kod kojih je urađena kardiohirurška intervencija, dan nakon dijagnostičke procedure u kojoj je korišćen kontrast, imaju veliki rizik za razvoj kardioresnalnog sindroma tip 1 (88, 89). Mortalitet kod pacijenata sa radiokontrastnom nefropatijom u intrahospitalnim uslovima je 36%, a dvogodišnje preživljavanje iznosi 19%.

Od lekova, poseban značaj imaju inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) i blokatori angiotenzinskih, AT-1 receptora (ARB). Kombinacija ACEI sa ARB-om, kao i sa direktnim inhibitorima renina i blokatorima aldosterona imaju negativan efekat na tubulo-glo-

merulsku autokontrolu. Kod osoba sa funkcionalnom glomerulskom rezervom manjom do 45ml/min/1,73m² ove kombinacije lekova mogu da dovedu do hiperkalijemije sa toksičnim kardioresnalnim oštećenjima (90, 91, 92). Nestereoidni antiinflamatorni lekovi neselektivno inhibiraju enzim ciklooksigenazu, utiču na sintezu prostanglandina i natriuretskog peptida i posledično dovode do retencije natrijuma i vode, sa pojavom edema i pogoršanjem funkcije srca (93, 94). Upotreba diuretika Henleove petlje je značajna u tretmanu hipervolemije, ali pogoršava perfuziju bubrega i aktivira RAAS i simpatički nervni sistem. Rana upotreba diuretika u teškom akutnom popuštanju srca smanjuje mortalitet. Kontinuirana intravenska primena visokih doza potencira akvaurezu i zbog aktivacije pomenutih sistema doprinosi nastanku akutnog oštećenja bubrega i povećava rizik od smrtnog ishoda (95, 96). Problem korišćenja diuretika je i u pojavi diuretske rezistencije, koja sama za sebe predstavlja indikator lošeg ishoda kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Inotropni lekovi dovode do neurohumoralne stimulacije i potenciraju progresiju kardioresnalnih oštećenja. Poznato je da metformin, jedan od najčešće upotrebljivanih antidijabetika, utiče na pojavu laktatne acidoze, koja ima negativni inotropni efekat i doprinosi pogoršanju funkcije srca i bubrega (97, 98).

Dosadašnjim istraživanjima nije razjašnjeno da li je sekundarno smanjenje glomerulske rezerve samo marker težine srčane insuficijencije ili je prediktor loše prognoze. Ponavljane subkliničke epizode akutnog oštećenja bubrega takođe doprinose nastanku ovog sindroma (99).

Neophodno je da metode za procenu postojanja oštećenja bubrega i tipa oštećenja budu egzaktna. Kreatinin, kao aktuelni marker bubežne funkcije, nije dovoljno reprezentan u pogledu vremena, težine i prognoze oštećenja (100, 101). Iz tih razloga, kod visoko rizičnih pacijenata, poželjno je da se urade biomarkeri kao što su lipokalin, N-acetil beta-D glukozaaminidaza (NGAL), molekul oštećenja bubrega-1 (KIM-1) koji ukazuju na rano oštećenje bubrega (102, 103).

2.2.2. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresalnog sindroma tip 2

U patogenezi kardioresalnog sindroma tip 2 (KRS 2) najznačajniju ulogu, za funkcionalne i strukturne promene bubrega, imaju srčana kongestija i neurohormonalna aktivacija. Interakcija srca i bubrega u stanjima hronične srčane insuficijencije podrazumeva da kardijalna kongestija direktno dovodi do slabljenja renalne funkcije. Sistolnu i dijastolnu insuficijenciju leve komore odlikuje smanjenje udarnog i minutnog volumena i posledično loše punjenje arterijskog korita. Ovakav mehanizam funkcionalnog oštećenja bubrega najčešće po-

stoji kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom i u direktnoj vezi je sa stopom mortaliteta (104, 105, 106).

Dva nezavisna faktora rizika za razvoj KRS 2 su smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) i pojava albuminurije (Tabela 1) (107). Rezultati skorašnjih studija ukazuju da se kao faktori rizika, u nešto manjoj meri, mogu izdvojiti i dijagnostičke procedure sa upotrebom radiokontrastnih sredstava koja imaju nefrotoksični efekat.

Tabela 1. Elementi kliničke procene postojanja hronične insuficijencije srca i hronične bolesti bubrega

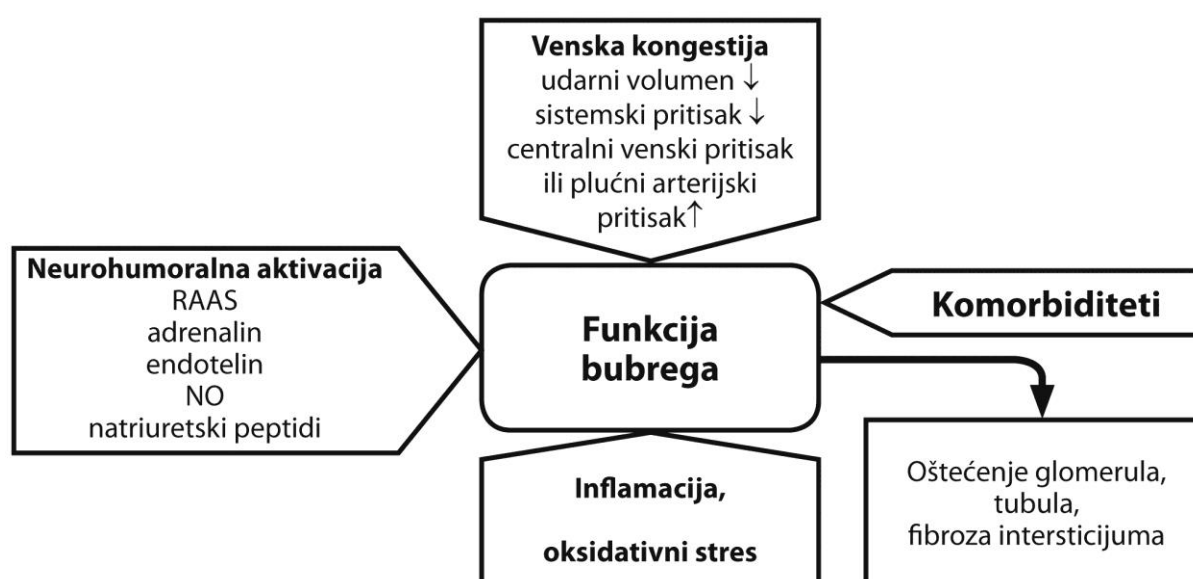
Hronična insuficijencija srca	Hronična insuficijencija bubrega
Simptomi, znaci srčane insuficijencije i smanjena ejekciona frakcija (EF%)	Albuminurija i/ili JGF<60ml/min/1,73m ²
Normalna ili lako smanjena EF% bez dilatacije leve komore sa malim strukturnim promenama i/ili dijastolnom disfunkcijom	Progresija: ↓ JGF>5ml/min/1,73m ² /godišnje ili>10ml/min/1,73m ² /5 godina ili povećanje albuminurije

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i hipervolemijom, nizak sistemski pritisak, u kombinaciji sa povišenim centralnim venskim ili plućnim arterijskim pritiskom, može da dovede do smanjenja perfuzionog pritiska bubrega. Hipoperfuzija bubrega često je udružena sa postojanjem subkliničke ateroskleroze, koja se javlja na terenu šećerne bolesti i visokih vrednosti krvnog pritiska. Postojanje pomenutih komorbiditeta može dodatno da pogorša već postojeću disfunkciju bubrega, zbog neadekvatne adaptacije. Veliki broj autora se slaže da je disfunkcija bubrega, koja se javlja u kardioresrenalnom sindromu tip 2, multifaktorske prirode. Ispitivana je korelacija između disfunkcije bubrega, centralnog venskog pritiska i mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Rezultati pomenutih studija su ukazali da simptomi i znaci kongestije srca stoje u pozitivnoj korelaciji sa pojavom ascitesa, perifernim edemima, ortopnejom, porastom centralnog venskog i intraabdominalnog pritiska (108, 109). Ista grupa autora je, kao glavni patogenetski mehanizam za razvoj KRS 2, navela smanjenje perfuzije i posledično ishemijsko oštećenje bubrega. Porast intravenskog pritiska u bubregu može da utiče na povećanje renalnog intersticijskog pritiska, što doprinosi sistemske i renalnoj aktivaciji RAAS i SNS sistema. Pored opisanih promena u bubregu nastalih u uslovima

primarnog smanjenja udarnog volumena srca, sa već opisanom aktivacijom neurohumoralne kaskade i retencijom soli i vode, dokumentovano je da i pacijenti sa očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore mogu da razviju sliku kardioresalnog sindroma tip 2 sa glomerulskom hipertenzijom i hipoksijom tubulointersticijuma (110).

Pad krvnog pritiska pored aktivacije RAAS, dovodi i do oslobađanja endogenih vazokonstriktornih supstanci, tipa adrenalina i endotelina. Istovremeno se smanjuje osetljivost na delovanje endogeno oslobođenih vazodilatatornih supstanci, kao što su natriuretski peptidi i azot monoksid. Vazoaktivni agensi doprinose povećanju vazokonstrikcije u bubrezima, sa smanjenim protokom krvi i smanjenjem funkcionalne glomerulske rezerve, a samim tim i JGF. Njeno smanjenje za $20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ duplira rizik za pojavu kardioresalnog sindroma tip 2. U daljoj patogenezi, perzistentna hipoksija bubrega, sinteza i sekrecija citokina, proinflammatory signali i porast prooksidantne aktivnosti, sinergistički dovode do ireverzibilnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega.

I pored opisanih, kompleksnih patogenetskih mehanizama, većina autora smatra da je retencija soli i vode najvažniji faktor u progresiji oštećenja. Osim osnovne uloge u retenciji natrijuma i vode, aldosteron je, zbog svog direktnog efekta na proliferaciju i fibrozu, od velikog značaja i u evoluciji strukturnih promena na srcu i bubrezima. On utiče na makrofage u srcu i bubrezima da sekretuju galektin-3, koji sa druge strane, stimuliše fibroblaste da produkuju prokolagen I i III, što je ključni događaj u nastanku fibroze. Pored aldosterona, remodelovanju, fibrozi i disfunkciji srca doprinosi direktnim delovanjem angiotenzin II, a indirektno postojeća hipervolemija (111, 112, 113, 114, 115, 116) (Šema 1).



Šema 1. Šematski prikaz patogeneze disfunkcije bubrega u kardioresalnom sindromu tip 2

Hronična bolest bubrega je česta kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i udružena je sa visokim morbiditetom i mortalitetom, usled ubrzanih procesa ateroskleroze i već postojećih komorbiditeta. Faktori kao što su nizak klirens kreatinina, smanjenje funkcionalne glomerulske rezerve, nizak indeks telesne mase (ITM), povišene vrednosti ureje i viša NYHA klasa, u pozitivnoj su korelaciji sa porastom jednogodišnjeg i petogodišnjeg mortaliteta. Ukoliko se funkcija bubrega poboljša, smatra se da se istovremeno usporava dalja progresija bolesti srca. Iz tih razloga je bubrežna funkcija valorizovana kao marker rane, ali i uznapredovale faze bolesti srca i od mnogo je većeg kliničkog značaja, nego vrednost ejection frakcije (EF) (117).

Anemija, takođe može biti jedan od faktora u patogenezi hroničnih kardioresrenalnih oštećenja. Ona je kompleksne prirode, a kao osnovni patogenetski mehanizmi navedeni su poremećaji transporta gvožđa, deficit eritropoetina i smanjena osetljivost njegovih receptora, uz istovremeno aktivirane procese inflamacije, fibroze i apoptoze. Poznato je da stepen anemije ne odgovara stepenu bubrežne slabosti (118).

Realna su očekivanja da primena adekvatne terapije smanji kongestiju i hipervolemiju, uz očuvan intravaskularni volumen, te da se na taj način prevenira dalje pogoršanje bubrežne slabosti i poboljša prognoza pacijenata (119).

2.2.3. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresrenalnog sindroma tip 3

Akutni kardioresrenalni, odnosno renokardijalni sindrom, tip 3 se karakteriše primarnim smanjenjem funkcije bubrega, koja posledično dovodi do disfunkcije srca ili njegovog oštećenja. Najčešći etiološki faktori su akutne bolesti bubrega kao što je akutni glomerulonefritis, akutni pijelonefritis, zatim nefrotski sindrom, akutna toksična oštećenja bubrega, intrarenalna i posterenalna opstrukcija i drugi faktori.

Sindrom akutnog oštećenja bubrega, definiše se određivanjem koncentracije serumskog kreatinina i volumena izlučenog urina, prema RIFLE „*The acronym Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease*“ i AKIN „*Acute Kidney Injury Network*“ kriterijumima. KDIGO „*Kidney Disease Improving Global Outcomes*“ preporuke dobre kliničke prakse predlažu sublimaciju ova dva kriterijuma u jednu, klinički primenljivu definiciju, u kojoj akutno oštećenje bubrega podrazumeva povećanje vrednosti serumskog kreatinina za 26,5 $\mu\text{mol/l}$ unutar 48 sati, ili porast serumskog kreatinina u odnosu na bazalne vrednosti u poslednjih 7 dana za 1,5 puta ili volumen urina manji od 0,5 ml/kg/TT za 6 sati. Iz razloga brže dijagnostike,

adekvatnog lečenja i bolje prognoze, bila je nophodna podela akutnog oštećenja bubrega na tri stadijuma.

Prvi stadijum obuhvata pacijente sa potencijalnim rizikom za pogoršanje funkcije bubrega, odnosno podrazumeva povećanje koncentracija serumskog kreatinina za više od $26,5\mu\text{mol/l}$ ili 1,5 do 2 puta više od bazalnih vrednosti. U pitanju je stadijum u kome je moguća identifikacija faktora rizika, koji su reverzibilnog karaktera, a njihova individualizacija može da prevenira akutno oštećenje bubrega, ili da utiče na progresiju oštećenja, kao i na prognozu. Drugi stadijum podrazumeva oštećenje bubrega i smanjenje funkcionalne glomerulske rezerve, a klinički se manifestuje povećanjem serumskog kreatinina 2 do 3 puta u odnosu na bazalne vrednosti, dok je volumen urina manji od $0,5\text{ml/kg/TT}$ za više od 12 sati. Treći stadijum se odnosi na potpuni gubitak funkcije bubrega, sa porastom serumskog kreatinina i do 3 puta u odnosu na bazalne vrednosti ili više od $354\mu\text{mol/l}$, sa akutnim porastom za najmanje $44\mu\text{mol/l}$ i manjim volumenom urina od $0,3\text{ml/kg/sat}$, za više od 12 sati, ili manjem volumenu od $0,3\text{ml/kg/sat}$ za 24h, odnosno sa postojanjem anurije unutar 12 sati. Donekle je iznenađujući podatak da samo 14% pacijenata u ovom stadijumu ima potrebu za uvođenjem metode zamene funkcije bubrega.

Poremećaji homeostaze vode i elektrolita, acidobaznog statusa, hormonskog statusa su poznati i dobro opisani u akutnom oštećenju bubrega (120, 121, 122, 123).

Na nivou bubrega, hemodinamski poremećaji registrovani od strane receptora, uzrokuju aktivaciju neuroendokrinog i simpatičkog sistema sto dovodi do stimulacije sekrecije renina od strane jukstaglomerularnog aparata. Aktivirani RAAS direktno podstiče reapsorpciju natrijuma u proksimalnim i distalnim tubulima i utiče na vazokonstrikciju eferentne arteriole. To se manifestuje povećanjem intraglomerulskog pritiska, povišenom filtracionom frakcijom i smanjenjem ukupnog protoka krvi u bubregu. Preterana aktivacija RAAS, prisutna u bubrežnoj insuficijenciji, narušava homeostazu održanja ekstracelularnog volumena i dovodi do sistemske vazokonstrikcije i stimulacije sinteze prooksidanata putem aktivacije enzima NADPH oksidaze u endotelnim, tubulskim i glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova u bubrezima i kardiomiocitima. Indirektni efekat povećane aktivnosti RAS sistema je i indukcija procesa apoptoze.

Rana aktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS) ima za cilj da sačuva minutni volumen, povećanjem „*preloada*“, „*afterloada*“, ali istovremeno ona dovodi do porasta zahteva miokarda za kiseonikom, sto ima negativni efekat na kardiovaskularni sistem (124, 125). Osim uloge u održanju hemodinamike, SNS uzima učešće u inicijaciji apoptoze, preko oslobađanja neuropeptida Y, koji je neurohumoralni promoter vaskularnog rasta.

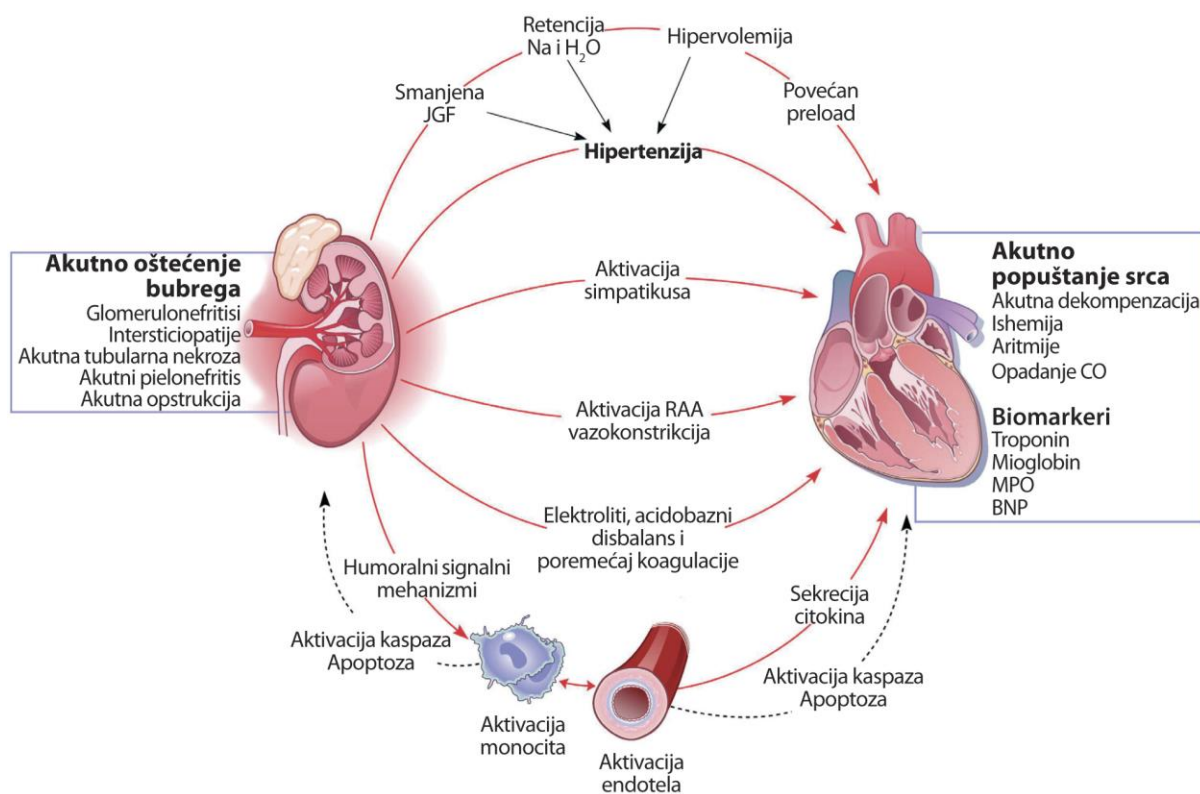
Patogeneza oštećenja srca u direktnoj je vezi sa ishemijsko reperfuzionim promenama u bubregu, a ovakav tip lezije je ujedno i najčešći uzrok akutnog oštećenja bubrega i naglog smanjenja funkcionalne glomerulske rezerve. Stanje endotelnih ćelija je odraz vaskularnog tonusa, funkcije leukocita i glatkomišićnih ćelija. Poremećen odnos vazokonstrikcije i vazodilatacije malih krvnih sudova, koji podrazumeva smanjenu produkciju vazodilatatornih materija i povišenu aktivnost supstanci sa vazokonstriktornim efektom, sa uzajamnom interakcijom endotela i leukocita, kao i aktivacijom sistema koagulacije, potencira ishemiju u spoljašnjoj meduli. Na taj način izmenjen je tubuloglomerulski „*feedback*“ i redukovana je glomerulska filtracija. Kapilari spoljašnje medule, naročito *vasa recta*, posebno su osetljivi na promene u oksigenaciji i metaboličkom statusu, kao i na okluzivna oštećenja. To znači da su tokom akutnog oštećenja bubrega dominantno oštećeni endotel i epitelne ćelija tubula, sa povećanjem permeabilnosti kapilara. U kasnijem stadijumu promena dominiraju procesi apoptoze i nekroze, najizraženiji na epitelnim ćelijama S3 segmenta proksimalnih tubula. Aktivacija alternativnog puta sinteze komplementa i njihovo taloženje jedna je od najranijih manifestacija u procesu ishemijskog oštećenja tubula. Tokom akutnog oštećenja bubrega dolazi do aktivacije velikog broja gena, od kojih su najznačajniji geni za kidney injury molekule-1 (KIM-1) i neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL-1), dominantno lokalizovani na proksimalnim i distalnim tubulima. Nađeni su u urinu kod pacijenata sa akutnim oštećenjem bubrega i trenutno se ispituje njihov potencijal kao biomarkera za ovakvu vrstu lezije. Endogeni inhibitori inflamacije, kao što su hem oksigenaza-1, resolvin, protektin D1 i lipoksin A4 su, takođe, eksprimirani na epitelnim ćelijama tubula u akutnom bubrežnom oštećenju. Zahvaljujući ovim, ali i mnogim drugim reparativnim agensima sintetisanim u distalnom nefronu, sa parakrinim efektom, ostvaruje se zaštita proksimalnih tubula. Preko „*crosstalk*“ mehanizma ćelija proksimalnih i distalnih tubula, bubrezi imaju sposobnost potpunog obnavljanja, nakon ishemijskog ili toksičnog oštećenja, za razliku od kardiomiocita ili neurona. Ukoliko se nakon akutne razvije hronična bubrežna insuficijencija, ona je posledica neadekvatne regeneracije oštećenih tubula i nastanka fibroze, a najčešće je posledica perzistentne inflamacije tubulointersticijuma. U literaturi se akutna insuficijencija bubrega, ishemijske etiologije, opisuje kao „inflamatorna bolest“, koja predstavlja „pogodno tlo“ za ispitivanje novih terapijskih agenasa (126, 127). Tokom teškog ishemijskog oštećenja bubrega dolazi do aktivacije imuno-inflamatorne kaskade, sa indukovanom produkcijom brojnih proinflamatornih citokina, TNF- α i IL-1, ne samo na lokalnom, već i na sistemskom nivou. Paraleleno sa porastom sekrecije citokina, nastaje i povećanje ekspresije intravaskularnih ćelijskih adhezivnih molekula (ICAM-1) i m-RNA, zatim selektina, aktivacije sistema komplementa i raznih hemokina, kao

i aktivacije „*toll like*“ receptora (TLRs). Kao krajnji rezultat povećano se produkuju reaktivne kiseonične vrste (ROS) i nastaje disbalans između oksidantne i antioksidantne aktivnosti, što dovodi do stanja akutnog oksidativnog stresa. Njegov nastanak je posredovan aktivacijom transkripcionog faktora „*nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell*“ (NF κ B), koji je ujedno i glavni faktor u započinjanju procesa apoptoze kardiomiocita (128).

Inicijalno nastale funkcionalne promene na srcu u AOB su dilatacija leve komore, povećanje enddiastolnog i endsistolnog dijametra, povećanje vremena relaksacije i smanjenje ejekcione frakcije. Te promene korelišu sa porastom nivoa IL-1, TNF- α , ICAM-1, mRNA u kardiomiocitima i aktivacijom procesa apoptoze u njima, nakon ishemije bubrega (Slika 2). Efektorske ćelije u patogenezi reperfuzionog oštećenja miokarda su neutrofili. Nakon adhezije i hemotakse, neutrofili oslobađaju ROS proteaze, mijeloperoksidaze i druge proteolitičke enzime, koji direktno oštećuju tkiva, preko lokalnih ili sistemskih posrednika. Veruje se i da stimulišu ekspresiju citokina, koji imaju ključnu ulogu u patogenezi srčane insuficijencije. Istraživanja na transgenom modelu su pokazala da su u patofiziologiji infarkta miokarda u toku AOB, najvažniji mehanizam apoptoze kardiomiocita i njegova infiltracija leukocitima (129). Usled strukturnih, nastaju i teške funkcionalne promene u radu srca, a ventrikularna fibrilacija, na terenu sekundarne ishemije, duže traje od one koja je izazvana drugim faktorima.

U patogenezi oštećenja srca najznačajniji faktori su:

- Anurija, sa posledičnom hipervolemijom, edemom pluća i hipertenzijom, ili hipotenzijom
- Elektrolitni disbalans sa hiperkalijemijom, hiperfosfatemijom i hipokalcemijom koji povećava rizik za smanjenje kontraktilne sposobnosti miokarda, pojavu aritmija i srčanog zastoja,
- Acidoza, koja primarno dovodi do poremećaja metaboličkih procesa u kardiomiocitima, izaziva plućnu vazokonstrikciju, povećanje „*afterloada*“ iz desne komore i ima negativan inotropni efekat,
- Akutna akumulacija uremijskih toksina, koja je važna u aktivaciji NO sintaze-modulirajući gvanidin-sukciničnu kiselinu i metil gvanidin, dovodi do daljih komplikacija, smanjenja kontraktilnosti, infarkta miokarda ili uremijskog perikardita, kao primarno inflamatorne manifestacije (Slika 2). U ovakvim uslovima, često se javlja i disfunkcija drugih organskih sistema (130).



Slika 2. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresalnog sindroma tip 3

Preuzeto iz: Ronco C, Haapio M, House AA, et al. *Cardio-Renal syndrome*.

J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-1539. (10)

2.2.4. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi kardioresalnog sindroma tip 4

Osobe sa hroničnim bolestima bubrega imaju visok kardiovaskularni rizik. Po nekim autorima, prevalencija kardiovaskularnih bolesti i mortalitet su 20 do 30 puta viši, nego u opštoj populaciji, slične starosne strukture i pola. Tradicionalni faktori rizika zajedno sa uremijom uzrokovanim, netradicionalnim faktorima rizika, imaju veliki uticaj na dalje vaskularno oštećenje, endotelnu disfunkciju i napredovanje bolesti bubrega i srca. Od netradicionalnih faktora rizika osnovnu ulogu imaju anemija, malnutricija, inflamacija, disfunkcija autonomnog nervnog sistema, oksidativni stres i sekundarni hiperparatiroidizam. Ovi faktori doprinose specifičnosti nastanka i razvoja aterosklerotske bolesti, koja ostaje vodeći razlog smrti kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću (131) (Tabela 2).

Endotelna disfunkcija je ključni patogenetski proces u razvoju akcelarantne ateroskleroze i progresiji ovog procesa doprinosi uremijska intoksikacija. Usled izmenjene centralne hemodinamike, aktivira se neurohumoralni sistem, koji posredno dovodi do hroničnog inflamatornog odgo-

vora i indukuje oksidativni stres, posebno kod onih pacijenata koji imaju funkcionalnu glomerulsku rezervu i JGF $<50\text{ml/min/1,73m}^2$ (132). Neki autori smatraju da smanjena glomerulska rezerva nije samo marker, već je i patogenetski faktor u hroničnom renokardijalnom sindromu (133).

Tabela 2. Faktori rizika za kardiovaskularna oboljenja u kardioresenalnom sindromu tip 4

Tradicionalni faktori rizika	Netradicionalni faktori rizika
pol	anemija
starost	malnutricija
gojaznost	oksidativni stres
dijabetes	endotelna disfunkcija
pušenje	lipoprotein (a)
dislipidemija	hiperhomocisteinemija
hipertenzija	hiperparatireoidizam
hipertrofija leve komore	disfunkcija autonomnog nervnog sistema
	poremećaj koagulacije
	inflamacija

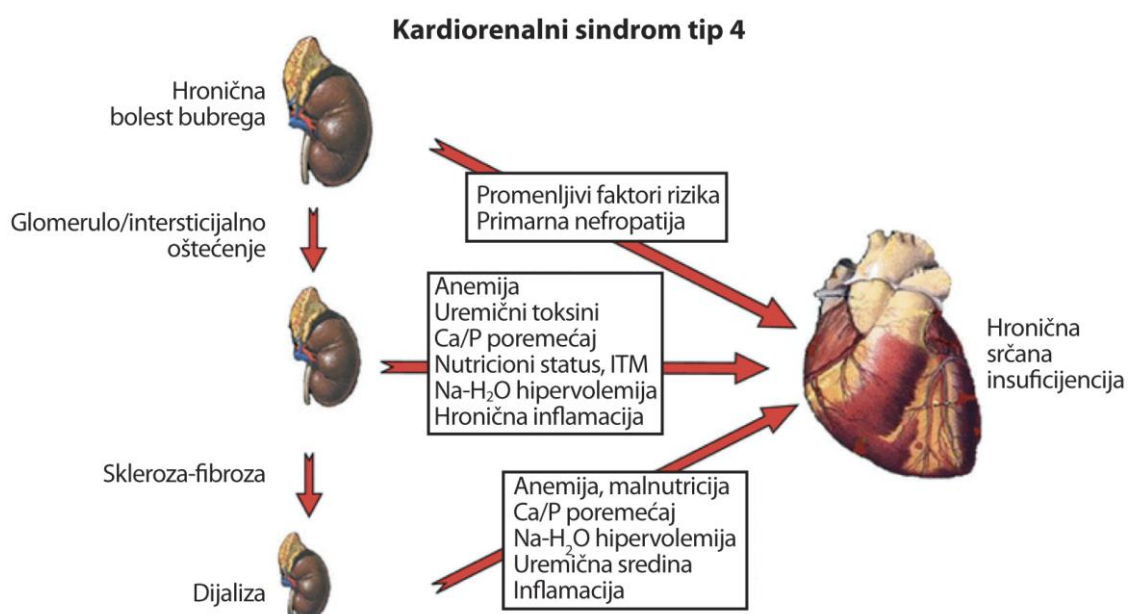
Anemija koja se javlja u hroničnoj fazi bubrežne bolesti ja multifaktorske prirode i u vezi je sa apsolutnim nedostatkom eritropoetin faktora, poremećenim metabolizmom gvožđa, povećanom sklonošću ka krvarenjima, hipoplazijom kostne srži zbog uremijske intoksikacije i supresivnog delovanja parathormona, skraćenim životnim vekom i mehaničkim oštećenjima eritrocita u toku dijaliznog postupka (134).

Malnutricija je česta kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti i javlja se od 23 do 76% pacijenata na hemodijalizi i kod oko 18–50% kod onih koje se leče metodom peritoneumske dijalize i jedan je od faktora za porast kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta ove populacije. Razlozi za njen nastanak su smanjen unos hrane, funkcionalne i strukturne promene na gastrointestinalnom traktu, poremećen metabolizam osnovnih hranljivih materija i potencirani katabolički procesi (135).

U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, od velikog je značaja poremećaj homeostaze koštanog tkiva, retencija fosfora, poremećaj metabolizma vitamina D3 i sekundarni hiperparatireoidizam, koji ima ulogu nezavisnog faktora rizika za kardiovaskularne događaje. Kao posledica ovakvih promena, nastaju osifikacije i kalcifikacije na krvnim sudovima i srčanim valvulama (136). Čelije glatkih mišića se transformišu i dobijaju karakteristike osteoblasta i sintetišu

produkte koji liče na kost (Slika 3). Nedostatak Ca^{2+} regulatornih proteina odgovoran je nastanku ekstra koštanih kalcifikacija. Izmenjena komplijansa krvnih sudova je važan faktor u kompleksnim patogenetskim mehanizmima progresije arterijske hipertenzije u hroničnoj bubrežnoj slabosti.

Tokom progresije bubrežne slabosti ka terminalnoj fazi bolesti, akumuliraju se mnogobrojni toksini poput β_2 mikroglobulina, gvanidina, fenola, indola, alifatičnih amina, poliola, nukleozida, dikarboksiličnih kiselina, leptina, inhibitora eritropoeze i proinflammatoryh citokina. Ovakva endogena intoksikacija deluje prooksidativno, podstiče procese inflamacije, dovodi do endotelne disfunkcije i ubrzane ateroskleroze, te na taj način utiče na porast kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji (137, 138, 139) (Slika 3).



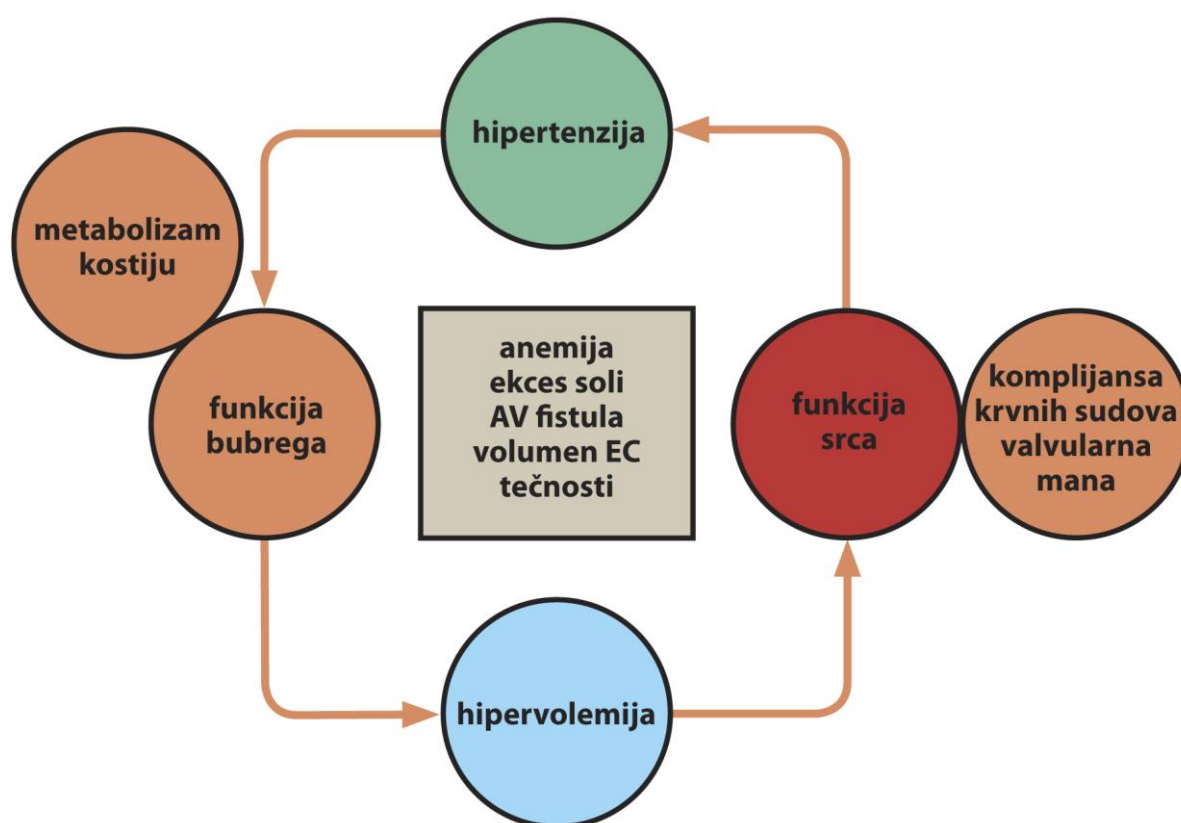
Slika 3. Osnovni patogenetski mehanizmi kardiorenalnog sindroma tip 4

Preuzeto iz: Ronco C, Haapio M, Anavekar NS, House AA, Bellomo R. *Cardioresenal Syndrome Encyclopedia of Intensive Care Medicine* 2012, pp 495-504. (140)

U patogenezi srčane insuficijencije u hroničnoj bubrežnoj bolesti najznačajniju ulogu imaju hipertenzija i hipervolemija i njihov uticaj je srazmeran stepenu smanjenja funkcije bubrega. Hipertrofiji leve komore sa produženim QT intervalom doprinose povećan unos soli, porast volumena ekstracelularne tečnosti, arteriovenska fistula i anemija (Šema 2). U ovako povećanim zahtevima, funkcija kardiomiocita zavisi direktno od njihovog snabdevanja kiseonikom. Pad mitohondrijalno-oksidativnog metabolizma u kardiomiocitima smanjuje produkciju mitohondrijalnog ATP-a i dovodi do intracelularne akumulacije lipida. Ove promene su u osnovi mitohondrijalnog oksidativnog stresa, što utiče na remodelovanje srca i izmenjenu kontraktilnost. U

daljoj progresiji promena javljaju se apoptoza i fibroza, ove molekularne i celularne promene dobijaju kliničku manifestaciju u vidu sistolne insuficijencije i dilatacije srca.

Kod pacijenata u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, a posebno kod onih koji su na hemodijalizi, postoji visok rizik za pojavu poremećaja srčanog ritma. Njihova se učestalost povećava sa produženjem interdijaliznog intervala i zavise od elektrolitnog disbalansa i oscilacija u krvnom pritisku, koje su uzrokovane samom procedurom dijalize. Gubitak autonomne regulacije sa porastom simpatičke i inhibicijom vagusne aktivnosti u kontroli srčane frekvence, a srazmerno hipertrofiji leve komore, su među glavnim faktorima ovog poremećaja (141) (Šema 2).



Šema 2. Šematski prikaz faktora koji utiču na razvoj srčane insuficijencije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću

Procena rizika za komplikacije u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji uzima u obzir osnovnu bubrežnu bolest, funkcionalnu glomerulsku rezervu, prisustvo albuminurije i drugih faktora rizika i komorbiditete. Progresija bubrežne bolesti znači smanjenje funkcionalne glomerulske rezerve, odnosno JGF za 25% ili više od bazalne vrednosti. Rapidno opadanje funkcionalne glomerulske rezerve znači permanentno smanjenje procenjene JGF za više od 5ml/min/1,73m²/godišnje. Pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega su na visokom riziku od

rapidnog opadanja glomerulske funkcije (142, 143). Albuminurija, čak i manja od 30 mg/g, u uznapređenoj bubrežnoj slabosti je faktor visokog rizika, a albuminurija između 30 i 300 mg/g je faktor veoma visokog rizika, dok u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti i albuminurija manja od 30 mg/g, ima značaj veoma visokog rizika (Tabela 3). Kod pacijenata na dijalizi, pored navedenih faktora rizika, važnu ulogu igra hemodinamski stres, interakcija krvi sa membranom i kateterom, kontaminacija dijalizata i infekcija katetera. Svi ovi faktori imaju kumulativni efekat, a rezultat svih ovih promena je maladaptivna hipertrofija, što utiče na finalnu prognozu.

Tabela 3. Prediktori progresije hronične bolesti bubrega u kardioresrenalnom sindromu tip 4

JGF ml/min/1,73m ²	Albuminurija <30mg/g	Albuminurija 30-300mg/g	Albuminurija >300mg/g	Faktori koji doprinose razvoju kardioresrenalnog sindroma tip 4
>90	Nizak rizik	Srednje visok rizik	Visok rizik	komorbiditeti: (šećerna bolest, hipertenzija, gojaznost, dislipidemija)
60-89	Nizak rizik	Srednje visok rizik	Visok rizik	genotip, hronična inflamacija
45-59	Srednje visok rizik	Visok rizik	Veoma visok rizik	anemija malnutricija
30-44	Visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	uremijski toksini fosfokalcemični poremećaji
15-29	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	neurohumoralna aktivacija oksidativni stres endotelna disfunkcija
<15	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	inflamacija hemodinamski stres interakcija krvi sa membranom i kateterom kontaminacija dijalizata, infekcija katetera, endotoksini

Preuzeto iz: *K/DIGO Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013; 3 Suppl 1: 5-14. (144)*

2.2.5. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi sekundarnog tipa kardioresalnog sindroma

Sekundarni kardioresalni sindrom nastaje kao posledica akutne ili hronične sistemske bolesti, koja dovodi do istovremenog oštećenja srca i bubrega i samim tim on može biti akutni ili hronični. Sepsa je najčešći uzrok za nastanak akutne forme ovog sindroma, a ređe su to neki lekovi, toksini ili kontrastna sredstva. Hronični oblik KRS 5 nastaje kod pacijenata sa šećernom bolešću, a moguć je i kod hroničnih bolesti jetre, amiloidoze, multiplog mijeloma. Sistemski lupus može da se prezentuje i kao akutni i kao hronični kardioresalni sindrom tip 5.

Po vremenu koje protekne do postavljanja dijagnoze, kardioresalni sindrom tip pet može da bude hiperakutni, sa promenama na srcu i bubregu unutar 72 časa i akutni, gde je vremenski interval duži i kreće se od 3 do 7 dana. Oba oblika karakteristična su za sepsu i septički šok. U subakutnom obliku promene nastaju unutar 30 dana, a u hroničnom, mogu da se jave i posle tog perioda.

2.2.5.1. Akutni kardioresalni sindrom tip 5 u sepsi

Sepsa je fulminatni proces koji se karakteriše sistemskom inflamacijom i endogenom intoksikacijom, sa neadekvatnim odgovorom imunološkog sistema i poremećenim mehanizmima fiziološkog adaptivnog odgovora. Izazivaju je biološki faktori i to bakterijski agensi, zatim virusi, ređe gljivice i paraziti, koji primarno remete funkciju organa i organskih sistema.

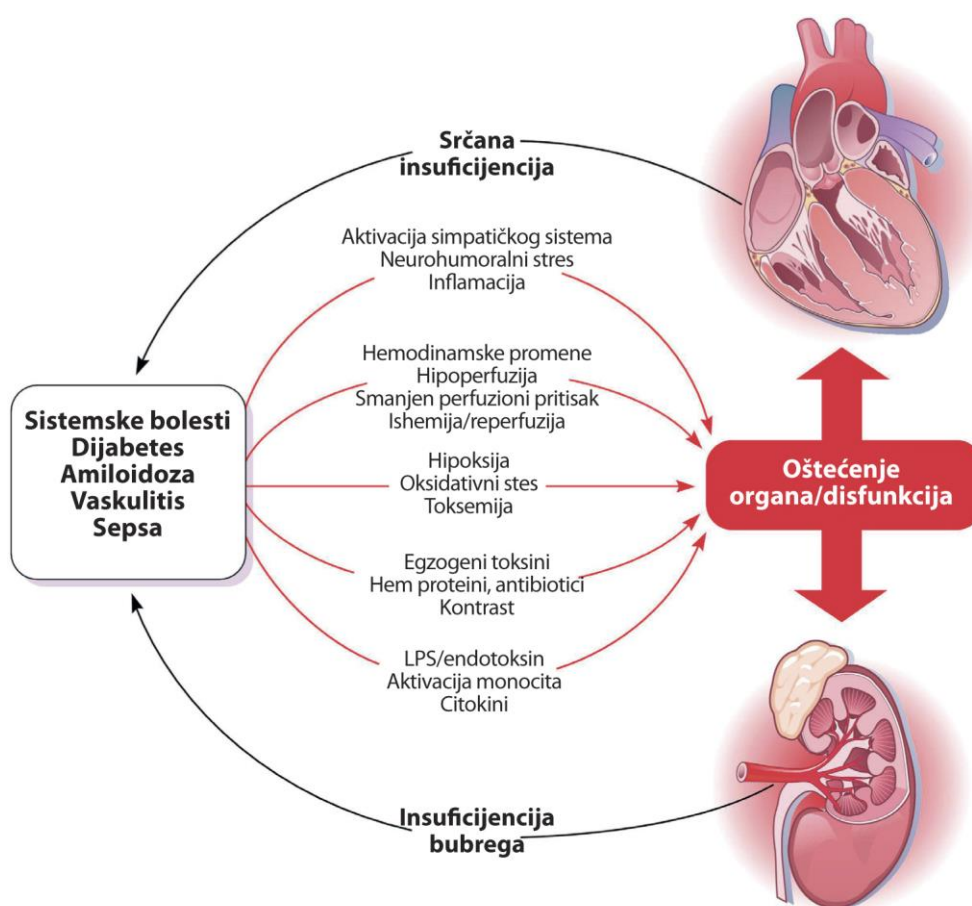
Pod uticajem bioloških faktora, dolazi do direktnog oštećenja endotela i nastaje generalizovani inflamatorni odgovor, raste prokoagulantna aktivnost i stimulacija fibrinolitičkog sistema.

Smatra se da je akutno oštećenje bubrega (AOB) prisutno kod 51% pacijenata sa septičnim šokom i pozitivnom hemokulturom, a rezultat je poremećene hemodinamike u bubregu, sa posledičnom ishemijom i oslobađanja medijatora inflamacije. Kao posledica promena u intrarenalnoj hemodinamici, redistribucije krvi ka korteksu i razvoja hipoksije medule, nastaje akutna tubulska nekroza i redukuje se glomerulska filtracija (144, 145). Prema drugim autorima, postoji niz događaja u nastanku AOB u sepsi, od ishemije i vazokonstrikcije, do hiperemije i vazodilatacije i od akutne tubulske nekroze do akutne tubulske apoptoze (146).

Istovremeno sa oštećenjem bubrega nastaje i kardiovaskularna disfunkcija usled oslobađanja brojnih medijatora inflamacije koji direktno izazivaju ultrastrukturne i mikrovaskularne promene na srcu. Medijatori inflamacije koji imaju ulogu u patogenezi srčane disfunkcije su

IL-1, TNF- α , prostanoidi, tromboksan A₂, prostaciklini i inducibilna NO sintaza (147). Kod pacijenata u sepsi sa adekvatno korigovanim volumenom, opisana je disfunkcija miokarda, smanjena ejekciona frakcija i povišen enddiastolni pritisak (148, 149). Rezultati ehokardiografskih studija pokazale su da je sistolno dijastolna funkcija leve komore izmenjena (150).

U patogenezi KRS 5 u sepsi, postoje „dva scenarija“. U prvom, teška oštećenja srca dovode do funkcionalne depresije miokarda, sa stanjem neadekvatnog minutnog volumena i smanjenom perfuzijom bubrega. U drugom, oslobođeni egzo i endotoksini uslovljavaju direktno oštećenje bubrega, koje indukuje akutnu slabost srca, odnosno miokardnu disfunkciju sa posledičnim padom u renalnom protoku (Slika 4). Kada dođe do kliničke manifestacije kardioresrenalnih promena, teško je razlikovati šta su efekti sepse, a šta je posledica interorgan-skog „crosstalk“-a.



Slika 4. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi u kardioresrenalnom sindromu tip 5

Preuzeto iz: Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio-Renal syndrome.

J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-1539. (10)

Na početku dominiraju promene u mikrocirkulatornoj mreži, dok je sistemska hemodinamika očuvana, a kasnije se razvija periferna vazodilatacija sa porastom vaskularne permeabilnosti. Ove promene dovode do aktiviranja kompenzatornog hormonalnog odgovora, koji uključuje hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu, simpatičku i RAAS stimulaciju. Težina, odnosno izraženost disfunkcije simpatičkog nervnog sistema, koreliše sa stopom morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata. Smatra se da disocijacija između sistemske cirkulacije i mikrocirkulacije u različitim organima, u kojima učestvuju navedeni sistemi, je ključni faktor u razvoju i prognozi septičnog stanja.

Septična kardiomiopatija je jedan je od glavnih prediktora morbiditeta i mortaliteta, a javlja se u skoro 50% svih slučajeva sepse. Klinički se manifestuje kao dilatacija leve i desne komore, sa padom ejekcione frakcije. Smatra se da su glavni etiološki faktori u nastanku ovih oštećenja miokardijalni depresanti, uključujući proinflamatorne citokine i činioce sistema komplemenata. Eksperimentalna istraživanja su pokazala da protok krvi kroz miokard i energetski metabolizam u kardiomiocitima ne igraju značajnu ulogu u nastanku septične kardiomiopatije (151).

Akutno oštećenje bubrega i promena renalne hemodinamike dovode do porasta ukupnog vaskularnog otpora u bubregu, sa smanjenom perfuzijom i glomerulskom filtracijom, što za posledicu ima nastanak oligurije ili anurije. Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da pored ovog modela, postoji i drugi u kome su primarna oštećenja bubrega vezana za direktne efekte proinflamatornih citokina i produkata oksidativnog stresa na parenhim bubrega. Septično oštećenje bubrega, se kao i u modelu oštećenja miokarda, primarno odvija na celularnom i molekularnom nivou.

2.2.5.2. Hronični kardioresnalni sindrom tip 5 u šećernoj bolesti

Osobe sa šećernom bolešću imaju za 50% veći rizik za kardiovaskularni mortalitet od onih koji nemaju šećernu bolest. Jedna od hroničnih komplikacija ove bolesti je i dijabetesna nefropatija sa incidencijom od 44%, od čega će trećina pacijanata razviti terminalnu fazu bubrežne slabosti. Perzistiranje albuminurije i proteinurije, kod ovih bolesnika, je rizik za progresiju procesa ateroskleroze, koronarne bolesti i drugih vaskularnih oštećenja. Proteinurija je snažan i nezavistan prediktor progresije bubrežne bolesti do terminalne faze i prevremenog mortaliteta.

Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije nastaju kao posledica endotelne disfunkcije, podstaknute metaboličkim faktorima kao što su oksidativni stres, stimulisana

prokoagulatna aktivnost, glikacija i inflamacija (152). Opservacione studije su pokazale da je rizik za razvoj infarkta miokarda 2-4 puta veći ako su prisutne mikrovaskularne komplikacije kod bolesnika sa šećernom bolešću (153).

Neke studije kao što su HOPE „Heart Outcomes Prevention Evaluation Study“, CHS „The Cardiovascular Health Study“, HOT „The Hypertension Optimal Treatment“, „The Framingham and Framingham Offspring studies and ARIC „the Atherosclerosis Risk in Communities“ dokazale su da su visok sistolni pritisak i ukupni holesterol i hiperglikemija u vezi sa smanjenom JGF (154, 155, 156, 157, 158). Sa druge strane, hipertrofija leve komore, koronarna bolest i srčana insuficijencija se često sreću kod osoba sa smanjenom funkcijom bubrega usled postojanja šećerne bolesti (159).

Oštećenja bubrega i nastanak dijabetesne nefropatije objašnjava se aktiviranim metaboličkim putevima u kojima se indukuje oslobađanje citokina i faktora rasta. Dokazano je da je aktivacija transformišućeg faktora rasta beta (TGF- β) etiološki činilac akumulacije mezangijalnog ekstracelularnog matriksa i hipertrofije bubrega. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) direktno je odgovoran za postojanje albuminurije kod obolelih od šećerne bolesti. Endotelna disfunkcija nastala usled toksičnog efekta glukoze i povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina, predisponira nastanak aterosklerotskog plaka aktivacijom apoptoze ćelija endotela i poremećajem mehanizma vazodilatacije. U hroničnom toku dolazi do paradoksalne koronarne vazokonstrikcije, vazokonstrikcije perifernih krvnih sudova i precipitiranja ishemije tkiva (160).

2.3. Biomarkeri u dijagnostici kardioresrenalnog sindroma

Biomarkeri su cirkulišući proteini i metaboliti, koji se oslobađaju u telesne tečnosti iz oštećenog organa ili tkiva, detektuju se specifičnim imuno-esejima i imaju ulogu u dijagnozi, evaluaciji i praćenju pacijenata. Rana detekcija nastanka funkcionalnih i strukturnih oštećenja organa, pa i kardioresrenalnih promena, visoko senzitivnim i specifičnim markerima, omogućila bi ne samo njihovo otkrivanje, već i prevenciju i adekvatno lečenje.

Osobine koje idealan biomarker treba da poseduje su primenljivost u ranoj fazi bolesti i mogućnost određivanja vremena inicijalnog događaja. Poželjno je da može da se kvantifikuje i meri težinu bolesti i da bude od pomoći u stratifikaciji i gradaciji rizika, odnosno da igra ulogu prognostičkog prediktora ishoda bolesti. Trebalo bi da nije skup, da je specifičan i visoko senzitivan i da pomaže ranoj identifikaciji i klasifikaciji određenih tipova kardioresrenalnog sindroma. Biomarker ili biomarkeri sa takvim karakteristikama bili bi od neprocenjive koristi

za praćenje efekata lečenja pacijenata sa udruženim bolestima srca i bubrega. Dobar marker bi trebalo da se kombinuje sa „imidžing“ dijagnostikom u cilju praćenja i lečenja kardiorenalnih sindroma.

Savremena dijagnostika bolesti kardiovaskularnog sistema i bubrega uključuje veliki broj markera, ali je još uvek otvoreno pitanje koji bi se od njih mogli upotrebiti u proceni udruženih oštećenja srca i bubrega.

Za kardiovaskularni sistem, kao specifični markeri izdvajaju se natriuretski peptidi i troponini. U proceni stanja bubrega, najveći značaj imaju markeri funkcionalnih oštećenja (kreatinin i Cystatin C), a od markera strukturnih oštećenja KIM-1, NGAL, L-FABP. Danas postoji i veliki broj markera koji procenjuju intezitet proinflammatoryh i oksidativnih procesa u kardiorenalnom sindromu, a čije bi određivanje imalo veliki dijagnostički i prognostički značaj.

2.3.1. Biomarkeri u bolestima srca

Za procenu strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca kao specifični markeri izdvajaju se natriuretski peptidi i troponini.

2.3.1.1. Natriuretski peptidi

Do sada je najbolje proučen B natriuretski peptid (BNP) i njegov prekursor N terminalni pro-BNP (NT pro-BNP). Njegova osnovna fiziološka uloga je direktna vazodilatacija i stimulacija procesa natrijumureze.

Povišene vrednosti BNP-a sreću se u svim stanjima sa potenciranim mehaničkim stresom miokarda (hipertenzija, subklinička ishemija, hipertrofija srca i fibroza miokarda i srčana insuficijencija). Određivanje koncentracije BNP-a i njegovog prekursora imaju najveći značaj u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije i oni su nezavisni prediktori mortaliteta ovih pacijenata. U hroničnoj srčanoj insuficijenciji postoji rezistencija na oslobođeni BNP, ali i deficit aktivne forme BNP-a. Da bi ostvario fiziološku ulogu, BNP se vezuje za specifične receptore i dovodi do stvaranja cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), koji se razgrađuje preko fosfodiesteraze (PDE). Dokazano je da postoji povišen nivo pro-BNP-a, biološki neaktivnog prekursora BNP-a, u plazmi kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom.

BNP je povišen i kod pacijenata kod kojih se razvija akutno oštećenje bubrega (AOB) zbog akutne insuficijencije srca, jer enddiastolno istezanje kardiomiocita dovodi do njegove produkcije.

Povišene vrednosti BNP-a najčešće se nalaze kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i smanjenom glomerulskom filtracijom. Porast njegove koncentracije u plazmi može biti povezan sa ubrzanom progresijom hronične bubrežne insuficijencije i pojavom terminalnog stadijuma bolesti. Iz tih razloga tumačenje vrednosti BNP-a i NT-proBNP u stanjima sa smanjenom funkcijom bubrega nije adekvatno. Kod pacijenata sa funkcionalnom glomerulskom rezervom manjom od 60ml/min/1,73m² nivo BNP-a je dva ili tri puta viši od onog nađenog kod pacijenata sa funkcionalnom glomerulskom rezervom većom od 60ml/min/1,73m², jer se ovi markeri ekskretuju preko bubrega (161).

BNP je kod umereno smanjene bubrežne funkcije specifičniji marker od NT pro-BNP u detekciji srčane disfunkcije, što je potvrđeno u BNP „*The Breathing Not Properly Trial*“ kao i u PRIDE studijama „*Investigation of Dyspnea in The Emergency Department*“. Ovaj biomarker je takođe prediktor mortaliteta svih uzroka kod asimptomatskih pacijenata, u predijaliznom periodu i na dijalizi (162, 163)

2.3.1.2. Troponini

U današnjim kliničkim okvirima najsenzitivniji markeri nekroze miokarda su troponin T (cTnT) i visoko senzitivni troponin I (cTnI). Moguće je da se visoke vrednosti troponina nađu i kod pacijenata sa akutnom i hroničnom srčanom insuficijencijom, što se povezuje sa endotelnom disfunkcijom, anemijskim sindromom i povećanim potrebama srčanog mišića za kiseonikom. Nesumljivo da i procesi apoptoze, inflamacije direktne neurohormonske intoksikacije doprinose porastu serumskih koncentracija troponina. Pogotovu je otežano tumačenje rezultata kod asiptomatskih pacijenata, posebno kod onih koji su stariji od 75 godina, sa sumnjom na akutni koronarni sindrom (164).

Kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina, kod kojih postoji subklinička ishemija miokarda, remodelovanje miokarda, uremijski perikarditis ili miokarditis, dolazi do porasta serumskih vrednosti troponina. Zato su senzitivnost i specifičnost troponina za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma (AKS) kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (HBB) dovedeni u pitanje. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da je povišen nivo troponina u pozitivnoj korelaciji sa mortalitetom pacijenata u preterminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i pacijenata na hemodijalizi. Strukturne promene na srčanom mišiću u uremiji potenciraju oslobađanje troponina iz kardiomiocita bez dijagnostikovane koronarne bolesti (165). Smatra se da je porast toponina u vezi i sa smanjenom eliminacijom malih fragmenata TnI preko bubrega zbog pada glomerulske filtracije, a postoji i nestabilnost same molekule troponina,

veće pozitivno naelektrisanje i smanjenje slobodne frakcije u citosolu. Uprkos svemu navedenom kliničko-epidemiološke studije navode da oko 73% pacijenata na hroničnom programu hemodijalize ima cTnT u referentnim granicama (166).

2.3.1.3. Markeri inflamacije

2.3.1.3.1. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je protein plazme iz familije pentraksina i prvi je otkriveni reaktant akutne faze zapaljenja. Sintetiše se i sekretuje iz jetre i visoko je senzitivnan biomarker za sistemske upale, infekcije i oštećenja tkiva. Medijator je vaskularnog oštećenja i direktno inhibira endotelne progenitorske ćelije, odnosno procese njihove diferencijacije, preživljavanja i funkcije. Ove ćelije predstavljaju ključne komponente angiogeneze i vaskularnog odgovora na ishemiju, a CRP dovodi do blokade ovih procesa i stimulacije apoptoze. Dokazano je da u osnovi ateroskleroze stoji hronična inflamacija i da CRP direktno promovise stvaranje aterosklerotske lezije. Smanjuje transkripciju endotelne NO sintaze (e-NOS) i „destabilise“ njihovu mRNK, te dovodi do smanjene produkcije NO. Istovremeno utiče na povećano oslobađanje endotelina (ET-1) i proinflamatornih citokina. Osim u formiranju plaka, CRP igra ulogu u njegovom daljem održavanju, dovodeći do ekspresije receptora za angiotenzin II na glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova.

Visoka koncentracija CRP-a u plazmi je nezavistan faktor rizika za razvoj koronarne bolesti kod zdravih osoba, kao i rekurentnih događaja kod osoba sa ranije dokazanom ishemijskom bolešću srca (167, 168). Framinghamska studija je takođe pokazala da je CRP važan prediktor kardiovaskularnog rizika (169). Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koncentracija CRP-a raste od pojave prvih simptoma, kod nekih je povišena duže od 3 meseca od akutnog događaja, a kod drugih, vrednosti polako opadaju već u toku perioda hospitalizacije (170, 171). Dokazano da visoke doze statina kod ishemijske bolesti srca dovode do značajnog smanjenja nivoa CRP-a (172). Rotterdamska studija pokazala je da je nivo CRP-a kod starih, prediktor incidencije infarkta miokarda, ali se po značajnosti ne izdvaja u odnosu na tradicionalne faktore kardiovaskularnog rizika (173).

Nivoi serumskog CRP-a korelišu sa postojanjem i težinom koronarne, cerebralne i periferne ateroskleroze, kako kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega, tako i kod osoba u različitim stadijumima bubrežne insuficijencije i na dijalizi. Smatra se da faktori koji su vezani za uremiju i povećani oksidativni stres, imaju veći uticaj na porast nivoa CRP-a u poređe-

nju sa samim postupkom dijalize. Oko 30% bolesnika u predijaliznom periodu i 50% bolesnika na dijalizi imaju povišene vrednosti CRP-a (174).

2.4. Gen regulatorni proteini

Najvažniji predstavnici gen regulatornih proteina su proinflamatorni citokini ili hemokini. Hemoatraktanski citokini ili hemokini imaju ulogu u kontroli i regulaciji invazije leukocita u inflamatorno tkivo, kao i u aktivaciji neutrofila, T limfocita i monocita i njihovom vezivanju za endotel.

Citokini su važni u patogenezi različitih bolesti srca i u nastanku i evoluciji procesa aterogeneze, a imaju veliki značaj u nastanku i progresiji kardiogenog šoka (175).

Proinflamatorni citokini i hemokini u srčanoj insuficijenciji mogu da doprinesu oštećenju kardiomiocita, a u bubrežnoj disfunkciji važni su u nastanku i progresiji akutnih i hroničnih oštećenja glomerulskih i tubulskih struktura.

Do sada su najbolje proučeni faktor tumorske nekroze α (TNF- α) i interleukini 1, 6 i 8 (IL-1, IL-6, IL-8).

2.4.1. Interleukin-8

Interleukin 8 (IL-8) sintetišu i sekretuju makrofagi, fibroblasti i endotelne ćelije, a ima ulogu kao hemoatraktant neutrofila i T limfocita, agonist je monocita i prisutan je u aterosklerotskom plaku, bogatom makrofagima (176, 177). Uloga ovog hemokina u patogenezi inflamacije i ateroskleroze je veoma važna, a njegovo određivanje je od značaja u kvantifikovanju veličine i stabilnosti aterosklerotskog plaka. Pošto IL-8 ima važnu ulogu u interakciji aktiviranih proinflamatornih citokina i kaskadne reakcije koagulacije, koristan je marker ovih procesa ne samo u akutnom infarktu miokarda, već i u stabilnoj koronarnoj bolesti (178, 179).

Postoje podaci da je povišen nivo IL-8 je medijator akutnog ishemijskog oštećenja bubrega. Danas se smatra da on ima i indirektnu ulogu u procesima fibrogeneze bubrega. Kliničke studije kod dijaliznih pacijenata pokazale su da interleukin 8 igra ulogu prediktora za kardiovaskularnih događaja (180, 181).

Važna je i njegova uloga u nastanku i progresiji anemijskog sindroma u bolestima srca i bubrega. On stoji u inverznom odnosu sa vrednostima hemoglobina, jer inhibira produkciju eritropoetina u bubregu i proliferaciju progenitorskih ćelija crvene loze, a smanjuje i odgovor kostne srži na stimulaciju eritropoetinom (182).

2.4.2. Inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1)

Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) pripada familiji inhibitora serinskih proteaza, prvi put je izolovan 1984. godine, iz kulture endotelnih ćelija i u „*in vivo*“ uslovima, primarni je regulator aktivnosti plazminogena. PAI-1 je sintetisan kao jednolančani glikopeptid, i u latentnom obliku deponovan je u trombocitima, iz kojih se oslobađa nakon njihove aktivacije. Sponatno se konvertuje u stabilan molekul, osim ukoliko ne reaguje sa proteinima iz plazme. Ova konverzija se dešava izmenom regiona za vezivanje aktivnog plazminogen inhibitora (tPA) i urokinaza plazminogen inhibitora (uPA) (183). PAI-1 je specifični i brzi bloktor ovih inhibitora, jer inaktiviše tkivnu serinsku proteazu i urokinazu.

Klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da sinteza PAI-1 raste pri aktivaciji ili oštećenju endotelnih ćelija. Kao potentni inhibitor fibrinolize, učestvuje u patogenezi oštećenja endotela, procesima ubrzane ateroskleroze i tromboembolije.

Dobro su poznati faktori koji indukuju ekspresiju PAI-1 u „*in vitro*“ uslovima i klinička stanja koja dovode do porasta njegove sinteze „*in vivo*“. U prvu grupu faktora spadaju fibrin, trombin, interleukin-1, angiotenzin II, trombocitni faktor rasta, fibroblastni faktor rasta, TNF- α i TGF- β . U drugu grupu faktora spadaju ateroskleroza, antifosfolipidni sindrom, koronarna bolest, gojaznost, fibroza pluća sistemski lupus, insulinska rezistencija, stanja sepse i metastaze malignih tumora.

Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da je PAI-1, pored tromboze, snažan promotor fibroze, jer direktno utiče na aktivaciju fibroblasta (184). U svim bolestima kardiovaskularnog sistema u kojima dominiraju procesi fibroze i tromboze dolazi do porasta PAI-1 u cirkulaciji. U nastanku i razvoju ateroskleroze, igra ulogu ne samo u stvaranju intraluminalnih tromba, već i u neointimalnoj proliferaciji.

PAI-1 nije normalno prisutan u bubrežnom tkivu, ali se njegova koncentracija značajno povećava njegova u akutnim i hroničnim bolestima bubrega, zahvaljujući sintezi od strane intrarenalno lokalizovanih inflamatornih ćelija.

Aktivna forma PAI-1 se sintetiše kao protein akutne faze, pod uticajem proinflamatornih citokina, te istovremeno može biti marker i inflamacije i protrombotičke aktivnosti. Endotoksini u septičnim stanjima mogu da indukuju sintezu PAI-1, te ima ulogu prognostičkog markera u sepsi izazvanoj G- bakterijama.

Osim u akutnoj fazi, povišen je i u stanjima hronične inflamacije, koja su udružena sa bolestima bubrega. Time se delimično objašnjava razvoj ubrzane ateroskleroze u ovoj populaciji pacijenata. Bolesti bubrega u kojima se povećava intrarenalna ekspersija PAI-1 su: dija-

betesna nefropatija, fokalno segmentna glomeruloskleroza (FSGS), membranozna nefropatija, hronična nefropatija alografta, trombotična mikroangiopatija, arteriolonefroskleroza, „krescent“ glomerulonefritisi fokalno nekrotizirajući glomerulonefritis. Nivo PAI-1 je u korelaciji sa težinom bolesti, a u hroničnim bolestima bubrega akumulira se u intersticijumu.

2.5. Određivanje parametara oksidativnog stresa

Oksidativni stres nastaje kao rezultat poremećaja ravnoteže između oksidantne i antioksidantne aktivnosti organizma. Manifestuje se disbalansom između produkcije oksidanasa i antioksidanasa, što ima ulogu u potencijalnom oštećenju ćelije. Od oksidanasa poseban značaj imaju reaktivni kiseonični radikali, ROS (Reactive Oxygen Species), jer oštećuju mitohondrijalne molekule i proteinske, lipidne i karbonske strukture, kao i DNK lance. Mitohondrije su i potencijalni izvor ROS, a od enzimskih struktura u nastanku oksidativnog stresa posebnu ulogu igraju NADPH oksidaza i ksantin oksidaza.

U ranoj fazi sistolne insuficijencije dolazi do značajnih poremećaja hemodinamike: povećava se pritisak u pretkomorama, a istovremeno smanjuje minutni volumen srca. U pitanju su kompenzatorni mehanizmi, čija je svrha održavanje perfuzije vitalnih organa. Smanjenje minutnog volumena srca je glavni razlog za aktiviranje kompleksnih neurohumoralnih sistema, što se manifestuje pojačanom sekrecijom RAAS, povećanim oslobađanjem vazopresina i endotelina i stimulacijom noradrenergičke aktivnosti. Finalni efekat ovakvih promena u hroničnoj srčanoj slabosti su izražena vazokonstrikcija, povećanje perifernog otpora, prekomerno zadržavanje soli i vode i porast proksidativne aktivnosti (185). Na eksperimentalnom modelu akutnog infarkta miokarda je dokazano da stvoreni slobodni radikali, na subcelularnom nivou, dovode do funkcionalnih i strukturnih promena kardiomiocita. U kasnijim fazama srčane insuficijencije, ove kiseonične vrste aktiviraju procese apoptoze i fibroze miokarda (186).

2.5.1. Produkti oksidativne modifikacije proteina (AOPP)

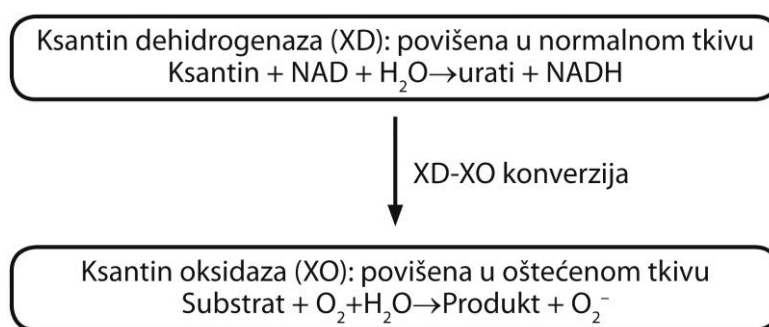
Stvaranje AOPP započinje aktivacijom oksidativne aktivnosti na nivou neutrofila i monocita. Stimulacijom ovih celularnih struktura izaziva se tkv. monocitni respiratorni prasak, sa sekrecijom brojnih proinflamatornih medijatora, a njihovo merenje je istovremeno i marker aktivacije monocita (187).

Povišene koncentracije produkata oksidativne modifikacije proteina (Advanced Oxidation Protein Product) mogu se naći čak i u početnim stadijumima bubrežne slabosti, rastu sa

progresijom bolesti, a „obavezan“ su nalaz kod pacijenata na dijalizi. Nivo AOPP-a raste uporedo sa smanjenjem jačine glomerulske filtracije, i ima značajnu ulogu u patogenezi hronične inflamacije i progresivne fibroze bubrega, dovodeći na taj način do ubrzanog prvog funkcionalnog, a zatim i strukturnog propadanja bubrega (188, 189). Zahvaljujući svojim biohemijskim karakteristikama, AOPP se slobodno može nazvati uremijskim toksinom (190) i kao takav značajan je faktor rizika za koronarnu aterosklerozu (191) i neželjene koronarne događaje (192). Iz tog razloga, određivanje AOPP je značajno i u praćenju pojave i progresije kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa bolestima bubrega.

2.5.2. Ksantin oksidoreduktaza (XOD)

Ksantin oksidoreduktaza (XOD) je enzim veličine oko 150 kDa, u obliku je homodimera, kao metalnu komponentu sadrži molibden i učestvuje u terminalnoj fazi metabolizma purina. Postoji u dve izoforme: kao ksantin oksidaza (XO) i ksantin dehidrogenaza (XD) (193). XO katalizuje ksantin i hipoksantin do mokraćne kiseline i tako učestvuje u adaptivnom odgovoru i homeostazi ćelije i organizma kao celine, a kompleks (ksantin oksidaza/dehidrogenaza-XO/XOD) igra važnu ulogu u procesima oksidativnog stresa, naročito u stanjima kao što su starenje, ishemija i ateroskleroza (Šema 3).



Šema 3. Uloga ksantin oksidoreduktaze u regulaciji ćelijskog redoks potencijala

Depoi XOD i njene izoforme uskladišteni su u ćelijama endotela, tako da svi faktori koja dovode do lezije krvnih sudova, istovremeno povećavaju otpuštanje XOD u cirkulaciju i njenu aktivaciju. Tokom oštećenja organa koji su podložni ishemiji, a naročito srca i bubrega, nivo aktivnosti XO raste i direktno je proporcionalan dužini trajanja ishemije i stepenu endotelne disfunkcije. Endotelna ksantin oksidoreduktaza je „triger“ mikrovaskularne inflamacije, a mnoge studije su dokazale da ima značajnu ulogu u nastanku i razvoju kardiovaskularnih bolesti (194, 195).

Hipoksija dovodi do akumulacije hipoksantina i ksantina, kao prekursora mokraćne kiseline i aktivacije i konverzije XD u XO. Porast oksidativne aktivnosti, endotelna disfunkcija, manifestovana kao smanjeno stvaranje NO, remeti dijastolnu funkciju miokarda i povezana je sa histološkim promenama u miokardu, koje su posledica akumulacije kolagena. Povišena aktivacija XO i XOD i porast urata pogoršava kontraktilnost i funkciju srca zbog smanjene akumulacije intracelularnog Ca^{++} , nakon infarkta miokarda (196).

Hiperuratemija je čest metabolički poremećaj, sreće se kod 2–18% populacije i zavisi od uzrasta, pola i prisutnih komorbiditeta. Nivo mokraćne kiseline koreliše značajno sa parametrima dijastolne disfunkcije, ali nije dokazana korelacija sa sistolnom funkcijom i volumenom leve komore (197, 198, 199, 200). Utvrđeno je da i sistolni i dijastolni krvni pritisak direktno zavise od ekspresije polimorfizma uričnih nukleotida (201).

2.5.3. Malonildialdehid

Malonildialdehid (MDA) je završni, „najmutageniji“ produkt lipidne peroksidacije. Lipidna peroksidacija, kao proces oksidativnog oštećenja, zahvata sve strukture koje u svom sastavu sadrže lipidne molekule, uključujući i lipoproteine ćelijskih membrana. Intenzivna lipidna peroksidacija bioloških membrana dovodi do gubitka turgora ćelija, smanjenja membranskog potencijala i povećanja njihove permeabilnosti za jone vodonika, dovodeći finalno do ruptur ćelija.

Arahidonska kiselina ima najveći broj dvostrukih veza, te je u procesu lipidne peroksidacije „najosetljiviji“ supstrat. Njenom razgradnjom, enzimskim i neenzimskim procesima, nastaje MDA. Koncentracija ovog produkta lipidne peroksidacije ukazuje na stepen oštećenja ćelijske membrane, indukovano slobodnim radikalima, odnosno MDA predstavlja marker oksidativnog stresa (202). Jednom stvoren, podleže oksidaciji, pod uticajem mitohondrijalnih enzima ili reguluje sa proteinima na ćelijskoj membrani, sa tkivnim proteinima ili sa DNK, uzrokujući mutagena oštećenja. U organizmu se metaboliše do malonarne kiseline, koja je kompetitivni inhibitor mitohondrijalne sukcinat dehidrogenaze, dok se jedan deo MDA izlučuje urinom (203). Merjenje koncentracija urinarnog MDA može da bude dobar indikator tubulskih oštećenja u akutnoj bubrežnoj slabosti i direktno je proporcionalna stepenu oštećenja.

Procesi stimulisanе lipidne peroksidacije povećavaju rizik za nastanak i razvoj ateroskleroze, kao i za ishemijsko-reperfuziona oštećenja. Dokazane su i visoke plazmatske koncentracije MDA kod pacijenata sa hroničnim bolestima, kao i u starijoj populaciji.

2.5.4. Biomarkeri akutnog i hroničnog oštećenja bubrega

Osobine idealnog biomarkera za akutno i hronično oštećenje bubrega su primarna identifikacija mesta oštećenja (proksimalni ili distalni tubul, intersticijum ili krvni sud), a kod AOB i subklasifikacija oštećenja (prerenalno, renalno, postrenalno ili uznapredovalo renalno). Osim pomenutih karakteristika dobar biomarker treba da omogući diferencijaciju AOB od ostalih formi akutne bubrežne bolesti (urinarna infekcija, intersticijski nefritis ili glomerulonefritis). Neophodno je da pruži elemente za stratifikaciju rizika i prognozu bolesti (dužina trajanja i stepen oštećenja, potreba za zamenom bubrežne funkcije, dužinom hospitalizacije, mortalitet). U akutnim bubrežnim oštećenjima idealan biomarker bi trebalo da definiše tok i praćenje efekata primenjene terapije, kao i ishod bolesti (204).

2.5.4.1. Biomarkeri procene funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega

2.5.4.1.1. Kreatinin

Kreatinin je jedinjenje male molekulske mase i nastaje kao degradacioni produkt metabolizma mišićnih ćelija. U potpunosti se filtrira u glomerulima i minimalno sekretuje u proksimalnim tubulima. Iz toga razloga kreatinin je, za sada, u praktičnom radu, najbolji marker glomerulske filtracije, sa relativno konstantnim koncentracijama u plazmi. Ne pokazuje pouzdanost kao marker ranih stadijuma akutnih bubrežnih oštećenja, jer značajno zavisi od stanja volemije i inteziteta kataboličkih procesa. Porast koncentracije kreatinina je spor i ne prati u potpunosti inicijalnu leziju bubrega, te postoji opravdana potreba za drugim, preciznijim serumskim ili urinarnim biomarkerima (205). Procena funkcionalne glomerulske rezerve, korišćenjem Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule, a na osnovu serumskih vrednosti kreatinina, ima dobru dijagnostičku senzitivnost u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, odnosno u stanjima sa JGF manjom od 15ml/min/1,73m^2 . Vrednosti JGF, dobijene korišćenjem iste formule, su manje senzitivne za drugi i treći stadijumu bubrežne slabosti, gde je očekivano da se metodama sekundarne prevencije uspori progresija oštećenja.

2.5.4.1.2. Cistatin C

Cistatin C (CyC) je neglikolizirajući inhibitor cisteinskih proteaza, molekulske mase 13 kDa, koji se kontinuirano sintetiše i sekretuje u svim jedarnim ćelijama u organizmu, bez uticaja mišićne mase. Zbog male molekulske mase slobodno se filtrira u glomerulima, ne sekretuje se i u potpunosti reapsorbuje od strane bubrežnih tubula. U fiziološkim uslovima,

plazmatski CyC se ekskretuje procesima glomerulske filtracije i u potpunosti metaboliše u proksimalnim tubulima (206). Ukoliko se detektuje u urinu, sa velikom sigurnošću se može govoriti o postojanju tubulopatije. To CyC čini markerom, ne samo funkcionalnih, već i strukturnih oštećenja bubrega. Može se koristiti kao test rane detekcije, sa dokazanom senzitivnošću i specifičnošću, preko 80%.

Za dokazivanje akutnih oštećenja, kao i minimalnih funkcionalnih promena bubrega, merenje serumskih koncentracija CyC, je superiorna metoda, u poređenju sa merenjem koncentracija endogenog kreatinina. Dokazano je da pol i starost (do 50 godina), rasa i mišićna masa nemaju uticaj na njegovu koncentraciju. Povišene vrednosti CyC, sa druge strane, mogu biti povezane sa poremećenom funkcijom štitne žlezde, imunosupresivnom terapijom, postojanjem inflamacije ili maligniteta (207).

Porast serumskih koncentracija CyC se javlja dva dana ranije u odnosu na porast serumskog kreatinina, te se njegovim merenjem znatno brže detektuje akutno bubrežno oštećenje. „Urinarni“ CyC „skače“ svega šest sati posle hirurške intervencije, te je za sada predložen kao „brzi i alternativni“ marker za procenu bubrežne funkcije (208). Kontinuirano prisustvo cistatina C u urinu praćeno je pojavom patološke albuminurije.

Mnoge studije su dokazale da je CyC senzitivniji marker za procenu funkcionalne glomerulske rezerve i JGF i u ranim stadijumima hronične bubrežne slabosti, od izračunate JGF, putem formula u kojima se koriste vrednosti serumskog kreatinina (209). Pacijenti sa smanjenom funkcionalnom glomerulskom rezervom i $JGF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, kao i povišenim koncentracijama CyC, imaju viši rizik od smrtnog ishoda, neželjenog kardiovaskularnog događaja i nastanka srčane insuficijencije, za razliku od onih kod kojih je smanjena funkcionalna glomerulska rezerva i JGF, računata formulama sa kreatininom. Cistatin C, stoga, ima klinički značaj u diferencijaciji pacijenata sa visokim u odnosu na nizak stepen rizika za razvoj morbiditeta i mortaliteta u hroničnoj bubrežnoj bolesti (210). Osim toga, on bi mogao da se koristi i kao prognostički faktor za prisustvo albuminurije, u dijagnostikovanju hronične bolesti bubrega, i razvoja kardiovaskularnog oboljenja kod obolelih od šećerne bolesti, tip 1 i tip 2 (211). U dosadašnjim epidemiološkim studijama porast $CyC > 1 \text{ mg/l}$, kod osoba sa funkcionalnom glomerulskom rezervom i $JGF > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ukazuje na to da osoba nema manifestnu bolest bubrega, ali ima povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, hronične bolesti bubrega i smrtnog ishoda (212).

Postoji više formula za izračunavanje funkcionalne glomerulske rezerve, odnosno JGF, u kojima se koriste vrednosti serumskog cistatina, a najviše je u upotrebi CKD-EPI CyC jednačina (213).

2.5.4.1.3. Albuminurija

U fiziološkim uslovima albumini se iz glomerulskog filtrata, kao proteini male molekulske mase, apsorbiraju u proksimalnim tubulima. Albuminurija, kao patološka pojava, je posledica generalizovanog oštećenja endotela, zbog čega njeno prisustvo kod osoba obolelih od šećerne bolesti ili hipertenzije predstavlja znak endotelnog oštećenja. U etiopatogenezi nastanka albuminurije izdvajaju se neurohumoralni, vaskularni i renalni mehanizmi. Posebno važnu ulogu igraju oštećenja renalne hemodinamike i disfunkcija glomerulskih i tubulskih struktura. Nepromenljivi faktori rizika, udruženi sa albuminurijom, su: muški pol, starost, rasa, i niska telesna težina na rođenju, a faktori na koje je moguće uticati su, gojaznost, pušenje, hiperlipidemija, prekomeran unos soli, proteina, hormonska terapija i komorbiditeti tipa šećerne bolesti i visokog krvnog pritiska.

Kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege, porast u vrednostima albuminurije u prvih 48 sati nakon prijema, prediktor je razvoja akutne respiratorne insuficijencije, multi organ insuficijencije i porasta ukupnog mortaliteta. Skrining za albuminuriju se primenjuje u cilju procene kardiovaskularnih i bubrežnih faktora rizika, gubitka funkcionalne rezerve bubrega i zarad prevencije kardiovaskularnih komplikacija (214).

2.5.4.1.4. Urinarni albuminsko-kreatininski odnos

Urinarni albuminsko kreatininski odnos (UAK) predstavlja indeks albuminurije i može se određivati u jutarnjem urinu ili pak u 24 h uzorku urina. On je količnik vrednosti koncentracije albumina i koncentracije kreatinina u ispitivanom uzorku urina. Referentne vrednosti UAK za žene su od 3,5 do 4,5 mg/mmol kreatinina, a za muškarce do 2,5 mg/mmol kreatinina. Da bi se dobile realne vrednosti ovog parametra, neophodno je uraditi 2–3 merenja u periodu od 2 do 3 meseca.

UAK je jedan od važnih pokazatelja bolesti bubrega, odnosno funkcionalnih i strukturnih oštećenja glomerulskih i tubulskih jedinica. Dokazano je da se patološke vrednosti albuminsko-kreatininskog odnosa nalaze već u subkliničkoj fazi bolesti. Marker je, ne samo dijagnoze, već i prognoze u bolestima bubrega, a takođe se koristi u proceni uspešnosti terapijskog tretmana.

Veliki značaj određivanja UAK postoji kod pacijenata sa šećernom bolešću i kod osoba sa arterijskom hipertenzijom. Prediktor je budućih kardiovaskularnih događaja i u osnovi predstavlja jedan od važnih parametara endotelne disfunkcije (215).

U dekompenzaciji srca služi za procenu uspešnosti tretmana, ali za sada nema dostupnih podataka o učestalosti i dinamici promena UAK u akutnoj srčanoj insuficijenciji.

2.6. Određivanje jačine glomerulske filtracije

Procena jačine glomerulske filtracije (JGF) smatra se najpouzdanijom metodom za određivanje funkcionalne glomerulske rezerve i pored varijacija u vrednostima ovog parametra u odnosu na starost, pol i unos proteina hranom. JGF označava koja količina plazme u jedinici vremena se očisti od neke egzogene ili endogene materije, a koja se filtrira putem bubrega. Za merenje JGF, koriste se materije koje se isključivo filtriraju u glomerulima i ne reapsorbiraju, niti sekretuju u tubulima. Ovakve osobine imaju inulin, radiološki kontrast ioheksol i ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iotalamat, ^{99m}Tc DTPA, zbog čega bi ove materije mogle da budu prihvaćene kao zlatni standard u određivanju JGF. Ove materije, međutim, nisu primenljive u svakodnevnoj kliničkoj praksi iz više razloga, predominantno tehničke i ekonomske prirode (216). Kreatinin je prihvaćen kao marker izbora u svakodnevnom kliničkom radu, jer je prirodno endogen i slobodno se filtrira kroz glomerule, a relativno minimalno se apsorbira i sekretuje tubulima. Njegovu kliničku pouzdanost ograničavaju mnogi „nebubrežni“ faktori kao što su proteinska dijeta, pol, mišićna masa, telesna težina i tubulska sekrecija, koji dovode do „procenjivanja“ funkcionalne glomerulske rezerve i JGF za 20% (217, 218).

Prva i danas primenljiva matematička formula za izračunavanje jačine glomerulske filtracije je Cockcroft-Gault (219), zatim formula preporučena od strane Mejo klinike, The Mayo Clinic Quadratic formula (MCQ) i EPI obrazac (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Sa ciljem dobijanja preciznije procene funkcije glomerula, merenjem serumskog kreatinina, od strane National Kidney Disease Education Program (NKDEP) predložena je MDRD formula, koja isključuje varijablu telesne težine. Telesna masa može značajno da utiče na JGF, odnosno da daje lažno manje ili veće vrednosti.

Epidemiološke studije, koje su na osnovu glomerulske funkcionalne rezerve, računane pomoću „Cockcroft-Gault“ formule, procenjivale jačinu glomerulske filtracije, pokazale su da postoje statistički značajne razlike u učestalosti smanjene bubrežne funkcije (od 8,5% do 42,6%), posebno kod starijih osoba, u poređenju sa procenom koja je rađena pomoću MDRD formule (220, 221, 222, 223).

Koristeći MDRD formulu moguće je utvrditi takozvanu “neosetljivost”, odnosno nepozdanost kreatinina kao parametra mere glomerulske filtracije. Iako je koncentracija kreatinina u okviru referentnih vrednosti, JGF može biti značajno niža od očekivane.

Cistatin C je kao marker diskretno do srednje smanjene glomerulske funkcionalne rezerve od veće koristi kod pacijenata sa akutnom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Preporuka je da se koristi kod osoba sa funkcionalnom glomerulskom rezervom i JGF $<60\text{ml/min/1,73m}^2$, koje nemaju ni jedan drugi znak oštećenja bubrega, kao i da se izračuna JGF na osnovu plazmatskih koncentracija cistatina C. Pri čemu bi granične vrednosti za smanjenje funkcionalne glomerulske rezerve bile vrednosti JGF manje od 60ml/min/1,73m^2 te bi takve osobe imale sniženu funkciju bubrega (224).

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

3.1. Ciljevi istraživanja

- Utvrditi plazmatske koncentracije i aktivnost određenih biomarkera: BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C, CRP, IL-8, PAI-1, AOPP, MDA, XOD, XO, XD u grupi pacijenata sa različitim tipovima kardioresalnog sindroma i uporediti ih sa koncentracijama i aktivnoscu kod zdravih pojedinaca.
- Uporediti koncentracije i aktivnost ispitivanih biomarkera u odnosu na tipove kardioresalnog sindroma i ustanoviti njihov značaj u mogućoj diferencijalnoj dijagnozi kliničkih modaliteta ovog sindroma .
- Utvrditi međuzavisnost svih ispitivanih parametara i njihovu korelaciju sa osnovnim elementima funkcije kardiovaskularnog i renalnog sistema, kao i sa osnovnim biohemijskim i hematološkim markerima.
- Analizirati markere strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca i bubrega (BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C), markere inflamacije (CRP, IL-8, PAI-1) i markere oksidativnog stresa (AOPP, MDA, XOD, XO, XD) i odrediti njihov značaj u pojedinim kliničkim modalitetima kardioresalnog sindroma.
- Na osnovu parametara inflamacije kod pacijenata sa kardioresalnim sindromom odrediti intenzitet inflamacije, u odnosu na kontrolu i podgrupe kliničke grupe.
- Kod pacijenata sa kardioresalnim sindromom odrediti intenzitet oksidativnog stresa u odnosu na kontrolnu grupu i podgrupe kliničke grupe.
- Utvrditi koji se od ispitivanih parametara izdvajaju kao nezavisni faktori rizika za razvoj svih tipova kardioresalnog sindroma. Odrediti i rizik faktore nakon prilagođavanja za godine i jačinu glomerulske filtracije u multivarijantnom modelu logističke regresije.
- Ustanoviti koji se od ispitivanih parametara izdvajaju kao nezavisni faktori rizika za razvoj akutnog i hroničnog kardioresalnog sindroma. Odrediti i rizik faktore nakon prilagođavanja za godine i jačinu glomerulske filtracije u multivarijantnom modelu logističke regresije.
- Uporediti međusobno vrednosti parametara vazne za nastanak određenih tipova kardioresalnog sindroma i utvrditi koji se parametar izdvaja kao najznačajniji.

- Izdvojiti za pojedine tipove kardioresalnog sindroma markere kojima se postiže najbolja procena rizika kod ovih pacijenata.
- Utvrditi koji od ispitivanih faktora rizika pokazuje povezanost sa povišenim vrednostima zadatih markera.

3.2. Hipoteze istraživanja

Osnovna hipoteza istraživanja polazi od pretpostavke da se uz pomoć određenih biomarkera, u korelaciji sa elementima funkcije kardiovaskularnog i renalnog sistema, može postaviti dijagnoza kardioresalnog sindroma, izdiferencirati klinički modalitet i utvrditi šta se izdvaja kao faktor rizika za njihov nastanak.

Osnovne hipoteze istraživanja su:

- Nemaју svi testirani biomarkeri isti značaj u odnosu na tipove kardioresalnog sindroma.
- Ne utiču sve ispitivane varijable jednako na porast vrednosti testiranih biomarkera.
- Cistatin C je bolji marker bubrežne funkcije u odnosu na kreatinin u svim tipovima kardioresalnog sindroma.
- MDRD formula za izračunavanje jačine glomerulske filtracije je jedan od važnih pokazatelja u određivanju akutnog i hroničnog oblika kardioresalnog sindroma, nezavisno od prirode primarnog poremećaja.
- Ispitanici sa kardioresalnim sindromom imaju visok stepen oksidativnog stresa.
- Ispitanici sa kardioresalnim sindromom imaju visok stepen inflamacije.
- Ispitanici sa kardioresalnim sindromom imaju izražene promene u serumskim koncentracijama PAI-1, kao markerom ne samo arteriosklerotskih, već i fibroznih oštećenja u kardioresalnom sindromu.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1 Ispitanici

Studija je obavljena na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, Klinici za kardiologiju KC Niš, Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu i Centru za medicinsku biohemiju KC Niš, u periodu od marta do novembra 2013. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 114 ispitanika, starijih od 18 godina, oba pola, podeljenih na kliničku i kontrolnu grupu. Ispitanici su bili upoznati sa predmetom istraživanja i potpisali su informativni pristanak. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (broj 01-6481-9) i sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i pravilima dobre kliničke prakse.

Kontrolnu grupu činilo je 35 zdravih osoba, muškog i ženskog pola, koji su bili sličnih starosnih i polnih karakteristika kao i klinička grupa. Kod njih je na osnovu kliničko-anamnestičkih, laboratorijskih i funkcionalnih ispitivanja isključeno postojanje bilo kakvog patološkog procesa, pre uključenja u studiju.

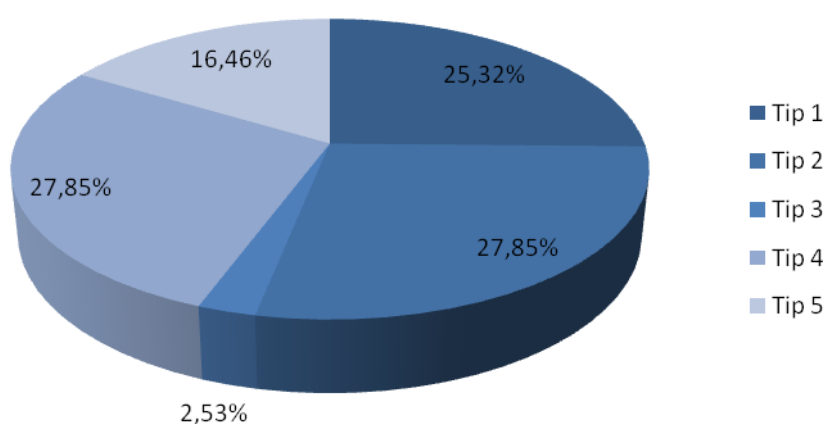
Studija je dizajnirana kao uporedna studija preseka. Osnovni kriterijumi za uključenje ispitanika sa udruženim oštećenjem funkcije srca i bubrega u studiju bili su:

- Postojanje „*de novo*“ ili ranije dijagnostikovane, klinički manifestne kardiovaskularne bolesti.
- Postojanje akutnog oštećenja bubrega ili prisustvo hronične bolesti bubrega u različitim stadijumima evolucije.

Svi pacijenti koji su imali malignu bolest, bilo koje etiologije, akutne i hronične inflamatorne bolesti drugih organskih sistema, klinički manifestne bolesti štitne žlezde isključeni su iz studije.

Kliničku grupu činilo je 79 ispitanika, od toga je bilo 40 (50,63%) muškaraca i 39 (49,37%) osoba ženskog pola, prosečne starosti $70,72 \pm 9,26$ godina. Na osnovu važeće klasifikacije kardioresalnog sindroma (12), klinička grupa je bila podeljena u pet podgrupa. U prvoj podgrupi je bilo 20 ispitanika, 12 (60,0%) muškaraca i 8 (40,0%) žena, prosečne starosti $68,40 \pm 11,09$ godina, sa dijagnozom akutnog pogoršanja funkcije srca, koje je dovelo do akutne disfunkcije bubrega ili njihovog oštećenja. Drugu podgrupu činilo je 22 ispitanika, 12 (54,5%) muškaraca i 10 (45,5%) žena, prosečne starosti $74,95 \pm 6,09$ godina, kod kojih je hronična, progresivna slabost srca uslovlila hronično i progresivno pogoršanje funkcije bubrega.

Treća podgrupa imala je 2 ispitanika, i oba su bila ženskog pola, prosečne starosti $67,00 \pm 4,24$ godine. One su lečene zbog akutnog pogoršanja funkcije bubrega, koja je dovela do akutne slabosti srca. Ova podgrupa nije bila detaljnije statistički obrađeni s obzirom na neadekvatan broj ispitanika. U četvrtoj podgrupi bilo je 22 ispitanika, 16 (45,45%) muškaraca i 6 (54,55%) žena, prosečne starosti $69,27 \pm 10,88$ godina, sa dijagnozom hronične bolesti bubrega, koja je dovela do hronične disfunkcije srca. Petu podgrupu činila su 13 ispitanika, 6 (46,15%) muškaraca i 7 (53,85%) žena, prosečne starosti $70,15 \pm 6,40$ godina, sa akutnom ili hroničnom sistemskom bolešću, koja je dovela do sinhronne disfunkcije srca i bubrega. Svi podaci prikazani su na grafikonu 1.



Grafikon 1. Procentualna zastupljenost pacijenata sa kardioresnalnim sindromom u podgrupama kliničke grupe

Kod svih ispitanika određeni su osnovni klinički, funkcionalni, biohemijski i hemato-loški parametri, koji su uključivali: antropometrijski profil, procenu globalne funkcije bubrega, određivanje albuminsko kreatinskog odnosa iz jutarnjeg urina, određivanje funkcionalne glomerulske rezerve, kao i funkcionalnog statusa kardiovaskularnog sistema (merenje krvnog pritiska, elektrokardiografski i ehokardiografski pregled).

4.2 Metode ispitivanja

4.2.1. Klinički i funkcionalni parametri

Krvni pritisak je meren aneroidnim svingomanometrom, marke «CK 112» proizvođača Spirit Medical, prema aktuelnim preporukama za merenje krvnog pritiska (226).

Merenje je ponavljano 3 puta, sa pauzom od pet minuta, a zatim je na osnovu dobijenih vrednosti za sistolni (SP) i dijastolni krvni pritisak (DP) računata srednja vrednost i izražena u milimetrima živinog stuba (mm/Hg). Računskim putem određene su vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (SAP) i pulsnog pritiska (PP).

$$SAP = [(2 \times DP) + SP] / 3$$

$$PP = SP - DP$$

Elektrokardiogram (EKG) je rađen na 12-sto kanalnom programu za PC, marke EKG-PC 6/12B®.

Ehokardiografsko ispitivanje je obavljeno je u Kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra Niš, uz pridržavanje svih preporuka dobre kliničke prakse, (227) na aparatu Toshiba Powervision 6000 (Toshiba Co, Tokyo, Japan)® sondom 2,5 MHz, transtorakalnim pristupom. Ovim pregledom određivani su, sledeći funkcionalni i strukturni parametri: ejekciona frakcija srca (EF %), end-dijastolni dijametar leve komore (EDD), end-sistolni dijametar leve komore (ESD), debljina interventrikularnog septuma tokom dijastole (IVS) i debljina zadnjeg zida tokom dijastole (DZZ). Ejekciona frakcija procenjavana je korišćenjem Teicholz formule u M modu ili Simpsonovog pravila u volumetrijskom izračunavanju (228).

Na osnovu Devereux formule i navedenih parametara izračunata je masa leve komore (LVM) u gramima (229).

$$LVM (g) = 0,8 \times 1,04 \times [(EDD+DZZ+IVS)^3 - EDD^3] + 0,6$$

Indeks mase leve komore (iLVM) dobijen je kao odnos između mase leve komore i površine tela (m^2), sa napomenom da je hipertrofija postojala ako je $iLVM > 131 g/m^2$ za muškarce, odnosno, $iLVM > 100 g/m^2$ za žene.

$$iLVM = LVM / \text{površina tela}(m^2)$$

Debljina zida leve komore (RDZ), dobijena je kao odnos proizvoda dvostruke debljine zadnjeg zida u dijastoli i vrednosti endijastalnog dijametra leve komore, a na osnovu formule:

$$RDZ = 2DZZ / EDD$$

Geometrija leve komore je procenjena na osnovu dobijenih vrednosti kao ekscentrična, ako je debljina zida leve komore manja od 0,45cm i koncentrična, ukoliko je debljina zida leve komore veća od 0,45 cm.

Globalna funkcija bubrega procenjivana je na osnovu serumskih vrednosti kreatinina i ureje. Funkcionalna glomerulska rezerva, odnosno jačina glomerulske filtracije izračunata je koriscenjem sledećih formula: MDRD, CKD-EPI kreatin i CKD-EPI kreatinin-cistatin C, standardizovane prema serumskom kreatininu, i serumskom cistatinu C, starosti, rasi, polu (230, 231).

MDRD formula za izračunavanje JGF, zahtevala je koriscenje NKDEP kalkulatora (232), a neophodni parametri za izracunavanje su pored serumskih vrednosti kreatinina bili starost, pol i rasna pripadnost.

$$\text{JGF (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \{ [\text{serumski kreatinin (}\mu\text{mol/l)/88,4}]^{-1.154} \} \times \text{starost (godine)}^{-0.203} \times 0,742 \text{ za } \text{♀}$$

Određivanje JGF na osnovu vrednosti cistatina C u serumu je vršeno putem referentne formule pomoću kalkulatora (233).

4.2.2. Laboratorijske analize

Uzorkovana krv je centrifugirana 15 minuta na 1000/obrtaja nakon čega je izdvojeno 5ml seruma, koji je zamrznut na -80⁰ C.

Hematološki parametri određivani su na Nihon Kohen Celltac OX ® japanske proizvodnje standardnom metodom, a osnovni biohemijski parametri na automatskom analizatoru sa fotometrijskim testom Marke ERBA Mannheim XL 600® nemačke proizvodnje, sa komercijalno nabavljenim testovima marke ERBA Diagnostics Mannheim GMBH, Baden-Wurttemberg Germany. Vrednosti elektrolita u serumu Na⁺, K⁺ i Ca⁺⁺, merene su na analajzeru marke Roche 9181®.

4.2.2.1. Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina

Serumske koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) određivane su kvantitativno nefelometrijskim testom na analajzeru «Orion Diagnostica»-«Turbox®». Test za merenje CRP-a označava tečnu fazu imunoprecipitacionog testa sa nefelometrijskim „end-point“ određivanjem. Antiserum CRP je razblaživan u puferu i dodavan određenoj količini seruma pacijenta. Nakon inkubacije, merena je disperzija svetlosti, uzrokovana kompleksima anti-

gen-antitelo. Nastala disperzija svetlosti bila je direktno proporcionalna koncentraciji CRP-a u uzorku. Prekalibracija krive definisana je specifičnim parametrima na magnetnim karticama. Pomoću rastvora kalibratora koji se nalazi u sistemu, izvedena je „*sing point*“ kalibracija jedne tačke za proveru krive tokom testa. Rezultati su izraženi kao u jedinicama koncentracije mg/l, sa referentnim vrednostima od 0-5mg/L.

4.2.2.2. Određivanje koncentracija BNP-a, troponina I, hs troponina T i CK MB

Koncentracije BNP, troponina I i CK MB, određivani su na aparatu Architect Abbott®, a hs troponin na T Cobas 411 Roche® u Centru za medicinsku biohemiju KC Niš.

Za architect BNP kvantitativan test korišćena je *chemiluminiscent microparticle immunoassay* CMIA tehnologija. U uzorak plazme su dodavane mikropartikule sa antiserumom-BNP, a reakcija je procenjivana kao odnos količine BNP i relativnih lakih jedinica-RLUs „relative light units“. Jedinice u kojima je izražena koncentracija su bile pg/ml, sa referentnim vrednostima ispod 100pg/ml.

Za utvrđivanje koncentracije troponina I korišćena je CMIA tehnologija. Pomoću rastvora kalibratora, koji se nalazi u imunoesej kompletu i koncentracije troponina I izvedena je standardna kriva tokom testa, a rezultati su izraženi u ng/ml.

4.2.2.3. Određivanje koncentracija AOPP, MDA, XOD, XO, XD, PAI-1, IL-8 i cistatina C

Na Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu rađene su sledeće analize: produkti oksidativne modifikacije proteina u plazmi (AOPP), malonildialdehid u plazmi (MDA), aktivnost ksantin oksidoreduktaze, (XOD) ksantin oksidaze (XO) i ksantin dehidrogenaze (XD), interleukin 8 (IL-8), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1 i serumski cistatin C (Cys C).

Oksidacija proteina određivana je preko AOPP u plazmi, pomoću hloramin T rastvora, sa kalijum-jodidom absorbovanim na talasnoj dužini od 340nm i izražena je u μ M.

Malondialdehid (MDA) je, kao krajnji produkt lipidne peroksidacije, određivan u plazmi modifikovanom TBA (tiobarbiturna kiselina) metodom (234). Koncentracija MDA izražena je u μ mol/l.

Aktivnost ksantin oksidaze (XO) merena je po metodi Kizaki i Sakurade, baziranoj na oslobađanju mokraćne kiseline, gde je ksantin korišćen kao substrat. Aktivnost je izražena u U/l.

PAI-1 (DSE 100), IL-8 (D8000C) i cistatin C (DSCTC0) su mereni u plazmi, upotrebom komercijalnih ELISA kitova, R&D Systems, Quantikine, Abingdon, United Kingdom.

4.3. Statistička obrada podataka

Statistička obrada rađena je u programskom paketu SPSS 16.0. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički, uz tekstualni komentar.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).

Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Kolmogorov-Smirnov testom ili Shapiro-Wilk-ovim testom u zavisnosti od veličine uzorka. Za ocenu značajnosti razlike (p) između ispitivanih vrednosti merenih kod dve grupe ispitanika korišćen je t-test ili Mann-Whitnijev U test, u zavisnosti od distribucije podataka. Za testiranje značajnosti razlike između više grupa korišćena je ANOVA ili Kruskal-Wallisov test u zavisnosti od distribucije podataka. Kao post hoc analiza kod ANOVA-e korišćen je Tukeyev test, a kod Kruskal-Wallis-ovog testa Mann-Whitnijev U test. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je χ^2 test ili Fisher-ov test egzaktno verovatnoće, ukoliko je apsolutna frekvencija bila manja od 5. Za testiranje povezanosti nezavisnih promenljivih, sa kontinuiranom zavisnom promenljivom, primenjena je višestruka regresiona analiza. Za testiranje potencijalnih faktora sa dihotomnom zavisnom promenljivom korišćena je univarijanta i multivarijanta logistička regresija. Za ispitivanje jačine povezanosti između dve promenljive korišćena je korelaciona analiza, tj. koeficijent proste linearne korelacije za normalnu distribuciju ili Spirmanov koeficijent rang korelacije za distribuciju, koja nije normalna. Statistička hipoteza testirana je na nivou značajnosti za rizik od $\alpha=0,05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0,05$.

U višestrukoj regresionoj analizi formirana su dva statistička modela sa različitim potencijalnim faktorima rizika odgovornim za promene srcane i bubrežne funkcije. Za procenu zavisnosti globalne kontraktilne sposobnosti srca (ejekciona frakcija) i indeksa mase leve komore korišćen je model A, koga su činili su pol, starost, indeks telesne mase i prisustvo hipertenzije, prisustvo dijabetesa, nivo hemoglobina, vrednosti urata, ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol i trigliceridi, BNP, troponin I, visokosenzitivni troponin hs T, UAK, MDRD, cistatin C, i model B koji su činili AOPP, MDA, XOD, XO, IL-8, PAI-1 i CRP. Isti parametri modela A su korišćeni i za procenu faktora rizika za jačinu glomerularne filtracije izračunate na osnovu MDRD formule U modelu B za promenu jačine glomerularne filtracije računata pomoću MDRD formule su bili testirani BNP, cTni, CThsT, EF%, UAK, cistatin C, AOPP, MDA, XOD, XO, XD, IL-8, PA-1 i CRP.

5. REZULTATI

U tabeli 4 prikazane su osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika kliničke i kontrolne grupe. Nije bilo značajnih odstupanja u demografskim karakteristikama između posmatranih grupa, a razlike su postojale u indeksu telesne mase, koji je bio značajno viši ($p<0,001$) kod ispitanika kliničke grupe. Od komorbiditeta, hipertenziju je imalo 63 pacijenata, a šećernu bolest tip 2 imalo je njih 35. Srednja vrednost trajanja arterijske hipertenzije iznosila je $12,48\pm9,30$ godina, a šećerne bolesti $14,109\pm10,339$ godina. Značajne razlike nađene su i u parametrima krvnog pritiska, sa višim vrednostima sistolnog ($p<0,001$), dijastolnog ($p=0,031$), srednjeg arterijskog ($p=0,012$) i pulsno pritiska ($p=0,001$) u kliničkoj grupi.

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika kliničke i kontrolne grupe

Parametar	Klinička grupa	Kontrolna grupa	p/Z	p
Starost (god)	70,72 $\pm$ 9,26	69,55 $\pm$ 32,01	1,079	0,286
Pol, n (%)				
m	40 (50,63)	17 (48,57)	-	-
ž	39 (49,37)	18 (51,42)		
ITM (kg/m ²)	27,23 $\pm$ 4,11	20,22 $\pm$ 2,14	5,892	<0,001
Trajanje hipertenzije (god)	12,48 $\pm$ 9,30	-	-	-
Sistolni krvni pritisak (mm/Hg)	140,67 $\pm$ 26,75	110,82 $\pm$ 8,15	7,219	<0,001
Dijastolni krvni pritisak (mm/Hg)	79,89 $\pm$ 15,36	72,27 $\pm$ 8,76	2,160	0,031
Srednji arterijski pritisak (mm/Hg)	83,21 $\pm$ 29,74	75,45 $\pm$ 7,86	2,515	0,012
Pulsni pritisak (mm/Hg)	55,39 $\pm$ 24,34	39,55 $\pm$ 7,234	3,123	0,001

Nakon poređenja osnovnih laboratorijskih parametara ispitanika kliničke i kontrolne grupe, dobijene su značajne razlike u sledećim vrednostima: hemoglobina ($p=0,048$), glikemije ($p<0,001$), kreatinina ($p<0,001$), mokraćne kiseline ($p=0,002$), ureje ($p<0,001$), albumina ($p=0,002$), urinarnog albuminsko-kreatininskog odnosa (UAK) ($p=0,030$), vrednosti fosfora ($p=0,049$), fosfokalcemičnog proizvoda ($p=0,035$) i koncentracije triglicerida ($p=0,001$). Ostali ispitivani parametri: Fe, TIBC, TSAT%, jonogram (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), alkalna fosfataza, kreatin kinaza, ukupni, LDL i HDL holesterol, nisu se značajno razlikovali u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu. Svi rezultati prikazani su u tabeli 5.

Tabela 5. Osnovni laboratorijski parametri ispitanika kliničke i kontrolne grupe

Parametar	Klinička grupa	Kontrolna grupa	t/Z	p
Hemoglobin (g/l)	113,15±24,79	131,50±11,62	1,738	0,048
Fe (μmol/l)	9,80±6,06	11,45±5,17	0,242	0,809
TIBC (mmol/l)	55,45±12,68	53,17±14,88	0,375	0,707
TSAT %	17,67±11,61	21,66±7,91	0,509	0,611
Glikemija (mmol/l)	7,06±3,12	4,72±0,39	2,992	<0,001
Kreatinin (μmol/l)	361,00±282,94	77,42±14,92	3,897	<0,001
Mokraćna kiselina (μmol/l)	435,58±203,09	249,67±44,16	2,881	0,002
Ureja (mmol/l)	20,88±14,40	3,37±0,64	4,037	<0,001
Albumin (g/l)	35,09±5,45	42,67±3,38	3,169	0,002
UAK (mg/mmol)	68,89±134,04	0,73±0,43	2,155	0,030
Na (mmol/l)	137,75±4,77	139,67±0,82	1,513	0,130
K (mmol/l)	4,89±0,99	4,27±0,45	1,870	0,061
Ca (mmol/l)	2,35±0,30	2,41±0,13	0,572	0,578
P (mmol/l)	1,53±0,61	1,05±0,16	1,933	0,049
CaxP (mmol/l)	3,59±1,50	2,55±0,45	1,700	0,035
Alkalna fosfataza (IU/l)	81,90±51,66	53,40±23,95	1,624	0,104
CK (IU/l)	259,64±328,60	117,40±62,71	0,928	0,353
Tg (mmol/l)	1,96±0,89	0,89±0,42	3,056	0,001
Ukupni kolesterol (mmol/l)	4,91±1,42	4,08±0,73	1,487	0,137
LDL kolesterol (mmol/l)	2,84±1,23	2,44±0,62	0,754	0,451
HDL kolesterol (mmol/l)	1,21±0,53	1,30±0,29	1,269	0,204

t-test, Mann-Whitney U test

Poređenjem parametara funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema kliničke i kontrolne grupe dobijene su značajne razlike u vrednostima: EDD ($p<0,001$), ESD ($p<0,001$), IVS ($p=0,010$), DZZ ($p=0,001$), LVM ($p<0,001$), QT ($p=0,015$) i EF ($p<0,001$). RDZ i trajanje QRS nisu pokazali razlike u odnosu na kontrolu, tabela 6.

Tabela 6. Parametri funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema kliničke i kontrolne grupe

Parametar	Klinička grupa	Kontrolna grupa	t/Z	p
EDD (mm)	55,54±7,65	45,40±2,61	6,431	<0,001
ESD (mm)	40,35±8,21	30,40±2,70	5,994	<0,001
IVS (mm)	13,26±5,14	9,40±1,67	2,568	0,010
DZZ (mm)	11,43±1,81	8,10±1,14	5,829	0,001
iLVM (g/m²)	202,24±24,56	95,75±11,55	3,596	<0,001
RDZ (mm)	0,13±0,34	0,00±0,00	0,868	0,385
QRS (s)	0,06±0,02	0,04±0,00	1,933	0,053
QT (s)	0,39±0,07	0,24±0,11	2,437	0,015
EF (%)	46,84±14,08	72,80±2,95	4,091	<0,001

t-test, Mann-Whitney, U test

U tabeli 7 prikazani su parametri funkcionalnog statusa bubrežnog sistema kliničke i kontrolne grupe, pri čemu su dobijene značajne razlike u svim ispitivanim varijablama. Vrednost glomerularne filtracije, računata MDRD forumulom bila je značajno niža u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,001$), kao i računata preko EPI formule ($p<0,001$) i preko serumskog cistatina C ($p<0,001$).

Tabela 7. Parametri jačine glomerularne filtracije kliničke i kontrolne grupe

Parametar	Klinička grupa	Kontrolna grupa	t/Z	p
Klirens kreatinina MDRD (ml/min/1,73 m²)	26,62±9,15	75,50±6,45	4,716	<0,001
EPI (ml/min/1,73 m²)	29,19±21,89	78±7,75	9,068	<0,001
EPI cistatin C (ml/min/1,73 m²)	40,43±25,15	105,5±14,32	10,332	<0,001

t-test, Mann-Whitney U test

Svi ispitivani biomarkeri pokazali su značajno više vrednosti u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu: BNP ($p<0,001$), cTnI ($p=0,001$), cTnhsT ($p<0,001$), cistatin C ($p<0,001$), AOPP ($p<0,001$), MDA ($p<0,001$), XOD ($p<0,001$), XO ($p<0,001$), XD ($p<0,001$), IL-8 ($<0,001$), PAI-1 ($<0,001$) i CRP ($<0,001$), prikazano u tabeli 8.

Tabela 8. Vrednosti ispitivanih biomarkera kliničke i kontrolne grupe

Biomarker	Klinička grupa	Kontrolna grupa	t/Z	p
BNP (pg/ml)	1451,23±1591,39	19,43±9,18	4,890	<0,001
cTnI (ng/ml)	5,05±9,53	0,05±0,01	2,903	0,001
cTnhsT (ng/l)	480,35±1402,35	3,52±0,59	4,842	<0,001
Cistatin C (mg/l)	1,91±0,73	0,50±0,15	5,141	<0,001
AOPP (μM/l)	160,01±37,76	120,98±42,40	3,445	<0,001
MDA (μM/l)	7,59±2,87	4,14±1,40	3,503	<0,001
XOD (IJ/l)	125,65±40,56	76,62±21,25	4,720	<0,001
XO (IJ/l)	63,46±15,07	43,95±20,08	2,321	<0,001
XD (IJ/l)	62,18±44,56	12,66±30,85	4,035	<0,001
IL-8 (pg/ml)	162,19±467,13	35,46±26,05	4,423	<0,001
PAI-1 (ng/ml)	7,78±3,65	3,43±3,62	2,775	<0,001
CRP (mg/l)	53,29±73,09	1,27±0,73	3,622	<0,001

t-test, Mann-Whitney U test

Poređenjem osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika ispitivanih podgrupa kliničke grupe nisu nađene razlike ni u jednom parametru: starosti, polu, indeksu telesne mase, broju pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i šećernom bolešću, u dužini trajanja ovih komorbiditeta, kao ni vrednostima sistolnog, dijastolnog, srednjeg arterijskog, niti pulsog pritiska, tabela 9.

Tabela 9. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih podgrupa kliničke grupe

Parametar	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5	χ^2	p
Starost (god)	68,40±11,09	74,95±6,09	67,00±4,24	69,27±10,88	70,15±6,40	7,460	0,147
Pol	m	12 (60,0)	12 (54,5)	0	10 (45,45)	6 (46,15)	3,231
	ž	8 (40,0)	10 (45,5)	2 (100,0)	12 (54,55)	7 (53,85)	0,147
ITM (kg/m ²)	27,80±2,86	28,56±3,31	30,79±1,92	26,63±5,80	24,81±3,09	6,996	0,330
Trajanje hipertenzije (god)	8,22±5,89	14,47±11,79	20,00±14,14	14,19±8,96	12,00±6,61	6,519	0,164
Sistolni pritisak (mm/Hg)	116,94±32,36	139,76±20,88	115,00±7,07	136,25±28,37	128,45±16,22	8,108	0,088
Dijastolni pritisak (mm/Hg)	62,78±18,73	73,10±10,89	55,00±7,07	73,00±16,42	72,45±11,88	6,369	0,173
Srednji arterijski pritisak (mm/Hg)	72,75±32,70	90,98±23,76	75,00±7,01	89,60±27,68	77,10±35,97	7,619	0,107
Pulsni pritisak (mm/Hg)	48,75±24,43	63,64±21,94	60,00	57,50±26,31	47,38±23,90	6,014	0,227

Kruskal-Wallis-ov test, Hi-kvadrat test

U tabeli 10 su prikazane vrednosti osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara, sa značajnim razlikama između podgrupa, u vrednostima TIBC ($p=0,009$), ureje ($p=0,030$), UAK ($p=0,05$), Na ($p=0,014$), CK ($p=0,022$) i koncentracije triglicerida ($p=0,031$). Ostali ispitivani parametri nisu pokazali značajnost tokom poređenja: hemoglobin, Fe, TSAT%, vrednosti glikemije, kreatinina, mokraćne kiseline, albumina, K, Ca, P, CaxP, alkalne fosfataze i ukupnog holesterola, kao ni njegovih frakcija (LDL i HDL).

Tabela 10. Osnovni laboratorijski parametri ispitanika podgrupa kliničke grupe

Parametar	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5	χ^2 *	p
Hemoglobin (g/l)	124,62±28,82	120,63±27,38	103,50±3,54	112,89±22,56	104,00±13,20	6,780	0,148
Fe (μmol/l)	9,17±3,56	11,78±5,29	4,44±1,17	9,99±5,85	8,77±2,54	7,179	0,127
TIBC (mmol/l)	52,72±12,06	62,91±11,82	54,65±14,92	49,90±12,06	52,87±9,50	13,404	0,009
TSAT (%)	17,52±6,10	22,67±13,13	8,13±0,07	21,46±13,84	16,95±5,75	5,739	0,220
Glikemija (mmol/l)	7,04±2,01	6,43±1,46	4,70	6,40±2,54	9,46±5,59	5,656	0,226
Kreatinin (μmol/l)	456,67±370,21	211,56±154,48	327,30±268,27	463,34±296,48	320,61±171,04	8,182	0,085
Mokraćna kiselina (μmol/l)	517,15±337,63	413,79±126,28	340±65,05	369,80±114,09	497,66±181,97	4,597	0,331
Ureja (mmol/l)	24,41±17,45	13,95±10,33	10,40±2,40	21,93±13,63	27,84±14,01	10,721	0,030
Albumin (g/l)	32,91±4,25	37,42±4,81	30,50±9,19	35,17±4,93	34,95±7,28	8,412	0,078
UAK (mg/mmol)	5,96±6,22	20,29±27,69	-	63,74±111,66	224,70±230,08	7,701	0,050
Na (mmol/l)	139,44±4,00	138,11±3,75	134,00±2,83	138,68±5,76	133,73±3,66	14,409	0,014
K (mmol/l)	5,18±1,09	4,70±0,79	4,30±0,71	4,74±1,00	5,20±1,19	4,378	0,357
Ca (mmol/l)	2,32±0,29	2,41±0,23	2,54±0,47	2,29±0,42	2,32±0,17	1,527	0,822
P (mmol/l)	1,25±0,32	1,37±0,60	1,22±0,02	1,81±0,84	1,25±0,29	8,293	0,081
CaxP (mmol/l)	2,87±0,77	3,28±1,36	3,09±0,62	4,18±2,20	2,89±0,73	5,828	0,212
Alkalna fosfataza (IU/l)	99,80±94,33	81,11±37,28	59,50±36,06	66,62±30,07	106,80±30,86	6,229	0,183
CK (IU/l)	457,01±451,50	110,89±38,99	60,50±72,83	256,73±363,41	257,04±180,07	11,400	0,022
Tg (mmol/l)	2,07±0,84	2,10±1,00	2,74±0,69	1,99±0,91	1,30±0,48	10,659	0,031
Holesterol (mmol/l)	5,03±1,60	5,10±1,29	5,84±2,30	4,88±1,49	4,21±1,04	4,428	0,351
LDL holesterol (mmol/l)	3,16±1,33	2,81±1,31	3,60±2,12	2,77±1,16	2,47±1,04	1,426	0,840
HDL holesterol (mmol/l)	1,01±0,29	1,26±0,30	0,96±0,12	1,40±0,87	1,11±0,32	6,090	0,192

* Kruskal-Wallis-ov test

U istim podgrupama kliničke grupe sa kardioresnalnim sindromom poređene su vrednosti parametara funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema. Nije bilo značajnih razlika ni u jednom od ispitivanih parametara: EDD, ESD, IVS, DZZ, iLVM, RDZ, QRS, QT i EF, prikazano u tabeli 11.

Tabela 11. Parametri funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema podgrupa kliničke grupe

Parametar	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5	χ^2 *	p
EDD (mm)	56,59±7,22	53,94±8,49	57,00±7,07	54,50±8,15	58,86±6,15	2,140	0,710
ESD (mm)	42,30±6,63	37,98±9,72	38,00±12,73	39,00±8,26	45,36±4,44	5,006	0,287
IVS (mm)	12,12±2,05	13,75±6,10	10,50±0,71	14,36±7,02	12,93±3,06	2,745	0,601
DZZ (mm)	11,37±1,79	11,16±2,04	10,50±0,71	11,57±1,66	12,07±2,03	1,846	0,764
iLVM (g/m ²)	197,89±53,47	246,39±99,70	195,86±63,83	235,58±63,36	202,32±84,95	1,801	0,772
RDZ (mm)	0,08±0,28	0,13±0,35		0,13±0,35	0,29±0,49	2,015	0,733
QRS (s)	0,05±0,02	0,07±0,02	0,06	0,06±0,02	0,06±0,03	7,277	0,122
QT (s)	0,41±0,05	0,38±0,08	0,40	0,37±0,07	0,39±0,07	0,876	0,928
EF (%)	47,00±10,36	46,37±15,53	46,50±30,40	52,71±13,71	38,46±11,39	7,799	0,099

* Kruskal-Wallis-ov test

U istim podgrupama su takođe poređeni i parametri funkcionalnog statusa bubrežnog sistema, klirens kreatinina, meren MDRD formulom, EPI formulom i EPI putem cistatina C u plazmi, pri čemu nisu nađene značajne razlike ni u jednom parametru, tabela 12.

Tabela 12. Parametri jačine glomerularne filtracije podgrupa kliničke grupe

Parametar	Tip 1	Tip 2	Tip 4	Tip5	χ^2	p
Klirens kreatinina (MDRD) (ml/min/1,73 m ²)	25,85±20,50	35,31±15,91	25,33±25,19	24,67±17,04	4,191	0,242
EPI (ml/min/1,73 m ²)	32,85±30,56	30,06±23,33	29,77±29,26	23,78±12,24	0,039	0,998
EPI cistatin C (ml/min/1,73 m ²)	46,00±33,12	43,90±24,83	39,55±27,38	30,38±16,52	3,056	0,383

Kruskal-Wallis-ov test

U tabeli 13 su prikazane razlike između ispitivanih biomarkera, sa statističkom značajnošću koja je nađena u koncentracijama cTnhs (p=0,025), AOPP (p=0,009) i PAI-1 (p=0,011). Vrednosti BNP, cTnI, cistatina C, MDA, XOD, XD, XO, IL-8 i C-reaktivnog proteina, nisu pokazale značajne razlike među ispitivanim podgrupama.

Tabela 13. Ispitivani biomarkeri podgrupa kliničke grupe

Biomarker	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5	χ^2 *	p
BNP (pg/ml)	1147,47±1401,62	787,44±849,12	2549,10±3466,24	1655,43±1736,94	2376,11±1862,14	5,618	0,230
cTnI (ng/ml)	8,27±11,29	0,13±0,18	0,04	3,98±10,33	7,82±10,86	4,678	0,322
cTnhs (ng/l)	1163,82±2545,90	36,55±36,52	10,58	194,42±289,15	8,81±1451,55	11,099	0,025
Cistatin C (mg/l)	1,81±0,77	1,75±0,76	2,69	1,94±0,70	2,19±0,64	4,594	0,332
AOPP (μM/l)	152,51±26,39	179,43±33,43	180,51±22,14	148,44±47,92	154,21±33,10	13,527	0,009
MDA (μM/l)	7,62±3,26	8,49±2,37	4,17	7,04±2,75	7,18±3,14	4,910	0,297
XOD (IJ/l)	136,65±38,43	110,78±57,47	133,30±18,24	126,81±22,16	130,70±32,22	2,284	0,684
XO (IJ/l)	63,38±9,49	59,65±16,03	55,90±3,65	63,79±13,69	70,12±21,80	6,325	0,176
XD (IJ/l)	73,27±37,79	50,82±65,52	77,40±21,89	63,01±29,92	60,59±36,59	1,552	0,817
IL-8 (pg/ml)	110,31±188,38	78,58±102,14	34,39	151,12±401,41	405,67±971,56	2,097	0,718
PAI-1 (ng/l)	8,82±8,10	7,72±7,52	15,76	7,78±3,65	7,02±9,32	13,028	0,011
CRP (mg/l)	82,29±87,23	46,69±75,29	11,05±11,24	40,38±51,29	62,43±89,34	2,688	0,611

* Kruskal-Wallis-ov test

Pacijenti kliničke grupe podjeljeni su prema vremenskoj manifestaciji promena na kardiovaskularnom i renalnom sistemu, na akutni i hronični kardioresnalni sindrom i poređene su njihove osnovne demografske i kliničke karakteristike. Nije pronađena značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara, tabela 14.

Tabela 14. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika
u odnosu na oblik kardioresnalnog sindroma

Parametar	Akutni	Hronični	t/Z	p
Pol (m/ž)	18/13	32/16	0,291	0,592
Starost (godine)	69,74±9,46	71,35±9,18	0,748	0,457
Trajanje hipertenzije (god)	11,28±8,58	13,50±9,89	1,001	0,218
Sistolni krvni pritisak (mm/Hg)	125,15±28,52	127,96±26,07	1,079	0,651
Dijastolni krvni pritisak (mm/Hg)	68,79±17,68	68,94±12,84	0,697	0,966
Srednji arterijski pritisak (mm/Hg)	87,57±20,36	86,87±20,08	1,212	0,878
Pulsni pritisak (mm/Hg)	56,36±17,06	57,86±20,69	1,231	0,719

Hi-kvadrat test, t test, Mann Whitney U test

U istim podgrupama analizirani su i laboratorijski parametri, tabela 15. Izdvojile su se značajne razlike u vrednostima serumskog gvožđa ($p=0,019$), TIBC ($p=0,034$), kreatinina

($p=0,040$) i koncentraciji albumina ($p<0,001$) u podgrupi sa akutnim oblikom ovog sindroma. Kreatinin je bio viših, a albumin nižih koncentracija u odnosu na vrednosti kod pacijenata sa hroničnim oblikom kardioresnalnih oštećenja. Koncentracija serumskog gvožđa je bila značajno viša kod pacijenata sa hroničnim kardioresnalnim sindromom u odnosu na akutni ($p=0,019$), kao i vrednosti TIBC, u istoj grupi pacijenata ($p=0,034$).

Ostali biohemijsko-hematološki parametri: hemoglobin, glikemija, mokraćna kiselina, ureja, urinarni albuminsko-kreatininski odnos, parametri jonograma, alkalne fosfataze, CK i lipidni status nisu pokazali značajnost u ispitivanim podgrupama.

Tabela 15. Osnovni laboratorijski parametri ispitanika
u odnosu na oblik kardioresalnog sindroma

Parametar	Akutni	Hronični	t/Z	p
Hemoglobin (g/l)	111,35±16,91	112,84±20,60	0,135	0,893
Fe (μmol/l)	8,03±3,93	12,38±6,52	2,345	0,019
TIBC (mmol/l)	50,74±13,45	58,15±11,55	2,117	0,034
TSAT%	16,40±9,02	22,24±12,49	1,846	0,065
Glikemija (mmol/l)	6,98±2,11	7,10±3,59	0,899	0,368
Kreatinin (μmol/l)	437,56±312,38	303,58±247,82	2,056	0,040
Mokraćna kiselina (mmol/l)	481,45±288,51	408,06±125,20	0,330	0,741
Ureja (mmol/l)	24,24±16,31	18,62±12,68	1,298	0,194
Albumin (g/l)	31,77±5,06	37,34±4,51	3,944	<0,001
UAK (mg/mmol)	55,26±126,03	116,60±162,42	0,375	0,220
Na (mmol/l)	137,48±4,48	137,92±5,01	0,757	0,449
K (mmol/l)	4,92±0,96	4,88±1,03	0,038	0,969
Ca (mmol/l)	2,31±0,35	2,38±0,36	0,914	0,361
P (mmol/l)	1,34±0,44	1,49±0,70	0,564	0,572
CaxP (mmol/l)	3,07±1,05	3,54±1,72	0,890	0,373
Alkalna fosfataza (IU/l)	117,67±27,86	59,0±10,59	0,135	0,665
CK (IU/l)	327,28±392,98	212,11±270,35	0,935	0,350
Tg (mmol/l)	2,02±0,81	1,92±0,96	0,689	0,491
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,76±1,68	5,01±1,24	0,728	0,466
LDL holesterol (mmol/l)	2,84±1,48	2,85±1,07	0,029	0,977
HDL holesterol (mmol/l)	1,06±0,35	1,31±0,60	1,944	0,052

t-test, Mann-Whitney U test

Poređeni su i parametri funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema (EDD, ESD, IVS, DZZ, LVM, RDZ, QRS, QT i EF) u odnosu na oblik kardioresnalnog sindroma, ali bez značajnih razlika u njihovim vrednostima, tabela 16.

Tabela 16. Parametri funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema u odnosu na oblik kardioresnalnog sindroma

Parametar	Akutni	Hronični	t/Z	p
EDD (mm)	55,82±8,86	55,36±6,88	0,262	0,794
ESD (mm)	40,99±8,67	39,91±7,99	0,289	0,772
IVS (mm)	12,53±2,55	13,77±6,36	0,279	0,781
DZZ (mm)	11,26±1,63	11,53±1,94	0,469	0,639
iLVM (g/m ²)	196,52±58,98	227,44±82,12	0,509	0,611
RDZ (mm)	0,10±0,30	0,16±0,37	0,678	0,498
QRS (s)	0,06±0,03	0,06±0,02	1,626	0,104
QT (s)	0,38±0,08	0,39±0,06	0,693	0,488
EF %	46,27±14,31	47,22±14,10	0,154	0,877

t-test, Mann-Whitney U test

U tabeli 17 prikazane su razlike u posmatranim parametrima funkcionalnog statusa bubrežnog sistema akutnog i hroničnog kardioresnalnog sindroma, pri čemu nisu pronađene značajne razlike između ponuđenih varijabli.

Tabela 17. Parametri jačine glomerularne filtracije u akutnom i hroničnom obliku kardioresnalnog sindroma

Parametar	Akutni	Hronični	t/Z	p
Klirens kreatinina MDRD (ml/min/1,73 m ²)	23,62±17,55	30,89±21,08	1,496	0,135
EPI (ml/min/1,73 m ²)	29,19±25,85	29,38±24,89	0,155	0,877
EPI cistatin C (ml/min/1,73 m ²)	39,43±29,22	41,34±25,55	0,758	0,449

t-test, Mann-Whitney U test

Poređenjem vrednosti ispitivanih biomarkera (BNP, cTnI, cTnhsT, cistatin C, AOPP, MDA, XOD, XO, XD, IL-8, PAI-1 i CRP) između akutnog i hroničnog oblika kardioresnalnog sindroma, jedina značajnost dobijena je u vrednostima CRP-a (p<0,001), tabela 18.

Tabela 18. Vrednosti ispitivanih biomarkera u odnosu na tip kardioresrenalnog sindroma

Biomarker	Akutni	Hronični	t/Z	p
BNP (pg/ml)	1478,11±1815,96	1439,62±1513,76	0,349	0,727
cTnI (ng/ml)	4,19±8,72	5,90±10,59	0,433	0,665
cTnhsT (ng/l)	818,40±2142,41	311,32±802,16	0,939	0,348
Cistatin C (mg/l)	1,99±0,76	1,85±0,71	0,773	0,440
AOPP (μM/l)	156,58±29,28	162,27±42,59	0,322	0,748
MDA (μM/l)	7,70±2,96	7,52±2,85	0,072	0,943
XOD (IJ/l)	132,55±33,37	121,19±44,36	0,799	0,424
XO (IJ/l)	63,47±11,31	63,46±17,19	0,035	0,972
XD (IJ/l)	69,08±33,19	57,73±50,40	0,547	0,584
IL-8 (pg/ml)	226,65±644,63	123,60±307,64	1,139	0,255
PAI-1 (ng/ml)	8,48±8,55	5,66±6,36	1,760	0,078
CRP (mg/l)	112,42±85,13	18,42±31,88	2,144	<0,001

t-test, Mann-Whitney U test

5.1. Korelaciona analiza ispitivanih hematološko-biohemijskih parametara, biomarkera i funkcionalnih testova

5.1.1. Korelaciona analiza parametara anemijskog sindroma i funkcionalnog statusa kardiovaskularnog i renalnog sistema

Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom i indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom glomerulskom rezervom bubrega u kliničkoj grupi je dokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih parametara: koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve, računate MDRD formulom ($r=0,498$, $p<0,001$), zatim istog parametra računatog pomoću EPI cistatin C formule ($r=0,361$, $p=0,006$), kao i EPI kreatinin/cistatin C formule ($r=0,439$, $p<0,001$). Ostale pozitivne korelacije su bile: TSAT% i EPI cistatin C ($r=0,314$, $p=0,036$) i serumska koncentracija gvožđa i funkcionalna glomerulska rezerva (MDRD) ($r=0,327$, $p=0,030$). Značajna negativna korelacija postojala je između koncentracija hemoglobina i cistatina C ($r=-0,403$, $p<0,001$), sve korelacije prikazane su u tabeli 19.

Tabela 19. Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kliničkoj grupi

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Hb (g/l)	0,007	-0,071	0,498**	0,361**	0,439**	-0,403**
	0,955	0,640	<0,001	0,006	<0,001	<0,001
TSAT%	0,063	-0,046	0,279	0,314*	0,120	-0,013
	0,667	0,767	0,067	0,036	0,372	0,922
Fe (μmol/l)	0,028	0,036	0,327*	0,278	0,226	-0,185
	0,846	0,815	0,030	0,065	0,091	0,162
TIBC (mmol/l)	0,011	-0,077	0,094	-0,121	0,072	-0,168
	0,939	0,618	0,544	0,429	0,596	0,204

* p<0,05 ** p<0,01

Istom statističkom analizom u kardioresnalnom sindromu tip 1 su pronađene značajne pozitivne korelacije između sledećih parametara: koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) (r=0,740, p=0,004) i funkcionalne glomerulske rezerve (EPI kreatinin/cistatin C) (r=0,540, p=0,031), zatim koncentracije serumskog Fe i funkcionalne glomerulske rezerve (EPI cistatin C) (r=0,685, p=0,042) i TIBC i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) (r=0,866, p=0,005). Nije bilo značajnih negativnih korelacija, tabela 20.

Tabela 20. Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 1

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Hb (g/l)	-0,337	0,285	0,740**	0,468	0,540*	-0,560
	0,239	0,396	0,004	0,092	0,031	0,024
TSAT%	0,022	0,452	0,254	0,333	0,067	-0,137
	0,956	0,261	0,543	0,381	0,845	0,688
Fe (μmol/l)	0,164	0,069	0,680	0,685*	0,434	-0,456
	0,674	0,870	0,064	0,042	0,182	0,159
TIBC (mmol/l)	0,168	-0,660	0,866**	0,628	0,589	-0,480
	0,665	0,075	0,005	0,070	0,057	0,135

* p<0,05 ** p<0,01

Korelacionom analizom podataka u kardioresnalnom sindromu tip 2 kao pozitivne korelacije izdvojile su se TSAT% i funkcionalna glomerulska rezerva (MDRD) ($r=0,593$, $p=0,033$), kao i serumsko Fe, koje je u pozitivnoj korelaciji sa istim parametrom bubrežne funkcije ($r=0,588$, $p=0,035$), tabela 21.

Tabela 21. Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 2

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Hb (g/l)	-0,026	-0,085	0,297	-0,065	0,212	-0,192
	0,918	0,782	0,325	0,811	0,398	0,445
TSAT%	-0,091	-0,121	0,593*	0,319	0,268	-0,251
	0,720	0,681	0,033	0,228	0,282	0,316
Fe (μmol/l)	-0,203	0,002	0,588*	0,300	0,456	-0,426
	0,419	0,994	0,035	0,259	0,057	0,078
TIBC (mmol/l)	-0,339	0,004	-0,297	0,020	0,131	-0,115
	0,169	0,988	0,325	0,942	0,603	0,651

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Kod pacijenata sa kardioresnalnim sindromom tip 4 postojala je značajna pozitivna korelacija između koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) ($r=0,797$, $p=0,010$), tabela 22.

Tabela 22. Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 4

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Hb (g/l)	0,052	0,094	0,797*	0,544	0,484	-0,466
	0,850	0,761	0,010	0,130	0,131	0,149
TSAT%	0,272	-0,500	0,400	0,400	-0,143	0,200
	0,347	0,667	0,600	0,600	0,787	0,704
Fe (μmol/l)	0,358	-0,500	0,400	0,400	-0,257	0,314
	0,208	0,667	0,600	0,600	0,623	0,544
TIBC (mmol/l)	0,255	-	-0,400	-0,400	-0,543	0,371
	0,378		0,600	0,600	0,266	0,468

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

U tabeli 23 prikazani su rezultati korelacione analize u petoj podgrupi pacijenata, bez značajnosti između ispitivanih varijabli.

Tabela 23. Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresrenalnom sindromu tip 5

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Hb (g/l)	0,129	0,044	0,651	0,326	0,611	-0,370
	0,706	0,663	0,058	0,328	0,080	0,262
TSAT%	-0,645	-0,545	0,241	0,011	0,264	-0,024
	0,167	0,227	0,759	0,984	0,736	0,964
Fe (μmol/l)	-0,492	-0,354	0,125	-0,319	0,167	0,340
	0,321	0,675	0,875	0,537	0,833	0,509
TIBC (mmol/l)	0,210	0,894	-0,417	-0,640	0,435	0,754
	0,690	0,789	0,583	0,171	0,565	0,083

Korelacionom analizom parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kliničkoj grupi statistički značajna pozitivna korelacija nađena je između: fosfora i cistatina C ($r=0,353$, $p=0,008$), CaxP i ejakcione frakcije ($r=0,280$, $p=0,045$) i CaxP i cistatina C ($r=0,268$, $p=0,046$), dok je negativna korelacija uočena između: fosfora i MDRD ($r=-0,334$, $p=0,033$), fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,341$, $p=0,010$) i CaxP i EPI cistatina C ($r=-0,277$, $p=0,039$). Svi podaci prikazani su u tabeli 24.

Tabela 24. Korelaciona analiza parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kliničkoj grupi

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Ca (mmol/l)	0,222	0,095	0,044	0,181	0,011	-0,224
	0,113	0,690	0,778	0,183	0,943	0,097
P (mmol/l)	0,229	0,039	-0,334*	-0,341*	-0,269	0,353**
	0,102	0,872	0,033	0,010	0,074	0,008
CaxP (mmol/l)	0,280*	0,061	-0,299	-0,277*	-0,251	0,268*
	0,045	0,798	0,057	0,039	0,096	0,046
AF (IU/l)	0,017	-0,046	-0,133	-0,228	-0,118	0,243
	0,911	0,851	0,434	0,115	0,461	0,092

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Analizom istih podataka u prvoj kliničkoj podgrupi statistički značajna pozitivna korelacija nađena je između: cistatina C i alkalne fosfataze ($r=0,750$, $p=0,013$), a značajna negativna korelacija između: koncentracije fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,586$, $p=0,028$), tabela 25.

Tabela 25. Korelaciona analiza parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresrenalnom sindromu tip 1

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Ca (mmol/l)	-0,145 0,653	0,371 0,539	-0,130 0,703	0,140 0,634	-0,077 0,811	-0,267 0,356
P (mmol/l)	-0,173 0,591	0,476 0,418	-0,412 0,208	-0,586* 0,028	-0,469 0,124	0,445 0,111
CaxP (mmol/l)	-0,212 0,508	0,638 0,247	-0,441 0,175	-0,493 0,073	-0,481 0,114	0,282 0,328
AF (IU/l)	-0,299 0,472	0,298 0,702	-0,299 0,472	-0,486 0,154	-0,319 0,403	0,750* 0,013

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

U podgrupi pacijenata sa drugim tipom kardioresrenalnog sindroma značajna pozitivna korelacija uočena je između: fosfora i cistatina C ($r=0,604$, $p=0,008$) i CaxP i cistatina C ($r=0,579$, $p=0,012$), dok je negativna korelacija pronađena između: fosfora i MDRD ($r=-0,658$, $p=0,014$), fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,499$, $p=0,035$) i CaxP i MDRD ($r=-0,751$, $p=0,003$), tabela 26.

Tabela 26. Korelaciona analiza parametara metabolizma Ca i P i sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresrenalnom sindromu tip 2

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Ca (mmol/l)	0,316 0,201	0,214 0,610	-0,323 0,281	0,246 0,326	-0,156 0,563	-0,147 0,561
P (mmol/l)	164 0,516	-0,070 0,869	-0,658* 0,014	-0,499* 0,035	-0,424 0,102	0,604** 0,008
CaxP (mmol/l)	0,255 0,308	-0,007 0,987	-0,751* 0,003	-0,461 0,054	-0,468 0,067	0,579* 0,012
AF (IU/l)	0,063 0,811	0,197 0,641	-0,410 0,185	-0,335 0,189	-0,061 0,828	0,172 0,508

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Između testiranih parametara u četvrtoj i petoj podgrupi pacijenata nije utvrđena statistički značajna veza, tabele 27 i 28.

Tabela 27. Korelaciona analiza parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 4

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Ca (mmol/l)	0,283	-0,023	0,217	0,151	0,157	-0,188
	0,373	0,965	0,575	0,592	0,665	0,501
P (mmol/l)	0,249	-0,154	-0,198	-0,255	-0,104	0,193
	0,434	0,771	0,610	0,359	0,776	0,491
CaxP (mmol/l)	0,294	-0,141	-0,117	-0,183	-0,044	0,106
	0,354	0,790	0,764	0,514	0,905	0,707
AF (IU/l)	0,453	-0,781	-0,022	0,102	0,082	-0,125
	0,120	0,067	0,948	0,706	0,799	0,644

Tabela 28. Korelaciona analiza parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 5

	EF (%)	iLVM (g/m ²)	MDRD (ml/min/1,73m ²)	EPI cistatin C (ml/min/1,73m ²)	EPI Kre/Cistatin (ml/min/1,73m ²)	Cistatin C (mg/l)
Ca (mmol/l)	0,675	-0,623	0,338	0,380	0,275	-0,486
	0,066	0,965	0,512	0,353	0,598	0,222
P (mmol/l)	0,179	-0,154	-0,172	-0,294	-0,002	0,174
	0,671	0,771	0,744	0,480	0,996	0,681
CaxP (mmol/l)	0,343	-0,141	-0,063	-0,159	0,083	0,004
	0,405	0,790	0,906	0,706	0,876	0,993
AF (IU/l)	0,585	-0,781	-0,481	0,675	-0,411	-0,642
	0,300	0,067	0,519	0,211	0,589	0,242

5.1.2. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera u odnosu na različite tipove kardioresnalnog sindroma

Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika u kliničkoj grupi utvrđene su pozitivne korelacije između koncentracija BNP-a i IL-8 ($r=0,387$, $p=0,006$), BNP-a i cTnhsT

($r=0,518$, $p=0,001$), BNP-a i cistatina C ($r=0,447$, $p=0,001$) i BNP-a i CRP-a ($r=0,306$, $p=0,046$), dok je negativna korelacija uočena između BNP-a i aktivnosti MDA ($r=-0,383$, $p=0,007$). Negativne korelacije postojale su između aktivnosti MDA i koncentracija IL-8 ($r=-0,237$, $p=0,038$), MDA i cTnhsT ($r=-0,321$, $p=0,009$) i MDA i cistatina C ($r=-0,315$, $p=0,005$). Aktivnost XOD stajala je u pozitivnoj korelaciji sa XD ($r=0,942$, $p<0,001$), a aktivnost XO u pozitivnoj vezi sa TnI ($r=0,522$, $p=0,009$) i negativnoj korelaciji sa XD ($r=-0,423$, $p<0,001$). Koncentracija IL-8 bila je u pozitivnoj vezi sa koncentracijama cTnhsT ($r=0,427$, $p<0,001$) i sa koncentracijama CRP-a ($r=0,411$, $p=0,001$), koncentracija PAI-1 sa koncentracijom cTnhsT ($r=0,558$, $p<0,001$), TnI sa koncentracijom cTnhsT ($r=0,852$, $p<0,001$), a cTnhsT sa cistatinom C ($r=0,338$, $p=0,006$) i CRP ($r=0,358$, $p=0,011$). Cistatin C stajao je u pozitivnoj vezi sa koncentracijom CRP-a ($r=0,510$, $p<0,001$), prikazano u tabeli 29.

Tabela 29. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera kod ispitanika u kliničkoj grupi

	AOPP	MDA	XOD	XO	XD	IL-8	PAI-1	TnI	cTnhsT	Cist C	CRP
	($\mu\text{M/l}$)	($\mu\text{M/l}$)	(IJ/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(pg/ml)	(ng/l)	(ng/l)	(ng/l)	(mg/l)	(mg/l)
BNP (pg/ml)	0,103	-383*	0,046	0,103	0,008	0,387**	0,188	0,381	0,518**	0,447**	0,306*
	0,475	0,007	0,752	0,477	0,957	0,006	0,197	0,145	0,001	0,001	0,046
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	-	0,217	-0,085	-0,034	-0,066	0,002	0,083	0,005	-0,036	0,065	0,023
		0,058	0,460	0,770	0,567	0,988	0,478	0,981	0,778	0,575	0,860
MDA ($\mu\text{M/l}$)		-	-0,103	0,105	-0,129	-0,237*	-0,091	0,200	-0,321**	-0,315**	-0,204
			0,370	0,360	0,260	0,038	0,432	0,348	0,009	0,005	0,115
XOD (IJ/l)			-	-0,093	0,942**	-0,065	0,196	-0,029	0,208	0,080	0,040
				0,417	<0,001	0,574	0,087	0,891	0,094	0,490	0,757
XO (IJ/l)				-	-0,423**	0,090	-0,006	0,522**	0,149	-0,048	0,069
					<0,001	0,435	0,956	0,009	0,232	0,677	0,592
XD (IJ/l)					-	-0,089	0,181	-0,314	0,146	0,089	0,010
						0,439	0,151	0,135	0,242	0,442	0,937
IL-8 (pg/ml)						-	0,195	0,278	0,427**	0,118	0,411**
							0,090	0,188	<0,001	0,305	0,001
PAI-1 (ng/l)							-	0,105	0,558**	0,119	0,174
								0,626	<0,001	0,305	0,184
TnI (ng/l)								-	0,852**	0,192	-0,182
									<0,001	0,369	0,560
cTnhsT (ng/l)									-	0,338**	0,358*
										0,006	0,011
Cist C (mg/l)										-	0,510**
											<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 1 korelaciona analiza je pokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih biomarkera: BNP-a i cTnhsT ($r=0,829$, $p=0,042$), BNP-a i cistatina C ($r=0,667$, $p=0,05$), BNP i CRP-a ($r=0,759$, $p=0,048$), aktivnosti XOD i XD ($r=0,924$, $p<0,001$), IL-8 i cTnhsT ($r=0,871$, $p<0,001$), IL-8 i cistatina C ($r=0,741$, $p<0,001$), cTnhsT i Cistatina C ($r=0,775$, $p=0,001$) i cistatina C i CRP-a ($r=0,768$, $p=0,004$). Značajna negativna korelacija postojala je između koncentracija MDA i IL-8 ($r=-0,579$, $p=0,007$), MDA i cTnhsT ($r=-0,564$, $p=0,028$) i MDA i CRP-a ($r=-0,737$, $p=0,006$) Ostali ispitivani parametri nisu pokazali značajnu korelaciju. Svi rezultati prikazani su u tabeli 30.

Tabela 30. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera
kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 1

	AOPP	MDA	XOD	XO	XD	IL-8	PAI-1	TnI	cTnhsT	Cist C	CRP
	(μ M/l)	(μ M/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(pg/ml)	(ng/l)	(ng/l)	(ng/l)	(mg/l)	(mg/l)
BNP (pg/ml)	0,317	-0,417	-0,250	0,285	-0,400	0,483	-0,067	0,897	0,829*	0,667*	0,759*
	0,406	0,265	0,516	0,458	0,286	0,187	0,865	0,103	0,042	0,050	0,048
AOPP (μ M/l)	-	0,050	0,134	0,356	0,023	0,322	0,411	0,275	0,139	0,307	0,450
		0,835	0,573	0,124	0,925	0,166	0,072	0,598	0,621	0,188	0,142
MDA (μ M/l)		-	-0,026	0,114	-0,047	-0,579**	-0,253	0,278	-0,564*	-0,430	-0,737**
			0,915	0,632	0,845	0,007	0,283	0,594	0,028	0,058	0,006
XOD (IJ/l)			-	0,107	0,924**	-0,065	0,105	0,138	0,018	-0,097	0,048
				0,653	<0,001	0,784	0,661	0,794	0,950	0,684	0,882
XO (IJ/l)				-	-0,235	0,226	0,004	0,691	0,350	0,247	0,070
					0,319	0,339	0,987	0,128	0,201	0,293	0,830
XD (IJ/l)					-	-0,102	0,101	0,002	-0,118	-0,194	0,026
						0,668	0,673	0,997	0,676	0,413	0,936
IL-8 (pg/ml)						-	0,326	-0,457	0,871**	0,741**	0,534
							0,160	0,362	<0,001	<0,001	0,074
PAI-1 (ng/l)							-	-0,392	0,250	0,095	0,356
								0,442	0,369	0,691	0,256
TnI (ng/l)								-	0,304	-0,078	-0,460
									0,619	0,884	0,436
cTnhsT (ng/l)									-	0,775**	0,486
										0,001	0,222
Cist C (mg/l)										-	0,768**
											0,004

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

U tabeli 31 prikazana je korelaciona analiza biomarkera kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 2. Uočene su pozitivne korelacije između sledećih parametara: aktivnosti XOD i XD ($r=0,864$, $p<0,001$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,522$, $p=0,015$), IL-8 i TnI ($r=0,982$, $p=0,018$), IL-8 i CRP-a ($r=0,587$, $p=0,013$), cThnsT i cistatina C ($r=0,480$, $p=0,044$), cThnsT i CRP-a ($r=0,674$, $p=0,006$) i cistatina C i CRP-a ($r=0,755$, $p<0,001$). Značajna negativna korelacija u istoj grupi pacijenata postojala je između: aktivnosti XO i cThnsT ($r=-0,614$, $p=0,005$), kao i aktivnosti XO i cistatina C ($r=-0,498$, $p=0,022$).

Tabela 31. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera
kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 2

	AOPP	MDA	XOD	XO	XD	IL-8	PAI-1	TnI	cThnsT	Cist C	CRP
	(μ M/l)	(μ M/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(pg/ml)	(ng/l)	(ng/l)	(ng/l)	(mg/l)	(mg/l)
BNP (pg/ml)	-0,200	0,003	0,168	0,091	0,032	-0,130	0,265	-	0,137	0,262	0,291
	0,458	0,991	0,534	0,737	0,905	0,633	0,322		0,655	0,327	0,313
AOPP (μ M/l)	-	0,417	-0,010	0,232	-0,057	0,222	0,056	-0,035	-0,346	-0,010	0,209
		0,053	0,966	0,298	0,801	0,333	0,810	0,965	0,147	0,967	0,406
MDA (μ M/l)		-	-0,187	0,064	-0,204	0,299	0,166	-0,468	-0,214	-0,017	0,216
			0,406	0,776	0,361	0,188	0,471	0,532	0,379	0,942	0,389
XOD (IJ/l)			-	-0,055	0,864**	-0,233	-0,077	0,683	0,065	-0,143	0,115
				0,808	<0,001	0,310	0,741	0,317	0,792	0,536	0,651
XO (IJ/l)				-	-0,459	0,005	-0,087	0,452	-0,614**	-0,498*	-0,204
					0,032	0,983	0,707	0,548	0,005	0,022	0,418
XD (IJ/l)					-	-0,300	-0,108	0,356	0,184	-0,051	0,150
						0,186	0,642	0,644	0,450	0,827	0,552
IL-8 (pg/ml)						-	0,522*	0,982*	0,139	0,395	0,587*
							0,015	0,018	0,581	0,076	0,013
PAI-1 (ng/l)							-	0,605	-0,298	0,417	0,352
								0,395	0,229	0,060	0,166
TnI (ng/l)								-	0,904	0,376	0,453
									0,281	0,624	0,547
cThnsT (ng/l)									-	0,480*	0,674**
										0,044	0,006
Cist C (mg/l)											0,755**
											<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 4, korelaciona analiza je pokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih biomarkera: BNP-a i cThnsT ($r=0,753$, $p=0,003$), BNP-a i cistatina C ($r=0,653$, $p=0,011$), koncentracija AOPP i MDA ($r=0,490$, $p=0,024$), aktivnosti XOD i XD ($r=0,825$, $p<0,001$), XO i TnI ($r=0,782$, $p=0,022$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,561$, $p=0,007$) i koncentracija TnI i cThnsT ($r=0,984$, $p<0,001$), kao i cThnsT i cistatina C ($r=0,591$, $p=0,006$). Značajna negativna korelacija postojala je između aktivnosti XO i XD ($r=-0,447$, $p=0,037$), svi rezultati prikazani su u tabeli 32.

Tabela 32. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera
kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 4

	AOPP	MDA	XOD	XO	XD	IL-8	PAI-1	TnI	cThnsT	Cist C	CRP
	($\mu\text{M/l}$)	($\mu\text{M/l}$)	(IJ/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(pg/ml)	(ng/l)	(ng/l)	(ng/l)	(mg/l)	(mg/l)
BNP (pg/ml)	0,301	-0,323	0,295	0,203	-0,169	0,275	-0,099	0,298	0,753**	0,653*	0,025
	0,296	0,260	0,306	0,487	0,563	0,342	0,737	0,567	0,003	0,011	0,936
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	-	0,490*	0,055	0,144	0,064	0,110	0,301	0,068	-0,144	-0,321	0,252
		0,024	0,814	0,534	0,784	0,634	0,184	0,873	0,557	0,567	0,299
MDA ($\mu\text{M/l}$)		-	0,226	0,213	0,057	0,237	0,322	0,262	-0,510	-0,295	0,361
			0,312	0,340	0,801	0,289	0,143	0,531	0,022	0,182	0,128
XOD (IJ/l)			-	0,049	0,825**	-0,032	-0,202	0,054	-0,158	0,099	0,005
				0,830	<0,001	0,889	0,366	0,899	0,506	0,660	0,983
XO (IJ/l)				-	-0,447*	0,396	0,148	0,782*	-0,067	-0,025	0,222
					0,037	0,068	0,512	0,022	0,779	0,912	0,360
XD (IJ/l)					-	-0,256	-0,246	-0,486	-0,060	0,032	0,122
						0,251	0,271	0,222	0,801	0,887	0,618
IL-8 (pg/ml)						-	0,561**	0,488	0,364	0,103	0,010
							0,007	0,220	0,115	0,647	0,967
PAI-1 (ng/l)							-	0,511	-0,048	-0,401	0,351
								0,195	0,840	0,064	0,140
TnI (ng/l)								-	0,984**	0,090	0,283
									<0,001	0,832	0,497
cThnsT (ng/l)									-	0,591**	0,046
										0,006	0,862
Cist C (mg/l)											0,205
											0,401

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Korelacionom analizom u kardioresrenalnim sindromu tip 5 dokazane su značajne pozitivne korelacije između: BNP i IL-8 ($r=0,879$, $p=0,002$), aktivnosti XOD i XD ($r=0,841$, $p<0,001$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,643$, $p=0,018$), IL-8 i TnI ($r=0,918$, $p=0,028$), IL-8 i CRP-a ($r=0,642$, $p=0,033$), koncentracija TnI i cThnsT ($r=0,969$, $p=0,031$) i koncentracija cThnsT i cistatina C ($r=0,791$, $p=0,004$). Statistički značajna negativna korelacija postojala je između koncentracije TnI i plazmatske aktivnosti XOD ($r=-0,975$, $p=0,005$). Svi rezultati prikazani su u tabeli 33.

Tabela 33. Korelaciona analiza ispitivanih biomarkera
kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 5

	AOPP	MDA	XOD	XO	XD	IL-8	PAI-1	TnI	cThnsT	Cist C	CRP
	($\mu\text{M/l}$)	($\mu\text{M/l}$)	(IJ/l)	(IJ/l)	(IJ/l)	(pg/ml)	(ng/l)	(ng/l)	(ng/l)	(mg/l)	(mg/l)
BNP (pg/ml)	0,485	-0,437	-0,485	-0,319	-0,117	0,879**	0,377	-	0,679	0,444	0,387
	0,185	0,240	0,185	0,402	0,764	0,002	0,318		0,094	0,232	0,391
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	-	-0,432	0,049	-0,162	0,374	0,269	-0,115	0,103	0,127	0,198	-0,062
		0,141	0,873	0,596	0,209	0,374	0,707	0,869	0,709	0,517	0,857
MDA ($\mu\text{M/l}$)		-	-0,044	0,052	-0,154	-0,154	0,322	0,157	-0,551	-0,435	-0,067
			0,886	0,865	0,615	0,615	0,284	0,801	0,079	0,138	0,845
XOD (IJ/l)			-	0,022	0,841**	-0,500	-0,247	-0,975**	0,055	-0,126	-0,223
				0,943	<0,001	0,082	0,415	0,005	0,873	0,681	0,510
XO (IJ/l)				-	-0,407	0,033	0,242	0,129	0,000	0,091	0,216
					0,167	0,915	0,426	0,836	1,000	0,768	0,523
XD (IJ/l)					-	-0,253	-0,280	-0,631	0,155	-0,038	-0,337
						0,405	0,354	0,254	0,650	0,901	0,310
IL-8 (pg/ml)						-	0,643*	0,918*	0,545	0,302	0,642*
							0,018	0,028	0,083	0,316	0,033
PAI-1 (ng/l)							-	0,575	0,282	0,154	0,025
								0,310	0,401	0,616	0,941
TnI (ng/l)								-	0,969*	0,876	0,080
									0,031	0,051	0,898
cThnsT (ng/l)									-	0,791**	0,171
										0,004	0,660
Cist C (mg/l)											0,352
											0,288

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

5.2. Određivanje faktora rizika kod ispitanika sa različitim tipovima i oblicima kardioresnalnog sindroma u univarijantnom i multivarijantnom modelu

U univarijantnom logističkom modelu, kao nezavisni faktori rizika za nastanak kardioresnalnog sindroma, kod ispitanika u kliničkoj grupi, izdvojili su se muški pol ($p=0,012$), prisustvo krvnog pritiska ($p=0,001$), smanjenje jačine glomerulske filtracije, računate MDRD ($p=0,009$), porast koncentracije cistatina C ($p=0,010$), AOPP-a ($p=0,006$) i MDA ($p=0,002$), porast aktivnosti XOD ($p=0,009$) i XD ($p=0,020$), kao i koncentracije CRP-a ($p=0,037$), rezultati prikazani su u tabeli 34.

Tabela 34. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresnalnog sindroma u kliničkoj grupi u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,129	0,026-0,683	0,012
Starost (god)	1,826	0,791-4,217	0,158
Krvni pritisak (da/ne)	36,471	4,358-305,214	0,001
Šećerna bolest (da/ne)	4,038	0,001-15,382	0,998
BNP (pg/ml)	1,244	0,953-1,624	0,109
cTnI (ng/ml)	-		0,828
cTnsT (ng/ml)	8,735	0,001-25,291	0,762
UAK (mg/mmol)	50,124	0,001-∞	0,353
MDRD (ml/min/1,73 m²)	0,877	0,795-0,967	0,009
Cistatin C (mg/l)	49,345	13,026-189,98	0,010
AOPP (μM/l)	1,044	1,012-1,076	0,006
MDA (μM/l)	1,733	1,223-2,456	0,002
XOD (IJ/l)	1,034	1,008-1,060	0,009
XO (IJ/l)	0,988	0,958-1,039	0,922
XD (IJ/l)	1,024	1,004-1,044	0,020
IL-8 (pg/ml)	1,015	0,992-1,038	0,214
PAI-1 (ng/ml)	0,982	0,905-1,065	0,654
CRP (mg/l)	4,394	1,096-17,620	0,037

U multivarijantni model su unete varijable koje su se u univarijantnom modelu pokazale kao nezavisni faktori rizika, tabela 35. U ovom modelu nijedan faktor rizika se nije pokazao kao statistički značajan.

Tabela 35. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresrenalnog sindroma u kliničkoj grupi u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,000	0,000-...	0,999
Krvni pritisak (da/ne)	183,245	0,001-...	0,999
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,503	0,000-,,,	0,999
Cistatin C (mg/l)	0,094	0,001-....	0,999
AOPP (μM/l)	1,140	0,001-....	0,999
MDA (μM/l)	34,465	0,001-...	0,999
XOD (IJ/l)	1,840	0,001-...	0,999
XD (IJ/l)	0,629	0,001-....	0,999
CRP (mg/l)	0,927	0,000-159,28	0,999

U univarijantnom logističkom modelu, kao faktori rizika za nastanak kardioresrenalnog sindroma tip 1 izdvojile su se vrednosti cThsT (p=0,05), XOD (p=0,035) i XO (p=0,048). Ostali ispitivani parametri nisu pokazali značaj kao faktori rizika, prikazano u tabeli 36.

Tabela 36. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresrenalnog sindroma 1 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,889	0,323-2,446	0,820
Starost (god)	1,014	0,979-1,050	0,440
Hipertenzija (da/ne)	1,375	0,444-4,261	0,581
Šećerna bolest	1,800	0,660-4,911	0,251
BNP (pg/ml)	1,000	0,999-1,001	0,886
cTnI (ng/ml)	1,056	0,965-1,155	0,238
cThsT (ng/ml)	1,012	1,000-1,001	0,05
UAK (mg/mmol)	0,000	0,000-385,48	0,407
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,982	0,954-1,010	0,203
Cistatin C (mg/l)	1,157	0,631-2,121	0,638
AOPP (μM/l)	0,997	0,985-1,010	0,696
MDA (μM/l)	1,072	0,904-1,271	0,426
XOD (IJ/l)	1,017	1,001-1,033	0,035
XO (IJ/l)	0,999	0,968-1,032	0,963
XD (IJ/l)	1,015	1,000-1,031	0,048
IL-8 (pg/ml)	1,000	0,998-1,001	0,682
PAI-1 (ng/ml)	1,046	0,980-1,115	0,178
CRP (mg/l)	1,007	0,999-1,015	0,080

U multivarijantni model su uključene varijable sa značajnošću $p < 0,010$. Multivarijantna analiza nije pokazala statističku značajnost u ispitivanim varijablama.

Tabela 37. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 1 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
cTnsT (mg/mmol)	1,001	0,999-1,002	0,336
XOD (IJ/l)	0,987	0,933-1,044	0,650
XD (IJ/l)	1,029	0,970-1,091	0,350

U univarijantnoj regresionoj analizi, kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresalnog sindroma tip 2, tabela 38, izdvojili su se: godine života ($p=0,004$), prisustvo povišenog krvnog pritiska ($p=0,025$) i plazmatske koncentracije AOPP ($p=0,003$) i MDA ($p=0,017$).

Tabela 38. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 2 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	1,190	0,452-3,135	0,724
Starost (god)	1,093	1,028-1,162	0,004
Krvni pritisak (da/ne)	5,814	1,253-26,981	0,025
Šećerna bolest (da/ne)	0,373	0,123-1,126	0,080
BNP (pg/ml)	1,000	0,999-1,001	0,208
cTnI (ng/ml)	0,432	0,018-10,605	0,608
cTnsT (ng/ml)	0,993	0,983-1,003	0,180
UAK (mg/mmol)	0,001	0,000-982,509	0,321
MDRD (ml/min/1,73 m²)	1,002	0,979-1,026	0,845
Cistatin C (mg/l)	1,036	0,572-1,877	0,907
AOPP (μM/l)	1,021	1,007-1,034	0,003
MDA (μM/l)	1,244	1,039-1,459	0,017
XOD (IJ/l)	0,994	0,982-1,005	0,269
XO (IJ/l)	0,980	0,949-1,012	0,221
XD (IJ/l)	0,997	0,987-1,007	0,536
IL-8 (pg/ml)	0,999	0,996-1,002	0,467
PAI-1 (ng/ml)	1,021	0,956-1,090	0,536
CRP (mg/l)	0,999	0,992-1,007	0,888

Ostali evaluirani parametri nisu pokazali statističku značajnost nakon primenjene analize. U multivarijantni model su uključene varijable sa statističkom značajnošću $p < 0,010$, a kao faktori rizika za nastanak kardioresalnog sindroma tip 2 izdvojili su se starost ($p = 0,023$) i koncentracija MDA u plazmi ($p = 0,036$), tabela 39. Ostali parametri nisu pokazali statističku značajnost.

Tabela 39. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 2 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Starost (god)	1,104	1,013-1,202	0,023
Hipertenzija (da/ne)	4,740	0,795-28,257	0,088
Šećerna bolest (da/ne)	0,263	0,067-1,027	0,055
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	1,013	0,997-1,028	0,111
MDA ($\mu\text{M/l}$)	1,324	1,018-1,722	0,036

Univarijantni model, za razvoj kardioresalnog sindroma tip 4, pokazao je da je faktor rizika povišena vrednost PAI-1 u plazmi ($p = 0,004$). Ostali ispitivani parametri nisu imali značaj kao faktori rizika, svi rezultati prikazani su u tabeli 40.

Tabela 40. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 4 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,422	0,147-1,208	0,108
Starost (god)	1,020	0,985-1,057	0,267
Krvni pritisak (da/ne)	1,191	0,409-3,474	0,748
Šećerna bolest (da/ne)	0,504	0,176-1,447	0,203
BNP (pg/ml)	1,000	1,000-1,001	0,225
cTnI (ng/ml)	0,994	0,903-1,093	0,897
cTnT (ng/ml)	1,000	0,999-1,001	0,407
UAK (mg/mmol)	1,590	0,003-823,878	0,884
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,980	0,951-1,010	0,200
Cistatin C (mg/l)	1,536	0,840-2,805	0,163
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	0,994	0,981-1,007	0,349
MDA ($\mu\text{M/l}$)	0,982	0,833-1,156	0,825
XOD (IJ/l)	1,006	0,993-1,020	0,355
XO (IJ/l)	1,001	0,971-1,033	0,925
XD (IJ/l)	1,005	0,993-1,017	0,418
IL-8 (pg/ml)	1,000	0,999-1,001	0,953
PAI-1 (ng/ml)	0,801	0,689-0,932	0,004
CRP (mg/l)	0,998	0,990-1,006	0,548

Ista statistička metoda pokazala je da je za nastanak kardioresalnog sindroma tip 5 prisustvo šećerne bolesti ($p=0,002$) bilo faktor rizika, kao i urinarni albuminsko-kreatinski odnos ($p=0,027$) i povišene vrednosti cistatina C u plazmi ($p=0,037$), tabela 41. Ostali parametri nisu imali značaj za nastanak petog tipa ovog sindroma.

Tabela 41. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 5 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,360	0,092-1,411	0,143
Starost (god)	1,024	0,978-1,072	0,310
Krvni pritisak (da/ne)	0,958	0,268-3,429	0,948
Šećerna bolest (da/ne)	28,174	3,459-229,511	0,002
BNP (pg/ml)	1,000	1,000-1,001	0,054
cTnI (ng/ml)	1,046	0,952-1,150	0,345
cTnT (ng/ml)	1,000	1,000-1,001	0,250
UAK (mg/mmol)	430,000	3,324-5562,00	0,027
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,908	0,946-1,014	0,248
Cistatin C (mg/l)	2,345	1,051-5,232	0,037
AOPP (μM/l)	0,999	0,984-1,014	0,894
MDA (μM/l)	1,002	0,821-1,224	0,981
XOD (IJ/l)	1,009	0,993-1,026	0,288
XO (IJ/l)	1,033	0,993-1,074	0,103
XD (IJ/l)	1,003	0,989-1,017	0,703
IL-8 (pg/ml)	1,001	1,000-1,002	0,093
PAI-1 (ng/ml)	1,003	0,923-1,090	0,940
CRP (mg/l)	1,003	0,995-1,012	0,486

U multivarijantni model su uključene varijable sa statističkom značajnošću $p<0,010$. Nijedan od parametara se nije izdvojio kao statistički značajan faktor rizika, tabela 42.

Tabela 42. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj kardioresalnog sindroma 5 u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Šećerna bolest (da/ne)	5006,17	0,000-...	0,998
BNP (pg/ml)	1,01	0,000-2672,53	0,999
UAK (mg/mmol)	1261,90	0,000-....	0,999
Cistatin C (mg/l)	5174,23	0,000-....	0,997
IL-8 (pg/ml)	1,221	0,000-...	0,999

U univarijantnom logističkom modelu za razvoj akutnog oblika kardioresalnog sindroma, kao faktori rizika izdvojili su se: prisustvo krvnog pritiska ($p=0,043$), jačina glomerulske filtracije MDRD ($p=0,028$), koncentracija cistatina C ($p=0,038$), aktivnost XOD u plazmi ($p=0,037$) i koncentracija CRP-a ($p<0,001$) dok ostali parametri nisu pokazali statističku značajnost, prikazano u tabeli 43.

Tabela 43. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj akutnog kardioresalnog sindroma u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,982	0,407-2,370	0,968
Starost (god)	1,027	0,994-1,061	0,110
Krvni pritisak (da/ne)	3,092	1,037-9,223	0,043
Šećerna bolest (da/ne)	1,828	0,753-4,438	0,183
BNP (pg/ml)	1,000	1,000-1,001	0,442
cTnI (ng/ml)	0,997	0,916-1,086	0,944
cThsT (ng/ml)	1,000	1,000-1,001	0,145
UAK (mg/mmol)	32,364	0,069-1526,102	0,268
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,970	0,943-0,997	0,028
Cistatin C (mg/l)	1,821	1,034-3,205	0,038
AOPP (μM/l)	1,001	0,990-1,012	0,861
MDA (μM/l)	1,100	0,945-1,281	0,218
XOD (IJ/l)	1,015	1,001-1,030	0,037
XO (IJ/l)	1,000	0,972-1,028	0,982
XD (IJ/l)	1,013	1,000-1,026	0,053
IL-8 (pg/ml)	1,001	0,999-1,002	0,290
PAI-1 (ng/ml)	1,049	0,984-1,119	0,142
CRP (mg/l)	1,024	1,012-1,036	<0,001

Isti parametri analizirani su i u multivarijantnom logističkom modelu, sa statističkom značajnošću $p<0,010$, kada je dobijeno da se jačina glomerulske filtracije, merena MDRD formulom, izdvaja kao faktor rizika ($p=0,046$), kao i koncentracija CRP-a ($p=0,003$), tabela 44.

Tabela 44. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj akutnog kardioresalnog sindroma u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Hipertenzija (da/ne)	2,059	0,167-25,368	0,573
MDRD (ml/min/1,73m ²)	0,959	0,886-1,037	0,046
Cistatin C (mg/l)	0,159	0,016-1,534	0,112
XOD (IJ/l)	1,010	0,958-1,066	0,706
XD (IJ/l)	1,013	0,956-1,074	0,660
CRP (mg/l)	1,028	1,009-1,047	0,003

U univarijantnom logističkom modelu, za nastanak hroničnog kardioresalnog sindroma, kao faktor rizika izdvojili su se starost pacijenata (p=0,002) i povišena koncentracija CRP-a (p=0,001), tabela 45.

Tabela 45. Univarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj hroničnog kardioresalnog sindroma u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	0,455	0,194-1,066	0,070
Starost (god)	1,058	1,021-1,096	0,002
Krvni pritisak (da/ne)	1,667	0,672-4,134	0,270
Šećerna bolest (da/ne)	1,286	0,548-3,017	0,564
BNP (pg/ml)	1,000	1,000-1,001	0,183
cTnI (ng/ml)	1,036	0,950-1,130	0,422
cTnsT (ng/ml)	1,000	0,999-1,000	0,400
UAK (mg/mmol)	0,858	0,002-346,931	0,960
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,990	0,970-1,011	0,361
Cistatin C (mg/l)	1,484	0,882-2,496	0,137
AOPP (μM/l)	1,010	0,998-1,021	0,097
MDA (μM/l)	1,094	0,947-1,263	0,223
XOD (IJ/l)	1,002	0,992-1,012	0,710
XO (IJ/l)	0,999	0,973-1,026	0,966
XD (IJ/l)	1,002	0,993-1,011	0,724
IL-8 (pg/ml)	1,000	0,999-1,001	0,609
PAI-1 (ng/ml)	0,941	0,877-1,011	0,097
CRP (mg/l)	0,983	0,973-0,993	0,001

U multivarijantni model su uključene varijable sa statističkom značajnošću $p < 0,010$. Kao značajni faktori rizika, korigovani za ostale varijable u modelu, izdvojili su se starost pacijenata ($p = 0,002$), koncentracija PAI-1 ($p = 0,032$) i CRP-a ($p < 0,001$), tabela 46.

Ostali evaluirani parametri, nisu pokazali značaj kao faktori rizika za razvoj akutnog, kao ni hroničnog kardioresalnog sindroma, tabele 45 i 46.

Tabela 46. Multivarijantni odds ratio (OR) i 95% interval poverenja (CI) za razvoj hroničnog kardioresalnog sindroma u odnosu na ispitivane parametre

Parametar	OR	95%CI	p
Muški pol	2,764	0,466-16,414	0,263
Starost (god)	1,120	1,043-1,203	0,002
AOPP ($\mu\text{M/l}$)	1,006	0,981-1,032	0,656
PAI-1 (ng/l)	0,795	0,644-0,981	0,032
CRP (mg/l)	0,966	0,948-0,984	<0,001

Metodom višestruke regresione analize, prikazano u tabeli 47, u modelu A, koji su činili muški pol, starost, visok indeks telesne mase, prisustvo šećerne bolesti i krvnog pritiska, hemoglobin, mokraćna kiselina, ukupni holesterol, kao i frakcije LDL i HDL i trigliceridi, nijedan parametar se nije izdvojio kao statistički značajan prediktor za smanjenje jačine ejakcione frakcije. U modelu B, koji su činili aktivnosti AOPP, MDA, XOD, XO, XD i koncentracije IL-8, PAI-1 i CRP, nijedan parametar se nije izdvojio kao statistički značajan faktor rizika za smanjenje vrednosti ejakcione frakcije, prikazano u istoj tabeli.

Metodom višestruke regresione analize, prikazano u tabeli 48, u modelu A, nijedan od ispitivanih parametara se nije izdvojio kao značajan prediktor za porast indeksa mase leve komore. U modelu B, porast koncentracije IL-8 u plazmi, se izdvojio kao statistički značajan faktor rizika za porast indeksa mase leve komore, ($p = 0,029$) i postoji direktna proporcionalnost u ovim vrednostima.

Tabela 47. Faktori rizika za smanjene vrednosti ejakcione frakcije

Parametar	EF%			
	Model A		Model B	
	β	p	β	p
Muški pol	0,215	0,318		
Starost (god)	-0,330	0,246		
ITM (kg/m ²)	-0,292	0,297		
Krvni pritisak (da/ne)	-0,097	0,608		
Šećerna bolest (da/ne)	0,165	0,411		
Hemoglobin (g/l)	-0,008	0,968		
Mokraćna kiselina (mmol/l)	-0,214	0,316		
Holesterol (mmol/l)	0,159	0,730		
LDL kolesterol (mmol/l)	0,031	0,942		
HDL kolesterol (mmol/l)	0,157	0,394		
Tg (mmol/l)	0,306	0,191		
BNP (pg/ml)	-	-		
cTnI (ng/ml)	-	-		
cTnsT (ng/ml)	-	-		
UAK (mg/mmol)	-	-		
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	-	-		
Cistatin C (mg/l)	-	-		
AOPP (μM/l)			-0,084	0,522
MDA (μM/l)			-0,249	0,068
XOD (IJ/l)			-0,168	0,197
XO (IJ/l)			0,002	0,986
XD (IJ/l)			-	-
IL-8 (pg/ml)			-0,078	0,581
PAI-1 (ng/l)			0,119	0,368
CRP (mg/l)			-0,165	0,252
Korigovani R²	0,257	0,098	0,027	0,297

Tabela 48. Faktori rizika za uvećanje mase leve komore

Parametar	iLVM			
	Model A		Model B	
	β	p	β	p
Muški pol	1,053	0,327		
Starost (god)	1,936	0,155		
ITM (kg/m ²)	0,463	0,130		
Krvni pritisak (da/ne)	0,294	0,518		
Šććerna bolest (da/ne)	-1,485	0,183		
Hemoglobin (g/l)	0,452	0,442		
Mokraćna kiselina (mmol/l)	-0,313	0,486		
Holesterol (mmol/l)	0,663	0,403		
LDL kolesterol (mmol/l)	-0,906	0,371		
HDL kolesterol (mmol/l)	-0,458	0,529		
Tg (mmol/l)	0,555	0,295		
BNP (pg/ml)	-	-		
cTnI (ng/ml)	-	-		
cThsT (ng/ml)	-	-		
UAK (mg/mmol)	-	-		
EF %	-	-		
Cistatin C (mg/l)	-	-		
AOPP (μM/l)			0,022	0,924
MDA (μM/l)			0,430	0,054
XOD (IJ/l)			-0,301	0,168
XO (IJ/l)			-0,257	0,209
XD (IJ/l)			-	-
IL-8 (pg/ml)			0,482	0,029
PAI-1 (ng/l)			-0,317	0,109
CRP (mg/l)			0,097	0,673
Korigovani R²	0,446	0,387	0,279	0,058

U modelu A, tabela 49, koji su činili identični parametri kao u prethodnom slučaju, korišćena je identična statistička metoda, a kao faktori rizika za smanjenje vrednosti MDRD izdvojili su se godine života ($p=0,010$) i koncentracija triglicerida u plazmi ($p=0,049$). Oba ispitivana parametra stoje u inverznom odnosu sa vrednostima MDRD-a.

U modelu B, rezultati prikazani u istoj tabeli, kao značajni faktori rizika su se izdvojili aktivnost XD ($p=0,034$) i koncentracije PAI-1 ($p=0,021$) i CRP-a ($p=0,003$). Sa porastom aktivnosti XD i koncentracije CRP-a smanjuje se vrednost MDRD-a, dok sa koncentracijom PAI-1 u plazmi, stoji u direktnoj vezi.

Tabela 49. Faktori rizika za smanjenje vrednosti glomerularne filtracije izračunate MDRD formulom

Parametar	MDRD			
	Model A		Model B	
	β	p	β	p
Muški pol	0,089	0,656		
Starost (god)	-0,747	0,010		
ITM (kg/m ²)	0,463	0,130		
Krvni pritisak (da/ne)	-0,194	0,286		
Šećerna bolest (da/ne)	-0,091	0,644		
Hemoglobin (g/l)	0,315	0,152		
Mokraćna kiselina (mmol/l)	0,129	0,511		
Holesterol (mmol/l)	0,344	0,465		
LDL kolesterol (mmol/l)	-0,296	0,445		
HDL kolesterol (mmol/l)	-0,029	0,885		
Tg (mmol/l)	-0,517	0,049		
BNP (pg/ml)	-	-		
cTnI (ng/ml)	-	-		
cTnT (ng/ml)	-	-		
UAK (mg/mmol)	-	-		
EF %	-	-		
Cistatin C (mg/l)	-	-		
AOPP (μM/l)			-0,246	0,059
MDA (μM/l)			0,013	0,913
XOD (IJ/l)			0,021	0,873
XO (IJ/l)			-	-
XD (IJ/l)			-0,319	0,034
IL-8 (pg/ml)			-0,071	0,591
PAI-1 (ng/l)			0,270	0,021
CRP (mg/l)			-0,407	0,003
Korigovani R²	0,513	0,017	0,405	<0,001

6. DISKUSIJA

Udružene bolesti srca i bubrega predstavljaju specifičan klinički entitet sa složenim patogenetskim mehanizmima nastanka i evolucije. Postojanje disfunkcije ova dva organska sistema stoji u uzajamnoj vezi sa poremećajima osnovnih regulatornih mehanizama očuvanja homeostaze organizma i čine “začarani krug” uzroka i posledica. To je i razlog da mortalitet pacijenata sa različitim tipovima kardioresalnog sindroma bude značajno viši nego u slučajevima izolovanih oštećenja srca ili bubrega. Aktuelno je pitanje kako prevenirati nastanak ovih poremećaja, odnosno kako ih otkriti u ranoj fazi i koji su to faktori rizika koji predisponiraju njihovu pojavu. Odgovor na ova pitanja bi omogućio sprovođenje odgovarajućih metoda lečenja, zasnovanih na principima patogenetski uslovljene terapije.

Broj kliničko-epidemioloških istraživanja vezanih za kardioresalni sindrom je, za sada, nedovoljan u odnosu na realne potrebe svakodnevne kliničke prakse, pogotovo kada je u pitanju procena zastupljenosti pojedinačnih tipova ovih poremećaja. Problem verovatno proizilazi iz šarolikosti podataka o pacijentima sa udruženim bolestima srca i bubrega, počevši od primarnog, odnosno sekundarnog oštećenja organa, preko vremena nastanka poremećaja, polne ili starosne strukture, postojanja komorbiditeta, do incidencije, prevalencije i zastupljenosti faktora rizika.

Neki od dostupnih literaturnih podataka ukazuju da je incidencija, na globalnom nivou, nastanka prvog tipa kardioresalnog sindroma i to kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, 22,5% (235). Značajni faktori rizika, za akutno oštećenje bubrega kod osoba sa infarktom miokarda, su starije životno doba, šećerna bolest, akutna insuficijencija srca i nastanak kardiogenog šoka, ali su dijagnostičke i invazivne terapijske procedure i dalje naječšći razlozi akutne disfunkcije bubrega u ovoj populaciji. Neki autori smatraju da su značajni prediktori akutnog oštećenja bubrega nakon koronarografije bili prezentacija STEMI infarkta i prethodna neprepoznata hronična bolest bubrega, ali sa velikom disperzijom rizika, od 2 do 28 puta (236).

Trećina bolesnika sa lakim stepenom primarnih bubrežnih oštećenja pokazuje prisustvo kardiovaskularne bolesti.

Pojedini autori navode da u hroničnoj bubrežnoj slabosti, samo 15,9% pacijenata razvija kliničku sliku akutnog infarkta, odnosno četvrti tip kardioresalnog sindroma, iako se kod 40% ovih pacijenata javljaju anginozne tegobe. Zbog nejasne kliničke prezentacije infarkta miokarda, čak 44% pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom završi sa dijagnozom drugog oboljenja, što svakako doprinosi porastu mortaliteta u ovoj populacionoj grupi (237).

Ekstremno visoka učestalost kardiovaskularnih bolesti, čak do 30 i više puta u odnosu na opštu populaciju, beleži se kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize, što se objašnjava kumulativnim efektom, odnosno multipliciranjem dejstva velikog broja tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika (238).

Naši rezultati o učestalosti prvog tipa kardioresrenalnog sindroma (25,32%) se slažu sa navedenim literaturnim podacima, dok je hronična slabost srca ili bubrega, kao primarni poremećaj, najčešći razlog za razvoj kardioresrenalnih sindroma, odnosno najveći broj pacijenata je imao drugi (27,85%), odnosno četvrti tip ovog sindroma (27,8 %). Učestalost disfunkcije bubrega u primarnim bolestima srca više ne predstavlja potencijalnu mogućnost, već realnost koja mora de se uzme u obzir pri određivanju dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod ovih pacijenata. Smatra se da kardioresrenalni sindrom tip 2 razvije od 26% do 63% pacijenata sa hroničnom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Kada je u pitanju akutni i hronični oblik kardioresrenalnog sindroma, kao posledica primarne bolesti srca, nije bilo razlike u njihovoj učestalosti, dok je u primarnom oštećenju bubrega, koje je uslovilo promene na srcu, značajno veća prevalencija hroničnog u odnosu na akutni oblik poremećaja. Najčešći uzrok akutne disfunkcije srca bio je akutni infarkt miokarda, dok je u hroničnoj srčanoj insuficijenciji dominirala arterijska hipertenzija i ishemijska bolest srca. Perzistiranje stalno povišenog krvnog pritiska je jedan od glavnih faktora koji dovodi do funkcionalnih, a zatim i strukturnih promena na srcu i ubrzava nastanak ateroskleroze. Ovo se dešava usled razvoja hiperplazije i hipertrofije glatkih mišića zida krvnog suda, što uz povećanu sintezu kolagena menja arhitekturu zida arterija i povećava vaskularni otpor. Sa druge strane, hipertenzija je nezavisni faktor rizika za nastanak i progresiju hronične bolesti bubrega i povratno utiče na razvoj kardiovaskularnih bolesti (239). Smatra se da su povišene vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska prediktori kardiovaskularnog rizika kod mlađih osoba, dok su sistolni i pulsni pritisak prediktori kardiovaskularnog rizika kod muškaraca, starijih od 60 godina. Povišene vrednosti pulsog pritiska kod starijih od 60 godina dovode se u direktnu vezu sa stenozom karotidnih arterija, hipertrofijom leve komore, infarktom miokarda i srčanom insuficijencijom. Povišene vrednosti pulsog pritiska kao nezavisni faktor rizika postoje kod bolesnika sa hipertenzijom, ali i kod onih koji su normotenzivni (240, 241).

Pri bilo kojoj vrednosti sistolnog krvnog pritiska, pulsni pritisak viši od 50 mm/Hg koreliše sa porastom rizika za smrtni ishod. Naši rezultati pokazali su da su pacijenti sa kardioresrenalnim sindromom imali značajnu razliku u vrednostim sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog, kao i pulsog pritiska u odnosu na kontrolu, ali nije bilo značajnih odstupanja u

odnosu na posmatrane parametre krvnog pritiska u podgrupama pacijenata sa kardioresnalnim sindromom.

Polna zastupljenost kod pacijenata sa primarnim bolestima srca je bila gotovo identična i u akutnom i hroničnom obliku kardioresnalnog sindroma (tip 1 i tip 2), što ne odgovara navodima pojedinih autora, koji kažu da su hronične bolesti srca vodeći uzrok smrti kod osoba muškog pola (242). Postojeća razlika bi mogla da se objasni i starošću naše ispitivane populacije u kojoj su ispitanice ženskog pola u postmenopauzalnom periodu, u kome se rizik za pojavu srčanih bolesti i kardiovaskularni mortalitet značajno povećava. Slična polna struktura postojala je i u tipu 4 i 5 kardioresnalnog sindroma.

Dokazali smo, ono što tvrdi i većina drugih autora, da su godine starosti ($70,72 \pm 26$) faktor rizika za pojavu i razvoj kardioresnalnih sindroma, bez obzira da li je u pitanju primarna disfunkcija srca ili bubrega. Učestalost bolesti srca značajno raste sa starenjem, što je nesumnjivo vezano za promenu niza fizioloških mehanizama, kao i visok komorbiditet u populaciji starih. Sa druge strane, i bubrež, kao vrlo sofisticiran organski sistem, kreće da stari početkom pete decenije, što se manifestuje opadanjem funkcionalne glomerulske rezerve za $1\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ za svaku godinu života. Ovi fiziološki mehanizmi su dodatno opterećeni hroničnim bolestima, tipa arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, što dovodi do razvoja hronične bubrežne slabosti. Ako se uzme u obzir i činjenica da su to najčešće masovne nezarazne bolesti u svetu, jasno je zašto se broj pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću progresivno povećava. Naši rezultati idu u prilog svega navedenog, jer je najveći broj ispitivanih pacijenata kao osnovno oboljenje imao hipertenziju i/ili šećernu bolest. Ako pomenutim, tradicionalnim faktorima rizika, dodamo i netradicionalne (anemija, hronična inflamacija, oksidativni stres i hiperparatireoidizam) koji su prisutni kod obolelih od hronične bolesti bubrega, dobijamo gotovo kompletne patofiziološke mehanizme za nastanak i progresiju koronarne bolesti i ateroskleroze (243). ADHERE studija je pokazala da su starost i hronična bubrežna insuficijencija faktori rizika za nastanak srčane slabosti (244).

Kada je u pitanju kardioresnalni sindrom tip 1, on se najčešće viđa kod pacijenata u hospitalnim uslovima i odlikuje ga nagli i burni tok, a javlja se u stanjima sa akutnim infarktom miokarda, kardiogenim šokom, akutnim popuštanjem leve komore, insuficijencijom desnog srca ili akutizacijom hronične srčane insuficijencije. Osnovni patofiziološki mehanizam uključuje primarno teško oštećenje sistolne funkcije srca, koje dovodi do sekundarnih promena u bubrežnoj funkciji, zbog smanjene perfuzije bubrega, što je bio slučaj i sa našim ispitanicima. Poseban problem u daljoj evoluciji ovog sindroma vezan je za agresivnu i nekritičnu primenu diuretske terapije, koja je i danas vodeća terapijska mera u lečenju akutnog popušta-

nja srca ili akutizacije hronične srčane slabosti. U uslovima smanjenog minutnog volumena srca, diuretici dovode do još većeg pada u efektivnoj zapremini cirkulišuće tečnosti, sa posledičnim smanjenjem renalne perfuzije, padom glomerulske filtracije i retencijom azotnih produkata. To je i osnovni „*trigger*” za pokretanje niza lančano povezanih neurohumoralnih reakcija, koje povratno pogoršavaju srčanu funkciju.

U kardioresrenalnom sindromu tip 2 dominantne promene su vezane za progresivno opadanje minutnog i udarnog volumena srca, sa neadekvatnom oksigenacijom krvi, što dovodi do povećanja aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, razvoja anemijskog sindroma, porasta prooksidantne aktivnosti, aktivacije procesa mikroinflamacije i posledičnog smanjenja funkcije bubrega. Osnovni razlog ovih promena može biti primarna dijastolna disfunkcija leve komore sa produženim vremenom relaksacije i neadekvatnim punjenjem leve komore, a ređe je to sistolna insuficijencija.

Kardioresrenalni sindrom tip 3, odlikuje akutno bubrežno oštećenje zbog naglog smanjenja efektivnog protoka krvi kroz bubrege ili pak, zbog izražene redukcije u broju funkcionalnih nefrona. Odlikuje ga povećanje zapremine vanćelijske tečnosti sa ili bez smanjenja efektivnog cirkulišućeg volumena, poremećaji elektrolitnog balansa, stanje hipotenzije ili hipertenzija. To dovodi do direktnih ili indirektnih promena na srcu, a dominiraju poremećaji srčanog ritma i volumensko preopterećenje leve komore.

U kardioresrenalnom sindromu tip 4 funkcionalna glomerulska rezerva je bila nezavisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, sa bržim padom ejeckione frakcije srca, u poređenju sa porastom indeksa mase leve komore.

U podgrupi pacijenata sa kardioresrenalnim sindromom tip 5, svi ispitanici su imali hroničnu formu ovog sindroma, u čijoj je osnovi bio insulin nezavisni oblik šećerne bolesti. Zastupljenost pacijenata sa ovim tipom kardioresrenalnih oštećenja, prema podacima iz literature izrazito varira i kreće se oko 3,2%, dok je na našem uzorku, prevalencija bila četiri puta veća.

6.1. Osnovne funkcionalne i strukturne promene na srcu i bubrezima u kardioresrenalnom sindromu

Literaturni podaci o strukturnim i funkcionalnim promenama, dobijenim pri ehokardiografskom pregledu srca, se razlikuju u mnogome, ali je najviše onih koji ukazuju da najveći broj pacijenata sa kardioresrenalnim sindromom razvija dijastolnu disfunkciju leve komore. To se manifestuje najčešće kao primarna promena, jer se razvija abnormalna relaksacija miokar-

da leve komore, sa povećanjem dijametara leve pretkomore, dok ejeckiona frakcija leve komore ostaje očuvana. Manji broj autora daje primat sistolnoj insuficijenciji leve komore sa prevalencijom od 66%. Smanjenje, odnosno brzina promena ejeckione frakcije zavisi i od adekvatnih mera lečenja pacijenata sa primarnim bolestima srca. U ehokardiografskom nalazu kod naših pacijenata sa kardioresnalnim sindromom dominiralo je smanjenje ejeckione frakcije leve komore, što je indirektno ukazivalo na postojanje narušene globalne kontraktilne funkcije srca, odnosno na sistolnu disfunkciju leve komore. Istovremeno, registrovano je i značajno uvećanje mase leve komore u odnosu na kontrolu. Nije bilo značajne razlike u numeričkim vrednostima posmatranih parametara u podgrupama pacijenata sa kardioresnalnim sindromom, kao ni značajne razlike u ehokardiografskim parametrima u odnosu na akutni i hronični oblik ovog sindroma. Pojedini autori su u ehokardiografskom nalazu u oko 50% slučajeva kardioresnalnog sindroma tip 1 (infarkt miokarda), kao dominantnu promenu nalazili dijastolnu disfunkciju leve komore sa očuvanim ejeckionom frakcijom. Smanjenje ejeckione frakcije u akutnoj srčanoj insuficijenciji dovodi do težih akutnih oštećenja bubrega u poređenju sa pacijentima koji imaju očuvanu ejeckionu frakciju, što su pokazali i rezultati našeg ispitivanja.

Srčana insuficijencija sa padom ejeckione frakcije leve komore nije dominantna karakteristika pacijenata sa kardioresnalnim sindromom tip 2. Smatra se da od svih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom 38% ima i renalnu insuficijenciju. Pored toga, u populaciji starih, veća je učestalost srčane insuficijencije sa očuvanom ejeckionom frakcijom, a izraženom dijastolnom disfunkcijom leve komore i uvećanjem mase leve komore, dok je kod pacijenata sa kardioresnalnim sindromom 4 primarna promena snižena ejeckiona frakcija leve komore, dok indeks mase leve komore može da duže bude očuvan. U kardioresnalnom sindromu tip 4 uznapredovala bubrežna slabost je svakako razlog značajnog pada u ejeckionoj frakciji, sa padom u udarnom i minutnom volumenu srca, što dovodi do sniženja sistolnog krvnog pritiska i time još više ugrožava perfuziju bolesnog bubrega.

U predijaliznom periodu, najmanju stopu preživljavanja imaju pacijenti sa sistolnom disfunkcijom i dilatacijom leve komore. Preživljavanje pacijenata sa akutnim infarktom miokarda u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti je najmanje, ali pored promena na srcu na to utiču i drugi faktori, kao što su pol, starost ili šećerna bolest. U literaturi je pak, opisano da je uticaj neishemijskih faktora rizika na mortalitet, veći kod pacijenata sa očuvanom, od onih sa redukovanom ejeckionom frakcijom (245). Kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom i dijabetesnom nefropatijom, komplikovanom bubrežnom insuficijencijom, kao rizik faktori opisani su hipertenzija, koronarna bolest i starija životna dob (246), dok je kod

naših ispitanika sa petim tipom kardioresalnog sindroma postojala sistolna insuficijencija sa uvećanjem mase leve komore.

Mehanizmi oštećenja bubrega mogu biti direktni i indirektni. U prve spadaju hemodinamske promene u glomerulima, a pod indirektnim podrazumevamo hipertenziju, hiperlipidemiju, metabolički sindrom, hiperurikemiju, šećernu bolest i sleep apnea. Naši rezultati pokazali su prisustvo preterane telesne težine u tipu 1, tipu 2, 4 i 5 kardioresalnog sindroma, dok je gojaznost bila prisutna samo u tipu 3 kardioresalnog sindroma.

Kod naših ispitanika dokazano je postojanje recipročnog odnosa između porasta indeksa mase leve komore i pada funkcionalne glomerulske rezerve, a sa druge strane, promena globalne kontraktilne funkcije srca, odnosno ejekciona frakcija, bila je srazmerna opadanju ukupnog funkcionalnog potencijala bubrega i pokazivala je pozitivnu korelaciju. Prevalencija hipertrofije leve komore kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom raste sa sniženjem funkcionalne glomerulske rezerve. Kod pacijenata sa vrednostima glomerulske filtracije većim od 30 ml/min/1,73 m² učestalost hipertrofije leve komore se kreće između 38 i 45%, U predijaliznom periodu iznosi 60-75%, a na početku lečenja dijalizom 70 do 90% pacijenata ima značajno uvećanu masu leve komore. Incidencija kardiovaskularnih događaja je upravo zavisna od mase leve komore, odnosno masa leve komore može se smatrati prediktorom kardiovaskularnog rizika.

Određivanje jačine glomerulske filtracije kod pacijenata sa kardioresalnim sindromom je pokazalo da je ona značajno redukovana u odnosu na njene vrednosti u kontrolnoj grupi, ali su postojale i značajne razlike, u zavisnosti od korišćenog markera procene. Više, vrednosti glomerulske filtracije dobijene su kada je ona određivana preko klirensa cistatina, što svakako ide u prilog tvrdnji da je cistatin C daleko senzitivniji marker glomerulske funkcije bubrega u odnosu na kreatinin. Tip korišćene formule za izračunavanje jačine glomerulske filtracije preko endogenog kreatinina nije imo značajan uticaj na izračunate vrednosti klirensa. Nije bilo značajne razlike u vrednostima funkcionalne glomerulske rezerve u odnosu na tip kardioresalnog sindroma.

Adekvatna renalna funkcija je od ključnog značaja u sindromu kogestivne srčane insuficijencije i postojeća ili sekundarno indukovana bubrežna slabost ne samo da pogoršava srčanu funkciju, već i doprinosi njenoj progresiji. Ovo je dokazano i našim rezultatima, gde je sniženje ejekcione frakcije leve komore pokazivalo visoku pozitivnu korelaciju sa jačinom glomerulske filtracije, bez obzira na tip kardioresalnog poremećaja. Ovakvi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora koji smatraju da je stepen bubrežne disfunkcije nezavisni faktor rizika u prognozi srčane insuficijencije u kardioresalnim sindromima tip 1 i 2, ali je i

prediktor smrtnosti i u akutnom i hroničnom obliku kardioresnalnog sindroma. Osim toga smatra se da i rizik od smrtnog ishoda progresivno raste sa opadanjem bubrežne funkcije. U velikom broju studija jedino je porast pritiska u desnoj pretkomori u vezi sa pogoršanjem glomerulske funkcionalne rezerve, prisustvom perifernih otoka i nakupljanjem ascitesa sa porastom intraabdominalnog pritiska. Poznato je da se atrijalno-renalni refleks aktivira u usled porasta cirkulišućeg volumena, koji uslovljava porast pritiska punjenja predkomora. U ovim slučajevima se oslobađa pretkomorski natriuretski peptid i inhibira arginin vazopresin što dovodi do povećane natriureze. Ovaj mehanizam postaje neefikasan u srčanoj insuficijenciji, sa stanjem hronične hipervolemije i opterećenjem natrijumom, što dovodi do paradoksalnog smanjenja diureze (247). U ovim uslovima aplikovanje kratkodelujućih diuretika Henleove petlje tj. furosemda udruženo je sa pogoršanjem funkcionalne glomerulske rezerve. Nakon njegove primene, zbog neurohumoralne aktivacije, povećava se oslobađanje kateholamina i adenoza i povratno jos više raste pritisak punjenja predkomora (248).

Kao posledica pojačane funkcije RAAS i SNS uzrokovane aktivacijom tubuloglomerulskog „*feedback*“ mehanizma za natriurezu nastaje hipertrofija ćelija proksimalnog i distalnog tubula i povećana apsorpcija natrijuma. Povećana apsorpcija natrijuma u proksimalnim tubulima ima efekat sličan adenozinu oslobođenom iz makule dense, izaziva vazokonstrikciju aferentne arteriole, smanjuje jačinu glomerulske filtracije i smanjuje protok krvi kroz bubrege (249).

PRIME studija (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) pokazala je da određivanje bubrežne funkcije ima prognostičku vrednost za procenu mortaliteta, uključujući i intrahospitalni mortalitet, kod pacijenata sa primarnom srčanom slabošću. Glomerulska funkcionalna rezerva se smatra boljim prediktivnim faktorom od hipertrofije leve komore.

Pacijenti sa kardioresnanim oštećenjima duže ostaju u bolnici, više koštaju i imaju veći intrahospitalni mortalitet, kao i velike izgleda za rehospitalizacijama. Dobijeni rezultati u našem ispitivanju vezani za procenu funkcionalnog stanja ova dva sistema ukazuju da postoji visoki stepen dinamičke interakcije između oštećenja srca i bubrega u kojima je glavni faktor smanjenje jačine glomerulske filtracije.

6.2. Biomarkeri ishemijskog i strukturnog oštećenja srca i bubrega

U našem istraživanju kod pacijenata u kliničkoj grupi nađene su značajno više vrednosti srčanih troponina (TnI i Tnhs), bez obzira na to kom obliku kardioresalnog sindroma pripadaju. Troponin, kao biomarker ishemijskog oštećenja miokarda, može biti povišen kod pacijenata sa akutnom, ali i hroničnom srčanom insuficijencijom. Ovaj porast, neki od autora, dovede u vezu sa disfunkcijom endotela, perzistiranjem anemijskog sindroma i povećanjem potreba srčanog mišića za kiseonikom. Razlozi za povećanje troponina mogu biti vezani i za indukciju procesa apoptoze, kao i inflamacije. Osim toga ovaj porast može se objasniti i direktnim toksičnim delovanjem neurohormona kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

Tumačenje povišenih vrednosti troponina kod asimptomatskih pacijenata, starijih od 75 godina, kod kojih postoji sumnja na razvoj akutnog koronarnog sindroma, može biti komplikovano. Kod njih je funkcionalna glomerulska rezerva važan parametar u proceni postojanja infarkta miokarda bez ST elevacije, kao i u proceni mogućih novih ehokardiografskih ishemijskih lezija i ST depresije (250). Mnoge studije pokazale su velike razlike u vrednostima TnI i Tnhs kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom (251,252), što je identično rezultatima našeg istraživanja. Na našem uzorku vrednosti ovog ishemijskog biomarkera su pokazale najveći stepen varijabilnosti kod pacijenata sa četvrtim tipom kardioresalnog sindroma. Objašnjenje za ovu pojavu leži u tome da se mali fragmenti TnI ne mogu se eliminisati preko bubrega, u slučajevima postojanja smanjene glomerulske rezerve. Pored toga, kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom, molekul TnI je nestabilniji, ima veće pozitivno naelektrisanje, a slobodna frakcija u citozolu je upola manja i oslobađa se jedino iz kompleksa vezanog za protein (253). U prospektivnoj studiji direktnim poređenjem TnI i Tnhs i njihovih različitih graničnih vrednosti, prevalencija pozitivnih rezultata za TnI je značajno manja od rezultata za Tnhs (254). Iz tog razloga u stratifikaciji rizika pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom može se koristiti merenje troponina (255).

Visoko senzitivian troponin T ima superiorniju dijagnostičku i prognostičku vrednost u odnosu na konvencionalne eseje srčanih troponina (256). U velikom broju studija ispitivana je osetljivost ovog troponina za ranu detekciju akutnog infarkta miokarda, kao stanje bubrežne funkcije na tačnost rezultata ovog testa. Rezultati CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) studije ukazali su na to da više od 80% pacijenata, bez koronarne bolesti, mogu imati povišene vrednosti TnhsT. Sa ovako visokim koncentracijama TnhsT u pozitivnoj korelaciji stoje i faktori rizika kao što su starost, šećerna bolest, povišene vrednosti sistolnog krvnog

pritiska, niske vrednosti serumskog albumina, niska ejekciona frakcija srca i visok indeks mase leve komore, niska funkcionalna glomerulska rezerva i patološke vrednosti urinarnog albumin/kreatinin indeksa. Ovakva kombinacija biohemijskog i kliničkog nalaza značajno olakšava identifikaciju osoba sa visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti ili insuficijencije srca (257). Diferencijalno dijagnostički problem mogu biti stanja kod pacijenata sa očuvanim koronarnim arterijama i visokim vrednostima srčanih troponina (258). Imajući u vidu da povišene vrednosti troponina nisu u vezi samo sa akutnim koronarnim sindromom kod bubrenih pacijenata, u cilju boljeg definisanja etiologije i lečenja, preporučena je kombinacija biohemijskih analiza i funkcionalnih dijagnostičkih metoda (259).

Najviše vrednosti Tnhs na našem uzorku zabeležene su u grupi pacijenata sa prvim tipom kardioresalnog sindroma, te ga na osnovu dobijenih rezultata možemo smatrati i biomarkerom za diferencijaciju ovog tipa. Naši rezultati pokazali su i pozitivnu korelaciju srčanog troponina TnhsT i BNP-a u tipu 1 i 4 kardioresalnog sindroma.

Natriuretski preptidi, atrijalni i moždani (ANP i BNP) su kontraregulatorni hormoni koji, u fiziološkim uslovima, „neutralizuju“ aktivaciju RAA sistema i simpatikusa, dok u patološkim uslovima (srčana insuficijencija) ovaj mehanizam postaje neefikasan (260).

Dokazali smo da su vrednosti BNP-a značajno više kod pacijenata u kliničkoj grupi u poređenju sa kontrolom. Nije bilo značajnih razlika u odnosu na ispitivani tip kardioresalnih sindroma, pri čemu je stepen varijabilnosti ovog biomarkera u svim tipovima bio izuzetno visok. Moguće objašnjenje leži u činjenici da je kod svih pacijenata, bez obzira na osnovni etiološki faktor, jedan od važnih patogenetskih mehanizama aktivacija RAA sistema, koja je „trigger“ kontinuiranog oslobađanja BNP-a iz već oštećenog miokarda. Ovako aktiviran neurohumoralni sistem ima značajnu ulogu u daljoj progresiji poremećaja funkcije srca i bubrega, pri čemu oslobađanje angiotenzina II, osim sistemske i vazokonstikcije na nivou bubrega (eferentne arteriole glomerula), ima značajnu ulogu u direktnom remodelovanju srčanog mišića. Stimulacijom oslobađanja aldosterona, na indirektan način, potpomaže daljem razvoju fibroze srca.

U nekim studijama je dokazano da BNP može biti koristan marker kod asimptomatskih pacijenata sa hipertenzijom za otkrivanje rane, odnosno, subkliničke faze remodelovanja leve komore i procesa inflamacije miokarda. U istoj studiji je ukazano da pored BNP-a, kao potentni hemokin, IL-8, može učestvovati u ranom inflamatornom odgovoru, pre razvoja fibroze u miokardu (261). U skladu sa pomenutom studijom stoje i naši rezultati, jer je dokazano da kod ispitanika sa kardioresalnim sindromom tip 5, postoji i značajna pozitivna korelacija između BNP i IL-8. U grupi pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 zabeležene su i najviše

vrednosti BNP-a, što bi pomenute ispitanike možda uputilo na dalju invazivniju dijagnostiku, sa ciljem dokazivanja strukturnih promena miokarda.

Literaturni podaci ukazuju na to da oko 12% pacijenata obolelih od šećerne bolesti razvija srčanu insuficijenciju, dok u populaciji pacijenata starijih od 64 godine, srčana slabost postoji kod 22% obolelih. U hospitalnim uslovima kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom prevalencija šećerne bolesti je 40%. Studija HOORN (Noord-Holland) dokazala je da BNP raste kod osoba sa šećernom bolešću tip 2, dijastolnom disfunkcijom i uvećanom masom leve komore, što ovom markeru može dati potencijal prediktora kardiovaskularnog morbiditeta. Neki autori tvrde da čak i diskretan porast BNP-a ukazuje na asimptomatsku ishemiju u šećernoj bolesti tip 2 (262).

Dokazano je da pacijenti sa primarno akutnim bolestima srca i akutnim oštećenjem bubrega, sa povišenim vrednostima BNP-a i troponina imaju lošiju prognozu i težu kliničku sliku (263).

Povišena vrednost BNP-a kod pacijenata sa primarnim bolestima i oštećenom funkcijom bubrega, ukazuje na srčanu disfunkciju, ali istovremeno i na izmenjen metabolizam i razgradnju BNP-a, zbog smanjene aktivnosti neutralne endopeptidaze u bubrezima. Potvrđena je inverzna korelacija BNP-a i procenjene jačine glomerularne filtracije (264). Kod pacijenata i sa minimalno smanjenom glomerulskom funkcionalnom rezervom, povišene vrednosti srčanog TnhsT i BNP su nezavisni faktori kardiovaskularnog rizika i ne mogu se pripisati samo smanjenoj funkciji bubrega (265).

U šećernoj bolesti nastaju mnogobrojne patofiziološke promene, koje uz hiperglikemiju doprinose razvoju „toksične trijade“ u čijoj osnovi je ishemija srca, hipertenzija i dijabetesna kardiomiopatija. Ove promene u svojoj evoluciji dovode do insuficijencije srca, koja će uz osnovnu bolest i postojeću hipertenziju usloviti pogoršanje funkcije bubrega. Kod pacijenata sa šećernom bolešću, kao što je već rečeno, često se razvija asimptomatski oblik koronarne bolesti sa multiplim oštećenjima distalnog segmenta koronarnih arterija i neadekvatnom kolaralnom cirkulacijom. Zbog toga, oboleli od šećerne bolesti imaju lošiju prognozu nakon infarkta miokarda i neadekvatan odgovor na perkutanu i hiruršku revaskularizaciju, sa tri puta većim rizikom za razvoj insuficijencije srca nakon akutnog koronarnog događaja. Postoji velika sličnost između strukturnih promena na srčanom mišiću i bubregu kod osoba sa šećernom bolešću i kardiorenalnim sindromom tip 5. U većini studija baziranih na biopsiranom materijalu, razvoj srčane insuficijencije bio je posledica apoptoze i nekroze kardiomiocita. Na istom biopsiranom materijalu opisane su i promene na endotelnim ćelijama, sa formiranjem kapilarnih mikroaneurizmi, istanjenjem zida arteriola i redukovanjem broja kapilara. Kod

ovih pacijenata, na nivou bubrega, u tubulointersticijskom prostoru dominirale su apoptotične i fibrotične promene, dok su glomerulske strukture pokazivale hipertrofiju (266).

Kod ispitivanih pacijenata u kliničkoj grupi pronađena je značajno viša koncentracija cistatina C u serumu u odnosu na kontrolu, ali bez značajne razlike u koncentracijama u odnosu na tip kardioresalnog sindroma. Koncentracija kreatinina se takođe nije razlikovala u odnosu na tipove kardioresalnog sindroma. Neki od istraživača tvrde da je cistatin C potencijalno bolji marker za procenu funkcionalne glomerulske rezerve u poređenju sa kreatininom (267). Pokazano je i da je klirens cistatina C pouzdanija mera glomerulske filtracije kako kod zdravih, tako i kod osoba sa narušenom bubrežnom funkcijom. Neki autori smatraju da koncentracija cistatina C nije podložna varijacijama, ali je ipak dokazano da postoje faktori koji mogu da utiču na njegovu produkciju i katabolizam, kao što su starost, muški pol, gojaznost, proinflamatorne materije, određeni komorbiditeti i pušenje. Takođe se tvrdi da je cistatin C mnogo senzitivniji za detekciju subkliničkih lezija, te da se može koristiti kao za procenu ranih promena na bubregu i da je mnogo superiorniji u odnosu na kreatinin, te je predlažen kao marker akutnog bubrežnog oštećenja (ABO). Na našem uzorku nije bilo razlike u njegovim koncentracijama u odnosu na oblik kardioresalnog sindroma (akutni vs hronični). Cistatin C je ispitivan kao marker akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa akutnim popuštanjem srca u okviru akutnog kardioresalnog sindroma. Tako je cistatin C od strane FINN-AKVA grupe istraživača predložen kao potencijalni prediktor za razvoj akutnog kardioresalnog sindroma (268), što je potpuno u skladu sa našim rezultatima, gde se cistatin C izdvojio kao najbolji nezavisni prediktor za nastanak akutnog kardioresalnog sindroma, u odnosu na ostale ispitivane parametre.

Rezultati kliničkih studija su ukazali da je porast nivoa cistatina C za 0,3mg/l ili više znači duže bolničko lečenje, značajan intrahospitalni mortalitet i nezavistan je prediktor preživljavanja (269). Ovaj podatak bi mogao da se primeni i na naše pacijente, jer je razlika između koncentracije cistatina C u kardioresalnom tipu 2 u odnosu na tip 5 bila viša od 0,3mg/l.

Cistatin C nije samo potencijalni marker funkcionalne glomerulske rezerve, već se pretpostavlja da može da bude i prediktor kardiovaskularnih događaja (270). Naši rezultati pokazali su značajnu pozitivnu korelaciju cistatina C i CRP-a u celoj kliničkoj grupi, a posmatrajući pojedinačne tipove kardioresalnog sindroma značajne korelacije postojale su u prvom i drugom tipu. Ovi podaci se u potpunosti slažu sa rezultatima drugih istraživača, koji su opisali da je koncentracija cistatina C u direktnoj vezi sa markerima inflamacije. Meta-analiza koja je obuhvatila 14 prospektivnih studija i ispitivala prediktivni značaj cistatina C kod

osoba sa heterogenom funkcionalnom glomerulskom rezervom je pokazala da svaka standardna devijacija za 34% povećava ukupni kardiovaskularni rizik. Osobe sa povišenim serumskim cistatinom C imaju značajno viši rizik za ukupni mortalitet, kao i višu incidenciju srčane insuficijencije. U prospektivnoj kohortnoj studiji, kod osoba sa manifestnom koronarnom bolešću i funkcionalnom glomerulskom rezervom većom od 60ml/min/1,73m², cistatin C je bio faktor rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti, kao i prediktor kardiovaskularnog mortaliteta. Iz toga razloga predložen je za potencijalnog markera identifikacije visoko rizičnih kardiovaskularnih bolesnika, kojima su potrebne posebne mere prevencije (271).

Naši rezultati idu u prilog navedenom, s obzirom na to da je metodom korelacione analize, kod pacijenata sa prvim i četvrtim tipom kardioresalnog sindroma, dokazana značajna veza između serumskih koncentracija cistatina C i BNP-a. U istim grupama pacijenata dokazana je i pozitivna korelacija cistatina C i Tnhs. Kod pacijenata sa koronarnom bolešću ispitivan je polimorfizam genskih lokusa za cistatin C i potvrđena je pozitivna veza između kardiovaskularnih događaja, genotipa i koncentracije cistatina C u serumu. U angiografskim ispitivanjima detektovane stenoze su bile u vezi sa genotipom cistatina C i njegovom serumskom koncentracijom (272). Cistatin C kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom može biti marker subkliničkog, funkcionalnog i strukturnog oštećenja srca, kao i marker ranih vaskularnih oštećenja bubrega. Zato cistatin C može biti marker subkliničke faze kardioresalne bolesti (273).

Mikroalbuminurija se može smatrati faktorom rizika, kao i jeftinim i korisnim markerom za ranu detekciju oštećenja ciljnih organa. U našem istraživanju urinarni albumin/kreatinin indeks bio je značajno viši kod ispitanika sa kardioresalnim sindromom u poređenju sa kontrolnom grupom, sa značajnim razlikama između tipova kardioresalnog sindroma. Najviše vrednosti zabeležene su u tipu pet, dok su najniže vrednosti bile u tipu jedan, sa visokim varijacijama u svim ispitivanim grupama. Pacijenti u petoj podgrupi kao osnovno oboljenje, koje je dovelo da istovremenih lezija na srcu i bubregu, imaju šećernu bolest tip 2, kod kojih primarno postoje funkcionalne i strukturne promene na glomerulima, ali i izražene lezije tubulointersticijskih struktura.

Na nastanak mikroalbuminurije utiču mnogi metabolički i nemetabolički faktori rizika kao što su: starost, pušenje, hiperurikemija, endotelna disfunkcija, visina krvnog pritiska, dislipidemija, prokoagulantna aktivnost, inflamacija i aktivacija renin angiotenzin sistema (274, 275). Pored toga, funkcionalna i hemodinamska kardioresalna oštećenja, takođe mogu biti razlozi za nastanak mikroalbuminurije (276, 278). U mnogim studijama i vodičima dobre kliničke prakse mikroalbuminurija je preporučena kao koristan „skrining“ za subkliničko

oštećenje organa, koreliše sa težinom koronarne bolesti, prediktor je mortaliteta kod obolelih u akutnom infarktu miokarda, u vezi je sa težinom srčane insuficijencije, hipertenzije, bolesti perifernih krvnih sudova, rizikom od ishemijskog inzulta i prvi je znak kardioresalnog oštećenja kod obolelih od šećerne bolesti tip 2 (279, 280, 281, 282, 283). Prema nekim istraživanjima, pacijenti sa mikroalbuminurijom, imaju preko dvadeset puta viši intima/medija indeks, koji je udružen sa hipertrofijom leve komore, u poređenju sa kontrolom (284). Osim toga, prevalencija subkliničke mikroalbuminurije u hroničnoj srčanoj insuficijenciji iznosi oko 20%, dok u stabilnoj hroničnoj bubrežnoj bolesti, sa smanjenom funkcionalnom rezervom, iznosi oko 29,2%. Rezultati CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku Distrikt 2 Study) studije ukazuju da je subklinička mikroalbuminurija, kao faktora rizika u opštoj populaciji, u vezi sa povećanom incidencijom kardiovaskularnih događaja i razvojem srčane insuficijencije, u grupi pacijenata obolelih od šećerne bolesti, hipertenzije, kardiovaskularne i hronične bolesti bubrega (285, 286, 287). Prevalencija mikroalbuminurije u velikim kliničkim studijama je slična i kreće se od 7,2% do 7,8%, dok je prevalencija kod obolelih od šećerne bolesti tip 2, bez predhodne proteinurije i bubrežne bolesti, bila 39% (288, 289). Mikroalbuminurija se može koristiti kao indikator insulinske rezistencije, jer ukazuje na to da postoji povećan rizik za razvoj kardioresalnih oštećenja kod osoba sa manifestnim metaboličkim sindromom (290, 291). U prilog tome ide i podatak da je metabolički sindrom nezavisni faktor rizika za hroničnu bolest bubrega (292). Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija stoje u pozitivnoj korelaciji sa hiperfiltracijom, porastom glomerulskog pritiska i mikroalbuminurijom. Mikroalbuminurija koja se javlja u insulinskoj rezistenciji, razvija se usled brojnih funkcionalnih, potencijalno reverzibilnih, promena na nivou proksimalnih tubula, ali i glomerula. Brojne su hipoteze koje objašnjavaju vezu između mikroalbuminurije, niskomolekularnih lipoproteina i inflamatornog odgovora, kaskadu kojom započinju procesi inflamacije i ateroskleroze (293, 294). Jedna od aktuelnih hipoteza je i Bekerova hipoteza, o smanjenom broju nefrona na rođenju, koja ovakve osobe predisponira za razvoj kardioresalnog sindroma u kasnijem životnom dobu (295, 296). Detektovanje mikroalbuminurije kod ovih osoba je korisno za definisanje kardiovaskularnog i renalnog rizika, za blagovremenu primenu preventivnih terapijskih mera. Rezultati MRFIT studije (Multiple Risk factor Intervention Trial) su pokazali da je kod osoba sa normalnom funkcionalnom rezervom bubrega prisustvo mikroalbuminurije povećava 25-godišnji rizik za razvoj terminalne bubrežne insuficijencije (297), dok je PREVEND studija (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) pokazala da pacijenti sa hroničnom bolesti bubrega i mikroalbuminurijom imaju povišen rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (298).

6.3. Osnovni biohemijski parametri i kardioresnalni sindrom

Naši rezultati ukazuju na to da kod ispitivanih pacijenata, u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu, postoje značajno niže vrednosti hemoglobina, kao primarnog parametra za procenu postojanja anemijskog sindroma, bez značajnosti u razlikama između pojedinih tipova kardioresnalnih sindroma. Istovremeno, nije pronađena značajnost u razlikama između ostalih analiziranih parametara u okviru kliničke grupe. Analizirajući tipove kardioresnalnih sindroma pronađena je značajna razlika između TIBC, koji je bio najnižih vrednosti u četvrtom, a najviših u drugom tipu kardioresnalnog sindroma. Razvoj anemijskog sindroma je osnovna karakteristika naše kliničke grupe, bez obzira na etiološke faktore koji su doveli do kardioresnalnih oštećenja. Anemija je glavni faktor u „začaranom krugu“ kompleksnih mehanizama kardioresnalnog sindroma. Za svaki gram smanjenja koncentracije hemoglobina na 1 dl, rizik za hipertrofiju leve komore se povećava za 42%, za nastanak srčane insuficijencije za 25%, a rizik od smrtnog ishoda za 14%. Anemija je očekivana komplikacija koja se sreće kod pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega i jačinom funkcionalne glomerulske rezerve manjom od 60ml/min/1,73m², sa prevalencijom od oko 50%. Multifaktorske je prirode i u vezi je sa apsolutnim nedostatkom eritropoetin faktora, rezistencijom na eritropoetin, inflamatornim stanjem, poremećenim metabolizmom gvožđa, povećanom sklonošću ka krvarenjima, malnutricijom, hipoplazijom kostne srži zbog zbog uremijske intoksikacije i supresivnog delovanja parathormona i skraćenim životnim vekom i mehaničkim oštećenjima eritrocita u toku dijaliznog postupka. Smatra se nezavisnim faktorom rizika za progresiju hronične bolesti bubrega i razvoj kardiovaskularnih komplikacija. U slučajevima kada su koncentracije hemoglobina ispod 100 g/l, dolazi do aktivacije različitih hemodinamskih i nehemodinamskih adaptacionih mehanizama (299, 300). Zbog nemogućnosti ovih mehanizama da adekvatno kompenzuju nastali poremećaj, dolazi do smanjene oksigenacije tkiva i poremećaja ravnoteže pro i antioksidativne aktivnosti. Posledica ovih promena jeste opterećenje leve komore volumenom, sa porastom dijastolnog opterećenja zida leve komore i povećanjem njegovog unutrašnjeg dijametra. U tom slučaju dolazi do stvaranja novih sarkomera i povećava se sistolni stres zida leve komore. Tokom ovog paralelnog procesa, dolazi do zadebljanja zida leve komore, sa razvojem ekscentrične hipertrofije, što je uvod u dalji razvoj ishemijskih promena i slabosti srca (301). Kod ovih pacijenata anemija nastaje zbog nedostatka gvožđa, smanjenog stvaranja eritropoetina ili rezistencije na eritropoetin, što je u mnogome slično multifaktorskom anemijskom sindromu kod primarnih hroničnih bolesti bubrega. Kod oko 20% bolesnika koji imaju hroničnu slabost srca prisutan je nedostatak gvožđa, a ovaj deficit je jedan od mehanizama za nastanak anemije i

pogoršanje simptoma i funkcionalnog kapaciteta pacijenata sa srčanom insuficijencijom (302). Oko 30-40% ovih pacijenata će imati i hroničnu slabost bubrega, odnosno „*kardio renal anemija*“ sindrom. Potvrđeno je da pacijenti sa anemijom i srčanom insuficijencijom imaju dva puta viši BNP u odnosu na bolesnike sa srčanom insuficijencijom i normalnom krvnom slikom. BNP kao nezavisni prediktor težine hronične srčane slabosti pozitivno koreliše sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, dok su njegove vrednosti u inverznom odnosu sa koncentracijama hemoglobina (303, 304, 305).

Naši rezultati, kod pacijenata u prve četiri ispitivane podgrupe, upućuju na to da su parametri anemijskog sindroma u pozitivnoj vezi sa jačinom glomerulske filtracije, bez obzira na način, odnosno formulu kojom je ona procenjena. Sa druge strane ne postoji značajna korelacija u parametrima ovog sindroma sa globalnom kontraktilnom funkcijom srca i indeksom mase leve komore. Na osnovu navedenog može se zaključiti da je određivanje jačine glomerulske filtracije senzitivniji parametar za procenu postojanja i težine anemije kod kardioresnalnih oštećenja koja nastaju u primarnim bolestima srca i bubrega, u poređenju sa ejskcionom frakcijom i indeksom mase leve komore.

Za razliku od ostalih podgrupa, kod pacijenata sa hroničnim oblikom kardioresnalnog sindroma tip 5, koji su činili pacijenti sa šećernom bolešću tip 2, nije postojala značajna korelacija između navedenih parametara anemije i osnovnih pokazatelja funkcije srca i bubrega. Anemija u šećernoj bolesti nastaje vrlo rano, čak pre pojave hronične bubrežne slabosti i može da bude uzrok visoke prevalencije hronične srčane insuficijencije, u čijoj je osnovi hronična ishemijska bolest srca. To ukazuje da anemija nije posledica udružene disfunkcije bubrega i srca, već nezavistan faktor evolucije osnovne bolesti (306).

U našem istraživanju postojala je značajna razlika u koncentraciji mokraćne kiseline između kliničke i kontrolne grupe, bez razlika između ispitivanih tipova kardioresnalnog sindroma. Hiperurikemija može delovati na više različitih načina. Sa jedne strane dovodi do aktivacije RAA sistema, a istovremeno, direktno deluje na endotel, smanjujući produkciju azot oksida i dovodi do njegove disfunkcije. Indirektno, aktiviranjem MAP kinaznog puta, utiče na proliferaciju vaskularnih glatkomišićnih ćelija, čime „kompletira“ svoju ulogu u nastanku endotelne disfunkcije. Sa druge strane, inhibiše neuronsku sintazu, menja ukupni vaskularni odgovor i jedan je od glavnih faktora u nastanku renalne mikrovaskularne bolesti. Uzrokuje dalju proliferaciju glatkomišićnih ćelija (posebno aferentne arteriole) i dovodi do renalne intersticijske inflamacije i tubulskih oštećenja, sa efektom ireverzibilnih promena krvnih sudova i promenom vaskularne arhitektonike bubrega.

Povišena koncentracija mokraćne kiseline, kao marker oksidativnog stresa, predstavlja značajan kardiovaskularni faktor rizika, mada generalno ima antioksidativna svojstva. Iz tog razloga, u fiziološkim koncentracijama, deluje protektivno, ali u stanjima serumske akumulacije učestvuje u razvoju hronične bolesti srca. U srčanoj insuficijenciji hiperurikemija je vezana za visoku učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, a rizik od srčane smrti raste za 12% za svako povećanje serumske vrednosti mokraćne kiseline za 1 mg/dl. Metaanalizom 26 prospektivnih studija (402 997 pacijenata) dokazano je da postoji nesignifikantna povezanost između hiperurikemije i bolesti koronarnih arterija, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika. Njena serumska koncentracija je u direktnoj vezi sa indeksom telesne mase, polom, funkcionalnom glomerularskom rezervom i razvojem hipertenzije (307, 308).

Poređenjem koncentracija albumina u kliničkoj i kontrolnoj grupi dokazano je da su njegove koncentracije smanjene kod pacijenata sa kardioresnalnih sindromom, bez značajne razlike u ispitivanim podgrupama. Smanjene vrednosti albumina u serumu su uobičajen nalaz kod starih osoba, posebno u stanjima podhranjenosti, poremećaja varenja i apsorpcije proteina ili poremećaja sintetske funkcije jetre. Kod pacijenata u četvrtom i petom stadijumu hronične bubrežne slabosti hipoalbuminemija se gotovo uvek javlja u sklopu MIA sindroma (malnutricija, inflamacija, ateroskleroza). Zbog toga smanjena koncentracija serumskih albumina može biti marker malnutricije, ali istovremeno i prediktor kardiovaskularnog rizika i mortaliteta. Pokazano je da normoalbuminemija ima kardioprotektivnu ulogu, jer je u takvim uslovima inhibirana aktivacija endotela i adhezija monocita, a samim tim i sprečena prevelika ekspresija i sekrecija ciotkina, kao i inicijalni mehanizmi nastanka ateroskleroze (309). Nasuprot tome potvrđeno je da hipoalbuminemija deluje kao nezavisni faktor u apoptozi endotelih ćelija, faktor rizika je za nastanak infarkta miokarda, a istovremeno je i indikator subkliničke forme hroničnog ishemijskog procesa (310, 311). Važno je istaći da su i koncentracije albumina na donjoj granici normale, faktor rizika za nastanak infarkta miokarda. Udružena sa ostalim tradicionalnim faktorima rizika, hipoalbuminemija se može smatrati prediktorom prerane smrti i fatalnog ishoda infarkta miokarda (312, 313, 314). Dokazana je veza između hipoalbuminemije i novonastale i rekurentne ishemijske bolesti srca, ali i insuficijencije srca kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, pri čemu je hipoalbuminemija u ovoj populaciji bila i prediktor ukupnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (315). Glavni patofiziološki mehanizam u akutnoj dekompenzaciji srca je redistribucija tečnosti, a hipoalbuminemija je jedan od nezavisnih faktora rizika za pogoršanje funkcije bregre (316). Albumin je istovremeno i negativni reaktant akutne faze inflamacije, čija kon-

centracija opada sa napredovanjem zapaljenskog procesa, a održavanje hipoalbuminemije doprinosi perzistiranju inflamatornog procesa (317).

Analizirajući parametre lipidnog statusa kod naših pacijenata nađene su značajne razlike u koncentraciji triglicerida u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu. Značajna razlika u koncentraciji triglicerida je uočena i između pojedinih tipova kardioresalnog sindroma, pri čemu je najviša vrednost triglicerida nađena u petoj podgrupi. Vrednosti ukupnog holesterola, kao i njegovih frakcija (LDL i HDL) nisu se značajno razlikovale između ispitivanih grupa, kao ni podgrupa. Smanjen katabolizam i redukovan klirens triglicerida su glavni endogeni razlozi za nastanak hipertrigliceridemije kod pacijenata u hroničnoj bubrežnoj slabosti. Osim toga kod pacijenata sa šećernom bolešću i manifestnom slabošću bubrega nastaje poremećaj metabolizma lipida zbog smanjene aktivnosti enzima, naročito u stanjima funkcionalne glomerulske rezerve manje od 50ml/min/1,73m². Od ostalih endogenih faktora treba navesti povišene koncentracije angiotenzina II, oksidisanog LDL holesterola, akumulaciju glikoliziranih proteina, citokina i homocisteina i ostalih komponenti oksidativnog stresa. Izolovana hipertigliceridemija je najčešći poremećaj lipidnog profila i inverzni je prediktor mortaliteta kod bolesnika u završnim stadijumima bubrežne insuficijencije (318). Većina autora smatra da je, osim visoke koncentracije triglicerida, važna komponenta metaboličkog sindroma i smanjenje vrednosti HDL holesterola. HDL holesterol, se kod naših ispitanika, ipak ne može smatrati protektivnom frakcijom, jer je dokazano da u stanjima hronične inflamacije ovaj molekul gubi svoj zaštitni efekat i postaje proinflamatorna partikula. Nakon vezivanja za njega, serumski amiloid A, kao proinflamatorni protein, paradoksalno čini HDL holesterol „molekulom inflamacije“. Ovakav vid transformacije je dokazan u stanjima uremije. Sa druge strane, ni koncentracije LDL holesterola, kao najaterogenije komponente lipidnog statusa se nisu značajno razlikovale između kliničke i kontrolne grupe, što nije u skladu sa rezultatima drugih istraživača. Verovatno objašnjenje leži u činjenici da je većina naših pacijenata bila na statinskoj terapiji, sa efektom smanjenja koncentracija ukupnog i LDL holesterola. Dislipidemija je identifikovana kao tradicionalni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, a ukupni i LDL holesterol su nezavisni prediktori morbiditeta i mortaliteta ovih pacijenata (319, 320). Apolipoproteini B su faktori rizika za progresiju hronične bolesti bubrega, dok LDL lipoproteini stimulišu proliferaciju mezangijumskih ćelija, povećano stvaranje i oslobađanje medijatora koji učestvuju u razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanju tubulointercijuma (321, 322, 323).

Kontrola poremećaja metabolizma lipida kod pacijenata sa kardioresalnim sindromom, naročito u stanjima primarnog zahvatanja bubrega, ima za cilj da uspori opadanje jačine glo-

merulske filtracije i razvoj aterosklerotskih i kardiovaskularnih komplikacija. Prema aktuelnim vodičima, kod pacijenata sa jačinom glomerulske filtracije većom od 30ml/min/1,73m² i dokazanom koronarnom bolesti, cilj terapije bi bio ostvarivanje vrednosti ukupnog holesterola ispod 4,0 mmol/l, a LDL holesterola manjih od 2,0 mmol/l (324, 325), što ipak nisu postignute vrednosti u našoj kliničkoj grupi.

Indikaciono područje za primenu statina, u najnovijim vodičima dobre kliničke prakse je prošireno, posebno u primarnoj prevenciji. Rezultati brojnih kliničkih studija su, ipak kontroverzni, sve više je onih koje ukazuju da nema značajnijeg efekta od primene ove grupe lekova (326, 327). Ovo sa sobom povlači i pitanje opravdanosti upotrebe statina i u našoj kliničkoj grupi, naročito u slučajevima značajno smanjenje bubrežne funkcije.

Na našem ispitivanom uzorku nije bilo statističke značajnosti u koncentracijama elektrolita (Na⁺, K⁺, Ca²⁺). Istovremeno su pronađene značajne razlike u vrednostima fosfora, kao i fosfokalcemičnog proizvoda, koji su bili viših vrednosti u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu. Analizom ovih vrednosti, između tipova kardioresalnog sindroma, značajnost je postojala u koncentraciji serumskog natrijuma, sa najnižim vrednostima u petoj podgrupi. Objašnjenje ove razlike ogleda se u tome da kod ovih pacijenata postoji značajno smanjenje ejekcione frakcije, što ukazuje na ozbiljan stepen kongestivne srčane insuficijencije i optećenja volumenom, te se u ovim slučajevima radi o relativnoj naponatrijemiji. Ekspanzija volumena, s druge strane, može da dovede do presorne natrijumureze. Ulogu svakako ima i aktivacija vazopresinskog sistema, što dodatno doprinosi zadržavanju slobodne vode. U prilog tome može se tumačiti i stanje potencijalno loše glikoregulacije, jer ovi pacijenti kao osnovno oboljenje imaju šećernu bolest tip 2 i pojavu hiperosmotske hiperglikemije. Osim toga, u srčanoj i bubrežnoj insuficijenciji, postoji mogućnost nastanka diuretske rezistencije, o kojoj se malo vodi računa u kliničkoj praksi.

Vrednosti kalcijuma kretale su se u granicama predloženim KDIGO vodičem iz 2009 godine (328), dok su vrednosti fosfora bile najviše u kardioresalnom sindromu tip 4 i više od predloženih kriterijumima KDIGO vodičem iz 2009. godine i K/DOQI vodičem iz 2003. godine (144). Ovakav nalaz je očekivan, jer su ovu podgrupu činili pacijenti sa hroničnom bubrežnom slabošću. Vrednosti fosfokalcemičnog proizvoda bile su u referentnim okvirima, predloženim od strane K/DOQI iz 2003. godine. Brojne studije su pokazale da je hiperfosfatemija kod ovih pacijenata povezana sa kardiovaskularnim morbiditetom, smatra se nezavisnim faktorom rizika, zbog čega je serumski fosfor nazvan „novim holesterolom“ (329, 330). Pored toga što učestvuje u procesu intimo-medijalne kalcifikacije krvnih sudova, ima i direktan toksičan efekat na endotelne ćelije indukovanjem apoptoze, inflamacije, redukcijom

sinteze azot oksida i ROS zavisne vazokonstrikcije (331). Novija istraživanja, na ćelijskom nivou, polaze od hipoteze da u endotelnim ćelijama, usled delovanja visokih vrednosti serumskih fosfata dolazi do aktivacije aneksin II signalnog puta i formiranja mikropartikula. Publikovani su i rezultati eksperimentalnih istraživanja, u kojima je dokumentovano da čak i normalne koncentracije fosfora u serumu mogu da dovedu do aktivacije endotelnih ćelija i njihovog oštećenja (332, 333). Iz tog razloga cilj tretmana hiperfosfatemije, kod ovih pacijenata bio bi, ne samo normalizacija njenih vrednosti, već i „popravka“ lezije zida krvnog suda. Hronična inflamacija i izmenjen metabolizam kalcijuma i fosfora kod pacijenata u odmakloj fazi bubrežne insuficijencije su glavni faktori za progresiju kalcifikacija koronarnih krvnih sudova (334). Dosadašnja saznanja ukazuju da su poremećaji mineralno-koštanog metabolizma u hroničnoj insuficijenciji bubrega direktno povezani sa kardiovaskularnim oštećenjima i mortalitetom. Smanjenje funkcionalne rezerve glomerula i poremećen metabolizam fosfata, su jedan od mehanizama koji utiču na sintezu i koncentraciju kalcitriola. Smanjen klirens fosfata, dalje, povećava sekreciju fibroblastnog faktora rasta 23 (FGF-23), koji se može smatrati prediktorom ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću, zbog daljeg razvoja endotelne disfunkcije, akceleratorne aterogeneze, vaskularnih kalcifikacija, hipertrofije leve komore i ubrzanoj progresiji hronične bubrežne bolesti (335, 336, 337, 338).

Korelacionom analizom u našoj studijskoj grupi dokazana je značajna veza između fosfokalcemičnog proizvoda i troponina. U literaturi je opisano da je čak i mali porast koncentracije troponina udružen sa težinom kalcifikacija na koronarnim krvnim sudovima, čak i u slučajevima stabilne bubrežne slabosti. Povišen nivo serumskog troponina postoji kod asimptomatskih bubrežnih bolesnika, naročito onih koji su na dijaliznom procesu lečenja, najviše kao posledica njegovog smanjenog klirensa. Smatra se da je prediktivna vrednost kalcifikacija na koronarnim arterijama veća u poređenju sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika, jer ih je moguće naći u svim stadijumima bubrežne insuficijencije, a ne samo kod pacijenata na dijalizi. Pojedini autori smatraju da je u nastanku ovih promena važan i nedostatak kalcijum regulatornih proteina. Naročito je značajna kalcifikacija intime krvnog suda, koja ide u prilog postojanju kalcifikovanog plaka, dok se kalcifikacije tunike medije nalaze i kod zdravih starijih osoba. Tunika medija, ipak, može biti kalcifikovana kod mladih osoba obolelih od šećerne bolesti, ali i onih sa bubrežnom slabošću. Istovremena kalcifikacija tunike intime i medije je gotovo redovan nalaz kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne slabosti (339, 340).

6.4. Parametri oksidativnog stresa i kardiorenalni sindrom

Oksidativni stres je jedan od identifikovanih mehanizama u progresiji procesa ateroskleroze, nestabilnosti plaka i akutnih trombotičnih događaja u hroničnim primarnim bolestima srca (341, 342). U osnovi nastanka, kao i dalje progresije oštećenja srčanog mišića u hroničnoj bolesti, posebno kod osoba sa predhodnim infarktom miokarda, jeste remodelovanje leve komore i poremećaj funkcije mišića srca. Ove promene su uzrokovane promenom u ekspresiji gena, funkciji proteina miocita i ekstracelularnog matriksa. Proces remodelovanja je inicijalno adaptivne prirode, sa ciljem očuvanja mišićne mase i normalizacije srčanog zida, kao i održanja kontraktilne funkcije, što omogućuje dalje prilagođavanje srca opterećenju i zahtevima. Još uvek je predmet spora velikog broja kompetentnih istraživača do koje mere oksidativni stres, kao posledica neravnoteže između stvaranja reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) i endogenog antioksidativnog kapaciteta, ima štetan uticaj u primarnim bolestima srca. Dokazano je da ROS imaju važnu ulogu u procesu prilagođavanja i adaptacije, posebno u razvoju rane hipertrofije i remodelovanja srca. ROS, stvorene iz samo jednog izvora, su sposobne da pokrenu lanac novih reakcija, oštećenja intracelularnih, kao i membranskih proteina, što će zahvaćene ćelije uvesti u proces apoptoze ili dovesti do njihove nekroze. Neke od skoro sprovedenih studija dokazale su da je proizvodnja ROS-a strogo regulisan i vrlo sofisticiran proces, te da je njihova uloga od ključne važnosti u procesima degradacije proteina i nagomilavanja ekstracelularnog matriksa u srčanom mišiću. Potencijalni izvor ROS-a su mitohondrije, NADPH oksidaza, ksantin oksidaza i drugo. Dokumentovano je da su porast ekspresije i aktivnosti ksantin oksidaze posebno važni u razvoju kontraktilne disfunkcije u uznapređaloj srčanoj insuficijenciji i terminalnom stadijumu srčane insuficijencije, odnosno da značajno doprinose gubitku kontraktilne funkcije srčanog mišića (343, 344).

Analizom naših rezultata dolazimo do zaključka da svi ispitanici kliničke grupe imaju više koncentracije ili povećanu aktivnost ispitivanih parametara oksidativnog stresa. Poređenjem njihovih vrednosti, u odnosu na tip kardiorenalnog sindroma nađena je značajna razlika u koncentraciji AOPP u drugoj podgrupi. Ovo bi se moglo tumačiti značajno većom oksidativnom aktivnošću kod osoba sa primarnom hroničnom bolešću srca u odnosu na pacijenate koji su imali primarno bubrežno oštećenje. Srce, kao organ sa većim metaboličkim zahtevima u odnosu na bubrege, značajno povećava potrošnju, enzimskih, ali i neenzimskih antioksidativnih potencijala. U literaturi je opisano da je oksidativni stres posebno manifestan u uznapređaloj insuficijenciji i da značajno dovodi do pogoršanja funkcije srca i to primarno oštećenjem proteina, procesima lipidne peroksidacije i indukovanjem procesa apoptoze. Pad

mitohondrijalnog oksidativnog metabolizma u uslovima srčane insuficijencije dovodi do kompenzacijskog porasta zahvata glukoze i glikolize, sa smanjenjem mitohondrijalnog ATP-a. Usled toga dolazi do akumulacije slobodnih masnih kiselina u kardiomiocitima i nastanka mitohondrijalnog oksidativnog stresa, što dalje aktivira sistem protein kinaza C. Oksidativni stres, samim tim, nakon mitohondrija, zahvata i endoplazmatski retikulum. Završni efekat ovih molekularnih promena jeste remodelovanje miokarda i gubitak kontraktilnosti kardiomiocita, što je u vezi sa poremećenim zahvatom i transportom jona kalcijuma. Pored toga, oksidativni stres ima negativni inotropni efekat na srce, jer je koncentracija intracelularnog kalcijuma u sistoli smanjena. Postoje jasni dokazi da je oksidativni stres prognostički faktor u hroničnoj insuficijenciji srca (345,346, 347).

Naši rezultati se slažu i sa nalazima eksperimentalnih i kliničkih studija drugih autora. Na animalnim modelima je dokazano da smanjena antioksidativna aktivnost u miokardu, dovodi do stimulacije oksidativne aktivnosti i teških strukturnih oštećenja srca sa progresijom srčane insuficijencije. U literaturi je opisana i uloga oksidativnog stresa u akceleraciji ateroskleroze, a utvrđeno je da AOPP nisu samo marker oksidativnog stresa, već imaju ulogu medijatora u inflamaciji. Neki istraživači su dokazali da su vrednosti AOPP kod pacijenata sa akutnim koronarnim događajem značajno više u poređenju sa kontrolom, ali da ne postoje razlike u ovim koncentracijama kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris u odnosu na zdravu populaciju. Dokumentovani su i suprotni rezultati, (348) odnosno da nema značajne korelacije između vrednosti AOPP i kardiovaskularnih faktora rizika. Isti autori su pokazali da ove koncentracije nemaju dinamiku promena u grupama pacijenata sa akutnim koronarnim događajem, odnosno da je koncentracija AOPP u direktnoj vezi sa veličinom lezije na zahvaćenoj arteriji. Iz tog razloga se smatra da se AOPP može koristiti u svrhu prognostičkog markera za pojedine oblike koronarne bolesti, sa senzitivnošću od 64% i specifičnošću od 71%. Pojedini autori smatraju da je akumulacija AOPP, nezavisni faktor rizika za ukupni kardiovaskularni morbiditet (349).

Istovremeno, AOPP kao medijator u procesima fibroze bubrega može biti nezavisni prediktor progresije hronične bubrežne bolesti (350). Dokazana je i njegova akumulacija kod pacijenata sa šećernom bolešću, te se dovodi u vezu sa napredovanjem procesa glomeruloskleroze (351). Kod pacijenata sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom, koncentracija AOPP raste u poređenju sa pacijentima na dijalizi (352), što se objašnjava aktivnom „purifikacijom“ ovih pacijenata, posmatranom za duži vremenski period.

Naši rezultati su pokazali da je kod ispitanika sa kardiorenalnim sindromom koncentracija MDA značajno viša u odnosu na zdrave ispitanike, bez značajnih razlika između ispita-

nih podgrupa. Malonildialdehid (MDA) je jedan od najboljih markera procesa lipidne peroksidacije. Dokazano je da je njegova povišena koncentracija u plazmi u pozitivnoj korelaciji sa stanjem hronične hiperglikemije, pri čemu se zna da lipidna peroksidacija igra važnu ulogu u nastanku komplikacija kod pacijenata sa šećernom bolešću. Takođe je dokazano da postoji visoka pozitivna korelacija između vrednosti MDA sa parametrima krvnog pritiska. Na eksperimentalnom modelu je dokazano da hronično izlaganje tradicionalnim faktorima rizika, oksidativnom stresu i inflamaciji, sa oštećenjem signalnog NO, puta može da pokrene kaskadu događaja, sa nastankom visokog krvnog pritiska. Inflamacija kod ovako indukovane hipertenzije u animalnom modelu nije ograničena samo na bubrege (353). Neki od autora tvrde da je plazmatska koncentracija MDA značajno povišena u prvom i drugom stadijumu arterijske hipertenzije u poređenju sa zdravom populacijom, kao i da je oksidativni stres posledica, ali ne i uzrok hipertenzije (354).

Na našem uzorku je dokazano da je kod pacijenata sa kardioresnalnim sindromom tip 1, postojala negativna korelacija između MDA i IL-8, kao markera inflamacije, kao i MDA i cTnhsT, kao markera ishemije, što može da ukazuje da je proces lipidne peroksidacije nezavistan prediktor oštećenja u akutnoj formi srčanih oštećenja. Grupa autora je dokazala da koncentracija MDA u plazmi pozitivno koreliše sa postojanjem srčane insuficijencije i sa NYHA funkcionalnom klasom (355).

Kao statistički značajan faktor rizika za porast MDA dokazana je starost pacijenata, što je potvrđeno u brojnim istraživanjima, pri čemu se ovo može primeniti i na našu grupu ispitanika, koju su činili stariji pacijenti. Analizom pacijenata u tri starosne kategorije pokazano je da postoji nelinearna korelacija između godina i koncentracije MDA u serumu. Grupa sa mlađim ispitanicima, starosti manje od 25 godina i grupa starosti od 25-65 godina, imale su značajno niže koncentracije MDA u serumu u odnosu na grupu starijih od 65 godina. Ista grupa autora utvrdila je da i funkcionalna rezerva glomerula pokazuje negativnu korelaciju sa koncentracijom MDA u plazmi. Prema ovim autorima, povišen nivo MDA u plazmi nije samo posledica, već je i direktan faktor rizika za razvoj hronične bubrežne insuficijencije (356). U literaturi je opisano da porast MDA nije samo znak aktivnosti oksidativnog procesa, već je i posledica njegovog nagomilavanja, usled smanjene sposobnosti oštećenih bubrega da izluče molekule oksidativnog stresa.

Aktivnosti oksidativnih enzima u plazmi, ksantin oksidoreduktaze (XOD), ksantin oksidaze (XO) i ksantin dehidrogenaze (XD) su takođe bile povišene u kliničkoj u poređenju sa kontrolnom grupom, bez značajnosti u ispitivanim pogrupama. XOD i njene izoforme su proučavani tokom prethodnih decenija, ali bez obzira na veliki broj publikovanih radova i dalje

postoje nepoznanice u vezi kompleksnosti njihovih uloga u adaptivnom odgovoru i homeostazi ćelije i organizma kao celine. Ksantin oksidaza je sa jedne strane, izvor slobodnih radikala, a sa druge indirektno ukazuje na smanjeno oslobađanje, sintezu i aktivnost vazoaktivnog azot monoksida iz endotela u stanjima ishemije. S obzirom na to da može biti značajan izvor slobodnih radikala, odgovorna je za pokretanje brojnih mehanizama oštećenja u raznim akutnim i hroničnim stanjima, pa i kardiovaskularnim i bubrežnim bolestima. U evoluciji hroničnih ishemičnih promena akumuliraju se hipoksantin i ksantin i povećava se aktivacija XD i XO, sa porastom serumskih koncentracija mokraćne kiseline. Slične promene opisane su i u hroničnoj insuficijenciji srca (357), gde aktivnost XO može biti povećana, čak više od dva puta u poređenju sa normalnim vrednostima. Porast aktivacije XO i XOD, kao i nagomilavanje mokraćne kiseline, pogoršava kontraktilnu funkciju srca, zbog smanjene akumulacije intracelularnog Ca^{++} nakon infarkta miokarda. Ćelije endotela su glavni izvor XD i mesto konverzije XD u XO tokom ishemije i reperfuzije, kada se stvaraju slobodni radikali i oštećuje endotel. Porast aktivnosti XO je inverzan u poređenju sa stepenom endotel zavisne vazodilatacije. Pored XO, procesima endotelne disfunkcije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca, značajnu ulogu igra i smanjena aktivnost superoksid dizmutaze. Danas se smatra da je plazmatska koncentracija mokraćne kiseline marker povišene aktivnosti XO, te da ona i njeni metaboliti igraju aktivnu ulogu u patofiziologiji hronične insuficijencije srca. Iz tog razloga koncentracija mokraćne kiseline može biti nezavistan prediktor mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Za svaki 1mg/dl njenog porasta raste jednogodišnji mortalitet za 26% (358, 359, 360). Zato je inhibicija aktivnosti XO prihvaćena kao mogućnost za oporavak endotela i funkcije srca, a nivo mokraćne kiseline je „indeks“ oksidativnog stresa (361, 362, 363, 364).

Druga grupa autora je pokazala da povišena aktivnost ksantin oksidaze utiče na pojavu i razvoj oštećenja ciljnih organa u arterijskoj hipertenziji (365). Otkrivena je i pozitivna korelacija XD i XO sa porastom sistolnog krvnog pritiska (366). Pokazano je i da su sistolni i dijastolni krvni pritisak direktno zavisni od ekspresije polimorfizma uričnih nukleotida. Postoji uzajamna zavisnost između visine krvnog pritiska, ekspresije ovog enzimskog kompleksa i pojave kardioresnalnih oštećenja, što je između ostalog i dokazano na našem uzorku. Povišena aktivnost XOD je identifikovana kao faktor rizika za nastanak akutnog oblika kardioresnalnog sindroma. Objašnjenje leži u tome da je nakon akutne lezije endotela povećano oslobađanje XOD iz endotelnih ćelija, a da ovaj porast nije posledica „*de novo*“ stvaranja u endotelu.

U našem istraživanju u kardioresnalnom sindromu tip 2 nađena je značajna inverzna korelacija između aktivnosti XO i visoko senzitivnog troponina T, kao i između XO i cistatina

C, što ukazuje da je ekspresija XO multifaktorske prirode i da se ne može striktno vezati za ishemijska oštećenja, niti za bubrežnu funkciju. Posebno je važna uloga ovog kompleksa u procesu aterogeneze, pri čemu se aktivnost XO povećava, a XD smanjuje. Ispitivanja na animalnom modelu, ukazuju da postoje i oprečna mišljenja. Na spontano hipertenzivnim miševima otkriveno je da je došlo do značajne retencije soli i vode, nakon infuzije hipoksantin/ksantin oksidaze, sa zaključkom da pomenuti kompleks ipak nema uticaja na autoregulaciju protoka krvi u bubregu (367). Danas su posebno aktuelne studije vezane za mutaciju gena za ksantin dehidrogenazu, lokalizovanom na 2 hromozomu p23 i njegovog uticaja na aktiviranje inflamatornih ćelija.

Rezultati brojnih studija potvrđuju da su značajna hipourikemija, ali i hiperurikemija, udružene sa kardiovaskularnim oboljenjima i hroničnom insuficijencijom bubrega, zbog akumulacije slobodnih radikala, odnosno da poremećaj balansa mokraćne kiseline predstavlja nezavisni faktor rizika za kardioresnalna oštećenja (368, 369, 370, 371, 372, 373).

6.5. Markeri mikroinflamacije i kardioresnalni sindrom

Naši rezultati pokazuju da je koncentracija IL-8, bila značajno viša kod pacijenata u kliničkoj grupi, bez značajnih razlika između ispitivanih podgrupa kardioresnalnog sindroma. Dokazali smo i da je visoka koncentracija IL-8 značajan faktor rizika za porast mase leve komore, što je u skladu sa rezultatima većine istraživača. Hemoatraktantski citokini ili hemokini imaju ulogu u kontroli u regulaciji invazije leukocita u inflamirano tkivo, kao i u aktivaciji neutrofila, T-limfocita ili monocita i njihovom vezivanju za endotel. Oni su važni u patogenezi aterosklerotskog procesa, kao i nastanku i progresiji različitih bolesti srca, jer je opisano da inflamacija ima važnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih bolesti (374). Interleukin-8, kao jedan od predstavnika hemokina, direktno koreliše sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika i njegove povišene koncentracije stoje u vezi sa prevalencijom hronične bolesti srca (375). To je dokumentovano i kod naših pacijenata sa drugim tipom kardioresnalnog sindroma, gde je nađeno da koncentracija IL-8 stoji u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima troponina. Razlozi za ovu pozitivnu vezu mogu biti vezani za ulogu troponina u indukciji procesa inflamacije. Pozitivna korelacija IL-8 sa BNP je dokazana kod pacijenata sa petim tipom kardioresnalnog sindroma. Interakcija između ekspresije IL-8 sa trombocitima i monocitima predstavlja važan mehanizam u sistemskoj inflamaciji kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom. IL-8 indukuje prokoagulantnu aktivnost i povezuje inflamatorni odgovor sa

trombotičnim događajima, zbog čega se inflamatorni proteini, pa i IL-8, mogu smatrati „aktivatorima endotelne promena“, odnosno „*triggerom*“ endotelne disfunkcije. Pozitivna korelacija između njegove koncentracije sa PAI-1, kod naših pacijenata u drugom, četvrtom i petom tipu kardioresalnog sindroma takođe ide u prilog ovakvim tvrdnjama (376). Dokazano je da je povišena koncentracija grupe citokina, CXC, u koju spada i IL-8, značajan faktor u patogenezi hronične srčane slabosti (377). Povišena koncentracija IL-8 u plazmi, udružena sa koronarnom bolešću, može se smatrati prediktorom neželjenog kardiovaskularnog događaja (378).

Osim uloge u patogenezi hronične srčane slabosti, poznato je da IL-8, kao protein akutnog inflamatornog odgovora, može imati veliki značaj u nastanku i progresiji kardiogenog šoka, dok je istovremeno nađena i povezanost između visokih vrednosti interleukina-8 i stabilne koronarne bolesti. Proces inflamacije ima značajnu ulogu u destabilizaciji plaka, a sam zapaljenski proces može biti prediktor rekurentnog akutnog koronarnog sindroma. Određivanje većeg broja inflamatornih markera bi stoga bilo neophodno prilikom postavljanja dijagnoze, prognoze i tumačenja progresije koronarne bolesti i akutnog infarkta miokarda (379). Usled rastućih potreba za multimarkerskim pristupom za bržu i adekvatniju dijagnostiku, razmatra se i rutinsko određivanje IL-8 kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (380).

Na eksperimentalnom modelu je dokazano da je IL-8, interferirajući sa hiperglikemijom i smanjenim volumenom cirkulišuće tečnosti, odgovoran za nastanak i progresiju kolateralnih krvnih sudova, kod obolelih od šećerne bolesti (381). Pored toga potvrđeno je da IL-8 ima ulogu u progresiji svih komplikacija kod ovih pacijenata (382). Paralelno sa rezultatima kojima je dokazano da u akutnim vaskularnim događajima (šlog ili akutni infarkt miokarda) postoji povišen nivo IL-8, stoje i nalazi drugih istraživača da se u plakovima koronarnih i karotidnih krvnih sudova takođe mogu naći visoke koncentracije IL-8 (383). IL-8 je danas prihvaćen kao proaterogeni faktor jer se smatra da doprinosi destabilizaciji plaka (384).

Na animalnim modelima, gde nisu postojali receptori za IL-8, izazvan je hronični pijelonefritis. Zbog nedostatka pomenutih receptora, nije bilo mogućnosti za transepitelnu migraciju neutrofila, te je tako indukovana destrukcija tkiva i fibroza bubrega. Time se indirektno ukazuje na ulogu IL-8 u procesima fibrogeneze (385). Novi ćelijski mehanizmi, vezani za fibrogenezu u bubrezima, zahtevaju identifikaciju faktora rizika za ovo stranje. Smatra se da bi mogući faktori rizika mogli da budu starenje, masa nefrona, pol, nivo likcidiola, simpatička aktivnost, prisustvo kardiovaskularnih bolesti, genetska predispozicija, polimorfizam pojedinih gena, kao i epigenetske modifikacije. Poseban značaj kao faktor rizika ima genetski polimorfizam za citokinski signalni put.

Studije rađene kod pacijenata na hemodijalizi, takođe su potvrdile da povišene vrednosti IL-8 igraju ulogu prediktora za kardiovaskularne događaje u ovoj populaciji pacijenata (386).

Analizom drugog inflamatornog markera, C-reaktivnog proteina, dokazali smo njegove više koncentracije u kliničkoj u poređenju sa kontrolnom grupom, bez značajnosti u razlikama između evaluiranih podgrupa. Pored toga, pronađene su i značajne razlike u vrednostima između podgrupa pacijenata sa akutnim u odnosu na hronični kardioresnalni sindrom. Takođe je dokazano da su povišene koncentracije CRP-a nezavisni faktor rizika za razvoj akutne forme ovog sindroma, pri čemu je ovaj protein ostao faktor rizika i nakon multivarijantnog prilagođavanja. U PROVE IT-TIMI 22 studiji (Pravastatin or Atrovastatin Evaluation and Infectio Therapy-Thrombolysis in Myocardia Infarction 22) visoka koncentracija CRP-a je imenovana „globalnim barometrom“ za efikasnost terapije i modifikaciju faktora rizika (387). Neki autori su pokazali da je CRP nezavistan prediktor za prvi akutni koronarni događaj (388). Takođe je dokazano da su njegove vrednosti u plazmi kod starih, prediktor nastanka infarkta miokarda, mada nije dokazano da mu se može dati prednosti u odnosu na tradicionalne kardiovaskularne faktore rizika (389). Na našem uzorku je dokazano da u kardioresnalnom sindromu tip 1 postoji pozitivna korelacija između CRP-a i koncentracija BNP-a, te bi se moglo zaključiti da bi se mogao koristiti i u svrhu detekcije strukturnih promena na miokardu. Istraživanja koja su ispitivala vezu između CRP-a i akutnog koronarnog sindroma su pokazala da su njegove povišene koncentracije u vezi sa nestabilnom anginom pektoris i povišenim rizikom za smrtni ishod. Ove studije su pokazale da plazmatska koncentracija CRP-a, nakon akutnog koronarnog događaja, ima prediktivnu vrednost za četrnaestodnevni mortalitet. Kod pacijenata sa NSTEMI infarktom ili nestabilnom anginom pektoris, smatra se da porast CRP-a značajno povećava rizik od smrtnog ishoda ili nefatalnog infarkta miokarda unutar mesec dana od početka bolova (390, 391, 392).

Kod naših pacijenata bi određivanje i praćenje koncentracija CRP-a u plazmi moglo da pomogne bržoj identifikaciji akutnog u odnosu na hronični kardioresnalni događaj, bez obzira na primarno oštećenje organa. Potencijalni klinički značaj ovog inflamatornog markera u kardioresnalnoj patologiji bi se ogledao u mogućnosti da njegovo određivanje doprinese boljoj diferencijaciji promena u slučajevima nejasne kliničke prezentacije.

6.6. Faktori trombogeneze i kardioresnalni sindrom

Analizirana koncentracija PAI-1 se značajno razlikovala između kliničke i kontrolne grupe, pri čemu je značajnost postojala i između podgrupa sa različitim tipovima kardioresnalnog sindroma. Najviše koncentracije bile su u prvom tipu ovog sindroma, a najniže u petoj podgrupi ovih pacijenata. Visoke vrednosti kod pacijenata u prvoj podgrupi se mogu objasniti snažnim trombogenim potencijalom, koji je jedan od važnih faktora u patogenezi akutnog infarkta miokarda. Sinteza PAI-1 u endotelnim ćelijama je prvenstveno odgovorna za njegove koncentracije u plazmi. Sintetiše se i oslobađa preko simpatičko-adrenalne osovine zbog čega je ključni medijator u stresom indukovanoj trombozi i stanjima hiperkoagulabilnosti (393). Pored antiproteazne uloge, ima i visok afinitet za vezivanje za ligande raznih receptora. Na taj način utiče na ćelijske funkcije, kao što su adhezija, migracija, proliferacija i intracelularni signalni mehanizmi, koji su slični u srčanom mišiću i mezangijalnom matriksu bubrega (394). Pozitivne korelacije između IL-8 i PAI-1 kod naših pacijenata u kardioresnalnim sindromima 2, 4 i 5 ukazuju na nesumnjivu vezu između procesa inflamacije i tromboze. Kao indikator akutne faze inflamacije, odnosno akutnog inflamatornog odgovora, kao i metaboličke kontrole i neurohumoralne aktivacije, PAI-1 nezavisno ili sinergistički sa ostalim proinflamatornim molekulima predstavlja prediktor kardiovaskularnog rizika (395). U literaturi je opisano da je visok nivo PAI-1 u vezi sa aterosklerozom i povišenim rizikom za rupturu plaka (396). Nasuprot takvim nalazima stoje i podaci nekih istraživača da postoji profibrotični efekat PAI-1 na oštećeni mišić miokarda, ali i antifibrotski efekat u procesu starenja (397). Utvrđivanje markera inflamacije i protrombotičnih biomarkera, od kojih su IL-8 i PAI-1 nezavisni i potencijalno rani prediktori za fibrilaciju pretkomora, može biti od pomoći u planiranju blagovremenih i odgovarajućih preventivnih mera za sve pacijente koji su pod visokim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja (398).

Genotip sa 4/5 guanin polimorfizmom utiče na plazmatske koncentracije PAI-1 i povezuje insulinsku rezistenciju, nivo cirkulišućeg PAI-1 i uticaj aktiviranog RAA sistema. Osim genetske predispozicije, faktori koji direktno utiču na produkciju PAI-1 su: glikemija, insulin i razni neurohumoralni faktori. Brojna istraživanja su potvrdila značajnu ulogu PAI-1 u nastanku komplikacija šećerne bolesti. Osim toga, kod gojaznih osoba postoji stanje hronične inflamacije, sa permanentnom sekrecijom IL-8 i PAI-1 od strane masnog tkiva, pri čemu je sinteza antiinflamatornih citokina smanjena. U stanjima sistemske inflamacije nalaz povišenih vrednosti IL-8 i PAI-1, uz nalaz brojnih drugih adipokina i proinflamatornih citokina, jedan je od mehanizama nastanka hiperglikemije i insulinske rezistencije (399). Postojanje hro-

nične hiperglikemije udružene sa povišenom ekspresijom PAI-1 u zidu aorte i ateromskom plaku govori u prilog štetnog uticaja na proces remodelovanja zida krvnih sudova (400).

Za PAI-1 smo takođe dokazali i da se može smatrati faktorom rizika za četvrti tip kardioresnalnog sindroma. Objašnjenje bi moglo da se ogleda u tome da sa jedne strane, raste njegova produkcija u samom bubrežnom tkivu, a sa druge, da se kod pacijenata sa hroničnom slabošću bubrega smanjuje ekskretorna sposobnost, te je samim tim smanjen i klirens ovog molekula. Smatra se da PAI-1 igra značajnu ulogu u kompleksnim mehanizmima nastanka tubulointersticijske fibroze bubrega (401). Hronične bolesti bubrega sa visokom intrarenalnom ekspresijom PAI-1 u glomerulima i tubulointersticijumu su dijabetesna nefropatija, „*krescent*“ glomerulonefritis, fokalno segmentna glomeruloskleroza, membranozna nefropatija, hronična nefropatija grafta, trombotična mikroangiopatija, arterionefroskleroza, fokalni nekrotizirajući glomerulonefritis i hipertenzivna nefroskleroza. Ekstracelularni matriks je dinamična i veoma promenljiva struktura zbog čega bi mogla da bude potencijalni izvor biomarkera fibroze bubrega. Tokom poslednje decenije došlo je do porasta interesovanja za uvođenje neinvazivnih metoda ili biomarkera kojima bi se procenio stepen fibroze u bubrezima. Pored toga, u toku su eksperimentalna ispitivanja oralnog aktivnog inhibitora PAI-1, nove klase antiinflamatornih agenasa (402, 403).

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može da se zaključi:

- Značajne razlike su uočene kod pacijenata u kliničkoj grupi u poređenju sa kontrolom u vrednostima hemoglobina, glikemije, kreatinina, mokraćne kiseline, ureje, albumina, urinarnog albuminsko-kreatininskog odnosa, fosfora i fosfo-kalcemičnog proizvoda.
- Značajnost je postojala između kliničke i kontrolne grupe u sledećim poređenim parametrima funkcionalnog i strukturnog oštećenja miokarda: EDD, ESD, IVS, DZZ, iLVM, QT i EF, u vrednostima sistolnog, dijastolnog, pulsog i srednjeg arterijskog krvnog pritiska, kao i između svih parametara kojima je procenjivana jačina glomerulske filtracije, klirensa kreatinina merenog MDRD, EPI i EPI cistatina C.
- Statistički značajne razlike su postojale između svih ispitivanih biomarkera u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu: koncentracija BNP, cTnI, cTnhsT, cistatina C, AOPP, MDA, plazmatske aktivnosti XOD, XO, XD, kao i koncentracija IL-8, PAI-1 i CRP-a.
- Poređenjem osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara između podtipova kardioresalnog sindroma uočene su statistički značajne razlike u vrednostima TIBC-a, ureje, urinarnog albuminsko-kreatininskog odnosa, vrednosti natrijuma, kreatin kinaze i triglicerida.
- Poređenjem parametara funkcionalnog i strukturnog oštećenja miokarda, kao i parametara procene jačine glomeruske filtracije između svih podtipova kardioresalnog sindroma nisu uočene značajne razlike.
- Značajne razlike su postojale u koncentracijama cTnhs, AOPP i PAI-1 između ispitivanih podgrupa kardioresalnog sindroma, pri čemu su koncentracije senzitivnog troponina i PAI-1 bile najviše kod pacijenata u prvoj podrupi, a koncentracije AOPP u podgrupi pacijanata sa drugim tipom kardioresalnog sindroma.
- Poređenjem osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara u odnosu na akutni i hronični oblik kardioresalnog sindroma uočene su značajne razlike između serumskog gvožđa, vrednosti TIBC-a, kreatinina i albumina.
- Parametri funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema, kao i procena jačine glomerulske filtracije nisu pokazali značajnost u odnosu na akutni i hronični kardioresalni sindrom.

- Poređenjem ispitivanih biomarkera između pacijanata sa akutnim u odnosu na hronični kardioresnalni sindrom uočene su razlike samo u koncentracijama CRP-a.
- Korelacionom analizom parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 1 dokazane su pozitivne korelacije između koncentracije hemoglobina i jačine glomerulske filtracije procenjivane različitim metodama, serumskog gvožđa i EPI cistatina C, kao i vrednosti TIBC i jačine glomerulske filtracije procenjene MDRD formulom.
- Korelacionom analizom parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 2 dokazane su pozitivne korelacije između jačine glomerulske filtracije računate MDRD formulom i vrednosti TIBC-a i serumskog gvožđa.
- Korelacionom analizom parametara anemije sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 4 dokazane su pozitivne korelacije između koncentracije hemoglobina i jačine glomerulske filtracije računate MDRD formulom.
- Korelacionom analizom parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 1 između alkalne fosfataze i cistatina C, kao i inverzni odnos između serumskog fosfora i glomerulske filtracije merene preko EPI cistatina C.
- Korelacionom analizom parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnom sindromu tip 2 između fosfora i cistatina C i fosfokalcemičnog proizvoda i cistatina C, kao i inverznu vezu između fosfora i glomerulske filtracije procenjene bubrežne funkcije preko MDRD i EPI cistatina C, kao MDRD i fosfokalcemičnog proizvoda.
- Korelacionom analizom parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kardioresnalnim sindromima tip 4 i 5 nisu postojale značajnosti između ispitivanih parametara.
- Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika sa kardioresnalnim sindromom tip 1 uočene su pozitivne korelacije između BNP sa cTnhsT, cistatina C i sa CRP-om, Il-8 sa TnhsT i cistatinom C, TnhsT sa cistatinom i cistatina C sa CRP-om, kao i negativne korelacije između koncentracije MDA sa IL-8 i cTnhsT.

- Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 2 uočene su pozitivne korelacije između IL-8 i PAI-1, TnI i CRP-a, cTnhsT i cistatina C i CRP-a, kao i negativne korelacije između aktivnosti XO i cTnhsT i cistatina C.
- Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 4 uočene su pozitivne korelacije između plazmatske aktivnosti XO i TnI, IL-8 i PAI-1, cTnhsT i cistatina C.
- Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika sa kardioresrenalnim sindromom tip 5 pronađene su pozitivne korelacije između BNP i cTnhsT i BNP-a i cistatina C, aktivnosti XO i TnI i koncentracije cTnhsT sa cistatinom C.
- Kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresrenalnog sindroma tip 1 izdvojili su se koncentracija visokosenzitivnog troponina i aktivnosti XOD i XD u plazmi.
- Kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresrenalnog sindroma tip 2 izdvojili su se starost pacijenata, prisustvo visokog krvnog pritiska, koncentracije AOPP i MDA. Nakon multivarijantnog prilagođavanja kao faktori rizika i dalje su bili starost i koncentracija MDA.
- Od ispitivanih biomarkera kao faktor rizika za nastanak kardioresrenalnog sindroma tip 4 izdvojila se samo koncentracija PAI-1 u plazmi.
- Kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresrenalnog sindroma tip 5 izdvojili su se prisustvo šećerne bolesti, urinarni albuminsko-kreatinski odnos i koncentracija cistatina C u plazmi.
- Kao nezavisni faktori rizika za razvoj akutne forme kardioresrenalnog sindroma izdvojili su se prisustvo krvnog pritiska, jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom, koncentracija cistatina C, aktivnost XOD i koncentracija CRP-a. Nakon multivarijantnog prilagođavanja kao faktori rizika izdvojili su jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom, kao i visoka koncentracija CRP-a.
- Kao nezavisni faktori rizika za razvoj hronične forme kardioresrenalnog sindroma izdvojili su se godine ispitivanja, kao i visoka koncentracija CRP-a. U multivarijantnom modelu značaj faktora rizika zadržali su starost ispitanika, kao i visoke plazmatske koncentracije CRP-a i PAI-1.

- Ni jedan od ispitivanih hematoloških i biohemijskih parametara, kao ni ispitivanih biomarkera se nije izdvojio kao faktor rizika za smanjenje vrednosti ejekcione frakcije.
- Kao faktor rizika za porast indeksa mase leve komore izdvojila se visoka plazmatska koncentracija IL-8.
- Kao faktori rizika za smanjenje jačine glomerulske filtracije merene MDRD formulom izdvojili su se starost pacijenata i visoke koncentracije triglicerida, PAI-1 i CRP-a, dok je aktivnost XD dokazana kao protektivni faktor.

8. LITERATURA

- 1) Paskalev D, Kircheva A, Krivoshev S. A centenary of auscultatory blood pressure measurement: a tribute to Nikolai Korotkoff. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:259-263.
- 2) Cameron JS, Hicks J. Frederik Akhbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guz's hospital. *Kidney Int.* 1996;49:1488-1506.
- 3) Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol.* 1994;14:436-442.
- 4) Cameron JS. The description of essential hypertension by Frederic Akhbar Mahomed nephrol. *Dial Transplant.* 1995;10:1244-47.
- 5) Krotkiewski A, Sicinski A. Effect of electrolyte disorders on the ECG curve and so-called PAP (positive after-potential) in renal insufficiency. *Pol Arch Med Wewn.* 1961;31:829-836.
- 6) Tesar V, Zima T. Cardioneurology-History, Presence, Future. U: *Kardioneurologija. CARNEF, IV International Cardioneurology Meeting, Niš, April.* Radenkovic S. Ed: 9-21. Medicinski fakultet Niš, GIP PUNTA, Niš, 2009.
- 7) Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney. *Blood Purif.* 2009;27:311-320.
- 8) Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Kidney Int.* 2009;5:641-49.
- 9) Zoccali K, Goldsmith D, Agarwal R, Blumkestijn PJ, Fliser D, Wiecek A et al. The complexity of the cardio-renal link: taxonomy. Syndromes and diseases. *Kidney Int Sup.* 2011;1:2-5.
- 10) Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio-Renal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-1539.
- 11) Maisel A, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:62-74.
- 12) Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. Cardiorenal syndrome in Critical Care. 2010. *Contrib Nephrol.* 2010;165:9-17.
- 13) House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1416-1420.

- 14) Ronco C, Constanzo MR, Bellomo R, Maisel AS: Fluid overload. In: Ronco C. *Diagnosis and Management. Contrib Nephrol.* Karger, Basel, 2010 vol 164, pp 33-38.
- 15) Ronco C, Mc Cullough P, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-711.
- 16) Peacock WF, Constanzo MR, De Marco T et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology.* 2009;113:12-19.
- 17) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiade M, Greenberg B et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004;148(1):43-51.
- 18) Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aquilar J, Dietz R, Follath F et al. The Euro Heart failure Survey of the Euroheart survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on heart failure of the European Society of cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for health Economic University of York. *Eur J heart Fail.* 2000; 2(2):123-32.
- 19) Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt LD et al. Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008: A report from the American heart Association get with The Guidelines Coronary Artery Disease Program. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e001206doi: 10.1161/JAHA.112.001206
- 20) Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. *Int J Nephrol.* 2011; 1-5.
- 21) Ronco C, Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Heart Fail.* 2010;16(Suppl1):S 1-S5.
- 22) Hata N, Yokoyama S, Shinada T et al. Acute kidney injury and outcome in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:32-37.
- 23) Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal Interactions Insights From the ESCAPE Trial. *JACC.* 2008;51(13):1265-1274.
- 24) Van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Henry MR, Stehouwer DC, Diamant M et al. Slightly elevated B-type natriuretic peptide levels in a non-heart failure range indicate a worse left ventricular diastolic function in individuals with as compared with individuals without, type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:958-965.

- 25) Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH et al. Refined characterisation of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterisation. *Eur Heart J*. 2006;27:1191-1197
- 26) Henry RMA, Kamp O, Kostense PJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased left ventricular mass in men, but not in women. An arterial stiffness-related phenomenon: the Hoorn study. *Kidney Int*. 2005;68:673-679.
- 27) Glynn GL, Reddan D, Newell J, Hinde J, Buckley B, Murphy AW. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2586-2594.
- 28) Glasscock R and Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1117-1121.
- 29) Cullion CM, Keith DS, Nichols CA, Smith DH. Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. *AM J Kidney Dis*. 2006;48:212-220.
- 30) Eriksen BO, Ingeberetsen OC. The progression of chronic kidney disease a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69:375-382.
- 31) Co AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *New Engl J Med*. 2004;351:1296-1305.
- 32) Imai E, Horio M, Yamagata K et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10 year follow-up study. *Hypertens Res*. 2008;31:433-441.
- 33) Imai E, Horio M, Iseki K et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11:156-163.
- 34) 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 Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-2169.
- 35) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organisation. *Arch Intern Med*. 2004;164:659-663.

- 36) Bansal N, Keane M, Delafontaine P, Dries D, Foster E, Gadegbeku CA et al. A Longitudinal Study of Left ventricular Function and Structure from CKD to ESD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:355-362.
- 37) Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo A Ch et al. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: Results of the INCIPE Study and Comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1946-1953.
- 38) Mc Culough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WCS, Mac Leod A et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1812-1821.
- 39) Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4(4):387-399.
- 40) Levin A. Kidneys, hearts, hormones and imunomodulators: integrated understandings. *Blood Purif*. 2006;24:46-50.
- 41) The ARIC investigators (1989). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: deign and objectives. *Am J of Epidemiol*. 1989;129(4):687-702.
- 42) Parker AB, Yusuf S, Naylor CD. The relevance of subgroup-specific treatment effects: the Studies Of left ventricular Dysfunction (SOLVD) revised. *Am Heart J*. 2002;144(6): 941-7.
- 43) Jones LG, Sin MK, Hage FG, Kheirbek RE, Morgan CJ, Zile MR et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Advanced Chronic Systolic heart Failure Receiving Care at the veterans Affairs vs. other Hospitals: Insights from the BEST Trial. *Circ Heart Fail*. 2014.pii: CIRCHEARTFAILURE.114.001300.
- 44) Gheorghiade M. Digoxin therapy in chronic heart failure. *cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11(Suppl 1):279-83.
- 45) Mc Kelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of candersartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction(RE SOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999;100(10):1056-64.
- 46) Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(Suppl 1):I98-103.
- 47) Poole-Wilson PA, Uresky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM , Ryden L et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003; 2003:89(1):42-8.

- 48) MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins MN, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1224-1240.
- 49) Cruz DN, Bagashaw SM. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol*. 2010;201:351-291.
- 50) Dupont M, Wu Y, Hazen LS, Tang WHW. Cystatin C Identifies Patients With Stable Chronic Heart Failure at Increased Risk for Adverse Cardiovascular Events. *Circ Heart Fail*. 2012;5:602-609.
- 51) Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL, Kempf JS et al. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol*. 1992; 69:523-531.
- 52) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma and norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-823.
- 53) Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-1042.
- 54) Blirup-Jensen S, Johnson AM, Larsen M. Protein standardisation V: Value Transfer. A practical protocol for the assignment of serum protein values from a reference material to a target material. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1470-1479.
- 55) Burns WC, Thomas MC. Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease. *Cells Tissues Organs*. 2011;193:74-84
- 56) Cicoira M, Zanolla L, Rossi A et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1808-1812.
- 57) Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L et al. Reversion of aldosterone „escape” despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;89:403-407.
- 58) De Boer RA, Voors AA, Mutendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11:811-817.

- 59) Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal AM, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis and Tissue Repair*. 2014;7:4.doi;10.1186/1755-1536-7-4.
- 60) Triposkaidis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implication. *J Am Coll Cardiol*. 2009;3(54):1747-1762.
- 61) McCullough PA, Oloboke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12: 200-220.
- 62) Dumic J, Dabelic S, Fogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760:616-635.
- 63) Kryslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifactorial protein. *Cell Mol Biol Lett*. 2004;9:305-328.
- 64) Raimond J, Zimonjic DB, Mignon C et al. Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22. *Mamm Genome*. 1997;8:706-707.
- 65) Kopp UC, Di Bona GF. Neural regulation of renin secretion. *Semin Nephrol*. 1993;13:543-551
- 66) Schrimpf C, Duffield JS. Mechanisms of fibrosis: the role of the pericyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:297-305.
- 67) Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3121-3128.
- 68) Herzog Ch A, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart GR. Cardiovascular Disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-586.
- 69) Wannamethee GS, Shaper GA, Lowe GDO, Lennon L, Rumley A, Whincup HP. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2975-2981.
- 70) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packard M. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-241.
- 71) Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95: 3C-8C.
- 72) Ferrari R, Visioli O. Particular outcomes of myocardial ischemia: stunning and hibernation. *Pharmacol Res*. 1995;31(3-4):235-41.

- 73) Aukrust P, Ueland T, Lien E et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:376-382.
- 74) Milo O, Cooter G, Kaluski E et al. Inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema: implications on the pathogenesis and outcome of acute ischemic versus non-ischemic acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:222-226.
- 75) Colombo PC, Banchs JE, Celaj S et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation.* 2005;111:58-62.
- 76) Mutlu GM, Sznajder JI. Mechanisms of pulmonary edema clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;28:L685-L695.
- 77) Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure: redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165-169.
- 78) Calabro P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009;31(1):79-94.
- 79) Nilsson J. CRP-Marker or Marker of Cardiovascular Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1527-28.
- 80) Kizaki H, Sakurada T. Simple micro-assay methods for enzymes of purine metabolism. *J Lab Clin Med.* 1977;89(5):1135-1144.
- 81) Alcaino H, Greig D, Castro P et al. The role of uric acid in heart failure. *Rev Med Chil.* 2011;139:505-515.
- 82) Hille R, Nishino T. Flavoprotein structure and mechanism 4: xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *FASEB J.* 1995;9:995-1003.
- 83) Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106(5):694-700.
- 84) Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, van der Putten K, Gaillard CA et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291: F932-F944.
- 85) Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2011;16:603-607.
- 86) Kato A. Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Future Cardiol.* 2010;6:769-771.
- 87) Cruz D, Bagshaw MS. Heart-Kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes. *Int J Nephrol.* 2011;<http://dx.doi.org/10.4061/2011/351291>

- 88) Mc Cullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008; 109:61-72.
- 89) Mehran R, Brar S, Dangas G. Contrast-induced acute kidney injury. Underappreciated or a new marker of cardiovascular mortality? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2210-2211.
- 90) Ronco C, Mc Cullough, P Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardiorenal syndrome: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Eur Heart J.* 2010;31:703-711.
- 91) Mc Donagh TA, Komajda M, Maggioni AP et al. Clinical trials in acute heart failure: simpler solutions to complex problems. Consensus document arising from a European Society of cardiology cardiovascular round-table think tank on acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1253-1260.
- 92) Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, O'Connor C, Adams KF, Orlandi C, Gheorghiade M. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insight from the acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin antagonist in chronic heart failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail.* 2007;13(5):360-364.
- 93) Skott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1102-1107.
- 94) Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(4):332-6.
- 95) Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010;33:345-352.
- 96) Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
- 97) Arroyo D, Melero R, Panizo N, et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol.* 2011:[http:// dx.doi.org/10.4061/2011/749653](http://dx.doi.org/10.4061/2011/749653)(Accepted 8 June 2011).
- 98) van Sloten TT, Pijpers E, Stehouwer CD, Brouwers MC. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with normal kidney function. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96:e57-e58.
- 99) Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.* 2011;89:265-272.

- 100) Ruggenenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J*. 2011;32:2476-2478.
- 101) McCullough PA. Cardiorenal Syndromes: Pathophysiology to Prevention. *Int J Nephrol*. 2011;1-10.
- 102) Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, for the NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1012-1024.
- 103) Alveolos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardiorenal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:476-481.
- 104) Luss H, Mitovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Moiseyev VS, et al. Renal effects of ularotide in patients with decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:1012-1018.
- 105) Hanada S, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiyama T, Taenaka Y, Tatsumi E. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome. *J Artif Organs*. 2012; 15:140-145.
- 106) Krum H, Schallig M, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter – based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: multicentre sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281.
- 107) Cruz DN, House AA, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, Kellum AJ, Ronco C et al. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-136.
- 108) Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608.
- 109) Shrier RW, Shweta B. The Normal Relationship of the Heart and Kidney in: Heywood TH J, Burnett JC The Cardiorenal Syndrome: A Clinician's Guide to Pathophysiology and Management Cardiotext Publishing, Minneapolis, Minnesota, 2012:1-4.
- 110) Damman K, Voors AA, Navis G, Veldhuisen DJ, Hillege HL. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):241-250.

- 111) Schrier RW, de Wardener HE. Tubular reabsorption of sodium ion: influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 1971;285:1231-1242.
- 112) Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319:1065-1072.
- 113) Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2395-2401.
- 114) Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577-585.
- 115) Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1989;149:669-673.
- 116) Blanksestijn PJ, Lonodon J, Fliser D, Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D et al. Major pathways of the reno-cardiovascular link: the sympathetic and renin-angiotensin systems. *Kidney Int Sup.* 2011;1:13-16.
- 117) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Contraversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
- 118) Inker LA, Coresh J, Levy SA, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, Albuminuria and Complications of Chronic Kidney Disease. *JASN.* 2011;22(12):2322-2331.
- 119) Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic Options for the Management of the Cardiorenal Syndrome. *Int J Nephrol.* 2011;1-10.
- 120) Murray PT, Devarajan P, Levey AS et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3: 864-868.
- 121) Levey AS, Weiner DE. Staying put, but not standing still. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(1): 1-3.
- 122) Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:213-221.
- 123) KDIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern Suppl.* 2012;2:1-138.S3-S106.
- 124) Chuaswan A, Kellum JA. Cardiorenal Syndrome Type 3: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol.* 2012;32(1):31-39.
- 125) Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation.* 2010;121: 2592-2600.

- 126) Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-4221.
- 127) Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004;66(2):480-485.
- 128) Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta MTD, Burdmann EA. Effect of kidney Disease on Acute Coronary Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:1530-1536.
- 129) Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin. Crit Care.* 2009;31:481-487.
- 130) Ronco C. Cardiorenal Syndrome: Definition and Classification. In Ronco C, Constanzo MR, Bellomo R, Maisel AS (ed): *Fluid Overload: Diagnosis and Management. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2010(164):33-38.
- 131) Djukanović Lj, Lezaić V. Rano otkrivanje bolesti bubrega (ROBB studija). Pregled i analiza rezultata. U Djukanović Lj i Lezaić V, urednici. *Rezultati studije "Rano otkrivanje bolesti bubrega"*. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. Serija B; 2009; 3: 171-186.
- 132) Donaire-Garcia AJ, Ruilope ML. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum. *Int J Nephrol.* 2011;1-10.
- 133) Keller T, Messow MC, Lubos E, Nicaud V, Wild PS, Rupperecht HJ et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *E Heart J.* 2009;30: 314-320.
- 134) Babitt LJ, Lin YH. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1631-1634.
- 135) Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(1):54-60.
- 136) Djukanović Lj, Višnja L, Dimković N. Preporuke za prevenciju i liječenje hronicne bolesti bubrega. U: Djukanović Lj, Lezaić V, Dimković N, urednici. *Hipertenzija i hronična bolest bubrega.* Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. 2010;1:149-172.
- 137) Barratt J, Harris K, Topham P. *Chronic Kidney Disease.* Oxford University Press. New York. 2009.
- 138) Rubin FM, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate Markers of cardiovascular Disease in CKD: What's Under the Hood? *Am J Kidney Dis.* 2011;57:488-497.
- 139) Levey AS and Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012; 379:165-180.

- 140) Ronco C, Haapio M, Anavekar NS, House AA, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome Encyclopedia of Intensive Care Medicine 2012, pp 495-504
- 141) Herzog ChA. Kidney disease in cardiology. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:46-50.
- 142) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease . Am J Kidney Dis. 2003;42(4) Suppl 3: S1-S202.
- 143) Clementi A, Vitzi MG, Goh Ych, Ctuz DN, Granata A, Vescovo G et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: A Review. Cardiorenal Med. 2013;3:63-70.
- 144) K/DIGO Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013;3 Suppl 1:5-14.
- 145) Griffie MJ, Merkel MJ, Wei KS. The Role of Echocardiography in Hemodynamic Assessment of Septic shock. Crit Care Clin. 2010;26:365-382.
- 146) Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential Interventions in Sepsis –Related Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:531-544.
- 147) Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators. Semin Nephrol. 2012; 32:70-78.
- 148) Calvin JE, Drtvedger AA, Stbbald WJ. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. Surgery. 1981;90:61-76.
- 149) Durairaj L, Schmidt GA. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis: Less Is More. Chest. 2008;133:252-263.
- 150) Romero-Bermejo JF, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal JM. Sepsis-induced Cardiomyopathy. Curr Card Rev. 2011;7:163-183.
- 151) Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. 2014;29(4):500-511.
- 152) Weir M. Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:581-590.
- 153) Merx MW, Weber C. Cardiovascular Involvement in general medical Conditions-Sepsis and the Heart. Circulation. 2007;116:793-802.
- 154) Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes prevention Evaluation). JRAAS. 2000;1: 18-20.
- 155) Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Bonnie Mac L, Salem ND, Griffith LJ, Levey SA, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int. 2003;63:1121-1129.

- 156) Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal Function and Intensive Lowering of Blood Pressure in Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *JASN*. 2001;12(2):218-225.
- 157) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed E, Griffith LJ, Salem ND, Levey AS, Sarnak JM. The Framingham Predictive instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:217-224.
- 158) Kucharska-Newton MA, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea D T, Sotoodehnia N et al. Hemostasis, Inflammation, and Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Long/Term Follow-UP of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:2182-2190.
- 159) Perkovic V, Ninomiya T, MacMahon S, Chalmers J. Renal and Microalbuminuria Data from ADVANCE. In Levy BI, Struijker-Boudier HAJ. *Role of Micro and Macrocirculation in Target Organ Damage in Diabetes and Hypertension*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009: 121-132.
- 160) Mimran A. Pathophysiologic Aspects of the Renal Microcirculation in Diabetes. In Levy BI, Struijker-Boudier HAJ. *Role of Micro and Macrocirculation in Target Organ Damage in Diabetes and Hypertension*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009:103-120.
- 161) Kimmenade van RRJ, Pinto Y, Januzzi JL. When renal and cardiac insufficiencies intersect: is there a role for natriuretic peptide testing in the 'cardio-renal syndrome'? *Eur Heart J*. 2007;28:2960-2961.
- 162) Maisel AS, Daniels L. Breathing Not properly 10 Years later. what we have learned and what we still need to learn. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(4):277-282.
- 163) Januzzi LJ, Camarago CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Krauser DG, Tung R, Cameron R et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-954.
- 164) Despotović N, Nikolić-Despotović M. Correlation of troponin I and creatinine clearance in elderly with acute coronary syndrome. U: *Kardioneфроlogija. CARNEF, V International Cradionefrology Meeting*, Niš, May 13-15. Radenkovic S. Ed: 149-152. Medicinski fakultet Niš, GIP PUNTA, Niš, 2011.
- 165) Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2197-2206.

- 166) Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int.* 2001; 60:2399-2405.
- 167) Nilsson J. CRP-Marker or Marker of Cardiovascular Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1527-1528.
- 168) Wilson PW, Nam BH, Pencina M, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2473-2478.
- 169) Calabro P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009;31(1):79-94.
- 170) Ferreiros E, Boissonnet C, Pizarro R, Merletti P, Corrado G, Cagide A et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation.* 1999;100: 1958-1963.
- 171) Ridker PM, Brown NJ, Vaughan ED, Harrison GD, Mehta LJ. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the Prediction of First Atherothrombotic Events. *Circulation.* 2004; 109:6-19.
- 172) Kausik KR, Cannon CH P, Cairns R, Morrow AD, Rifai N, Kirtane AI et al. Relationship Between Uncontrolled Risk Factors and C-Reactive Protein levels in patients Receiving Standard or Intensive Statin Therapy for Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *JACC* 2005;46:1417-24.
- 173) Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM, Schalekamp MA, Asmar R, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. 2004;176(1):111-116.
- 174) Singh SK, Suresh VM, Voleti B, Agrawal A. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Ann Med.* 2008; 40(2): 110-120.
- 175) Charo FI, Taubman BM. Chemokines in the Pathogenesis of Vascular Disease. *Circ Res.* 2004;95:858-866.
- 176) Akcoy A, Nguyen Q, Edelstein CH L. Mediators of Inflammation in Acute Kidney Injury. *Mediators of Inflamm.* 2009; 1-12.
- 177) Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Mueller MR, Husslein P et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1194-1199

- 178) Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto J de P, Morrow DA et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1812-1818.
- 179) Inoue T, Komoda H, Nonaka M, Kameda M, Uchida T, Node K. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2008; 124: 319-325
- 180) Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116(1): 85–97.
- 181) Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Conasani C, Ghiadoni L, Filippi C et al. Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardiovascular mortality in dialytic patients. *Nephron Clin Pract*. 2006;102:c51-c58.
- 182) Toblli JE, Silverberg DS. Cardio-Renal Anaemia Syndrome-basic and clinical aspect. 2008. Publicaciones Lationoamericanas SRL, Buenos Aires.
- 183) Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2999-3012.
- 184) Eddy A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol*. 2002;283. F209-F220
- 185) Parish RC, Evans JD. Inflammation in chronic heart failure. *Ann Pharmacother*. 2008; 42:1002-1016.
- 186) Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007;93:903-907.
- 187) Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2002;51:597-604.
- 188) Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7: 2495-2508.
- 189) Drueke T, Witko-Sarasat V, Massy Y, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, Gausson V, London GM. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima/media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2212-2217.
- 190) Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int*. 2003; 63(84):S11-S14.
- 191) Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *ASH Education Book* 2005; 2005(1): 436–41. <http://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.436>

- 192) Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, London GM, Jungers P. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:39-47.
- 193) Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest.* 2005;115:509-517.
- 194) Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003;24(9):512-17.
- 195) Boueiz A, Damarla M, Hassoun PM. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:830-40.
- 196) Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricemia: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:444-452.
- 197) Khan SA, Lee K, Minhas KM, Gonsales DR, Raju SV, Tejani AD, Li D et al. Neuronal nitric oxide synthetase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:15944-15948.
- 198) Maxwell AJ, Brunsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardio.* 2001;38:1850/1858.
- 199) Chen SC, Chang JM, Yeh SM, Su HM, Chen HC. Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2013;26(2):243-249.
- 200) Zhang M, Shah AM. Role of reactive oxygen species in myocardial remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2007;4:26-30.
- 201) Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi Sh, Horio T, Matayoshi T et al. Association of Hypertension and Its Complications with Variations in the Xanthine Dehydrogenase Gene. *Hypert Res.* 2008;31:931-940.
- 202) Ozbek E. Induction of Oxidative Stress in Kidney. *Int J Nephrol.* 2012; 2-9.
- 203) Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4:72-80.
- 204) Ronco C, Cruz ND. Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna). *Altri Contributi.* 2009;14(4):340-349.
- 205) Myjak Lisowska B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2010;29:357-365.

- 206) Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65:1416-1421.
- 207) Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta.* 2003;63:1944-1947
- 208) Lupovich A, Scott M. More accurate alternatives to serum creatinine for evaluating glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2002;48:2297-2298.
- 209) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150: 604-612.
- 210) Grubb A, Nzman U, Bjork J, et al. Simple Cystatin C-Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and The Schwarts and the Counahan-Barratt Prediction Equations for Children. *Clin Chem.* 2005; 51: 1420-1431.
- 211) Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *J Clin Lab Anal.* 2004;18:31-35.
- 212) Shlipak M, Fried L, Slinger S, Newman A, Siscovick D, Stehman-Breen C. Cystatin C as a risk factor for incident heart failure in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15: 354A.
- 213) Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Green T et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatine C. *New Eng J Med.* 2012;367(1):20-9.
- 214) Forman JP, Brenner BM. Hypertension and microalbuminuria: the bell tolls for tree. *Kidney Int.* 2006;69:22-28.
- 215) Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest.* 1985;9: 85-95.
- 216) Rajagopalan R, Neuman WL, Poreddy AR, Fitch RM, Freskos JN, Asmelash B et al. Hydrophilic pyrasine dyes as exogenous fluorescent tracer agents for real-time point-of-care measurement of glomerular filtration rate. *J Med Chem.* 2011;54: 5048-5058.
- 217) Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population , serum cystatine C as a marker of glomerular filtrate rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(6):610-6.

- 218) Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147.
- 219) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
- 220) Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
- 221) Iseki K, Kinjo K, Iseki C et al. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:806-814.
- 222) Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S131-S138.
- 223) Amado D, Varez- Aguilar C, Castaneda- Limones R et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl.* 2005;68:S11-S17.
- 224) Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2024-2031.
- 225) Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-2483.
- 226) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-161.
- 227) Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt LD et al. Trends in Clinical, Demographic, and Biochemical Characteristics of Patients With Acute Myocardial infarction From 2003 to 2008: A report from the American heart Association get With The Guidelines Coronary Artery Disease Program. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e001206doi:10.1161/JAHA.112.001206
- 228) Wandt B, Bojso L, Tolagen K, Wranne B. Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy. *Heart.* 1999;82(2):192-198.

- 229) Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:17: doi:10.1186/1476-7120-3-17.
- 230) Hoek FJ, Kemperman FA, Kediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024-2031.
- 231) Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silvero SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(9):1023-1032.
- 232) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Yhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-254.
- 233) http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator
- 234) Draper HH, Squires EJ, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobabaturic acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol. Med*. 1993;15(4):353-363.
- 235) Amin AP, Salisbury CA, McCullough PA, Gosch K, Sperus JA, Venkitachalam L et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):246-253.
- 236) Ferrara LA, Staiano L, Di Fronzo V, Ferrara F, Sfonza A, Mancusi C, de Simone G. Type of myocardial infarction presentation in patients with chronic kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):148-152.
- 237) Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Acute Coronary treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *Circulation*. 2010;121(3):357-365.
- 238) Hanna BE, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox SC, Saucedo FJ. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiol Interv*. 2011;4(9):1002-1008.

- 239). Shroff RG, Frederick DP, Herzog Ach. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in advanced chronic kidney disease, dialysis, and non-chronic kidney disease patients. A collaborative Project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012; 163(3):399-406.
- 240) Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S, Brancaccio D, Ruggenti P, Remuzzi G. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. *Am J Kidney Dis.* 2013; doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.379
- 241) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson GM, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation.* 1999;100:354-360.
- 242) Glassock R and Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1117-1121.
- 243) Fruchart J-Ch, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109:15-19.
- 244) Abraham TW, Adams KF, Fonarow CG, Costanzo MR, Berkowitz RL, Le Jemtel HTh, Cheng ML, Wynne J. In hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications. An Analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1):57-64.
- 245) Mc Alister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective Cohort study. *Circulation.* 2004;109:1004-1009.
- 246) Sowers JR, Epstein M, Frohlich DE. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001;37:1053-1059.
- 247) Mullens W, Abrahams Z, Francis GS. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardio Found.* 2009;53(7):589-596.
- 248) Butler J, Forman DE, Abraham TW, Gottlieb SS, Loh E, MassieMB, O Connor MCh, Rich WM, Stevenson WL, Wang Y, Young JB, Krumholz MH. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J.* 2004;147(2):331-338.
- 249) Kopp UC, Di Bona GF. Neural regulation of renin secretion. *Semin Nephrol.* 1993; 13:543-551.

- 250) Despotovic N, Loncar G, Nikolic-Despotovic M, Ilic M, Dimkovic S, Miric M. Application of endoxaparin simultaneously with fibrinolysis in patients with acute myocardial infarction with ST-elevation. *Med Pregl*. 2009;62(1-2):13-16.
- 251) La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:644-652.
- 252) Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998;19:N25-N29.
- 253) Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndrome, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:2047-2052.
- 254) Apple FS, Murakami MM, Pearce LA et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2941-2945.
- 255) Dierkes J, Domrose U, Westphal S et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2000;102:1964-1969.
- 256) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Seuer S, Stelzing C, Hartwiger S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:868-877.
- 257) Dubin FR, Li Y, Jaar GB, Kallem R, Lash JP, Makos G et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229-237.
- 258) Thygesen K, Alpert J, White H: Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-2538.
- 259) Jaffe SA. Key Issues in the Developing synergism between cardiovascular imaging and biomarkers. *Clin Chem*. 2008;54(9):1432-1442.
- 260) Virani SA. Management of acute decompensated heart failure: renal implications. *Blood Purif*. 2008; 26:18-22.
- 261) Phelan D, Watson Ch, Martos R, Collier P, Patle A, Donnelly S et al. Modest elevation in BNP in asymptomatic hypertensive patients reflects subclinical cardiac remodeling, inflammation and extracellular matrix changes. *PLoS One*. 2012;7(11):e49259. doi: 10.1371/journal.pone.0049259.
- 262) Pauriah M, Khan F, Lim KT, Elder DH, Godfrey V, Kennedy G et al. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123:307-312.

- 263) Tehrani MD, Seto HA. Third universal definition of myocardial infarction: Update, caveats, differential diagnoses. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(12):777-786.
- 264) Tate S, Griem A, Durbin-Johnson B, Watt C, Schaefer S. Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Biomed Res*. 2014;28(4):255-261.
- 265) Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van pelt LJ, Kootstra JE et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2272-2281.
- 266) Genovese F, Manresa AA, Leeming JD, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014;7(1):4.doi:10.1186/1755-1536-7-4.
- 267) Andersen-Kyhse J, Schmidt C, Nordin G, Andersen B, Ehle-Nilsson P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1994;40:1921-1926.
- 268) Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *E Heart J*. 2010;31:2791-2798.
- 269) Carrasco-Sanchez FJ, Galisteo-Almeda L, Paez-Rubio I, Martiney-Marcos FJ, Camacho-Vazquez C, Ruiz-Frutos C, Pujol-DE La Liave E. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2011;17(1):31-38.
- 270) Lee M, Saver LJ, Huang H-W, Chow J, Chang K-H, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:675-683.
- 271) Keller Ch, Katz R, Cushman M, Fried FL, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2009; 9:2-8.
- 272) Ericsson P, Deguch H, Samnegard A, Lundman P, Boquist S, Tornvall P et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:551-557.

- 273) Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, Lemos de AJ et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2009;2:98-104.
- 274) Pontemoli R. Microalbuminuria in essential hypertension—its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;1:2113-15.
- 275) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850-2870.
- 276) Pontemoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A Berruti V et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:430-438.
- 277) Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982;1:1430-1432.
- 278) Bigazzi R, Bianchi S, Baladari D, Campese CM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1325-1333.
- 279) Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Jensen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898-903.
- 280) Jager A, Kostence PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 1999;19:617-624.
- 281) Torres Rosa T, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens.* 2000;1:645-654.
- 282) De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110(8):921-927.
- 283) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-1536.

- 284) Pontemoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicolella C, Berruti V et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens.* 1999;17:993-1000.
- 285) Blecker S, Matsushita K, Kottgen A, Loehr LR, Beroni AG, Boulware LE et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:47-55.
- 286) Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:806-812.
- 287) Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic Impact of Subclinical Microalbuminuria in Patients With Chronic Heart Failure-Report From the CHART-2 Study-. *Circ J.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0787>.
- 288) Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519-526.
- 289) Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006; 69(11):2057-2063.
- 290) Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE et al. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int.* 2002;62:963-970.
- 291) Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 1998;47:793-800.
- 292) Chen J, Munther P, Ham LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 167-174.
- 293) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-689.
- 294) Gavin JB, Maxwell L, Edgar SG. Microvascular involvement in cardiac pathology. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:2531-2540.
- 295) Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia.* 1989;32:219-226.
- 296) Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988;1:335-347.

- 297) Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(5):1444-1452.
- 298) Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3851-3853.
- 299) Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanism. *Heart Fail Rev.* 2011;16(6):603-607.
- 300) Rossert JA, Fouqueray B, Boffa J. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(Suppl 2):173-177.
- 301) Kim EJ, Verhaar MC, Cramer MJM, van der Putten K, Gaillard CAJM, Doevendans PA, Koomans HA, Joles JA, Braam B. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291:F932-F944.
- 302) 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):485-493.
- 303) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press.* 2005;28:41-47.
- 304) Kazory A, Ross EA. Anemia: The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(8):639-647.
- 305) Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev.* 2008;13(4):379-386.
- 306) Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transpl.* 2003;18(Suppl 8):7-12.
- 307) Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspa MA, Covic A. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif.* 2010;30:288-295.
- 308) Pašalić D, Marinković N, Turković-Feher L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders- facts and controversies. *Biochem Med.* 2012;22(1):63-75.
- 309) Zhang W-J, Frei B. A different view on human albumin. *Cardiovasc Res.* 2003;58:723-724.

- 310) Visser M, Kritchevsky BS, Newman BA, Goodpater BH, Tyllavsky FA, Nevitt MC et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:531-537.
- 311) Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison C. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2002;106:2919-2924.
- 312) Hostmark AT. Serum albumin and prevalence of coronary heart disease: A population-based, cross sectional study. *Norsk Epidemiolog.* 2003.13(1):107-113.
- 313) Kuller LH, Eichner EJ, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol.* 1991;134:1266-1277.
- 314) Schalk BWM, Visser M, Bremmer MA, Penninx BWJH, Bouter LM, Deeg DJH. Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol.* 2006;164:969-977.
- 315) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent MG, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:728-736.
- 316) Trejo-Valdespino A, Tejeda-Orea A, Martinez-Castillo L, Davis-Keirns C, Orozco-Mont Anez A, Suarez-Ortiz G et al. Low albumin levels and high impedance ratio as risk factors for worsening kidney function during hospitalisation of decompensated heart failure patients. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):113-117.
- 317) Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2005;149:200-207.
- 318) Ledwozyw A, Michalak J, Stepień A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 1986;155(3):275-283.
- 319) Zerneck A, Weber C. Improving the treatment of atherosclerosis by linking anti-inflammatory and lipid modulating strategies. *Heart* 2012;98(21):1600-1606.
- 320) Vaziri ND, Khan M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:920-925.
- 321) Oda H, Keane FW. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int.* 1999;56 (Suppl 71):2-5.

- 322) Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J* 2008;22(10):3595-3606.
- 323) Rosenson SR, Stafforini MD. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1767-1782.
- 324) Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 194910.
- 325) Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease: what are the practical implications? *Blood Purif.* 2009;27(1):86-91.
- 326) Roberts BH. How to approach dyslipidemia in the primary prevention setting: are statins overused? *JACC My CardioSource.* 2014; ldl.cardiosource.org
- 327) Zoungas S, Curtis AJ, Mc Neil JJ, Tonkin AM. Treatment of dyslipidemia and cardiovascular outcomes: the journey so far—is this the end for statins? *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):192-205. doi: 10.1038/clpt.2014.86.
- 328) KDIGO Guideline for Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl 113.
- 329) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112:2627-2633
- 330) Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012;220:310-318.
- 331) Six I, Maizel J, Barreto FC et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uremic state. *Cardiovasc Res.* 2012;96:130-139.
- 332) Bureger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:85-99.
- 333) Flood EC, Hajar KA. The annexin A2 system and vascular homeostasis. *Vascul Pharmacol.* 2011;54:59-67.
- 334) Jung HH, Ma KR, Han H. Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcifications in asymptomatic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3117-3123.

- 335) Dhingra R, Sulliva LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM., et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167:879-885.
- 336) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520-528.
- 337) Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, Hegarty J, New J, O'Donoghue DJ, Middleton RJ, Karla PhA. Serum Phosphate and Mortality in patients with Chronic kidney Disease. *Clin J Am Soc nephrol.* 2010;5(12):2251-2257.
- 338) Olsson H, Qureshi AR, Miyamoto T, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Relation between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in incident dialysis patients: Are gender and cardiovascular disease confounding the relationship? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3033-3038.
- 339) Jung HH, Kim WS, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1915-1920.
- 340) Haas MH. The risk of death in patients with a high coronary calcification score: does it include predialysis patients? *Kidney Int.* 2010;77:1057-1059.
- 341) Rothenbacher D, Müller-Schölze S, Herder Ch, Koenig W, Kolb H. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:194-199.
- 342) Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart disease: Do antioxidants Have a Role in Treatment and /or Prevention? *Int J Inflam.* 2011;2011:514623. doi: 10.4061/2011/514623.
- 343) Laakso J. Xanthine oxidoreductase in essential hypertension and metabolic syndrome. 2009. (dissertation) University Helsinki. The Faculty of Medicine.
- 344) Kamekura K, Matsunaga T, Abe N et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease: possible role for left ventricular remodeling. *Eur Heart J.* 2003;24:2180-2185.
- 345) Cantu-Medellín N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biology.* 2013;1:353-358.
- 346) Farre AL, Casado S. Heart failure redox alterations and endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001;38:1400-1405.

- 347) Keith M, Geramnyegan A, Sole MJ et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1352-1356
- 348) Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Batek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005;149(1):83-87.
- 349) Zhou Q, Wu S, Jiang J, Tian J, Chen J, Zu X et al. Accumulation of circulating advanced oxidation protein products is an independent risk factor for ischaemic heart disease in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology*. 2012;17:642-649.
- 350) Tate S, Griem A, Durbin-Johnson B, Watt C, Schaefer S. Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Biomed Res*. 2014;28(4):255-261.
- 351) Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation endproducts and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2002;51:597-604.
- 352) Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner H, Koenig W. Physical activity, coronary heart disease and inflammatory response. *Arch Int Med*. 2003;163:1200-1205.
- 353) Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int*. 2006;10(1):1-7.
- 354) Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Riyvi I. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):987-990.
- 355) Palidori MC, Savino K, Alunni G et al. Plasma lipophilic antioxidants and malonaldehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity. *Free Radic Biol Med*. 2002;32:148-152.
- 356) Li G, Yaqin Ch, Hui H, Li L, Xiaofei H, Jun W et al. Association between age-related decline of kidney function and plasma malondialdehyde. *Rejuvenation Res*. 2012;15(3):257-264.
- 357) Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt VD, Reaveley DA et al. Effect of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2619-2624
- 358) Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:858-865.

- 359) Houston M, Estevez A, Chumley P et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem.* 1999;274:4985-4994.
- 360) Timoteo TA, Lousinha A, Labandeiro J, Miranda F, Papoila AL, Oliveira JA et al. Serum uric acid: a forgotten prognostic marker in acute coronary syndrome? *Eur Heart J.* 2013;2(1):44-52.
- 361) Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al. Allopurinol improves myocardia efficiency in aptients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2407-2411.
- 362) Baldus S, Koster R, Chumely P et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med.* 2005;39:1184-1190.
- 363) Hare JM, Mangal B, BrownJ etal. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic HF. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2301-2309.
- 364) Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dzsfunction, inflammation and vascular disease. *Semin Nephrol.* 2005;25:39-42.
- 365) Paravicini TM, Rhian MT. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2006;71: 247-258.
- 366) Laakso J. Xanthine oxidoreductase in essential hypertension and metabolic syndrome- experimental studies on rodent models. Academic Dissertation. Faculty of Medicine, University of Helsinki, 2009.
- 367) Racasan S, Turkustra E, Joles JA, Koomans HA, Braam B. Hypoxanthine plus xanthine oxidase causes profound natriuresis without affecting renal blood flow autoregulation. *Kidney Int.* 2003;64:226-231.
- 368) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progresion of renal disease through its ability to lower uric acid level. *Am J Kideny Dis.* 2006;47: 51-59.
- 369) Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006; 58:87-114.
- 370) Hajjar RJ, Leopold JA. Xanthine oxidase inhibition and heart failure: novel therapeutic strategy for ventricular disfunction? *Circ Res.* 2006;98:169-171.
- 371) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovasular disease in essential hypertension: the PUMA Study. *Hypertension.* 2000;36:1072-1078.

- 372) Lehto S, Niskanen L, Ronnnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29:635-639.
- 373) Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero J, Heimbürger O, Barany P, Axelsson J et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:761-771.
- 374) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
- 375) Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol*. 2001;2:108-115.
- 376) Neumann F-J, Ott I, Marx N et al. Effect of human recombinant interleucine-6 and interleucine-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3399-3405.
- 377) Damas KJ, Gullestad L, Ueland Th, Solum ON, Simonsen S, Frøland SS et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure-possible of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res*. 2000;45:428-436.
- 378) Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):879-884.
- 379) Liao Z-H, Cheng X. Autoimmunity in myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;112:21-26.
- 380) Correia LCL, Andrade BB, Borges MV, Clarencio J, Bittencourt AP, Freitas R et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Clinica Chim Acta*. 2010;411:540-545.
- 381) Bek EL, McMillen MA, Scott P, Angus LDG, Shafat GW. The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats. *Clin Sci*. 2002;103(48):424S-429S.
- 382) Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds SR, Yung LJ, Schonbeck U. Expression of Interleukin (IL)-18 and Functional IL-18 Receptor on Human Vascular Endothelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages. *J Exp. Med*. 2002; 245-257.
- 383) Huseynova GR, Azizova IG, Efendiyev MA. Quantitative changes in serum IL-8, TNF- α and TGF- β^1 levels depending on compensation stage in type 2 diabetic patients. *Int J Diabetes & Metabolism*. 2009;17:59-62.
- 384) Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos AD. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2009;84:353-60.
- 385) Boor P, Šebekova K, Ostendorf T, Floege J. Treatment targets in renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3391-3407.

- 386) Lee HS, Jeong MH, Bae RH, Jeong SJ, Jang JY, LIM JY et al. Circulating levels of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in patients with carotid stenosis. *J Korean Med Sci.* 2001;16:198-203.
- 387) Ray KK, Cannon Ch P, Cairns R, Morrow AD, Rifai N, Kirtane AJ, McCabe HC et al. Relationship between uncontrolled risk factors and c-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1417-1424.
- 388) Ridker PM, Morrow DA, Rose LM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1644-1648.
- 389) Meier van der IM, Maat de MMP, Kiliaan JA, Kuip van der DAM, Hofman A, Witteman MCJ. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction. *Arch Intern Med.* 2003;163:1323-1328.
- 390) Liuzzo G, Biasucci L, Galimore J, Grillo R, Rebuszi A, Pepys M et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-424.
- 391) Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storror AB et al. National Academy of Clinical Biochemistry practice guidelines: clinical characteristics and utilisation of biomarkers chemistry practice guidelines: clinical characteristics and utilisation of biomarkers in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2007;53:552-574.
- 392) Galvani M, Ferrini D, Ghezzi F, Ottani F. Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. *Clin Chim Acta.* 2001;311:9-17
- 393) Jiang Q, Gingles NA, Olivier MA, Miles LA, Parmer JR. The anti-fibrinolytic SERPIN, plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1), is targeted to and released from catecholamine storage vesicles. *Blood.* 2011;117:7155-7163.
- 394) Xu Z, Francis J, Ploplis C, Ploplis VA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is cardioprotective in mice by maintaining microvascular integrity and cardiac architecture. *Blood.* 2010;115:2038-2204.
- 395) Ridker MP, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis ES, Miles S et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1959-1965.
- 396) Sharony R, Yu PJ, Park J, Galloway CA, Mignatti P, Pintucci G. Protein targets of inflammatory serine proteases and cardiovascular disease. *J Inflamm.* 2010;7:2-17.

- 397) Lindsey A, Parmer M, Pamer JR. PAI-1: Cardiac friend or foe. *Blood*. 2010;115:1862-1863.
- 398) Pretorius M, Donahue BS, Yu Ch, Greelish PJ, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007;116(Suppl 1):1-7.
- 399) Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M et al. *BMC Surgery*. 2010;10:26-35.
- 400) Devaraj S, Xy ZD, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404.
- 401) Zeisberg M, Neilson G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1819-1834.
- 402) Ichimura A, Matsumoto S, Suzuki S, Dan T, Yamaki S, Sato Y et al. A small molecule inhibitor to plasminogen activator inhibitor 1 inhibits macrophage migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:935-942.
- 403) Fogo AB. Renal fibrosis: not just PAI-1 in the sky. *J Clin Invest*. 2003;112:326-328.

BIOGRAFIJA AUTORA

Danijela Tasić (rođena Živković) magistar iz oblasti nefrologije, rođena je u Nišu 15.08.1966. godine. Osnovnu školu „Edvard Kardelj“ i gimnaziju „Svetozar Marković“ završila je u Nišu kao nosilac Vukove diplome i učenik generacije. Medicinski fakultet završila je 1992. godine sa prosečnom ocenom 8,33. Nakon obavljenog lekarskog staža na klinikama i institutima u Kliničkom centru Niš i položenog stručnog ispita 1993. godine pred komisijom Ministrastva za zdravlje, zasnovala radni odnos na Institutu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra u Nišu iste godine. Specijalizaciju iz interne medicine završila je 2003. godine sa odličnom ocenom na Medicinskom fakultetu u Nišu. Magistarsku tezu pod naslovom „Procena adekvatnosti peritoneumske dijalize“ je odbranila 2007. godine. U okviru subspecijalističkog staža iz oblasti nefrologije provela je tri meseca na Klinici za nefrologiju KC Srbije. Trenutno je pred odbranom subspecijalističkog rada pod nazivom „Stepen bubrežne funkcije i preživljavanje kod pacijenata sa akutnim oštećenjem bubrega“. Autor je brojnih radova prezentovanih na domaćim i međunarodnim kongresima i više radova publikovanih u časopisima različite kategorizacije. Član je lekarske komore Srbije, Udruženja nefrologa Srbije, Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju ERA-EDTA, Evropskog udruženja kardionefrologa ECNA, Evropskog udruženja za hipertenziju ISH.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

КЛИНИЧКИ МОДАЛИТЕТИ КАРДИОРЕНАЛНОГ СИНДРОМА

И ЗНАЧАЈ ПОЈЕДИНИХ БИОМАРКЕРА У ЊИХОВОЈ ПРОЦЕНИ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 11. 02. 2015.

Аутор дисертације: Данијела Д. Тасић

Потпис докторанда:

Данијела Тасић



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Данијела Д. Тасић
Студијски програм: ДАС – Клиничка медицина
Наслов рада: КЛИНИЧКИ МОДАЛИТЕТИ КАРДИОРЕНАЛНОГ СИНДРОМА
И ЗНАЧАЈ ПОЈЕДИНИХ БИОМАРКЕРА У ЊИХОВОЈ ПРОЦЕНИ
Ментор: проф. др Соња Раденковић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 11. 02. 2015.

Аутор дисертације: Данијела Д. Тасић

Потпис докторанда:

Данијела Тасић



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

КЛИНИЧКИ МОДАЛИТЕТИ КАРДИОРЕНАЛНОГ СИНДРОМА

И ЗНАЧАЈ ПОЈЕДИНИХ БИОМАРКЕРА У ЊИХОВОЈ ПРОЦЕНИ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
- ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 11. 02. 2015.

Аутор дисертације: Данијела Д. Тасић

Потпис докторанда:

Данијела Тасић